

DIABETE: ci vuole Fegato

Gestione del diabete nel
post trapianto epatico

Valentina Maria Cambuli
S.C. Diabetologia Territoriale
ASL CAGLIARI
P.O. Binaghi

sabato, 29 novembre 2025

Cagliari Caesar's Hotel

DIABETE:

**ci vuole
Fegato**

Dichiaro di non aver ricevuto negli
ultimi due anni
compensi o finanziamenti da
aziende farmaceutiche o
diagnostiche

Nel mio contributo non verranno
nominate e non verrà fatta pubblicità
di qualsiasi tipo ad aziende e a
prodotti di interesse sanitario
(farmaci, strumentazioni, dispositivi
medico-chirurgici, etc.)

sabato, 29 novembre 2025

Cagliari Caesar's Hotel

~~NODAT~~
New Onset Diabetes After Transplantation

PTDM
Post Transplantation Diabetes Mellitus



presenza di diabete nel post-trapianto
indipendentemente dal momento di insorgenza del diabete

Pre-
trapianto

L'epatopatia può portare al diabete

Insulino-resistenza epatica

Il fegato, meno sensibile all'insulina, perde la capacità di sopprimere efficacemente la gluconeogenesi durante i periodi post-prandiali o di digiuno con conseguente iperglicemia.
La disfunzione epatica inoltre aumenta la produzione di glucosio endogeno.

Rilascio di Mediatori Pro-infiammatori (Citochine)

L'accumulo di grasso e l'infiammazione epatica (steatoepatite) inducono il rilascio di citochine infiammatorie e adipochine (TNF- α , IL-6, altro) nel circolo sanguigno.

Queste molecole amplificano l'insulino-resistenza a livello del tessuto muscolare e adiposo.

La disfunzione del tessuto adiposo rilascia ulteriormente acidi grassi liberi (FFA) che circolano e si depositano in altri organi peggiorando ulteriormente l'insulino-resistenza

Tilg, H., Moschen, A. R. (2010) Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology, 7(9), 504–512

Sanyal, A. J. (2005) Nature Clinical Practice Gastroenterology & Hepatology, 2(1), 38–48

Gastaldelli, A. (2010) Current Diabetes Reports, 10(1), 10–15

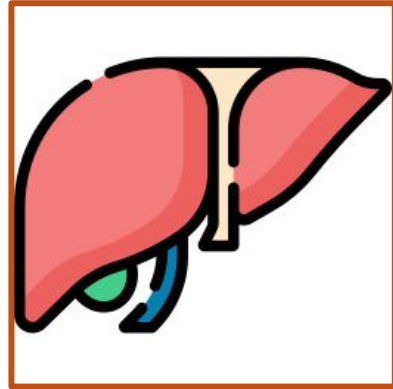
Targher, G., Arcaro, G. (2007) Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity, 14(2), 134–140

L'epatopatia può portare al diabete

Pre-trapianto

insulino resistenza epatica e sistemica:

- accumulo di lipidi negli epatociti-stress ossidativo-infiammazione cronica
- scorretta inibizione della gluconeogenesi e glicogenolisi epatica
- insulino-resistenza muscolare e del tessuto adiposo-ridotta captazione di glucosio dal sangue



alterata clearance dell'insulina:

- epatopatia cronica (>>cirrosi)
 - diminuita clearance insulina
 - down regulation* recettori insulinici
 - peggioramento insulino resistenza

disfunzione delle beta cellule pancreatiche:

- glucotossicità e lipotossicità-danno diretto sulle beta cellule
- iniziale iperinsulinemia
- esaurimento funzionale-iperglicemia



Marchesini, G., et al. (2001) Diabetes, 50(8), 1844-1850
Targher, G., et al. (2010) Diabetologia, 53(5), 812-822
Gastaldelli, A. (2010) Diabetologia, 53(6), 1012-1014



I numeri del PTDM

10-20% nel trapianto di rene

20-30% nel trapianto di cuore

7-30% nel trapianto di fegato

20-40% nel trapianto di polmone

Cosio FG, et al. Kidney Int 67: 2415, 2005

Kim HJ, et al. Circ J 81:806-814, 2017

AlDosary AA, et al. Liver Transpl 8:356-61, 2002

Hackman KL, et al. Transplantation. 101:2200-2206, 2017



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.

Da leggere:

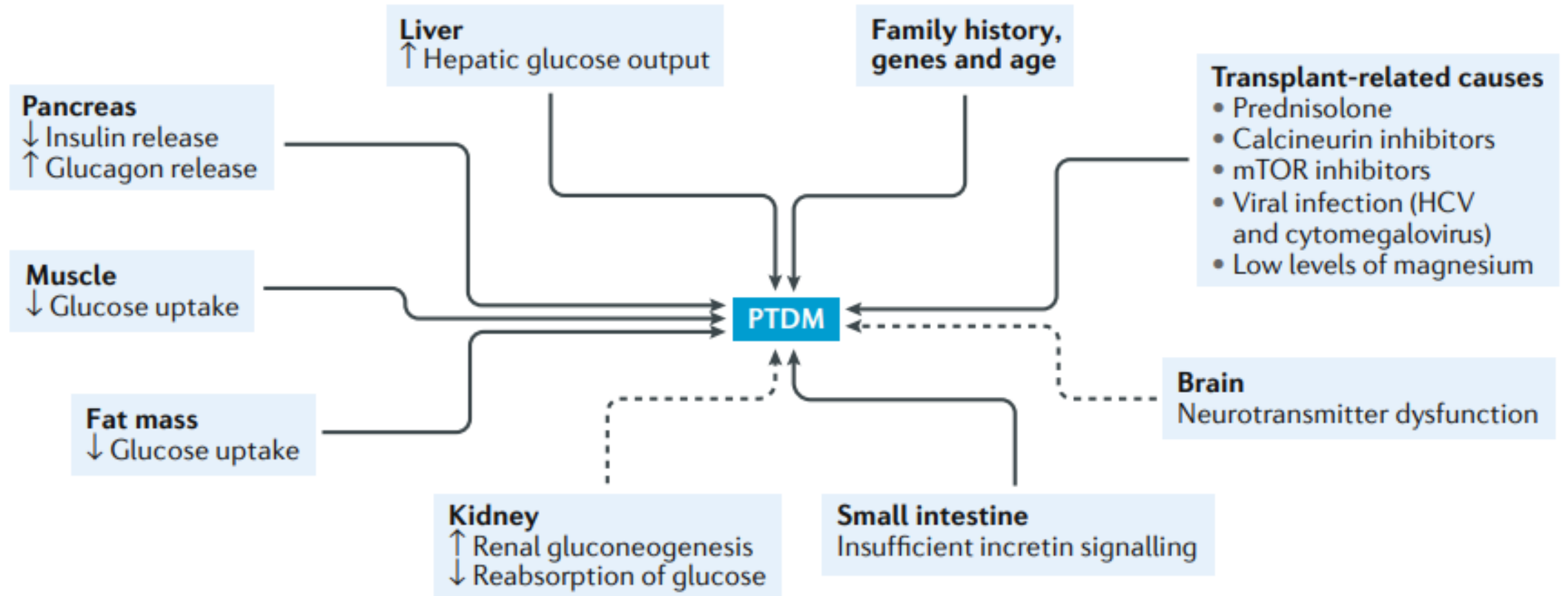
Lamacchia O, et al. JAMD 26 (2), 2023
Grancini V, et al. Il Diabete 33 (3), 2021

	Type 1 diabetes	Type 2 diabetes	Post-transplant diabetes
Pathophysiology	Insulin deficiency due to loss of pancreatic β cells (immune mediated or idiopathic)	Insulin resistance with or without relatively reduced insulin secretion	Pancreatic β -cell dysfunction in presence of insulin resistance
Primary pathophysiological defect	Pancreatic β cell insufficiency	Insulin resistance	Pancreatic β -cell dysfunction
Exogenous insulin need	Essential	Might be needed	Very likely early, might be needed later
Age of onset	Younger than 40 years	Older than 40 years	Any age, but age increases risk
Affected by lifestyle	No	Yes	Yes, but many transplant-specific confounders
Ketoacidosis risk	Common	Very rare	Rare
Auto-antibodies	Present	Absent	Absent

Table 1: Similarities and differences between type 1 and type 2 diabetes and post-transplant diabetes

Da leggere: Sharif A, et al. Lancet Diabetes Endocrinol. 4 (4): 337-349, 2016

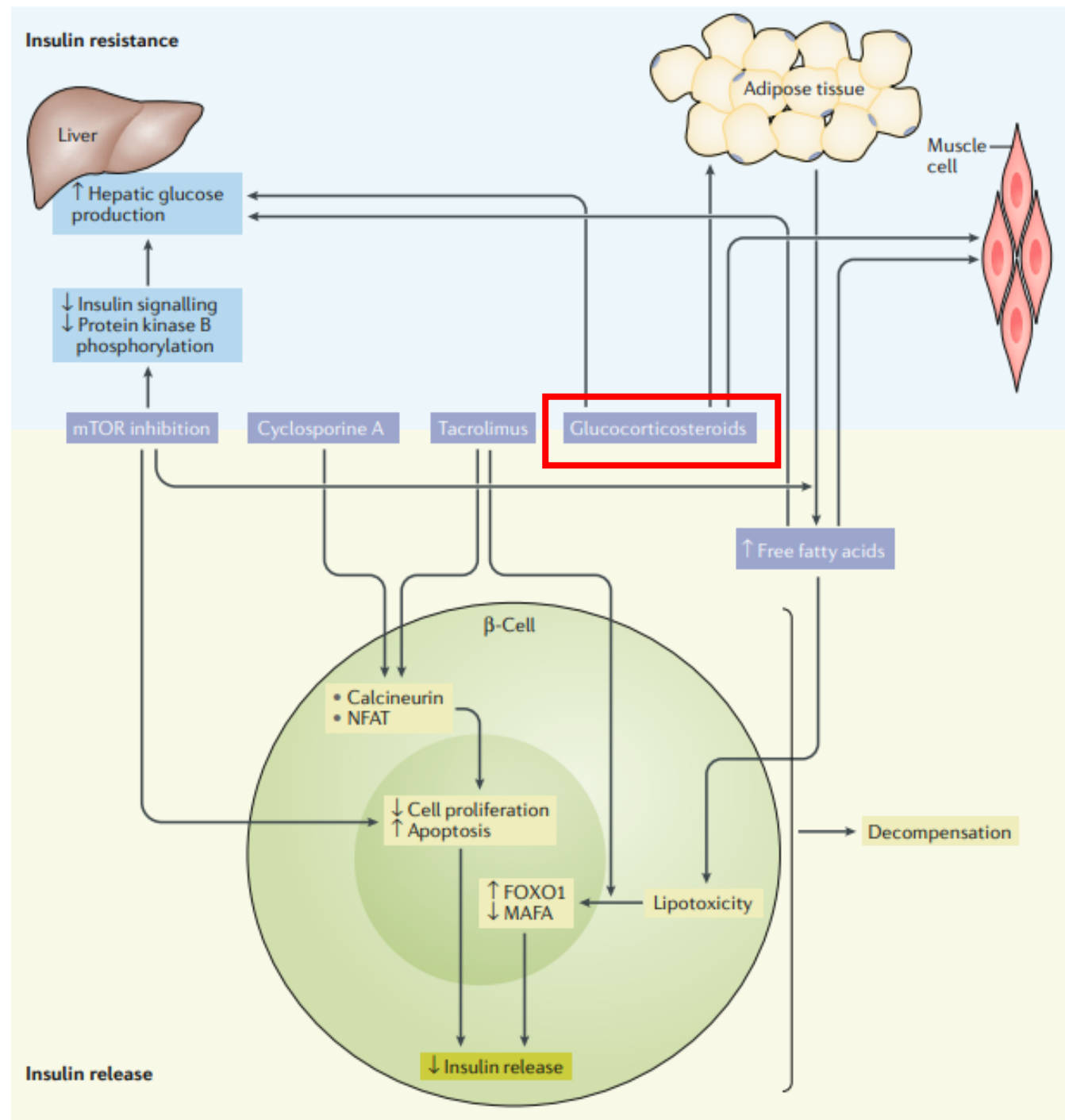
Eziopatogenesi (dinamica) del PTDM



Glucocorticoidi:

Usati a dosi elevate nell'immediato post trapianto e in caso di rigetto

- Aumentano la resistenza insulinica agendo a livello epatico, muscolare e del tessuto adiposo
- Aumento del senso di fame e quindi aumento ponderale

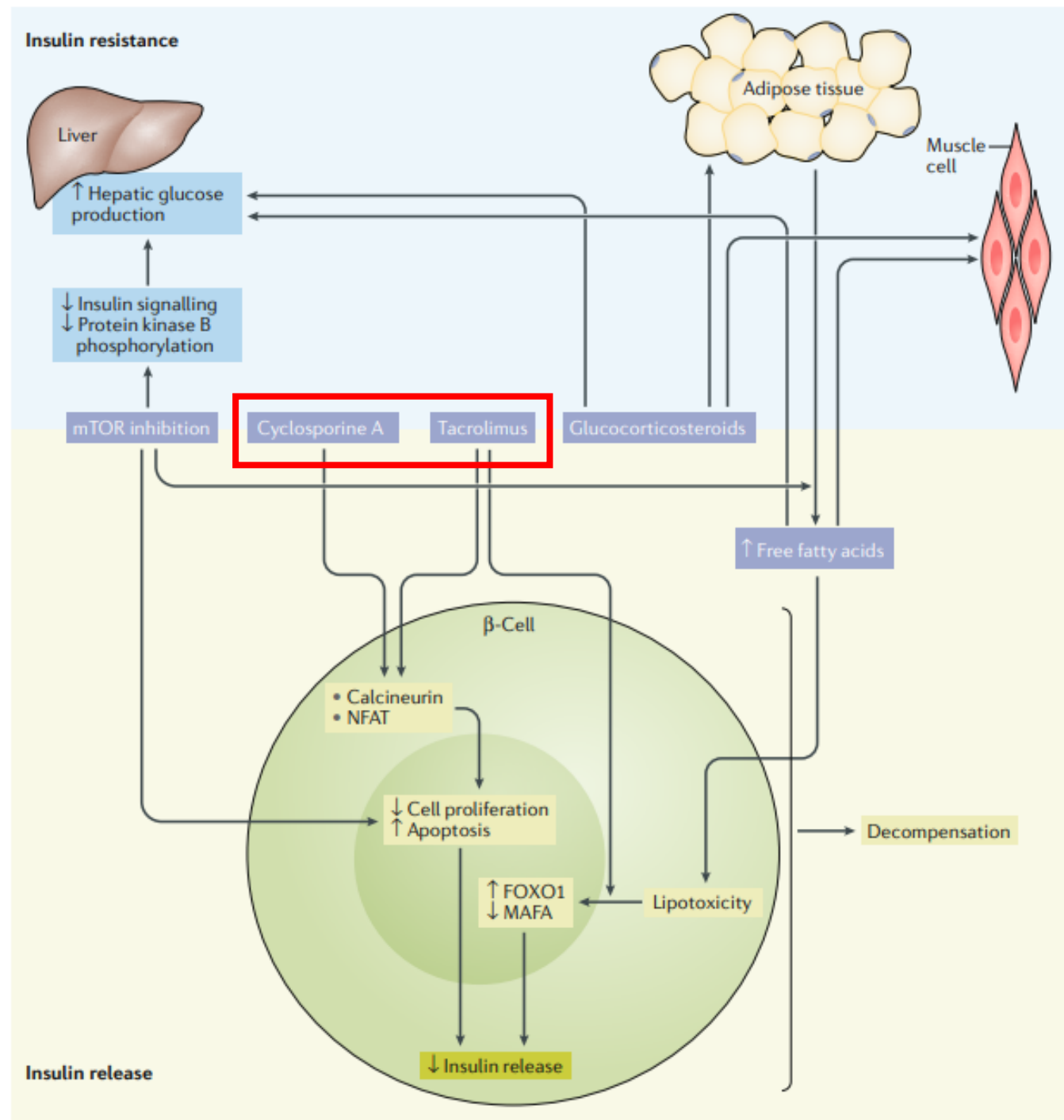


Inibitori delle calcineurine:

Effetto diretto sulla beta cellula:

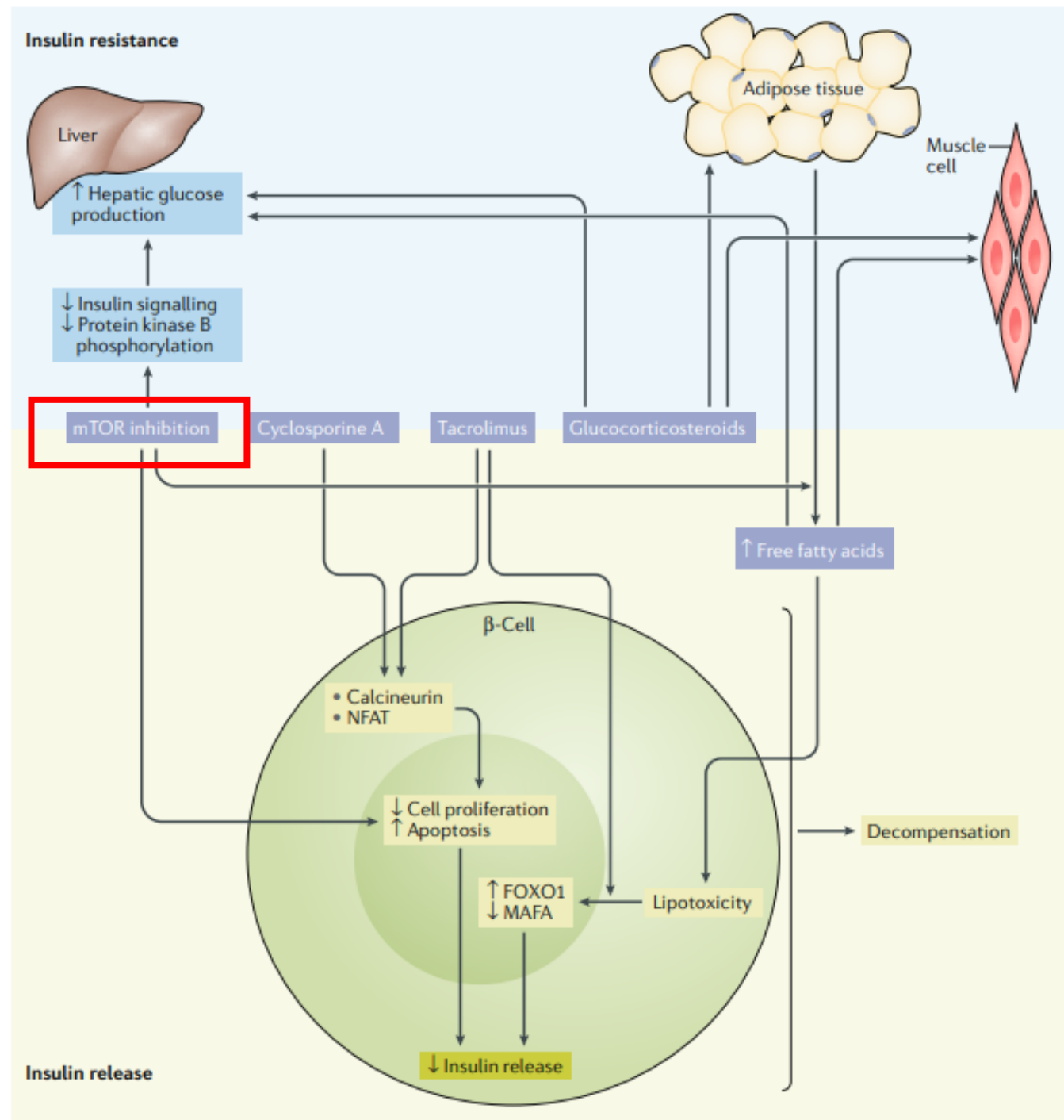
Impedisce trascrizione genica dell'insulina bloccandone sia la sintesi che la secrezione.

- Tacrolimo: alterazioni morfologiche sulla beta cellula, **dose dipendente e reversibile**
- Scarso effetto sulla sensibilità periferica alla insulina



Inibitori mTOR (sirolimus)

- Diminuzione della sintesi e secrezione dell'insulina
- Ridotta crescita e aumentata apoptosi delle cellule beta
- Interferenza sul trasporto intracellulare del glucosio
- Ridotta attività mitocondriale
- Compromissione della soppressione della glicogenolisi insulino-mediata
- Insulino-resistenza indotta dalla ipertrigliceridemia



Diagnosi del PTDM

premessa

In caso di patologia epatica, specialmente se terminale (cirrosi scompensata):

il valore di emoglobina glicata (HbA1c) non è un indicatore affidabile del controllo glicemico.

La condizione epatica altera il metabolismo e la durata dei globuli rossi, portando a misurazioni inaccurate, spesso **falsamente basse**.

- Aumento turnover dei globuli rossi
- Anemia: L'anemia, comune nei pazienti con patologia epatica terminale, può causare risultati falsamente bassi
- Alterazioni del metabolismo: l'HbA1c non riflette accuratamente queste fluttuazioni acute o la complessità di un diabete «particolare»

DIABETE: ci vuole Fegato

Diagnosi del PTDM

Stessi criteri ADA per
qualsiasi forma di
diabete

Ci vuole fegato!

sabato, 29 novembre 2025

Cagliari Caesar's Hotel

PTDM (come?)

BGM

- Immediato post trapianto
- Nelle fasi successive maggiormente sensibile pomeriggio/serata
 - Capillare da confermare con plasmatica

FPG

- Sensibilità bassa nei primi mesi
- Più affidabile dopo tre mesi

HbA1c

- Evidenti limiti già discussi
- In ogni caso rarissimi falsi positivi
- Da utilizzarsi non prima di tre mesi e forse non prima di un anno

OGTT

- Maggiore sensibilità rispetto ad FPG e HbA1c
- Non prima di 3 mesi dal trapianto

Shabir S, et al. *Tranplant Int* 26: 315-321, 2013
Eide IA, et al. *Tranplantation* 99: 629-635, 2015
Kurnikowski A, et al. *Am J Transplant* 22: 2880-2891, 2022
Sharif A, et al. *Am J Transplant* 14: 1992-2000, 2014

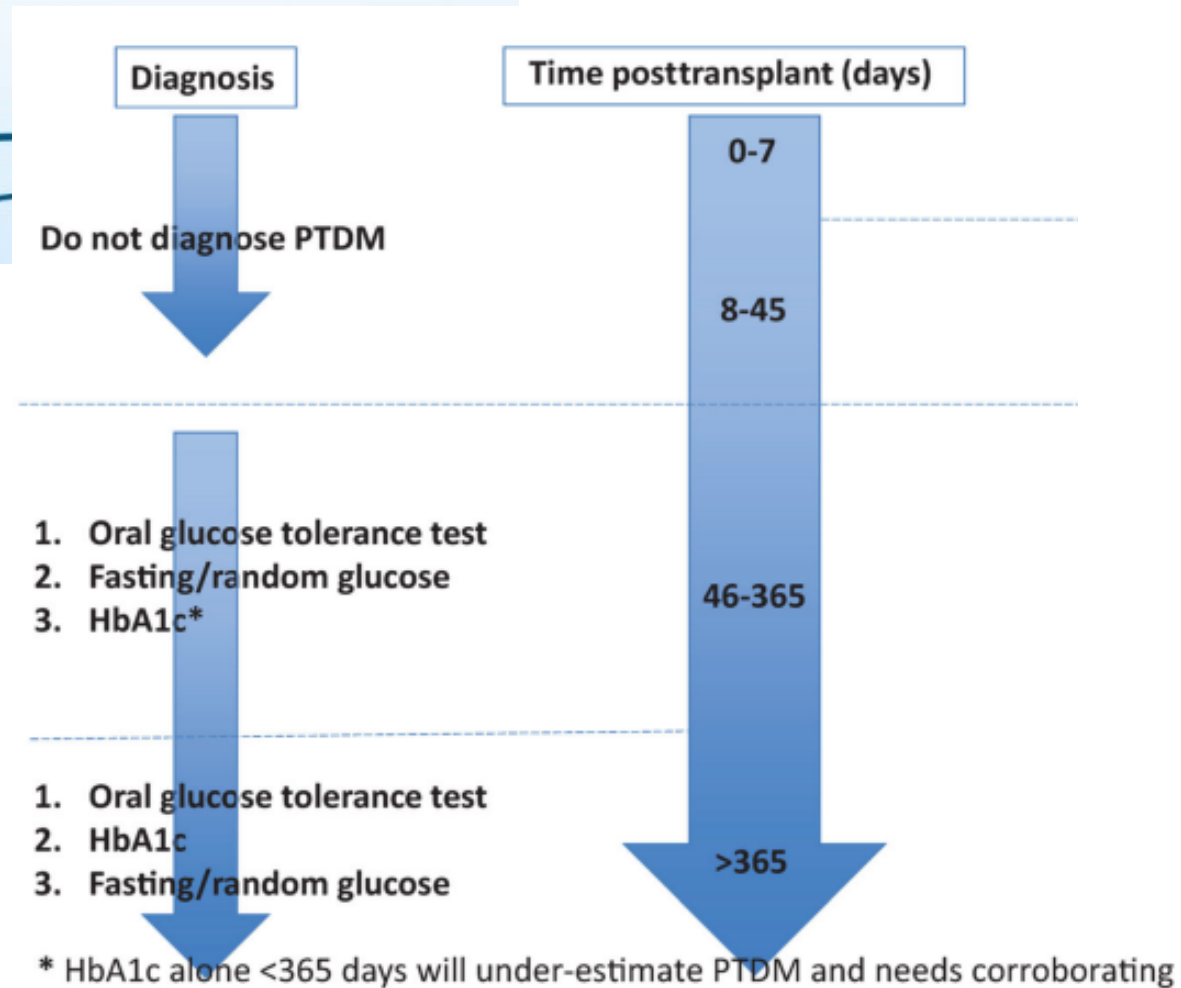


Figure 1.

Flowchart highlighting updated diagnostic and management framework for posttransplantation diabetes mellitus.



Terapia del P (liver) TDM

Ospedalizzazione e fase precoce
(fino a completa stabilizzazione del quadro clinico e della terapia cortisonica)

estrema maneggevolezza



Insulina

nessuna interferenza
con i farmaci immunosoppressori
degradazione proteolitica ad opera della insulinas

unico farmaco in grado di contenere i picchi iperglicemici steroide indotti

monitoraggio glicemico intensivo



Terapia del P (liver) TDM

dopo la stabilizzazione

metformina

nessuna interferenza con i farmaci immunosoppressori

non metabolizzata ed escreta totalmente per via renale

controindicazioni in linea con le raccomandazioni generali

pioglitazone

nessuna interferenza con gli inibitori delle calcineurine

substrato di >>> CYP2C8 e <CYP3A4 (fegato) ma non ne influenza l'attività

Particolarmente raccomandati nei soggetti con cirrosi metabolica pre trapianto e in coloro a particolare rischio di steatosi post trapianto



Grancini V, et al. Front. Endocrinol.16: 1-10, 2025

Lucey MR, et al. Liver Transpl 19: 3-26, 2013

Nowak SN, et al. J Clin Pharmac. 42 (12): 1299-1302, 2002

Luther P, et al. Am J Transplant. 4 (12): 2135-2138



Terapia del P (liver) TDM

farmaci di nuova generazione

inibitori DPP-IV



eliminazione renale
(linagliptin biliare)

potrebbero debolmente
inibire alcune proteine
(CYP3A4 e ABCB1)
espresse nel fegato, senza
tuttavia evidenti ricadute
metaboliche

agonisti recettore GLP-1



degradazione proteolitica
eliminazione renale

SGLT2 inibitori



Glucuronidazione a livello epatico

Il metabolismo tramite citocromi
minimo
(canaglifozin inibisce debolmente
CYP3A4 e ABCB1 con possibile
maggiore esposizione a farmaci
immunosoppressori)



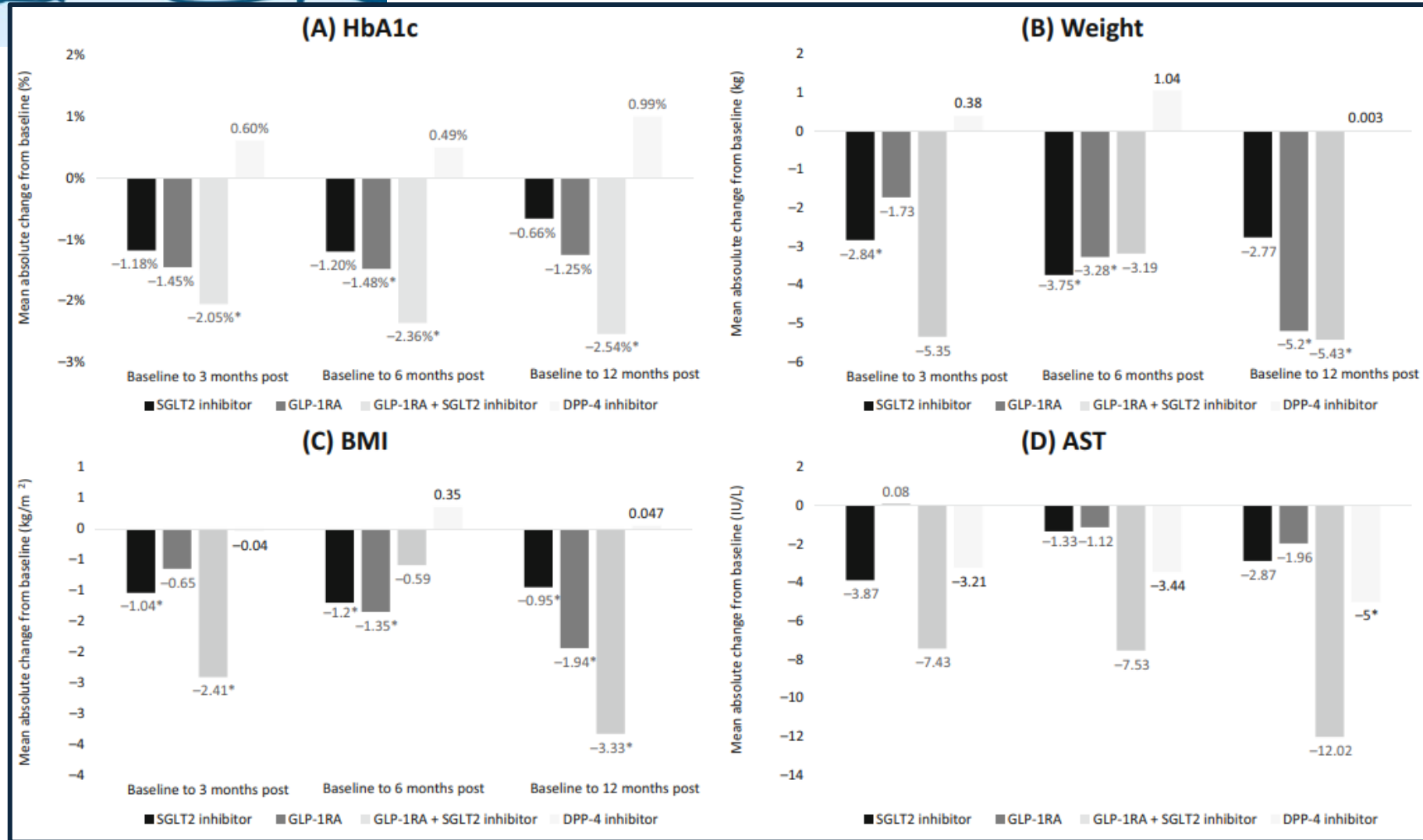
Terapia del P (liver) TDM

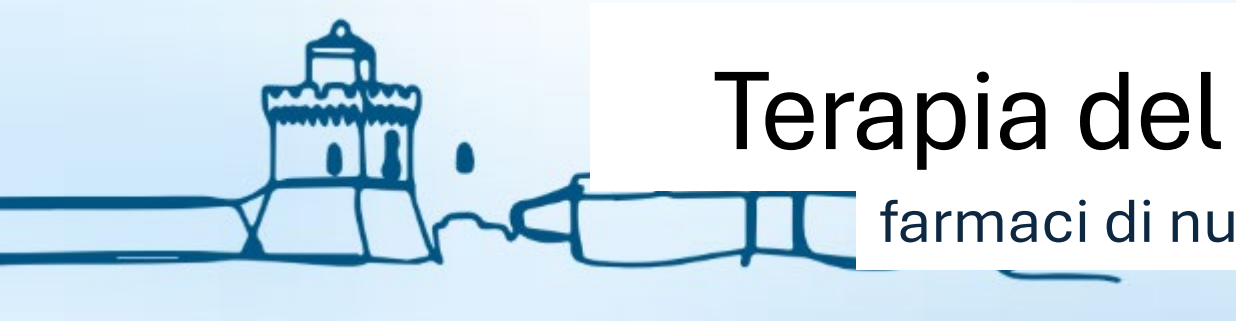
farmaci di nuova generazione

Singh, P et al (73) 2019	Largest single centre experience of dulaglutide for management of diabetes mellitus in solid organ transplant recipients.	63 total, 11 liver	Retrospective cohort	USA	12 month mean of paired difference for weight 4.01 Kgs (p value < 0.001) Well tolerated in post-transplant population. No severe hypoglycaemic events and <3% incidence of GI side effects. 3% patients- non-severe hypoglycaemic event .Other 3% patients - GI manifestations (nausea, vomiting, diarrhoea abdominal pain). No increase in the incidence of pancreatitis, gallstones or thyroid cancer. One patient - post-transplant lymphoproliferative disorder.
Thangevelu, T; et al (74) 2021	A retrospective study of glucagon like peptide 1 receptor agonists for the management of diabetes after transplantation	19 total, 7 liver	Retrospective cohort	USA	1.86 Kg CI (-7.79, -1.93) 12 month weight reduction amongst all transplant cohorts (36% of which were liver). 5 patients – nausea, 3 patients – discontinued for GI side effects, 2 patients – discontinued for cost reasons No incidence of severe hypoglycaemia, pancreatitis or malignancy.
Sweiss et al (75) 2022	Single-centre Evaluation of Safety & Efficacy of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists in Solid Organ Transplantation	118 total, 23 liver, 3 kidney-liver	Retrospective cohort	USA	12 month Loss of mean 0.2 kg (SD16) p<0.001, stroke (n=1), heart failure (n=3), 12 patients (10%) - nausea or vomiting, 4 patients (3.4%) - diarrhoea, 5 patients (4.2%) - pancreatitis, 9 patients (7.1%) - at least one hypoglycaemic event. 2 patients had confirmed discontinuation due to adverse effects. Three patients (2.5%) were readmitted during the evaluation period for rejection, 1 (1%) for graft dysfunction, and 1 (1%) for transaminitis. (outcomes not stratified on type of organ transplant. n=118 total)

Terapia del P (liver) TDM

farmaci di nuova generazione





Terapia del P (liver) TDM

farmaci di nuova generazione

TABLE 3 Changes in clinical parameters from baseline (mean [95% confidence interval]) at 3, 6 and 12 months following initiation of a novel antidiabetic agent with GLP-1RAs, SGLT2 inhibitors, combination therapy, or with DPP-4 inhibitors.

	3 months	6 months	12 months
HbA1c (%)			
SGLT2 inhibitors	−1.2 [−2.4, 0.041], <i>p</i> = 0.058	−1.1 [−2.8, 0.46], <i>p</i> = 0.16	−0.66 [−2, 0.67], <i>p</i> = 0.32
GLP-1RAs	−1.4 [−2.9, 0.034], <i>p</i> = 0.055	−1.5 [−2.8, −0.14], <i>p</i> = 0.031*	−1.2 [−3.4, 0.97], <i>p</i> = 0.27
Combination ^a	−2.1 [−3.8, −0.37], <i>p</i> = 0.019*	−2.4 [−3.9, −0.86], <i>p</i> = 0.0033*	−2.6 [−4.7, −0.5], <i>p</i> = 0.017*
DPP-4 inhibitors	0.52 [−1.2, 2.2], <i>p</i> = 0.55	0.45 [−1.4, 2.3], <i>p</i> = 0.62	0.98 [−0.55, 2.5], <i>p</i> = 0.2
Weight (kg)			
SGLT2 inhibitors	−2.9 [−5.1, −0.66], <i>p</i> = 0.011*	−3.7 [−5.6, −1.9], <i>p</i> = 0.0001*	−2.8 [−4.4, −1.1], <i>p</i> = 0.0009*
GLP-1RAs	−1.7 [−4, 0.51], <i>p</i> = 0.13	−3.3 [−5.6, −0.97], <i>p</i> = 0.0053*	−5.2 [−7.4, −3], <i>p</i> = 0.0001*
Combination ^a	−5.4 [−11, 0.54], <i>p</i> = 0.075	−3.2 [−7.7, 1.3], <i>p</i> = 0.16	−5.4 [−9.7, −1.1], <i>p</i> = 0.013*
DPP-4 inhibitors	0.38 [−2.1, 2.9], <i>p</i> = 0.77	1 [−1.4, 3.5], <i>p</i> = 0.42	−0.047 [−2.8, 2.7], <i>p</i> = 0.97



Terapia del P (liver) TDM

farmaci di nuova generazione

TABLE 2 Mean changes in cardiometabolic risk factors and liver stiffness in liver transplant recipients with post-transplant diabetes mellitus during GLP-1 receptor agonist treatment.

Study outcome	Follow-up visit (months)	LSM (95% CI)	p-value
Weight (kg)	6	-1.9 (-2.8; -0.9)	<0.001
	12	-2.1 (-3.1; -1.0)	
	18	-3.0 (-4.1; 2.0)	
Waist circumference (cm)	6	-2.1 (-3.5; -0.8)	<0.001
	12	-2.2 (-3.7; -0.7)	
	18	-4.6 (-6.1; -3.1)	
Total cholesterol (mg/dL)	6	-6.3 (-12.5; -0.2)	0.01
	12	-5.8 (-12.3; 0.6)	
	18	-11.2 (-18.0; -4.4)	
LDL cholesterol (mg/dL)	6	-7.9 (-14.0; -1.9)	0.009
	12	-7.2 (-13.6; -0.8)	
	18	-10.7 (-17.4; -3.9)	
HDL cholesterol (mg/dL)	6	0.5 (-2.2; 3.3)	0.48
	12	-1.7 (-4.6; 1.2)	

(Continued)

TABLE 2 Continued

Study outcome	Follow-up visit (months)	LSM (95% CI)	p-value
Triglycerides (mg/dL)	18	-0.6 (-3.6; 2.5)	0.51
	6	-2.6 (-17.2; 11.9)	
	12	7.9 (-7.4; 23.3)	
Fasting glycemia (mg/dL)	18	-3.1 (-19.2; 12.9)	<0.001
	6	-19.8 (-27.9; -11.7)	
	12	-14.0 (-22.7; -5.3)	
Liver stiffness (kpa)	18	-17.6 (-26.7; -8.5)	0.03
	6	-0.6 (-1.1; -1.0)	
	12	-0.5 (-1.1; 0.1)	
Fat Mass (%)	18	0.1 (-0.4; 0.6)	0.81
	6	0.5 (-1.4; 2.5)	
	12	0.9 (-1.2; 3.1)	
Fat Free Mass (Kg)	18	0.1 (-2.0; 2.2)	0.30
	6	-0.5 (-2.2; 1.1)	
	12	-1.2 (-3.1; 0.6)	
	18	0.6 (-1.2; 2.4)	

CI, Confidence intervals; HDL, High density lipoprotein; LDL, Low density lipoprotein; LSM, Least squares means; OLT, Orthotopic liver transplantation.

	Post-transplant diabetes	Lipids	Blood pressure	GFR	Proteinuria	Weight gain
Corticosteroids*	Increased	Increased	Increased	..	..	Greatly increased
Tacrolimus*	Increased	Slightly increased	Increased	Slightly decreased	..	..
Ciclosporin*	Slightly increased	Increased	Greatly increased	Slightly decreased	..	..
mTORi*	Slightly increased	Greatly increased	..	..	Slightly increased	..
Mycophenolic acid*	..	..	..	..	..	..
Azathioprine*	..	..	..	..	..	..
Belatacept*	Slightly decreased?	Slightly decreased?	Slightly decreased?	..	..	..
Basiliximab†	Slightly increased?	..	..	..	..	..
Monoclonals†	..	..	..	..	..	..

GFR=estimated glomerular filtration rate. *Maintenance immunosuppression. †Induction therapy. ? indicates insufficient evidence.

Table 2: Cardiometabolic risk profile of immunosuppression

Ipercolesterolemia e PTDM

Sharif A, et al. Lancet Diabetes Endocrinol. 4 (4): 337-349, 2016

Terapia della dislipidemia nel PT

Statine: - efficaci e con un buon profilo di sicurezza
- potenziale interazione tra ciclosporina (meno con altri immunosoppressori) e simvastatina e atorvastatina (stessa via metabolica -CYP3A4)
- rosuvastatina e fluvastatina: metabolizzate da isoforme diverse di citocromo (CYP2C9), con meno rischi di interazioni farmacologiche

Ezetimibe: scarse evidenze ma.... non somministrare in associazione a ciclosporina (la concentrazione di ezetimibe può aumentare fino a 10 volte).

Fenofibrato: può - ridurre i livelli ematici di ciclosporina
- aumentare il rischio di tossicità muscolare (soprattutto se somministrati in associazione a statine)
- ridurre la funzionalità renale

DIABETE:

**ci vuole
Fegato**



**Il caso di
Gino**



sabato, 29 novembre 2025

Cagliari Caesar's Hotel

Il caso di Gino

- Gino nasce nel 1972
- Nel 2005 gli viene diagnosticata una cirrosi epatica criptogenetica rapidamente progressiva
- Nel 2008 viene sottoposto a trapianto epatico
- Cortisone ad alte dosi e diabete persistente anche dopo la sospensione degli steroidi
- Compenso ottimo senza terapia farmacologica....tanto da far pensare ad una remissione
- Nel 2018, senza cambiamenti nella sua terapia antirigetto (tacrolimo), si manifesta un importante scompenso glicemico, rapido e sintomatico
- Troppe cose «non tornano»: fenotipo, ottimo stile di vita, grande sportivo. E gli dosiamo gli anticorpi:

GADA > 2000 (v.n. <10)

Gino ha il diabete tipo 1 autoimmune

DIABETE: ci vuole Fegato

Ci vuole fegato!

- *ad inquadrare il PTDM*
- *a diagnosticare il PTDM*
- *a trattare il PTDM*
- *a pensare che può essere anche un diabete autoimmune*

...Quanta strada nei tuoi sandali/quanta ne avrà fatta Bartali
Paolo Conte

sabato, 29 novembre 2025

Cagliari Caesar's Hotel