

Revisión Bibliográfica

Opciones terapéuticas en pacientes con diabetes mellitus post trasplante (dmpt)

Therapeutic options in patients with post-diabetes mellitus transplant

 Acosta González, Juan Daniel^{1,2};  Vázquez Jiménez, Lourdes Carolina^{2,3};
 Rodríguez Yáñez, Tomás⁴;  Daza Arnedo, Rodrigo⁵;  Ospina Lopera, Stephanie⁶;
 Rico Fontalvo, Jorge^{5,7}

¹Instituto de Previsión Social, Servicio de Nefrología del Hospital Central. Asunción, Paraguay.

²Sociedad Paraguaya de Nefrología. Asunción, Paraguay.

³Universidad Nacional de Asunción, Facultad de Ciencias Médicas, Departamento de Nefrología Adultos. San Lorenzo, Paraguay.

⁴Universidad de Cartagena, Facultad de Medicina. Cartagena, Colombia.

⁵Asociación Colombiana de Nefrología e HTA Nefrólogo, Comité de Riñón, diabetes y metabolismo. Bogotá, Colombia.

⁶Universidad Remington, Facultad de Medicina. Medellín, Colombia.

⁷Universidad Simón Bolívar. Barranquilla, Colombia.

Como referenciar éste artículo | How to reference this article:

Acosta González J, Vázquez Jiménez L, Rodríguez Yáñez T, Daza Arnedo R, Ospina Lopera S, Rico Fontalvo J. Opciones terapéuticas en pacientes con diabetes mellitus post trasplante (dmpt). *An. Fac. Cienc. Méd. (Asunción)*, Agosto - 2024; 57(2): 82-89

RESUMEN

La diabetes mellitus postrasplante (DMPT) es una complicación que se encuentra de forma frecuente y se sucede al trasplante de órganos. Existen factores predisponentes a esta complicación, son varios y pueden estar presentes en el pretrasplante, peritrasplante o ya en el pos trasplante; dentro de estos, se resaltan las terapias inmunosupresoras asociadas. La importancia clínica de DMPT radica en su impacto para la enfermedad cardiovascular (ECV) y enfermedad renal crónica (ERC). En el presente artículo hacemos una revisión de las intervenciones tradicionales y las nuevas terapias para el manejo y tratamiento de la DMPT.

Palabras claves: Diabetes Mellitus, trasplante, inmunosupresión, hiperglucemia, diabetes pos trasplante

Autor correspondiente: Dra. Lourdes Vázquez Jiménez. Universidad Nacional de Asunción, Facultad de Ciencias Médicas, Departamento de Nefrología Adultos. San Lorenzo, Paraguay. E-mail: carolina.vazquezj@hotmail.com.

Editor responsable:  Prof. Dr. Hassel Jimmy Jiménez¹,  Prof. Dra. Lourdes Talavera¹.

¹Universidad Nacional de Asunción, Facultad de Ciencias Médicas, Dirección de EFACIM. San Lorenzo, Paraguay.

Fecha de recepción el 7 de octubre del 2023; aceptado el 11 de julio del 2024.

ABSTRACT

Post transplant diabetes mellitus (PTDM) is a frequent complication after organ transplantation. There are several predisposing factors for this complication, which may be present in the pre-transplant, peri-transplant, or already post-transplant; within these, associated immunosuppressive therapies will be highlighted. The clinical importance of DMPT lies in its impact on cardiovascular disease (CVD) and chronic kidney disease (CKD). In this article, we review traditional interventions and new therapies for managing and treating PTDM.

Keywords: Diabetes Mellitus, transplant, immunosuppression, hyperglycemia, post-transplant diabetes.

Introducción

La diabetes mellitus que se desarrolla consecutivo al trasplante (DMPT) es una afección frecuente y significativa posterior al trasplante de órganos sólidos. Aunque la mayor parte de la información obtenida acerca de la DMPT derivan de receptores de trasplantes de riñón (RTR), la incidencia de DMPT parece ser mayor en otros tipos de trasplantes de órganos sólidos⁽¹⁾.

Son factores que predisponen a esta entidad la edad, la obesidad, el género masculino, los antecedentes genéticos y la hipertrigliceridemia, que aumentan el riesgo de DMPT 50% aproximadamente. En combinación con algunos factores desencadenantes del peri-trasplante como la inmunosupresión, el estrés quirúrgico, la hipomagnesemia y las infecciones virales que promueven la DMPT así como la intolerancia a la glucosa⁽²⁻⁴⁾.

El valor clínico de la DMPT se fundamenta en el impacto incuestionable como un factor predisponente de riesgo tanto para la enfermedad cardiovascular (ECV) así como para la enfermedad renal crónica (ERC) en los receptores de trasplante de órganos sólidos⁽⁵⁾.

Se trata de una revisión bibliográfica narrativa, definida por la siguiente pregunta: ¿Cuáles son las opciones terapéuticas en el tratamiento de la diabetes mellitus pos trasplante? El objetivo del presente escrito es hacer una revisión actualizada de las opciones de terapéuticas en la diabetes mellitus pos-trasplante

Para realizar esta revisión narrativa se seleccionaron artículos científicos y trabajos de investigación publicados entre los años 2019-2023, indexados en las siguientes bases de datos consultados: medline, Google académico y Scielo. Fueron utilizados los siguientes descriptores/palabras claves en español y en inglés: trasplante renal, diabetes pos trasplante, diabetes secundaria.

Para la búsqueda bibliográfica se utilizaron los operadores booleanos y los paréntesis para priorizar la búsqueda, con lo que combinamos distintos formatos para la obtención de los artículos más relevantes. Los artículos de inclusión abarcaron estudios que investigaban el diagnóstico, la fisiopatología, la epidemiología y las estrategias de tratamiento de la diabetes mellitus en mayores de 18 años que hayan sido sometidos a trasplante renal, se excluyó aquellos artículos que abarcaban a la población pediátrica u otros tipos de trasplante de órganos sólidos.

GENERALIDADES DE LA DMPT

Al hablar de enfermedad renal diabética (ERD) es uno de los principales causantes de ERC en los trasplantes de hígado. Además, la ERD se encuentra temprano posterior al trasplante renal (TR) en pacientes con DMPT y se puede asociar con falla del injerto. El desarrollo de DMPT es una condición costosa, que eleva un 67% el riesgo de fracaso del injerto y un aumento en 87% la probabilidad de muerte por ECV prematura, muertes cardiovasculares e infecciones⁽²⁾.

En comparación con los receptores de TR, cuya incidencia de DMPT oscila entre el 10-20%, la DMPT ocurre en el 20-30% de los receptores de trasplante cardiaco, en el 20-40 % de los receptores de trasplante hepático, y del 20-40% de los receptores de trasplante pulmonar⁽⁵⁾.

La fisiopatología de la DMPT está relacionada con el daño que se produce a las células β del páncreas, la liberación disfuncional de insulina, la captación de glucosa anómala mediada por insulina en el tejido periférico, el deterioro de la supresión mediada por insulina de la producción de glucosa a nivel del hígado, secundario a la discapacidad del eje de incretina entre intestino y páncreas sumado al deterioro de la regulación cerebral del apetito, la masa de grasa blanca y la producción de glucosa hepática⁽⁵⁾.

Evidentemente, la terapia inmunosupresora representa el principal factor de riesgo postrasplante para DMPT y ha sido ampliamente revisada previamente. Los inhibidores de la calcineurina son el pilar de la inmunosupresión y produce disminución de la liberación de insulina en las células β del páncreas⁽⁶⁾.

En el estudio controlado aleatorizado "DIRECT" confirmó el efecto diabético del tacrolimus en comparación con la ciclosporina después del trasplante de riñón. Este estudio tuvo limitaciones que incluyeron un seguimiento corto de 6 meses y niveles mínimos de tacrolimus por encima de los que ahora apuntan muchos centros de trasplante⁽⁷⁾.

Por otro lado, en recipientes de trasplante hepático, una revisión sistemática y metanálisis evaluó el riesgo de desarrollo de DMPT, haciendo énfasis en su asociación con terapia inmunosupresora, en este caso tacrolimus, sirolimus, o ciclosporina, encontrando que la proporción de pacientes que desarrollan DMPT a los dos o tres años fue de 0,15 (IC 95 %: 0,10-0,24) para ciclosporina, 0,23 (IC 95 %: 0,14-0,36) para tacrolimus y 0,27 (IC 95 %: 0,23-0,30) para sirolimus, siendo este último

el que con mayor frecuencia se asoció al desarrollo de DM post trasplante⁽⁸⁾.

Recientemente, Müller et al analizaron a los trasplantados renales tratados con belatacept, en comparación con los trasplantados renales que recibieron tacrolimus como tratamiento inmunosupresor. Los trasplantados renales que fueron tratados con tacrolimus tuvieron un descenso de la liberación de insulina en presencia de una mayor sensibilidad a la insulina, a diferencia de los trasplantados renales tratados con belatacept^(1,9). Una descripción más detalla de los aspectos de la DMPT escapa a los objetivos del presente documento.

TRATAMIENTO DE DMPT

El tratamiento intensivo de la hiperglucemia temprana postrasplante es una recomendación razonable con respecto a los datos publicados sobre diabetes tipo 2 y DMPT⁽¹⁰⁾. En el caso del paciente con ERC el trasplante renal es el tratamiento de elección para la falla renal. Sin embargo, la diabetes mellitus de novo post trasplante que constituye una de sus complicaciones, provoca un aumento de la posibilidad de pérdida del injerto y aumento de la mortalidad. Por lo tanto, las medidas orientadas a su tratamiento y control son indispensables⁽⁴⁾.

Adoptar hábitos de vida saludables es fundamental en el tratamiento de la ERD, recomendándose actividades en las cuales se promueva el aumento del gasto de energía, de la grasa, la actividad física y la pérdida de peso. Estas medidas se han asociado a reducción del riesgo de diabetes mellitus, con evidencia limitada pero extrapolable al escenario de DMPT. En el estudio CAVIAR, con diseño prospectivo, unicentrico, abierto y aleatorizado controlado, se evaluó el impacto de intervenciones pasivas versus activas en modificación de estilos de vida, la intervención activa en estilos de vida no logro demostrar beneficios en pacientes posterior trasplante renal, sin lograrse demostrar asociación con cambios en metabolismo glicémico, secreción

de insulina o sensibilidad a la insulina^(11,12). Estos resultados cuentan con limitaciones metodológicas que no permiten generalizar sus resultados.

La metformina es un fármaco que frecuentemente es utilizado en primera línea para tratar la DM tipo 2. Según las guías, la metformina está contraindicada en pacientes con eGFR inferior a 30 ml/min/1,73 m² debido al riesgo de acidosis láctica. Sin embargo, hay estudios que avalarían su uso en ERC grado 4 ajustando la dosis⁽¹³⁻¹⁵⁾.

Las sulfonilureas se utilizaban comúnmente para DMPT, con pocos datos disponibles sobre seguridad o eficacia. Los inhibidores de la dipeptidil-peptidasa-4 (iDPP-4) tienen un riesgo relativamente bajo de hipoglucemia, son neutros para el peso y se pueden usar de manera segura en pacientes que sólo tienen reducciones leves en la función renal^(16,17). Otros grupos farmacológicos con perfil de beneficio cardiovascular merecen una descripción aparte.

AGONISTAS DEL RECEPTOR GLP-1 (AR GLP-1)

Los AR GLP-1 son útiles para tratar la DMPT, han mostrado efectos benéficos en la secreción de insulina y estabilización de la secreción de glucagón⁽¹⁸⁾. A nivel metabólico, produce un aumento de la secreción de insulina y disminuye la producción de glucagón. Este efecto demostrado por Halden et al., quien comparó 12 receptores de TR con y 12 sin DMPT. Las infusiones de AR GLP-1 se compararon con las infusiones de solución salina, estableciendo una pinza hiperglucémica. Se caracterizó a la DMPT por una secreción de insulina inducida por glucosa reducida y una supresión de glucagón atenuada con mejoría de ambos defectos por infusión de AR GLP-1 (disminución de los niveles de glucagón en el sector de AR GLP-1: $-22 \pm 15\%$; $P = 0,007$, y mejoría máxima estimulación con insulina en un 102% ; $P = 0,003$). Los estudios publicados en receptores de DMPT muestran un efecto similar sobre

el control de la glucosa utilizando AR GLP1 en comparación con la población general de DM tipo 2, sin embargo, al añadir liraglutida a otros agentes hipoglucemiantes, se obtuvo un efecto beneficioso sobre el control de la glucosa similar entre las diferentes moléculas pero las reducciones en los requerimientos diarios de insulina eran más pronunciadas con dulaglutida en comparación con liraglutida^(2,19).

Los beneficios de tratamiento antidiabético en escenario de DMPT no se limitan a sus efectos metabólicos. Sus efectos cardiovasculares incluyen reducción de los eventos cardiovasculares, en lo referente al trasplante renal sólo dos estudios retrospectivos informaron número de eventos cardiovasculares, sin llegar a ninguna conclusión. Desde el punto de vista renal, se ha sugerido un aumento de la renoprotección. En los RTR los resultados no han sido tan abrumadores y con diferencias según el agente AR GLP-1. En un estudio retrospectivo que incluyó a 63 pacientes, el uso de dulaglutida no produjo cambios significativos en la TFGe después de 24 meses (en 13 pacientes: $+6,54$ ml/min/1,73 m²; $P = 0,07$)⁽²⁾. En este trabajo también se evidenció una reducción de peso con dulaglutide de aproximadamente 2%, 4% y 5.2% y del 0.09%, 0.87%.y 0.89% con liraglutide a los 6, 12 y 24 meses respectivamente⁽²⁰⁾. Estos estudios son preliminares y son limitados por las características del estudio original, retrospectivo y observacional, se necesitan ensayos clínicos de mayor rigor metodológico.

INHIBIDORES DE DPP-4 (IDPP-4)

Los inhibidores de la Dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4i) prolongan la actividad de GLP-1 inhibiendo su catabolismo y se emplean con regímenes de dosificación ajustados en pacientes con ERD^(21,22). Estos medicamentos son hipoglucemiantes orales que han demostrado eficacia en el control de la glicemia de las personas con DM tipo 2 y ND, predispuestas a la hipoglucemia, sin efecto en cuanto al peso corporal y con un perfil de seguridad cardiovascular que habilita a su

utilización en pacientes con alteración de la función renal⁽²²⁾. Los beneficios metabólicos de este grupo farmacológico, fueron abordados por Thiruvengadam et al., contrasta a la linagliptina (n = 19) versus otras terapias (metformina, insulina o sulfonilureas) (n = 21) después del diagnóstico temprano de DMPT, mostrando una mejora en cuanto a la resistencia a la insulina. Strøm Halden et al., incluyeron 19 pacientes que fueron asignados al azar para recibir tratamiento durante 4 semanas con sitagliptina justo después del diagnóstico de diabetes seguido de 4 semanas sin tratamiento o viceversa. Los autores describieron una mayor respuesta de secreción de insulina e igualmente una mayor sensibilidad a la insulina con sitagliptina^(2,19,23). Esto último, se asociaría a reducción de los requisitos de insulina temprana después del trasplante⁽¹⁸⁾.

En cuanto a la reducción de peso, uno de los efectos potenciales del tratamiento a largo plazo con iDPP-4 es la reducción del índice de masa corporal, que se ha demostrado en un estudio de serie de casos que evaluó el uso de sitagliptina en una cohorte de 22 receptores, después de 12 meses de tratamiento⁽²⁾. Los resultados cardiovasculares, evaluados en población diabética en general, no cuentan con estudios en RTR. Por último, en la población con TR no se ha informado de los efectos de estas moléculas sobre la albuminuria, pero cuatro artículos no informaron diferencias en la función renal⁽²⁾.

INHIBIDORES DE SGLT-2 (iSGLT-2)

Los inhibidores de cotrasportador sodio glucosa 2 (iSGLT-2) son medicamentos que han demostrado beneficios renales, cardiovasculares y mortalidad en población general, diabética y no diabética^(24,25). Con evidencia limitada en recipientes de trasplante de órgano sólido.

Los iSGLT2 tienen efectos favorables en la reducción de peso y el control glucémico en pacientes diabéticos RTR^(2,26). En la población con TR que usaba empagliflozina

en comparación con placebo, se observó una pérdida de peso significativa de -1,6 kg después de 4 semanas (p = 0,02), -5 kg a las 12 semanas y -2,5 kg (p = 0,014) después de 12 meses⁽²⁾.

Por otro lado, desde el punto de vista cardiovascular, la evidencia acumulada recientemente muestra los efectos protectores cardiorrenales independientes de la glucosa en pacientes RTR con agentes hipoglucemiantes, como los iSGLT-2, sugiriendo mejora de los resultados cardiovasculares después del TR. Se mencionan dos investigaciones realizadas en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 que demostraron reducir la presión arterial sistólica, las muertes cardiovasculares y los ingresos hospitalarios a causa de insuficiencia cardíaca: EMPA-REG y DECLARE-TIMI 58^(2,27). Estos hallazgos deben ser precisados en recipientes de tumores sólidos, como lo demuestran metaanálisis más recientes.

Los beneficios renales del empleo de iSGLT-2 han sido ampliamente demostrados, con limitada evidencia en RTR. En este sentido, se sugiere mejoría de la función renal y resultados del injerto. Los efectos renoprotectores están relacionados con la natriuresis inducida por iSGLT2 al reducir la reabsorción de sodio en el túbulo proximal y, en consecuencia, aumentar el suministro de sodio distal a la mácula densa, activar la retroalimentación túbulo-glomerular, aumentar el tono arteriolar aferente, reducir la perfusión renal, disminuir la presión glomerular y reducir la hiperfiltración. Reduce la microalbuminuria en pacientes diabéticos con TR. Mejoró un compuesto de mortalidad por todas las causas, DCGF o la duplicación de la creatinina sérica en los receptores de TR^(2,28,29).

Jenssen señaló que las precauciones para los iSGLT2 en pacientes con DMPT incluyen infecciones del tracto genitourinario, cetoacidosis y disminución de la función renal, incluida la lesión renal aguda (LRA) debido a la deshidratación asociada con el aumento de la glucosa en orina⁽⁵⁾. Resumió que las infecciones del tracto urinario no fueron más

frecuentes en receptores de trasplante renal (RTR) que en otros pacientes que recibieron iSGLT2, y que las infecciones genitales bacterianas estuvieron en el rango esperado en RTR en todos los estudios y también se observaron en pacientes con diabetes no insulino dependiente⁽¹⁷⁾.

Hay un metanálisis en relación al uso de iSGLT-2 en población con diabetes tipo 2 preexistente o post trasplante, incluyendo 17 estudios, predominando los trasplantes renales, con un total de 15 estudios (n=2417), con elevada heterogeneidad entre ellos, con una media de utilización de los mismos entre 0.88 a 11 años post trasplante, sin lograr dar claridad sobre resultados cardiovasculares o la mortalidad, se sugiere nuevos estudios al respecto, este grupo de medicamentos ameritarían una vigilancia estricta por el riesgo de infecciones urogenitales, así como una adecuada orientación de los pacientes⁽³⁰⁾. Por ahora no se puede realizar una recomendación precisa para la utilización de este grupo farmacológico.

Los iSGLT2, son fármacos seguros desde el punto de vista del eje cardiometabólico, si bien existen algunas publicaciones en el área del trasplante renal, faltaría mayor grupo poblacional para evaluar el impacto a largo plazo y esta experiencia en la seguridad social impresiona ser beneficiosa para los pacientes, pero sin lugar a duda es un escenario particular que amerita mayores estudios que demuestren los beneficios más arriba mencionados. Actualmente en el mundo no superan la decena los ensayos de iSGLT2 en RTR.

Conclusión

La diabetes mellitus postrasplante (DMPT) es una complicación común e importante después del trasplante de órganos sólidos. Hay factores de riesgo modificables y no modificables que debemos identificar. El impacto clínico de DMPT se verá reflejado en el impacto que tiene como factor de riesgo para la enfermedad cardiovascular (ECV) y la

enfermedad renal crónica (ERC). El abordaje de esta complicación debe ser integral desde intervenciones no farmacológicas como adoptar hábitos de vida saludable hasta intervenciones farmacológicas. Hay nuevos medicamentos innovadores que en la población general de pacientes diabéticos han demostrado además del control metabólico, beneficios cardiorrenales, sin embargo, en los pacientes postrasplantados hace falta consolidar mayor evidencia.

Consideraciones éticas: Se dio consentimiento informado garantizándose el respeto de confidencialidad de los datos de la paciente, con la confidencialidad, anonimato y los principios de beneficencia y no maleficencia.

Contribución de los autores: Jorge Rico-Fontalvo : Speaker para Astra Zeneca, Boehringer Ingelheim, Novo Nordisk, Lilly, Sanofi, Novartis, Abbvie, Merck y Bayer. Ha participado en Advisory Board con AZ, Boehringer Ingelheim, Lilly , Bayer y Novo Nordisk.

Rodrigo Daza -Arnedo: speaker para Astra Zeneca, Boehringer Ingelheim, Novo Nordisk y Bayer. Ha participado en Advisory Board con AZ, Boehringer Ingelheim, Bayer y Novo Nordisk. Lourdes Carolina Vázquez Jiménez: Ha participado en Advisory Board para Novo Nordisk.

Conflicto de intereses: Rodríguez-Yanez, Stephanie Ospina-Lopera y Juan Acosta: no reportan conflicto de interés.

Financiación: Los autores reportan que la financiación para este artículo fue con recursos propios.

Referencias Bibliográficas

1. Hecking M, Sharif A, Eller K, Jenssen T. Management of post-transplant diabetes: immunosuppression, early prevention, and novel antidiabetics. *Transpl Int.* 2021 Jan;34(1):27-48. doi: 10.1111/tri.13783. Epub 2020 Nov 28. PMID: 33135259; PMCID: PMC7839745.
2. 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.
3. Malik RF, Jia Y, Mansour SG, Reese PP, Hall IE, Alasfar S, Doshi MD, Akalin E, Bromberg JS, Harhay MN, Mohan S, Muthukumar T, Schröppel B, Singh P, Weng FL, Thiessen Philbrook HR, Parikh CR. Post-transplant Diabetes Mellitus in Kidney Transplant Recipients: A Multicenter Study. *Kidney360.* 2021 Jun 2;2(8):1296-1307. doi: 10.34067/KID.0000862021. PMID: 35369651; PMCID: PMC8676388.
4. Habibnia F, Oliaei F, Shirafkan H, Abbasi Firoozjah M, Rezaei Roshan M, Akbari R. Ten-year incidence of post-transplant Diabetes Mellitus in renal transplant patients. *Diab Vasc Dis Res.* 2022;19(6):14791641221137352. Doi: 10.1177/14791641221137352.
5. Jenssen T, Hartmann A. Post-transplant diabetes mellitus in patients with solid organ transplants. *Nat Rev Endocrinol.* marzo de 2019;15(3):172-88. doi: 10.1038/s41574-018-0137-7.
6. Rodríguez-Rodríguez AE, Porrini E, Hornum M, Donate-Correa J, Morales-Febles R, Khemlani Ramchand S, et al. Post-Transplant Diabetes Mellitus and Prediabetes in Renal Transplant Recipients: An Update. *Nephron.* 2021;145(4):317-29. doi: 10.1159/000514288.
7. F V, S F, E S, L R, T J, Jm C, et al. Results of an international, randomized trial comparing glucose metabolism disorders and outcome with cyclosporine versus tacrolimus. *Am J Transplant.* 2007;7(6):1506-14. doi: 10.1111/j.1600-6143.2007.01749.x.
8. Lawendy B, Srinathan S, Kotha S, Gomes C, Misra S, Yu J, et al. Systematic review and meta-analysis of post-transplant diabetes mellitus in liver transplant recipients. *Clin Transplant.* 2021;35(7):e14340. doi: 10.1111/ctr.14340.
9. Müller MM, Schwaiger E, Kurnikowski A, Haidinger M, Ristl R, Tura A, et al. Glucose Metabolism After Kidney Transplantation: Insulin Release and Sensitivity with Tacrolimus- Versus Belatacept-Based Immunosuppression. *Am J Kidney Dis.* 2021 ;77(3):462-464. doi: 10.1053/j.ajkd.2020.07.016.
10. Ducloux D, Courivaud C. Prevention of Post-Transplant Diabetes Mellitus: Towards a Personalized Approach. *J Pers Med.* 2022;12(1):116. doi: 10.3390/jpm12010116.
11. Kuningas K, Driscoll J, Mair R, Smith H, Dutton M, Day E, et al. Comparing Glycaemic Benefits of Active Versus Passive Lifestyle Intervention in Kidney Allograft Recipients: A Randomized Controlled Trial. *Transplantation.* 2020 Jul;104(7):1491-1499. doi: 10.1097/TP.0000000000002969.
12. Wilcox J, Waite C, Tomlinson L, Driscoll J, Karim A, Day E, et al. Comparing glycaemic benefits of Active Versus passive lifestyle Intervention in kidney Allograft Recipients (CAVIAR): study protocol for a randomised controlled trial. *Trials.* 2016;17(1):417. doi: 10.1186/s13063-016-1543-6.
13. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work Group. KDIGO 2020 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int.* octubre de 2020;98(4S): S1-115. doi: 10.1016/j.kint.2020.06.019.
14. de Boer IH, Khunti K, Sadusky T, Tuttle KR, Neumiller JJ, Rhee CM, et al. Diabetes Management in Chronic Kidney Disease: A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Diabetes Care.* 2022;45(12):3075-90. /doi.org/10.2337/dci22-0027.
15. Lalau JD, Kajbaf F, Bennis Y, Hurtel-Lemaire AS, Belpaire F, De Broe ME. Metformin Treatment in Patients with Type 2 Diabetes and Chronic Kidney Disease Stages 3A, 3B, or 4. *Diabetes Care.* 2018;41(3):547-53. *Diabetes Care.* doi: 10.2337/dc17-2231.
16. Anderson S, Cotiguala L, Tischer S, Park JM, McMurry K. Review of Newer Antidiabetic Agents for Diabetes Management in Kidney Transplant Recipients. *Ann Pharmacother.* 2021;55(4):496-508. doi: 10.1177/1060028020951955.
17. Miyazaki R, Miyagi K. Empagliflozin in kidney transplant recipients with chronic kidney disease G3a-4 and metabolic syndrome: Five Japanese cases. *BMC Nephrol.* 2022;23(1):168. 2022;23(1):168. doi: 10.1186/s12882-022-02793-9.
18. Lim LM, Chang JM, Kuo HT. Diabetic Kidney Disease in Post-Transplant Diabetes Mellitus: Causes, Treatment and Outcomes. *Biomedicines.* 2023;11(2):470. doi: 10.3390/biomedicines11020470.
19. Thiruvengadam S, Hutchison B, Lim W, Bennett K, Daniels G, Cusack N, et al. Intensive monitoring for post-transplant diabetes mellitus and treatment with dipeptidyl peptidase-4 inhibitor therapy. *Diabetes Metab Syndr.* 2019;13(3):1857-63. doi: 10.1016/j.

- dsx.2019.04.020.
20. Singh P, Taufeeq M, Pesavento TE, Washburn K, Walsh D, Meng S. Comparison of the glucagon-like-peptide-1 receptor agonists dulaglutide and liraglutide for the management of diabetes in solid organ transplant: A retrospective study. *Diabetes Obes Metab.* 2020;22(5):879-84. doi: 10.1111/dom.13964.
 21. Gembillo G, Ingrassiotta Y, Crisafulli S, Luxi N, Siligato R, Santoro D, et al. Kidney Disease in Diabetic Patients: From Pathophysiology to Pharmacological Aspects with a Focus on Therapeutic Inertia. *Int J Mol Sci.* 2021;22(9):4824. doi: 10.3390/ijms22094824.
 22. Daza-Arnedo R, Rico-Fontalvo JE, Pájaro-Galvis N, Leal-Martínez V, Abuabara-Franco E, Raad-Sarabia M, et al. Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors and Diabetic Kidney Disease: A Narrative Review. *Kidney Med.* 2021;3(6):1065-73. doi: 10.1016/j.xkme.2021.07.007.
 23. 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 Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc.* 2014;29(4):926-33. 2014 doi: 10.1093/ndt/gft536.
 24. Rico Fontalvo JE, Vázquez Jiménez LC, Rodríguez Yáñez T, Daza Arnedo R, Raad M, Montejo Hernández JD, et al. Enfermedad renal diabética: puesta al día. *Rev An Fac Cienc Médicas.* 2022;55(3):86-98. doi.org/10.18004/anales/2022.055.03.86.
 25. Rico-Fontalvo J, Daza-Arnedo R, Cardona-Blanco MX, Leal-Martínez V, Abuabara-Franco E, Pájaro-Galvis N, et al. SGLT2 Inhibitors and nephroprotection in diabetic kidney disease: From mechanisms of action to the latest evidence in the literature. *J Clin Nephrol.* 2020;4(1):044-55. doi: 10.29328/journal.jcn.1001058
 26. AlKindi F, Chaaban A, AlHakim M, Hussain Q, Boobes Y. Review of efficacy and short term safety of sodium - glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors use in diabetic renal transplant recipients. *Transplantation.* 2020;104(S3): S384. doi: 10.1097/01.tp.0000700516.51604.6e
 27. Sridhar VS, Ambinathan JPN, Gillard P, Mathieu C, Cherney DZI, Lytvyn Y, et al. Cardiometabolic and Kidney Protection in Kidney Transplant Recipients with Diabetes: Mechanisms, Clinical Applications, and Summary of Clinical Trials. *Transplantation.* 1 de abril de 2022;106(4):734-48. doi: 10.1097/TP.0000000000003919.
 28. Kwon H, Son SH, Kim K, Jeong JH, Hwang EJ, Yoon CS, et al. Sodium/glucose cotransporter 2 inhibitors reduce microalbuminuria in diabetic renal transplant patients. *Transplantation.* 2020;104(S3): S430-S430. doi: 10.1097/01.tp.0000700792.22109.b0.
 29. Lim J-H, Kwon S, Jeon Y, Kim YH, Kwon H, Kim YS, et al. The efficacy and safety of SGLT2 inhibitor in diabetic kidney transplant recipients. *Transplantation.* 2022;106(9): e404-12. doi: 10.1097/TP.0000000000004228.
 30. Lin Y, Mok M, Harrison J, Battistella M, Farrell A, Leung M, et al. Use of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors in solid organ transplant recipients with pre-existing type 2 or post-transplantation diabetes mellitus: A systematic review. *Transplant Rev.* 2023;37(1):100729. doi: 10.1016/j.tre.2022.100729.