



Navegador temático del conocimiento nefrológico.

Editores: Dr. Víctor Lorenzo y Dr. Juan Manuel López-Gómez

ISSN: 2659-2606

Edición del Grupo Editorial Nefrología de la Sociedad Española de Nefrología.



Diabetes tras el Trasplante Renal

Armando Torres Ramírez^a, Ana Elena Rodríguez Rodríguez^b, Esteban Porrini^b

a Hospital Universitario de Canarias, Santa Cruz de Tenerife

b Servicio de Nefrología, Hospital Universitario de Canarias, Universidad de La Laguna, Santa Cruz de Tenerife

Enlaces de Interés

- [KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease](#)

Fecha actualización: 22/07/2025

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 Diabetes Mellitus Postrasplante (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 Agentes hipoglucemiantes

7.3 Tratamiento integral

7.4 Manejo de las comorbilidades

7.5 Manejo de la Prediabetes

8. Bibliografía

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 aquella que es “diagnosticada” tras el trasplante renal (TR) o de otro órgano sólido. 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 una puntuación de riesgo poligénico de la Diabetes tipo 2 en la población general [\[7\]](#), que sugiere una patogénesis similar. Finalmente, un metaanálisis también ha asociado la poliquistosis renal con el desarrollo de DMPT [\[8\]](#).

3.2. Inmunosupresión y riesgo de DMPT.

Se estima que la inmunosupresión explica el 75% del riesgo de desarrollar DMPT [\[9\]](#). 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 [\[10\]](#). 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 anticalcineurínicos, ciclosporina (CsA) y tacrolimus, han demostrado ser potencialmente diabetógenos [\[11\]](#). 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 [\[12\]](#). 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 hipoglucemiantes fue más frecuente

en el brazo de tacrolimus (16.8% vs 8.9) [13]. Algo similar se ha observado en ensayos posteriores como el Symphony, aunque la DMPT no era un objetivo primario del estudio [14]. Esto hizo sospechar que tacrolimus tiene efectos tóxicos sobre la célula beta independientemente de su efecto inhibidor de la calcineurina. Posteriormente, Porrini E y col [15] 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). 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 [11] [16]. 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% [11] [16]. Estudios in vitro posteriores demostraron que tacrolimus exacerba a nivel del núcleo de la célula beta, los cambios moleculares inducidos por la glucolipotoxicidad 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 [17].

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 inhibidor sobre la vía mTOR, pero solo cuando ésta ha sido previamente estimulada por glucolipotoxicidad. 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 [18].

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 [19]. 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 [20]. Los efectos de una exposición reducida a tacrolimus y everolimus, como la utilizada en el ensayo TRANSFORM [21] sobre la incidencia de DMPT en pacientes con fenotipo de insulinoresistencia 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 [22]. También la DMPT es más frecuente en los pacientes con niveles de magnesio <2 mg/dl antes del trasplante [23]. La hipomagnesemia reduce la sensibilidad a la insulina en la diabetes tipo 2 y la suplementación de magnesio la mejora [24]. 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 [25]. 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 [26]. 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 [26]. 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 se recomienda 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 glucolipotoxicidad 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](#)), como sugiere el hecho de que compartan los mismos marcadores poligénicos de riesgo [\[7\]](#).

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 [\[1\]](#) [\[27\]](#) [\[28\]](#) [\[29\]](#) aunque no de pérdida de injerto [\[30\]](#). 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 tolerancia normal a la glucosa (HR 2.24; IC 95%: 1.11-4.52) tras ajustar por los diferentes factores de riesgo [\[31\]](#). Además, este estudio demuestra por primera vez que los receptores diagnosticados de "prediabetes" al año del TR, definida como glucosa basal alterada o/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.

Finalmente, en esta misma cohorte española se ha demostrado una relación independiente entre DMPT y cáncer renal (OR 2.92; IC95%: 1.03-8.27) aunque no con otros tipos de cáncer [\[32\]](#).

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 acumula más de uno, el riesgo de desarrollar prediabetes o DMPT se incrementa considerablemente [\[5\]](#). Un estudio prospectivo reciente ha puesto en evidencia que el índice de masa corporal (IMC) pretrasplante es una variable robusta para predecir la existencia de prediabetes o DMPT al año del trasplante, con una similar capacidad diagnóstica que la glucemia a los 120 min de una SOG [\[33\]](#). Mediante curvas ROC se pudo demostrar que un IMC de 28.5 Kg/m² fue el punto de corte idóneo, permitiendo el diagnóstico de 10 casos de prediabetes o DMPT por cada 25 sujetos testados antes del trasplante (nº necesario para diagnosticar de 2.5) [\[33\]](#). Estos resultados sugieren que las intervenciones para reducir el IMC en lista de espera de trasplante renal pueden ser un área de mejora para reducir de manera relevante el riesgo. En este sentido, se necesitan estudios de intervención bien diseñados, escalonando actividad física y dieta con nuevos fármacos como los arGLP-1.

En casos de obesidad refractaria que suponga un obstáculo para el TR (IMC >= 35 Kg/m²) se podría recurrir a los agonistas duales de los receptores de GLP-1 y GIP (Tirzepatida) aunque aún no existe suficiente experiencia en esta población, y la cirugía bariátrica tipo gastrectomía en manga ha

demostrado buenos resultados [34].

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 [9]. 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) [9]. 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.

Un aspecto poco explorado es si las diferencias farmacocinéticas entre distintas formulaciones de tacrolimus tienen alguna influencia sobre el daño a la célula beta y la frecuencia de alteraciones del metabolismo de la glucosa postrasplante en pacientes con riesgo elevado. En un estudio piloto, randomizado y abierto, se compararon tacrolimus de liberación inmediata (2 dosis/día; n=27) que da lugar a un pico temprano de niveles post-dosis, frente a LCPT de absorción prolongada, que muestra una curva tiempo concentración más suave y mayor biodisponibilidad (n=25). No se encontraron diferencias significativas en la incidencia de Prediabetes o DMPT a los 3 meses. Sin embargo, a pesar de una mayor exposición a tacrolimus en el brazo LCPT, la incidencia de tolerancia normal a la glucosa fue un 15% superior, mientras que la tasa de rechazo agudo comprobado con biopsia fue menor (0 vs 3 eventos) frente a tacrolimus de absorción inmediata [35]. Se necesitan estudios con adecuado poder estadístico que demuestren estas diferencias observadas en el estudio piloto.

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 TR. 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 ≥ 200 mg/dl es más sensible que la glucemia en ayunas para el diagnóstico de DMPT [36]. 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 posoperatorio. 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) [37]. Otro ensayo clínico comparó 130 pacientes aleatorizados a recibir tratamiento insulínico intensivo (insulina NPH si la glucemia vespertina al tercer día era ≥ 140 mg/dl) desde el

posoperatorio, con 133 tratados según el estándar de práctica clínica [38]. Por intención de tratar la tasa de DMPT al año fue similar en ambos grupos (12.2 vs 14.7%) [38]. Solo por protocolo y ajustando por Poliquistosis Renal se observó una diferencia significativa a favor de grupo de intervención que por otro lado sufrió más episodios de hipoglucemia [38]. Aunque se trata de un estudio no concluyente, nosotros recomendamos durante la hospitalización del TR iniciar tratamiento con insulina rápida cuando la glucemia capilar es ≥ 180 mg/dl y en los pacientes de riesgo cuando es ≥ 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 [31] [39]. También un "Índice Triglicéridos-Glucosa" ($\text{Ln} [\text{TG (mg/dL)} \times \text{glucosa}]/2$) después del año del TR, un marcador subrogado de resistencia a la insulina, incrementa 2.1 veces el riesgo de eventos cardiovasculares [40].

7. TRATAMIENTO. 7.1 Hiperglucemia precoz (primeras semanas)

En los pacientes que desarrollan hiperglucemia en los primeros días del TR es razonable comenzar tratamiento con insulina rápida cuando la glucemia capilar es ≥ 180 mg/dl como recomienda la ADA [41]. Como las consecuencias de la glucotoxicidad para la célula beta pueden ser peores en los pacientes de riesgo, en estos casos recomendamos comenzar la insulina cuando la glucemia capilar es ≥ 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 prefiriéndose pasar a otros antidiabéticos cuando se requieran menos de 20 U de insulina al día. En general, debe medirse la glucemia preprandial y el pico postprandial siendo las dianas de 80-130 mg/dl y <180 mg/dl, respectivamente. No se recomienda utilizar en esta fase la HbA1c como diana de control glucémico. 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 [9]. También en este grupo de pacientes es relevante evitar niveles de tacrolimus que superen los 12 ng/ml. Con la reducción paulatina de la inmunosupresión un porcentaje significativo de pacientes con hiperglucemia revierten a partir de los 3 meses del trasplante (Figura 1).

7.2 Agentes hipoglucemiantes:

7.2.1 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 [42]. 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.

7.2.2 Metformina (MTF): la MTF, si no está contraindicada y es bien tolerada, sigue siendo un fármaco de primera línea para el tratamiento de la Diabetes tipo 2 [3] [41] [42]. 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 [42]. La mejoría de la sensibilidad a la insulina, que se encuentra disminuida en los pacientes con prediabetes o DMPT [33] y la ausencia de interacciones con los inmunosupresores, la hacen un fármaco apropiado en esta circunstancia. 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 ml/mn, o en las primeras semanas del trasplante que pueden estar sujetas 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 debe reducirse con filtrados entre 45-59 ml/mn/1.73 m², y se debe reducir en un 50% entre 30-45 ml/mn/1.73m².

7.2.3 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.

7.2.4 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 la más útil de este grupo en la DMPT pues es de eliminación principalmente hepática, ha demostrado ser eficaz en el control glucémico, y no interfiere con los inmunosupresores [43]. En los pacientes con filtrado ≥ 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.

7.2.5 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 [42].

7.2.6 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 [44]. Los iDPP-4 no tienen un efecto significativo sobre 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 [45]. 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 [46] [47] [48]. 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 [49]. Finalmente, en un estudio controlado con placebo se investigó si una intervención temprana con sitagliptina durante los primeros 3 meses del TR previene la DMPT o su severidad. No se demostró una reducción significativa de la glucemia a los 120 mn de una SOG, a los 3 o 6 meses del TR [50].

7.2.7 Nuevos tratamientos de la Diabetes tipo 2 en la DMPT:

- Inhibidores del cotransporte sodio-glucosa (iSGLT2): los iSGLT2 incrementan la excreción urinaria de glucosa y han demostrado reducir la glucemia y HbA1c. Aunque su efecto hipoglucemiante se reduce con filtrados < 60 ml/mn, su eficacia se mantiene hasta un filtrado de 30 ml/mn [51] [52]. En numerosos ensayos clínicos controlados, con un elevado número de pacientes con DM tipo 2, los iSGLT2 han demostrado reducir el peso, la tensión arterial, los eventos cardiovasculares, la muerte de cualquier causa, y las hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca, y prevenir la progresión de la enfermedad renal [51] [52] [53]. Este efecto nefroprotector también se ha demostrado en la ERC proteinúrica no diabética [53]. Si estos beneficios se proyectasen a los receptores de un TR, el impacto sobre la supervivencia del paciente e injerto puede ser significativo.

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 [54]. En varias revisiones sistemáticas y metaanálisis los iSGLT2 como grupo, no incrementaron el riesgo (o solo se observó una tendencia) de infecciones urinarias frente a placebo o comparador activo [54] [55] [56]. Sin embargo, en la mayoría de los ensayos clínicos con iSGLT2, no se han comunicado por separado las infecciones urinarias no complicadas y complicadas. Por tanto, no se aconseja utilizar este grupo de fármacos en los receptores de TR en su fase de mayor inmunosupresión (primeros 3-6 meses), o con riesgo de infecciones urinarias (complicaciones urológicas, sondajes prolongados, catéteres doble J, o antecedentes de infecciones urinarias especialmente por gérmenes multirresistentes) o genitales.

Solo se ha publicado un único estudio randomizado, controlado y doble ciego en el que se incluyeron 44 pacientes con DMPT y filtrado >30 ml/mn, que recibieron empaglifozina o placebo, durante 24 semanas [57]. 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, especialmente las infecciones urinarias o genitales, aunque se trata de un estudio con un número de pacientes y seguimiento limitados. En un estudio retrospectivo multicéntrico reciente se compararon 1.857 pacientes con DM pre o postrasplante tratados sin iSGLT2 con 226 que lo recibieron durante 90 días o más, con un período de seguimiento medio de 63 meses [58]. En el análisis multivariante, después de emparejar 1:3 por índice de propensión, se observó que el uso de iSGLT2 mejoró la variable compuesta de mortalidad de cualquier causa, pérdida de injerto censurada para la muerte del paciente, y duplicación de la creatinina plasmática [58]. No se observaron diferencias entre los grupos en la tasa de infecciones urinarias bacterianas o fúngicas, pero los autores no mostraron la tasa de infecciones micóticas genitales [58]. En resumen, estos resultados sugieren que los efectos beneficiosos descritos en población no trasplantada se mantienen en los receptores de un TR. Es interesante resaltar que un 15.6% de los pacientes con iSGLT2 experimentaron un descenso agudo reversible del filtrado siendo los factores de riesgo un menor tiempo postrasplante y unos niveles de tacrolimus más elevados [57]. Esto sugiere que para evitar este factor de confusión, sería más apropiado iniciar los iSGLT2 una vez se estabilicen la función renal y los niveles de tacrolimus. Sin embargo, estudios recientes han puesto de manifiesto que los iSGLT2 pueden ser de hecho protectores frente al daño renal agudo [59]. Esta es sin duda un área de interés donde se precisan estudios controlados futuros. Finalmente, un estudio multicéntrico español analizó la eficacia y seguridad de los iSGLT2 en 339 receptores de TR tratados durante 6 meses; se observó una reducción del peso, TA, HbA1c (0.36%) y de la proteinuria [60]. La tasa de infecciones urinarias fue del 14%, y un 10% de pacientes suspendió el tratamiento por este motivo. Finalmente la tasa de infecciones micóticas genitales fue del 1.5%. En resumen, estos estudios demuestran la seguridad de estos nuevos antidiabéticos en el TR, y su perfil de efectos adversos.

- 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 [61]. Otro efecto beneficioso es la reducción de la tensión arterial, de la mortalidad de cualquier causa, mortalidad cardiovascular, infarto de miocardio no fatal, y la insuficiencia renal [61]. Existen dos diferencias notables entre los iSGLT2 y los arGLP-1: los iSGLT2 reducen los ingresos hospitalarios por insuficiencia cardíaca más que los arGLP-1, mientras que estos reducen más que los iSGLT2 el ictus no fatal (sobre los que no parecen tener ningún efecto los iSGLT2) [61]. En general los arGLP-1 son especialmente útiles en pacientes con obesidad o sobrepeso con comorbilidades relacionadas con el mismo. En la DM PT, 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 muy atractivo en la DMPT [42] [62] [63]. 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/m². La experiencia publicada en pacientes con DMPT es limitada no existiendo estudios randomizados y controlados. La dulaglutida ha demostrado ser beneficiosa en receptores de TR reduciendo el peso, la HbA1c, y los requerimientos de insulina [64]. En un estudio más amplio que incluyó 118 pacientes con trasplante de órgano sólido se observó que los arGLP-1 reducen la HbA1c (-0.8%) y el peso con una baja incidencia de efectos adversos [65]. Los niveles de tacrolimus no se ven modificados con estos fármacos [66].

7.3 Manejo integral de la DMPT

El objetivo del control de la DM tipo 2 en la población general es prevenir las complicaciones microvasculares que tardan 10-15 años en desarrollarse. En la DMPT, sin embargo, el objetivo es prevenir los eventos cardiovasculares que comienzan a hacerse evidentes, con respecto a los receptores con tolerancia normal a la glucosa, a partir de los 3-5 años del TR (Figura 3). Por tanto, la extrapolación de los resultados de los ensayos clínicos con nuevos fármacos antidiabéticos (iSGLT2 y arGLP-1) en población diabética no trasplantada a los receptores de TR, puede significar una mejoría notable en los resultados. Por otro lado, y aunque no existen estudios randomizados y controlados, la información disponible sobre la seguridad de estos fármacos en el contexto de pacientes inmunosuprimidos con TR resulta tranquilizadora. Adicionalmente, tanto los iSGLT2 como los arGLP-1, tienen efectos protectores tanto in vitro como in vivo, sobre la toxicidad de tacrolimus a nivel de la célula beta [66] [67]. Finalmente, el 70% de los receptores de TR en su fase estable, tienen un filtrado menor de 60 ml/mn/1.73m² [68]. Por todas estas razones resulta conveniente aplicar la nueva Guía de Práctica Clínica KDIGO 2022 sobre el manejo de la DM en la ERC [69] haciendo salvedades puntuales por las características del paciente trasplantado (Figura 4).

También puede consultarse el Capítulo de Nefrología al Día sobre [Fármacos Antidiabéticos en la ERC \(Arroyo D, Goicoechea-Diezandino M\)](#).

Estilo de vida: Debe incluir el control de la dieta, ejercicio físico regular, control del peso y cese del tabaco.

Elección de los hipoglucemiantes: Siguiendo la Guía KDIGO 2022, como primera línea se recomienda un iSGLT-2, siempre que el filtrado sea ≥ 20 ml/mn/1.73m², más Metformina cuando el filtrado sea >30 ml/mn/1.73m². En las primeras semanas o meses del TR la metformina puede producir alteraciones digestivas que pueden sumarse a las del micofenolato mofetil y existe más riesgo de cambios bruscos del filtrado. Por otro lado, el uso de iSGLT2 en estas etapas iniciales aumenta el riesgo de inducir un descenso hemodinámico del filtrado [58] y la mayor intensidad de la inmunosupresión puede favorecer las infecciones urinarias y genitales. Los iSGLT2 tampoco deben iniciarse en pacientes con infecciones urinarias frecuentes, manipulaciones recientes de la vía urinaria, o con complicaciones urológicas (portadores de tutor ureteral, catéter doble J, o sonda vesical). La alternativa aconsejada en esta fase es un arGLP-1, especialmente en caso de obesidad, riesgo cardiovascular elevado o insuficiente control metabólico, o un iDPP-4, además de insulina si fuera necesaria para el control glucémico (Figura 4).

7.4 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 [42]. La dislipidemia debe tratarse para alcanzar una diana de LDL-c <100 mg/dl ó <130 mg/dl de no-HDL-colesterol mediante cambios en el estilo de vida, y estatinas con eventual adición de ezetimiba. 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 $\leq 130/80$ mmHg recomendándose en las primeras fases del trasplante los calcioantagonistas. Una vez estabilizada la función renal, los IECA o ARA son muy eficaces especialmente en los pacientes con proteinuria.

7.5 Manejo de la Prediabetes.

La "Prediabetes" detectada al año del trasplante es un factor de riesgo cardiovascular similar al de la propia DMPT [31] (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. El estudio randomizado CAVIAR, comparó una intervención consistente en cambios nutricionales y de la conducta, frente a estándar de práctica clínica [70]. 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 ha finalizado un estudio prospectivo utilizando una intervención estructurada, incremental y supervisada, de actividad física en pacientes diagnosticados de Prediabetes mediante SOG [71]. Sus resultados preliminares demuestran que el 60% de los pacientes revirtieron a tolerancia normal a la glucosa a los 6 meses [72]. Bajo el punto de vista del tratamiento farmacológico son muy interesantes las posibilidades de los fármacos antidiabéticos que han demostrado efectos cardioprotectores, como los iSGLT2 y los ar-GLP1, aunque aún no existen estudios disponibles, ni la prediabetes figura como indicación en su ficha técnica. 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 intensivo 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 ≥ 126 mg/dl en más de una ocasión	28% a los 3 meses
▪ Glucemia al azar ≥ 200 mg/dl con síntomas	19% al año
▪ Glucemia a las 2 horas de una SOG ≥ 200 mg/dl	30% a los 3 años
Intolerancia a la Glucosa:	
▪ Glucemia 2h tras test TOG ≥ 140 y < 200 mg/dl	18% al año y 19% a 3 años
Glucemia basal alterada:	
Glucemia en ayunas ≥ 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]

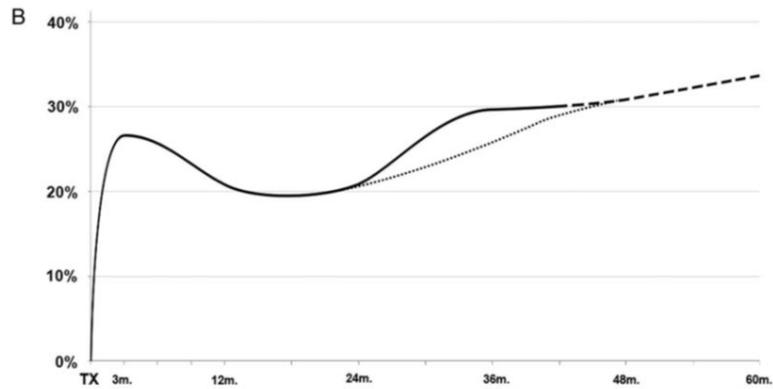


Figura 1.

Figura 2. Patogénesis de la Diabetes Postrasplante Renal.

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

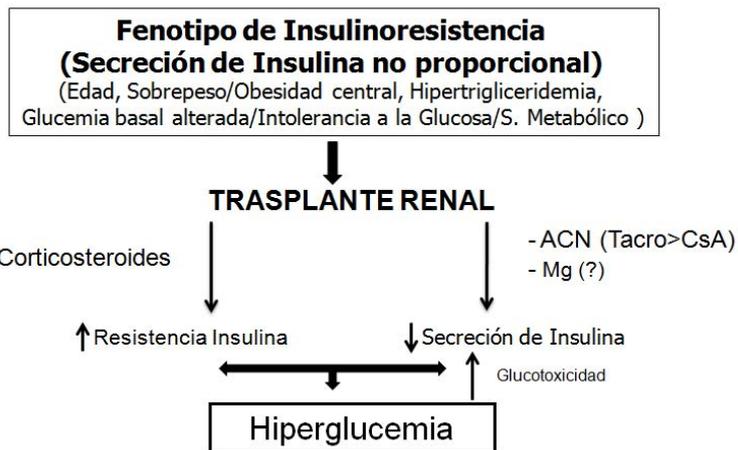


Figura 2.

FIGURA 3. Tasa de eventos cardiovasculares en función de la situación del metabolismo de la glucosa al año del trasplante (sobrecarga oral de glucosa) [32]

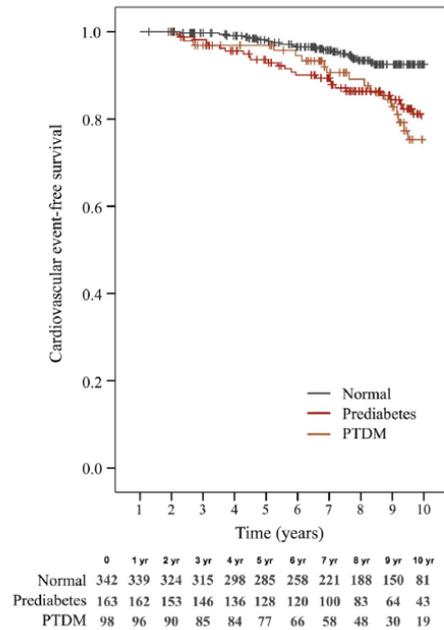


Figura 3.

FIGURA 4: PROPUESTA DE MANEJO DE LA DMPT (Nivel de opinión; modificada de Fig 1 Capítulo Fármacos Antidiabéticos en la ERC, Arroyo D y Goicoechea M).

*No es aconsejable el uso de iSGLT2 en pacientes con complicaciones urológicas, manipulaciones recientes de la vía urinaria, Infección Urinaria activa o de repetición, o portadores de tutor ureteral, catéteres doble J, o sonda vesical. RCV: Riesgo Cardiovascular. ADO: Antidiabéticos orales; ECV: Enfermedad Cardiovascular; IC: Insuficiencia Cardíaca. SOG: Sobrecarga oral de glucosa

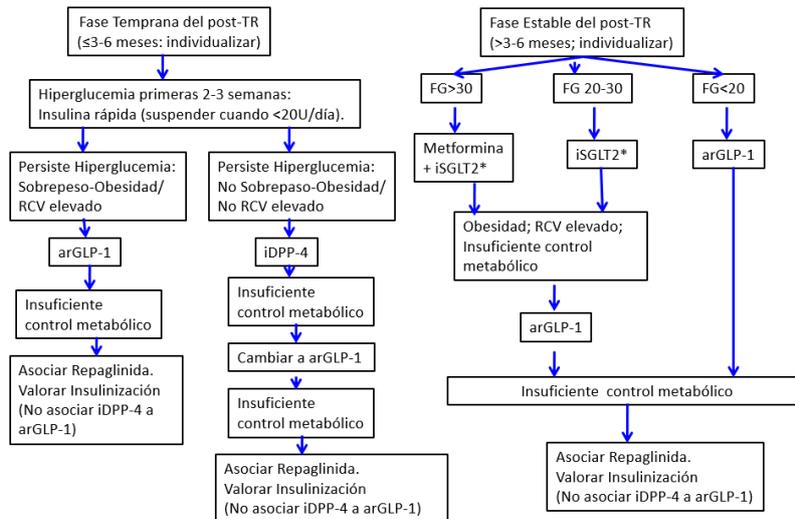


Figura 4.

Referencias Bibliográficas

1. Jenssen T, Hartmann A. Post-transplant diabetes mellitus in patients with solid organ transplants. *Nat Rev Endocrinol.* 2019 Mar;15(3):172-188.
2. Sharif A, Hecking M, de Vries AP, Porrini E, Hornum M, Rasoul-Rockenschaub S, Berlakovich G, Krebs M, Kautzky-Willer A, Scherthaner 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, Cohny 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.
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.
5. Chakkerla 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.
7. Shaked A, Loza BL, Van Loon E, Olthoff KM, Guan W, Jacobson PA, Zhu A, Fishman CE, Gao H, Oetting WS, Israni AK, Testa G, Trotter J, Klintmalm G, Naesens M, Asrani SK, Keating BJ. Donor and recipient polygenic risk scores influence the risk of post-transplant diabetes. *Nat Med*. 2022 May;28(5):999-1005. doi: 10.1038/s41591-022-01758-7. Epub 2022 Apr 7. PMID: 35393535.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. Rodríguez-Rodríguez AE, Triñanes J, Velázquez-García S, Porrini E, Vega Prieto MJ, Díez 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.
12. 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.
13. 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.
14. Ekberg H, Tedesco-Silva H, Demirbas A, Vitko S, Nashan B, Gürkan A, Margreiter R, Hugo C, Grinyó JM, Frei U, Vanrenterghem Y, Daloze 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.
15. 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.
16. Triñanes J, Rodríguez-Rodríguez 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 β Cells. *Am J Transplant*. 2017 Nov;17(11):2829-2840.
17. 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 β -cell proliferation after switching to cyclosporin in tacrolimus-induced diabetes mellitus. *Nefrologia*.

2015;35(3):264-72.

18. 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 β cell toxicity induced by tacrolimus. *Am J Transplant*. 2019 Dec;19(12):3240-3249.
19. 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.
20. Rovira J, Ramírez-Bajo MJ, Banon-Maneus E, Moya-Rull D, Ventura-Aguilar 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.
21. 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.
22. 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.
23. Augusto JF, Subra JF, Duveau 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.
24. 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.
25. 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.
26. 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 29;22:524-531.
27. 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.
28. 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.
29. 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.
30. 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.
31. 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.
32. Porrini E, Pérez NM, Díaz JM, Lauzurrica R, Rodríguez JO, Torres IS, Moreso, F, Garrit JMC, Ruiz RB, Vilaró MI, Lima MXM, Ramchand SK, Ruiz JC, Gainza de Los Rios F, Alvarez CR, Del Carmen de Gracia Guindo M, Macías M, Vela DB, Osuna A, Bayés-Genís B, Sanchez CA, Del Carmen Ruiz M, Rodríguez AER, Rollán RD, Rinne FG, Sosa AJ, Mallén PD, Rinne AG, Miranda DM, Torres A.

- Post-transplant diabetes mellitus and renal cell cancer after renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant*. 2022 Nov 2;gfac291. doi: 10.1093/ndt/gfac291. Epub ahead of print. PMID: 36323457.
33. Fariña-Hernández A, Marrero-Miranda D, Perez-Carreño E, De Vera-Gonzalez A, González A, Acosta-Sorensen C, Rodríguez-Rodríguez AE, Collantes T, García MDP, Rodríguez-Muñoz AI, Rodríguez-Alvarez C, Rivero A, Macía M, Teran E, Sanchez-Dorta NV, Perez-Tamajón L, Alvarez-González A, González-Rinne A, Rodríguez-Hernández A, De Bonis-Redondo E, Rodriguez-Adanero C, Hernández D, Porrini E, Torres A. Pretransplant evaluation and the risk of glucose metabolic alterations after renal transplantation: a prospective study. *Nephrol Dial Transplant*. 2022 Sep 9;gfac256. doi: 10.1093/ndt/gfac256. Epub ahead of print. PMID: 36083994.
34. PMID: 40359159
35. PMID: 39768725
36. 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.
37. 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.
38. Schwaiger E, Krenn S, Kurnikowski A, Bergfeld L, Pérez-Sáez MJ, Frey A, Topitz D, Bergmann M, Hödlmoser S, Bachmann F, Halleck F, Kron S, Hafner-Giessauf H, Eller K, Rosenkranz AR, Crespo M, Faura A, Tura A, Song PXX, Port FK, Pascual J, Budde K, Ristl R, Werzowa J, Hecking M. Early Postoperative Basal Insulin Therapy versus Standard of Care for the Prevention of Diabetes Mellitus after Kidney Transplantation: A Multicenter Randomized Trial. *J Am Soc Nephrol*. 2021 Aug;32(8):2083-2098. doi: 10.1681/ASN.2021010127. PMID: 34330770; PMCID: PMC8455276.
39. Jenssen TG. Prediabetes after kidney transplantation-a reason to worry? *Kidney Int*. 2019 Dec;96(6):1280-1282.
40. PMID:38025208
41. Association AD (2018) Standards of Medical Care in Diabetes¿ 2018. *Diabetes Care* 41(Supplement 1):S1¿S159
42. Conte C, Secchi A. Post- transplantation diabetes in kidney transplant recipients: an update on management and prevention. *Acta Diabetol*. 2018 55, 763¿779.
43. 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.
44. 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.
45. 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.
46. 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.
47. 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.
48. 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.

49. 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.
50. Delos Santos RB, Hagopian JC, Chen L, Ramakrishnan M, Wijeweera H, Klein CL, Brennan DC. Sitagliptin Versus Placebo to Reduce the Incidence and Severity of Posttransplant Diabetes Mellitus After Kidney Transplantation-A Single-center, Randomized, Double-blind Controlled Trial. *Transplantation*. 2022 Oct 20. doi: 10.1097/TP.0000000000004373. Epub ahead of print. PMID: 36279020.
51. 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.
52. 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.
53. Van der Aart-van der Beek AB, de Boer RA, Heerspink HJL: Kidney and heart failure outcomes associated with SGLT2 inhibitor use. *Nat Rev Nephrol* 2022; 98:294-306.
54. 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.
55. Donnan JR, Grandy CA, Chibrikov E, Marra CA, Aubrey-Bassler K, Johnston K, Swab M, Hache J, Curnew D, Nguyen H, Gamble JM. Comparative safety of the sodium glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2019 Feb 1;9(1):e022577. doi: 10.1136/bmjopen-2018-022577. PMID: 30813108; PMCID: PMC6361337.
56. Qiu M, Ding LL, Zhang M, Zhou HR. Safety of four SGLT2 inhibitors in three chronic diseases: A meta-analysis of large randomized trials of SGLT2 inhibitors. *Diab Vasc Dis Res* 2021 Mar-Apr;18(2):14791641211011016. PMID: 33887983; PMCID: PMC8481734.
57. 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.
58. Lim JH, Kwon S, Jeon Y, Kim YH, Kwon H, Kim YS, Lee H, Kim YL, Kim CD, Park SH, Lee JS, Yoo KD, Son HE, Jeong JC, Lee J, Lee JP, Cho JH. The Efficacy and Safety of SGLT2 Inhibitor in Diabetic Kidney Transplant Recipients. *Transplantation*. 2022 Sep 1;106(9):e404-e412. doi: 10.1097/TP.0000000000004228. Epub 2022 Jun 30. PMID: 35768908.
59. Heerspink HJL, Cherney D, Postmus D, Stefánsson BV, Chertow GM, Dwyer JP, Greene T, Kosiborod M, Langkilde AM, McMurray JJV, Correa-Rotter R, Rossing P, Sjöström CD, Toto RD, Wheeler DC; DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. A pre-specified analysis of the Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Chronic Kidney Disease (DAPA-CKD) randomized controlled trial on the incidence of abrupt declines in kidney function. *Kidney Int*. 2022 Jan;101(1):174-184. doi: 10.1016/j.kint.2021.09.005. Epub 2021 Sep 22. PMID:34560136.
60. Ana I. Sánchez Fructuoso, Andrea Bedia Raba, Eduardo J. Banegas Deras, Luis A. Vigara Sánchez, Rosalía Valero San Cecilio, Leónidas Cruzado Vega, Eva Gavela Martínez, M. Elena González García, Pablo Alejandro Sarduy Coronado, Isabel Pérez Flores: Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitor Therapy in Kidney Transplant Patients with Type 2 or Post-Transplant Diabetes: A Prospective Multicenter Study. *Clin Kidney Journal* 2023 (In press).
61. Palmer SC, Tendal B, Mustafa RA, Vandvik PO, Li S, Hao Q, Tunnicliffe D, Ruospo M, Natale P, Saglimbene V, Nicolucci A, Johnson DW, Tonelli M, Rossi MC, Badve SV, Cho Y, Nadeau-Fredette AC, Burke M, Faruque LI, Lloyd A, Ahmad N, Liu Y, Tiv S, Millard T, Gagliardi L, Kolanu N, Barmanray RD, McMorrow R, Raygoza Cortez AK, White H, Chen X, Zhou X, Liu J, Rodríguez AF, González-Colmenero AD, Wang Y, Li L, Sutanto S, Solis RC, Díaz González-Colmenero F, Rodríguez-

- Gutierrez R, Walsh M, Guyatt G, Strippoli GFM. Sodium-glucose cotransporter protein-2 (SGLT-2) inhibitors and glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists for type 2 diabetes: systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2021 Jan 13;372:m4573. doi: 10.1136/bmj.m4573. Erratum in: *BMJ*. 2022 Jan 18;376:o109. PMID: 33441402; PMCID: PMC7804890.
62. Montero N, Oliveras L, Soler MJ, Cruzado JM. Management of post-transplant diabetes mellitus: an opportunity for novel therapeutics. *Clin Kidney J*. 2021 Jul 10;15(1):5-13. doi: 10.1093/ckj/sfab131. PMID: 35265335; PMCID: PMC8901587.
63. Singh P, Pesavento TE, Washburn K, Walsh D, Meng S. Largest single-centre experience of dulaglutide for management of diabetes mellitus in solid organ transplant recipients. *Diabetes Obes Metab*. 2019 Apr;21(4):1061-1065. doi: 10.1111/dom.13619. Epub 2019 Jan 20. PMID: 30565376.
64. Sweiss H, Hall R, Zeilmann D, Escamilla J, Bhayana S, Patel R, Long C. Single-center Evaluation of Safety & Efficacy of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists in Solid Organ Transplantation. *Prog Transplant*. 2022 Aug 29;15269248221122867. doi: 10.1177/15269248221122867. Epub ahead of print. PMID: 36039519.
65. 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.
66. Ko EJ, Shin YJ, Cui S, Lim SW, Chung BH, Yang CW. Effect of dual inhibition of DPP4 and SGLT2 on tacrolimus-induced diabetes mellitus and nephrotoxicity in a rat model. *Am J Transplant*. 2022 Jun;22(6):1537-1549. doi: 10.1111/ajt.17035. Epub 2022 Apr 5. PMID: 35294797.
67. Dai C, Walker JT, Shostak A, Padgett A, Spears E, Wisniewski S, Poffenberger G, Aramandla R, Dean ED, Prasad N, Levy SE, Greiner DL, Shultz LD, Bottino R, Powers AC. Tacrolimus- and sirolimus-induced human β cell dysfunction is reversible and preventable. *JCI Insight*. 2020 Jan 16;5(1):e130770.
68. Marcén R, del Castillo D, Capdevila L, Fernandez-Fresnedo G, Rodrigo E, Cantarell C, Fernández-Rodríguez A, López-Oliva MO, Camps J, Aljama P, Ortuño J, Arias M. Achieving chronic kidney disease treatment targets in renal transplant recipients: results from a cross-sectional study in Spain. *Transplantation*. 2009 May 15;87(9):1340-6. doi: 10.1097/TP.0b013e3181a23837. PMID: 19424034.
69. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work Group. KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int*. 2022 Nov;102(5S):S1-S127. doi: 10.1016/j.kint.2022.06.008. PMID: 36272764.
70. Kuningas K, Driscoll J, Mair R, Day E, Sharif A. Short-term Healthy Lifestyle Intervention and Long-term Behavior Change After Kidney Transplantation: Findings From the CAVIAR Study. *Am J Kidney Dis*. 2022 Oct 10;S0272-6386(22)00932-5. doi: 10.1053/j.ajkd.2022.08.020. Epub ahead of print. PMID: 36228826.
71. Morales Febles R, Negrín Mena N, Rodríguez-Rodríguez AE, Díaz Martín L, González Rinne F, Marrero Miranda D, González Rinne A, Álvarez González A, Pérez Tamajón L, Acosta Sørensen C, Rodríguez Hernández A, Domínguez-Rodríguez A, García Baute MDC, Torres Ramírez A, Porrini E. Exercise and Prediabetes after Renal Transplantation (EXPRED): Protocol Description. *Nephron*. 2021;145(1):55-62. doi: 10.1159/000511320. Epub 2020 Dec 2. PMID: 33264770.
72. R. Morales-Febles, D. Marrero Miranda, C. Cruz Perera, L. Díaz Martín, A. González Rinne, A. Álvarez González, L. Pérez Tamajón, AP Rodríguez, Hernández, A. Torres Ramírez, E. Porrini: Ejercicio y prediabetes tras el trasplante renal: Estudio EXPRED-I. 52 Congreso de la S.E.N. Granada 2022.