

Diabetes Mellitus Pós-Transplante Renal

New-onset Diabetes After Kidney Transplantation

R. Ferreira¹, M. Oliveira², C. Vasconcelos³

1- Interna de Endocrinologia no Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo, Hospital Egas Moniz (CHLO), Lisboa, Portugal

2- Assistente Graduada de Endocrinologia no Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo, Hospital Egas Moniz (CHLO), Lisboa, Portugal

3- Assistente Graduado de Endocrinologia e Director do Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo, Hospital Egas Moniz (CHLO), Lisboa, Portugal

Resumo

Introdução: A diabetes *mellitus* pós-transplante renal consiste na ocorrência de diabetes pela primeira vez no período pós-transplante. A sua incidência está, possivelmente, subestimada, e varia entre 4 a 25%. Existem vários factores de risco para o desenvolvimento da diabetes *mellitus* pós-transplante renal, sendo o esquema imunossupressor o factor de risco modificável com maior importância para o surgimento desta patologia.

Objectivo: Revisão da evidência científica mais recente relativa à diabetes *mellitus* pós-transplante renal, nomeadamente no que concerne ao rastreio/diagnóstico, factores de risco pré e pós-transplante, imunossuppressores, complicações, prevenção e terapêutica.

Material e Métodos: Análise e revisão de publicações relativas a este tema.

Resultados e Conclusões: A diabetes *mellitus* pós-transplante renal está associada a aumento da morbidade e mortalidade cardiovasculares. A identificação dos doentes com maior risco permitirá o planeamento de medidas preventivas e a escolha dos imunossuppressores mais adequados às características do doente. Após o diagnóstico de diabetes *mellitus* pós-transplante renal, o tratamento com antidiabéticos orais e/ou insulina deverá ser iniciado com o objectivo de atingir um controlo glicémico adequado.

Abstract

Introduction: New-onset diabetes after kidney transplantation is the occurrence of diabetes in previously nondiabetic persons after transplantation. The incidence is possibly underestimated and ranges between 4-25%. There are various risk factors for development of new-onset diabetes after kidney transplantation and it is the immunosuppressive regimen the modifiable risk factor with the greatest importance for the emergence of this disease.

Material and Methods: Review of the latest scientific evidence on the new-onset diabetes after kidney transplantation, in particular with regard to screening/diagnosis, risk factors, complications, prevention and treatment.

Results: Analysis and review of the literature on this topic.

Results and Conclusions: The development of new-onset diabetes after kidney transplantation is associated with increased cardiovascular morbidity and mortality. The identification of high risk patients will allow planning preventive measures and tailoring immunosuppressive regimens according to the patient characteristics. Once new-onset diabetes after kidney transplantation has been diagnosed the treatment with hypoglycemic agents and/or insulin should be done to reach a tight glycemic control.

> INTRODUÇÃO

A diabetes *mellitus* pós-transplante (DMPT) consiste no surgimento pela primeira vez de diabetes no período pós-transplante.^[1] É uma importante entidade, cuja incidência não se encontra bem definida e, possivelmente, é subestimada.^[1,2] Anteriormente, não existia uma definição consensual para o diagnóstico da diabetes *melli-*

tus pós-transplante, pelo que as definições adoptadas e, conseqüentemente, a incidência variam de acordo com os estudos.^[2] Em 2003, um painel de peritos internacionais publicou as guidelines de diagnóstico e seguimento da diabetes *mellitus* pós-transplante, baseadas nos critérios de diagnóstico de diabetes *mellitus* e hiperglicemia intermédia preconizadas pela Organização Mundial de Saúde (OMS) e Associação Americana de Diabetes (ADA).^[3] Assim, definiu-se a diabetes *mellitus* pós-transplante pela presença de um ou mais dos seguintes critérios identificados pela primeira vez no período pós-transplante: glicemia em jejum ≥ 126 mg/dL (7 mmol/L) ou prova de tolerância à glicose oral (PTGO) ≥ 200 mg/dL (11,1 mmol/L) ou sintomas sugestivos de diabetes associados a glicemia ocasional ≥ 200 mg/dL.^[3] Para além das condicionantes relacionadas com a definição da dia-

CORRESPONDÊNCIA

Rute Ferreira
Hospital Egas Moniz
Rua da Junqueira, 126
1349-019 Lisboa
Tlm.: +351 936 979 755
E-mail: rufcferreira@sapo.pt

betes *mellitus* pós-transplante, outros factores poderão explicar as grandes variações relatadas na incidência desta entidade, nomeadamente o desenho dos estudos, a população estudada, a duração do seguimento, a data do rastreio ou o tipo de transplante.^[1,3]

Relativamente à diabetes *mellitus* pós-transplante renal (DMPTR) estima-se uma incidência entre 4 a 25%, verificando-se em alguns estudos incidências até 50%.^[1,4] Esta incidência parece atingir valores máximos no primeiro ano, diminuindo progressivamente nos anos seguintes.^[1] Em alguns doentes a DMPTR é transitória, surgindo no primeiro ano pós transplante, mas com resolução após a redução dos imunossuppressores para a dose de manutenção.^[1] No estudo Ruas *et al* realizado em 1996, avaliaram-se 355 transplantados renais em Portugal, tendo-se verificado uma prevalência de DMPTR de 8% (diagnóstico efectuado com base em 2 determinações da glicemia superiores a 140 mg/dL após estabilização da terapêutica imunossupressora).^[5]

Na abordagem dos doentes transplantados renais é muito importante a avaliação da DMPTR, dada a sua associação a um aumento do risco cardiovascular, mortalidade e falência do enxerto.^[6]

Pretende-se com este artigo efectuar uma revisão da evidência científica mais recente relativa à DMPTR, nomeadamente no que se refere ao rastreio/diagnóstico, factores de risco pré e pós-transplante, imunossuppressores, complicações, prevenção e terapêutica.

> RASTREIO E DIAGNÓSTICO

A identificação dos doentes com maior risco de DMPTR é fundamental para a sua prevenção.^[7] Durante o período pré-transplante, os doentes sob diálise apresentam uma diminuição do metabolismo da insulina, pelo que alterações na glicemia poderão não ser identificadas.^[4] Assim, é importante a realização da prova de tolerância oral à glicose (PTGO) no período pré-transplante, com o objectivo de identificar os doentes com hiperglicemia intermédia – anomalia da glicemia em jejum (glicemia em jejum: 100-125 mg/dL [5.6-6.9 mmol/L]) ou tolerância diminuída à glicose (glicemia 2 horas após 75gr. de glicose: 140-199 mg/dL [7.8-11 mmol/L]).^[4] Doentes com hiperglicemia intermédia, no período pré-transplante apresentam 2,5 vezes maior risco de vir a desenvolver DMPTR.^[4] A determinação da glicemia em jejum é um método pouco sensível na identificação da hiperglicemia intermédia ou diabetes *mellitus*.^[8] A PTGO é o método de diagnóstico mais sensível.^[8]

Na fase precoce pós-transplante renal, as alterações na glicemia poderão dever-se ao *stress* relacionado com a

cirurgia ou aos imunossuppressores inicialmente utilizados.^[4] A confirmação do diagnóstico da DMPTR deve ser realizada quando o doente se encontrar clinicamente estável e com os imunossuppressores relativamente ajustados às necessidades, o que se verifica cerca de 4 semanas após o transplante.^[4] Assim, preconiza-se o doseamento da glicemia em jejum semanalmente durante as primeiras 4 semanas pós-transplante, a cada 3 meses durante o primeiro ano e, depois, com frequência anual.^[1]

Se detectada anomalia da glicemia em jejum ou em doentes com elevado risco de DMPTR deverá ser realizada uma PTGO, considerada actualmente o *gold standard* de diagnóstico.^[1,8,9]

A utilização da Hemoglobina glicosilada (HbA1c) como ferramenta de rastreio ou diagnóstico deverá ser utilizada com precaução.^[8] Os valores de HbA1c poderão ser influenciados por vários factores frequentemente presentes nestes doentes, nomeadamente, anemia, transfusão sanguínea, uremia, terapêutica com eritropoietina.^[6] No período pré-transplante em doentes sem eritropoietina ou sob doses ≤ 6000 UI/semana, valores de HbA1c ≥ 5,2% são preditores de maior risco de DMPTR.^[10] Também, valores de HbA1c entre 5,7-6,4% no período precoce pós-transplante são preditores de maior risco de diabetes.^[8] A HbA1c é uma forma de rastreio limitada nos primeiros 3 meses pós-transplante, podendo após este período ser utilizada tendo em conta os factores que poderão influenciar o seu resultado.^[11,12]

Apesar de não validada como forma de rastreio, a determinação da glicemia capilar à tarde parece ser um método sensível na detecção da hiperglicemia pós-transplante renal, o que está relacionado com o pico de glicemia causado pela toma do glucocorticoide de manhã.^[6,8] O Quadro I resume o rastreio da DMPTR.

Quadro I - Rastreio de DMPT no período pré e pós transplante renal.

Período pré-transplante	Período pós-transplante
- Avaliação dos factores de risco;	- Glicemia em jejum: <ul style="list-style-type: none"> • Semanalmente nas primeiras 4 semanas; • Trimestralmente no primeiro ano; • Anualmente após o primeiro ano.
- Glicemia em jejum;	- PTGO (se anomalia glicemia em jejum ou elevado risco de DMPTR);
- PTGO.	- HbA1c (3 meses após o transplante).

> FACTORES DE RISCO PRÉ-TRANSPLANTE RENAL

Vários factores de risco pré-transplante têm sido identificados em diferentes estudos: idade avançada do receptor; raça não branca; índice de massa corporal (IMC) elevado; glicemia em jejum ≥ 100 mg/dL; triglicéridos ≥ 200 mg/dL; doença poliquística renal; hepatite C; história familiar de diabetes mellitus e dador cadáver.^[13-15] Doentes com idade superior a 45 anos apresentam cerca de 2,9 vezes maior risco de DMPTR.^[11,16] Com o avançar da idade, há uma redução das células β pancreáticas, pelo que se verificam alterações na secreção de insulina e, conseqüente, maior susceptibilidade ao efeito diabetogénico dos imunossuppressores.^[14] Doentes com IMC entre 25 a 30 kg/m² têm 1,5 vezes maior risco de DMPTR e com IMC > 30 kg/m² 2 vezes maior risco, o que se relaciona com a diminuição da sensibilidade à insulina.^[6,14] O maior risco de DMPTR associado à infecção pelo vírus da hepatite C pode ser explicado pela diminuição hepática da sensibilidade à insulina.^[4]

> FACTORES DE RISCO PÓS-TRANSPLANTE

A hiperglicemia na primeira semana pós-transplante é um factor de risco para DMPTR.^[17,18] Verifica-se uma relação entre o aumento do IMC no período pós-transplante e a DMPT.^[19,20] Essa relação mantém-se mesmo quando ajustada à idade do receptor, PTGO pré-transplante, IMC pré-transplante ou uso do tacrolimus.^[19] Alguns estudos demonstraram um aumento do risco de DMPTR com a infecção por citomegalovírus (CMV).^[21] Possivelmente, esse aumento do risco relaciona-se com indução viral de citocinas pró-inflamatórias que causam apoptose e alterações funcionais nas células β pancreáticas.^[3]

> IMUNOSSUPRESSORES

O esquema de imunossupressão é o factor de risco modificável mais importante para o desenvolvimento de DMPTR.^[8,22] A escolha do esquema imunossupressor adequado a cada doente depende da análise do risco de DMPTR *versus* rejeição aguda.^[8] Os glucocorticóides e o tacrolimus são os imunossuppressores que induzem maior risco de DMPTR.^[4]

O efeito diabetogénico dos glucocorticóides é dose-dependente e primariamente causado por diminuição da sensibilidade periférica à insulina, mas também por inibição da produção/secreção de insulina, aumento da gliconeogénese hepática, proteólise e lipólise.^[3] Além disso, os glucocorticóides associam-se a aumento de

peso, dislipidemia e hipertensão arterial.^[23] Parece existir melhoria da sensibilidade à insulina com a redução da prednisolona para 5 mg/dia no primeiro ano pós transplante renal.^[23] Pelo contrário, a suspensão da prednisolona em baixa dose não parece oferecer vantagem na sensibilidade à insulina.^[23] Um estudo publicado em 2011 (Luan *et al*) demonstrou que doentes sob esquema de imunossupressão sem glucocorticóides apresentavam menor risco de desenvolvimento de DMPTR.^[24] A suspensão destes fármacos por um período superior a 3 meses parece estar associada a uma maior taxa de rejeição aguda e falência do enxerto.^[25] A utilização de pulsos de alta dose de glucocorticóides em situações de rejeição aguda potencia um maior risco de DMPTR.^[26] Os inibidores da calcineurina (tacrolimus e ciclosporina) também apresentam efeito diabetogénico dose-dependente, essencialmente por diminuição da síntese e secreção de insulina.^[3] O estudo DIRECT mostrou que a ciclosporina em comparação com o tacrolimus condiciona um menor risco de DMPTR e menor necessidade de medicação hipoglicemiante nos doentes com DMPTR, sem compromisso do enxerto num período de 6 meses.^[27] Variantes do gene KCNQ1 (codificador de um canal K⁺ nos ilhéus pancreáticos) poderão conferir susceptibilidade para a DMPTR em doentes tratados com tacrolimus.^[28]

O sirolimus também apresenta efeito diabetogénico, especialmente quando associado aos inibidores da calcineurina.^[3] Aumenta a resistência periférica à insulina e diminui a resposta das células β pancreáticas.^[3,29]

A azatioprina, o ácido micofenólico e o micofenolato de mofetil parecem apresentar um efeito neutro no metabolismo glicémico.^[26]

O Quadro II resume os factores de risco pré e pós transplante renal.

> COMPLICAÇÕES

As doenças cardiovasculares são a principal causa de morte nos doentes transplantados renais.^[30] Doentes com DMPTR apresentam maior incidência de eventos cardiovasculares.^[30] Um estudo (Coso *et al*) mostrou que a incidência de eventos cardiovasculares era de 23% em doentes com DMPTR persistente comparativamente com 11% em doentes euglicémicos e 10% em doentes com DMPTR transitória.^[31] Essa associação foi independente de outros factores de risco cardiovasculares, nomeadamente sexo masculino, idade avançada, história de doença cardiovascular ou dislipidemia.^[31] A DMPTR e a rejeição aguda do enxerto são duas importantes complicações nos transplantados renais, podendo estar relacio-

Quadro II - Factores de risco para DMPTR.

Pré-transplante	Pós-transplante
- Idade avançada do receptor;	- Hiperglicemia na primeira semana;
- Raça não branca;	- Elevação do IMC;
- IMC elevado;	- Infecção por citomegalovírus;
- Glicemia em jejum \geq 100 mg/dL;	- Imunossuppressores:
- Triglicéridos \geq 200 mg/dL;	• Glucocorticóides;
- Doença poliquística renal;	• Inibidores da calcineurina (tacrolimus > ciclosporina);
- Hepatite C;	• Sirolimus.
- História familiar de diabetes <i>mellitus</i> ;	
- Dador cadáver.	

nadas.^[32] Nos episódios de rejeição aguda são, geralmente, efectuados pulsos de glucocorticóides o que poderá contribuir para o risco de DMPTR.^[32] Por outro lado, nos doentes com DMPTR o ajuste do esquema imunossupressor poderá contribuir para aumento do risco de rejeição aguda.^[32] A DMPTR associa-se a aumento do risco de mortalidade com enxerto funcionante, enquanto a rejeição aguda associa-se a aumento do risco de mortalidade relacionada com perda do enxerto.^[32]

> PREVENÇÃO

A identificação de doentes com elevado risco de DMPTR no período pré-transplante é fundamental para a prevenção desta patologia.^[1] A modificação do estilo de vida (dieta e exercício físico) reduz o risco de DMPTR e suas conseqüentes complicações.^[6] O controlo do peso é fundamental, contudo o papel da cirurgia bariátrica não está bem estabelecido nestes doentes, sendo importante considerar o efeito deste procedimento na absorção da terapêutica imunossupressora.^[6] A escolha do esquema imunossupressor também deve ser realizada tendo em consideração o risco de DMPTR e a rejeição aguda.^[1]

> TRATAMENTO

A abordagem da hiperglicemia no período precoce pós-transplante (inferior a 45 dias), deverá ser com a insulina como primeira linha terapêutica, sendo o tratamento mais seguro e eficaz no controlo glicémico, face

às elevadas doses de glucocorticóides utilizadas neste período.^[8] A utilização precoce e intensiva de insulina parece reduzir o risco de DM no primeiro ano pós transplante.^[8] Num estudo prospectivo aleatorizado (Hecking *et al*), 50 transplantados renais foram divididos em 2 grupos no período imediatamente pós-transplante, um dos grupos com glicemia à tarde \geq 140 mg/dL fez insulina de acção intermédia e o outro grupo fez insulina de acção rápida e/ou antidiabéticos orais com glicemias \geq 180-250 mg/dL.^[33] No primeiro ano pós transplante, nenhum dos doentes do primeiro grupo necessitou de terapêutica antidiabética, enquanto do segundo grupo 28% fizeram antidiabéticos orais, parecendo existir efeito protector nas células β pancreáticas com a administração precoce de insulina.^[33]

Posteriormente (após 45 dias pós transplante), a abordagem da DMPTR deverá ser semelhante à preconizada para doentes não transplantados com diabetes *mellitus* tipo 2: 1) medidas gerais; 2) antidiabéticos orais; 3) insulina.^[4] As medidas gerais incluem um plano alimentar adequado e prática regular de exercício físico.^[1] Tendo em conta a associação da DMPTR com alguns imunossuppressores, algumas modificações do esquema poderão melhorar o controlo glicémico: 1) descontinuar ou reduzir a dose dos inibidores da calcineurina e glucocorticóides; 2) substituir o tacrolimus por ciclosporina, micofenolato de mofetil ou azatioprina; 3) substituir a ciclosporina por micofenolato de mofetil ou azatioprina.^[34] A modificação do esquema imunossupressor tem de ser ponderada considerando o risco de rejeição do enxerto.^[8]

Quando HbA1c \geq 6,5-7% apesar das medidas gerais, deve ser instituída terapêutica farmacológica.^[6] A selecção dos antidiabéticos orais deve ser efectuada tendo em conta as características dos fármacos (eficácia e segurança) e as características dos doentes (estádio da doença, IMC, função renal e hepática).^[4] Os estudos de utilização dos antidiabéticos orais na DMPTR são limitados.^[12] Tendo em conta o efeito dos imunossuppressores no metabolismo glicémico, poder-se-á seleccionar um antidiabético oral com efeito na redução da resistência à insulina (metformina ou pioglitazona) ou um com efeito na secreção da insulina (sulfonilureias, glinidas ou incretinas) ou uma combinação.^[4]

A metformina deverá ser utilizada com precaução nos doentes transplantados renais, tendo em conta o risco de acidose láctica na insuficiência renal.^[6] Apesar disso, este fármaco parece ser uma boa opção para os doentes com DMPTR clinicamente estáveis, com resistência à insulina e função renal aceitável (taxa de filtração glomerular \geq 60 mL/min).^[6]

A pioglitazona parece ser eficaz e segura na utilização na DMPT, de acordo com alguns pequenos estudos retrospectivos, contudo a retenção hídrica associada a este fármaco poderá aumentar o risco cardiovascular.^[6,12]

A sua relação com osteoporose e neoplasia da bexiga também poderá ser uma limitação à sua utilização.

Quando o principal mecanismo envolvido no desenvolvimento da DMPTR é a secreção de insulina, as sulfonilureias e as glinidas poderão ser fármacos a considerar.^[6]

O seu uso deverá ser cauteloso, dado o risco de hipoglicemia associado à insuficiência renal.^[6] Além disso, as sulfonilureias poderão acelerar a perda de células β pancreáticas.

Não existem estudos relativamente ao uso da acarbose nos doentes transplantados, estando este fármaco frequentemente associado a intolerância gastrointestinal.^[6]

Os inibidores da dipeptidil-peptidase 4 (inibidores DPP-4) e análogos da GLP-1 atrasam o esvaziamento gástrico, diminuem a secreção de glucagon, preservam as células β pancreáticas, aumentam a saciedade e a secreção de insulina mediada pela glicose.^[6] Existe ainda pouca evidência relativamente à utilização da terapêutica baseada nas incretinas nos doentes transplantados renais. A sitagliptina parece ser eficaz na DMPTR em monoterapia ou terapia combinada.^[35] Num estudo realizado com 15 transplantados renais que fizeram sitagliptina uma vez por dia ajustada à função renal, verificou-se redução da HbA1c, ausência de alteração dos níveis séricos de tacrolimus ou sirolimus e ausência de efeito prejudicial na função renal.^[36] Num estudo aleatorizado realizado durante um período de 3 meses, nos doentes que fizeram vildagliptina obteve-se melhoria do perfil glicémico documentado pela PTGO e HbA1c, relativamente ao placebo (com mínimos efeitos secundários e sem efeito deletério na função renal).^[37] Um estudo retrospectivo mostrou, igualmente, a eficácia e segurança do uso da linagliptina nos doentes transplantados renais sob glucocorticóides e tacrolimus, com a vantagem da não necessidade de ajuste do fármaco à função renal.^[38] A experiência na utilização dos análogos da GLP-1 nos transplantados renais é, ainda, bastante limitada.^[39] O Quadro III resume a abordagem terapêutica na DMPTR.

> DISCUSSÃO

É fundamental o reconhecimento precoce da DMPTR nos doentes transplantados renais. Assim, a identificação dos factores de risco pré-transplante permitirá reconhecer os doentes que beneficiarão da instituição de medidas gerais com o objectivo de prevenção desta patologia. Além disso, e tendo em conta o risco de rejeição

Quadro III - Abordagem terapêutica da DMPTR de acordo com a fase de surgimento desta patologia.^[8]

Tempo pós-transplante renal (dias)	Terapêutica aconselhada
0 - 7	- Insulina
8 - 45	- Insulina - Antidiabéticos orais
> 45	- Medidas gerais (dieta e exercício físico) - Antidiabéticos orais - Insulina

aguda, poder-se-á programar um esquema imunossupressor com menor efeito diabetogénico. Nestes doentes o rastreio deverá ser mais rigoroso, com o objectivo de iniciar precocemente terapêutica antidiabética, de forma a diminuir o risco das complicações cardiovasculares e, conseqüente, mortalidade. A utilização da insulina no período precoce pós-transplante renal parece apresentar um efeito protector nas células β pancreáticas, com redução do risco de DMPTR no primeiro ano pós transplante. Numa fase mais tardia pós transplante parece relativamente segura a utilização dos antidiabéticos orais, tendo em conta a evidência ainda limitada na sua utilização neste grupo de doentes.

> CONCLUSÃO

Considerando tudo o exposto, a DMPTR é uma patologia com importantes conseqüências na qualidade de vida dos doentes transplantados. Associa-se a um aumento significativo do risco cardiovascular e mortalidade. O reconhecimento e tratamento precoces desta entidade são fundamentais na abordagem destes doentes. <

BIBLIOGRAFIA

1. Lane JT, Dagogo-Jack S. Approach to the patient with new-onset diabetes after transplant (NODAT). *J Clin Endocrinol Metab.* 2011; 96(11): 3289-97.
2. Davidson JWA. New-Onset Diabetes After Transplantation 2003 International Consensus Guidelines. *Diabetes Care.* 2004; 27(3): 805-11.

3. Pham P-TT, Pham P-MT, Pham S V, Pham P-AT, Pham P-CT. New onset diabetes after transplantation (NODAT): an overview. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2011; 4: 175-86.
4. Sarno G, Muscogiuri G, De Rosa P. New-Onset Diabetes After Kidney Transplantation: Prevalence, Risk Factors, and Management. *Transplantation.* 2012; 93(12): 1189-95.
5. Ruas L, Bastos M, Alves R, Gomes H, Rodrigues D, Barros L, et al. Diabetes mellitus após transplante renal. *Acta Med Port.* 1996; 9: 233-5.
6. Yates CJ, Fourlanos S, Hjelmesaeth J, Colman PG, Cohny SJ. New-onset diabetes after kidney transplantation—changes and challenges. *Am J Transplant.* 2012; 12(4): 820-8.
7. Chakkera H, Chang Y-H, Ayub A, Gonwa T, Weil EJ, Knowler WC. Validation of a pretransplant risk score for new-onset diabetes after kidney transplantation. *Diabetes Care.* 2013; 36(10): 2881-6.
8. Sharif A, Hecking M, Vries APJ, Porrini E, Hornum M, Rasoul-Rockenschau S, et al. Proceedings from an international consensus meeting on posttransplantation diabetes mellitus: recommendations and future directions. *Am J Transplant.* 2014; 14(9): 1992-2000.
9. Sahay M, Sahay RK, Narayan G, Anuradha. New-onset diabetes after transplantation - Role of oral glucose tolerance test for diagnosis and study of risk factors. *Saudi J Kidney Dis Transplant.* 2013; 24(5): 897-902.
10. Tokodai K, Amada N, Haga I, Nakamura A, Kashiwada T, Kawagishi N, et al. Pretransplant HbA1c Is a Useful Predictor for the Development of New-Onset Diabetes in Renal Transplant Recipients Receiving No or Low-Dose Erythropoietin. *Int J Endocrinol.* 2014; 1-7.
11. Peev V, Reiser J, Alachkar N. Diabetes mellitus in the transplanted kidney. *Front Endocrinol.* 2014; 5: 1-6.
12. Suarez O, Pardo M, Gonzalez S, Escobar-Serna DP, Castaneda DA, Rodriguez D, et al. Diabetes mellitus and renal transplantation in adults: is there enough evidence for diagnosis, treatment, and prevention of new-onset diabetes after renal transplantation? *Transplant Proc.* 2014; 46(9): 3015-20.
13. Chakkera HA, Weil EJ, Swanson CM, Dueck AC, Heilman RL, Reddy KS, et al. Pretransplant risk score for new-onset diabetes after kidney transplantation. *Diabetes Care.* 2011; 34(10): 2141-5.
14. Hur KY, Kim MS, Kim YS, Kang ES, Nam JH, Kim SH, et al. Risk factors associated with the onset and progression of post-transplantation diabetes in renal allograft recipients. *Diabetes Care.* 2007; 30(3): 609-15.
15. Rodrigo E, Santos L, Piñera C, Millán JCRS, Quintela ME, Toyos C, et al. Prediction at first year of incident new-onset diabetes after kidney transplantation by risk prediction models. *Diabetes Care.* 2012; 35(3): 471-3.
16. Gaynor JJ, Ciancio G, Guerra G, Sageshima J, Hanson L, Roth D, et al. Multivariable risk of developing new onset diabetes after transplant - results from a single-center study of 481 adult, primary kidney transplant recipients. *Clin Transplant.* 2015; 29(4): 301-10.
17. Joss N, Staats CE, Thomson AH, Jardine AG. Predictors of new onset diabetes after renal transplantation. *Clin Transplant.* 2007; 21(1): 136-43.
18. Wojtuszczyzn A, Mourad G, Bringer J, Renard E. Continuous glucose monitoring after kidney transplantation in non-diabetic patients: early hyperglycaemia is frequent and may herald post-transplantation diabetes mellitus and graft failure. *Diabetes Metab.* 2013; 39(5): 404-10.
19. Tokodai K, Amada N, Kikuchi H, Haga I. Posttransplant Increase of Body Mass Index is Associated with New-Onset Diabetes Mellitus after Kidney Transplantation. 2013; 229(3): 227-32
20. Kim Y, Kim J-R, Choi H, Hwang J, Jang HR, Lee JE, et al. Patients with persistent new-onset diabetes after transplantation have greater weight gain after kidney transplantation. *J Korean Med Sci.* 2013; 28(10): 1431-4.
21. Einollahi B, Motalebi M, Salesi M, Ebrahimi M, Taghipour M. The impact of cytomegalovirus infection on new-onset diabetes mellitus after kidney transplantation: a review on current findings. *J Nephropathol.* 2014; 3(4): 139-48.
22. Montori V, Basu A, Erwin P, Velosa J, Gabriel S, Kudva Y. Post-transplantation Diabetes. *Diabetes Care.* 2002; 25(3): 583-92.
23. Midtvedt K, Hjelmesaeth J, Hartmann A, Lund K, Paulsen D, Egeland T, et al. Insulin resistance after renal transplantation: the effect of steroid dose reduction and withdrawal. *J Am Soc Nephrol.* 2004; 15(12): 3233-9.
24. Luan FL, Steffick DEOA. New-onset diabetes mellitus in kidney transplant recipients discharged on steroid-free immunosuppression. *Transplantation.* 2011; 91(3): 334-41.
25. Hap K, Madziarska K, Hap W, Mazanowska O. Phenotypic risk factors for new-onset diabetes mellitus (NODAT) in renal transplant recipients. *Postepy Hig Med Dosw.* 2014; 68: 1347-51.
26. Stevens KK, Jardine AG. How to identify and manage diabetes mellitus after renal transplantation. *Journal of Renal Care.* 2012; 38(1): 125-37.
27. Vincenti F, Friman S, Scheuermann E, Rostaing L, Jenssen T, Campistol JM, 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.
28. Tavira B, Coto E, Díaz-Corte C, Ortega F, Arias M, Torres A, et al. KCNQ1 gene variants and risk of new-onset diabetes in tacrolimus-treated renal-transplanted patients. *Clin Transplant.* 2011; 25(3): E284-91.
29. Barlow AD, Nicholson ML, Herbert TP. Evidence for rapamycin toxicity in pancreatic β -cells and a review of the underlying molecular mechanisms. *Diabetes.* 2013; 62(8): 2674-82.
30. Sharif A, Baboolal K. Complications associated with new-onset diabetes after kidney transplantation. *Nat Rev Nephrol.*

- 2012; 8(1): 34-42.
31. Cosio FG, Kudva Y, Velde M, Larson TS, Textor SC, Griffin MD, et al. New onset hyperglycemia and diabetes are associated with increased cardiovascular risk after kidney transplantation. *Kidney Int.* 2005; 67(6): 2415-21.
 32. Cole E, Johnston O, Rose CGJ. Impact of Acute Rejection and New-Onset Diabetes on Long-Term Transplant Graft and Patient Survival. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008; 3(3): 814-21.
 33. Hecking M, Haidinger M, Doller D, Werzowa J, Tura A, Zhang J, et al. Early Basal Insulin Therapy Decreases New-Onset Diabetes after Renal Transplantation. *J Am Soc Nephrol.* 2012; 23(4): 739-49.
 34. Kasiske BL, Zeier MG, Chapman JR, Craig JC, Ekberg H, Garvey C, et al. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients: a summary. *Kidney Int.* 2010; 77(4): 299-311.
 35. Boerner BP, Miles CD, Shivaswamy V. Efficacy and safety of sitagliptin for the treatment of new-onset diabetes after renal transplantation. *Int J Endocrinol.* 2014.
 36. Lane JT, Odegaard D, Haire C, Collier D, Wrenshall L, Stevens R. Sitagliptin Therapy in Kidney Transplant Recipients With New-Onset Diabetes After Transplantation. *Transplantation.* 2011; 92(10): e56-57.
 37. 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. *Am J Transplant.* 2014; 14(1): 115-23.
 38. 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; 17(1): S203-5.
 39. Pinelli NR, Patel A, Salinitri FD. Coadministration of liraglutide with tacrolimus in kidney transplant recipients: A case series. *Diabetes Care.* 2013; 36(10): 171-2.