

Diabete post trapianto d'organo

Valeria Grancini, Alessia Gaglio, Veronica Resi, Emanuela Orsi

Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico di Milano

DOI: <https://doi.org/10.30682/ildia2103b>

INTRODUZIONE

A livello globale, 156.863 pazienti sono stati sottoposti a trapianto d'organo solido da gennaio a dicembre 2019 (1). Il diabete mellito, insorto come complicanza di tale procedura in pazienti precedentemente euglicemici (o comunque in pazienti senza una diagnosi pretrapianto) è stato per lungo tempo definito come "New Onset Diabetes After Transplantation" (NODAT) (2). Tale definizione potrebbe tuttavia essere fuorviante, dal momento che il diabete potrebbe essere già presente, ma non diagnosticato, prima dell'intervento. Per tale motivo, nel 2013, è stata proposta la sostituzione di tale terminologia con la più appropriata definizione di "Post-Transplant Diabetes Mellitus" (PTDM) (3).

I dati di letteratura ad oggi disponibili riportano un'elevata incidenza di tale complicanza, fino al 40% del totale dei soggetti, con variazioni che dipendono principalmente dal tipo di organo trapiantato, dai criteri diagnostici utilizzati, dall'etnia della popolazione studiata e dalla patologia di base (4). Nello specifico, è stata riportata un'incidenza del 10-20% nel trapianto di rene (5-7), del 20-30% nel trapianto di cuore (8), del 7-30 % nel trapianto di fegato (9-15), del 20-40% nel trapianto di polmone (16-17). Data la peculiare patogenesi, il PTDM rappresenta una entità a sé stante rispetto al diabete di tipo 2 (18-22). A tal proposito, anche l'American Diabetes Association (ADA), che fino a tempi recenti includeva il PTDM nella categoria

"other specific types" (23), ha previsto dal 2018 la classificazione "diabetes after organ transplantation" (24).

FATTORI DI RISCHIO E PATOGENESI

I fattori di rischio attualmente riconosciuti per lo sviluppo di PTDM sono numerosi (24) e possono essere suddivisi in fattori di rischio generali, quali l'età, un più alto BMI, la familiarità per DM, l'etnia nera o ispanica, il sesso maschile o la presenza pre trapianto di alterazioni del metabolismo glucidico, e trapianto-specifici, come la terapia

FAD ECM "il Diabete"

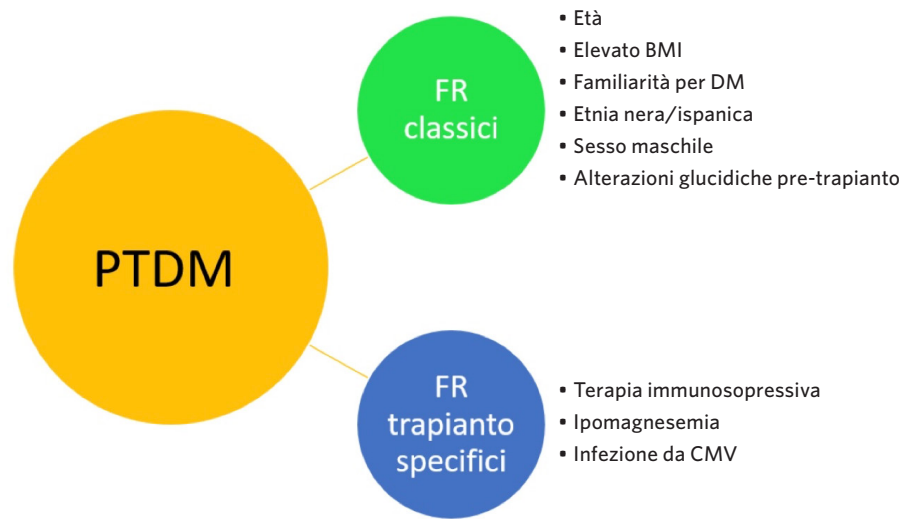
Questa rassegna fa parte di un percorso di **formazione a distanza** accreditato a livello nazionale e disponibile gratuitamente nell'aula virtuale della SID (www.fad.siditalia.it).

Per partecipare al corso occorre:

1. Leggere la rassegna (disponibile on-line)
2. Registrarsi all'aula e iscriversi al corso "il Diabete"
3. Rispondere on-line al quiz di verifica e compilare il questionario di valutazione dell'evento FAD.

Una volta eseguito con successo il test di valutazione e compilato il questionario di valutazione dell'evento, sarà cura della Segreteria ECM della SID far pervenire l'attestato ECM del corso ai diretti interessati nei tempi e nelle modalità stabiliti dalla regolamentazione vigente.

Per ulteriori informazioni: www.fad.siditalia.it

Figura 1 ♦ Fattori di rischio per PTDM

immunosoppressiva utilizzata, la possibile insorgenza di ipomagneemia (24) e l'eventuale infezione da citomegalovirus (25), come riassunto in figura 1.

Per quanto riguarda la terapia immunosoppressiva utilizzata, i principali dati di letteratura provengono da studi svolti su pazienti sottoposti a trapianto di fegato (27) e rene (28).

I glucocorticoidi, gli inibitori delle calcineurine (CNIs) e gli inibitori del mammalian Target Of Rapamycin (mTOR), giocano in tal senso un ruolo di primo piano (9). I glucocorticoidi, ampiamente utilizzati nell'immediato post trapianto e in caso di rigetto acuto, interferiscono con il metabolismo glucidico promuovendo un aumento della produzione epatica e un diminuito uptake periferico di glucosio (29-30). Inoltre, l'esposizione in vitro di β cellule ai glucocorticoidi ne inibisce la secrezione tramite una up-regolazione della serum- and-gluco-corticoid-inducible kinase-1 (SGK-1) (31) ed ha effetti citotossici (32) e antiproliferativi (33).

I CNIs si sono dimostrati in grado di inibire la secrezione insulinica basale e glucosio indotta, con un effetto più evidente per il tacrolimus rispetto alla ciclosporina (34-35), mentre l'effetto di tali molecole sulla sensibilità insulinica sembra essere meno rilevante.

Everolimus e sirolimus, appartenenti alla classe dei mTOR inibitori, non hanno dimostrato particolari effetti interferenti nei confronti del metabolismo glucidico, rendendo questa classe di particolare utilità nei soggetti già affetti o a rischio di sviluppo di DM.

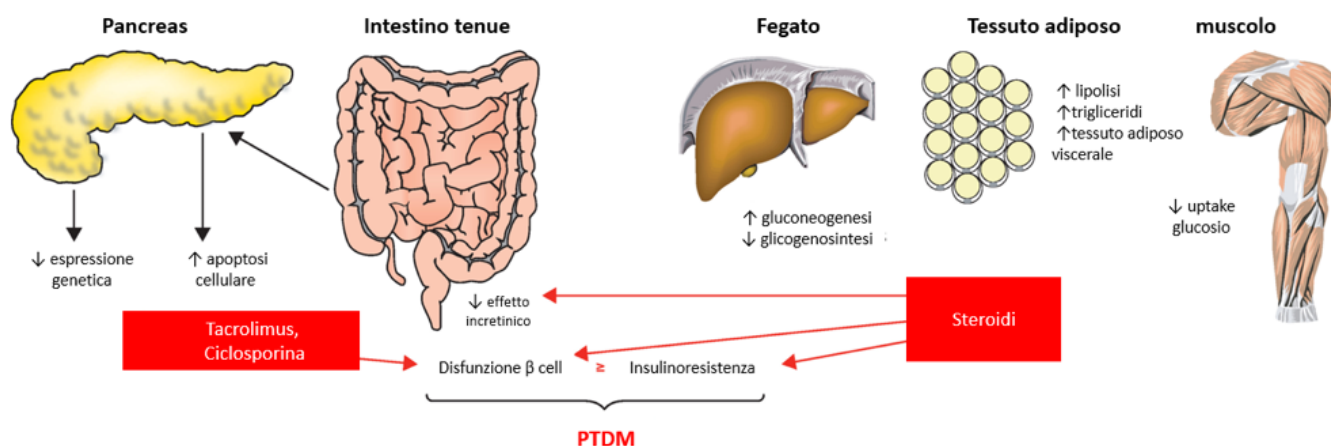
A tali fattori di rischio si aggiungono, nei soggetti sottoposti a trapianto di fegato, l'eziologia virale dell'epatopatia, con particolare riferimento all'HCV, e l'eventuale presenza di steatosi nell'organo trapiantato (27). Nonostante sia ormai assodato il contributo sia dell'aumentata insulino-resistenza (36) che della disfunzione beta-cellulare (37) nello sviluppo del PTDM, la relativa influenza delle due componenti è ancora tema di acceso dibattito.

In figura 2 è schematizzata l'ipotesi patogenetica attualmente più accreditata.

Al di là delle controversie attualmente ancora in corso circa il contributo di funzione beta-cellulare e resistenza insulinica, non sono ad oggi disponibili nemmeno studi volti ad indagare il coinvolgimento di eventuali alterazioni nella secrezione di glucagone o nel metabolismo glucidico a livello renale nei soggetti riceventi trapianto, nei quali la filtrazione e il conseguente riassorbimento di glucosio da parte degli SGLT2 a livello del tubulo prossimale potrebbe subire delle modificazioni sostanziali (24).

Ancora, anche la predisposizione genetica potrebbe avere un ruolo fondamentale, come suggerito da recenti studi, che identificano alcuni polimorfismi a singolo nucleotide come fattori associati a disfunzione o apoptosi beta-cellulare (38).

Infine, il peso relativo dei diversi fattori patogenetici può andare incontro a modifiche nel corso del tempo, essendo verosimilmente la disfunzione beta-cellulare il difetto patogenetico predominante nelle fasi precoci post trapianto, mentre l'insulino-resistenza tende ad instaurarsi

Figura 2 ♦ **Patogenesi del PTDM. Adattato da Sharif A, Lancet Diabetes Endocrinol (2016)**

gradualmente, favorita dal progredire dell'età, dall'aumento di peso, dall'adozione di stili di vita più sedentari e dal possibile sviluppo di sindrome metabolica (39).

COMPLICANZE DEL PTDM

I dati relativi all'impatto del PTDM sulla prognosi dei soggetti sottoposti a trapianto sono ancora scarsi e non univoci (40).

Tuttavia, una mole sempre più consistente di lavori condotti principalmente su soggetti riceventi rene o fegato riporta un'aumentata incidenza di eventi avversi nei pazienti con PTDM rispetto agli euglicemici. In questo contesto, gli incidenti cardiovascolari rivestono un ruolo di primo piano tra le cause di aumentata morbidità e mortalità (41-44). Tale dato non è stato confermato da un recente trial condotto da Gaynor e collaboratori, che non ha riportato peggior prognosi post trapianto nei soggetti con PTDM dopo un follow-up di 56 mesi (45), mentre la presenza di diabete insorto nella fase pretrapianto è risultata correlata a un aumentato rischio di morte da tutte le cause, morte da causa cardiovascolare e ospedalizzazione per cause infettive.

Sicuramente la carenza di studi epidemiologici a lungo termine e la presenza di altri fattori di rischio per un peggior outcome nella fase post trapianto rendono ragione della poca chiarezza in merito all'argomento.

CRITERI DIAGNOSTICI

Come discusso precedentemente, la dismissione della definizione NODAT a favore di PTDM proposta dalla Consensus di Vienna del 2013 (3) nasce dalla consapevolezza del fatto che molte forme di diabete riconosciute nella fase post trapianto avrebbero potuto essere preesistenti ma non diagnosticate, condizione particolarmente comune nei soggetti sottoposti a trapianto di rene, come dimostrato dallo studio di Begrem e collaboratori, dove nel 78% dei pazienti con FPG è stato diagnosticato DM tramite OGTT già nella fase pretrapianto (46), e di fegato, come dimostrato in uno studio di Grancini e collaboratori, dove la popolazione con DM pre trapianto diagnosticato tramite OGTT ma con FPG nei range di normalità era del 48.6% (47).

È tuttavia ancora tema di dibattito il timing ottimale per la valutazione del metabolismo glicometabolico nella fase post trapianto, dal momento che nel periodo immediatamente successivo all'intervento numerose variabili possono condurre a transitorie iperglicemie che tendono a risolversi con la stabilizzazione del quadro clinico (48-49). Per tale motivo la Consensus propone di limitare la valutazione ai pazienti con funzione renale stabile, con terapia immunosoppressiva mantenuta a dosaggi costanti, in assenza di rigetto, concomitanti acuzie o infezioni (3). Nonostante tali criteri, l'assenza di uno specifico timing per lo screening di diabete in questa popolazione crea i presupposti per il venirsi a creare di una grossa eterogeneità di risultati e rende ancora più difficoltoso il confron-

to e la collaborazione in trials tra i centri che si occupano di tale patologia.

La natura dinamica delle alterazioni glicometaboliche legate al trapianto presuppone che vengano adottate strategie diagnostiche diverse a seconda della fase postoperatoria.

Un'eventuale iperglicemia nell'immediato post-trapianto è ben caratterizzabile grazie al monitoraggio glicemico capillare routinario durante la degenza (49). A prescindere dagli effetti a lungo termine, è di fondamentale importanza identificare e trattare l'iperglicemia post trapianto, anche se transitoria, al fine di minimizzare l'insorgenza della sintomatologia neurologica, della deplezione di volume e della potenziale insufficienza renale acuta che potrebbe derivarne (50).

L'emoglobina glicata è stata proposta come strumento diagnostico per il PTDM per via della sua stretta correlazione, nei soggetti non sottoposti a trapianto d'organo, con l'insorgenza delle complicanze croniche del diabete. Tuttavia, nell'immediato post operatorio, tale parametro può essere soggetto ad importanti bias legati alle concomitanti anemia o insufficienza renale o alla necessità di supporto trasfusionale. In una piccola coorte di pazienti valutati dopo 6 settimane da trapianto renale, un cut-off di 6.5% di HbA1c non ha dimostrato la stessa sensibilità rispetto all'OGTT nel diagnosticare PTDM (incidenza del 4% di PTDM diagnosticato tramite HbA1c rispetto al 12% tramite OGTT) (51).

Uno studio analogo ha riscontrato le medesime criticità nell'utilizzo di tale parametro come strumento diagnostico in una popolazione di soggetti sottoposti a trapianto di fegato (52).

Nonostante la FPG sia il test di gran lunga più utilizzato per lo screening di PTDM, la sua sensibilità è estremamente bassa, soprattutto nei primi mesi post intervento. L'inappropriatezza di tale metodica è stata documentata in uno studio condotto su paziente ricevente trapianto di rene, dove l'utilizzo dell'OGTT nei soli pazienti che dimostrassero almeno una IFG non ha permesso di effettuare diagnosi in più di metà dei pazienti effettivamente affetti da PTDM (53).

Infine, dal momento che il picco dell'effetto iperglicemico della terapia steroidea si verifica a circa 7-8 ore dall'assunzione (usualmente in singola dose al mattino), perfino l'OGTT effettuato a digiuno potrebbe misconoscere un quadro di PTDM nell'immediato post trapianto (54). Uno

studio condotto su pazienti sottoposti a trapianto di rene in terapia immunosoppressiva con corticosteroidi e CNIs ha dimostrato una maggior sensibilità nella diagnosi di PTDM utilizzando il monitoraggio glicemico capillare nel pomeriggio e nel pre-cena, confermato dal riscontro su sangue venoso di valori glicemici >200 mg/dl, rispetto alla curva da carico a digiuno (46% dei pazienti con valori di glicemia >200 mg/dl alle ore 16.00 vs 0% dei pazienti con FPG e 12% dei pazienti con diagnosi effettuata tramite OGTT) (51). Pertanto, dal momento che una quota di pazienti con normale tolleranza glucidica all'OGTT potrebbe sviluppare sintomatologia legata all'iperglicemia durante il pomeriggio, il monitoraggio tramite glicemie capillari potrebbe essere preferibile rispetto all'OGTT nei primi due mesi dal trapianto per ricercare la possibile presenza di PTDM, da confermare con prelievo su sangue venoso. Una volta raggiunta la stabilità della funzione renale e dei dosaggi di terapia immunosoppressiva, indicativamente a 3 mesi dall'intervento, l'HbA1c acquista maggior affidabilità come test diagnostico, anche se, come noto, FPG, HbA1c e OGTT esaminano aspetti lievemente diversi del metabolismo glucidico e non sempre dimostrano completa concordanza.

Nello studio precedentemente riportato, HbA1c ed OGTT hanno riportato simile incidenza di PTDM se effettuati a 3 mesi dal trapianto (10% vs 14%) (51). Inoltre, solo il 7% della popolazione analizzata riportava un valore di HbA1c <5.7% nonostante un OGTT anomalo. Tali risultati sono stati confermati da un analogo studio di Shabir e collaboratori (55), dove, a 3 mesi dal trapianto di rene, HbA1c e OGTT hanno dimostrato una concordanza dell'88.9% nel diagnosticare PTDM e del 98.7% nell'escludere la patologia.

Una strategia diagnostica proposta potrebbe essere quindi quella di sottoporre i pazienti a FPG e HbA1c come test di screening e riservare l'OGTT ai pazienti con IFG o con valori di HbA1c compresi tra 5.7% e 6.5% (53).

Per quanto riguarda l'OGTT, uno studio condotto su soggetti sottoposti a trapianto renale ha dimostrato come quasi il 20% dei pazienti risultati diabetici a tale test dopo 10 settimane dall'intervento, ha dimostrato normale tolleranza glucidica a 6 anni di distanza (56). Un'ulteriore aspetto da considerazione rispetto all'OGTT è la sua non completa riproducibilità, come riportato da numerosi studi (57).

In ultima analisi, l'importanza di una corretta e tempestiva diagnosi risiede nella possibilità di prevenire uno scompenso glicometabolico e un peggioramento dell'outcome a breve e lungo termine legato al PTDM. Per tale motivo è necessario che vengano condotti studi prospettici osservazionali in grado di correlare tali eventi con adeguati cutoff di glicemia post OGTT, FPG e HbA1c (questi ultimi se utilizzati una volta raggiunta la stabilità clinica).

TRATTAMENTO

Terapia non farmacologica

L'intervento sullo stile di vita, nei soggetti affetti da PTDM, è complicato dalla necessità iniziale di migliorare lo status nutrizionale, spesso compromesso nei soggetti affetti da insufficienza d'organo terminale e sottoposti ad intervento di chirurgia maggiore, evitando nel contempo un eccessivo incremento ponderale e le sue conseguenti ripercussioni negative a livello metabolico (58).

D'altro canto, un aumento di peso elevato si osserva frequentemente nei soggetti sottoposti a trapianto, dovuto principalmente alla terapia steroidea concomitante e a una diminuita attenzione alle raccomandazioni dietetiche fornite (59). Inoltre, nonostante il ripristino funzionale ottenuto grazie all'organo trapiantato e il riguadagno del peso perso nel periodo pre trapianto, le alterazioni nella composizione corporea, con particolare riferimento alla sarcopenia, possono persistere o addirittura svilupparsi de novo (60-62). Infine, è ormai riportato frequentemente in letteratura un continuo e spropositato aumento ponderale anche negli anni successivi al trapianto, con una percentuale di soggetti sovrappeso o obesi divenuta ormai allarmante (63). In uno studio condotto da Lunati e collaboratori (64), l'analisi di diari alimentari compilati dai soggetti sottoposti a trapianto di fegato ha riportato un più alto intake di calorie, acidi grassi saturi e colesterolo e un minor apporto di fibre nei soggetti con sindrome metabolica rispetto ai pazienti che non ne erano affetti. Inoltre numerosi lavori dimostrano che, nonostante il netto miglioramento dello stato di salute raggiunto nel post-trapianto, i livelli di attività fisica giornaliera rimangono bassi anche nel lungo termine (65-66).

Le indicazioni riguardanti l'approccio nutrizionale di seguito fornite sono ricavate da linee guida internazionali

basati sui dati ottenuti su pazienti sottoposti a trapianto di rene (67) e fegato (68).

Nell'immediato post trapianto, ai pazienti dovrebbero essere garantite approssimativamente 25-30 kcal/kg e circa 1.5-2.0 gr/kg di proteine, così da soddisfare le aumentate richieste energetiche di tale fase. Può essere proposto uno schema dietetico con alimenti di uso comune o una nutrizione enterale se il paziente è emodinamicamente stabile e non manifesta nausea o vomito (68-69). In alternativa potrà essere prevista la nutrizione parenterale (69). Nei soggetti affetti da DM non è prevista una modifica nell'intake nutrizionale e il controllo glicemico sarà mantenuto tramite l'impostazione di adeguata terapia specifica.

Quindi, ogni sforzo dovrà essere messo in atto per scongiurare l'insorgenza di obesità sarcopenica tramite un percorso di counselling nutrizionale e di follow-up interdisciplinare, che preveda una limitazione delle calorie totali, dell'intake di grassi e carboidrati e un mantenimento di un adeguato apporto proteico così da garantire il ripristino della massa muscolare. In caso di insufficienza renale a seguito della terapia immunosoppressiva, dovrà essere prevista una riduzione anche dell'apporto di proteine.

La pronta ripresa di uno stile di vita attivo, non appena il quadro clinico diviene permissivo, è fortemente raccomandata nei soggetti sottoposti a trapianto d'organo, per via del suo ruolo cruciale nel mantenimento del tono muscolare e, ancora, nella prevenzione dell'obesità sarcopenica. In accordo con le raccomandazioni generali proposte per i soggetti obesi (70) e diabetici (71), dovrebbe essere proposto un adeguato percorso di training che comprenda sia attività fisica aerobica che esercizi contro resistenza, stabilito in base al quadro clinico del paziente e alle sue attitudini. La frequenza, la durata e l'intensità dovrebbero essere aumentati progressivamente. A tal proposito, un trial clinico randomizzato condotto sui soggetti sottoposti a trapianto epatico ha dimostrato l'efficacia di un percorso di training combinato a un adeguato counselling nutrizionale nel migliorare la composizione corporea e la performance muscolare (72).

Terapia farmacologica

Attualmente, i dati di letteratura ad oggi disponibili non permettono di chiarire in maniera univoca se i target glicemici nei soggetti affetti da PTDM debbano differire rispetto ai target previsti per i soggetti affetti da DM2, al

fine di minimizzare in questa popolazione il rischio cardiovascolare (73).

Per tale motivo, anche nel trattamento del PTDM ci si attiene alle raccomandazioni proposte dalle attuali linee guida per il trattamento del DM2 (71).

L'aumentato rischio cardiovascolare osservato nei soggetti sottoposti a trapianto d'organo (74-75) è stato attribuito alla sindrome metabolica che, come riportato precedentemente, è una complicanza molto comune in tale popolazione (76-78). Per tale motivo, tutte le componenti del quadro, che pressoché invariabilmente si presentano nei soggetti sottoposti a trapianto (77-78) anche se con percentuali variabili a seconda dell'organo trapiantato, dovranno essere prontamente riconosciute e trattate.

La terapia immunosoppressiva rappresenta inoltre un'importante criticità in questa popolazione per diverse ragioni. Innanzitutto, gli schemi terapeutici variano durante il decorso post operatorio, e ciò richiede una conseguente adeguata dinamicità nella gestione terapeutica del diabete. In particolare, la terapia steroidea va incontro a un lento e graduale *decalage* fino al raggiungimento di un dosaggio minimo di mantenimento o addirittura alla sospensione. Tale atteggiamento terapeutico richiede un trattamento ipoglicemizzante più aggressivo, usualmente tramite insulina, nelle prime fasi, con la possibilità di riduzione dei dosaggi fino all'eventuale sospensione nel corso del follow-up. In secondo luogo, la possibilità di interazioni farmacologiche tra la terapia antirigetto e quella ipoglicemizzante deve essere sempre considerata (79).

Nell'ambito dei farmaci immunosoppressivi, tali interazioni coinvolgono principalmente le CNI e gli mTOR inibitori, caratterizzati da proprietà farmacocinetiche simili e processati dal citocromo CYP3A4 e dalla "efflux pump P-glycoprotein or ATP-binding cassette subfamily B member 1" (ABCB1) (9). Di conseguenza, qualsiasi farmaco che abbia azione inibente o inducente nei confronti di CYP3A4 o ABCB1 è potenzialmente in grado di aumentare o diminuire l'esposizione alle CNI o agli mTOR inibitori. Viceversa, la ciclosporina, tramite la sua nota azione inibente su CYP3A4 e ABCB1, potrebbe potenzialmente provocare un aumento nell'esposizione a numerosi farmaci ipoglicemizzanti.

Infine, un ultimo aspetto da mantenere in considerazione nella gestione del PTDM è la possibile nefrotossicità causata dai CNI (80). L'insufficienza renale causata da tali farmaci, potenzialmente aggravata dalla presenza

di PTDM (81), pone una barriera nell'utilizzo di numerosi farmaci non insulinici per il trattamento del diabete.

In tabella 1 sono riportate le vie che caratterizzano il metabolismo dei farmaci ipoglicemizzanti attualmente disponibili

La terapia insulinica è ampiamente utilizzata per il trattamento del PTDM, particolarmente nell'immediato post-operatorio. I possibili effetti aterogeni legati alla somministrazione cronica di insulina non sono stati confermati dallo studio ORIGIN (Outcome Reduction with an Initial Glargine Intervention), che ha dimostrato un effetto neutrale sugli outcomes cardiovascolari dell'insulina Glargine (82). Inoltre, essendo l'insulina sottoposta a degradazione a livello epatico ad opera dell'enzima insulinasasi, essa non va incontro a potenziali interazioni farmacologiche con la terapia antirigetto (83). D'altro canto, il possibile incremento ponderale che consegue all'utilizzo in cronico del farmaco è una criticità nella gestione del rischio di insorgenza di obesità e sindrome metabolica.

Nonostante le sulfaniluree (SU) e le glinidi siano ampiamente metabolizzate a livello epatico, è stata dimostrata solo un'aumentata esposizione a glibenclamide e repaglinide in soggetti in terapia concomitante con ciclosporina (79). Inoltre, un solo studio ha dimostrato nell'uomo una possibile interazione tra repaglinide e ciclosporina, peraltro senza rilevanti sequele cliniche, pertanto attualmente la terapia con ciclosporina non costituisce controindicazione assoluta all'utilizzo di questo farmaco (84).

Il profilo di sicurezza che caratterizza la classe di farmaci (85) ne limita tuttavia il loro utilizzo in questa popolazione, ad aumentato rischio cardiovascolare e renale, come precedentemente discusso.

La protezione cardiovascolare dimostrata dalla metformina (86) nei soggetti sovrappeso con DM2 è il razionale per cui le attuali linee guida internazionali ne propongono l'utilizzo come farmaco di prima scelta in questa popolazione (71). Gli studi ad oggi disponibili non hanno inoltre riportato alcuna interazione farmacologica tra tale molecola e la terapia antirigetto (87) per cui, nei soggetti trapiantati, l'unica controindicazione all'utilizzo del farmaco è rappresentata, in linea con le raccomandazioni generali, dalla presenza di condizioni cliniche che possano predisporre allo sviluppo di acidosi.

Il trial PROACTIVE (the PROspective pioglitAzone Clinical Trial InmacroVascular Events) ha dimostrato una riduzione dell'endpoint composito (mortalità da tutte le cause,

infarto del miocardio non fatale, stroke) da parte del pioglitazone nei soggetti con DM2 ad alto rischio per patologia macrovascolare, nonostante non abbia raggiunto la significatività statistica per quanto riguarda la riduzione dell'endpoint composito primario (88). Anche una successiva metanalisi ha riportato un effetto protettivo cardiovascolare di tale farmaco, oltre a confermarne il miglioramento dell'insulino sensibilità e la stabilizzazione delle placche carotidee (89). Il pioglitazone è substrato di CYP2C8 e, in minor misura, di CYP3A4, ma non ne influenza l'attività (90). Di conseguenza, la sua somministrazione non interferisce con eventuali terapie a base di CNI (91) e alcuni studi ne hanno dimostrato la sua sicurezza ed efficacia nel trattamento del PTDM (91-92).

La non inferiorità dimostrata per sitagliptin (93), saxagliptin (94), alogliptin (95) e linagliptin (96) vs placebo sul profilo cardiovascolare rende questi farmaci un utile ausilio per la gestione del PTDM. Tutti i DPP-4 inibitori sono eliminati per via renale, eccezion fatta per linagliptin, escreta per via biliare.

Quest'ultima potrebbe inibire debolmente CYP3A4 and ABCB1, senza ricadute cliniche derivanti da tale interazione (79). D'altra parte, essendo tutti i DPP-4 inibitori substrato di ABCB1, la loro biodisponibilità potrebbe aumentare in seguito alla co-somministrazione di ciclosporina (97).

I pochi studi condotti sull'uso dei DPP-4 inibitori sui soggetti trapiantati, sebbene su campioni di numerosità esigua e con un breve follow-up, hanno dimostrato che tali molecole riducono in modo sicuro ed efficace i valori di HbA1c in tale popolazione (87, 92, 98-102).

I dati di letteratura riguardanti l'acarbose non sono ancora conclusivi circa la sua possibile protezione cardiovascolare (103). A favore di tale effetto sono sicuramente i risultati dello studio STOP-NIDDM (Study to Prevent Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus), da cui è emerso che trattare i pazienti affetti da IGT con acarbose promuove una significativa riduzione del rischio CV e di incidenza di ipertensione (104). Tale risultato non è stato tuttavia confermato dal più recente trial condotto da Holman e collaboratori sempre su una popolazione di pazienti affetti da IGT (105).

Non andando incontro ad alcun metabolismo, se non da parte della flora batterica intestinale e, di conseguenza, non provocando nessuna interazione farmacologica con la terapia immunosoppressiva, l'acarbose è comunque un

farmaco sicuro nella popolazione dei soggetti sottoposti a trapianto (79).

La sempre più evidente e comprovata protezione cardiovascolare e renale da parte dei farmaci GLP-1 RA rispetto a placebo, dimostrata per liraglutide (106), semaglutide (107), albiglutide (108) e dulaglutide (109), rende questa classe di peculiare interesse nei soggetti sottoposti a trapianto. Essendo degradati tramite proteolisi ed escreti per via renale, non possono dare inoltre interazioni farmacologiche con la terapia immunosoppressiva (110). Nonostante tale profilo di sicurezza, particolare cautela deve essere prestata per via dei possibili effetti collaterali a livello gastrointestinale, dal momento che il ritardo nello svuotamento gastrico e la possibile insorgenza di nausea e vomito potrebbero interferire con il normale assorbimento dei farmaci antirigetto.

Allo stesso modo, anche per i farmaci SGLT2 inibitori è ormai assodato il loro effetto cardio e nefroprotettivo, in particolare per empagliflozin (111), canagliflozin (112), e dapagliflozin (113).

Gli SGLT2 inibitori sono metabolizzati in modo solo parziale dal sistema dei citocromi, tuttavia canagliflozin inibisce debolmente CYP3A4 e ABCB1 (114), con conseguente possibile maggior esposizione ai farmaci immunosoppressori.

Inoltre, essi sono substrato di ABCB1 e, per canagliflozin, è stato dimostrato un aumento della sua esposizione del 23% in concomitanza alla somministrazione di ciclosporina in soggetti sani (115).

Ad oggi sono disponibili pochi studi, condotti su popolazioni di piccole dimensioni, che abbiano indagato l'efficacia e la sicurezza di tali molecole nei soggetti trapiantati. In uno studio condotto su soggetti sottoposti a trapianto di cuore con DM, empagliflozin si è dimostrato efficace nel ridurre il peso, la dose di furosemide e la pressione arteriosa, ma non i livelli di HbA1c (116). Un analogo studio condotto su pazienti sottoposti a trapianto renale ha dimostrato per i soggetti trattati con canagliflozin un significativo miglioramento del controllo glicemico, del peso e della pressione arteriosa (117).

I possibili effetti collaterali a livello genitourinario potrebbero costituire una importante criticità nei soggetti trapiantati, dove l'immunosoppressione data dai farmaci antirigetto potrebbe costituire un fattore potenzialmente aggravante. Gli studi appena riportati non hanno

Tabella 1 ♦ **Emivita e metabolismo dei farmaci ipoglicemizzanti. Adattata da Grancini V et al, Pharmacol Res (2019)**

FARMACO	EMIVITA	METABOLISMO
Insuline short acting		
Umana	140 min	Degradazione proteolitica
Lispro	80 min	Degradazione proteolitica
Aspart/Faster Aspart	80 min	Degradazione proteolitica
Glulisine	80 min	Degradazione proteolitica
Insuline long acting		
Umana – NPH	6.6 h	Degradazione proteolitica
Glargine	12.1 h	Degradazione proteolitica
Detemir	5-7 h	Degradazione proteolitica
Degludec	25 h	Degradazione proteolitica
Glargine 300	19 h	Degradazione proteolitica
SUs		
Glibenclamide	10 h	Fegato 100% (CYP2C9-2C19)
Glimepiride	9 h	Fegato 100% (CYP2C9)
Gliclazide	10-11 h	Fegato 100% (CYP2C9-2C19)
Glipizide	2.5 h	Fegato 100% (CYP2C9 – 2D1)
Glinidi		
Repaglinide	1 h	Fegato 100% (CYP3A4)
Biguanidi		
Metformina	1.5 – 3 h	Non metabolizzata
Tiazolidinedioni		
Pioglitazone	3.7 h	Fegato 100% (idrossilazione, CYP2C8)
DPP-4 inibitori		
Sitagliptin	8-24 h	Parziale - Fegato (ABCB1)
Vildagliptin	1.5-4.5 h	Parziale - Fegato (ABCB1)
Saxagliptin	2-4 h	Parziale - Fegato (ABCB1 e CYP3A4/5)
Linagliptin	10-40 h	Parziale - Fegato (ABCB1)
Alogliptin	12-21 h	Parziale - Fegato (ABCB1)
GLP1-RA		
Exenatide	2.4 h	Degradazione proteolitica
Liraglutide	13 h	Degradazione proteolitica
Lixisenatide	3 h	Degradazione proteolitica

FARMACO	EMIVITA	METABOLISMO
Exenatide LAR	5-6 gg	Degradazione proteolitica
Dulaglutide	5 gg	Degradazione proteolitica
Semaglutide	7 gg	Degradazione proteolitica
Inibitori α glicosidasi		
Acarbose	4 h	Intestino (microbioma)
SGLT-2 inibitori		
Dapagliflozin	10-13 h	O-glucuronidazione (UGT1A9)
Canagliflozin	12,9 h	O-glucuronidazione (UGT1A9 e UGT2B4)
Empagliflozin	12,4 h	O-glucuronidazione (UGT2B7, UGT1A3, UGT1A8 e UGT1A9)
Ertrugliflozin	17 h	O-glucuronidazione (UGT1A9 e UGT2B7)

tuttavia evidenziato maggior incidenza di eventi infettivi rispetto a placebo (116-117).

Le prime specifiche linee guida relative al trattamento del PTDM sono state pubblicate nel 2003 (18), quindi aggiornate nel 2005 (118) e, nuovamente, nel 2014 (3).

Date le peculiarità e le criticità precedentemente discusse relative a ogni classe farmacologica, sarebbe auspicabile un differente approccio terapeutico basato principalmente sul timing rispetto all'intervento chirurgico, sulla stabilità clinica del paziente, sull'eventuale concomitanza di complicanze o comorbidità. Nell'immediato periodo post trapianto, l'insulina è il farmaco più efficace e sicuro. Il fabbisogno insulinico totale è usualmente aumentato in questa fase, principalmente a causa dell'immunosoppressione a base di steroidi, del dolore acuto e dello stress chirurgico. Di conseguenza, uno schema terapeutico intensivo a base di insulina endovena o sottocute è la scelta maggiormente indicata (119-122).

Una volta ripristinata la regolare alimentazione per os nel paziente, è quindi possibile uno shift a uno schema insulinico basal bolus, cominciando da una dose totale giornaliera di 0.2-0.4U/Kg, di cui metà somministrata come insulina basale e metà come insulina rapida ai pasti (123-124). Quindi, una volta ottenuta la stabilità nei dosaggi della terapia immunosoppressiva, nel caso il paziente necessitasse la prosecuzione di una terapia ipogli-

cemizzante, si potrebbe valutare un progressivo *decalage* dei dosaggi del farmaco e l'eventuale sostituzione con terapie non insuliniche, a seconda del quadro clinico.

A tale riguardo, nemmeno l'ultimo aggiornamento delle linee guida specificatamente redatte per il PTDM raccomanda una specifica gerarchia nella scelta della terapia ipoglicemizzante da impostare, essendo scarsa l'attuale disponibilità di dati di letteratura relativa a questo aspetto.

Eccezion fatta in caso di insufficienza renale, tutti i farmaci ipoglicemizzanti potrebbero essere utilizzati per il trattamento del PTDM (125). In accordo con le attuali linee guida per il trattamento del DM2 (71), la scelta del farmaco ipoglicemizzante da utilizzare dopo la metformina, considerata il farmaco di prima scelta insieme alle adeguate modifiche nello stile di vita, dovrebbe essere personalizzata in base alle caratteristiche cliniche e la preferenza del paziente.

In particolare, in presenza di patologia cardiovascolare su base aterosclerotica, insufficienza cardiaca o patologia renale, la scelta dovrebbe ricadere su molecole appartenenti alla classe dei GLP1-RA o SGLT2 inibitori con comprovato effetto protettivo cardio-renale se, nel caso dei farmaci glicosurici, i livelli di filtrato glomerulare lo permettono.

Tali farmaci sono inoltre da preferire nel caso sia necessario promuovere il calo o minimizzare l'incremento di peso corporeo, di fondamentale importanza al fine di scongiurare l'insorgenza di sindrome metabolica in questa popolazione. Anche i DPP4 inibitori, per via del loro effetto neutro sul peso, potrebbero costituire un valido strumento in questo senso. Inoltre, questi farmaci, insieme al pioglitazone, sono raccomandati nei soggetti nei quali il rischio di ipoglicemia rappresenta una criticità maggiore. Ancora, i tiazolidinedioni e i GLP1-RA sono particolarmente raccomandati nei soggetti giunti a trapianto di fegato per pregressa cirrosi metabolica e, in linea generale, per tutti i soggetti sottoposti a trapianto d'organo e a rischio di sviluppo di steatosi.

Infine, tutti i fattori di rischio cardiovascolari modificabili oltre a diabete e obesità, quali fumo di sigaretta, dislipidemia e ipertensione, devono essere indagati e prontamente eliminati (126).

Da ultimo, per quanto riguarda la scelta della terapia antirigetto, la Consensus del 2013 ribadisce come lo schema immunosoppressivo debba essere impostato sulla base

dell'ottenimento del beneficio clinico globale e del miglior outcome a lungo termine, anziché sulla base della sola presenza di PTDM. Sempre in tal senso, è raccomandata massima cautela nell'eventuale modifica alla terapia immunosoppressiva, per via dell'elevato rischio di rigetto che ne potrebbe potenzialmente conseguire (3).

CONCLUSIONI

Nonostante i grandi progressi a cui si è assistito negli ultimi anni nella comprensione del PTDM, sono ancora necessari ulteriori studi che permettano di coglierne ancor più a fondo le peculiarità eziologiche, patogenetiche, cliniche e terapeutiche.

La principale priorità dovrebbe attualmente essere quella di ottenere dati di letteratura più consistenti circa il beneficio e la sicurezza dei nuovi farmaci ipoglicemizzanti in questo ambito, con particolare riferimento alle molecole a comprovato effetto protettivo cardiovascolare e renale, così da poter fornire al clinico un più robusto background scientifico nella gestione real life di questi pazienti.

BIBLIOGRAFIA

1. <http://www.transplant-observatory.org/> (Accessed 31 august 2021).
2. <https://www.statista.com/statistics/398645/global-estimation-of-organ-transplantations/>.
3. Kesirai S, Paritala P, Raco AM, Sahariah S. New onset of diabetes after transplantation - an overview of epidemiology, mechanism of development and diagnosis. *Transplant Clin Immunol* 30: 52-58, 2014.
4. Sharif A, Hecking M, de Vries AP, Porrini E, Hornum M, Rasoul Rockenschaub S, Berlakovich B, Krebs M, KautzkyWiller A, Schernthaner G, Marchetti P, Pacini G, Ojo A, Takahara S, Larsen JL, Budde K, Eller K, Pascual J, Jardine A, Bakker SJ, Valderhaug TG, Jenssen TG, Cohnen S, Säemann MD. Proceedings from an international consensus meeting on post-transplantation diabetes mellitus: recommendations and future directions. *Am J Transplant* 14: 1992-2000, 2014.
5. 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.

6. Valderhaug TG, Hjelmesaeth J, Hartmann A, et al. The association of early post-transplant glucose levels with long-term mortality. *Diabetologia* 54: 1341, 2011.
7. Eide IA, Halden TA, Hartmann A, et al. Mortality risk in posttransplantation diabetes mellitus based on glucose and HbA1c diagnostic criteria. *Transpl Int* 29: 568, 2016.
8. 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.
9. Kim HJ, Jung SH, Kim JJ, et al. New-Onset Diabetes Mellitus After Heart Transplantation- Incidence, Risk Factors and Impact on Clinical Outcome. *Circ J* 81: 806, 2017.
10. Grancini V, Resi V, Palmieri E, Pugliese G, Orsi E. Management of diabetes mellitus in patients undergoing liver transplantation. *Pharmacol Res.* 2019 Mar; 141: 556-573. doi: 10.1016/j.phrs.2019.01.042. Epub 2019 Jan 25. PMID: 30690071.
11. Shivaswamy V, Boerner B, Larsen J. Post-Transplant Diabetes Mellitus: Causes, Treatment, and Impact on Outcomes, *Endocrine Reviews* 37(1): 37-61, 2016.
12. AlDosary AA, Ramji AS, Elliott TG, et al. Post-liver transplantation diabetes mellitus: an association with hepatitis C. *Liver Transpl* 8: 356, 2002.
13. Kuo HT, Sampaio MS, Ye X, Reddy P, Martin P, Bunnapradist S. Risk factors for new-onset diabetes mellitus in adult liver transplant recipients, an analysis of the Organ Procurement and Transplant Network/United Network for Organ Sharing database. *Transplantation* 89: 1134, 2010.
14. Munshi VN, Saghaian S, Cook CB, Werner KT, Chakera HA. Comparison of post-transplantation diabetes mellitus incidence and risk factors between kidney and liver transplantation patients. *PLoS One* 15: e0226873, 2020.
15. Parolin MB, Zaina FE, Araujo MV, Kupka E, Coelho JC. Prevalence of new-onset diabetes mellitus in Brazilian liver transplant recipients: association with HCV infection. *Transplant Proc* 36: 2776, 2004.
16. Saliba F, Lakehal M, Pageaux GP, et al. Risk factors for new-onset diabetes mellitus following liver transplantation and impact of hepatitis C infection: an observational multicenter study. *Liver Transpl* 13: 136, 2007.
17. Hackman KL, Snell GI, Bach LA. Poor Glycemic Control Is Associated With Decreased Survival in Lung Transplant Recipients. *Transplantation* 101: 2200, 2017.
18. Hackman KL, Bailey MJ, Snell GI, Bach LA. Diabetes is a major risk factor for mortality after lung transplantation. *Am J Transplant* 14: 438, 2014.
19. Davidson J, Wilkinson A, Dantal J, et al. New-onset diabetes after transplantation: 2003 International consensus guidelines. Proceedings of an international expert panel meeting. Barcelona, Spain, 19 February 2003. *Transplantation* 75: S53, 2003.
20. Sarno G, Muscogiuri G, De Rosa P. New-Onset Diabetes After Kidney Transplantation: Prevalence, Risk Factors, and Management. *Transplantation* 93: 1189, 2012.
21. Hecking M, Kainz A, Werzowa J, et al. Glucose Metabolism After Renal Transplantation. *Diabetes Care* 36: 2763, 2013.
22. Hecking M, Sharif A, Port FK, et al. Can new-onset diabetes after kidney transplant be prevented? *Diabetes Care* 36: 1406-1412, 2013.
23. American Diabetes A. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 37(Suppl 1): S81, 2014.
24. American Diabetes A. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes Care* 41: S13, 2018.
25. Sharif A, Cohn S. Post-transplantation diabetes-state of the art. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016 Apr; 4(4): 337-349. doi: 10.1016/S2213-8587(15)00387-3. Epub 2015 Nov 28. PMID: 26632096.
26. Augusto JF, Subra JF, Duveau A, et al. Relation between pretransplant magnesemia and the risk of new onset diabetes after transplantation within the first year of kidney transplantation. *Transplantation* 97: 1155-1160, 2014.
27. Hjelmesaeth J, Sagedal S, Hartmann A, et al. Asymptomatic cytomegalovirus infection is associated with increased risk of new-onset diabetes mellitus and impaired insulin release after renal transplantation. *Diabetologia* 47: 1550-1556, 2004.
28. Peláez-Jaramillo MJ, Cárdenas-Mojica AA, Gaete PV, Mendivil CO. Post-Liver Transplantation Diabetes Mellitus: A Review of Relevance and Approach to Treatment. *Diabetes Ther.* 2018 Apr; 9(2): 521-543. doi: 10.1007/s13300-018-0374-8. Epub 2018 Feb 6. PMID: 29411291; PMCID: PMC6104273.
29. Sharif A, Baboolal K. Risk factors for new-onset diabetes after kidney transplantation. *Nat Rev Nephrol* 6: 415-423, 2010.

30. Ferris HA, Kahn CR. New mechanisms of glucocorticoid-induced insulin resistance: make no bones about it. *J Clinical Inv* 122: 3854-3857, 2012.
31. Crutchclow MF, Bloom RD. Transplant associated hyperglycaemia: a new look at an old problem. *Clin J Am Soc Nephrol* 2: 343-355, 2007.
32. Ullrich S, Berchtold S, Ranta F, Seebohm G, Henke G, Lupescu A, Mack AF, Chao CM, Su J, Nitschke R, Alexander D, Friedrich B, Wulff P, Kuhl D, Lang F. Serum- and glucocorticoid-inducible kinase 1 (SGK1) mediates glucocorticoid-induced inhibition of insulin secretion. *Diabetes*. 2005 Apr; 54(4): 1090-1099. doi: 10.2337/diabetes.54.4.1090. PMID: 15793248.
33. Fransson L, Rosengren V, Saha TK, Grankvist N, Islam T, Honkanen RE, Sjöholm Å, Ortsäter H. Mitogen-activated protein kinases and protein phosphatase 5 mediate glucocorticoid-induced cytotoxicity in pancreatic islets and β -cells. *Mol Cell Endocrinol*. 2014 Mar 5; 383(1-2): 126-36. doi: 10.1016/j.mce.2013.12.010. Epub 2013 Dec 20. PMID: 24361515.
34. Colvin ES, Ma HY, Chen YC, Hernandez AM, Fueger PT. Glucocorticoid-induced suppression of β -cell proliferation is mediated by Mig6. *Endocrinology*. 2013 Mar; 154(3): 1039-1046. doi: 10.1210/en.2012-1923. Epub 2013 Feb 5. PMID: 23384834; PMCID: PMC3578994.
35. Lane JT, Dagogo-Jack S. Approach to the patient with new-onset diabetes after transplant (NODAT). *J Clin Endocrinol Metab*. 2011 Nov; 96(11): 3289-3297. doi: 10.1210/jc.2011-0657. PMID: 22058376.
36. Redmon JB, Olson LK, Armstrong MB, Greene MJ, Robertson RP. Effects of tacrolimus (FK506) on human insulin gene expression, insulin mRNA levels, and insulin secretion in HIT-T15 cells. *J Clin Invest*. 1996 Dec 15; 98(12): 2786-2793. doi: 10.1172/JCI119105. PMID: 8981925; PMCID: PMC507744.
37. Zelle DM, Corpeleijn E, Deinum J, et al. Pancreatic β -cell dysfunction and risk of new-onset diabetes after kidney transplantation. *Diabetes Care* 36: 1926-1932, 2013.
38. Montero N, Pascual J. Immunosuppression and post-transplant hyperglycemia. *Curr Diabetes Rev* 11: 144-154, 2015.
39. McCaughan JA, McKnight AJ, Maxwell AP. Genetics of new-onset diabetes after transplantation. *J Am Soc Nephrol* 25: 1037-1049, 2014.
40. Sharif A, Baboolal K. Metabolic syndrome and solid-organ transplantation. *Am J Transplant* 10: 12-17, 2010.
41. Burroughs TE, Swindle J, Takemoto S, et al. Diabetic complications associated with new-onset diabetes mellitus in renal transplant recipients. *Transplantation* 83: 1027-1034, 2007.
42. Yates CJ, Fourlanos S, Hjelmessaeth J, Colman PG, Cohnen SJ. New-onset diabetes after kidney transplantation-changes and challenges. *Am J Transplant* 12: 820-828, 2012.
43. Sharif A, Baboolal K. Complications associated with new-onset diabetes after kidney transplantation. *Nat Rev Nephrol* 8: 34-42, 2012.
44. Rao NN, Coates PT. Cardiovascular disease after kidney transplant. *Semin Nephrol* 38: 291-297, 2018.
45. Kashyap R, Jain A, Reyes J, Demetris AJ, Elmagd KA, Dodson SF, Marsh W, Madariaga V, Mazariegos G, Geller D, Bonham CA, Cacciarelli T, Fontes P, Starzl TE, Fung JJ. Causes of death after liver transplantation in 4000 consecutive patients: 2 to 19 year follow-up. *Transplant Proc* 33: 1482-1483, 2001.
46. Gaynor JJ, Ciancio G, Guerra G, et al. Single-centre study of 628 adult, primary kidney transplant recipients showing no unfavourable effect of new-onset diabetes after transplant. *Diabetologia* 58: 334-345, 2015.
47. Bergrem HA, Valderhaug TG, Hartmann A, et al. Undiagnosed diabetes in kidney transplant candidates: a case-finding strategy. *Clin J Am Soc Nephrol* 5: 616-622, 2010.
48. Grancini V, Trombetta M, Lunati ME, Zimbalatti D, Boselli ML, Gatti S, Donato MF, Resi V, D'Ambrosio R, Aghemo A, Pugliese G, Bonadonna RC, Orsi E. Contribution of β -cell dysfunction and insulin resistance to cirrhosis-associated diabetes: Role of severity of liver disease. *J Hepatol*. 2015 Dec; 63(6): 1484-90. doi: 10.1016/j.jhep.2015.08.011. Epub 2015 Aug 20. PMID: 26297917.
49. Chakkeri HA, Weil EJ, Castro J, et al. Hyperglycemia during the immediate period after kidney transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol* 4: 853-859, 2009.
50. Hecking M, Haidinger M, Döller D, et al. Early basal insulin therapy decreases new-onset diabetes after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 23: 739-749, 2012.
51. Warren RE, Deary IJ, Frier BM. The symptoms of hyperglycaemia in people with insulin-treated diabetes: classification using principal components analysis. *Diabetes Metab Res Rev* 19: 408-414, 2003.
52. Yates CJ, Fourlanos S, Colman PG, Cohnen SJ. Screening for new-onset diabetes after kidney transplantation:

- limitations of fasting glucose and advantages of afternoon glucose and glycated hemoglobin. *Transplantation* 96: 726-731, 2013.
53. Eide IA, Halden TA, Hartmann A, et al. Limitations of hemoglobin A1c for the diagnosis of posttransplant diabetes mellitus. *Transplantation* 99: 629-635, 2015.
 54. Valderhaug TG, Jenssen T, Hartmann A, et al. Fasting plasma glucose and glycosylated hemoglobin in the screening for diabetes mellitus after renal transplantation. *Transplantation* 88: 429-430, 2009.
 55. Yates CJ, Barraclough KA, McWhinney BC, 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.
 56. Shabir S, Jham S, Harper L, Ball S, Borrowers R, Sharif A. Validity of glycated haemoglobin to diagnose new onset diabetes after transplantation. *Transpl Int* 26: 315-321, 2013.
 57. Hagen M, Hjelmessaeth J, Jenssen T, Morkrid L, Hartmann A. A 6-year prospective study on new onset diabetes mellitus, insulin release and insulin sensitivity in renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant* 18: 2154-2159, 2003.
 58. Balion CM, Raina PS, Gerstein HC, et al. Reproducibility of impaired glucose tolerance (IGT) and impaired fasting glucose (IFG) classification: a systematic review. *Clin Chem Lab Med* 45: 1180-1185, 2007.
 59. Plank LD, Russell K. Nutrition in liver transplantation: too little or too much? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2015 Sep; 18(5): 501-507. doi: 10.1097/MCO.000000000000205. PMID: 26164328.
 60. Johnson CP, Gallagher-Lepak S, Zhu YR, et al. Factors influencing weight gain after renal transplantation. *Transplantation* 56: 822-827, 1993.
 61. Hammad A, Kaido T, Aliyev V, Mandato C, Uemoto S. Nutritional Therapy in Liver Transplantation. *Nutrients*. 2017 Oct 16; 9(10): 1126. doi: 10.3390/nu9101126. Erratum in: *Nutrients*. 2018 Dec 18; 10(12): PMID: 29035319; PMCID: PMC5691742.
 62. Giusto M, Lattanzi B, Di Gregorio V, Giannelli V, Lucidi C, Merli M. Changes in nutritional status after liver transplantation. *World J Gastroenterol*. 2014 Aug 21; 20(31): 10682-90. doi: 10.3748/wjg.v20.i31.10682. PMID: 25152572; PMCID: PMC4138449.
 63. Tsien C, Garber A, Narayanan A, Shah SN, Barnes D, Egtesad B, Fung J, McCullough AJ, Dasarathy S. Post-liver transplantation sarcopenia in cirrhosis: a prospective evaluation. *J Gastroenterol Hepatol*. 2014 Jun; 29(6): 1250-1257. doi: 10.1111/jgh.12524. PMID: 24443785; PMCID: PMC4024321.
 64. Anastácio LR, Ferreira LG, de Sena Ribeiro H, Lima AS, Vilela EG, Toulson Davisson Correia MI. Body composition and overweight of liver transplant recipients. *Transplantation*. 2011 Oct 27; 92(8): 947-951. doi: 10.1097/TP.0b013e31822e0bee. PMID: 21869739.
 65. Lunati ME, Grancini V, Agnelli F, Gatti S, Masserini B, Zimbalatti D, Pugliese G, Rossi G, Donato MF, Colombo M, Beck-Peccoz P, Orsi E. Metabolic syndrome after liver transplantation: short-term prevalence and pre- and post-operative risk factors. *Dig Liver Dis*. 2013 Oct; 45(10): 833-839. doi: 10.1016/j.dld.2013.03.009. Epub 2013 Jun 29. PMID: 23816695.
 66. Anastácio LR, Diniz KG, Ribeiro HS, Ferreira LG, Lima AS, Correia MI, Vilela EG. Prospective evaluation of metabolic syndrome and its components among long-term liver recipients. *Liver Int*. 2014 Aug; 34(7): 1094-1101. doi: 10.1111/liv.12495. Epub 2014 Mar 18. PMID: 24517561.
 67. Painter P, Krasnoff J, Paul SM, Ascher NL. Physical activity and health-related quality of life in liver transplant recipients. *Liver Transpl*. 2001 Mar; 7(3): 213-219. doi: 10.1053/jlts.2001.22184. PMID: 11244162.
 68. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 9(Suppl 3): S1-155, 2009.
 69. Sanchez AJ, Aranda-Michel J. Nutrition for the liver transplant patient. *Liver Transpl*. 2006 Sep; 12(9): 1310-6. doi: 10.1002/lt.20894. PMID: 16933224.
 70. Plauth M, Cabré E, Riggio O, Assis-Camilo M, Pirlich M, Kondrup J; DGEM (German Society for Nutritional Medicine), Ferenci P, Holm E, Vom Dahl S, Müller MJ, Nolte W; ESPEN (European Society for Parenteral and Enteral Nutrition). ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Liver disease. *Clin Nutr*. 2006 Apr; 25(2): 285-294. doi: 10.1016/j.clnu.2006.01.018. Epub 2006 May 16. PMID: 16707194.
 71. Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, Ard JD, Comuzzie AG, Donato KA, Hu FB, Hubbard VS, Jakicic JM, Kushner RF, Loria CM, Millen BE, Nonas CA, Pi-Sunyer FX, Stevens J, Stevens VJ, Wadden TA, Wolfe BM, Yanovski SZ; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; Obesity

- Society. 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. *J Am Coll Cardiol*. 2014 Jul 1; 63(25 Pt B): 2985-3023. doi: 10.1016/j.jacc.2013.11.004. Epub 2013 Nov 12. Erratum in: *J Am Coll Cardiol*. 2014 Jul 1; 63(25 Pt B): 3029-3030. PMID: 24239920.
72. Standards of medical care in diabetes - 2021. *Diabetes Care* 44(Suppl 1), 2021.
 73. Krasnoff JB, Vintro AQ, Ascher NL, Bass NM, Paul SM, Dodd MJ, Painter PL. A randomized trial of exercise and dietary counseling after liver transplantation. *Am J Transplant*. 2006 Aug; 6(8): 1896-905. doi: 10.1111/j.1600-6143.2006.01391.x. PMID: 16889545.
 74. Hoitsma AJ, Hilbrands LB. Relative risk of new-onset diabetes during the first year after renal transplantation in patients receiving tacrolimus or cyclosporine immunosuppression. *Clin Transplant*. 2006 Sep-Oct; 20(5): 659-664. doi: 10.1111/j.1399-0012.2006.00535.x. PMID: 16968494.
 75. Rao NN, Coates PT. Cardiovascular Disease After Kidney Transplant. *Semin Nephrol*. 2018 May; 38(3): 291-297. doi: 10.1016/j.semnephrol.2018.02.008. PMID: 29753404.
 76. Kashyap R, Jain A, Reyes J, Demetris AJ, Elmagd KA, Dodson SF, Marsh W, Madariaga V, Mazariegos G, Geller D, Bonham CA, Cacciarelli T, Fontes P, Starzl TE, Fung JJ. Causes of death after liver transplantation in 4000 consecutive patients: 2 to 19 year follow-up. *Transplant Proc*. 2001 Feb-Mar; 33(1-2): 1482-1483. doi: 10.1016/S0041-1345(00)02561-6. PMID: 11267383; PMCID: PMC2953259.
 77. Pedrollo EF, Corrêa C, Nicoletto BB, Manfro RC, Leitão CB, Souza GC, Gonçalves LF. Effects of metabolic syndrome on kidney transplantation outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Transpl Int*. 2016 Oct; 29(10): 1059-1066. doi: 10.1111/tri.12805. Epub 2016 Aug 2. PMID: 27283100.
 78. Laryea M, Watt KD, Molinari M, Walsh MJ, McAlister VC, Marotta PJ, Nashan B, Peltekian KM. Metabolic syndrome in liver transplant recipients: prevalence and association with major vascular events. *Liver Transpl*. 2007 Aug; 13(8): 1109-1114. doi: 10.1002/lt.21126. PMID: 17663411.
 79. Laish I, Braun M, Mor E, Sulkes J, Harif Y, Ben Ari Z. Metabolic syndrome in liver transplant recipients: prevalence, risk factors, and association with cardiovascular events. *Liver Transpl*. 2011 Jan; 17(1): 15-22. doi: 10.1002/lt.22198. PMID: 21254340.
 80. Vanhove T, Remijnsen Q, Kuypers D, Gillard P. Drug-drug interactions between immunosuppressants and antidiabetic drugs in the treatment of post-transplant diabetes mellitus. *Transplant Rev (Orlando)*. 2017 Apr; 31(2): 69-77. doi: 10.1016/j.trre.2016.09.001. Epub 2016 Sep 14. PMID: 27665059.
 81. Malvezzi P, Rostaing L. The safety of calcineurin inhibitors for kidney-transplant patients. *Expert Opin Drug Saf*. 2015 Oct; 14(10): 1531-1546. doi: 10.1517/14740338.2015.1083974. Epub 2015 Sep 2. PMID: 26329325.
 82. Pawarode A, Fine DM, Thuluvath PJ. Independent risk factors and natural history of renal dysfunction in liver transplant recipients. *Liver Transpl*. 2003 Jul; 9(7): 741-747. doi: 10.1053/jlts.2003.50113. PMID: 12827563.
 83. ORIGIN Trial Investigators, Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR, Díaz R, Jung H, Maggioni AP, Pogue J, Probstfield J, Ramachandran A, Riddle MC, Rydén LE, Yusuf S. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N Engl J Med* 2012 Jul 26; 367(4): 319-328. doi: 10.1056/NEJMoa1203858. Epub 2012 Jun 11. PMID: 22686416.
 84. Duckworth WC, Bennett RG, Hamel FG. Insulin degradation: progress and potential. *Endocr Rev*. 1998 Oct; 19(5): 608-624. doi: 10.1210/edrv.19.5.0349. PMID: 9793760.
 85. Türk T, Witzke O. Pharmacological interaction between cyclosporine a and repaglinide. Is it clinically relevant? *Am J Transplant*. 2006 Sep; 6(9): 2223. doi: 10.1111/j.1600-6143.2006.01482.x. Epub 2006 Jul 26. PMID: 16869803.
 86. Khunti K, Chatterjee S, Gerstein HC, Zoungas S, Davies MJ. Do sulphonylureas still have a place in clinical practice? *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018 Oct; 6(10): 821-832. doi: 10.1016/S2213-8587(18)30025-1. Epub 2018 Feb 28. PMID: 29501322.
 87. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet*. 1998 Sep 12; 352(9131): 854-865. Erratum in: *Lancet* 1998 Nov 7; 352(9139): 1558. PMID: 9742977.
 88. Graham GG, Punt J, Arora M, Day RO, Doogue MP, Duong JK, Furlong TJ, Greenfield JR, Greenup LC, Kirkpatrick CM, Ray JE, Timmins P, Williams KM. Clinical

- pharmacokinetics of metformin. *Clin Pharmacokinet*. 2011 Feb; 50(2): 81-98. doi: 10.2165/11534750-000000000-00000. PMID: 21241070.
89. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK, Skene AM, Tan MH, Lefebvre PJ, Murray GD, Standl E, Wilcox RG, Wilhelmsen L, Betteridge J, Birkeland K, Golay A, Heine RJ, Korányi L, Laakso M, Mokán M, Norkus A, Pirags V, Podar T, Scheen A, Scherbaum W, Schernthaner G, Schmitz O, Skrha J, Smith U, Taton J; PROactive Investigators. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2005 Oct 8; 366(9493): 1279-89. doi: 10.1016/S0140-6736(05)67528-9. PMID: 16214598.
90. Liu J, Wang LN. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma agonists for preventing recurrent stroke and other vascular events in patients with stroke or transient ischaemic attack. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Oct 29; (10): CD010693. doi: 10.1002/14651858.CD010693.pub3. Update in: *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Dec 02; 12: CD010693. PMID: 26511368.
91. Nowak SN, Edwards DJ, Clarke A, Anderson GD, Jaber LA. Pioglitazone: effect on CYP3A4 activity. *J Clin Pharmacol*. 2002 Dec; 42(12): 1299-1302. doi: 10.1177/0091270002042012009. PMID: 12463723.
92. Luther P, Baldwin D Jr. Pioglitazone in the management of diabetes mellitus after transplantation. *Am J Transplant*. 2004 Dec; 4(12): 2135-2138. doi: 10.1111/j.1600-6143.2004.00613.x. PMID: 15575920.
93. Werzowa J, Hecking M, Haidinger M, Lechner F, Döller D, Pacini G, Stermer G, Pleiner J, Frantal S, Säemann MD. Vildagliptin and pioglitazone in patients with impaired glucose tolerance after kidney transplantation: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *Transplantation*. 2013 Feb 15; 95(3): 456-462. doi: 10.1097/TP.0b013e318276a20e. PMID: 23380864.
94. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, Buse JB, Engel SS, Garg J, Josse R, Kaufman KD, Koglin J, Korn S, Lachin JM, McGuire DK, Pencina MJ, Standl E, Stein PP, Suryawanshi S, Van de Werf F, Peterson ED, Holman RR; TECOS Study Group. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015 Jul 16; 373(3): 232-242. doi: 10.1056/NEJMoa1501352. Epub 2015 Jun 8. Erratum in: *N Engl J Med*. 2015 Aug 6; 373(6): 586. PMID: 26052984.
95. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg PG, Davidson J, Hirshberg B, Ohman P, Frederick R, Wiviott SD, Hoffman EB, Cavender MA, Udell JA, Desai NR, Mosenson O, McGuire DK, Ray KK, Leiter LA, Raz I; SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2013 Oct 3; 369(14): 1317-1326. doi: 10.1056/NEJMoa1307684. Epub 2013 Sep 2. PMID: 23992601.
96. White WB, Cannon CP, Heller SR, Nissen SE, Bergenstal RM, Bakris GL, Perez AT, Fleck PR, Mehta CR, Kupfer S, Wilson C, Cushman WC, Zannad F; EXAMINE Investigators. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2013 Oct 3; 369(14): 1327-1335. doi: 10.1056/NEJMoa1305889. Epub 2013 Sep 2. PMID: 23992602.
97. Rosenstock J, Perkovic V, Johansen OE, Cooper ME, Kahn SE, Marx N, Alexander JH, Pencina M, Toto RD, Wanner C, Zinman B, Woerle HJ, Baanstra D, Pfarr E, Schnaidt S, Meinicke T, George JT, von Eynatten M, McGuire DK; CARMELINA Investigators. Effect of Linagliptin vs Placebo on Major Cardiovascular Events in Adults With Type 2 Diabetes and High Cardiovascular and Renal Risk: The CARMELINA Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019 Jan 1; 321(1): 69-79. doi: 10.1001/jama.2018.18269. PMID: 30418475; PMCID: PMC6583576.
98. Scheen AJ. Dipeptidylpeptidase-4 inhibitors (gliptins): focus on drug-drug interactions. *Clin Pharmacokinet*. 2010 Sep; 49(9): 573-588. doi: 10.2165/11532980-000000000-00000. PMID: 20690781
99. Lane JT, Odegaard DE, Haire CE, Collier DS, Wrenshall LE, Stevens RB. Sitagliptin therapy in kidney transplant recipients with new-onset diabetes after transplantation. *Transplantation*. 2011 Nov 27; 92(10): e56-7. doi: 10.1097/TP.0b013e3182347ea4. PMID: 22067216.
100. 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; 2014: 617638. doi: 10.1155/2014/617638. Epub 2014 Apr 10. PMID: 24817885; PMCID: PMC4003765.
101. Strøm Halden TA, Åsberg A, Vik K, Hartmann A, Jensen T. Short-term efficacy and safety of sitagliptin treatment in long-term stable renal recipients with new-onset diabetes after transplantation. *Nephrol Dial*

- Transplant. 2014 Apr; 29(4): 926-933. doi: 10.1093/ndt/gft536. Epub 2014 Jan 22. PMID: 24452849.
102. Haidinger M, Werzowa J, Hecking M, Antlanger M, Stemmer G, Pleiner J, Kopecky C, Kovarik JJ, Döller D, Pacini G, Säemann MD. Efficacy and safety of vildagliptin in new-onset diabetes after kidney transplantation--a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Transplant.* 2014 Jan; 14(1): 115-123. doi: 10.1111/ajt.12518. Epub 2013 Nov 26. PMID: 24279801.
 103. Gueler I, Mueller S, Helmschrott M, Oeing CU, Erbel C, Frankenstein L, Gleißner C, Ruhparwar A, Ehlermann P, Dengler TJ, Katus HA, Doesch AO. Effects of vildagliptin (Galvus®) therapy in patients with type 2 diabetes mellitus after heart transplantation. *Drug Des Devel Ther.* 2013 Apr 8; 7: 297-303. doi: 10.2147/DDDT.S43092. PMID: 23630415; PMCID: PMC3623547.
 104. Standl E, Theodorakis MJ, Erbach M, Schnell O, Tuomilehto J. On the potential of acarbose to reduce cardiovascular disease. *Cardiovasc Diabetol.* 2014 Apr 16; 13:81. doi: 10.1186/1475-2840-13-81. PMID: 24742256; PMCID: PMC3996310.
 105. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M; STOP-NIDDM Trial Research Group. Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance: the STOP-NIDDM trial. *JAMA.* 2003 Jul 23; 290(4): 486-494. doi: 10.1001/jama.290.4.486. PMID: 12876091.
 106. Holman RR, Coleman RL, Chan JCN, Chiasson JL, Feng H, Ge J, Gerstein HC, Gray R, Huo Y, Lang Z, McMurray JJ, Rydén L, Schröder S, Sun Y, Theodorakis MJ, Tendra M, Tucker L, Tuomilehto J, Wei Y, Yang W, Wang D, Hu D, Pan C; ACE Study Group. Effects of acarbose on cardiovascular and diabetes outcomes in patients with coronary heart disease and impaired glucose tolerance (ACE): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017 Nov; 5(11): 877-886. doi: 10.1016/S2213-8587(17)30309-1. Epub 2017 Sep 13. Erratum in: *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017 Nov; 5(11): e7. Erratum in: *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019 May; 7(5): e5. PMID: 28917545.
 107. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA, Nissen SE, Pocock S, Poulter NR, Ravn LS, Steinberg WM, Stockner M, Zinman B, Bergenstal RM, Buse JB; LEADER Steering Committee; LEADER Trial Investigators. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2016 Jul 28; 375(4): 311-22. doi: 10.1056/NEJMoa1603827. Epub 2016 Jun 13. PMID: 27295427; PMCID: PMC4985288.
 108. Marso SP, Holst AG, Vilsbøll T. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2017 Mar 2; 376(9): 891-892. doi: 10.1056/NEJMci1615712. PMID: 28249135.
 109. Hernandez AF, Green JB, Janmohamed S, D'Agostino RB Sr, Granger CB, Jones NP, Leiter LA, Rosenberg AE, Sigmon KN, Somerville MC, Thorpe KM, McMurray JJV, Del Prato S; Harmony Outcomes committees and investigators. Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (Harmony Outcomes): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2018 Oct 27; 392(10157): 1519-1529. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32261-X. Epub 2018 Oct 2. PMID: 30291013.
 110. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, Diaz R, Lakshmanan M, Pais P, Probstfield J, Riesmeyer JS, Riddle MC, Rydén L, Xavier D, Atisso CM, Dyal L, Hall S, Rao-Melacini P, Wong G, Avezum A, Basile J, Chung N, Conget I, Cushman WC, Franek E, Hancu N, Hanefeld M, Holt S, Jansky P, Keltai M, Lanus F, Leiter LA, Lopez-Jaramillo P, Cardona Munoz EG, Pirags V, Pogosova N, Raubenheimer PJ, Shaw JE, Sheu WH, Temelkova-Kurktschiev T; REWIND Investigators. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2019 Jul 13; 394(10193): 121-130. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31149-3. Epub 2019 Jun 9. PMID: 31189511.
 111. Hurren KM, Pinelli NR. Drug-drug interactions with glucagon-like peptide-1 receptor agonists. *Ann Pharmacother.* 2012 May; 46(5): 710-717. doi: 10.1345/aph.1Q583. Epub 2012 Apr 17. PMID: 22510669.
 112. Zinman B, Lachin JM, Inzucchi SE. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2016 Mar 17; 374(11): 1094. doi: 10.1056/NEJMci1600827. PMID: 26981940.
 113. Neal B, Perkovic V, Matthews DR. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2017 Nov 23; 377(21): 2099. doi: 10.1056/NEJMci1712572. PMID: 29166232.
 114. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, Silverman MG, Zelniker TA, Kuder JF, Murphy SA, Bhatt DL, Leiter LA, McGuire DK, Wilding JPH, Ruff CT, Gause-Nilsson IAM, Fredriksson M, Johansson PA, Langkilde AM, Sabatine MS; DECLARE-TIMI 58 Inves-

- tigators. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2019 Jan 24; 380(4): 347-357. doi: 10.1056/NEJMoa1812389. Epub 2018 Nov 10. PMID: 30415602.
115. Scheen AJ. Drug-drug interactions with sodium-glucose cotransporters type 2 (SGLT2) inhibitors, new oral glucose-lowering agents for the management of type 2 diabetes mellitus. *Clin Pharmacokinet*. 2014 Apr; 53(4): 295-304. doi: 10.1007/s40262-013-0128-8. PMID: 24420910.
 116. Devineni D, Vaccaro N, Murphy J, Curtin C, Mamidi RN, Weiner S, Wang SS, Ariyawansa J, Stieltjes H, Wajs E, Di Prospero NA, Rothenberg P. Effects of rifampin, cyclosporine A, and probenecid on the pharmacokinetic profile of canagliflozin, a sodium glucose co-transporter 2 inhibitor, in healthy participants. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2015 Feb; 53(2): 115-128. doi: 10.5414/CP202158. PMID: 25407255; PMCID: PMC4558628.
 117. Muir CA, Greenfield JR, MacDonald PS. Empagliflozin in the management of diabetes mellitus after cardiac transplantation. *Research Correspondence*. *J Heart Lung Transplant*. 2017 Aug; 36(8): 914-916. doi: 10.1016/j.healun.2017.05.005. Epub 2017 May 4. PMID: 28601371.
 118. Rajasekeran H, Kim SJ, Cardella CJ, Schiff J, Cattral M, Cherney DZI, Singh SKS. Use of Canagliflozin in Kidney Transplant Recipients for the Treatment of Type 2 Diabetes: A Case Series. *Diabetes Care*. 2017 Jul; 40(7): e75-e76. doi: 10.2337/dc17-0237. Epub 2017 Apr 17. PMID: 28416475.
 119. Wilkinson A, Davidson J, Dotta F, Home PD, Keown P, Kiberd B, Jardine A, Levitt N, Marchetti P, Markell M, Naicker S, O'Connell P, Schnitzler M, Standl E, Torregosa JV, Uchida K, Valantine H, Villamil F, Vincenti F, Wissing M. Guidelines for the treatment and management of new-onset diabetes after transplantation. *Clin Transplant*. 2005 Jun; 19(3): 291-298. doi: 10.1111/j.1399-0012.2005.00359.x. PMID: 15877787.
 120. Ammori JB, Sigakis M, Englesbe MJ, O'Reilly M, Pelletier SJ. Effect of intraoperative hyperglycemia during liver transplantation. *J Surg Res*. 2007 Jun 15; 140(2): 227-233. doi: 10.1016/j.jss.2007.02.019. PMID: 17509267.
 121. Wallia A, Parikh ND, O'Shea-Mahler E, Schmidt K, DeSantis AJ, Tian L, Levitsky J, Molitch ME. Glycemic control by a glucose management service and infection rates after liver transplantation. *Endocr Pract*. 2011 Jul-Aug; 17(4): 546-551. doi: 10.4158/EP10343.OR. PMID: 21324822; PMCID: PMC3158277.
 122. Park C, Hsu C, Neelakanta G, Nourmand H, Braunfeld M, Wray C, Steadman RH, Hu KQ, Cheng RT, Xia VW. Severe intraoperative hyperglycemia is independently associated with surgical site infection after liver transplantation. *Transplantation*. 2009 Apr 15; 87(7): 1031-1036. doi: 10.1097/TP.0b013e31819cc3e6. PMID: 19352123.
 123. Wallia A, Parikh ND, Molitch ME, Mahler E, Tian L, Huang JJ, Levitsky J. Posttransplant hyperglycemia is associated with increased risk of liver allograft rejection. *Transplantation*. 2010 Jan 27; 89(2): 222-226. doi: 10.1097/TP.0b013e3181c3c2ff. PMID: 20098286; PMCID: PMC2946243.
 124. Goldberg PA, Siegel MD, Sherwin RS, Halickman JI, Lee M, Bailey VA, Lee SL, Dziura JD, Inzucchi SE. Implementation of a safe and effective insulin infusion protocol in a medical intensive care unit. *Diabetes Care*. 2004 Feb; 27(2): 461-467. doi: 10.2337/diacare.27.2.461. PMID: 14747229.
 125. Umpierrez GE, Hellman R, Korytkowski MT, Kosiborod M, Maynard GA, Montori VM, Seley JJ, Van den Berghe G; Endocrine Society. Management of hyperglycemia in hospitalized patients in non-critical care setting: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012 Jan; 97(1): 16-38. doi: 10.1210/jc.2011-2098. PMID: 22223765.
 126. Watt KD, Charlton MR. Metabolic syndrome and liver transplantation: a review and guide to management. *J Hepatol*. 2010 Jul; 53(1): 199-206. doi: 10.1016/j.jhep.2010.01.040. Epub 2010 Mar 31. PMID: 20451282.
 127. Wissing KM, Pipeleers L. Obesity, metabolic syndrome and diabetes mellitus after renal transplantation: prevention and treatment. *Transplant Rev (Orlando)*. 2014 Apr; 28(2): 37-46. doi: 10.1016/j.trre.2013.12.004. Epub 2013 Dec 27. PMID: 24507957.