

DIABETE MELLITO POST-TRAPIANTO

Responsabile Editoriale
Renato Cozzi

Il diabete mellito post-trapianto (PTDM) è una complicanza frequente, che può insorgere dopo trapianto di organi solidi ed è associata a un aumentato rischio di mortalità e infezioni. L'argomento è di grande attualità e una recente revisione (1) ha affrontato con completezza le problematiche concernenti cause, incidenza, terapia e *follow-up* in questa delicata categoria di pazienti.

DIAGNOSI E INCIDENZA

I **criteri diagnostici** pubblicati nelle linee guida del 2003 (2) sono stati revisionati in una recente *consensus* del 2014 (3). La diagnosi di PTDM deve essere valutata quando il paziente è già stato dimesso dall'ospedale e ha iniziato la terapia immuno-soppressiva a dosaggio stabile; essa viene posta in presenza di uno dei seguenti criteri diagnostici:

- glicemia a digiuno ≥ 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;
- HbA1c $\geq 6.5\%$. **Il valore di HbA1c non dovrebbe essere però utilizzato come criterio diagnostico isolato per lo screening**, in particolare durante il primo anno post-trapianto: numerosi, infatti, potrebbero essere i falsi negativi, causati, per esempio, dalle alterazioni nell'emocromo frequentemente riscontrate nel periodo post-trapianto.

L'incidenza varia nelle diverse casistiche a seconda di età, BMI, etnia, terapia immuno-soppressiva in atto e fattori di rischio già presenti.

| Incidenza in relazione al tipo di trapianto (2) | |
|---|-----------|
| Tipo di trapianto | Incidenza |
| Rene | 10-74% |
| Cuore | 11-38% |
| Fegato | 7-30% |
| Polmone | 32% |

FATTORI DI RISCHIO

Pre-esistenti al trapianto: familiarità per DM2, età, etnia afro-americana o ispanica, obesità, elevata circonferenza addominale, sindrome metabolica.

Genetica: molti studi hanno riscontrato un'associazione tra insorgenza di PTDM e presenza di geni associati ad aumentato rischio di fallimento del trapianto (come il gene responsabile dell'insorgenza di rene policistico autosomico dominante). Da ricordare inoltre che i pazienti affetti da fibrosi cistica presentano un aumentato rischio di sviluppare PTDM di un tipo distinto (*cystic fibrosis related diabetes*).

Farmaci immuno-soppressori

Cortico-steroidi: notoriamente questa categoria di farmaci determina un aumento dei valori glicemici mediante diversi meccanismi:

- insulino-resistenza;
- aumento della gluconeogenesi epatica;
- aumento dell'appetito, con conseguente incremento ponderale. Questo fenomeno è dose-dipendente: l'alto dosaggio di steroidi frequentemente utilizzato nei protocolli nell'immediato post-trapianto è risultato, infatti, più diabetogeno rispetto alla terapia cronica a bassa dose.

Micofenolato mofetile e azatioprina: non hanno significativa influenza sul metabolismo glucidico.



Tacrolimus, ciclosporina e inibitori di mTOR (sirolimus, rapamicina, everolimus): vi sono evidenze sempre maggiori che anche questi farmaci contribuiscono ad aumentare l'incidenza di PTDM. I meccanismi ipotizzati (ma non sempre confermati in studi sull'uomo) alla base di questa associazione sono:

- aumento di insulino-resistenza (tacrolimus, ciclosporina, sirolimus);
- azione indiretta mediante l'ipomagnesiemia (tacrolimus e ciclosporina);
- induzione di apoptosi β -cellulare (tacrolimus, sirolimus), con conseguente riduzione di secrezione insulinica;
- alterazione della trasduzione del segnale insulinico (sirolimus).

Stress, infiammazione e infezioni: stati infiammatori acuti e cronici rappresentano un fattore di rischio per lo sviluppo di DM2. Nel periodo post-trapianto si verificano con maggiore frequenza infezioni acute e croniche associate allo stato di immuno-soppressione (in particolare da HCV e CMV, con evidenze sia nel trapianto di rene che di fegato), oppure stati infiammatori correlati all'eventuale rigetto d'organo. Nel trapianto renale il rischio di insorgenza di PTDM è maggiore nel caso l'organo provenga da donatore deceduto, per una maggiore espressione di citochine pro-infiammatorie.

Vitamina D e statine: la carenza di Vitamina D è associata ad aumentato rischio di PTDM. Sono in corso diversi studi con lo scopo di valutare il ruolo della supplementazione vitaminica nella prevenzione dello sviluppo di PTDM. In uno studio su trapiantati di fegato è stato evidenziato un aumentato rischio di sviluppo di PTDM nei pazienti in terapia con statine, che sono state di recente associate ad aumentato rischio di diabete di nuova insorgenza anche nei pazienti non trapiantati.

IMPATTO DEL PTDM SULL'ESITO DEL TRAPIANTO

La maggior parte degli studi è concorde nell'evidenziare una **ridotta sopravvivenza post-trapianto nei pazienti affetti da PTDM**, a causa dell'aumento delle patologie cardio-vascolari.

Nei trapianti di cuore è stata dimostrata una correlazione con una maggiore prevalenza di ipertensione arteriosa, rigetto, infezioni e insufficienza renale post-trapianto.

Anche un recente studio nel trapianto di fegato ha confermato i dati di aumento del rischio di sepsi, insufficienza renale cronica, ridotta sopravvivenza nei pazienti affetti da PTDM.

La presenza di diabete, sia pregresso che post-trapianto, 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.

TERAPIA

Pazienti ospedalizzati

Nell'immediato periodo post-trapianto è consigliata la **terapia insulinica**. Frequentemente è necessaria l'infusione ev, anche per gli elevati dosaggi richiesti, con necessario monitoraggio glicemico intensivo.

Uno studio effettuato nel trapianto di rene ha evidenziato un'aumentata incidenza di ipoglicemie e rischio di rigetto in pazienti sottoposti a *target* glicemici eccessivamente bassi: anche in questa condizione, è consigliabile ottenere una glicemia a digiuno < 140 mg/dL e post-prandiale < 180 mg/dL.

Generalmente dopo la prima settimana, quando il paziente mostra stabilità dei profili glicemici e adeguato supporto nutrizionale, la terapia insulinica può essere somministrata sc, mediante schema *basal-bolus*.

Pazienti ambulatoriali

Nel *follow-up* ambulatoriale devono essere individuati i pazienti candidati a proseguire terapia insulinica o quelli in cui può essere introdotta terapia ipoglicemizzante orale. Viene consigliato un **attento monitoraggio dei parametri di funzionalità renale**, in quanto questa categoria di pazienti è particolarmente a rischio di sviluppare un quadro di insufficienza renale cronica. La terapia preferibile è quella che comporta un basso rischio ipoglicemico.

| Dati relativi ai più comuni ipoglicemizzanti orali | | |
|--|--|---|
| Farmaco | Dati favorevoli | Caveat |
| Metformina | Riduzione dell'apoptosi cellulare con conseguente miglioramento glicemico (studi animali) Efficace nei pazienti stabili (numerosi studi in trapianto renale) ma frequentemente controindicata | Controindicata in caso di ospedalizzazione acuta, insufficienza renale o epatica, in corso di infezioni gravi, da sospendere prima di esami con mdc |
| Sulfaniluree | Comunemente utilizzate ma pochi studi su efficacia e sicurezza | Ipoglicemie, soprattutto se presente insufficienza renale cronica |
| DPP-4i | Efficacia e sicurezza anche in questa categoria di pazienti: non ipoglicemie, non interferiscono con gli immuno-soppressori | Ridurre dosaggio in caso di IRC (tranne linagliptin) |
| GLP-1a | Pochi studi | Potenzialmente la ridotta motilità gastro-intestinale potrebbe interferire con l'adeguato assorbimento dei farmaci immuno-soppressori |
| SGLT-2i | Da evitare, in attesa di studi | Aumento del rischio di infezioni genito-urinarie, rischio di disidratazione, rischio di cheto-acidosi |
| Pioglitazone | Pochi studi di efficacia e sicurezza nei trapiantati renali | Noti rischi di aumento ponderale, ritenzione idrica, scompenso cardiaco, peggioramento osteoporosi |

È raccomandata anche la **prevenzione delle complicanze** correlate a DM: *screening* cardio-vascolare, profilo lipidico, valori pressori, *screening* oculistico (aumentato rischio di infezioni oculari o cataratta da steroidi), cura del piede diabetico, prevenzione delle infezioni (mediante vaccini e regolari controlli).

CONCLUSIONE

Il PTDM influenza il decorso post-trapianto e deve essere adeguatamente e tempestivamente riconosciuto e trattato, con lo scopo di migliorare gli esiti a lungo termine dei pazienti sottoposti a trapianto d'organo.

BIBLIOGRAFIA

1. Shivaswamy V, Boerner B, Larsen J. Post-transplant diabetes mellitus: causes, treatment, and impact on outcomes. *Endocr Rev* [2016, 37: 37-61](#).
2. Davidson J, Wilkinson A, Dantal J, et al. New-onset diabetes after transplantation: 2003 International consensus guidelines. *Transplantation* [2003, 75: S53-24](#).
3. Sharif A, Hecking M, de Vries AP, et al. Proceedings from an international consensus meeting on posttransplantation diabetes mellitus: recommendations and future directions. *Am J Transplant* [2014, 14: 1992-2000](#).
4. Ansaldi E. Diabete post-trapianto. [Endowiki](#).