

# Inibitori del cotrasportatore sodio-glucosio di tipo 2 in pazienti sottoposti a trapianto renale

Aris Tsalouchos

Azienda Usl Toscana Centro, S.O.C. Nefrologia e Dialisi, Firenze II, Ospedale Santa Maria Annunziata, Bagno a Ripoli, Firenze - Italy

## Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors in kidney transplant recipients

Several recent randomized controlled trials (RCTs) have demonstrated the broad clinical application of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors (SGLT2i) in improving kidney and cardiovascular outcomes in patients with native kidney disease. In January 2023, dapagliflozin became the first SGLT2 inhibitor approved by the Italian Medicines Agency (AIFA) for the treatment of chronic kidney disease (CKD) regardless of diabetic status. However, although these agents have received considerable praise for their cardiovascular and nephroprotective effects among patients with native kidney disease, the safety and efficacy of SGLT2i in the kidney transplant setting are not well-known as safety concerns have led to the exclusion of transplant recipients from all large RCTs. This review will discuss the known mechanisms employed by SGLT2i to provide their beneficial effects and the potential benefits and risks of these agents in the context of kidney transplantation and finally it will examine the current findings of published literature about the use of SGLT2i in kidney transplant recipients and propose potential directions for future research.

**Keywords:** Kidney outcomes, Kidney transplantation, SGLT2 inhibitors

## Introduzione

I pazienti sottoposti a trapianto di rene (KTR) godono di una migliore qualità di vita e di una maggiore sopravvivenza a lungo termine rispetto a coloro che sono in lista d'attesa attiva per il trapianto di rene o che si sottopongono a trattamenti di dialisi intermittente (emodialisi o dialisi peritoneale) (1-4). Tuttavia, sebbene i progressi nell'ambito trapiantologico abbiano migliorato la sopravvivenza dei KTR e dell'allograft nel corso degli anni, le principali cause di mortalità sono rimaste le malattie cardiovascolari e le infezioni, nel periodo post-trapianto sia precoce che tardivo (5-7). In questo contesto, il diabete mellito di tipo 2 (DM2) continua a rappresentare un importante fattore di rischio per i KTR poiché aumenta la probabilità di sviluppare eventi cardiovascolari maggiori (MACE), complicanze infettive, perdita dell'allograft e, in definitiva, mortalità precoce (8-10). Il DM2, oltre a essere la principale causa di End Stage Kidney Disease (ESKD), rappresenta la

malattia renale di base per la maggioranza dei pazienti in lista d'attesa per il trapianto e per circa il 30% di tutti i KTR. Inoltre, molti dei farmaci immunosoppressori antirigetto predispongono i KTR alla resistenza insulinica e alla disfunzione delle cellule beta, favorendo così lo sviluppo del Diabete Mellito Post-Trapianto (PTDM) (6,8). PTDM è un'espressione adottata nel 2014 e viene utilizzata per descrivere il DM2 di recente insorgenza nel post-trapianto, condizione che si verifica nel 10-40% dei KTR (8,11).

Negli ultimi 20 anni, gli agenti inibitori del sistema renina-angiotensina-aldosterone (ACEi/ARB) hanno rappresentato l'unico trattamento disponibile nel nostro "arsenale" per la gestione del DM2 con proteinuria sia nei pazienti con nefropatia diabetica dei reni nativi sia nei KTR (12-14). Recentemente, gli inibitori del cotrasportatore di sodio-glucosio 2 (SGLT2i) sono emersi come una nuova classe di terapia che offre benefici sia per gli esiti cardiovascolari che per quelli renali. Questi benefici si manifestano sia nei pazienti con malattia renale diabetica dei reni nativi sia in quelli con malattia renale cronica proteinurica non diabetica sia infine nei casi di scompenso cardiaco cronico (SCC) (12-20).

In questo contesto, è probabile che gli SGLT2i possano risultare particolarmente vantaggiosi anche per i KTR con DM2 e proteinuria in assenza di DM2 o SCC, al fine di migliorare la longevità dell'allograft e di ridurre il rischio cardiovascolare. Tuttavia, la terapia con SGLT2i potrebbe essere complicata da diversi fattori nei KTR che possono limitarne

**Received:** June 19, 2023

**Accepted:** October 31, 2023

**Published online:** November 23, 2023

## Indirizzo per la corrispondenza:

Aris Tsalouchos

Azienda Usl Toscana Centro

Ospedale Santa Maria Annunziata,

50015 Bagno a Ripoli (FI) - Italy

aris.tsalouchos@gmail.com



l'efficacia o esporre i pazienti a rischi ingiustificati. Riflettendo su tali preoccupazioni, tutti i grandi trial randomizzati controllati (RCT) che hanno esaminato la sicurezza e l'efficacia degli SGLT2i hanno escluso dall'arruolamento i KTR (17,21,22). Di conseguenza, nonostante il loro potenziale terapeutico, vi è una carenza di prove riguardo all'uso degli SGLT2i nei KTR. In modo specifico, attualmente non sono disponibili dati sugli esiti a lungo termine riguardanti la mortalità complessiva e quella correlata alle malattie cardiovascolari, così come la sopravvivenza dell'allograft. Le poche evidenze disponibili si concentrano solamente sugli esiti a breve termine e variano drasticamente per quanto riguarda la progettazione dello studio, le caratteristiche della popolazione, la durata del follow-up e gli esiti misurati, rendendo così difficile il confronto tra gli studi e, di conseguenza, la formulazione di conclusioni significative (23-31).

In questa revisione, verranno esaminati i meccanismi proposti attraverso i quali gli SGLT2i esercitano i loro effetti cardio- e nefroprotettivi, oltre ai potenziali benefici e alle preoccupazioni legate a tali farmaci nel contesto del trapianto di rene. Infine, saranno discussi i risultati della letteratura finora pubblicata sull'uso degli SGLT2i nei KTR e saranno proposte possibili direzioni per la ricerca futura.

## **Meccanismi proposti dell'efficacia degli SGLT2i e potenziali benefici nei riceventi di trapianto di rene**

### ***Feedback tubuloglomerulare e riduzione della pressione intraglomerulare***

Gli SGLT2i bloccano l'assorbimento di sodio e glucosio attraverso il SGLT2 nel primo segmento del tubulo renale prossimale, il che aumenta il carico di sodio, cloruro e glucosio che raggiunge il tubulo distale (32). Ne deriva un aumento dell'attivazione del feedback tubuloglomerulare grazie al rilevamento del cloruro da parte della macula densa, provocando così la vasocostrizione delle arteriole afferenti e una conseguente riduzione della pressione intraglomerulare. Grazie alla riduzione della pressione intraglomerulare, gli SGLT2i riducono lo stress fisico sulla membrana glomerulare, l'albuminuria e la richiesta di ossigeno per il riassorbimento tubulare (33). La riduzione della pressione intraglomerulare si manifesta con una riduzione acuta dell'eGFR di circa 5 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> nelle prime settimane di terapia, prima di ritornare al valore basale e di stabilizzarsi nel tempo (17,21,34).

La presenza di proteinuria post-trapianto, sia selettiva che non selettiva, è molto comune e rappresenta un importante fattore di rischio indipendente per la disfunzione e la perdita precoce dell'allograft, i MACE, il PTDM e la mortalità per tutte le cause (35,36). Prima dell'introduzione degli SGLT2i, gli ACEi/ARB hanno rappresentato l'unica opzione terapeutica disponibile per contrastare l'albuminuria, agendo mediante la vasodilatazione delle arteriole efferenti al fine di ridurre la pressione intraglomerulare. Sebbene gli ACEi/ARB abbiano mostrato buoni risultati nella popolazione non trapiantata,

l'efficacia di questi farmaci nei KTR non è stata altrettanto chiara. La maggior parte degli studi clinici ha dimostrato che, sebbene gli ACEi/ARB spesso riducano la proteinuria e l'iperfiltrazione glomerulare, non conferiscono lo stesso beneficio alla funzione renale o alla sopravvivenza dell'allograft (35,37). Pertanto, gli SGLT2i potrebbero rappresentare un'alternativa più efficace nei KTR. Oltre a ridurre la proteinuria e l'iperfiltrazione glomerulare, con conseguente diminuzione della richiesta metabolica per il riassorbimento tubulare e il consumo di ossigeno successivo (33), come verrà spiegato nel paragrafo successivo, gli SGLT2i possono avere effetti benefici positivi diretti sul metabolismo cellulare. La riduzione del carico di lavoro derivante potrebbe svolgere un ruolo importante nel preservare la funzione tubulare e l'eGFR, rappresentando così un beneficio unico per i KTR, soprattutto nei casi di trapianto da donatore cadavere e di ritardata ripresa della funzione renale nella fase precoce post-trapianto (DGF), in cui l'ischemia tubulare è frequente e dannosa per la longevità dell'allograft.

### ***La glicosuria e il suo impatto metabolico***

L'azione degli SGLT2i, che induce la glicosuria attraverso il blocco del riassorbimento del glucosio tramite SGLT2, ha un effetto antiperglicemico limitato sia dall'assorbimento più distale del glucosio nel tubulo prossimale sia da altri meccanismi metabolici di controregolazione che rimangono intatti (33).

In un RCT, empagliflozin ha ridotto l'emoglobina glicata (HbA1c) dello 0,7% nei pazienti con eGFR > 60 mL/min/1,73m<sup>2</sup> (38). Allo stesso modo, dapagliflozin ha ridotto l'HbA1c solo dello 0,3%-0,4% nei pazienti con un eGFR > 45 e ≤ 60 mL/min/1,73m<sup>2</sup> (39). La riduzione minima dell'HbA1c dimostrata in questi studi sottolinea che gli effetti antiperglicemici degli SGLT2i non contribuiscono in modo significativo alla nefroprotezione dimostrata nei pazienti con CKD avanzata. Nei KTR trattati con empagliflozin, la percentuale di riduzione dell'HbA1c diminuiva con la perdita progressiva dell'eGFR, in linea con la diminuzione della glicosuria delle 24 ore (25).

Tuttavia, la glicosuria indotta dagli SGLT2i può determinare altre alterazioni metaboliche benefiche, tra cui il passaggio dall'utilizzo di carboidrati al metabolismo dei lipidi come substrato energetico (33). Questo cambiamento nell'utilizzo dei substrati porta alla riduzione del grasso viscerale e sottocutaneo e, di conseguenza, al calo del peso corporeo. La lipolisi rilascia anche acidi grassi liberi utilizzati dal fegato per generare corpi chetonici, i quali fungono da combustibile più efficiente in termini di ossigeno. Gli SGLT2i riducono pertanto l'attività delle cellule metabolicamente attive, come le cellule epiteliali renali e i cardiomiociti, prevenendo così danni a lungo termine in questi tessuti (40). Infatti, è stato dimostrato che gli SGLT2i aumentano i corpi chetonici nel plasma e questo è stato proposto come possibile meccanismo per il beneficio cardiovascolare (32). Riducendo i livelli di glucosio nel sangue e il peso corporeo, gli SGLT2i possono anche

migliorare la funzionalità delle cellule beta e la sensibilità all'insulina.

Di conseguenza, l'impatto metabolico degli SGLT2i li rende particolarmente interessanti per la popolazione di KTR, che è incline alla disfunzione metabolica e allo sviluppo del PTDM a causa dell'utilizzo di agenti immunosoppressivi. Inoltre, l'aumento del peso corporeo dopo il trapianto e l'obesità sono estremamente comuni e sono associati a un tasso di mortalità e di fallimento del trapianto superiore al 40% (41). Gli SGLT2i potrebbero quindi svolgere un ruolo importante nella prevenzione e nella gestione del DM in ambito trapiantologico, migliorando la funzione metabolica nei KTR, con conseguenti benefici sia per il paziente che per l'allograft.

### ***Natriuresi e controllo della pressione arteriosa***

L'inibizione degli SGLT2 dimostra anche un impatto benefico sulla pressione arteriosa e sullo stato volemico attraverso la diuresi osmotica e la natriuresi nei pazienti con malattia renale nativa (42). Tuttavia, i dati attuali provenienti da studi preclinici e trial clinici indicano che gli SGLT2i aumentano solo transitoriamente l'escrezione urinaria di sodio (43). La spiegazione più plausibile è che l'assorbimento del sodio tramite altri trasportatori distali aumenti dopo l'inibizione del SGLT2, ma al momento non esistono prove sufficienti per confermare tale ipotesi e le cause e le sedi del riassorbimento del sodio dopo l'iniziale effetto natriuretico degli SGLT2i dovranno essere indagate in futuro.

Un recente studio condotto su pazienti con malattia renale nativa ha evidenziato che il trattamento acuto con gli SGLT2i aumenta del 15-20% l'escrezione di sodio, effetto che persisteva dopo 4 settimane di terapia rispetto al valore basale, ma solo in fase postprandiale, in quanto a digiuno l'escrezione urinaria di sodio tornava sovrapponibile ai livelli basali (44).

Inoltre, è importante sottolineare che la combinazione degli SGLT2i con i diuretici dell'ansa potrebbe esercitare effetti sinergici. In un RCT, la monoterapia con empagliflozin in pazienti con DM2 e SCC euvolemico ha provocato un modesto effetto natriuretico, il quale è stato amplificato quando è stato utilizzato in combinazione con un diuretico dell'ansa (45). In modo interessante, nello stesso studio è stato dimostrato che questo effetto natriuretico persisteva per 14 giorni, portando a una riduzione del volume plasmatico. Rispetto al tradizionale diuretico dell'ansa bumetanide, dapagliflozin ha favorito una natriuresi più sostenuta e una successiva riduzione maggiore del volume interstiziale rispetto al volume intravascolare (46). Tutti questi studi indicano che gli SGLT2i agiscono come diuretici non tradizionali e migliorano lo stato volemico senza attivare il sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS) nei pazienti con reni nativi (47).

Oltre al loro effetto sullo stato volemico, gli SGLT2i hanno anche ridotto la pressione arteriosa sistolica di 4-10 mmHg sia nei pazienti ipertesi che nei pazienti normotesi con reni

nativi e DM2 in diversi RCT (48). L'azione antipertensiva degli SGLT2i è probabilmente dovuta a una combinazione di diuresi osmotica, perdita di peso e natriuresi e a un effetto indiretto sul rilascio di ossido nitrico, conseguente a un migliore controllo glicemico (42). In modo molto interessante, una recente metanalisi mirata a valutare gli effetti degli SGLT2i sulla funzione endoteliale e sull'arteriosclerosi nei pazienti con DM2 ha mostrato la capacità degli SGLT2i di migliorare la dilatazione flusso-mediata (FMD), una metodica non invasiva e un indicatore della funzione endoteliale e della rigidità arteriosa (49).

L'ipertensione post-trapianto è molto diffusa e si verifica nel 50-80% dei KTR ed è nota per essere associata a un aumento del rischio di fallimento del trapianto (50). Gli agenti immunosoppressivi, come gli inibitori della calcineurina e gli steroidi, possono indurre ipertensione e danno endoteliale sistemico e, in particolare, a carico dell'allograft attraverso meccanismi multipli. Un migliore controllo della pressione arteriosa, dello stato volemico e, infine, della funzione endoteliale arteriosa grazie all'effetto degli SGLT2i può quindi svolgere un ruolo benefico nei KTR e nell'allograft.

### ***Effetti diuretici ed ematopoietici aggiuntivi***

Date le loro capacità di indurre una diuresi osmotica, gli SGLT2i possono favorire l'escrezione urinaria ed equilibrare i livelli plasmatici di altri substrati ed elettroliti, tra cui l'acido urico e il magnesio (51). In una metanalisi di 62 studi clinici, con dati provenienti da pazienti con reni nativi, gli SGLT2i riducevano e mantenevano bassi i livelli di acido urico (52). Inoltre, un recente RCT ha dimostrato che l'uso di empagliflozin in pazienti con reni nativi, DM2 e SCC stabile ed euvolemico è associato a una diminuzione dell'escrezione renale del magnesio e a un aumento dell'escrezione dell'acido urico (45). Un'altra metanalisi di 18 RCT, che includeva 15.309 pazienti con reni nativi, ha riscontrato che gli SGLT2i aumentavano significativamente i livelli sierici di magnesio rispetto al placebo (53). È importante sottolineare, tuttavia, che gli SGLT2i sembrano non influenzare l'escrezione urinaria del potassio. Un'analisi post-hoc dello studio CANVAS ha mostrato che non vi erano effetti significativi di canagliflozin sui livelli sierici di potassio (14).

L'iperuricemia, l'ipomagnesiemia e l'iperkaliemia sono tutte comuni alterazioni degli elettroliti osservate nei KTR; pertanto, gli SGLT2i potrebbero essere benefici nella gestione di tali disturbi elettrolitici nei pazienti trapiantati (54,55).

È stato dimostrato che l'inibizione del SGLT2 stimola la produzione di eritropoietina. Le analisi post hoc dello studio EMPAREG OUTCOME hanno mostrato che l'aumento dell'ematocrito era associato a una protezione cardiovascolare (56). Tuttavia, non è chiaro se l'aumento dell'ematocrito fosse dovuto a una contrazione del volume o a una risposta eritropoietica primaria. Lo studio DAPA-HF ha svolto un ruolo fondamentale nel far luce su questa questione, poiché l'aumento

dell'ematocrito in DAPA-HF è stato osservato dopo 4 mesi di trattamento (18). Questo dato ha efficacemente escluso l'idea che la risposta dell'ematocrito fosse dovuta a una contrazione del volume. Recentemente, studi sull'uomo hanno ulteriormente dimostrato l'effetto stimolante di empagliflozin e dapagliflozin sulla produzione di eritropoietina nei pazienti con reni nativi (57).

Possibile meccanismo di questo effetto benefico sull'eritropoiesi potrebbe essere l'inibizione dell'epcidina.

In uno studio recente, il trattamento con dapagliflozin ha significativamente ridotto le concentrazioni circolanti di epcidina e ferritina, causando nel contempo un significativo aumento dei livelli dell'inibitore dell'epcidina eritroferone e un aumento transitorio dell'eritropoietina (58). Inoltre, il dapagliflozin ha aumentato i livelli plasmatici di transferrina e l'espressione dei recettori della transferrina 1 e 2 nelle cellule mononucleate del sangue periferico, mentre non vi è stata alcuna variazione nell'espressione del trasportatore cellulare del ferro ferroportina. Il trattamento con dapagliflozin ha anche causato una diminuzione dell'espressione del fattore indotto da ipossia-1a (HIF-1a) nelle cellule mononucleate del sangue periferico, mentre ha aumentato l'espressione del suo inibitore prolil idrossilasi-2 (58).

Si stima che l'anemia si verifichi nel 30-40% dei KTR ed è conosciuto come un comune fattore di rischio per la perdita dell'allograft e la mortalità nei primi 3 anni dopo il trapianto (59,60). L'eziologia dell'anemia nei KTR è spesso multifattoriale e può includere la carenza di ferro, la compromissione della funzione renale, la soppressione del midollo osseo secondaria all'immunosoppressione o alla profilassi antivirale e le infezioni opportunistiche (59). Gli inibitori del SGLT2 potrebbero quindi contribuire a contrastare l'anemia nei KTR e a migliorare gli esiti dell'allograft.

### Le preoccupazioni e i rischi per i riceventi di trapianto di rene

Dal momento che le malattie cardiovascolari e la limitata sopravvivenza dell'allograft rappresentano sfide significative per i KTR, l'inibizione del SGLT2 si presenta come un'opzione terapeutica allettante. Tuttavia, l'uso di questi farmaci in questa popolazione è complicato non solo dal contesto di un singolo rene funzionante e da un'anatomia genitourinaria anomala, ma anche dall'uso concomitante della terapia immunosoppressiva di mantenimento, dall'elevata prevalenza di infezioni virali immunomodulanti e dallo stato immunitario compromesso nel complesso. Il rischio di infezioni è quindi estremamente preoccupante e rimane una delle principali cause di mortalità, soprattutto nel periodo post-trapianto iniziale, quando l'immunosoppressione è al massimo livello (61,62). In particolare, le infezioni delle vie urinarie (IVU) rappresentano la complicanza infettiva più comune tra i KTR, verificandosi fino nel 25% dei casi nel primo anno dopo il trapianto e costituendo fino al 30% delle ospedalizzazioni per

sepsi (63,64). I dati provenienti da studi clinici condotti sulla popolazione non trapiantata hanno evidenziato un aumento del rischio di infezioni genitali micotiche con l'uso degli SGLT2i; inoltre, i dati di sorveglianza post-marketing hanno ulteriormente sollevato la preoccupazione che gli SGLT2i possano predisporre i pazienti a una condizione nota come fascite necrotizzante del perineo, comunemente chiamata gangrena di Fournier (65).

Oltre al rischio di gravi infezioni urogenitali, i dati relativi ai pazienti non trapiantati suggeriscono che gli SGLT2i possono comportare il rischio di chetoacidosi euglicemica, insufficienza renale acuta, ipotensione, amputazione degli arti distali o fratture ossee (12,66-70). Il rischio per molti di questi effetti avversi è già aumentato nella popolazione di KTR. Per esempio, i KTR presentano un rischio significativamente maggiore di chetoacidosi diabetica e sindrome iperosmolare iperglicemica rispetto ai pazienti con DM2 e alla popolazione generale (71). Nonostante siano evitabili, entrambe queste condizioni comportano un rischio considerevole di mortalità se non trattate in modo ottimale (72). Infatti, l'uso della terapia con SGLT2i è evitato in condizioni con un aumentato rischio di chetoacidosi euglicemica, come il DM di tipo 1, e nei casi di patologie acute che portano all'ospedalizzazione, aggiungendo ulteriori motivi di esitazione nell'utilizzo di questi farmaci nei KTR.

Inoltre, i KTR sono esposti a numerosi fattori di rischio per lesioni ischemiche emodinamiche nel periodo immediato e precoce dopo il trapianto, in particolare nei pazienti che ricevono un rene da donatore cadavere. D'altra parte, l'alta prevalenza di malattie cardiovascolari e la terapia a lungo termine con inibitori della calcineurina sono anch'esse importanti contribuenti di lesioni emodinamiche a carico dell'allograft, anche anni dopo il trapianto. In questo contesto, la vasocostrizione dell'arteriola afferente indotta dagli SGLT2i e la conseguente riduzione della pressione intraglomerulare possono contribuire alla formazione di lesioni ischemiche in una popolazione con una capacità già ridotta di autoregolazione sotto l'effetto degli inibitori della calcineurina (17,21,73). Anche se dati recenti suggeriscono che l'uso degli SGLT2i non sia associato a insufficienza renale acuta nei pazienti con reni nativi e DM2, la generalizzazione di questi dati alla popolazione di KTR dovrebbe essere fatta con cautela a causa del loro profilo di rischio unico (69,74). Va anche notato che nel periodo immediato dopo il trapianto, la poliuria è estremamente comune e spesso porta a una deplezione di volume, a insufficienza acuta pre-renale e all'ipotensione. Gli effetti natriuretici e diuretici degli SGLT2i contribuirebbero solo ad aggravare questo problema; pertanto, dovrebbero essere evitati nelle settimane successive all'intervento chirurgico.

Altre preoccupazioni specifiche per il trapianto che dovranno essere affrontate con l'uso degli SGLT2i includono la potenziale riduzione dell'efficacia in presenza di un rene denervato, le possibili interazioni farmacologiche e gli effetti sui livelli di immunosoppressione. Studi sperimentali mostrano che la denervazione renale aumenta i livelli



citoplasmatici di SGLT2 e ne diminuisce l'espressione e l'attività a livello delle membrane cellulari nei reni di ratti con SCC, migliorando così il successivo accumulo di sodio e acqua associato allo SCC e suggerendo il potenziale uso terapeutico della denervazione renale per i pazienti con SCC (75). Inoltre, per questo motivo la denervazione renale ha significativamente attenuato la risposta al dapagliflozin in ratti con SCC (76). Infine, sebbene vengano principalmente metabolizzati tramite O-glucuronidazione, gli SGLT2i vengono anche metabolizzati attraverso la via del CYP3A4, la stessa utilizzata dagli inibitori della calcineurina (77,78).

### Le evidenze attuali nei riceventi di trapianto di rene

Gli studi pubblicati finora nei KTR con DM2 e in terapia con SGLT2i avevano una durata di follow-up inferiore a 1 anno (79,80). Tutti gli studi erano serie di casi e studi di coorte e solo 1 era uno studio RCT condotto da Halden et al. (25), che includeva 22 pazienti sia nel gruppo di trattamento che nel gruppo di controllo con placebo. A causa dei limiti nel periodo di follow-up, questi studi si sono concentrati principalmente sugli esiti a breve termine, come il controllo della glicemia, la riduzione del peso corporeo, l'eGFR e le variazioni della pressione sanguigna, oltre che su dati che riguardano la sicurezza. La maggior parte dei pazienti che hanno iniziato la terapia con SGLT2i aveva una funzione renale stabile (eGFR > 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) e il periodo medio trascorso dal trapianto all'inizio della terapia con SGLT2i variava da 3 a 20 anni (79,80). Uno studio condotto da Song et al. (30) ha cercato di valutare la sicurezza e l'efficacia degli SGLT2i nel primo anno dopo il trapianto, quando si presume che il rischio di danno renale e di infezioni delle vie urinarie sia più elevato a causa della funzione instabile del trapianto e della terapia immunosoppressiva più potente. Il tempo medio trascorso dal trapianto all'inizio della terapia con SGLT2i in questo studio è stato di 319,5 giorni. Rimane da esplorare l'effetto a lungo termine sulla funzione cronica dell'allograft, sulla morbilità e sulla mortalità cardiovascolare, nonché sulla sopravvivenza del trapianto e del paziente.

Come descritto in precedenza, una riduzione acuta dell'eGFR dopo l'inizio della terapia, seguita da una stabilizzazione, è coerente con una risposta emodinamica indotta dal feedback tubuloglomerulare. È quindi logico supporre che, se questa "caduta" precoce dell'eGFR è presente nei KTR, allora è probabile che si verifichino gli stessi benefici della riduzione dell'iperfiltrazione glomerulare a lungo termine. Halden et al. (25) e Schwaiger et al. (28) hanno dimostrato che questa risposta precoce dell'eGFR è presente nei KTR. La media dell'eGFR riportata da Schwaiger et al. (28) è diminuita da un valore iniziale di 54,0 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> a 45,6 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> dopo 4 settimane ( $\Delta$  - 8,4 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>; p = 0,01) e successivamente è migliorata arrivando a 53,5 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> entro il dodicesimo mese ( $\Delta$  - 0,5 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>; p = 0,93, rispetto al valore iniziale) nei KTR con empagliflozin. Allo

stesso modo, Halden et al. (25) hanno riportato una significativa riduzione dell'eGFR (- 4 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) 8 settimane dopo l'inizio della terapia con SGLT2i rispetto al placebo (p < 0,05), ma non alla settimana 24 ( $\Delta$  0 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>; p = 0,61). La presenza di questa "caduta" dell'eGFR è particolarmente interessante considerando che il rene trapiantato è essenzialmente denervato e, quindi, non risponde all'attività simpatica che potrebbe attenuare una risposta emodinamica. Ciò suggerisce che gli SGLT2i possano essere più efficaci nel preservare la funzione dell'allograft rispetto all'inibizione dell'ACE, che agisce in parte riducendo l'attività simpatica renale. È importante notare che gli studi con esiti migliori a livello renale (DAPA-CKD ed EMPA-KIDNEY) condotti su pazienti non trapiantati sono stati effettuati in combinazione con la terapia ACEi/ARB; tuttavia, il blocco del RAAS non è stato costantemente riportato negli studi sui KTR. Inoltre, la diminuzione iniziale dell'eGFR osservata in questi studi è rassicurante perché suggerisce che gli SGLT2i agiscono in modo simile nei KTR come nella popolazione non trapiantata e che probabilmente mostreranno benefici cardiorenali simili con un follow-up più lungo. Kwon et al. (81) hanno valutato l'efficacia e la sicurezza di dapagliflozin sulla microalbuminuria in 67 pazienti con DM che hanno ricevuto un trapianto di rene (mediana di 42 mesi dopo il trapianto). Ventidue pazienti avevano PTDM e 4 pazienti avevano DM di tipo 1. Il rapporto albumina/creatina urinaria (UACR) è diminuito rispetto al valore iniziale (118,9 ± 231,0 mcg/mg) a 6 mesi (82,7 ± 152,1 mcg/mg; p = 0,003) e a 12 mesi (36,1 ± 137,3 mcg/mg; p = 0,109); tuttavia, non si è osservata una variazione significativa della creatinina sierica dal valore iniziale a 1 o a 12 mesi. Nello stesso modo, altri studi non hanno mostrato una differenza significativa nei risultati renali come eGFR, creatinina sierica e proteinuria a causa del limitato periodo di follow-up (79,80).

In linea con la letteratura sulla popolazione non trapiantata, l'uso degli SGLT2i nei KTR è associato a una modesta riduzione dell'HbA1c. Una recente metanalisi ha rilevato che, in 8 studi con 132 partecipanti, l'uso di SGLT2i ha abbassato la media dell'HbA1c dello 0,57% rispetto al valore di partenza (95% CI: 0,97-0,16; p = 0,006, I<sup>2</sup> = 85,2%) (80). Le riduzioni più significative della media dell'HbA1c (0,8-1,9%) sono state osservate negli studi con un valore di partenza più elevato dell'HbA1c (23,24,27,29).

La terapia con SGLT2i ha anche dimostrato una costante riduzione del peso corporeo in tutti gli studi. Negli 88 studi inclusi nella metanalisi condotta da Chewcharat et al. (80), l'uso degli SGLT2i è stato associato a una significativa diminuzione sia dell'indice di massa corporea che del peso corporeo a 6 mesi, con una differenza media di peso di - 0,8 kg/m<sup>2</sup> (p = 0,007) e di - 2,49 kg (p = 0,003), rispettivamente. Dal momento che la riduzione del peso corporeo indotta dagli SGLT2i può essere conseguenza di natriuresi e perdita di acqua corporea totale o di glicosuria e perdita calorica, alcuni studi sono andati oltre per delineare la causa della riduzione del peso corporeo. Halden et al. (25) hanno dimostrato che

non vi era alcuna differenza nella massa grassa con l'uso degli SGLT2i, misurata mediante una tecnica DXA (Dual-energy X-ray absorptiometry) modificata. Inoltre, Schwaiger et al. (28) hanno dimostrato una significativa riduzione dell'acqua corporea totale, misurata tramite bioimpedenza. Ulteriori studi con un follow-up più lungo contribuiranno a delineare ulteriormente il ruolo degli SGLT2i nella riduzione dell'acqua corporea totale e della massa grassa.

Sebbene non sia stata dimostrata la sua significatività statistica, la maggior parte degli studi ha evidenziato una tendenza a ridurre la pressione arteriosa rispetto al basale (80). I risultati non significativi sono probabilmente più il riflesso delle dimensioni ridotte degli studi, dei limiti qualitativi del disegno dei vari studi e della potenza insufficiente per rilevare una differenza statisticamente significativa. È probabile che nel futuro ampi RCT dimostreranno una modesta riduzione della pressione arteriosa simile a quella osservata nei pazienti non trapiantati.

Solo 3 studi hanno riportato variazioni nei livelli di acido urico nel siero (25,26,28). Nell'unico RCT, Halden et al. (25) hanno dimostrato che il trattamento con empagliflozin è stato associato a una significativa riduzione mediana del livello di acido urico nel siero di - 0,89 mg/dL ( $p < 0,001$ ) a 6 mesi rispetto al placebo. Schwaiger et al. (28) hanno riportato anche una significativa riduzione dell'acido urico nel siero di - 1,5 mg/dL a 4 settimane rispetto al basale ( $p = 0,03$ ), anche se questo effetto non è risultato statisticamente significativo a 12 mesi ( $p = 0,08$ ), forse a causa della perdita di pazienti durante lo studio. Mahling et al. (26) hanno mostrato in modo simile una riduzione dello 0,2% del livello di acido urico nel siero. Inoltre, in 3 studi è stato osservato un aumento dell'ematocrito coerente con gli studi non di trapianto (25-27).

L'effetto avverso più comune riportato negli studi disponibili nei KTR è l'IVU, corrispondente a un tasso cumulativo di eventi dell'11,5%, in linea con le precedenti incidenze segnalate di IVU tra i KTR (74,75). Inoltre, sono stati segnalati due casi di infezioni micotiche genitali, uno da Halden et al. (25) e uno da Song et al. (30). Non sono stati segnalati casi di gangrena di Fournier. Tuttavia, è importante notare che molti studi hanno riportato anche alti tassi di drop-out a causa delle IVU, che non sono stati inclusi nel tasso di eventi menzionato sopra. Dovrebbe essere anche riconosciuto che molti di questi studi hanno escluso i KTR con una storia precedente di IVU ricorrenti o una storia di IVU nei sei mesi precedenti all'inizio del trattamento con SGLT2i (25,26,29). Inoltre, tutti gli studi effettuati, a eccezione di Song et al. (30), hanno valutato KTR per cui erano passati molti anni dal trapianto e quindi a minor rischio di complicanze infettive. Pertanto, il rischio di infezione urogenitale rappresenta ancora una sfida significativa per l'utilizzo di SGLT2i nei KTR.

In nessuno degli studi eseguiti sono stati segnalati episodi di rigetto né interazioni con i farmaci immunosoppressori (79,80). Allo stesso modo, non sono stati riportati casi di chetoacidosi diabetica (79,80).

## Conclusioni, raccomandazioni e prospettive future

In recenti e robusti studi RCT, gli SGLT2i hanno dimostrato di ridurre in modo significativo gli esiti avversi sia renali che cardiovascolari nei pazienti affetti da malattia renale diabetica, malattia renale proteinurica non diabetica e insufficienza cardiaca con frazione di eiezione ridotta, con o senza la presenza di diabete. Sebbene i potenziali benefici cardiorenali della terapia con SGLT2i non siano ancora stati confermati nei KTR, esistono prove rassicuranti di una fisiologica diminuzione dell'eGFR coerente con una risposta emodinamica adeguata e una riduzione dell'iperfiltrazione che rimane intatta nei KTR e che probabilmente si traduce in benefici a lungo termine. La frequenza degli effetti avversi riportati nei KTR non sembra superare quelli riscontrati nei pazienti non trapiantati o nei KTR in assenza di terapia con SGLT2i. Tuttavia, come già menzionato in precedenza, i dati attuali sono molto limitati e saranno necessari ampi dati provenienti da RCT per poter raccomandare in modo sicuro la terapia con SGLT2i in questa popolazione. Attualmente risultano in fase di arruolamento tre RCT di SGLT2i nei KTR (ClinicalTrials.gov ID: NCT05788276, NCT04743453, NCT04965935).

In conclusione, senza Linee Guida attuali e in attesa di dati robusti, i nefrologi trapiantologi dovrebbero effettuare uno screening dei KTR basandosi sui criteri riportati nella Tabella I e prendere in considerazione la prescrizione degli SGLT2i solo per pazienti selezionati (82). Di estrema importanza sono la valutazione della precedente storia di IVU ricorrenti e infezioni genitali nonché un attento follow-up dopo l'inizio del trattamento. La terapia antipertensiva e i diuretici potrebbero richiedere un aggiustamento prima di iniziare il trattamento con gli SGLT2i. I nefrologi trapiantologi dovrebbero attendere 6-12 mesi immediatamente dopo il trapianto per iniziare l'uso degli SGLT2i o per reintrodurli nei pazienti che li utilizzavano prima del trapianto. Allo stesso modo, nel contesto del trattamento del rigetto dell'allograft, durante il quale l'immunosoppressione viene aumentata, sembra prudente ritardare o sospendere l'uso degli inibitori del SGLT2 per 6-12 mesi.

**TABELLA I** - Caratteristiche proposte per il candidato "ideale" agli inibitori del cotrasportatore sodio-glucosio 2 (SGLT2) con trapianto renale (82)

Almeno 6-12 mesi dopo il trapianto renale con funzione renale stabile
Nessun recente episodio di rigetto del trapianto renale e nessuna necessità di aumentare l'immunosoppressione entro 6-12 mesi
Nessuna storia di infezione del tratto urinario ricorrente o di infezione genitale e periodo di 6 mesi senza infezioni del tratto urinario prima dell'inizio del trattamento
Nessuna storia di ipotensione ricorrente o persistente o di episodi ricorrenti di deplezione del volume
Nessuna storia di malattia vascolare periferica
Pressione sanguigna stabile

## Disclosures

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.  
Financial support: This research received no specific grant from any funding agency in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

## Bibliografia

- Wyld M, Morton RL, Hayen A, Howard K, Webster AC. A systematic review and meta-analysis of utility-based quality of life in chronic kidney disease treatments. *PLoS Med.* 2012; 9(9):e1001307. [CrossRef PubMed](#)
- Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, et al. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *N Engl J Med.* 1999;341(23):1725-1730. [CrossRef PubMed](#)
- Meier-Kriesche HU, Ojo AO, Port FK, Arndorfer JA, Cibrik DM, Kaplan B. Survival improvement among patients with end-stage renal disease: trends over time for transplant recipients and wait-listed patients. *J Am Soc Nephrol.* 2001;12(6):1293-1296. [CrossRef PubMed](#)
- Hariharan S, Johnson CP, Bresnahan BA, Taranto SE, McIntosh MJ, Stablein D. Improved graft survival after renal transplantation in the United States, 1988 to 1996. *N Engl J Med.* 2000;342(9):605-612. [CrossRef PubMed](#)
- Foster BJ, Dahhou M, Zhang X, Platt RW, Hanley JA. Change in mortality risk over time in young kidney transplant recipients. *Am J Transplant.* 2011;11(11):2432-2442. [CrossRef PubMed](#)
- Lentine KL, Smith JM, Hart A, et al. OPTN/SRTR 2020 Annual Data Report: kidney. *Am J Transplant.* 2022;22(suppl 2):21-136. [CrossRef PubMed](#)
- Birdwell KA, Park M. Post-Transplant Cardiovascular Disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2021;16(12):1878-1889. [CrossRef PubMed](#)
- Jenssen T, Hartmann A. Post-transplant diabetes mellitus in patients with solid organ transplants. *Nat Rev Endocrinol.* 2019;15(3):172-188. [CrossRef PubMed](#)
- Kasiske BL, Snyder JJ, Gilbertson D, Matas AJ. Diabetes mellitus after kidney transplantation in the United States. *Am J Transplant.* 2003;3(2):178-185. [CrossRef PubMed](#)
- Cosio FG, Hickson LJ, Griffin MD, Stegall MD, Kudva Y. Patient survival and cardiovascular risk after kidney transplantation: the challenge of diabetes. *Am J Transplant.* 2008;8(3):593-599. [CrossRef PubMed](#)
- 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 Sep;14(9):1992-2000. [CrossRef PubMed](#)
- Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al; CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2017;377(7):644-657. [CrossRef PubMed](#)
- Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al; DECLARE-TIMI 58 Investigators. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2019;380(4):347-357. [CrossRef PubMed](#)
- Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2015;373(22):2117-2128. [CrossRef PubMed](#)
- Cannon CP, Pratley R, Dagogo-Jack S, et al; VERTIS CV Investigators. Cardiovascular Outcomes with Ertugliflozin in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2020;383(15):1425-1435. [CrossRef PubMed](#)
- Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, et al; DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med.* 2020;383(15):1436-1446. [CrossRef PubMed](#)
- Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al; CREDENCE Trial Investigators. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med.* 2019;380(24):2295-2306. [CrossRef PubMed](#)
- McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al; DAPA-HF Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 2019;381(21):1995-2008. [CrossRef PubMed](#)
- Packer M, Anker SD, Butler J, et al; EMPEROR-Reduced Trial Investigators. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med.* 2020;383(15):1413-1424. [CrossRef PubMed](#)
- Cherney DZI, Cosentino F, Dagogo-Jack S, et al; VERTIS CV Investigators. Ertugliflozin and Slope of Chronic eGFR: Prespecified Analyses from the Randomized VERTIS CV Trial. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2021;16(9):1345-1354. [CrossRef PubMed](#)
- Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, et al; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375(4):323-334. [CrossRef PubMed](#)
- Perkovic V, de Zeeuw D, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes: results from the CANVAS Program randomised clinical trials. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018;6(9):691-704. [CrossRef PubMed](#)
- AlKindi F, Al-Omary HL, Hussain Q, Al Hakim M, Chaaban A, Boobes Y. Outcomes of SGLT2 Inhibitors Use in Diabetic Renal Transplant Patients. *Transplant Proc.* 2020;52(1):175-178. [CrossRef PubMed](#)
- Attallah N, Yassine L. Use of Empagliflozin in Recipients of Kidney Transplant: A Report of 8 Cases. *Transplant Proc.* 2019;51(10):3275-3280. [CrossRef PubMed](#)
- Halden TAS, Kvitne KE, Midtvedt K, et al. Efficacy and Safety of Empagliflozin in Renal Transplant Recipients With Posttransplant Diabetes Mellitus. *Diabetes Care.* 2019;42(6):1067-1074. [CrossRef PubMed](#)
- Mahling M, Schork A, Nadalin S, Fritsche A, Heyne N, Guthoff M. Sodium-Glucose Cotransporter 2 (SGLT2) Inhibition in Kidney Transplant Recipients with Diabetes Mellitus. *Kidney Blood Press Res.* 2019;44(5):984-992. [CrossRef PubMed](#)
- Rajasekaran H, Kim SJ, Cardella CJ, et al. Use of Canagliflozin in Kidney Transplant Recipients for the Treatment of Type 2 Diabetes: A Case Series. *Diabetes Care.* 2017;40(7):e75-e76. [CrossRef PubMed](#)
- Schwaiger E, Burghart L, Signorini L, et al. Empagliflozin in posttransplantation diabetes mellitus: A prospective, interventional pilot study on glucose metabolism, fluid volume, and patient safety. *Am J Transplant.* 2019;19(3):907-919. [CrossRef PubMed](#)
- Shah M, Virani Z, Rajput P, Shah B. Efficacy and Safety of Canagliflozin in Kidney Transplant Patients. *Indian J Nephrol.* 2019;29(4):278-281. [CrossRef PubMed](#)
- Song CC, Brown A, Winstead R, et al. Early initiation of sodium-glucose linked transporter inhibitors (SGLT-2i) and associated metabolic and electrolyte outcomes in diabetic kidney transplant recipients. *Endocrinol Diabetes Metab.* 2020;4(2):e00185. [CrossRef PubMed](#)
- Kong J, Joon J, Chul Y, et al. SP770 sodium/glucose cotransporter 2 inhibitors for the treatment of diabetes in kidney transplant patients. *Nephrol Dial Transplant* 2019; 34(Suppl.1). [CrossRef](#)
- Cowie MR, Fisher M. SGLT2 inhibitors: mechanisms of cardiovascular benefit beyond glycaemic control. *Nat Rev Cardiol.* 2020;17(12):761-772. [CrossRef PubMed](#)





33. Vallon V, Verma S. Effects of SGLT2 Inhibitors on Kidney and Cardiovascular Function. *Annu Rev Physiol.* 2021;83(1):503-528. [CrossRef PubMed](#)
34. Heerspink HJL, Cherney DZI. Clinical Implications of an Acute Dip in eGFR after SGLT2 Inhibitor Initiation. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2021;16(8):1278-1280. [CrossRef PubMed](#)
35. Halimi JM. Low-grade proteinuria and microalbuminuria in renal transplantation. *Transplantation.* 2013;96(2):121-130. [CrossRef PubMed](#)
36. Halimi JM, Buchler M, Al-Najjar A, et al. Urinary albumin excretion and the risk of graft loss and death in proteinuric and non-proteinuric renal transplant recipients. *Am J Transplant.* 2007;7(3):618-625. [CrossRef PubMed](#)
37. Formica RN Jr, Friedman AL, Lorber MI, Smith JD, Eisen T, Bia MJ. A randomized trial comparing losartan with amlodipine as initial therapy for hypertension in the early post-transplant period. *Nephrol Dial Transplant.* 2006;21(5):1389-1394. [CrossRef PubMed](#)
38. Barnett AH, Mithal A, Manassie J, et al; EMPA-REG RENAL trial investigators. Efficacy and safety of empagliflozin added to existing antidiabetes treatment in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014;2(5):369-384. [CrossRef PubMed](#)
39. Kohan DE, Fioretto P, Tang W, List JF. Long-term study of patients with type 2 diabetes and moderate renal impairment shows that dapagliflozin reduces weight and blood pressure but does not improve glycemic control. *Kidney Int.* 2014;85(4):962-971. [CrossRef PubMed](#)
40. Ferrannini E, Muscelli E, Frascerra S, et al. Metabolic response to sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in type 2 diabetic patients. *J Clin Invest.* 2014;124(2):499-508. [CrossRef PubMed](#)
41. Hoogeveen EK, Aalten J, Rothman KJ, et al. Effect of obesity on the outcome of kidney transplantation: a 20-year follow-up. *Transplantation.* 2011;91(8):869-874. [CrossRef PubMed](#)
42. Majewski C, Bakris GL. Blood pressure reduction: an added benefit of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2015;38(3):429-430. [CrossRef PubMed](#)
43. Tang J, Ye L, Yan Q, Zhang X, Wang L. Effects of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors on Water and Sodium Metabolism. *Front Pharmacol.* 2022;13:800490. [CrossRef PubMed](#)
44. Ferrannini E, Baldi S, Frascerra S, et al. Renal Handling of Ketones in Response to Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibition in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care.* 2017;40(6):771-776. [CrossRef PubMed](#)
45. Griffin M, Rao VS, Ivey-Miranda J, et al. Empagliflozin in Heart Failure: Diuretic and Cardiorenal Effects. *Circulation.* 2020;142(11):1028-1039. [CrossRef PubMed](#)
46. Hallow KM, Helmlinger G, Greasley PJ, McMurray JJV, Boulton DW. Why do SGLT2 inhibitors reduce heart failure hospitalization? A differential volume regulation hypothesis. *Diabetes Obes Metab.* 2018;20(3):479-487. [CrossRef PubMed](#)
47. Verma A, Patel AB, Waikar SS. SGLT2 Inhibitor: Not a Traditional Diuretic for Heart Failure. *Cell Metab.* 2020;32(1):13-14. [CrossRef PubMed](#)
48. Oliva RV, Bakris GL. Blood pressure effects of sodium-glucose co-transport 2 (SGLT2) inhibitors. *J Am Soc Hypertens.* 2014; 8(5):330-339. [CrossRef PubMed](#)
49. Wei R, Wang W, Pan Q, Guo L. Effects of SGLT-2 Inhibitors on Vascular Endothelial Function and Arterial Stiffness in Subjects With Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;13:826604. [CrossRef PubMed](#)
50. Opelz G, Wujciak T, Ritz E. Association of chronic kidney graft failure with recipient blood pressure. Collaborative Transplant Study. *Kidney Int.* 1998;53(1):217-222. [CrossRef PubMed](#)
51. Weir MR, Slee A, Sun T, et al. Effects of canagliflozin on serum potassium in the CANagliflozin cardiovascular Assessment Study (CANVAS) Program. *Clin Kidney J.* 2020;14(5):1396-1402. [CrossRef PubMed](#)
52. Zhao Y, Xu L, Tian D, et al. Effects of sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors on serum uric acid level: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab.* 2018;20(2):458-462. [CrossRef PubMed](#)
53. Tang H, Zhang X, Zhang J, et al. Elevated serum magnesium associated with SGLT2 inhibitor use in type 2 diabetes patients: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Diabetologia.* 2016;59(12):2546-2551. [CrossRef PubMed](#)
54. Miles CD, Westphal SG. Electrolyte Disorders in Kidney Transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2020;15(3):412-414. [CrossRef PubMed](#)
55. Clive DM. Renal transplant-associated hyperuricemia and gout. *J Am Soc Nephrol.* 2000;11(5):974-979. [CrossRef PubMed](#)
56. Inzucchi SE, Zinman B, Fitchett D, et al. How Does Empagliflozin Reduce Cardiovascular Mortality? Insights From a Mediation Analysis of the EMPA-REG OUTCOME Trial. *Diabetes Care.* 2018;41(2):356-363. [CrossRef PubMed](#)
57. Mazer CD, Hare GMT, Connelly PW, et al. Effect of Empagliflozin on Erythropoietin Levels, Iron Stores, and Red Blood Cell Morphology in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Coronary Artery Disease. *Circulation.* 2020;141(8):704-707. [CrossRef PubMed](#)
58. Ghanim H, Abuaysheh S, Hejna J, et al. Dapagliflozin Suppresses Hepcidin And Increases Erythropoiesis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105(4):dgaa057. [CrossRef PubMed](#)
59. Yabu JM, Winkelmayr WC. Posttransplantation anemia: mechanisms and management. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011;6(7):1794-1801. [CrossRef PubMed](#)
60. Schechter A, Gafter-Gvili A, Shepshelovich D, et al. Post renal transplant anemia: severity, causes and their association with graft and patient survival. *BMC Nephrol.* 2019;20(1):51. [CrossRef PubMed](#)
61. Fishman JA. Infection in solid-organ transplant recipients. *N Engl J Med.* 2007;357(25):2601-2614. [CrossRef PubMed](#)
62. Hart A, Smith JM, Skeans MA, et al. OPTN/SRTR 2018 Annual Data Report: kidney. *Am J Transplant.* 2020;20(suppl s1):20-130. [CrossRef PubMed](#)
63. Goldman JD, Julian K. Urinary tract infections in solid organ transplant recipients: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant.* 2019;33(9):e13507. [CrossRef PubMed](#)
64. Ariza-Heredia EJ, Beam EN, Lesnick TG, Kremers WK, Cosio FG, Razonable RR. Urinary tract infections in kidney transplant recipients: role of gender, urologic abnormalities, and antimicrobial prophylaxis. *Ann Transplant.* 2013;18:195-204. [CrossRef PubMed](#)
65. Zaccardi F, Webb DR, Htike ZZ, Youssef D, Khunti K, Davies MJ. Efficacy and safety of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors in type 2 diabetes mellitus: systematic review and network meta-analysis. *Diabetes Obes Metab.* 2016;18(8):783-794. [CrossRef PubMed](#)
66. Palmer BF, Clegg DJ. Euglycemic Ketoacidosis as a Complication of SGLT2 Inhibitor Therapy. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2021;16(8): 1284-1291. [CrossRef PubMed](#)
67. Liu J, Li L, Li S, et al. Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors and the risk of diabetic ketoacidosis in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis of randomized



- controlled trials. *Diabetes Obes Metab.* 2020;22(9):1619-1627. [CrossRef PubMed](#)
68. Watts NB, Bilezikian JP, Usiskin K, et al. Effects of Canagliflozin on Fracture Risk in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(1):157-166. [CrossRef PubMed](#)
69. Nadkarni GN, Ferrandino R, Chang A, et al. Acute Kidney Injury in Patients on SGLT2 Inhibitors: A Propensity-Matched Analysis. *Diabetes Care.* 2017;40(11):1479-1485. [CrossRef PubMed](#)
70. Chang HY, Singh S, Mansour O, Baksh S, Alexander GC. Association Between Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors and Lower Extremity Amputation Among Patients With Type 2 Diabetes. *JAMA Intern Med.* 2018;178(9):1190-1198. [CrossRef PubMed](#)
71. Abbott KC, Bernet VJ, Agodoa LY, Yuan CM. Diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar syndrome after renal transplantation in the United States. *BMC Endocr Disord.* 2003;3(1):1. [CrossRef PubMed](#)
72. Dhataria KK, Glaser NS, Codner E, Umpierrez GE. Diabetic ketoacidosis. *Nat Rev Dis Primers.* 2020;6(1):40. [CrossRef PubMed](#)
73. Abuelo JG. Normotensive ischemic acute renal failure. *N Engl J Med.* 2007;357(8):797-805. [CrossRef PubMed](#)
74. Menne J, Dumann E, Haller H, Schmidt BMW. Acute kidney injury and adverse renal events in patients receiving SGLT2-inhibitors: A systematic review and meta-analysis. *PLoS Med.* 2019;16(12):e1002983. [CrossRef PubMed](#)
75. Katsurada K, Nandi SS, Sharma NM, Patel KP. Enhanced Expression and Function of Renal SGLT2 (Sodium-Glucose Cotransporter 2) in Heart Failure: Role of Renal Nerves. *Circ Heart Fail.* 2021;14(12):e008365. [CrossRef PubMed](#)
76. Katsurada K, Nandi SS, Sharma NM, Patel KP. Role of the renal nerves in regulating SGLT2 inhibitor-induced diuresis and natriuresis in rats with heart failure. *FASEB J.* 2020;34(S1):1-1. [CrossRef](#)
77. Devineni D, Polidori D, Curtin C, Stieltjes H, Tian H, Wajs E. Single-dose Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Canagliflozin, a Selective Inhibitor of Sodium Glucose Cotransporter 2, in Healthy Indian Participants. *Clin Ther.* 2016;38(1):89-98.e1. [CrossRef PubMed](#)
78. Kaushal S, Singh H, Thangaraju P, Singh J. Canagliflozin: A Novel SGLT2 Inhibitor for Type 2 Diabetes Mellitus. *N Am J Med Sci.* 2014;6(3):107-113. [CrossRef PubMed](#)
79. Shuster S, Al-Hadhrami Z, Moore S, Awad S, Shamseddin MK. Use of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors in Renal Transplant Patients With Diabetes: A Brief Review of the Current Literature. *Can J Diabetes.* 2022;46(2):207-212. [CrossRef PubMed](#)
80. Chewcharat A, Prasitlumkum N, Thongprayoon C, et al. Efficacy and Safety of SGLT-2 Inhibitors for Treatment of Diabetes Mellitus among Kidney Transplant Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Med Sci (Basel).* 2020;8(4):47. [CrossRef PubMed](#)
81. Kwon H, Son SH, Kim K et al. Sodium/glucose cotransporter 2 inhibitors reduce microalbuminuria in diabetic renal transplant patients. *Transplantation* 104(S3):p S430. [CrossRef](#)
82. Patel N, Hindi J, Farouk SS. Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors and Kidney Transplantation: What Are We Waiting For? *Kidney360.* 2021;2(7):1174-1178. [CrossRef PubMed](#)