

???????

Il diabete mellito post-trapianto

Post Transplantation Diabetes Mellitus

Olga Lamacchia¹, Chiara Corsano¹, Stefania Annese¹

¹UOC Endocrinologia Universitaria, Dipartimento Scienze Mediche e Chirurgiche, Università degli Studi di Foggia

Corresponding author: olga.lamacchia@unifg.it

Abstract

With increasing success in overcoming the immunological and infectious challenges associated with solid organ transplantation, the susceptibility to post-transplant diabetes (PTDM) has gained increasing importance. There is general agreement that both insulin resistance and β -cell dysfunction contribute to the development and manifestation of post-transplant diabetes, but controversy remains as to which is most important. The risk factors for PTDM are well established and include both general and transplant-specific factors. The clinical significance of PTDM is as a significant risk factor for cardiovascular and chronic kidney disease after solid organ transplantation. Considering all these important factors and the potential cardio- and renoprotective effects of the new antidiabetic agents, it is necessary to evaluate these new therapeutic strategies in PTDM.

KEY WORDS post transplantation diabetes mellitus; immunosuppression; organ transplant.

Riassunto

Con il crescente successo nel superare le sfide immunologiche e infettive che accompagnano il trapianto di organi solidi, la suscettibilità al PTDM (diabete mellito post-trapianto) ha assunto un'importanza sempre maggiore. Sia l'insulino-resistenza che la disfunzione delle cellule β sono generalmente ritenute in grado di contribuire allo sviluppo e alla manifestazione del diabete post-trapianto, ma continuano le controversie su quale sia la più importante. I fattori di rischio per il PTDM sono ben definiti e comprendono sia fattori generali che specifici del trapianto. L'importanza clinica del PTDM risiede nel suo impatto come fattore di rischio significativo per la malattia cardiovascolare e la malattia renale cronica dopo il trapianto di organi solidi. Considerati tutti questi fattori e i potenziali effetti cardio e nefroprotettivi dei nuovi agenti antidiabetici, è necessario valutare queste nuove strategie terapeutiche anche per il trattamento del PTDM.

PAROLE CHIAVE diabete post-trapianto; immunosoppressione; trapianto d'organo.



OPEN
ACCESS



PEER-
REVIEWED

Citation Lamacchia O, Corsano C, Annese S. Diabete secondario: focus sul tipo 3c e sul diabete secondario ad immunoterapia. JAMD 26:000-000, 2023.

DOI 00.00000/jamd00.00.0.0

Editor Luca Monge, Associazione Medici Diabetologi, Italy

Received xxxxx, 2023

Accepted xxxxx, 2023

Published xxxxx, 2023

Copyright © 2023 O. Lamacchia. This is an open access article edited by [AMD](#), published by [Idelson Gnocchi](#), distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](#), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Data Availability Statement All relevant data are within the paper and its supporting Information files.

Funding The Author received no specific funding for this work.

Competing interest The Author declares no competing interests.

Introduzione

L'avvento di nuovi farmaci che hanno reso possibile il superamento delle problematiche infettive ed immunologiche strettamente correlate al trapianto di organi solidi, ha determinato un notevole incremento del numero di trapianti e di conseguenza di alcune complicanze ad essi associate. Prime fra tutte, per incidenza, è il diabete mellito post-trapianto (PTDM) che può insorgere dopo trapianto di organi solidi ed è correlato ad un aumentato rischio di mortalità e infezioni.⁽¹⁾

Il diabete mellito, insorto come complicanza di trapianto d'organo in pazienti precedentemente euglicemici, è stato per lungo tempo definito come "New Onset Diabetes After Transplantation" (NODAT). Tale definizione si è rivelata nel tempo inappropriata per la possibilità che la condizione di diabete potesse essere antecedente il trapianto d'organo e mai diagnosticata. Pertanto la nomenclatura di questa malattia è stata modificata dopo il 2013 quando venne proposta la sostituzione del termine NODAT con la definizione più appropriata di "Post Transplantation Diabetes Mellitus" (PTDM) che descrive la presenza di diabete nel setting post-trapianto indipendentemente dal momento di insorgenza del diabete⁽²⁾. Il termine PTDM riconosce l'eterogeneità della genesi della disglicemia tra i trapiantati, con alcuni pazienti con diabete pre-trapianto e altri destinati a sviluppare il diabete indipendentemente da eventuali fattori associati al trapianto.

Epidemiologia: incidenza ed evoluzione clinica del PTDM

L'incidenza del PTDM varia nelle diverse casistiche a seconda della età, del BMI, della etnia, della terapia immunosoppressiva in atto e di eventuali fattori di rischio già presenti. Nello specifico è stata riportata un'incidenza di PTDM del 10-20% nel trapianto di rene⁽³⁾, del 20-30% nel trapianto di cuore⁽⁴⁾, del 7-30% nel trapianto di fegato⁽⁵⁾, del 20-40% nel trapianto di polmone.⁽⁶⁾ È bene ricordare che la condizione di iperglicemia è molto comune soprattutto nelle fasi più precoci post-trapianto: circa il 90% di soggetti che ricevono un trapianto di rene sviluppa una condizione di iperglicemia nelle primissime settimane successive al trapianto. Nella maggior parte dei casi l'iperglicemia stress indotta o steroide indotta si risolve alla dimissione. La maggior parte dei casi di PTDM (circa il 70-80%) insorge subito dopo il trapianto, cioè dopo 3-6 mesi "PTDM precoce" men-

tre i rimanenti casi si sviluppano durante il follow-up "PTDM tardivo" (dai 12 mesi in poi). Questa evoluzione è bimodale: il 20-30% del PTDM precoce può tornare alla normalità o al prediabete nei mesi successivi.⁽⁷⁾ La reversibilità del PTDM si osserva principalmente durante i primi 24 mesi. Infine, l'incidenza annuale del PTDM tardivo è simile a quella osservata nei pazienti con prediabete nella popolazione generale, cioè circa il ~7%. Durante il follow-up, le condizioni di alterata glicemia a digiuno (IFG) e di ridotta tolleranza ai carboidrati (IGT) possono persistere nel 40% dei casi, normalizzarsi nel 40% dei casi o evolvere verso il PTDM (PTDM tardivo) nel 20% dei casi.⁽⁷⁾ Pertanto, sia il prediabete che il PTDM sono condizioni instabili. Ciò indica una plasticità rilevante della cellula β che consente il recupero dopo il danno.

Fattori di rischio del PTDM

I fattori di rischio per lo sviluppo di PTDM possono essere molteplici e tradizionalmente vengono classificati in fattori di rischio "modificabili" e "non modificabili" o "pre-trapianto" e "post-trapianto" come riassunto in tabella 1.

I fattori di rischio non modificabili sono rappresentati dall'età (più frequente nei pazienti più anziani per il progressivo declino della funzione β cellulare), dalla familiarità per diabete, dall'etnia nera/ispánica (verosimilmente per la diversa farmacocinetica dei farmaci immunosoppressivi, ma anche, in minima parte, per le differenze culturali e dello stile di vita), dal genere maschile, dalla causa di insufficienza renale in caso di trapianto di rene, da alcuni polimorfismi genetici⁽⁸⁾, dalla immunità innata, dalle caratteristiche del donatore.

I fattori di rischio modificabili sono invece rappresentati dal tipo di terapia immunosoppressiva⁽⁹⁾, dalla presenza di episodi di rigetto, da precedente iperglicemia da stress, dalla possibile insorgenza di ipomagnesiemia⁽¹⁰⁾ o di iperuricemia, dall'uso di farmaci antipertensivi (es. beta bloccanti o diuretici tiazidici), dall'eventuale infezione da citomegalovirus (CMV)⁽¹¹⁾, dall'eziologia virale dell'epatopatia, con particolare riferimento al virus dell'epatite C (HCV) e dall'eventuale presenza di steatosi nei soggetti sottoposti a trapianto di fegato, dalla patologia di base come la fibrosi cistica in caso di trapianto di polmone o la sindrome del rene policistico (PCKD) nel trapianto di rene, dalla obesità o sindrome metabolica (SM)⁽¹²⁾ pre-trapianto e dalla presenza di ipertrigliceridemia pre-trapianto.

Tabella 1 | Fattori di rischio del PTDM

Fattori di rischio non modificabili	Fattori di rischio modificabili
Età	Immunosoppressione*
Etnia	Episodi di rigetto*
Storia familiare di diabete	Pregressa iperglicemia da stress
Genere maschile	Obesità
Polimorfismi genetici	Sindrome metabolica
Causa dell'insufficienza renale*	Ipertrigliceridemia pre trapianto
Immunità innata*	Infezione da citomegalovirus*
Caratteristiche del donatore?	Infezione da virus dell'epatite C*
Non concordanza HLA*?	Utilizzo di farmaci antipertensivi (β bloccanti, tiazidici)
	Alterazioni ematochimiche (ipomagnesemia, iperuricemia)
*Fattore di rischio correlato al trapianto ? Caratteristica che potrebbe rappresentare un fattore di rischio	

Adattata da Sharif A. Lancet Diabetes Endocrinol 4(4):337-49, 2016

Fattori di rischio pre-trapianto: identificazione precoce di pazienti a rischio

Molti dei fattori di rischio pre-trapianto sono comuni a quelli del diabete mellito tipo 2 (T2DM). Questi includono l'età, l'etnia non caucasica, la storia familiare di diabete e fattori di rischio metabolici come l'obesità, la dislipidemia e le alterazioni del metabolismo glucidico (IFG e IGT) che nel complesso costituiscono la SM, un classico fattore di rischio per lo sviluppo del T2DM.

La SM e il Prediabete sono fattori di rischio modificabili, la cui identificazione può aiutare a ridurre l'incidenza di PTDM applicando interventi pre-trapianto o selezionando una terapia immunosoppressiva a minore capacità diabetogena. L'identificazione dei fattori di rischio pre-trapianto è fondamentale per selezionare pazienti realmente a rischio di PTDM.

Fattori di rischio post-trapianto: il ruolo dell'immunosoppressione

Gli immunosoppressori hanno una diabetogenicità estremamente variabile. I farmaci più comunemente utilizzati come i glucocorticoidi (GC), gli inibitori delle calcineurine (CNIs) e gli inibitori del mammalian Target of Rapamycin (mTOR) giocano un ruolo di primo piano nel favorire l'insorgenza di PTDM.

I GC, ampiamente utilizzati nella fase immediata post-trapianto e in caso di rigetto acuto, interferiscono con il metabolismo glucidico aumentando la resistenza insulinica che si manifesta attraverso un aumento della gluconeogenesi epatica e una ridotta azione insulinica nel muscolo, nel tessuto adiposo

e negli altri tessuti periferici.⁽¹³⁾ Inoltre i GC determinano un aumento dei livelli glicemici anche a causa di un aumento dell'appetito, con conseguente incremento ponderale. L'alto dosaggio di steroidi frequentemente utilizzato nei protocolli nell'immediato post-trapianto è più diabetogeno rispetto alla terapia cronica a bassa dose dimostrando un effetto diabetogeno dose-dipendente.

Ad alte dosi, lo steroide sembra in grado anche di aumentare l'apoptosi delle β -cellule pancreatiche. L'azione dello steroide viene potenziata dalla scarsa attività fisica, da una ridotta funzione renale, dall'obesità, dall'età avanzata, dall'HCV e dal CMV.

Gli inibitori delle calcineurine agiscono con effetto diretto sulla β -cellula diminuendone la capacità secretoria. L'inibizione delle calcineurine impedisce la trascrizione genica dell'insulina a livello nucleare bloccandone la sintesi e la secrezione.⁽¹⁴⁾ Il Tacrolimus causa particolari alterazioni morfologiche nelle β cellule: aumenta la vacuolizzazione citoplasmatica e riduce la presenza di granuli citoplasmatici (espressione di sofferenza cellulare e di ridotta sintesi di insulina, rispettivamente). La diabetogenicità del Tacrolimus è però dose dipendente e reversibile, infatti questi aspetti regrediscono con la riduzione o sospensione del farmaco. I principali fattori di rischio per lo sviluppo di diabete in terapia con Tacrolimus sono legati agli elevati dosaggi con alte concentrazioni plasmatiche di farmaco, alla concomitante terapia steroidea ad alte dosi e all'obesità. Meno evidente è l'effetto di tali molecole sulla sensibilità insulinica.

L'azione diabetogena degli inibitori mTOR si esplica attraverso molteplici meccanismi, come la diminuzione della sintesi e secrezione di insulina, la ridotta crescita delle cellule β , la diminuzione della sintesi del glicogeno, l'interferenza con il trasporto intracellulare del glucosio e la ridotta attività mitocondriale⁽¹⁵⁾ Il Sirolimus risulta associato ad un aumento del rischio di PTDM simile a quello osservato con Tacrolimus. I meccanismi suggeriti includono la compromissione della soppressione della glicogenolisi mediata dall'insulina, la insulino-resistenza indotta dalla ipertrigliceridemia e la tossicità cellulare.⁽¹⁶⁾

Fisiopatologia del PTDM

Il PTDM è una malattia complessa e multifattoriale che in diversi aspetti è simile al T2DM.^(17,18) La sua patogenesi coinvolge fattori genetici, ambientali e fisiologici. Su questo background, la terapia con gli immunosoppressori innesca la comparsa di PTDM. L'interazione tra tutti questi fattori è fondamentale per comprendere la patogenesi del PTDM. La fisiopatologia del PTDM è correlata al danno β cellulare e quindi al rilascio disfunzionale di insulina; alla compromessa captazione del glucosio insulino-mediata nel tessuto periferico; alla disfunzione dell'asse incretinico; alla compromissione della regolazione cerebrale dell'appetito (Figura 1). Non sono ad oggi disponibili studi che evidenzino il ruolo di eventuali alterazioni nella secrezione di glucagone o il ruolo del metabolismo glucidico a livello renale nei soggetti riceventi trapianto. Sebbene sia

chiaro il contributo della disfunzione β -cellulare⁽¹⁹⁾ e dalla insulino-resistenza⁽²⁰⁾ è ancora ampiamente dibattuto quanto entrambe influenzino la fisiopatologia di questa forma di diabete e se il PTDM costituisca una entità a sé distinta dal T2DM. I meccanismi fisiopatologici e i loro relativi contributi variano nel tempo e in risposta agli eventi dopo il trapianto non solo tra pazienti, ma anche nello stesso soggetto. Il peso relativo dei diversi fattori patogenetici può subire infatti modifiche nel corso del tempo, essendo verosimilmente la disfunzione β -cellulare il difetto patogenetico predominante nelle fasi precoci post-trapianto e l'insulino-resistenza il meccanismo patogenetico che si instaura gradualmente con il progredire dell'età, dell'aumento di peso e al possibile sviluppo di SM. Una caratteristica unica per il diabete post-trapianto è sicuramente rappresentata dalla variazione dinamica del metabolismo del glucosio, per lo più correlata a modifiche nella posologia della terapia con immunosoppressori che generalmente si verificano nei primi sei mesi o all'effetto di corticosteroidi aggiuntivi per il rigetto. Non trascurabile l'interazione della terapia immunosoppressiva con fattori di rischio pre-trapianto. È noto infatti che il PTDM indotto da Tacrolimus o Ciclosporina A o dagli CNIs sia particolarmente comune tra i pazienti con fattori di rischio pre-trapianto come obesità, dislipidemia e SM. Pertanto, la individuazione di alcuni tratti della SM può essere utile per discriminare il diverso effetto tossico di alcuni farmaci immunosoppressivi rispetto ad altri.

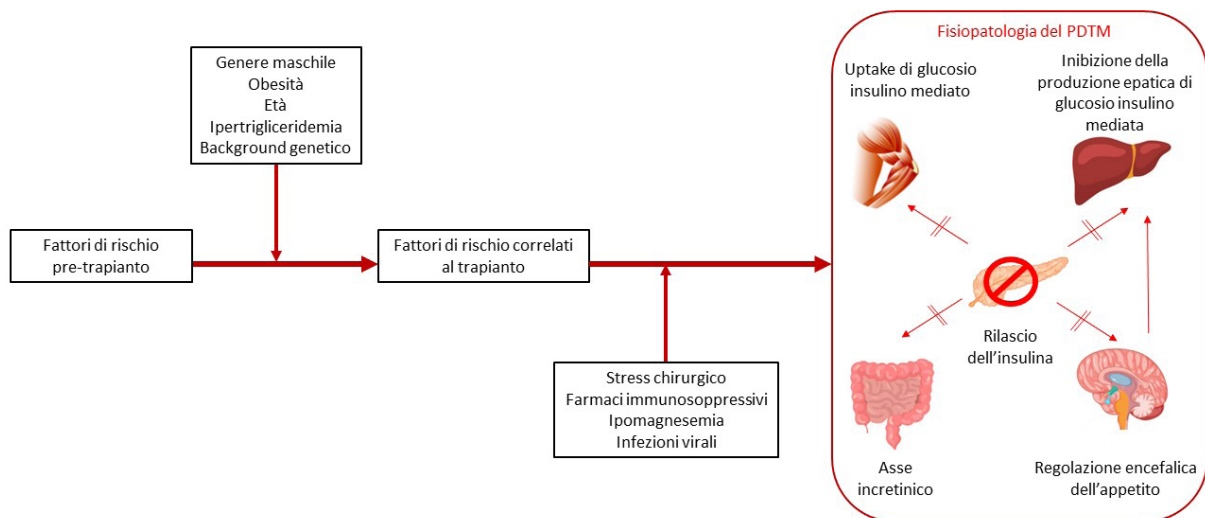


Figura 1 | Fisiopatologia del PTDM. Adattato da Nuria Montero et al. Clinical Kidney Journal, 1:5-13, 2022.

Diagnosi

È fondamentale una corretta e tempestiva diagnosi al fine di garantire un buon compenso glicometabolico ed evitare l'insorgenza di complicanze associate al PTDM.

La scelta degli strumenti più idonei ed il momento migliore per la diagnosi di PTDM rimangono ancora oggi oggetto di discussione.

I criteri diagnostici per il PTDM sono stati revisionati in una consensus del 2013¹ e si basano su quelli utilizzati per la diagnosi del T2DM nella popolazione generale (ADA)⁽²¹⁾:

- glicemia a digiuno (FGP) ≥ 126 mg/dL in più di un'occasione;
- glicemia random ≥ 200 mg/dL con sintomi;
- glicemia a due ore dal carico orale di 75 g di glucosio ≥ 200 mg/dL;
- emoglobina A1c (HbA1c) $\geq 6,5\%$.

Alcune considerazioni sono però fondamentali

- L'iperglicemia post-operatoria transitoria non è diagnostica di PTDM. Circa l'80% dei pazienti può manifestare iperglicemia transitoria, comunemente correlata allo stress perioperatorio, subito dopo l'intervento chirurgico.⁽²²⁾ Questa condizione non dovrebbe essere confusa per PTDM ma neanche sottovalutata in quanto verosimilmente associata con lo sviluppo della malattia. Quindi, la diagnosi di PTDM dovrebbe essere posta su pazienti clinicamente stabili e soprattutto in un periodo distante da quello perioperatorio.
- La condizione di iperglicemia nelle settimane successive al trapianto è meglio valutata attraverso un monitoraggio glicemico capillare (BGM) dei pazienti ospedalizzati. Sebbene la FPG sia il test più utilizzato per lo screening del PTDM, la sua sensibilità è estremamente bassa^(23,24), specialmente nei primi mesi dopo il trapianto. Inoltre dal momento che l'effetto massimo iperglicemico della terapia steroidea (solitamente somministrata in singola dose al mattino) si verifica 7-8 ore dopo l'assunzione, lo stesso OGTT eseguito a digiuno potrebbe non consentire di diagnosticare un quadro di PTDM nell'immediato post-trapianto.⁽²⁵⁾ Inoltre, indipendentemente dagli outcomes a lungo termine, è importante riconoscere eventuali rialzi acuti della glicemia al fine di poter prontamente riconoscere e gestire sintomi neurologici e situazioni patologiche legate alla deplezione di volume ed un eventuale peggioramento acuto della funzione renale. Pertanto, il BGM potrebbe

essere usato nei primi due-tre mesi dal trapianto preferenzialmente al posto dell'OGTT per ricercare la possibile presenza di PTDM da confermare con prelievo su sangue venoso.

- Il valore di HbA1c non dovrebbe essere utilizzato come criterio diagnostico isolato in particolare durante i primi mesi post-trapianto: numerosi, infatti, potrebbero essere i falsi negativi, causati, per esempio, dalle alterazioni nell'emocromo frequentemente riscontrate nel periodo post-trapianto (anemizzazione, necessità di terapia trasfusionale)⁽²⁶⁻²⁸⁾ e dalle fluttuazioni della funzione renale. Tuttavia, valori di HbA1c pari a 5,7-6,4% o maggiori in questo primo periodo potrebbero indicare la necessità di follow-up, mentre un valore di HbA1c superiore al 6,5% difficilmente potrebbe indicare un falso positivo. Una volta raggiunta la stabilità della funzione renale e dei dosaggi di terapia immunosoppressiva, a 3 mesi circa dall'intervento, l'HbA1c acquista maggiore affidabilità come test diagnostico. Infatti lo studio di Shabir⁽²⁹⁾ ha dimostrato che, se pur tenendo conto del fatto che FPG, HbA1c e OGTT esaminino aspetti diversi del metabolismo glucidico, a 3 mesi dal trapianto di rene tali test dimostrano una concordanza dell'88,9% nel diagnosticare il PTDM.

Pertanto, una strategia diagnostica appropriata può essere quella di affidarsi nei primi 3 mesi al BGM per lo screening del PTDM, quindi dopo 3 mesi dal trapianto utilizzare l'FPG e l'HbA1c, riservando l'OGTT ai pazienti con IFG o con valori di HbA1c compresi tra 5,7% e 6,4%.

È ancora discusso anche il momento migliore per la valutazione del metabolismo glucidico nella fase post-trapianto, dal momento che nel periodo immediatamente successivo all'intervento numerose condizioni possono determinare transitorie iperglicemie che tendono a risolversi con la stabilizzazione del quadro clinico. Per tale motivo la Consensus² propone di effettuare la valutazione ai pazienti con i seguenti criteri:

- funzione renale stabile,
- terapia immunosoppressiva mantenuta a dosaggi costanti,
- assenza di rigetto, concomitanti acuzie o infezioni.

Complicanze associate al PTDM

Numerosi lavori riportano un'aumentata incidenza di eventi avversi nei pazienti con PTDM rispetto ai pazienti con euglicemia. Tra le cause di aumentata morbilità e mortalità gli incidenti cardiovascolari ri-

vestono un ruolo di primo piano.⁽³⁰⁾ Nei trapianti di cuore è stata dimostrata una correlazione con una maggiore prevalenza di ipertensione arteriosa, rigetto, infezioni e insufficienza renale post-trapianto.^(31,32) Nei trapiantati di fegato è stato osservato un maggior rischio di sepsi, insufficienza renale cronica e ridotta sopravvivenza nei pazienti affetti da PTDM.⁽³³⁾ La presenza di diabete aumenta inoltre il rischio di recidiva di infezione da HCV: in questi casi il miglioramento del compenso glicemico può ridurre la severità della fibrosi HCV-correlata. D'altra parte, il rapporto tra PTDM e altre complicanze come il cancro rimane controverso. Nei pazienti sottoposti a trapianto renale una importante causa di morbidità è rappresentata dalla malattia neoplastica. Non sono disponibili studi che forniscano informazioni sulla possibile relazione tra PTDM e cancro in questa popolazione. Nella popolazione generale, il T2DM si associa ad un aumentato rischio del 20-25% di cancro tra cui le neoplasie del colon-retto, della mammella, dell'endometrio, del fegato, della vescica, il carcinoma pancreatico, ed il linfoma non-Hodgkin sono tra le più rilevanti.^(34,35) Inoltre, alcuni tumori sono più severi nei pazienti con diabete, con una maggiore mortalità precoce e tardiva rispetto a pazienti non-diabetici con cancro. Condizioni cliniche come il prediabete, l'obesità e la SM sono anch'essi associati con un aumento della incidenza del cancro.⁽³⁶⁾ Quindi, è plausibile ipotizzare che il PTDM e l'obesità possano essere associati, almeno in parte, con l'aumentata incidenza di cancro che si osserva nella popolazione sottoposta a trapianto renale.

Terapia

L'importanza clinica del PTDM risiede nel suo indiscutibile impatto come fattore di rischio significativo per le malattie cardiovascolari e la malattia renale cronica nel trapianto di organi solidi. Nel primo periodo post-trapianto, la terapia insulinica rappresenta la terapia di scelta per la gestione dell'iperglicemia, del PTDM e del diabete preesistente durante il periodo di ospedalizzazione e si basa sull'utilizzo degli analoghi dell'insulina. Questo trattamento di solito è impegnativo, poiché le condizioni cambiano rapidamente [cambiamenti nella funzionalità renale, gestione della nutrizione, disturbi della motilità gastrointestinale o aggiustamento dei farmaci immunosoppressori]. In questi pazienti, è richiesto un monitoraggio intensivo della glicemia e l'uso di algoritmi di trattamento sicuri. Il possibile incremento

ponderale che consegue all'utilizzo in cronico dei GC è una criticità nella gestione del rischio di insorgenza di obesità e SM.

Dato il potenziale effetto cardio e nefroprotettivo dei nuovi farmaci antiperglicemici, è necessario valutare la possibilità di utilizzo delle nuove classi di farmaci per la gestione del PTDM nei pazienti trapiantati. Le azioni metaboliche, cardiovascolari e nefrologiche degli agonisti del GLP1-R, degli inibitori della DPP-IV e degli inibitori degli SGLT2 sono riassunte nella figura 2.

Agonisti del GLP1-R

Gli agonisti del GLP1-R sono strutturalmente simili al GLP-1 endogeno rilasciato dalle cellule enteroendocrine ma resistenti alla degradazione da parte dell'enzima DPP-IV.⁽³⁷⁾ Gli agonisti del GLP1-R esercitano il loro effetto principale attraverso: a) la secrezione di insulina da parte delle cellule β ; b) la inibizione della secrezione inappropriata di glucagone post-pasto, c) la soppressione della produzione epatica di glucosio; d) il rallentamento dello svuotamento gastrico e e) la soppressione dell'appetito a livello centrale. Gli agonisti del GLP1-R determinano una maggiore riduzione della HbA1c (dal 1 all'1.5%) rispetto agli inibitori dell'enzima DPP-IV (DPP-IVi);⁽³⁸⁾ pertanto nei pazienti con PTDM potrebbero garantire i seguenti benefici.

- a. Effetti metabolici positivi: gli agonisti del GLP1-R aumentano la secrezione di insulina e riducono la secrezione di glucagone. Questo effetto è stato osservato in diversi studi anche nei pazienti trapiantati con un simile beneficio metabolico tra le diverse molecole con una riduzione della richiesta insulinica più pronunciata nei pazienti che utilizzavano dulaglutide rispetto a liraglutide verosimilmente per la maggiore durata di azione.⁽³⁹⁻⁴²⁾
- b. Effetti cardiovascolari: riduzione degli eventi cardiovascolari. Nella popolazione di trapiantati, solo due studi retrospettivi hanno riportato il numero di eventi cardiovascolari, ma senza poter giungere ad alcuna conclusione.^(41,42)
- c. Effetti renali: aumento della nefroprotezione. Questi effetti sono stati ampiamente dimostrati negli studi condotti nel T2DM.^(43,44) In uno studio retrospettivo su 63 pazienti trapiantati, l'uso di dulaglutide non ha prodotto risultati significativi sulle variazioni di Estimated Glomerular Filtration Rate (eGFR) dopo 24 mesi di follow-up.⁽⁴¹⁾




	 Nefroprotezione	 Cadioprotezione	 Impatto metabolico
GLP-1 Ra	↓ del declino del GFR ↓ albuminuria*	↓ eventi cardiovascolari*	↓ del peso corporeo ↓ della secrezione di glucagone e ↑ della secrezione insulinica responsabili del miglior controllo glicemico
DPP4 i	↓ albuminuria*		↓ della insulino resistenza e della disfunzione β cellulare ↓ del peso corporeo
SGLT2 i	↓ iperfiltrazione* ↓ albuminuria *	↓ della pressione arteriosa sistolica* ↓ del rischio di scompenso cardiaco*	↓ del peso corporeo
* Sono necessari ulteriori studi			

Figura 2 | Azioni renali, cardiovascolari e metaboliche degli agonisti del GLP-1-R, degli inibitori della DPP IV e degli inibitori degli SGLT². Adattato da Nuria Montero et al. *Clinical Kidney Journal*, 1:5-13, 2022.

Gli eventi avversi correlati all'uso degli agonisti del GLP-1 R sono rappresentati soprattutto da disturbi gastrointestinali in particolare nei pazienti trapiantati che utilizzano micofenolato, verosimilmente per la combinazione di diversi meccanismi (soppressione dell'appetito a livello centrale e ritardo dello svuotamento gastrico per gli agonisti del GLP-1 R ed inibizione della replicazione delle cellule epiteliali gastrointestinali con alterato assorbimento dei liquidi e diarrea per il micofenolato).⁽⁴⁰⁾

Alcuni studi osservazionali hanno dimostrato che il ritardo nello svuotamento gastrico associato agli agonisti del GLP-1R non determina alterazioni nei livelli plasmatici dell'immunosoppressore.⁽⁴⁰⁾

Gli agonisti del GLP-1 R sono metabolizzati mediante degradazione proteolitica e successiva filtrazione glomerulare con richiesta di aggiustamenti della dose solo per alcune molecole (per exenatide e lixisenatide).

Inibitori della DPP-IV

Gli inibitori della DPP-IV agiscono bloccando la degradazione del GLP-1 da parte dell'enzima DPP-IV. Questo produce un effetto ipoglicemizzante.⁽⁴⁵⁾ Nel caso di pazienti con PTDM, gli inibitori della DPP-IV possono avere i seguenti vantaggi.

Impatto metabolico

a. *Correzione dei difetti fisiopatologici del diabete* (insulino resistenza e disfunzione delle cellule β):

alcuni studi condotti in pazienti trapiantati hanno mostrato un miglioramento della resistenza insulinica e della secrezione insulinica mediante trattamento con gli inibitori della DPP-IV^(45,46)

b. *Utilizzo come terapia aggiuntiva*: possibilità di riduzione del fabbisogno di insulina nella fase precoce post-trapianto. Uno dei principali meccanismi patogenetici del PTDM è la ridotta secrezione di insulina. A differenza delle sulfoniluree, gli inibitori della DPP-IV migliorano la risposta insulinica senza aggravare il declino delle cellule β per esaurimento. Ciò è stato dimostrato in alcuni studi di coorte che hanno mostrato un aumento significativo dei livelli di C-peptide in pazienti trapiantati ma anche in pazienti T2DM. In un altro studio, gli autori hanno mostrato un fabbisogno inferiore di dosi di insulina con l'uso combinato di linagliptin rispetto alla sola insulina.^(46,47)

c. *Effetto sul peso corporeo*: l'obesità è associata al peggioramento degli outcomes a breve e a lungo termine dopo il trapianto.⁽⁴⁸⁾ Uno dei potenziali effetti del trattamento a lungo termine con gli inibitori della DPP-IV, nei pazienti trapiantati, è la lieve riduzione dell'indice di massa corporea, dimostrata in uno studio che ha valutato l'uso di sitagliptin in una coorte di 22 pazienti, dopo 12 mesi di trattamento (0.8 kg/m²; P< 0.05).⁽⁴⁹⁾

Protezione cardiovascolare

a. Nella popolazione generale, gli studi con gli inibitori della DPP-IV non hanno mostrato alcun beneficio in termini di riduzione dei principali eventi cardiovascolari avversi, tra cui infarto miocardico, ictus e morte cardiovascolare.⁽⁵⁰⁻⁵³⁾ Nella popolazione dei trapiantati soprattutto di rene, non ci sono studi disponibili che abbiano valutato questo outcome.

Protezione renale

a. Nei T2DM è stata dimostrata una riduzione dell'albuminuria con l'uso di saxagliptin⁽⁵⁰⁾ e linagliptin⁵⁴ senza effetti sulla funzione renale. Nella popolazione di pazienti sottoposti a trapianto di rene non sono state riportate informazioni sugli effetti di queste molecole sull'albuminuria, ma quattro studi non hanno riportato differenze nella funzione renale.⁽⁵⁵⁻⁵⁸⁾

Pochi gli eventi avversi descritti con l'uso di inibitori della DPP-IV, con rare intolleranze gastrointestinali segnalate.

Ci sono cinque inibitori della DPP-IV approvati dall'EMA (sitagliptin, vildagliptin, saxagliptin, alogliptin e linagliptin), con caratteristiche farmacocinetiche differenti. Le interazioni tra questa classe di farmaci e gli immunosoppressori sono scarse. Tuttavia, nel caso di pazienti sottoposti a trapianto di rene, l'inizio di questi farmaci può richiedere un monitoraggio più attento dei livelli plasmatici degli immunosoppressori.⁽⁵⁹⁾ Attualmente, non sono disponibili studi che abbiano valutato specificamente questa potenziale interazione.

La farmacocinetica degli inibitori della DPP-IV è stata studiata in soggetti maschi giovani sani, in pazienti con T2DM e in pazienti con insufficienza renale o insufficienza epatica.⁽⁶⁰⁾ Per sitagliptin, saxagliptin e alogliptin sono necessari aggiustamenti delle dosi a seconda dell'eGFR.

Inibitori degli SGLT2

I benefici relativi all'uso degli inibitori degli SGLT2 in termini di cardio e nefroprotezione sono stati ampiamente riportati nel T2DM.⁽⁶¹⁻⁶⁵⁾

Il meccanismo di azione di questa classe di farmaci consiste nell'aumentare l'escrezione del glucosio nelle urine inibendo un sistema di trasporto rappresentato dagli SGLT2 che determina il riassorbimento renale del glucosio nel tubulo prossimale dei reni. L'inibizione dell'assorbimento del glucosio produce

due effetti metabolici positivi: 1) riduzione della glicemia e 2) riduzione del peso corporeo con un meccanismo d'azione non insulino-dipendente.

In caso di PTDM, gli inibitori degli SGLT2 possono produrre i seguenti vantaggi.

Impatto metabolico: riduzione dell'obesità. Nella popolazione di pazienti sottoposti a trapianto di rene che utilizza empagliflozin rispetto al placebo, è stata dimostrata una perdita di peso significativa di 1,6 kg dopo 4 settimane ($P=0.02$), 5 kg dopo 12 settimane e di 2,5 kg ($P=0.014$) dopo 12 mesi.^(66,67) In alcuni studi di piccole dimensioni, l'effetto degli inibitori degli SGLT2 sulla riduzione di HbA1c nei pazienti sottoposti a trapianto di rene è risultato modesto e dipendente dalla funzione renale, mentre l'effetto positivo sulla funzione renale è risultato essere indipendente dal controllo glicemico e presente per valori di eGFR superiori a 20 mL/min/1,73 m².

Effetti cardiovascolari: riduzione degli eventi cardiovascolari dopo trapianto. Nella popolazione di trapiantati di rene è stato osservato in un solo studio osservazionale condotto su 10 pazienti trattati con empagliflozin, una riduzione dei livelli di pressione arteriosa sistolica di 8 mmHg ($P < 0.05$).⁽⁶⁶⁾ In un RCT costituito da 40 pazienti trapiantati di rene randomizzati ad empagliflozin o placebo, non sono state osservate differenze significative nei valori pressori.⁽⁶⁷⁾ Questi differenti effetti confrontati con la popolazione diabetica di non trapiantati possono essere legati a meccanismi patogenetici differenti della malattia cardiovascolare e che dipendono non soltanto dal diabete, ma anche dagli effetti avversi direttamente legati all'immunosoppressione.

Effetti renali: miglioramento della funzione renale. Gli effetti nefroprotettivi sono collegati alla natriuresi indotta dagli inibitori degli SGLT2 che riduce il riassorbimento tubulare prossimale del sodio e di conseguenza aumenta la quantità distale del sodio alla macula densa, attivando a) il feedback tubulo-glomerulare, b) aumentando il tono arteriolare afferente, c) riducendo la perfusione renale, la pressione glomerulare e l'iperfiltrazione. Lo stesso meccanismo può essere presente nei pazienti sottoposti a trapianto, ma ad oggi questi dati non sono noti.

In termini di effetti avversi, gli studi condotti nei T2DM hanno evidenziato che l'infezione del tratto genito-urinario costituisce l'evento avverso più frequente. Ciò è particolarmente rilevante nella popolazione di trapiantati di rene, che sono più vulnerabili a causa dell'immunosoppressione cronica e delle anomalie strutturali o funzionali geni-

to-urinarie dopo l'intervento chirurgico. In questa popolazione, le infezioni del tratto genito urinario (UTI) possono determinare un deterioramento della funzione renale e, nei casi peggiori, perdita dell'innesto. Inoltre le infezioni micotiche genitali descritte nei pazienti in terapia con inibitori degli SGLT2 possono essere particolarmente pericolose nei pazienti immunosoppressi.

Negli studi condotti su un numero limitato di pazienti trapiantati, il rischio di UTI non è risultato maggiore in coloro che utilizzavano inibitori degli SGLT2, ma a causa del basso numero di pazienti inclusi in questi studi, questi risultati devono essere letti con cautela.⁽⁶⁶⁾ A causa dell'assenza di informazioni in questa popolazione, sembra ragionevole evitare l'uso di questi trattamenti in pazienti con UTI ricorrenti. Le molecole ad oggi approvate dall'EMA sono quattro (canagliflozin, dapagliflozin, empagliflozin e ertugliflozin). Poche le interazioni farmacologiche conosciute tra immunosoppressori e inibitori degli SGLT2, con l'eccezione di canagliflozin il cui uso potrebbe associarsi ad aumento dei livelli plasmatici degli CNIs e di Micofenolato.⁽⁶⁸⁾

Conclusioni

Il PTDM rappresenta una tra le principali e più frequenti complicanze nei pazienti sottoposti a trapianto d'organo capace di influenzare il decorso post-trapianto. Il raggiungimento di un consenso sulla definizione e sulla diagnosi di PTDM ha permesso di poter valutare ed interpretare con maggiore accuratezza e tempestività l'iperglicemia associata al trapianto. La precoce individuazione dei pazienti affetti da PTDM è fondamentale al fine di intraprendere, altrettanto precocemente, adeguate strategie di gestione finalizzate al miglioramento del controllo metabolico e degli esiti a breve e lungo termine dei pazienti. Il PTDM è infatti associato ad elevato rischio di morbilità e mortalità soprattutto per complicanze cardiovascolari e malattia renale cronica. Nei pazienti sottoposti a trapianto d'organo sono disponibili in letteratura studi a sostegno dell'efficacia antiperglicemica e del controllo dei fattori di rischio cardiovascolare delle nuove terapie per il diabete (incretino -mimetici e inibitori degli SGLT2). Tuttavia se l'uso di queste nuove classi di farmaci possa realmente associarsi a protezione nefrologica e cardiologica, anche in questa categoria di pazienti, non è del tutto chiaro ed è pertanto meritevole di

approfondimento. È inoltre fondamentale ricordare sempre l'importanza della scelta di una adeguata terapia immunosoppressiva finalizzata all'utilizzo di farmaci a basso potenziale diabetogeno. Con la continua attenzione ai fattori di rischio di diabete preesistenti e correlati al trapianto e un trattamento adeguato fin dall'inizio, è verosimile che questa complicanza possa diventare meno frequente e temibile e non influire sul buon risultato del trapianto, ma soprattutto garantire maggiore durata e migliore qualità di vita dei pazienti.

Punti chiave

- Il PTDM è una frequente complicanza post-trapianto in grado di influenzarne il decorso postoperatorio.
- La presenza di fattori di rischio preesistenti e correlati al trapianto aumenta la probabilità di insorgenza del PTDM.
- Il BGM, l'FPG, l'HbA1c e l'OGTT sono i principali strumenti per la diagnosi del PTDM.
- I nuovi farmaci antidiabetici possono rappresentare una valida opportunità terapeutica per il controllo glicometabolico, in attesa di studi che ne confermino anche la protezione cardiorenale.

Key points

- PTDM is a post-transplant complication that affects post-operative outcomes.
- The presence of predisposing transplant related risk factors increases the likelihood of onset of PTDM.
- The main diagnostic tools are BGM, FPG, HbA1c and OGTT.
- New antidiabetic drugs provide glycemic control, but more evidence is needed on cardiovascular protection.

Bibliografia

1. Sharif A, Baboolal K. Complications associated with new-onset diabetes after kidney transplantation. *Nat Rev Nephrol* 8: 34–42, 2012.
2. Sharif A, Hecking M, de Vries AP, Porrini E et al. Proceedings from an international consensus meeting on posttransplantation diabetes mellitus: recommendations and future directions. *Am J Transplant* 14:1992-2000, 2014.
3. Cosio FG, Kudva Y, van der Velde M, et al. New onset hyperglycemia and diabetes are associated with increased cardiovascular risk after kidney transplantation. *Kidney Int* 67: 2415, 2005.

4. Kim HJ, Jung SH, Kim JJ, Yun TJ et al. New-Onset Diabetes Mellitus After Heart Transplantation - Incidence, Risk Factors and Impact on Clinical Outcome. *Circ J* 81:806-814, 2017.
5. AlDosary AA, Ramji AS, Elliott TG, Sirrs SM et al. Post-liver transplantation diabetes mellitus: an association with hepatitis C. *Liver Transpl* 8:356-61, 2002.
6. Hackman KL, Snell GI, Bach LA. Poor Glycemic Control Is Associated With Decreased Survival in Lung Transplant Recipients. *Transplantation*. 101:2200-2206, 2017.
7. Porrini EL, Díaz JM, Moreso F, Delgado Mallén PI et al. Clinical evolution of post-transplant diabetes mellitus. *Nephrol Dial Transplant*. 31:495-505, 2016.
8. McCaughan JA, McKnight AJ, Maxwell AP. Genetics of new-onset diabetes after transplantation. *J Am Soc Nephrol* 25:1037-49, 2014.
9. Montero N, Pascual J. Immunosuppression and Post-transplant Hyperglycemia. *Curr Diabetes Rev* 11:144-54, 2015.
10. Augusto JF, Subra JF, Duveau A, Rakotonjanahary J et al. Relation between pretransplant magnesemia and the risk of new onset diabetes after transplantation within the first year of kidney transplantation. *Transplantation* 97:1155-60, 2014.
11. Hjelmessaeth J, Sagedal S, Hartmann A, Rollag H et al. Asymptomatic cytomegalovirus infection is associated with increased risk of new-onset diabetes mellitus and impaired insulin release after renal transplantation. *Diabetologia* 47:1550-6, 2004.
12. Sharif A, Baboolal K. Metabolic syndrome and solid-organ transplantation. *Am J Transplant*. 10:12-7, 2010. Erratum in: *Am J Transplant* 12:1358, 2012.
13. Van Raalte DH, Nofrate V, Bunck MC, van Iersel T et al. Acute and 2-week exposure to prednisolone impair different aspects of beta-cell function in healthy men. *Eur J Endocrinol* 162:729-35, 2010.
14. Heit JJ. Calcineurin/NFAT signaling in the beta-cell: From diabetes to new therapeutics. *Bioessays* 29:1011-21, 2007.
15. G Leibowitz, E Cerasi, M Ketzinel-Gilad. The role of mTOR in the adaptation and failure of beta-cells in type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 10 Suppl 4:157-69, 2008.
16. Johnston O, Rose CL, Webster AC, Gill JS. Sirolimus is associated with new-onset diabetes in kidney transplant recipients. *J Am Soc Nephrol* 19:1411-8, 2008.
17. DeFronzo RA. Pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Med Clin North Am* 88:787-835, 2004.
18. Leahy JL. Pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Arch Med Res* 36:197-209, 2005.
19. Zelle DM, Corpeleijn E, Deinum J, Stolk RP et al. Pancreatic β -cell dysfunction and risk of new-onset diabetes after kidney transplantation. *Diabetes Care* 36:1926-32, 2013.
20. Hjelmessaeth J, Midtvedt K, Jenssen T, Hartmann A. Insulin resistance after renal transplantation: impact of immunosuppressive and antihypertensive therapy. *Diabetes Care* 24:2121-6, 2001.
21. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes--2012. *Diabetes Care* 35 Suppl 1:S11-63, 2012.
22. Chakkerla HA, Weil EJ, Castro J, Heilman RL et al. Hyperglycemia during the immediate period after kidney transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol* 4:853-9, 2009.
23. Valderhaug TG, Jenssen T, Hartmann A, Midtvedt K et al. Fasting plasma glucose and glycosylated hemoglobin in the screening for diabetes mellitus after renal transplantation. *Transplantation*. 88:429-34, 2009.
24. Yates CJ, Furlanos S, Colman PG, Cohn SJ. Screening for new-onset diabetes after kidney transplantation: limitations of fasting glucose and advantages of afternoon glucose and glycosylated hemoglobin. *Transplantation* 96:726-31, 2013.
25. Yates CJ, Barraclough KA, McWhinney BC, Ungerer JP et al. A practical limited sampling strategy to predict free prednisolone exposure and glycemia in kidney transplant recipients. *Ther Drug Monit* 36:18-23, 2014.
26. Fishbane S, Spinowitz B. Update on Anemia in ESRD and Earlier Stages of CKD: Core Curriculum 2018. *Am J Kidney Dis* 71:423-435, 2018.
27. EL Okel A, El-Arbagy A, Yassein Y, Khodir S et al. Effect of erythropoietin treatment on hemoglobin A1c levels in diabetic patients with chronic kidney disease. *J Egypt Soc Nephrol Transplant* 19:86, 2019.
28. Ng JM, Cooke M, Bhandari S, Atkin SL et al. The effect of iron and erythropoietin treatment on the A1C of patients with diabetes and chronic kidney disease. *Diabetes Care* 33:2310-3, 2010.
29. Shabir S, Jham S, Harper L, Ball S et al. Validity of glycosylated haemoglobin to diagnose new onset diabetes after transplantation. *Transpl Int* 26:315-21, 2013.
30. Cosio FG, Pesavento TE, Kim S, Osei K et al. Patient survival after renal transplantation: IV. Impact of post-transplant diabetes. *Kidney Int* 62:1440-6, 2002.
31. Moro JA, Martínez-Dolz L, Almenar L, Martínez-Ortiz L et al. Impacto de la diabetes mellitus en el paciente con trasplante cardiaco [Impact of diabetes mellitus on heart transplant recipients]. *Rev Esp Cardiol* 59:1033-7, 2006.
32. Mogollón Jiménez MV, Sobrino Márquez JM, Arizón Muñoz JM, Sánchez Brotons JA et al. Incidence and importance of de novo diabetes mellitus after heart transplantation. *Transplant Proc* 40:3053-5, 2008.
33. Lv C, Zhang Y, Chen X, Huang X et al. New-onset diabetes after liver transplantation and its impact on complications and patient survival. *J Diabetes* 7:881-90, 2015.
34. Scappaticcio L, Maiorino MI, Bellastella G, Giugliano D et al. Insights into the relationships between diabetes, prediabetes, and cancer. *Endocrine* 56:231-239, 2017.
35. Cignarelli A, Genchi VA, Caruso I, Natalicchio A et al. Diabetes and cancer: Pathophysiological fundamentals of a 'dangerous affair'. *Diabetes Res Clin Pract* 143:378-388, 2018.
36. Gallagher EJ, LeRoith D. Obesity and Diabetes: The Increased Risk of Cancer and Cancer-Related Mortality. *Physiol Rev* 95:727-48, 2015.
37. Sadhu AR, Schwartz SS, Herman ME. The rationale for use of incretins in the management of new onset diabetes after transplantation (NODAT). *Endocr Pract* 21:814-22, 2015.
38. Garber AJ. Long-acting glucagon-like peptide 1 receptor agonists: a review of their efficacy and tolerability. *Diabetes Care* 34 Suppl 2:S279-84, 2011.
39. Halden TA, Egeland EJ, Åsberg A, Hartmann A et al. GLP-1 Receptors Altered Insulin and Glucagon Secretion in Posttransplantation Diabetes. *Diabetes Care* 39:617-24, 2016.
40. Liou JH, Liu YM, Chen CH. Management of Diabetes Mellitus With Glucagonlike Peptide-1 Agonist Liraglutide in Renal Trans-

- plant Recipients: A Retrospective Study. *Transplant Proc* 50:2502-2505, 2018.
41. Singh P, Pesavento TE, Washburn K, Walsh D et al. Largest single-centre experience of dulaglutide for management of diabetes mellitus in solid organ transplant recipients. *Diabetes Obes Metab* 21:1061-1065, 2019.
 42. Singh P, Taufeeq M, Pesavento TE, Washburn K et al. 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* 22:879-884, 2020.
 43. Mann JFE, Ørsted DD, Brown-Frandsen K, Marso SP et al. Liraglutide and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 377:839-848, 2017.
 44. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, Diaz R et al. Dulaglutide and renal outcomes in type 2 diabetes: an exploratory analysis of the REWIND randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 394:131-138, 2019.
 45. Thiruvengadam S, Hutchison B, Lim W, Bennett K et al. Intensive monitoring for post-transplant diabetes mellitus and treatment with dipeptidyl peptidase-4 inhibitor therapy. *Diabetes Metab Syndr* 13:1857-1863, 2019.
 46. Strøm Halden TA, Åsberg A, Vik K, Hartmann A et al. Short-term efficacy and safety of sitagliptin treatment in long-term stable renal recipients with new-onset diabetes after transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 29:926-33, 2014.
 47. Guardado-Mendoza R, Cázares-Sánchez D, Evia-Viscarra ML, Jiménez-Ceja LM et al. Linagliptin plus insulin for hyperglycemia immediately after renal transplantation: A comparative study. *Diabetes Res Clin Pract* 156:107864, 2019.
 48. Montero N, Quero M, Arcos E, Comas J et al. Effects of body weight variation in obese kidney recipients: a retrospective cohort study. *Clin Kidney J.* 13:1068-1076, 2019.
 49. Boerner BP, Miles CD, Shivaswamy V. Efficacy and safety of sitagliptin for the treatment of new-onset diabetes after renal transplantation. *Int J Endocrinol* 2014:617638, 2014.
 50. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg PG et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 369:1317-26, 2013.
 51. Zannad F, Cannon CP, Cushman WC, Bakris GL et al. Heart failure and mortality outcomes in patients with type 2 diabetes taking alogliptin versus placebo in EXAMINE: a multicentre, randomised, double-blind trial. *Lancet* 385:2067-76, 2015.
 52. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, Buse JB et al. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 373:232-42, 2015.
 53. Rosenstock J, Perkovic V, Johansen OE, Cooper ME et al. Effect of Linagliptin vs Placebo on Major Cardiovascular Events in Adults With Type 2 Diabetes and High Cardiovascular and Renal Risk: The CARMELINA Randomized Clinical Trial. *JAMA* 321:69-79, 2019.
 54. Perkovic V, Toto R, Cooper ME, Mann JFE et al. Effects of Linagliptin on Cardiovascular and Kidney Outcomes in People With Normal and Reduced Kidney Function: Secondary Analysis of the CARMELINA Randomized Trial. *Diabetes Care* 43:1803-1812, 2020.
 55. Lane JT, Odegaard DE, Haire CE, Collier DS et al. Sitagliptin therapy in kidney transplant recipients with new-onset diabetes after transplantation. *Transplantation* 92:e56-7, 2011.
 56. 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* 17:S203-5, 2013.
 57. Boerner BP, Miles CD, Shivaswamy V. Efficacy and safety of sitagliptin for the treatment of new-onset diabetes after renal transplantation. *Int J Endocrinol* 2014:617638, 2014.
 58. Haidinger M, Werzowa J, Hecking M, Antlanger M et al. Efficacy and safety of vildagliptin in new-onset diabetes after kidney transplantation—a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Transplant* 14:115-23, 2014.
 59. Scheen AJ. Dipeptidylpeptidase-4 inhibitors (gliptins): focus on drug-drug interactions. *Clin Pharmacokinet* 49:573-88, 2010.
 60. Scheen AJ. Pharmacokinetics of dipeptidylpeptidase-4 inhibitors. *Diabetes Obes Metab* 12:648-58, 2010.
 61. Wanner C, Inzucchi SE, Zinman B. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 375:1801-2, 2016.
 62. Neal B, Perkovic V, Matthews DR. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 377:2099, 2017.
 63. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 380:347-357, 2019.
 64. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S et al. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med* 380:2295-2306, 2019.
 65. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med* 383:1436-1446, 2020.
 66. Schwaiger E, Burghart L, Signorini L, Ristl R et al. Empagliflozin in posttransplantation diabetes mellitus: A prospective, interventional pilot study on glucose metabolism, fluid volume, and patient safety. *Am J Transplant* 19:907-919, 2019.
 67. Halden TAS, Kvitne KE, Midtvedt K, Rajakumar L et al. Efficacy and Safety of Empagliflozin in Renal Transplant Recipients With Posttransplant Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 42:1067-1074, 2019.
 68. Anderson S, Cotiguala L, Tischer S, Park JM et al. Review of Newer Antidiabetic Agents for Diabetes Management in Kidney Transplant Recipients. *Ann Pharmacother* 55:496-508, 2021. .