

# Diálisis y Trasplante

## Diabetes de novo postrasplante (NODAT): Un desafío frecuente

Guillermo Guzmán Gómez, Gabriel Echeverri, Carlos Duran, María Claudia Sánchez Valenzuela, Leidy Johanna Plaza Enríquez, Eliana Manzi

1. Endocrinología. Servicio de Endocrinología, Fundación Valle del Lili. Cali, Colombia. 2016. 2. Nefrología. Fundación Valle del Lili. Cali, Colombia. 3. Nefrología. Fundación Valle del Lili. Cali, Colombia. 4. Estudiante de Medicina. Universidad Icesi. Cali, Colombia. 5. Maestría en Epidemiología. Fundación Valle del Lili. Cali, Colombia.

### Palabras Clave

**Diabetes de Novo pos trasplante, Inmunosupresión, trasplante, diabetes, tacrolimus, ciclosporina, corticoesteroides, hepatitis C, Citomegalovirus, manejo hiperglicemia**

### Keywords

**new onset diabetes after transplantation (NODAT), Immunosuppression, transplant, diabetes, Tacrolimus, cyclosporine, hepatitis C, corticosteroids, cytomegalovirus, hyperglycemia management**

### RESUMEN

La diabetes de novo pos trasplante (NODAT) es una de las complicación metabólicas que ocurre después del trasplante de un órgano sólido, se define como la aparición de diabetes que cumpla con los criterios vigentes establecidos por la American Diabetes Association (ADA), en un paciente receptor de trasplante en manejo inmunosupresor. Esta entidad tiene una incidencia del 4-25% en receptores de trasplante renal, 2.5-25% en trasplante hepático y 2-53% de todos los órganos sólidos trasplantados. Se han descrito diferentes factores de riesgo relacionados con la aparición de NODAT, tanto modificables como no modificables, así mismo como los inherentes a la diabetes mellitus tipo II (DM II). Gran parte de la importancia de conocer esta patología se debe a sus consecuencias que incluyen las asociadas a DM II y aumento del rechazo al injerto con una reducción en la sobrevida del injerto del 63%. El manejo consiste en dos pilares básicos que son la individualización de la terapia inmunosupresora y el manejo tanto farmacológico como no farmacológico de la hiperglicemia. El siguiente artículo presenta una revisión de la literatura existente hasta el momento acerca de NODAT incluyendo la definición y sus cambios a través del tiempo, los factores de riesgo y el manejo de esta entidad.

### ABSTRACT

New Onset Diabetes After Transplantation (NODAT) is one of the metabolic complication That OCCURS after transplantation of a solid organ, is defined as the occurrence of diabetes That meets the current criteria established by the American Diabetes Association (ADA), in a transplant patient receiving immunosuppressive therapy. This entity has a 4-25% incidence in renal transplant recipients, 2.5-25% in liver transplantation and 2-53% of all solid organ transplants. Many risk factors related to the occurrence of NODAT Have Been described, both non-modifiable and modifiable, as well as the inherent to the type II diabetes mellitus (DM II). Much of the Importance of Knowing this pathology is due Consequences Including Those Associated With Increased DM II graft rejection and graft survival With reduced of 63%. Management Consist of two basic steps the individualization of immunosuppressive therapy and pharmacological and nonpharmacological both management of hyperglycemia. This article presents a literature review of existing about NODAT Including the definition and Its changes over time, risk factors and management of this entity.

## Introducción

La diabetes es una de las enfermedades crónicas más común en el mundo con una prevalencia del 9% para los adultos mayores de 18 años para el año 2014(1, 2). Las complicaciones metabólicas agudas de la diabetes se han asociado con altas tasas de mortalidad en especial el estado hiperosmolar y la cetoacidosis (3), además de constituir un factor de riesgo cardiovascular según la (ADA). Entre las manifestaciones cardiovasculares de la diabetes se incluye: el infarto del miocardio, la enfermedad aterosclerótica coronaria, falla cardíaca, enfermedad cerebrovascular (ECV) y enfermedad periférica vascular.

NODAT (New Onset Diabetes After transplantation) es una de las complicaciones metabólicas más serias y frecuentes después del trasplante de un órgano sólido con una ocurrencia del 4-25% en receptores de trasplante renal, 2.5-25% en trasplante hepático y 2-53% de todos los órganos sólidos trasplantados. Los primeros casos de NODAT se describieron en el año 1964 después de un trasplante hepático por Thomas E. Starzl, quien se dio cuenta que NODAT ocurría principalmente durante los primeros 6 meses pos trasplante dado que es el momento en el que los pacientes son sometidos a altas dosis de agentes inmunosupresores y hoy en día se conoce que después de estos seis meses la incidencia anual de diabetes es igual tanto para el grupo pos trasplantados como para el grupo de la lista de espera ( $\approx 6\%$ ) (6). Por otro lado actualmente también se conoce que la incidencia de NODAT aumenta con el tiempo pos trasplante(8) Las consecuencias de NODAT incluyen las ya conocidas asociadas al padecimiento de diabetes pero suceden más rápidamente, adicionando el aumento del rechazo al injerto con una reducción en la supervivencia del injerto del 63% más en pacientes con NODAT comparada con pacientes sin NODAT(9, 10).

## Definición

La definición de NODAT ha sufrido ciertos cambios a lo largo de más de 50 años antes del año 2003 la definición más común y usada era el requerimiento de insulina por un periodo mínimo de un mes pos trasplante, pero esta definición tenía varios inconvenientes de los cuales el más relevante era que incluía únicamente los pacientes con casos más severos y dejaba de lado los que tenían otros desordenes metabólicos de la glicemia. Después en el International Consensus Guidelines on NODAT 2003, se recomendó que el diagnóstico se hiciera teniendo en cuenta los criterios diagnósticos establecidos por la ADA para la diabetes tipo II publicados a partir del 2003, que son una glicemia en ayunas  $\geq 126$  mg/dl, síntomas de diabetes con glicemia ocasional  $\geq 200$  mg/dl y glicemia  $\geq 200$  mg/dl después de una prueba de carga con 75

gr de glucosa (13). Por otra parte en el 2009 the International Expert Committee recomendó que se usara la HbA1C mayor de 6.5% para diagnóstico de diabetes y la ADA en el 2010 estableció este último como criterio diagnóstico, con la aclaración de que no se puede usar en pacientes con estadios finales de enfermedad renal crónica, ni en sujetos recientemente trasplantados, dado que estas condiciones se asocian con anemia (secundaria a pérdida de sangre en la cirugía, deficiencia de hierro, medicamentos inmunosupresores, disfunción del injerto y la discontinuación abrupta de la administración de eritropoyetina) y por ende llevarían a unos resultados no fidedignos

## Factores de riesgo

Existen ciertos factores que aumentan el riesgo de presentar diabetes de Novo después de un trasplante renal, estos son factores tanto modificables como no modificables.

### Factores no modificables

Factores no modificables
<b>Raza</b> - Afroamericano - Hispanos - Asiáticos del sur
<b>Historia familiar de diabetes mellitus</b>
<b>Intolerancia a los carbohidratos diagnosticada previo al trasplante</b>
<b>Edad mayor de 45 años en el momento del trasplante</b>
<b>Genética</b> - Polimorfismo Fok1 del receptor de vitamina D - Factor de transcripción 6 ATF6 - Polimorfismo en el alelo 4 <sup>a</sup> del intrón 4 que codifica la óxido nítrico sintetasa

Incluyen etnia afroamericana, hispanos o asiáticos del sur, historia familiar de diabetes mellitus, intolerancia a los carbohidratos diagnosticada previo al trasplante, (16). La presencia de edad avanzada en el momento del trasplante, aumenta el riesgo relativo de NODAT en 90% para pacientes con edades entre 45 y 59 años y de 160% en mayores de 60 años, comparando con pacientes entre 18 y 44 años(17). Además, hay un aumento del 29% en el riesgo relativo por cada 10 años de aumento en la edad(18). Otros autores reportan relación entre la enfermedad poliquística renal autosómica dominante y la aparición de NODAT; sin embargo, los estudios aun no son

concluyentes(19).

Se ha investigado acerca de la participación de la genética en la aparición de NODAT. Así, se conoce la relación existente entre la presencia de polimorfismo Fok1 del receptor de vitamina D, por lo que este se considera un marcador genético que predice el riesgo de la enfermedad(20). También, el factor de transcripción 6 ATF6 y el polimorfismo en el alelo 4<sup>a</sup> del intron 4 que codifica la óxido nítrico sintetasa se relaciona con NODAT. En un estudio reciente, se evaluó la presencia de polimorfismos de los genes PPARA y POR en pacientes pos trasplantados renales tratados con tacrolimus y el impacto de esta en el riesgo de desarrollar NODAT, sin que se haya encontrado diferencias genotípicas responsables de la aparición de la enfermedad (23). También se ha investigado la asociación entre los fenotipos de HLA concluyendo que no se puede considerar este como factor fidedigno para el desarrollo de NODAT(11).

### Factores modificables

Factores modificables
inhibidores de calcineurina: Tacrolimus >> Ciclosporina
Corticosteroides
Hipomagnesemia menor a 2 mg/d
Niveles bajos de Adiponectina
Anticuerpos positivos para hepatitis C al momento del trasplante
Obesidad
Hipertensión
Hipertrigliceridemia
infección por Citomegalovirus
Hiperuricemia
Donante cadavérico

Un riesgo bastante significativo se asocia a los agentes inmunosupresores utilizados para tratar a los receptores de trasplante(18), alcanzando a explicar el 72% de la variabilidad en la incidencia de la enfermedad. El uso de inhibidores de calcineurina predispone al desarrollo de NODAT; pero el riesgo más significativo lo constituye el uso de corticosteroides(18); en el caso de Prednisolona, se conoce que un aumento de 0.01 mg/kg/día en la dosis aumenta 5% el riesgo de NODAT (18). El efecto diabetogénico de los glucocorticoesteroides es se-

cundario principalmente a la resistencia a la insulina, mediada por la no adecuada capitación de glucosa en tejidos periféricos, como por el aumento de la gluconeogénesis a nivel hepático. La evidencia muestra aquellos pacientes que no reciben terapia con esteroides con menor incidencia de NODAT; sin embargo, aquellos que reciben el tratamiento con esteroides, no gozan de beneficios al suspender, pues no hay remisión de la enfermedad(18). Otros inmunosupresores como el Sirolimus se ha correlacionado con NODAT, aunque su participación en el desarrollo de esta sigue siendo controversial(18).

Los inhibidores de la calcineurina son diabetogénicos causando un defecto en la secreción de insulina (24, 25). Interfieren con el factor nuclear de células T activadas involucrado con la señalización a nivel de las células B pancreáticas, este último encargado de la expresión de genes críticos para la función de estas células, entre los que se incluyen al menos 6 genes de los mutados en las formas monogenicas hereditarias de diabetes. Entre los inhibidores de la calcineurina: Tacrolimus interfiere con las vías de señalización de calcio, calmodulina-calcineurina en los linfocitos T; de esta forma, bloquea la activación antigénica de células T. De igual forma, la regulación de la expresión génica de insulina en la célula beta involucra vías de señalización de calcio, por lo que usar Tacrolimus produce efectos inhibitorios en la transcripción del gen de insulina, llevando a disminución en la secreción de insulina, dependiente de dosis y tiempo (26) (27). Tacrolimus se ha asociado en un 24% con la aparición de NODAT, mientras Ciclosporina en un 12%(18). Por ende, reemplazar tacrolimus por ciclosporina en pacientes con NODAT, reduce la incidencia de la enfermedad hasta un 42% (27).

La presencia de niveles bajos de magnesio después del trasplante es un factor de riesgo independiente para NODAT en pacientes receptores de trasplante renal(28). De igual forma, se ha visto mayor frecuencia de aparición de NODAT en pacientes con hipomagnesemia antes del trasplante, sobre todo en aquellos con niveles de Magnesio menores a 2 mg/d(19). La hipomagnesemia, complicación frecuente en el post-trasplante, se asocia al uso de inhibidores de calcineurina(29), más común con tacrolimus; y se debe a inhibición de la transcripción del transportador renal de magnesio en el túbulo colector distal, lo que genera pérdida de magnesio por vía renal(30).

Otro factor vinculado con NODAT es la adiponectina, que es un péptido derivado de adipocitos con propiedades antiinflamatorias capaz de aumentar la sensibilidad a insulina; esta, tiene relación inversa con el IMC y la aparición de NODAT. Así, los pacientes con niveles bajos de adiponectina antes del trasplante, tienen mayor riesgo de desarrollar diabetes postrasplante(31).

El virus de la Hepatitis C podría estar vinculado con aumento de la resistencia a la insulina y un efecto directo nocivo en las células B pancreáticas por parte del virus. Se ha encontrado que pacientes con anticuerpos positivos para hepatitis C al momento del trasplante tienen NODAT el 15,6%, 25,6%, y

35,4% comparada con el 8.8%, 15.4% y 23.4% en pacientes con anticuerpos negativos a los 3, 12 y 36 meses, respectivamente, (9). Otros factores reportados son; obesidad, hipertensión, hipertrigliceridemia, hiperuricemia, infección por citomegalovirus y donante cadavérico.

## Manejo de Nodat

### Evaluación pre trasplante

En la evaluación del paciente debe tenerse en cuenta tanto el fenotipo del mismo como su historia médica. El tamizaje de estos pacientes debe incluir una glicemia pre o un test de tolerancia oral a la glucosa (OGTT). Dado que se conoce que la glicemia pre no es fiable en pacientes con enfermedad renal en estado terminal dado que ya presentan resistencia a la insulina, la recomendación actual es con resultados de glicemia de ayuno entre 92-125 mg/dl se realice un OGTT, con esto se lograra la identificación de más del 80% de la diabetes pre trasplante. Así, un paciente en pre trasplante con glicemia en ayuno > 110 mg/dl tiene un 25% de riesgo de NODAT y > 130 mg/dl mayor del 50%; con OGTT el riesgo es mayor del 80%. (14, 33). El uso de OGTT puede ser realizado a todos los pacientes en la semana 10 pos trasplante, puede ayudar a predecir el riesgo de hiperglucemia(34). No se recomienda el uso de HbA1C para tamizaje de diabetes pre trasplante en diálisis o pre diálisis, dada las diferentes limitantes en interpretación de la prueba como son: la reducción de la vida media de los eritrocitos, transfusiones, deficiencia de hierro, acidosis metabólica y la eritropoyesis acelerada por el uso de eritropoyetina; teniendo resultado falsamente elevados o disminuidos. Algunos autores han recomendado otras pruebas como la albumina glicada, reflejando el control glucémico de los últimos 14 días. Sin embargo, podría no ser confiable en pacientes con proteinuria y diálisis peritoneal(40). Para aquellos pacientes en los cuales se encuentre un riesgo alto de desarrollar NODAT se deben hacer recomendaciones de cambios en el estilo de vida como dieta y ejercicio de la misma forma que se le recomienda a aquellos en riesgo de diabetes tipo II(14).

### Individualización de la terapia inmunosupresora

Se debe seleccionar un esquema inmunosupresor lo menos diabetogénico posible para aquellos pacientes a riesgo de desarrollar NODAT. Los protocolos libres de esteroide han sido asociados con una menor prevalencia de NODAT. Los inhibidores de la calcineurina (CNIs) se han relacionado con un efecto diabetogénico en especial el tacrolimus que comparado con la ciclosporina ha mostrado mayor diabetogenicidad aunque se prefiere su uso como inmunosupresor por sus excelentes resultados en función del injerto (6),(44),(45),(46). En aquellos individuos con alto riesgo de padecer NODAT se debe

disminuir la dosis tanto de corticoesteroides como de CNIs pos trasplante tanto como sea posible siempre teniendo en cuenta el riesgo de cada sujeto de desarrollar NODAT versus el riesgo de rechazo agudo del injerto.

Se han propuesto diferentes algoritmos para el manejo de la inmunosupresión teniendo en cuenta el riesgo del paciente de hacer rechazo agudo del injerto vs el riesgo de padecer NODAT, como el propuesto por GHISDAL (47), (48), (17)( fig. 2). Así, la decisión de que inmunosupresor utilizar debería basarse en el riesgo inmunológico individual de cada receptor de hacer rechazo agudo del injerto, en aquellos pacientes con bajo riesgo inmunológico de rechazo pero alto de NODAT el inmunosupresor de elección podría ser ciclosporina o regímenes basados en belatacept; Y en alto riesgo inmunológico: Tacrolimus (47), , (17). No obstante, la aceptación global de esta propuesta ha sido deficiente, iniciando siempre con esquemas libres de esteroides con tacrolimus con vigilancia estricta glucémica. Y, solo en aquellos pacientes con aparición de NODAT o mal control glucémico en tratamiento con tacrolimus, reducir dosis del mismo o considerar cambio a ciclosporina en casos de alto riesgo inmunológico, entendiéndose como estos últimos aquellos pacientes que estén en su tercer o cuarto trasplante, que estén en su segundo trasplante si el primero se perdió durante los dos primeros años pos trasplante, que tengan positivos anticuerpos anti-HLA o que tengan más de 5 a 6 HLA no compatibles o a belatacept para bajo riesgo inmunológico. (17), (49). Fig 1.

### Monitoreo pos trasplante de niveles de glucosa

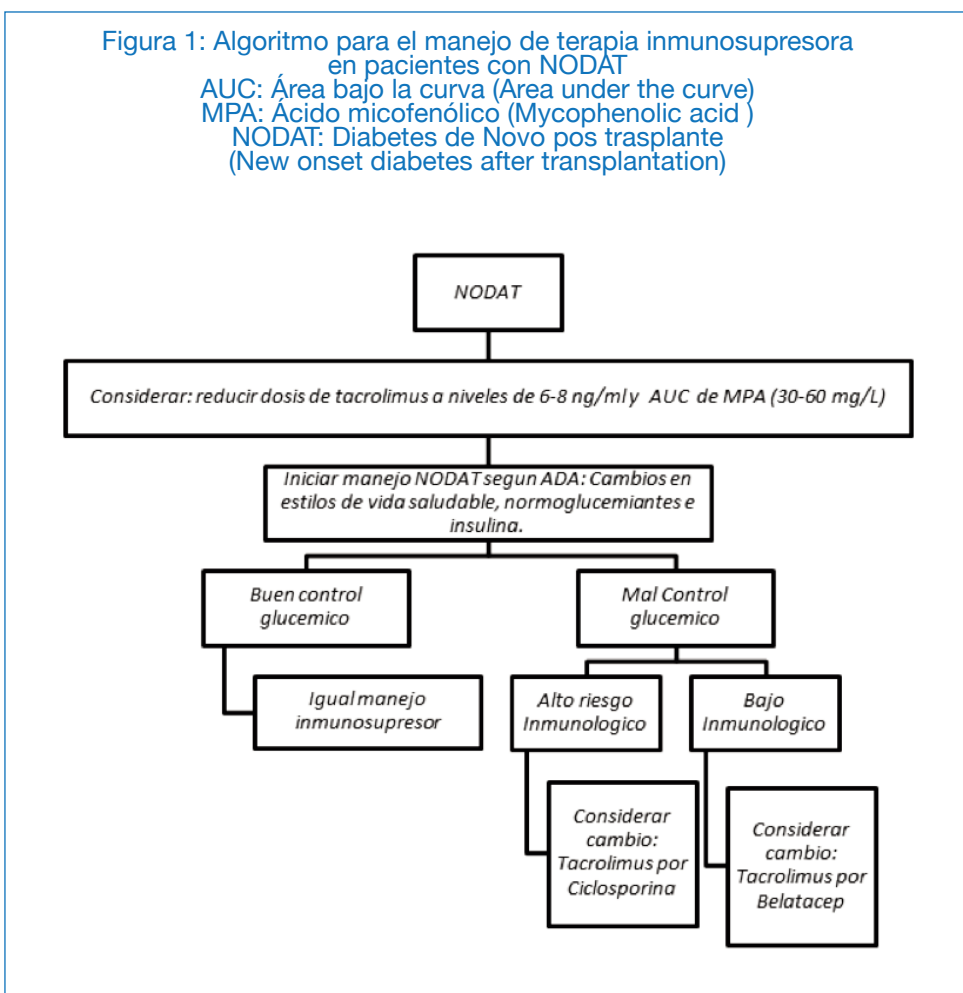
Guías recientes recomiendan el tamizaje en todos los receptores renales con FPG, OGTT, y/o Hb1AC al menos semanalmente por cuatro semanas y cada tres meses por un año, y posteriormente cada año(50). El tamizaje debe realizarse con FPG en los intervalos ya mencionados de tiempo y se debe realizar un OGTT en pacientes con glicemia pre alterada a los 3 meses y después a los 6 meses dado que la aparición de NODAT generalmente se presenta en los seis primeros meses pos trasplante, adicionalmente se puede tamizar con Hb1AC a los 3 y a los 6 meses y después anualmente con el fin de detectar una posible aparición de NODAT. Aquellos pacientes con diagnóstico de NODAT deben ser seguido con Hb1AC trimestralmente y con FPG en cada visita para seguimiento. Hasta ahora no existe un consenso acerca de cuál es la meta de Hb1AC en pacientes con NODAT aunque se considera que una Hb1AC  $\leq$  7% es un resultado razonable sin hipoglucemias, tolerando metas entre 7-8% cuando existen con hipoglucemias o en alto riesgo de padecerlas. El monitoreo con glucometrías se debe realizar en aquellos pacientes en tratamiento con insulina e hipoglucemiantes orales(11).

### Manejo farmacológico de la hiperglicemia

El manejo de NODAT es similar al realizado por pacientes con diabetes mellitus tipo 2, recomendado por la ADA . Basado en la fisiopatología de NODAT, en la que la causa de la diabetes se atribuye a alteración en la secreción de insulina, más que a resistencia a la misma, se cree que los antidiabéticos que protegen la función de las células beta del páncreas son útiles en el tratamiento de NODAT, por ende la utilización de sulfonilureas tendría una contraindicación relativa(51), (52). El manejo de primera línea de NODAT es realizar cambios en el estilo de vida, que incluyen reformas en la dieta, ejercicio y control de peso corporal. Un estudio acerca de los efectos de cambios en el estilo de vida en pacientes con disminución de la tolerancia a la glucosa o NODAT, demostró mejoría de 15% de glicemia 2 horas postprandial en este grupo(53). La estrategia para iniciar el tratamiento farmacológico dependerá del nivel de Hba1c como lo propone la American Association of Clinical Endocrinologist (AACE) (54). Así, una Hba1

como base la función renal del paciente, tal vez el principal determinante. Se sugiere como base del manejo las guías de manejo de diabetes convencional ya que no hay mucha evidencia al respecto, sobre todo en cuanto a evaluación de función del injerto e interacción con agentes inmunosupresores. No obstante, la mayoría de agentes orales disponibles para el tratamiento de Diabetes Mellitus pueden emplearse. Los inhibidores de DPP4 son una alternativa llamativa para su uso en NODAT por su perfil de seguridad. Un estudio retrospectivo se demostró que la Sitagliptina es un fármaco eficaz en pacientes con NODAT, potencia la secreción de insulina, inhibe la de glucagón, evita pérdida de células beta, de esta forma, mejora y mantiene el control glicémico en el 86% de los pacientes, durante el primer año de tratamiento, por lo que es una buena alternativa para el manejo de NODAT en pacientes con inicio reciente de la enfermedad, logrando reducción de Hba1c en 0.4% tras 12 meses de tratamiento, logrando un valor menor a 7% en la mayoría de pacientes.. Además, se

ha evidenciado que la función renal, los niveles de Tacrolimus y Sirolimus permanecen estables durante al menos un año de tratamiento con Sitagliptina en pacientes con NODAT, indicando que la función renal no se ve comprometida con el uso del medicamento y no interfiere con la dosis de inmunosupresión. (58). También la Vidagliptina, aumenta la respuesta de células  $\alpha$  y  $\beta$  ante aumentos de glicemia en el tratamiento de NODAT, ya que su administración durante tres meses mejoró el metabolismo de la glucosa con reducción de glicemia 2 horas postprandial de 73.7 a 51.3 mg/dL comparado con 5.7 a 41.4 mg/dL en el grupo que recibió placebo; y HbA1C de 0.6% versus 0.1% con placebo (51). Las Tiazolidinedionas se unen al PPAR mejoran la sensibilidad a la insulina. A pesar de su claro beneficio en el control glucémico, han entrado en desuso por sus efectos adversos (59), también pocos han mostrado seguridad a largo plazo en recipientes de trasplante renal renal.



menor de 7.5% obliga a monoterapia siendo la elección Metformina si no hay contraindicación para su uso(55). A pesar de que esta última es el fármaco de elección en el tratamiento de diabetes tipo 2 y se ha identificado reducción de 1 a 2% del valor de la HbA1C (56), los estudios en NODAT son escasos aunque ellos demuestran seguridad de la misma(57). La elección de terapia combinada dependerá de si hay fallo con monoterapia o si se tiene Hba1c > 7.5%. El medicamento para terapia combinada será individualizado teniendo

Los Análogos de péptido similar a glucagón tipo 1, aumentan la secreción pancreática de insulina e inhiben secreción de glucagón. Reducen la HbA1C de forma potente con, pérdida de peso, disminución leve de presión arterial sistólica (55, 64, 65). A lo que se suma la reciente evidencia de Liraglutide en disminución del riesgo cardiovascular(66). No obstante, la evidencia en trasplante es limitada, aunque los datos sugieren que el menor el liraglutide no altera las concentraciones de Tacrolimus (67)

Los inhibidores de SglT2 tal vez son la clase terapéutica más nueva. Estos medicamentos reducen la HbA1c incrementando la excreción de glucosa urinaria (68). Con grandes ventajas en peso, presión arterial e hipoglucemia. No obstante, se han reportado casos de Cetoacidosis diabética con su uso. Recientemente el uso de empagliflozina demostró reducción del 38% de muerte cardiovascular (69). Y un análisis posterior en falla renal logro reducir la progresión de enfermedad renal en un 39%(70). Sin embargo, no hay estudios que evalúen su seguridad en pacientes trasplantados.

Finalmente la elección de insulino terapia dependerá del fallo terapéutico a hipoglucemiantes orales, signos de fallo de célula beta, igual que el paciente diabético no NODAT. Por todo lo expuesto, el escenario del tratamiento para el paciente con NODAT sigue siendo poco claro puesto que aun hacen faltan estudios que demuestren la eficacia y seguridad de muchos fármacos usado en diabetes (14).

## Conclusiones

El diagnóstico de NODAT se hace haciendo uso de los mismos criterios de la ADA para diabetes mellitus tipo II, la HB1CA no es diagnóstica de NODAT, pero se debe usar para monitoreo una vez se allá hecho el diagnóstico con una meta de menos de 7%. Se conoce que existen factores de riesgo asociados al desarrollo de NODAT entre los cuales se encuentran ser afro descendiente, ser hispano/latino, historia familiar de diabetes tipo II, serología positiva para el virus de la hepatitis C, IMC aumentado, entre otros. La relación existente entre la terapia inmunosupresora y sus altas dosis con la aparición de NODAT en los primeros seis meses postrasplante es clara, esto se explica porque este tipo de medicamentos inducen una resistencia a la insulina y un defecto en su secreción. Las intervenciones enfocadas en prevenir NODAT se basan en prevención de la aparición de factores de riesgo modificables como lo es IMC, componentes del síndrome metabólico y la inmunosupresión. Finalmente aquellos pacientes que presentan NODAT deben ser tratados para esta con las especificaciones ya realizadas y se debe modificar la terapia inmunosupresora pero siempre evaluando el riesgo- beneficio siendo estos pacientes receptores de trasplante.

## Bibliografía

- 1 Alwan A. Global status report on noncommunicable diseases 2010: World Health Organization; 2011.
- 2 Organization WH. Global Health Estimates: Deaths by Cause, Age, Sex and Country, 2000-2012. Geneva, WHO. 2014.
- 3 Association AD. Hyperglycemic crises in patients with diabetes mellitus. *Diabetes care*. 2001;24(1):154-61.
- 4 Grundy SM, Benjamin IJ, Burke GL, Chait A, Eckel RH, Howard BV, et al. Diabetes and cardiovascular disease a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation*. 1999;100(10):1134-46.
- 5 Grundy SM, Garber A, Goldberg R, Havas S, Holman R, Lamendola C, et al. Prevention Conference VI: Diabetes and Cardiovascular Disease Writing Group IV: Lifestyle and Medical Management of Risk Factors. *Circulation*. 2002;105(18):e153-e8.
- 6 Woodward RS, Schnitzler MA, Baty J, Lowell JA, Lopez-Rocafor L, Haider S, et al. Incidence and Cost of New Onset Diabetes Mellitus Among US Wait-Listed and Transplanted Renal Allograft Recipients. *American Journal of Transplantation*. 2003;3(5):590-8.
- 7 Pirsch JD, Miller J, Deierhoi MH, Vincenti F, Filo RS. A COMPARISON OF TACROLIMUS (FK506) AND CYCLOSPORINE FOR IMMUNOSUPPRESSION AFTER CADAVERIC RENAL TRANSPLANTATION1. *Transplantation*. 1997;63(7):977-83.
- 8 Cosio FG, Pesavento TE, Osei K, Henry ML, Ferguson RM. Post-transplant diabetes mellitus: increasing incidence in renal allograft recipients transplanted in recent years. *Kidney international*. 2001;59(2):732-7.
- 9 Kasiske BL, Snyder JJ, Gilbertson D, Matas AJ. Diabetes mellitus after kidney transplantation in the United States. *American Journal of Transplantation*. 2003;3(2):178-85.
- 10 Moore R, Ravindran V, Baboolal K. The burden of new-onset diabetes mellitus after transplantation. *Clinical transplantation*. 2006;20(6):755-61.
- 11 Davidson J, Wilkinson A, Dantal J, Dotta F, Haller H, Hernandez D, et al. NEW-ONSET DIABETES AFTER TRANSPLANTATION: 2003 INTERNATIONAL CONSENSUS GUIDELINES1. *Transplantation*. 2003;75(10):SS3-SS24.
- 12 Mellitus ECotDaCoD. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2003;26 Suppl 1:S5-20.
- 13 Iglesias R. Resumen de las recomendaciones de la American Diabetes Association (ADA) para la práctica clínica en el manejo de la diabetes mellitus. *Diabetes Práctica*. 2014;5:1-24.
- 14 Wilkinson A, Davidson J, Dotta F, Home PD, Keown P, Kiberd B, et al. Guidelines for the treatment and management of new-onset diabetes after transplantation1. *Clinical transplantation*. 2005;19(3):291-8.
- 15 Maskey R. New-Onset Diabetes after Transplant (NODAT). *Kathmandu University Medical Journal*. 2015;12(4):301-5.
- 16 Dedinská I, Laca L, Miklušica M, Galajda P, Mokáň M, editors. Twelve-Month and Five-Year Analyses of Risk Factors for New-Onset Diabetes After Transplantation in a Group of Patients Homogeneous for Immunosuppression. *Transplantation proceedings*; 2015: Elsevier.
- 17 Ghisdal L, Van Laecke S, Abramowicz MJ, Vanholder R, Abramowicz D. New-Onset Diabetes After Renal Transplantation Risk assessment and management. *Diabetes care*. 2012;35(1):181-8.
- 18 Shah T, Kasravi A, Huang E, Hayashi R, Young B, Cho YW, et al. Risk factors for development of new-onset diabetes mellitus after kidney transplantation. *Transplantation*. 2006;82(12):1673-6.
- 19 Ruderman I, Masterson R, Yates C, Gorelik A, Cohn SJ, Walker RG. New onset diabetes after kidney transplantation in autosomal dominant polycystic kidney disease: a retrospective cohort study. *Nephrology*. 2012;17(1):89-96.

- 20 Yao B, Chen X, Shen F-X, Xu W, Dong T-T, Chen L-Z, et al., editors. The incidence of posttransplantation diabetes mellitus during follow-up in kidney transplant recipients and relationship to Fok1 vitamin D receptor polymorphism. *Transplantation proceedings*; 2013: Elsevier.
- 21 Fougeray S, Liorot M-A, Nicaud V, Legendre C, Thervet E, Pallet N, editors. Increased body mass index after kidney transplantation in activating transcription factor 6 single polymorphism gene carriers. *Transplantation proceedings*; 2011: Elsevier.
- 22 Ergün I, Keven K, Sengül S, Karabulut HG, Kurultak I, Soypacaci Z, et al. Endothelial nitric oxide synthase gene intron 4 polymorphism predicts new onset diabetes mellitus after transplantation in kidney allograft recipients treated with cyclosporin A. *International urology and nephrology*. 2011;43(2):543-8.
- 23 Kurzawski M, Malinowski D, Dziewanowski K, Drozdziak M. Impact of PPARG and PPARA polymorphisms on tacrolimus pharmacokinetics and new-onset diabetes in kidney transplant recipients. *Pharmacogenetics and genomics*. 2014;24(8):397-400.
- 24 VAN DUJNHOFEN EM, Boots JM, Christiaans MH, Wolffenbuttel BH, VAN HOOFF JP. Influence of tacrolimus on glucose metabolism before and after renal transplantation: a prospective study. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2001;12(3):583-8.
- 25 Soleimanpour SA, Crutchlow MF, Ferrari AM, Raum JC, Groff DN, Rankin MM, et al. Calcineurin signaling regulates human islet  $\beta$ -cell survival. *Journal of Biological Chemistry*. 2010;285(51):40050-9.
- 26 Redmon JB, Olson LK, Armstrong MB, Greene MJ, Robertson RP. Effects of tacrolimus (FK506) on human insulin gene expression, insulin mRNA levels, and insulin secretion in HIT-T15 cells. *Journal of Clinical Investigation*. 1996;98(12):2786.
- 27 TAMUKA K, FUJIMURA T, TSUTSUMI T, NAKAMURA K, OGAWA T, AT-LIMARU C, et al. TRANSCRIPTIONAL INHIBITION OF INSULIN BY FK506 AND POSSIBLE INVOLVEMENT OF FK506 BINDING PROTEIN-12 IN PANCREATIC [beta]-CELL. *Transplantation*. 1995;59(11):1606-12.
- 28 Huang JW, Famure O, Li Y, Kim SJ. Hypomagnesemia and the Risk of New-Onset Diabetes Mellitus after Kidney Transplantation. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2015:ASN. 2015040391.
- 29 Augusto J-F, Subra J-F, Duveau A, Rakotonjanahary J, Dussaussoy C, Picquet J, et al. Relation between pretransplant magnesemia and the risk of new onset diabetes after transplantation within the first year of kidney transplantation. *Transplantation*. 2014;97(11):1155-60.
- 30 Palepu S, Prasad GV. New-onset diabetes mellitus after kidney transplantation: Current status and future directions. *World J Diabetes*. 2015;6(3):445-55.
- 31 Bayés B, Lauzurica R, Granada ML, Serra A, Bonet J, Fontseré N, et al. Adiponectin and risk of new-onset diabetes mellitus after kidney transplantation. *Transplantation*. 2004;78(1):26-30.
- 32 Lv C, Chen M, Xu M, Xu G, Zhang Y, He S, et al. Influencing factors of new-onset diabetes after a renal transplant and their effects on complications and survival rate. 2014.
- 33 Bergrem HA, Valderhaug TG, Hartmann A, Hjeltnes J, Leivestad T, Bergrem H, et al. Undiagnosed diabetes in kidney transplant candidates: a case-finding strategy. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2010;5(4):616-22.
- 34 Hjeltnes J, Hagen M, Hartmann A, Midtvedt K, Egeland T, Jenssen T. The impact of impaired insulin release and insulin resistance on glucose intolerance after renal transplantation. *Clinical transplantation*. 2002;16(6):389-96.
- 35 Scott M, Hoffmann J, Meltzer V, Siegfried B, Chan K-M. Effects of azotemia on results of the boronate-agarose affinity and ion-exchange methods for glycated hemoglobin. *Clinical chemistry*. 1984;30(6):896-8.
- 36 Paisey R, Banks R, Holton R, Young K, Hopton M, White D, et al. Glycosylated haemoglobin in uraemia. *Diabetic medicine*. 1986;3(5):445-8.
- 37 Ansari A, Thomas S, Goldsmith D. Assessing glycemic control in patients with diabetes and end-stage renal failure. *American journal of kidney diseases*. 2003;41(3):523-31.
- 38 De Boer M-J, Miedema K, Casparie A. Glycosylated haemoglobin in renal failure. *Diabetologia*. 1980;18(6):437-40.
- 39 Joy MS, Cefalu WT, Hogan SL, Nachman PH. Long-term glycemic control measurements in diabetic patients receiving hemodialysis. *American journal of kidney diseases*. 2002;39(2):297-307.
- 40 Freedman BI, Shenoy RN, Planer JA, Clay KD, Shihabi ZK, Burkart JM, et al. Comparison of glycated albumin and hemoglobin A1c concentrations in diabetic subjects on peritoneal and hemodialysis. *Peritoneal Dialysis International*. 2010;30(1):72-9.
- 41 Baid S, Cosimi AB, Farrell ML, Schoenfeld DA, Feng S, Chung RT, et al. POSTTRANSPLANT DIABETES MELLITUS IN LIVER TRANSPLANT RECIPIENTS: RISK FACTORS, TEMPORAL RELATIONSHIP WITH HEPATITIS C VIRUS ALLOGRAFT HEPATITIS, AND IMPACT ON MORTALITY1. *Transplantation*. 2001;72(6):1066-72.
- 42 Depczynski B, Daly B, Campbell L, Chisholm D, Keogh A. Predicting the occurrence of diabetes mellitus in recipients of heart transplants. *Diabetic medicine*. 2000;17(1):15-9.
- 43 Hjeltnes J, Hartmann A, Kofstad J, Stenström J, Leivestad T, Egeland T, et al. GLUCOSE INTOLERANCE AFTER RENAL TRANSPLANTATION DEPENDS UPON PREDNISOLONE DOSE AND RECIPIENT AGE1. *Transplantation*. 1997;64(7):979-83.
- 44 Reichart B, Meiser B, Viganò M, Rinaldi M, Martinelli L, Yacoub M, et al. European Multicenter Tacrolimus (FK506) Heart Pilot Study: one-year results--European Tacrolimus Multicenter Heart Study Group. *The Journal of heart and lung transplantation: the official publication of the International Society for Heart Transplantation*. 1998;17(8):775-81.
- 45 Al-Uzri A, Cohn R, Sullivan E. Post transplant diabetes mellitus in pediatric renal transplant recipients: a report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study (NAPRTCS). *Transplantation*. 1998;65(5):92.
- 46 Neylan JF. RACIAL DIFFERENCES IN RENAL TRANSPLANTATION AFTER IMMUNOSUPPRESSION WITH TACROLIMUS VERSUS CYCLOSPORINE1. *Transplantation*. 1998;65(4):515-23.
- 47 Ekberg H, Tedesco-Silva H, Demirbas A, Vitko Š, Nashan B, Gürkan A, et al. Reduced exposure to calcineurin inhibitors in renal transplantation. *New England Journal of Medicine*. 2007;357(25):2562-75.
- 48 Noël C, Abramowicz D, Durand D, Mourad G, Lang P, Kessler M, et al. Daclizumab versus antithymocyte globulin in high-immunological-risk renal transplant recipients. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2009;20(6):1385-92.

- 49 Van Gelder T, Le Meur Y, Shaw LM, Oellerich M, DeNofrio D, Holt C, et al. Therapeutic drug monitoring of mycophenolate mofetil in transplantation. *Therapeutic drug monitoring*. 2006;28(2):145-54.
- 50 Kasiske BL, Zeier MG, Chapman JR, Craig JC, Ekberg H, Garvey CA, et al. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients: a summary. *Kidney international*. 2010;77(4):299-311.
- 51 Haidinger M, Werzowa J, Hecking M, Antlanger M, Stemer G, Pleiner J, et al. Efficacy and Safety of Vildagliptin in New-Onset Diabetes After Kidney Transplantation—A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *American Journal of Transplantation*. 2014;14(1):115-23.
- 52 Sharif A, de Vries AP, Porrini E, Hecking M, Saemann M, Group EN-ODATW. Clinical trials for treatment of NODAT: time to collaborate. *Transplantation*. 2012;94(4):e23-e4.
- 53 Sharif A, Moore R, Baboolal K. Influence of lifestyle modification in renal transplant recipients with postprandial hyperglycemia. *Transplantation*. 2008;85(3):353-8.
- 54 Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JL, Blonde L, Bloomgarden ZT, Bush MA, et al. Consensus statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm-2016 executive summary. *Endocrine Practice*. 2016;22(1):84-113.
- 55 Therasse A, Wallia A, Molitch ME. Management of post-transplant diabetes. *Current diabetes reports*. 2013;13(1):121-9.
- 56 Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R, et al. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes care*. 2009;32(1):193-203.
- 57 Kurian B, Joshi R, Helmuth A. Effectiveness and long-term safety of thiazolidinediones and metformin in renal transplant recipients. *Endocrine Practice*. 2008;14(8):979-84.
- 58 Boerner BP, Miles CD, Shivaswamy V. Efficacy and safety of sitagliptin for the treatment of new-onset diabetes after renal transplantation. *International journal of endocrinology*. 2014;2014.
- 59 Soccio RE, Chen ER, Lazar MA. Thiazolidinediones and the promise of insulin sensitization in type 2 diabetes. *Cell metabolism*. 2014;20(4):573-91.
- 60 Luther P, Baldwin D. Pioglitazone in the management of diabetes mellitus after transplantation. *American Journal of Transplantation*. 2004;4(12):2135-8.
- 61 Voytovich MH, Simonsen C, Jenssen T, Hjølmesæth J, Åsberg A, Hartmann A. Short-term treatment with rosiglitazone improves glucose tolerance, insulin sensitivity and endothelial function in renal transplant recipients. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2005;20(2):413-8.
- 62 Pietruck F, Kribben A, Van TN, Patschan D, Herget-Rosenthal S, Janssen O, et al. Rosiglitazone is a safe and effective treatment option of new-onset diabetes mellitus after renal transplantation. *Transplant international*. 2005;18(4):483-6.
- 63 Villanueva G, Baldwin D. Rosiglitazone therapy of posttransplant diabetes mellitus. *Transplantation*. 2005;80(10):1402-5.
- 64 Gallwitz B. Novel Therapeutic Approaches in Diabetes. *Endocrine development*. 2015;31:43-56.
- 65 Mannon RB. Therapeutic management of posttransplant diabetes mellitus. *Transplantation Reviews*. 2008;22(2):116-24.
- 66 Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2016;375(4):311-22.
- 67 Pinelli NR, Patel A, Salinitri FD. Coadministration of liraglutide with tacrolimus in kidney transplant recipients: a case series. *Diabetes care*. 2013;36(10):e171-e2.
- 68 Reddy RM, Inzucchi SE. SGLT2 inhibitors in the management of type 2 diabetes. *Endocrine*. 2016:1-9.
- 69 Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2015;373(22):2117-28.
- 70 Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, Fitchett D, von Eynatten M, Mattheus M, et al. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2016;14.