



# Diabetes tras el Trasplante Renal

Armando Torres Ramírez<sup>a</sup>, Ana Elena Rodríguez Rodríguez<sup>a</sup>, Esteban Porrini<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Nefrología, Hospital Universitario de Canarias, Universidad de La Laguna, Santa Cruz de Tenerife

Fecha actualización: 17/04/2020

TEXTO COMPLETO

INDICE

1. Definición y criterios diagnósticos
2. Incidencia
3. Factores de riesgo:
  - 3.1 Factores de riesgo pretrasplante
  - 3.2 Inmunosupresión y riesgo de DMPT
  - 3.3 Otros factores de riesgo relacionados con el trasplante
4. Patogénesis
5. Diabetes postrasplante y resultados del trasplante renal
6. Prevención
  - 6.1 Identificación de los pacientes de riesgo en lista de espera
  - 6.2 Prevención tras el Trasplante Renal

Adaptación de la Inmunosupresión

Detección de la hiperglucemia

Reducción de glucotoxicidad de la célula beta.

Detección y control de la prediabetes

## 7. Tratamiento

7.1 Hiperglucemia precoz

7.2 Hiperglucemia de las primeras 12 semanas

7.3 Hiperglucemia después del tercer mes

7.4 Agentes hipoglucemiantes

7.5 Manejo de las comorbilidades

7.6 Manejo de la Prediabetes

## ABREVIATURAS:

DMPT: Diabetes postrasplante renal

TR: Trasplante renal

ADA: American Diabetes Association

SOG: Sobrecarga oral de glucosa

CsA: Ciclosporina A

mTOR: Mammalian target of rapamycin.

CMV: Citomegalovirus

MMF: Micofenolato mofetil.

MTF: Metformina

SU: Sulfonilureas

TZD: Tiazolidindionas

iDPP-4: Inhibidores de DPP-4

arGLP-1: Agonistas del receptor de GLP-1

iSGLT2: Inhibidores del co-transporte sodio-glucosa.

## 1. DEFINICIÓN Y CRITERIOS DIAGNÓSTICOS.

Se entiende por Diabetes postrasplante RENAL aquella que es “diagnosticada” tras el trasplante renal (TR). Sin embargo, entre un 5-8% de los pacientes en lista de espera para TR, sin Diabetes conocida, tiene una diabetes desenmascarada con una sobrecarga oral de glucosa [1]. Por esta razón el Documento de Consenso Internacional recomienda utilizar el término Diabetes postrasplante renal (DMPT) en lugar de Diabetes de novo [2]. Adicionalmente, recomienda no establecer un diagnóstico de DMPT basado en hiperglucemias detectadas en los primeros 45 días, generalmente transitorias, y asociadas a una mayor exposición a los inmunosupresores, infecciones, o tratamiento del rechazo agudo. Finalmente, también existe consenso en utilizar los criterios de la Sociedad Americana de Diabetes (ADA) para definir las distintas alteraciones del metabolismo de la glucosa postrasplante (Tabla 1) [2] [3]. La única excepción es el criterio de la HbA1c que se ve modificada por la anemia, disfunción renal, y por el uso de agentes estimuladores de la eritropoyesis. Por esta razón no debe usarse como criterio para el despistaje diagnóstico al menos hasta 6-12 meses del TR [2].

## 2. INCIDENCIA

Esta ha quedado bien establecida en un estudio multicéntrico español que incluyó más de 600 pacientes. Se realizó una sobrecarga oral de glucosa (SOG) a los 3 y 12 meses postrasplante, y luego anualmente [4]. La incidencia de DMPT mostró un pico inicial a los 3 meses afectando al 28% de los receptores. Posteriormente, y coincidiendo con la reducción de la inmunosupresión, revierte espontáneamente en el 31% de los casos. Finalmente, existe un segundo incremento tardío de tal manera que el 30% de los receptores muestra DMPT a los 3 años (Figura 1). A esto se añade un 19% de pacientes con intolerancia a la glucosa [4]. En conjunto, el 50% de los receptores de un TR muestra algún trastorno del metabolismo de la glucosa a los 3 años [4].

## 3. FACTORES DE RIESGO.

### 3.1 Factores de riesgo pretrasplante.

Los factores más importantes de riesgo de DMPT antes del TR son comunes a los de la Diabetes tipo 2: edad, sobrepeso/obesidad central, historia familiar de diabetes, hipertrigliceridemia, glucemia basal alterada, síndrome metabólico, infección por virus de la hepatitis C, y la raza (negra e hispana) [1]. El riesgo se incrementa a medida que lo hace el número de factores de riesgo [5]. Así mismo, la intolerancia a la glucosa en lista de espera, detectable mediante una SOG, multiplica por 2.5 el riesgo de DMPT [6]. También se ha podido asociar el desarrollo de DMPT a polimorfismos de ciertos genes que predisponen a la Diabetes tipo 2 (1), y a la poliquistosis renal como enfermedad de base [7].

### 3.2. Inmunosupresión y riesgo de DMPT.

Se estima que la inmunosupresión explica el 75% del riesgo de desarrollar DMPT [8]. Por tanto, es un factor modificable de importancia para la prevención de la DMPT, siempre que no se incremente el riesgo de rechazo agudo.

Los glucocorticoides inducen resistencia periférica y hepática a la insulina [1] por lo que, en general, una exposición reducida a los mismos es una estrategia útil para prevenir la DMPT. Esto se ha demostrado en la clínica pues una reducción de la dosis de prednisolona de 10 mg/día a 5 mg/día, mejora la sensibilidad a la insulina (medida con el clamp hiperinsulinémico-euglucémico). Sin embargo, su retirada no produjo una mejora adicional en la sensibilidad a la insulina [9]. Esto puede explicar los resultados dispares obtenidos con el efecto de la supresión total de los corticosteroides sobre el metabolismo de la glucosa tras el TR.

Tanto in vitro como in vivo, los fármacos anticalcineurícos, Ciclosporina (CsA) y Tacrolimus, han demostrado ser potencialmente diabetógenos [10]. De hecho, la inhibición de la calcineurina evita la traslocación de NFAT (Nuclear Factor of Activated T cells) al núcleo de la célula beta, resultando en una inhibición de la transcripción del gen de la insulina y de otros relacionados con la proliferación celular [11]. En el primer ensayo clínico randomizado que comparó el efecto de CsA y tacrolimus sobre la incidencia de DMPT, se observó que el tratamiento con hipoglicemiantes fue más frecuente en el brazo de tacrolimus (16.8% vs 8.9) [12]. Algo similar se ha observado en ensayos posteriores como el Symphony, aunque la DMPT no era un objetivo primario del estudio [13]. Esto hizo sospechar que tacrolimus tiene efectos tóxicos sobre la célula beta independientemente de su efecto

inhibidor de la calcineurina. Posteriormente, Porrini y col en un estudio retrospectivo observaron que el exceso de DMPT con tacrolimus frente a CsA ocurre en pacientes con un fenotipo de insulinoresistencia antes del TR (hipertrigliceridemia >200 mg/dl) [14]. Esto pudo corroborarse en un estudio experimental que comparó los efectos de tacrolimus y CsA en ratas Zucker delgadas insulinosensibles, u obesas con resistencia a la insulina y síndrome metabólico [10] [15]. En las ratas delgadas la administración de CsA o tacrolimus durante 11 días, no indujo modificaciones de la glucemia. En cambio, en las ratas obesas tacrolimus indujo diabetes en el 100% de los animales, y la CsA en el 40% [15]. Estudios in vitro posteriores demostraron que tacrolimus exacerba a nivel del núcleo de la célula beta, los cambios moleculares inducidos por la glucolipototoxicidad inherente a la resistencia a la insulina, haciendo así disminuir su secreción. Estos efectos de tacrolimus son reversibles y mejoran con la sustitución de tacrolimus por CsA [16].

Tacrolimus tiene una estructura química similar a rapamicina, y ambas comparten la misma inmunofilina (FKBP10). Recientemente se ha demostrado que tacrolimus tiene además un efecto inhibitorio sobre la vía mTOR, pero solo cuando ésta ha sido previamente estimulada por glucolipototoxicidad. Por tanto, la inhibición de mTOR puede ser un mecanismo adicional de daño a la célula beta inducido por tacrolimus en situaciones de resistencia a la insulina [17].

Los inhibidores de mTOR (rapamicina y everolimus) también se han asociado al desarrollo de alteraciones del metabolismo de la glucosa postrasplante renal [1], especialmente cuando se asocian a anticalcineurínicos [18]. Un estudio experimental ha demostrado que sirolimus reduce la proliferación de la célula beta, así como la producción y secreción de insulina, en situaciones de mayor demanda de insulina como en la insulinoresistencia [19]. Los efectos de una exposición reducida a tacrolimus y everolimus, como la utilizada en el ensayo TRANSFORM [20] sobre la incidencia de DMPT en pacientes con fenotipo de insulinoresistencia aún no han sido descritos. Por último, el micofenolato, la azatioprina, y el belatacept no tienen efectos negativos sobre el metabolismo de la glucosa.

### 3.3. Otros factores de riesgo relacionados con el trasplante.

La hipomagnesemia en el primer mes postrasplante, un hallazgo frecuente con el uso de anticalcineurínicos, se ha asociado de manera independiente al desarrollo de DMPT [21]. También la DMPT es más frecuente en los pacientes con niveles de magnesio < 2 mg/dl antes del trasplante [22]. La hipomagnesemia reduce la sensibilidad a la insulina en la Diabetes tipo 2 y la suplementación de magnesio la mejora [23]. Sin embargo, la suplementación de magnesio en

pacientes con niveles de magnesio  $< 1.7$  mg/dl en las dos primeras semanas del TR, no mejoró la resistencia a la insulina ni los niveles de glucosa durante una SOG, con respecto al grupo control [24]. En receptores con hipomagnesemia persistente después de los 4 meses del trasplante, la suplementación de magnesio tampoco mejoró la glucemia, la HbA1c, ni la secreción o resistencia insulínica con respecto al grupo control [25]. Sin embargo, la hipomagnesemia persistente en cualquiera de los dos grupos durante el estudio, se asoció a una menor secreción de insulina así como intolerancia a la glucosa [25]. En resumen, estos estudios sugieren que la hipomagnesemia es más un marcador que una causa de DMPT aunque se requieren estudios donde el brazo de suplementación logre realmente normalizar los niveles de magnesio. Hasta entonces nosotros recomendamos medir los niveles de Mg en las primeras semanas del trasplante y corregir la hipomagnesemia con suplementos.

La infección por CMV (y probablemente otras infecciones víricas) también se ha asociado al desarrollo de DMPT pudiendo jugar un papel importante el estado proinflamatorio que genera [1]. La (Tabla 2) resume los factores de riesgo.

#### 4. PATOGÉNESIS.

El patrón del paciente en lista de espera de trasplante que va a desarrollar DMPT es típicamente el de un paciente con fenotipo de insulinoresistencia (edad  $> 45-50$  años, sobrepeso/obesidad central, hipertrigliceridemia, glucemia basal alterada o intolerancia a la glucosa, síndrome metabólico, o infección por virus de la hepatitis C) en el que, por efecto de la glucolipototoxicidad sobre la célula beta, la secreción de insulina no es proporcional a la resistencia periférica a la misma. Al exponer a este perfil de pacientes a los inmunosupresores, por un lado empeora la resistencia a la insulina por efecto de los glucocorticoides, y por otro disminuye su secreción por efecto de los anticalcineurínicos (especialmente por Tacrolimus) y por el estrés de la cirugía. La hiperglucemia resultante puede ejercer un efecto “glucotóxico” directo sobre la célula beta empeorando aún más la secreción de insulina. Por tanto, la DMPT puede ser considerada una forma acelerada de Diabetes tipo 2 (Figura 2).

#### 5. DMPT Y RESULTADOS DEL TRASPLANTE RENAL.

Diferentes estudios retrospectivos han demostrado que la DMPT es un factor de riesgo independiente de mortalidad de cualquier causa tras el TR [1] [26] [27] [28], aunque no de pérdida de injerto [29]. Un estudio prospectivo que incluyó más de 600 receptores de TR de 7 centros españoles, demostró que la DMPT diagnosticada al año del TR, duplicó el riesgo de eventos

cardiovasculares con respecto a la normoglucemia (HR 2.24; IC 95%: 1.11-4.52) tras ajustar por los diferentes factores de riesgo [30]. Además, este estudio demuestra por primera vez que los receptores diagnosticados de “prediabetes” al año del TR, definida como glucosa basal alterada o/y una SOG patológica, tuvieron un riesgo similar a los pacientes con DMPT (HR 2.11; IC 95%: 1.14-3.93) (Figura 3). La explicación de este hallazgo puede residir en que la prediabetes, un factor de riesgo cardiovascular reconocido, pasa desapercibida en la mayoría de los casos si no se realiza una SOG, no dando opción a las intervenciones necesarias. En suma, estos resultados demuestran que la prevención y el tratamiento de la prediabetes y de la DMPT son importantes para reducir el riesgo cardiovascular y mejorar la supervivencia después del TR.

## 6. PREVENCIÓN.

### 6.1 Identificación de los pacientes en riesgo en la lista de espera de trasplante.

En los pacientes con alguno de los factores de riesgo comunes a la Diabetes tipo 2 (Tabla 2), en especial cuando se acumulan más de uno, se recomienda realizar una SOG con el fin de detectar una diabetes no diagnosticada o una intolerancia a la glucosa. Esto permite, una vez realizado el TR, aplicar las medidas de prevención correspondientes. Además, aunque no existen estudios que demuestren que la intervención con medidas no farmacológicas y farmacológicas antes del TR implique una reducción del riesgo de DMPT, estas medidas mejoran la resistencia a la insulina y disminuyen la demanda a la misma, reduciendo los efectos deletéreos de los inmunosupresores.

### 6.2 Prevención tras el TR

#### 6.2.1 Adaptación de la inmunosupresión

Una vez que un paciente de riesgo llega al TR debe procurarse una inmunosupresión adaptada a reducir el riesgo de DMPT sin que implique un aumento del riesgo de rechazo agudo. En este sentido los resultados de un ensayo clínico multicéntrico español aportan información útil [8]. Se incluyeron 128 pacientes con TR de novo, de bajo riesgo inmunológico, aleatorizados a 3 brazos: a) Tacrolimus y micofenolato mofetil (MMF) con retirada rápida de corticosteroides en una semana; b) Tacrolimus y MMF con exposición reducida a corticosteroides (descenso rápido hasta llegar a los 5 mg/día de prednisona en la 5ª semana del TR, con la opción de supresión a partir del 6º mes); y c) Cislosporina A (CsA) y MMF con exposición reducida a corticosteroides. Los 3 brazos recibieron 2

dosis de basiliximab como inducción. Al año del TR la tasa más baja de DMPT se observó en el brazo de CsA (9.7%) pero a expensas de una mayor tasa de rechazo agudo (21%). Por otro lado, el brazo de Tacrolimus con retirada rápida de corticosteroides no ofreció ventajas con respecto al de Tacrolimus y minimización de corticosteroides en términos de incidencia al año de DMPT (37.8% vs 27.5%, respectivamente) o de rechazo agudo (11.4% vs 4.8%, respectivamente) [8]. En resumen, la inducción con basiliximab junto con Tacrolimus, MMF, y exposición reducida a corticosteroides, parece ser la pauta de inmunosupresión que aporta el mejor balance entre DMPT y rechazo agudo en pacientes identificados como de alto riesgo de DMPT, y bajo riesgo inmunológico.

### 6.2.2 Detección de la hiperglucemia

Los pacientes con mayor riesgo de DMPT se benefician de una mayor vigilancia y control de la glucemia durante la hospitalización y los tres primeros meses del trasplante. Una vez de alta de hospitalización se recomienda la automedida de la glucemia capilar vespertina pues el mayor efecto de los corticosteroides sobre la glucemia se observa a las 8-12 horas de su administración. Una glucemia capilar aleatoria vespertina  $\geq 200$  mg/dl es más sensible que la glucemia en ayunas para el diagnóstico de DMPT [31]. No se recomienda el uso de la HbA1c para el despistaje de la DMPT hasta que pasen 6-12 meses del trasplante por las razones ya comentadas.

### 6.2.3 Reducción de la “glucotoxicidad” de la célula beta

Se ha sugerido que la hiperglucemia, detectada con frecuencia durante la hospitalización del implante, puede por sí misma ser tóxica para la célula beta, y favorecer la aparición de DMPT. El control precoz de la glucemia con tratamiento insulínico podría permitir el “reposo” de la célula beta durante la primera semana, fase de más estrés del post-operatorio. Los resultados de un ensayo clínico aleatorizado y controlado que incluyó 104 pacientes sugiere que el control glucémico intensivo perioperatorio (glucemias diana de 70-110 mg/dl durante 3 días) puede ser incluso perjudicial asociándose a una mayor tasa de hipoglucemias y rechazo agudo a largo plazo, comparado con el estándar de práctica clínica (glucemia diana  $< 180$  mg/dl) [32]. Otro ensayo piloto comparó un grupo aleatorizado a recibir tratamiento insulínico intensivo (insulina NPH si la glucemia vespertina al tercer día era  $\geq 140$  mg/dl) con otro tratado según el estándar de práctica clínica. Los pacientes insulinizados inicialmente tuvieron una menor incidencia de DMPT al año pero más episodios de hipoglucemia [33]. Por tanto, y hasta que los resultados de la ampliación de este ensayo sean publicados, nosotros recomendamos durante la hospitalización del TR iniciar tratamiento con insulina rápida cuando la glucemia capilar es  $\geq 180$  mg/dl y en los pacientes de



riesgo cuando es  $\geq 160$  mg/dl.

#### 6.2.4 Detección y control de la prediabetes tras el TR

Finalmente, una SOG al año del TR puede ser una herramienta útil para capturar todo el espectro de pacientes con prediabetes (Tabla 1), realizar las intervenciones adecuadas, y reducir la enfermedad cardiovascular [30] [34].

### 7. TRATAMIENTO.

#### 7.1 Hiperglucemia precoz (durante el ingreso del implante):

En los pacientes que desarrollan hiperglucemia en los primeros días del TR es razonable comenzar tratamiento con insulina rápida cuando la glucemia capilar es  $\geq 180$  mg/dl como recomienda la ADA [35]. Como las consecuencias de la glucotoxicidad en para la célula beta pueden ser peores en los pacientes de riesgo, recomendamos comenzar la insulina cuando la glucemia capilar es  $\geq 160$  mg/dl. Con esta estrategia la mayoría de los pacientes van reduciendo sus glucemias y tras los primeros días del estrés de la cirugía no requieren insulina ni otros antidiabéticos. En otros pacientes el perfil de glucemia capilar permite disminuir las dosis de insulina recomendándose pasar a antidiabéticos orales cuando se requieran menos de 20 U de insulina al día. Finalmente, una proporción pequeña de pacientes requieren más 20 U de insulina al día y quedan insulinizados tras el alta del implante. En general, debe medirse la glucemia preprandial y el pico postprandial siendo las dianas de 80-130 mg/dl y  $< 180$  mg/dl, respectivamente. El ajuste más importante de la inmunosupresión en pacientes con factores de riesgo de DMPT y de bajo riesgo inmunológico, es el inicio de la reducción progresiva de los corticosteroides hasta alcanzar los 5 mg/día de prednisona a la 5ª semana del TR [8]. También es importante evitar niveles de tacrolimus que superen los 12 ng/ml.

#### 7.2 Hiperglucemia de las primeras 12 semanas:

En los pacientes detectados en la fase extrahospitalaria suele ser suficiente un tratamiento escalonado similar al de la Diabetes tipo 2, comenzando con cambios en el estilo de vida (dieta y actividad física) seguido por monoterapia oral, terapia oral combinada, e insulino terapia cuando no se alcanzan las dianas de glucemia. Cuando el paciente debuta con una descompensación debe iniciarse directamente la insulino terapia. En los pacientes de bajo riesgo inmunológico debe continuarse la reducción progresiva de los corticosteroides hasta alcanzar los 5 mg/día de prednisona a la 5ª semana del TR [8]. Se recomienda el autocontrol de la glucemia capilar y las

dianas pre y post-prandial son 80-130 mg/dl y < 180 mg/dl, respectivamente, como recomienda la ADA para la población general con Diabetes [3] [35]. En esta fase del TR no se recomienda utilizar la HbA1c, ni como despistaje de DMPT ni como diana terapéutica.

### 7.3 Hiperglucemia después del tercer mes:

En aproximadamente un 30% de los casos con hiperglucemia ésta es reversible de manera espontánea a medida que se reduce la inmunosupresión según el protocolo de cada centro [4]. En los pacientes que continúen con criterios de DMPT se debe continuar con el tratamiento escalonado, similar al de la Diabetes tipo 2, con las dianas de glucemia descritas. A partir de los 6-12 meses del TR debe determinarse la HbA1c cada 3 meses, siendo su diana < 7%. En los pacientes con comorbilidades o frágiles se debe ser menos estricto (HbA1c 7.5-8%) para evitar las hipoglucemias y el riesgo cardiovascular [35] [36].

Aquellos pacientes en los que a pesar del tratamiento escalonado no se logren las dianas del tratamiento, pueden beneficiarse de la conversión de tacrolimus a CsA, siempre que no sean de riesgo inmunológico. En un ensayo clínico randomizado de un año de duración, en pacientes con DMPT (tiempo postrasplante promedio de 2.5 años), se demostró que en el 34% de los casos randomizados a CsA revirtió la DMPT, frente al 10% de los que continuaron con tacrolimus [37]. Las cifras de HbA1c al final del estudio fueron de  $6 \pm 0.9\%$  y  $7.1 \pm 1.7\%$ , respectivamente ( $p=0.002$ ) [37].

### 7.4 Agentes hipoglucemiantes:

#### 7.4.1 Insulina

El tratamiento con insulina es necesario cuando existe un deterioro importante de su secreción. Puesto que los pacientes con DMPT muestran con frecuencia un pico de hiperglucemia por la tarde seguido por glucemias en ayunas normales, las insulinas de acción intermedia pueden ser más apropiadas al menos cuando se reciben dosis más elevadas de corticosteroides [36]. En los enfermos con enfermedad cardiovascular establecida, o frágiles, con riesgo de hipoglucemias, se recomienda la insulina glargina o degludec. La dosis calculada de insulina basal debe reducirse un 25% cuando el eGFR es de 15-60 ml/mn y del 50% cuando es < 15 ml/mn.

#### 7.4.2 Metformina (MTF)

La MTF, si no está contraindicada y es bien tolerada, sigue siendo el fármaco de elección para

iniciar el tratamiento de la Diabetes tipo 2 [3] [35] [36]. La MTF disminuye la producción hepática de glucosa y actúa en el intestino incrementando la utilización de la glucosa, la producción de GLP-1, y alterando favorablemente el microbioma [36]. La mejoría de la sensibilidad a la insulina y la ausencia de interacciones con los inmunosupresores la hacen un fármaco apropiado para el tratamiento de la DMPT. Sus mayores efectos secundarios son los digestivos que pueden sumarse a los del micofenolato mofetil, así como la acidosis láctica. La MTF es de eliminación renal y no debe utilizarse con filtrados inferiores a 30-40 ml/mn, o en los primeros meses del trasplante que pueden estar sujetos a cambios bruscos de la función renal. Se dispone de información insuficiente sobre la eficacia de la MTF en el trasplante renal. La dosis máxima de MTF no debe superar los 1000 mg/día cuando el filtrado es inferior a 40 ml/mn.

#### 7.4.3 Sulfonilureas (SU)

Las SU estimulan la secreción de insulina de manera independiente a los niveles de glucosa por lo que se asocian a una mayor incidencia de hipoglucemias. Estudios experimentales han mostrado además efectos nocivos sobre la célula beta. Las SU que no se acumulan con el deterioro de función renal son la glipizida y la glimepirida.

#### 7.4.4 Glinidas

Las glinidas también estimulan la secreción de insulina pero tienen una acción más corta que las SU. Pueden producir hipoglucemia pero con menor frecuencia que las SU. La repaglinida es una buena alternativa en el tratamiento de la DMPT pues es de eliminación principalmente hepática, ha demostrado ser eficaz en el control glucémico, y no interfiere con los inmunosupresores [38]. En los pacientes con filtrado  $\geq 40$  ml/mn no se precisan ajustes de dosis y se puede comenzar con 0.5 mg antes de cada comida. Existe poca información sobre repaglinida en pacientes con filtrados  $< 20$  ml/mn, y también hay que considerar que puede inducir aumento de peso.

#### 7.4.5 Tiazolidindionas (TZD)

Las TZD mejoran la sensibilidad hepática y periférica a la insulina, no necesitan ajuste de dosis en la insuficiencia renal, y no interfieren con el metabolismo de los inmunosupresores. Sin embargo, sus efectos secundarios como la retención hidrosalina y el riesgo de fracturas las hacen de poca utilidad para el tratamiento de la DMPT [36].

#### 7.4.6 Inhibidores de DPP-4 (iDPP-4)

A través de la inhibición de DPP-4, enzima responsable de la degradación de las incretinas (GLP-1 y

GIP), estos fármacos incrementan la secreción de insulina dependiente de glucosa. Excepto la Linagliptina, que es eliminada por vía biliar, los iDPP-4 son eliminados por el riñón y requieren ajuste de dosis con deterioros moderados severos de la función renal. Los iDPP-4 tienen un efecto neutro sobre los eventos CV, la insuficiencia cardíaca, y el peso, y no producen hipoglucemias. La Linagliptina ha demostrado reducir la progresión de la albuminuria [39].

Los iDPP-4 no tienen un efecto significativo sobre en el metabolismo de tacrolimus y los anti-mTOR, a excepción de la sitagliptina que incrementa los niveles de CsA y la vildagliptina que disminuye los de tacrolimus [40]. En estos casos deben vigilarse los niveles de anticalcineurínicos tras iniciar el tratamiento. En diferentes estudios la linagliptina, la sitagliptina, y la vildagliptina han demostrado reducciones de la glucemia en ayunas y postprandial, y de la HbA1c, en pacientes con DMPT [41] [42] [43]. Finalmente, una revisión sistemática y metaanálisis de cinco estudios en pacientes con DMPT demostró que los iDPP-4 tienen un efecto glicémico favorable en comparación con placebo u otros agentes hipoglucemiantes tras 6 meses de tratamiento [44].

#### 7.4.7 Nuevos tratamientos de la Diabetes tipo 2 en la DMPT:

##### Agonistas del receptor de GLP-1 (arGLP-1)

Estimulan la secreción de insulina mediada por glucosa, reducen el vaciamiento gástrico, disminuyen el apetito y el peso, y ejercen efectos protectores sobre la célula beta mejorando el control glucémico en la Diabetes tipo 2 [36]. Otro efecto beneficioso es la reducción de la tensión arterial. En la DMPT, además de un defecto de secreción de insulina, existe un defecto en la inhibición de la secreción de glucagón mediada por glucosa. Al mejorar ambos defectos, los ar-GLP-1 son un tratamiento atractivo para la DMPT [45]. Además, la Liraglutida y la Semaglutida han demostrado reducir los eventos cardiovasculares mayores y reducir la albuminuria en la Diabetes tipo 2 [36]. Los arGLP-1 tienen, sin embargo, un efecto neutro sobre las hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca. Aunque los arGLP-1 tienen un aclaramiento renal, la Liraglutida, Semaglutida, y Dulaglutida pueden utilizarse hasta un filtrado de 15 ml/mn. En España los arGLP-1 solo están financiados si el IMC es > 30 Kg/m<sup>2</sup>. La experiencia publicada en pacientes con DMPT es muy escasa limitándose a series cortas de casos [46] [47]. La Liraglutida no parece modificar los niveles de tacrolimus [47]. Hasta que no haya más información sobre la seguridad de los arGLP-1 en la DMPT su uso debe personalizarse, reservándose para pacientes con obesidad.

##### Inhibidores del cotransporte sodio-glucosa (iSGLT2)

Los iSGLT2 incrementan la excreción urinaria de glucosa y reducen la glucemia con una eficacia similar a otros hipoglucemiantes. De manera destacada reducen el peso, la tensión arterial, los eventos cardiovasculares, la muerte de cualquier causa, las hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca, y el riesgo de nefropatía. Se trata por tanto de un grupo de fármacos muy atractivo para el tratamiento de la DMPT. Aunque su efecto hipoglucemiante se reduce con filtrados  $30 \text{ ml/mn}$ , recibieron empaglifozina y 22 placebo, durante 24 semanas [50]. El grupo de empaglifozina mostró una mejoría del control glucémico y descenso de peso, sin cambios en el filtrado ni en los niveles de tacrolimus. Tampoco existieron diferencias en los efectos adversos aunque se trata de un estudio con un número de pacientes y seguimiento limitados. En el ámbito de pacientes inmunosuprimidos, debe tenerse especial cuidado con las infecciones genitales, cuyo riesgo se ve incrementado 3 veces con respecto al placebo en los pacientes tratados con iSGLT2 [51]. Hasta que no haya más información sobre la seguridad de estos fármacos en la DMPT su uso debe personalizarse.

Como información adicional, el perfil de los distintos fármacos hipoglucemiantes se resume en las Guías de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición [52]. Por último, en la (Figura 4) se muestra un algoritmo sobre el manejo de la hiperglucemia tras el TR.

#### 7.5 Manejo de las comorbilidades.

Al tratarse de una población con elevado riesgo cardiovascular, las comorbilidades y los factores de riesgo cardiovascular deben tratarse de manera agresiva. La educación diabetológica y los cambios en el estilo de vida propios de la diabetes de la población general son básicos, y se recomienda el uso de ácido acetilsalicílico como prevención primaria [36]. La dislipidemia debe tratarse para alcanzar una diana de LDL-c  $< 100 \text{ mg/dl}$  ó  $< 130 \text{ mg/dl}$  de no-HDL-colesterol mediante cambios en el estilo de vida, y estatinas o ezetimiba en caso de intolerancia. Aunque las estatinas tienen un efecto diabetógeno, los beneficios cardiovasculares exceden el riesgo de empeorar el metabolismo de la glucosa. La hipertrigliceridemia debe tratarse con ácidos omega y cambios de estilo de vida pues los fibratos pueden empeorar la función renal en pacientes con deterioro previo de la misma. La diana de tensión arterial debe ser  $\leq 130/80 \text{ mmHg}$  recomendándose en las primeras fases del trasplante los calcio-antagonistas. Una vez estabilizada la función renal, los IECA o ARA son muy eficaces especialmente en los pacientes con proteinuria, y además pueden reducir el riesgo de DMPT [53]. Las tiazidas y algunos betabloqueantes pueden incrementar el riesgo de DMPT. Sin embargo, los betabloqueantes con efecto vasodilatador, como el carvedilol, tienen un efecto neutro o incluso favorable sobre el metabolismo de la glucosa.

## 7.6 Manejo de la Prediabetes.

La “Prediabetes” detectada al año del trasplante es un factor de riesgo cardiovascular similar al de la propia DMPT (Figura 3). Por tanto, recomendamos el uso de una sobrecarga oral de glucosa en ese punto con el fin de captar los enfermos con intolerancia a la glucosa.

No existen estudios que demuestren cómo deben ser tratados estos pacientes. Recientemente se ha publicado el estudio CAVIAR, un estudio randomizado en el que se comparó una intervención consistente en cambios nutricionales y de la conducta, frente a estándar de práctica clínica [54]. Después de 6 meses no se observaron diferencias significativas en los distintos parámetros del metabolismo de la glucosa. La mayor limitación de este estudio es que solamente el 23% de los pacientes mostraba intolerancia a la glucosa al comienzo del mismo. En nuestro centro se desarrolla un estudio prospectivo utilizando una intervención estructurada de actividad física en pacientes diagnosticados de Prediabetes mediante SOG. Sus resultados pueden arrojar información de utilidad sobre la factibilidad y eficacia de esta intervención. Así mismo, también se ha analizado la factibilidad, seguridad y eficacia de la Metformina en pacientes con TR e intolerancia a la glucosa [55]. En este ensayo clínico piloto se incluyeron entre las 4 y 12 semanas postrasplante, 19 pacientes: 9 tratados con estándar de práctica clínica y 10 con estándar de práctica clínica más Metformina (500 mg/12h). No hubo diferencias en la tolerancia y tampoco hubo efectos adversos severos. El número de pacientes fue muy pequeño para obtener conclusiones sobre la eficacia [55]. Sin embargo, los fármacos más prometedores son los que ha demostrado efectos cardioprotectores como los iSGLT2 y los ar-GLP1, aunque aún no existen estudios disponibles. Hasta que se disponga de más información sobre el manejo de la Prediabetes postrasplante renal, recomendamos una intervención cardioprotectora intensiva multidiana con cambios en el estilo de vida y control de la hipertensión y dislipidemia.

---

## TABLAS

**TABLA 1. Definición de las alteraciones del metabolismo de la glucosa y su frecuencia [4] [30].**

SOG: Sobrecarga oral de glucosa.

Criterios Diagnósticos	Frecuencia
Diabetes Mellitus Postrasplante:	
▪ Glucemia en ayunas $\geq 126$ mg/dl en más de una ocasión	28% a los 3 meses
▪ Glucemia al azar $\geq 200$ mg/dl con síntomas	19% al año
▪ Glucemia a las 2 horas de una SOG $\geq 200$ mg/dl	30% a los 3 años
Intolerancia a la Glucosa:	
▪ Glucemia 2h tras test TOG $\geq 140$ y $< 200$ mg/dl	18% al año y 19% a 3 años
Glucemia basal alterada:	
Glucemia en ayunas $\geq 100$ y $< 126$ mg/dl	11% (aislada o combinada con intolerancia a la glucosa)
Síndrome Metabólico:	
Obesidad central, disminución de HDL-c, hipertrigliceridemia, glucemia basal alterada, hipertensión arterial (3 de 5 criterios)	38% a los 3 años

Tabla 1.

**TABLA 2. Factores de riesgo de Diabetes Postrasplante Renal.****\* Comunes a la Diabetes tipo 2.**

PRETRASPLANTE	POSTRASPLANTE
Edad*	Inmunosupresión:
Sobrepeso/Obesidad central*	▪ Dosis acumulada de corticosteroides
Historia familiar*	▪ Anticalcineurínicos (Tacrolimus > CsA)
Hipertrigliceridemia*	▪ Inhibidores mTOR.
Glucemia basal alterada*	Hipomagnesemia
Intolerancia a la glucosa*	Infección por CMV (otras infecciones)
Síndrome Metabólico*	
Infección por Virus C*	
Raza (negra, hispana)*	
Poliquistosis renal	
Hipomagnesemia	
Polimorfismos genéticos relacionados	

Tabla 2.

**Figura 1. Incidencia de Diabetes Postrasplante renal [4]**

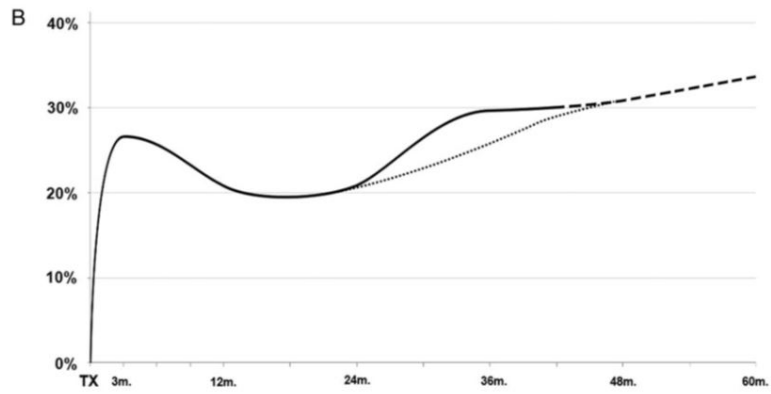


Figura 1.

**Figura 2. Patogénesis de la Diabetes Postrasplante Renal.**

ACN: Anticalineurínicos. Tacro: Tacrolimus; CsA: Ciclosporina A

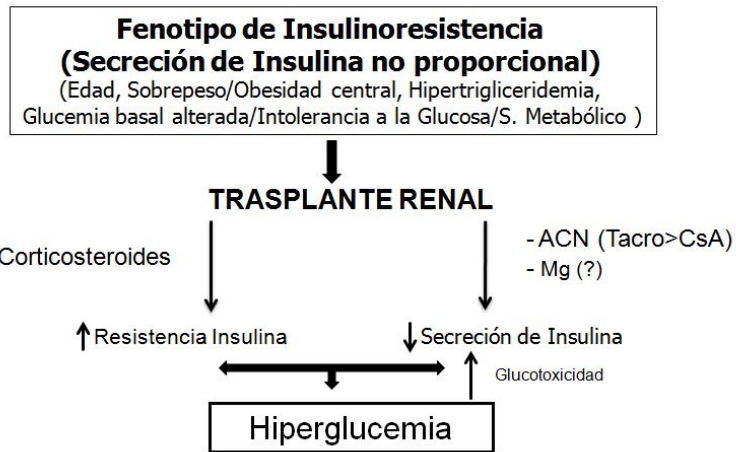


Figura 2.



**FIGURA 3. Tasa de eventos cardiovasculares en función de la situación del metabolismo de la glucosa al año del trasplante (sobrecarga oral de glucosa) [30]**

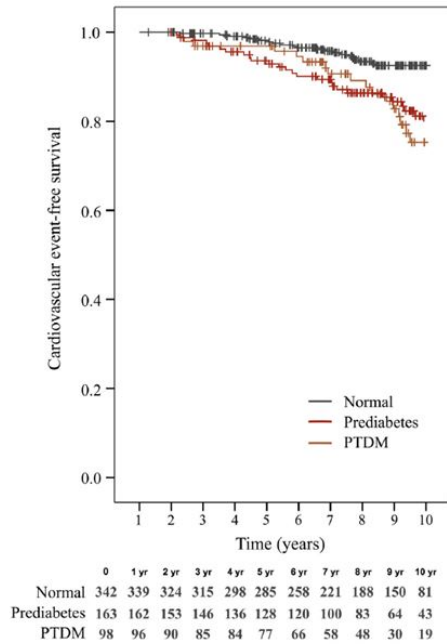


Figura 3.

**FIGURA 4: Algoritmo de manejo de la hiperglucemia y Diabetes post-trasplante renal.**

ADO: Antidiabéticos orales; ECV: Enfermedad Cardiovascular; IC: Insuficiencia Cardíaca. SOG: Sobrecarga oral de glucosa.

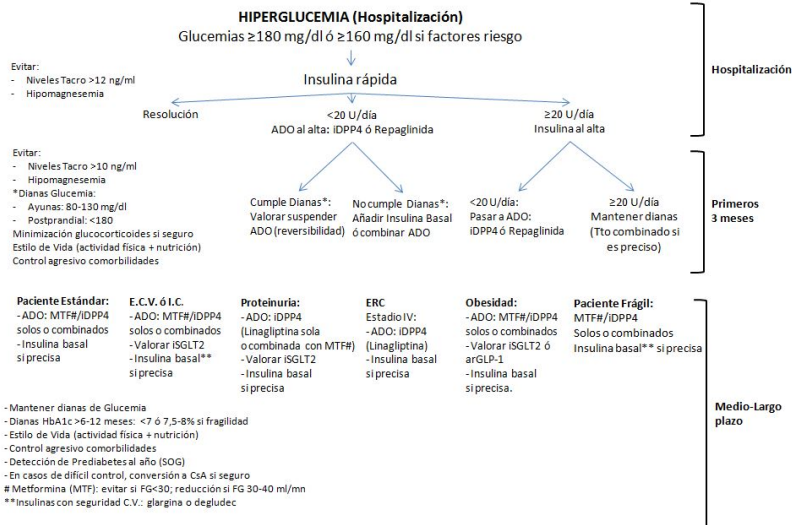


Figura 4.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Jenssen T, Hartmann A. Post-transplant diabetes mellitus in patients with solid organ transplants. Nat Rev Endocrinol. 2019 Mar;15(3):172-188. [Pubmed]
- Sharif A, Hecking M, de Vries AP, Porrini E, Hornum M, Rasoul-Rockenschaub S, Berlakovich G, Krebs M, Kautzky-Willer A, Schernthaner G, Marchetti P, Pacini G, Ojo A, Takahara S, Larsen JL, Budde K, Eller K, Pascual J, Jardine A, Bakker SJ, Valderhaug TG, Jenssen TG, Cohney S, Säemann MD. Proceedings

from an international consensus meeting on posttransplantation diabetes mellitus: recommendations and future directions. *Am J Transplant*. 2014 Sep;14(9):1992-2000.

3. American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes Care*. 2018 Jan;41(Suppl 1):S13-S27. [Pubmed]

4. Porrini EL, Díaz JM, Moreso F, Delgado Mallén PI, Silva Torres I, Ibernón M, Bayés-Genís B, Benitez-Ruiz R, Lampreabe I, Lauzurrica R, Osorio JM, Osuna A, Domínguez-Rollán R, Ruiz JC, Jiménez-Sosa A, González-Rinne A, Marrero-Miranda D, Macía M, García J, Torres A. Clinical evolution of post-transplant diabetes mellitus. *Nephrol Dial Transplant*. 2016 Mar;31(3):495-505. [Pubmed]

5. Chakkerá HA, Chang YH, Ayub A, Gonwa TA, Weil EJ, Knowler WC. Validation of a pretransplant risk score for new-onset diabetes after kidney transplantation. *Diabetes Care*. 2013 Oct;36(10):2881-6.

6. Caillard S, Eprinchard L, Perrin P, Braun L, Heibel F, Moreau F, Kessler L, Moulin B. Incidence and risk factors of glucose metabolism disorders in kidney transplant recipients: role of systematic screening by oral glucose tolerance test. *Transplantation*. 2011 Apr 15;91(7):757-64. [Pubmed]

7. Cheungpasitporn W, Thongprayoon C, Vijayvargiya P, Anthanont P, Erickson SB. The Risk for New-Onset Diabetes Mellitus after Kidney Transplantation in Patients with Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Can J Diabetes*. 2016 Dec;40(6):521-528. [Pubmed]

8. Torres A, Hernández D, Moreso F, Serón D, Burgos MD, Pallardó LM, Kanter J, Díaz Corte C, Rodríguez M, Diaz JM, Silva I, Valdes F, Fernández-Rivera C, Osuna A, Gracia Guindo MC, Gómez Alamillo C, Ruiz JC, Marrero Miranda D, Pérez-Tamajón L, Rodríguez A, González-Rinne A, Alvarez A, Perez-Carreño E, de la Vega Prieto MJ, Henriquez F, Gallego R, Salido E, Porrini E. Randomized Controlled Trial Assessing the Impact of Tacrolimus Versus Cyclosporine on the Incidence of Posttransplant Diabetes Mellitus. *Kidney Int Rep*. 2018 Jul 11;3(6):1304-1315.

9. Midtvedt K, Hjelmessaeth J, Hartmann A, Lund K, Paulsen D, Egeland T, Jenssen T. Insulin resistance after renal transplantation: the effect of steroid dose reduction and withdrawal. *J Am Soc Nephrol*. 2004 Dec;15(12):3233-9. [Pubmed]

10. Rodríguez-Rodríguez AE, Triñanes J, Velázquez-García S, Porrini E, Vega Prieto MJ, Diez Fuentes ML, Arevalo M, Salido Ruiz E, Torres A. The higher diabetogenic risk of tacrolimus depends on pre-existing insulin resistance. A study in obese and lean Zucker rats. *Am J Transplant*. 2013 Jul;13(7):1665-75. [Pubmed]

11. Heit JJ, Apelqvist AA, Gu X, Winslow MM, Neilson JR, Crabtree GR, Kim SK. Calcineurin/NFAT signalling regulates pancreatic beta-cell growth and function. *Nature*. 2006 Sep 21;443(7109):345-9. [Pubmed]

12. Vincenti F, Friman S, Scheuermann E, Rostaing L, Jenssen T, Campistol JM, Uchida K, Pescovitz MD, Marchetti P, Tuncer M, Citterio F, Wiecek A, Chadban S, El-Shahawy M, Budde K, Goto N; DIRECT (Diabetes Incidence after Renal Transplantation: Neoral C Monitoring Versus Tacrolimus) Investigators. Results of an international, randomized trial comparing glucose metabolism disorders and outcome with cyclosporine versus tacrolimus. *Am J Transplant*. 2007 Jun;7(6):1506-14. [Pubmed]

13. Ekberg H, Tedesco-Silva H, Demirbas A, Vítko S, Nashan B, Gürkan A, Margreiter R, Hugo C, Grinyó JM, Frei U, Vanrenterghem Y, Dalozé P, Halloran PF; ELITE-Symphony Study. Reduced exposure to calcineurin inhibitors in renal transplantation. *N Engl J Med*. 2007 Dec 20;357(25):2562-75. [Pubmed]

14. Porrini E, Delgado P, Alvarez A, Cobo M, Pérez L, González-Posada JM, Hortal L, Gallego R, García JJ, Checa M, Morales A, Salido E, Hernández D, Torres A. The combined effect of pre-transplant triglyceride levels and the type of calcineurin inhibitor in predicting the risk of new onset diabetes after renal

transplantation. *Nephrol Dial Transplant*. 2008 Apr;23(4):1436-41. [Pubmed]

15. Triñanes J, Rodriguez-Rodriguez AE, Brito-Casillas Y, Wagner A, De Vries APJ, Cuesto G, Acebes A, Salido E, Torres A, Porrini E. Deciphering Tacrolimus-Induced Toxicity in Pancreatic  $\beta$  Cells. *Am J Transplant*. 2017 Nov;17(11):2829-2840. [Pubmed]

16. Rodríguez-Rodríguez AE, Triñanes J, Porrini E, Velázquez-García S, Fumero C, Vega-Prieto MJ, Díez-Fuentes ML, Luis Lima S, Salido E, Torres A. Glucose homeostasis changes and pancreatic  $\beta$ -cell proliferation after switching to cyclosporin in tacrolimus-induced diabetes mellitus. *Nefrologia*. 2015;35(3):264-72.

17. Rodriguez-Rodriguez AE, Donate-Correa J, Rovira J, Cuesto G, Luis-Ravelo D, Fernandes MX, Acevedo-Arozena A, Diekmann F, Acebes A, Torres A, Porrini E. Inhibition of the mTOR pathway: A new mechanism of  $\beta$  cell toxicity induced by tacrolimus. *Am J Transplant*. 2019 Dec;19(12):3240-3249. [Pubmed]

18. Johnston, O., Rose, C. L., Webster, A. C., Gill, J. S.: Sirolimus is associated with new-onset diabetes in kidney transplant recipients. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2008 19,1411-1418.

19. Rovira J, Ramírez-Bajo MJ, Banon-Maneus E, Moya-Rull D, Ventura-Aguiar P, Hierro-Garcia N, Lazo-Rodriguez M, Revuelta I, Torres A, Oppenheimer F, Campistol JM, Diekmann F. mTOR Inhibition: Reduced Insulin Secretion and Sensitivity in a Rat Model of Metabolic Syndrome. *Transplant Direct*. 2016 Jan 22;2(2):e65.

20. Pascual J, Berger SP, Witzke O, Tedesco H, Mulgaonkar S, Qazi Y, Chadban S, Oppenheimer F, Sommerer C, Oberbauer R, Watarai Y, Legendre C, Citterio F, Henry M, Srinivas TR, Luo WL, Marti A, Bernhardt P, Vincenti F; TRANSFORM Investigators. Everolimus with Reduced Calcineurin Inhibitor Exposure in Renal Transplantation. *J Am Soc Nephrol*. 2018 Jul;29(7):1979-1991.

21. Van Laecke S, Van Biesen W, Verbeke F, De Bacquer D, Peeters P, Vanholder R. Posttransplantation hypomagnesemia and its relation with immunosuppression as predictors of new-onset diabetes after transplantation. *Am J Transplant*. 2009 Sep;9(9):2140-9. [Pubmed]

22. Augusto JF, Subra JF, Duvéau A, Rakotonjanahary J, Dussaussoy C, Picquet J, Croue A, Villemain F, Onno C, Sayegh J. Relation between pretransplant magnesemia and the risk of new onset diabetes after transplantation within the first year of kidney transplantation. *Transplantation*. 2014 Jun 15;97(11):1155-60. [Pubmed]

23. Song, Y., He, K., Levitan, E. B., Manson, J. E. & Liu, S. Effects of oral magnesium supplementation on glycaemic control in Type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized double-blind controlled trials. *Diabet. Med.* 2006 23, 1050-1056. 24. Van Laecke S, Nagler EV, Taes Y, Van Biesen W, Peeters P, Vanholder R. The effect of magnesium supplements on early post-transplantation glucose metabolism: a randomized controlled trial. *Transpl Int*. 2014 Sep;27(9):895-902. [Pubmed]

25. Van Laecke S, Caluwe R, Huybrechts I, Nagler EV, Vanholder R, Peeters P, Van Vlem B, Van Biesen W. Effect of Magnesium Supplements on Insulin Secretion After Kidney Transplantation: A Randomized Controlled Trial. *Ann Transplant*. 2017 Aug [Pubmed]

26. Eide IA, Halden TA, Hartmann A, Åsberg A, Dahle DO, Reisaeter AV, Jenssen T. Mortality risk in post-transplantation diabetes mellitus based on glucose and HbA1c diagnostic criteria. *Transpl Int*. 2016 May;29(5):568-78. [Pubmed]

27. Valderhaug TG, Hjelmæsæth J, Hartmann A, Røislien J, Bergrem HA, Leivestad T, Line PD, Jenssen T. The association of early post-transplant glucose levels with long-term mortality. *Diabetologia*. 2011 Jun;54(6):1341-9. [Pubmed]

28. Cosio, F. G. Kudva Y, van der Velde M, Larson TS, Textor SC, Griffin MD, Stegall MD. New onset

hyperglycemia and diabetes are associated with increased cardiovascular risk after kidney transplantation. *Kidney Int.* 2005 67, 2415-2421. [Pubmed]

29. Eide IA, Halden TAS, Hartmann A, Dahle DO, Åsberg A, Jenssen T. Associations Between Posttransplantation Diabetes Mellitus and Renal Graft Survival. *Transplantation.* 2017 Jun;101(6):1282-1289. [Pubmed]

30. Porrini E, Díaz JM, Moreso F, Lauzurrica R, Ibernón M, Torres IS, Ruiz RB, Rodríguez Rodríguez AE, Mallén PD, Bayés-Genís B, Gainza FJ, Osorio JM, Osuna A, Domínguez R, Ruiz JC, Sosa AJ, Rinne AG, Miranda DM, Macías M, Torres A. Prediabetes is a risk factor for cardiovascular disease following renal transplantation. *Kidney Int.* 2019 Dec;96(6):1374-1380. [Pubmed]

31. Yates CJ, Furlanos S, Colman PG, Cohney SJ. Screening for new-onset diabetes after kidney transplantation: limitations of fasting glucose and advantages of afternoon glucose and glycated hemoglobin. *Transplantation.* 2013 Oct 27;96(8):726-31. [Pubmed]

32. Hermayer KL, Egidi MF, Finch NJ, Baliga P, Lin A, Kettinger L, Biggins S, Carter RE. A randomized controlled trial to evaluate the effect of glycemic control on renal transplantation outcomes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012 Dec;97(12):4399-406. [Pubmed]

33. Hecking M, Haidinger M, Döller D, Werzowa J, Tura A, Zhang J, Tekoglu H, Pleiner J, Wrba T, Rasoul-Rockenschaub S, Mühlbacher F, Schmaldienst S, Druml W, Hörl WH, Krebs M, Wolzt M, Pacini G, Port FK, Säemann MD. Early basal insulin therapy decreases new-onset diabetes after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol.* 2012 Apr;23(4):739-49. [Pubmed]

34. Jenssen TG. Prediabetes after kidney transplantation-a reason to worry? *Kidney Int.* 2019 Dec;96(6):1280-1282. [Pubmed]

35. Association AD (2018) Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes Care* 41(Supplement 1):S1-S159

36. Conte C, Secchi A. Post-transplantation diabetes in kidney transplant recipients: an update on management and prevention. *Acta Diabetol.* 2018 55, 763-779. [Pubmed]

37. Wissing KM, Abramowicz D, Weekers L, Budde K, Rath T, Witzke O, Broeders N, Kianda M, Kuypers DRJ. Prospective randomized study of conversion from tacrolimus to cyclosporine A to improve glucose metabolism in patients with posttransplant diabetes mellitus after renal transplantation. *Am J Transplant.* 2018 Jul;18(7):1726-1734. [Pubmed]

38. Türk T, Pietruck F, Dolff S, Kribben A, Janssen OE, Mann K, Philipp T, Heemann U, Witzke O. Repaglinide in the management of new-onset diabetes mellitus after renal transplantation. *Am J Transplant.* 2006 Apr;6(4):842-6. [Pubmed]

39. Rosenstock J, Perkovic V, Johansen OE, Cooper ME, Kahn SE, Marx N, Alexander JH, Pencina M, Toto RD, Wanner C, Zinman B, Woerle HJ, Baanstra D, Pfarr E, Schnaidt S, Meinicke T, George JT, von Eynatten M, McGuire DK; CARMELINA Investigators. Effect of Linagliptin vs Placebo on Major Cardiovascular Events in Adults With Type 2 Diabetes and High Cardiovascular and Renal Risk: The CARMELINA Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2019 Jan 1;321(1):69-79. [Pubmed]

40. Vanhove T, Remijsen Q, Kuypers D, Gillard P. Drug-drug interactions between immunosuppressants and antidiabetic drugs in the treatment of post-transplant diabetes mellitus. *Transplant Rev (Orlando).* 2017 Apr;31(2):69-77. [Pubmed]

41. Sanyal D, Gupta S, Das P. A retrospective study evaluating efficacy and safety of linagliptin in treatment of NODAT (in renal transplant recipients) in a real world setting. *Indian J Endocrinol Metab.* 2013 Oct;17(Suppl 1):S203-5. [Pubmed]

42. Strøm Halden TA, Åsberg A, Vik K, Hartmann A, Jenssen T. Short-term efficacy and safety of sitagliptin treatment in long-term stable renal recipients with new-onset diabetes after transplantation. *Nephrol Dial Transplant*. 2014 Apr;29(4):926-33. [Pubmed]
43. Haidinger M, Werzowa J, Hecking M, Antlanger M, Stemer G, Pleiner J, Kopecky C, Kovarik JJ, Döller D, Pacini G, Säemann MD. Efficacy and safety of vildagliptin in new-onset diabetes after kidney transplantation--a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Transplant*. 2014 Jan;14(1):115-23.
44. Abdelaziz TS, Ali AY, Fatthy M. Efficacy and safety of Dipeptidyl Peptidase-4. Inhibitors in kidney transplant recipients with Post-transplant diabetes mellitus (PTDM)-a systematic review and Meta-Analysis. *Curr Diabetes Rev*. 2019 Mar 21. doi: 10.2174/1573399815666190321144310. [Pubmed]
45. Halden TA, Egeland EJ, Åsberg A, Hartmann A, Midtvedt K, Khiabani HZ, Holst JJ, Knop FK, Hornum M, Feldt-Rasmussen B, Jenssen T. GLP-1 Restores Altered Insulin and Glucagon Secretion in Posttransplantation Diabetes. *Diabetes Care*. 2016 Apr;39(4):617-24. [Pubmed]
46. Liou JH, Liu YM, Chen CH. Management of Diabetes Mellitus With Glucagonlike Peptide-1 Agonist Liraglutide in Renal Transplant Recipients: A Retrospective Study. *Transplant Proc*. 2018 Oct;50(8):2502-2505.
47. Pinelli NR, Patel A, Salinitri FD. Coadministration of liraglutide with tacrolimus in kidney transplant recipients: a case series. *Diabetes Care*. 2013 Oct;36(10):e171-2. [Pubmed]
48. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, Fitchett D, von Eynatten M, Mattheus M, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Zinman B; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016 Jul 28;375(4):323-34. [Pubmed]
49. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, Heerspink HJL, Charytan DM, Edwards R, Agarwal R, Bakris G, Bull S, Cannon CP, Capuano G, Chu PL, de Zeeuw D, Greene T, Levin A, Pollock C, Wheeler DC, Yavin Y, Zhang H, Zinman B, Meininger G, Brenner BM, Mahaffey KW; CREDENCE Trial Investigators. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med*. 2019 Jun 13;380(24):2295-2306. [Pubmed]
50. Halden TAS, Kvitne KE, Midtvedt K, Rajakumar L, Robertsen I, Brox J, Bollerslev J, Hartmann A, Åsberg A, Jenssen T. Efficacy and Safety of Empagliflozin in Renal Transplant Recipients With Posttransplant Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2019 Jun;42(6):1067-1074. [Pubmed]
51. Li D, Wang T, Shen S, Fang Z, Dong Y, Tang H. Urinary tract and genital infections in patients with type 2 diabetes treated with sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab*. 2017 Mar;19(3):348-355. [Pubmed]
52. Documento de abordaje integral de la Diabetes tipo 2. Grupo de trabajo de la Diabetes Mellitus de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición:  
[https://www.seen.es/docs/apartados/791/2018%2005%2005%20Abordaje%20Integral%20DM2\\_SEEN\\_2018\\_GTDMSEEN%201.pdf](https://www.seen.es/docs/apartados/791/2018%2005%2005%20Abordaje%20Integral%20DM2_SEEN_2018_GTDMSEEN%201.pdf). [Pubmed]
53. Fathallah N, Slim R, Larif S, Hmouda H, Ben Salem C. Drug-Induced Hyperglycaemia and Diabetes. *Drug Saf*. 2015 Dec;38(12):1153-68. [Pubmed]
54. Kuningas K, Driscoll J, Mair R, Smith H, Dutton M, Day E, Sharif A. Comparing glycaemic benefits of active versus passive lifestyle intervention in kidney allograft recipients (CAVIAR): a randomised controlled trial. *Transplantation*. 2019 Sep 18. doi: 10.1097/TP.0000000000002969. [Pubmed]
55. Alnasrallah B, Goh TL, Chan LW, Manley P, Pilmore H. Transplantation and diabetes (Transdiab): a pilot randomised controlled trial of metformin in impaired glucose tolerance after kidney transplantation.

