

## **Cukrzyca ujawniająca się po przeszczepieniu nerki (cukrzyca potransplantacyjna) – doświadczenia jednego ośrodka transplantacyjnego.**

### **Część I. Częstość występowania, stosowane kryteria i czas rozpoznania z uwzględnieniem wpływu leczenia immunosupresyjnego**

Celem pracy była ocena częstości występowania cukrzycy potransplantacyjnej (PTDM) z uwzględnieniem sposobu leczenia immunosupresyjnego (protokół oparty o cyklosporynę lub takrolimus) oraz stosowania dużych dawek glikokortykosteroidów (GS) we wczesnym okresie potransplantacyjnym, ocena kryteriów, w oparciu o które rozpoznano PTDM oraz czasu, jaki upłynął od zabiegu przeszczepienia nerki do rozpoznania PTDM. Przeprowadzono analizę dokumentacji medycznej pacjentów nie chorujących na cukrzycę przed przeszczepieniem nerki, którym zabieg przeszczepienia nerki wykonano w ośrodku poznańskim. Wykazano, że PTDM rozwinęła się u 9,65% pacjentów, najczęściej w pierwszych 3 miesiącach po przeszczepieniu nerki, szczególnie wcześnie i często u pacjentów, u których stosowano leczenie immunosupresyjne oparte o takrolimus. Intensywnego nadzoru wymaga glikemia w czasie leczenia dużymi dawkami GS i w ciągu 6 miesięcy po takim leczeniu. PTDM wystąpiła w przedziale od 1 do 1249 dni po przeszczepieniu nerki, z medianą 101,5 dnia, z czego wynika konieczność ciągłego monitorowania glikemii, zwłaszcza do 6 miesięcy po zabiegu a następnie stałego okresowego nadzoru glikemii u wszystkich chorych z przeszczepioną nerką.

(NEFROL. DIAL. POL. 2008, 12, 213-217)

## **Diabetes mellitus after kidney transplantation (post-transplant diabetes) – experience of a single transplantation centre. Part I. Incidence diagnostic criteria and time of appearance, taking into consideration the influence of immunosuppressive therapy**

The aim of study was an analysis of the incidence of post-transplant diabetes mellitus (PTDM) taking into the consideration the mode of immunosuppressive therapy ( protocols based on the cyclosporine or tacrolimus) and the use of glucocorticoids (GS) in high doses at early posttransplant period, an evaluation of the criteria used for PTDM diagnosis and the time elapsed between the kidney transplantation and the diagnosis of PTDM. The analysis of 746 medical records of the patients without diabetes before kidney transplantation was performed at the centre in Poznań. It was demonstrated that PTDM developed in 9,65% of patients, most frequently during first 3 months after the kidney transplantation, particularly early after and at the highest frequency in patients treated with tacrolimus as the part of the immunosuppressive protocol. Particular control of glycemia should be delivered during treatment with high GS doses and during 6 months thereafter. PTDM was diagnosed at the time range from 1 to 1249 days after kidney transplantation (median 101,5 days), indicating the necessity of frequent glycemia monitoring, particularly during 6 months after kidney transplantation followed by constant, periodical glycemia control in all patients with transplanted kidney.

(NEPHROL. DIAL. POL. 2008, 12, 213-217)

Anna DUDZIAK<sup>1</sup>

Stanisław CZEKALSKI<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Oddział Transplantologii Szpitala Wojewódzkiego w Poznaniu, Kierownik: Dr med. Maciej Głyda

<sup>2</sup>Katedra i Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych UM w Poznaniu Kierownik: Prof. dr hab. med. Stanisław Czekalski

#### **Słowa kluczowe:**

- cukrzyca potransplantacyjna
- częstość występowania
- leczenie immunosupresyjne
- kryteria rozpoznania
- czas rozpoznania.

#### **Key words:**

- post-transplant diabetes
- incidence
- immunosuppressive therapy
- diagnostic criteria
- time of diagnosis

---

**Adres do korespondencji:**  
Prof. dr hab. med. Stanisław Czekalski  
Katedra i Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych UM w Poznaniu ul. Przybyszewskiego 49, 60-355 Poznań  
Tel.: 061, 8671961; Fax: 061, 8691688; e-mail: szczekals@ump.edu.pl

Każda cukrzyca ujawniająca się po raz pierwszy po przeszczepie nerki czy innych narządów allogenicznym, niezależnie od czasu jej wystąpienia, jest określana jako cukrzyca potransplantacyjna (ang. *post-transplant diabetes mellitus*, PTDM) [2,3]. Została ona opisana po raz pierwszy w 1964 r. przez Starzla i wsp. [21]. Przez wiele następnych lat stosowano różne kryteria rozpoznania cukrzycy potransplantacyjnej (PTDM). Aż do 2002 r. często definiowano cukrzycę potransplantacyjną jako występowanie hiperglikemii wymagającej albo leczenia farmakologicznego, albo jako hiperglikemii wymagającej leczenia insuliną >30 dni, czy hiperglikemii wymagającej w ogóle leczenia insuliną [7, 15, 25]. W większości tych prac podawano również częstość występowania hiperglikemii nie wymagającej leczenia insuliną oraz częstość hiperglikemii leczonej doustnymi lekami hipoglikemizującymi. Stosowanie różnych kryteriów rozpoznawania PTDM skutkowało zróżnicowaniem częstości jej występowania. Ponadto częstość występowania PTDM zależała od zastosowanych schematów terapii immunosupresyjnej po przeszczepieniu nerki. Stosowanie początkowo dużych dawek glikokortykosteroidów miało niewątpliwie wpływ na bardzo częste rozpoznawanie PTDM, sięgające 46% chorych [9]. Zmniejszenie dawek glikokortykosteroidów i wprowadzenie do leczenia inhibitora kalcineuryny – cyklosporyny A przyczyniło się do zredukowania publikowanej częstości występowania PTDM do 3,6-11,7% [1, 18, 25]. Upowszechnienie stosowania schematów leczenia immunosupresyjnego opartego o takrolimus miało wpływ na ponowny wzrost obserwowanej częstości występowania PTDM do około 20% u chorych leczonych takimi schematami wobec około 9 do 4% chorych leczonych cyklosporyną [15, 17]. W pracy opublikowanej w 2002 r. [5] i w roku następnym [13] częstość występowania PTDM określono odpowiednio na 20 i 21,4%.

W opublikowanych w 2002r. europejskich wytycznych postępowania w przeszczepianiu nerek [2] sprecyzowano, że definicja PTDM powinna być taka sama jak cukrzycy w ogólnej populacji, chociaż jako przykład kryterium diagnostycznego podano tylko występowanie glikemii na czczo  $\geq 7$  mmol/l (126 mg/dl). W wytycznych tych zacytowano pracę Kasiske i wsp. [12], w której częstość występowania PTDM określono w zakresie 3,6-18%. Zwrócono także uwagę, że częstość występowania PTDM w pierwszym roku po przeszczepieniu nerki u chorych leczonych takrolimusem jest większa niż u chorych stosujących cyklosporynę. Zaskakujące było natomiast stwierdzenie, że PTDM należy identyfikować przez regularne (co 3 miesiące) oznaczanie stężenia glukozy we krwi na czczo i/lub pomiar poziomu glikowanej hemoglobiny (HbA1c) [2]. Wiadomo bowiem, że często PTDM występuje wcześniej niż w 3 miesiące po przeszczepieniu nerki [6, 11, 14], zwłaszcza u chorych otrzymujących takrolimus [19].

Współcześnie zaleca się aby w rozpoznawaniu PTDM wykorzystywać wszystkie kryteria rozpoznawania cukrzycy odnoszące się do ogólnej populacji [8, 22], a stężenie glukozy we krwi na czczo oznaczać w okresie okołoperacyjnym, w odstępach ty-

**Tabela I**

**Liczba chorych z PTDM w zależności od stosowanego schematu leczenia immunosupresyjnego w momencie rozpoznania PTDM, z wyodrębnieniem 2 zasadniczych grup: leczenia opartego na cyklosporynie i leczenia opartego na takrolimucie.**

**The number of the sick of PTDM depending on the used way of immunosuppressive treatment at the moment of recognition PTDM with the distinguishing 2 basic groups: treatment with cyclosporine and treatment with tacrolimus.**

Schemat leczenia immunosupresyjnego	Liczba chorych
<b>leczenie oparte na cyklosporynie</b>	45
cyklosporyna + azatiopryna + encorton	32
cyklosporyna + mykofenolan mofetylu + encorton	8
cyklosporyna + sirolimus + encorton	2
cyklosporyna + encorton	3
<b>leczenie oparte na takrolimucie</b>	27
takrolimus + mykofenolan mofetylu + encorton	15
takrolimus + azatiopryna + encorton	8
takrolimus + sirolimus + encorton	3
takrolimus + mykofenolan mofetylu	1

**Tabela II**

**Liczba i odsetek pacjentów, u których rozpoznano PTDM na podstawie różnych kryteriów.**

**The number and the percent of the patients with the recognition of PTDM on the basis of different criterias.**

	glikemia na czczo $\geq 126$ mg/dl	glikemia przygodna $\geq 200$ mg/dl	test doustnego obciążenia 75 g glukozy	objawy kliniczne cukrzycy
liczba pacjentów (n)	30	26	9	7
% całej badanej grupy	41,7	36,1	12,5	9,7

**Tabela III**

**Liczba przypadków świeżo rozpoznanej PTDM w 3-miesięcznych przedziałach czasowych po przeszczepie nerki w podgrupach cyklosporyny i takrolimusa.**

**The number of new onsets of PTDM in 3-month periods after kidney transplantation in the 2 groups of patients treated with cyclosporine or tacrolimus.**

czas po przeszczepie (dni)	1-90	91-180	181-270	271-360	1-360	>360
podgrupa cyklosporyny (n)	16 (35,5%)	9 (20%)	8 (17,8%)	0	33 (73,3%)	12 (26,7%)
podgrupa takrolimusa (n)	17 (63%)	2 (7,4%)	3 (11,1%)	1 (3,7%)	23 (85,2%)	4 (14,8%)

godniowych przez pierwsze 3 miesiące po zabiegu, co 2 tygodnie do 6 miesiąca, co miesiąc do roku a następnie przy każdej późniejszej wizycie kontrolnej, przynajmniej co 3 miesiące [3, 8]. W praktyce zalecenia te nie zawsze były przestrzegane, zwłaszcza przed 2002 r. a także, gdy lekarz prowadzący realizował europejskie wytyczne z 2002 r. [2] zalecając badania glikemii co 3 miesiące.

Celem obecnej pracy była ocena częstości występowania PTDM z uwzględnieniem sposobu immunosupresji (protokół oparty o cyklosporynę lub takrolimus), wpływu zastosowania dużych dawek glikokortykosteroidów we wczesnym okresie potransplantacyjnym, ocena kryteriów, w oparciu o które rozpoznano PTDM oraz czasu, jaki upłynął od zabiegu przeszczepienia nerki do rozpoznania PTDM, w materiale chorych, którym przeszczepiono nerkę w Oddziale Transplantologii Szpitala Wojewódzkiego w Poznaniu w okresie od stycznia 1995r. do lutego 2003r.

#### **Materiał i metody**

Przeprowadzono analizę historii chorób i dokumentacji ambulatoryjnego leczenia 746 pacjentów, nie chorujących na cukrzycę przed przeszczepieniem nerki, którym zabieg przeszczepienia nerki

wykonano w Ośrodku poznańskim. Ocenę przeprowadzono w zakresie danych niezbędnych do realizacji celów pracy. W analizie statystycznej wyników zastosowano testy  $\chi^2$  i test „u” Gaussa.

#### **Wyniki**

##### **1. Częstość występowania PTDM**

PTDM wystąpiła u 72 pacjentów, którym przeszczepiono nerkę, 39 mężczyzn i 33 kobiet, co stanowi 9,65% ogólnej liczby pacjentów. Średnia wieku pacjentów, u których rozpoznano PTDM wyniosła  $46 \pm 9$  lat, w chwili zabiegu przeszczepienia nerki.

W tabeli I przedstawiono stosowany schemat leczenia immunosupresyjnego w momencie rozpoznania PTDM, wyróżniający 2 główne metody: opartą na cyklosporynie i opartą na takrolimucie.

PTDM wystąpiła u 45 pacjentów spośród ogólnej liczby 558 pacjentów, u których stosowano leczenie oparte na cyklosporynie, co stanowi 8% oraz u 27 pacjentów spośród ogólnej liczby 188 pacjentów, u których stosowano leczenie oparte na takrolimucie, co stanowi 14,3%. Testem  $\chi^2$  stwierdzono istotnie częstsze występowanie PTDM u pacjentów leczonych schematem opartym na takrolimucie niż u pacjentów leczonych schematami opartymi na cyklosporynie ( $\chi^2 5,693$ ,  $p=0,0114$ ).

Spośród 72 pacjentów z PTDM u 24, czyli w 33,3% w okresie poprzedzającym wystąpienie choroby stosowano duże dawki glikokortykosteroidów w postaci pulsów z powodu epizodu ostrego odrzucania przeszczepu.

### 2. Kryteria, na podstawie których rozpoznano PTDM u pacjentów przeszczepioną nerką

tabeli II przedstawiono liczbę pacjentów, u których rozpoznano PTDM w oparciu o różne kryteria rozpoznania cukrzycy.

Najczęściej, bo u ponad 40% chorych rozpoznano cukrzycę potransplantacyjną w oparciu o dwukrotny pomiar glikemii na czczo  $\geq 126$  mg/dl, rzadziej na podstawie dwukrotnych pomiarów glikemii przygodnej  $\geq 200$  mg/dl, tylko u 12,5% chorych na podstawie testu doustnego obciążenia 75 g glukozy, a na podstawie objawów klinicznych cukrzycy u niespełna 10% chorych. W ponad 90% przypadków cukrzyca potransplantacyjna przebiegała bez manifestacji klinicznej.

### 3. Czas jaki upłynął od zabiegu przeszczepienia nerki do rozpoznania PTDM

Czas ten mieścił się w przedziale od 1 do 1249 dni, z medianą 101,5 dnia. W tabeli III przedstawiono liczbę przypadków świeżo rozpoznanej PTDM w 3-miesięcznych przedziałach czasowych po przeszczepieniu nerki w podgrupach pacjentów leczonych schematami immunosupresji opartymi na cyklosporynie (podgrupa cyklosporyny) lub takrolimusem (podgrupa takrolimusa).

Porównanie obu podgrup ujawnia zdecydowanie częstsze wczesne wystąpienie cukrzycy, w czasie pierwszych 3 miesięcy u pacjentów leczonych takrolimusem w porównaniu z podgrupą otrzymującą cyklosporynę – odpowiednio 63% i 35,5%. W okresie pierwszego roku po przeszczepieniu nerki cukrzyca ujawnia się w grupie cyklosporyny u 73,3% chorych a w grupie takrolimusa u 85,2% chorych.

W tabeli IV przedstawiono liczbę nowych przypadków cukrzycy ujawnionej w 3-miesięcznych przedziałach czasowych po przeszczepieniu nerki jako procent ogólnej populacji pacjentów leczonych cyklosporyną lub takrolimusem.

Stwierdzono, że różnica w częstości cukrzycy potransplantacyjnej pomiędzy podgrupami pacjentów leczonych cyklosporyną lub takrolimusem wynika z częstszego ujawnienia cukrzycy w podgrupie takrolimusa w ciągu pierwszych 3 miesięcy po przeszczepieniu nerki. W późniejszym okresie ryzyko ujawnienia się cukrzycy w obu podgrupach jest porównywalne.

Spośród 24 pacjentów, u których stosowano duże dawki glikokortykosteroidów (GS) w okresie poprzedzającym wystąpienie PTDM, rozpoznanie cukrzycy wystawiono w większości przypadków w ciągu następnych 6 miesięcy. W tabeli V przedstawiono rozkład nowych przypadków PTDM w 3-miesięcznych przedziałach czasowych po zastosowaniu dużych dawek GS.

U 10 pacjentów (tj. 41,6% chorych, u których cukrzyca wystąpiła po włączeniu leczenia pulsami GS) cukrzyca ujawniła się w trakcie stosowania pulsów. Ponad 90% pacjentów, u których cukrzyca potransplanta-

Tabela IV

Liczba przypadków świeżo rozpoznanej cukrzycy w 3-miesięcznych przedziałach czasowych po przeszczepieniu nerki jako odsetek ogólnej populacji pacjentów leczonych cyklosporyną i takrolimusem.

The number of new onsets of diabetes mellitus in 3-month periods after kidney transplantation as a percent of the general population of patients treated with cyclosporine or tacrolimus.

przedziały czasowe ujawnienia się cukrzycy (dni)	1-90	91-180	181-270	271-360	> 360
ilość przypadków rozpoznanej cukrzycy potransplantacyjnej w podgrupie cyklosporyny (n)	16	9	8	0	12
% całej populacji pacjentów leczonych cyklosporyną	2,9 *	1,6	1,4	0	2,1
ilość przypadków rozpoznanej cukrzycy potransplantacyjnej w podgrupie takrolimusa (n)	17	2	3	1	4
% całej populacji pacjentów leczonych takrolimusem	9,0	1,1	1,6	0,5	2,1

\*  $p < 0,05$  w porównaniu z grupą takrolimusa (test "u" Gaussa)

Tabela V

Rozkład nowych przypadków cukrzycy potransplantacyjnej w 3-miesięcznych przedziałach czasowych po zastosowaniu pulsów glikokortykosteroidów (GS).

The number of new onsets of post-transplant diabetes mellitus in 3-month periods after using the high doses of glucocorticoids (GS).

czas od zastosowania pulsów glikokortykosteroidów do ujawnienia się cukrzycy	w trakcie leczenia pulsami GS	do 3 miesięcy	3-6 miesięcy	powyżej 6 miesięcy
liczba pacjentów (n)	10	6	6	2
%	41,6	25	25	8,4

cyjna rozwija się po zastosowaniu dużych dawek glikokortykosteroidów, ujawnia ją w okresie 6 miesięcy od chwili włączenia leczenia pulsami GS.

### Omówienie

Częstość występowania PTDM w materiale własnym (9,65%), oceniona w oparciu o aktualnie obowiązujące kryteria, mieści się w szerokich granicach podawanych w literaturze. We wstępie obecnej pracy zwrócono uwagę na trudności w porównaniu doniesień różnych autorów o występowaniu PTDM ze względu na różnice w przyjętych kryteriach rozpoznania cukrzycy. Dodatkowo uwzględnić należy różnice badanych populacji. W analizowanym materiale własnym wszyscy pacjenci byli rasy kaukaskiej. U przedstawicielei tej rasy PTDM występuje rzadziej niż np. u Afroamerykanów czy osób pochodzenia hiszpańskiego [2,3].

W badaniach przeprowadzonych w populacji polskiej Wyzgał i wsp. [27] stwierdzili PTDM w 6,1% przypadków po przeszczepieniu nerki, przy stosowaniu różnego rodzaju leczenia immunosupresyjnego.

Spostrzegany przez wielu autorów wzrost częstości występowania PTDM w ostatnich latach, związany z upowszechnieniem leczenia immunosupresyjnego opartego na takrolimuse [15,18,19] znajduje potwierdzenie w wynikach własnych, w których udokumentowano istotnie częstsze występowanie PTDM w podgrupie pacjentów leczonych schematami opartymi na takrolimuse niż opartymi na cyklosporynie. Oba inhibitory kalcyneuryny (takrolimus i cyklosporyna) będące obecnie podstawowymi lekami immunosupresyjnymi stosowanymi po przeszczepieniu nerki wykazują efekt diabetogenny, ale efekt ten jest silniejszy dla takrolimusa [15]. Opisane są w literaturze przypadki ciężkiej kwasicy ketonowej wywołanej hipoinsulinemią w przebiegu leczenia takrolimusem [23]. W badaniach na

zwierzętach po zastosowaniu takrolimusa stwierdzono zahamowanie syntezy insuliny poprzez hamowanie transkrypcji mRNA i zmiany degeneracyjne w komórkach beta trzustki. Efekty te zależne były od dawki leku i odwracalne po jego wycofaniu. U pacjentów po przeszczepieniu nerki wpływ diabetogenny takrolimusa zależny jest również od dawki. Wystąpienie cukrzycy wiąże się z wysokim poziomem leku we krwi w wczesnym okresie po transplantacji nerki. W miarę zmniejszania dawki takrolimusa u części pacjentów dochodzi do poprawy tolerancji glukozy a u niektórych do jej normalizacji [15,17].

Cyklosporyna również wywołuje cukrzycę w mechanizmie zmniejszenia wytwarzania insuliny, hamowania sekrecji insuliny (pierwszej i drugiej fazy) i zmniejszenia objętości komórek beta [26]. W badaniach na zwierzętach cyklosporyna wywoływała redukcję syntezy DNA, redukcję syntezy mRNA dla insuliny i zmniejszenie syntezy proinsuliny, zmiany degeneracyjne komórek beta wysp trzustkowych oraz wzrost insulinooporności. W hodowlach ludzkich komórek wysp trzustkowych poddanych działaniu cyklosporyny stwierdzono zmniejszoną sekrecję insuliny po bodźcu glukozowym. Proponowany mechanizm zjawiska hamowania sekrecji insuliny wynika z interakcji cyklosporyny z kalmoduliną – wewnątrzkomórkowym białkiem wiążącym wapń, które odgrywa decydującą rolę w reakcji uwalniania insuliny z komórki beta [10]. Opisane zmiany komórek beta trzustki wywołane cyklosporyną są odwracalne po odstawieniu leku, chociaż autorzy niektórych doniesień sugerują, że po dłuższym czasie stosowania leku powrót do normy może być opóźniony.

Efekt diabetogenny cyklosporyny u człowieka jest znacznie mniejszy jeżeli nie stosuje się jednocześnie GS. W grupie pacjentów po przeszczepieniu nerki leczonych cyklosporyną bez GS, podobnie jak w przypadku

leczenia cyklosporyną pacjentów z powodu innych chorób, nie obserwowano zaburzeń gospodarki węglowodanowej [4]. Prawdopodobnie zachodzi interakcja pomiędzy cyklosporyną i GS, której skutkiem jest silny efekt diabetogenny, większy niż każdego z tych czynników z osobna. Obie substancje metabolizowane są przez enzymy cytochromu P450. Cyklosporyna może zmniejszać klirens glikokortykosteroidów i podnosić ich poziom w surowicy prowadząc do zwiększenia toksyczności [10].

Silniejszy efekt diabetogenny takrolimusa, zwłaszcza stosowanego w skojarzeniu z GS ujawnił się w analizowanym materiale istotnie częściej ujawnieniem się cukrzycy w ciągu pierwszych 3 miesięcy po przeszczepieniu nerki u pacjentów stosujących takrolimus w porównaniu z pacjentami stosującymi cyklosporynę.

Podręcznikowe dane wskazują, że częstość rozwoju PTDM zależy prawdopodobnie od leczenia glikokortykosteroidami (3,6%), cyklosporyną A (11,7%) i takrolimusem (18%) [8]. Uzasadnione wydaje się jednak zwrócenie uwagi na wpływ połączonego stosowania inhibitorów kalcyneuryny i GS nasilający ryzyko wystąpienia PTDM. Duże dawki GS stosowane są zwłaszcza podczas leczenia epizodów ostrego odrzucania przeszczepionej nerki. Powikłanie to dotyczy najczęściej wstępnego okresu po zabiegu transplantacji, w którym stosuje się również duże dawki innych leków immunosupresyjnych wywierających hamujący wpływ na wydzielanie insuliny. Obciążenie pacjenta dużą dawką GS skumulowaną w krótkim czasie prowadzi do gwałtownego wzrostu zapotrzebowania na insulinę i ujawnienia się zaburzeń gospodarki węglowodanowej.

W badanej grupie aż 91,6% pacjentów, u których cukrzyca rozwinęła się po zastosowaniu dużych dawek GS ujawnia ją w okresie 6 miesięcy od zastosowania pulsów, w tym u 41,6% pacjentów dochodzi do ujawnienia cukrzycy w trakcie leczenia pulsami GS.

W świetle tych danych bardzo ważne jest zalecenie monitorowania gospodarki węglowodanowej w okresie leczenia dużymi dawkami GS, w postaci codziennych pomiarów glikemii oraz okresowych badań kontrolnych glikemii w ciągu następnych 6 miesięcy. Wskazana jest również edukacja pacjentów leczonych GS, zwłaszcza w postaci pulsów i wyczulenie ich na objawy cukrzycy. W aktualnych poglądach na leczenie immunosupresyjne po przeszczepieniu nerki zwraca się uwagę na znaczenie redukcji dawki GS, a nawet wprowadzane są schematy leczenia immunosupresyjnego bez GS [20].

W praktyce klinicznej ważne znaczenie ma wczesne rozpoznanie każdego typu cukrzycy, w tym PTDM. Najprostszym postępowaniem diagnostycznym jest oznaczenie glikemii na czczo w osoczu krwi żyłnej według aktualnych zaleceń postępowania. Wynik  $\geq 7$  mmol/l (126 mg/dl) potwierdzony w następnym dniu upoważnia do rozpoznania cukrzycy [28]. Na podstawie tego kryterium rozpoznano cukrzycę u 41,7% pacjentów w badanej grupie. Dwukrotne stwierdzenie glikemii przygodnej  $\geq 11,1$  mmol/l (200 mg/dl) było podstawą rozpoznania PTDM u 36,1% pacjentów. Test doustnego obciąże-

nia glukozą jest zalecany jeśli glikemia na czczo wynosi 5,6-6,9 mmol/l (100-125 mg/dl) a cukrzycę rozpoznaje się jeżeli glikemia w 120 min po obciążeniu 75 g glukozą  $\geq 11,1$  mmol/l (200 mg/dl). W materiale własnym wyniki tego testu były podstawą rozpoznania PTDM u 12,5% pacjentów. Można przypuszczać, że rozpoznanie PTDM u 9,7% pacjentów na podstawie objawów klinicznych cukrzycy było spowodowane niedostatecznym monitorowaniem glikemii po przeszczepieniu nerki.

Monitorowanie glikemii u pacjentów po przeszczepieniu nerki jest konieczne gdyż u większości chorych nie występują objawy cukrzycy, a ich pojawienie się świadczy zwykle o długotrwałej hiperglikemii. Bez aktywnego monitorowania glikemii na czczo i poposiłkowej bądź testów doustnego obciążenia glukozą u większości pacjentów cukrzyca mogłaby być długo nie rozpoznana a tym samym nie byłoby możliwe wdrożenie odpowiedniego leczenia. Utrzymywanie się nawet umiarkowane podwyższonych poziomów glikemii, choć nieme klinicznie, wpływa na rozwój przewlekłych powikłań cukrzycy. Hiperglikemia powoduje również nasilenie reakcji zapalnej skierowanej przeciwko przeszczepionemu narządowi (wzrost ekspresji alloantygenu, pobudzenie śródbłonna, wzrost adhezji i migracji komórek zapalnych), co nasila proces odrzucania [24]. Poglębienie się nie leczonych zaburzeń gospodarki węglowodanowej u części pacjentów może prowadzić do znacznej dekomensacji metabolicznej z diurezą osmotyczną, hiperfiltracją, odwodnieniem i z dodatkowym zwiększeniem ryzyka uszkodzenia przeszczepionej nerki. Rozpoczęcie leczenia cukrzycy odpowiednio wcześniej pozwala na uniknięcie tej sytuacji.

Czas upływający od momentu przeszczepu nerki do rozpoznania cukrzycy w badanej grupie wahał się w bardzo szerokich granicach od 1 dnia do 1249 dni (mediana 101,5 dnia). Największą ilość noworozpoznanych przypadków cukrzycy stwierdzono w ciągu pierwszych 3 miesięcy po zabiegu transplantacji (45,8%), a w zdecydowanej większości przypadków cukrzyca wystąpiła w ciągu pierwszego roku po przeszczepieniu nerki (77,7% przypadków). U pacjentów we wczesnym okresie po przeszczepieniu nerki występuje insulinooporność związana ze stresem okołozabiegowym i zastosowaniem dużych dawek GS, w skojarzeniu z zaburzeniami wydzielania insuliny związanymi z zastosowaniem również dużych dawek leków immunosupresyjnych z grupy inhibitorów kalcyneuryny. Ta niekorzystna sytuacja powoduje ujawnienie się cukrzycy u osób z występującą już wcześniej insulinoopornością i/lub ograniczoną rezerwą wydzielniczą komórek beta wysp trzustkowych. Pacjenci, u których w tym okresie nie ujawniły się zaburzenia gospodarki węglowodanowej wykazują dużo mniejsze ryzyko rozwoju cukrzycy w późniejszym czasie. Tym niemniej wyniki własne i dane z piśmiennictwa wskazują, że cukrzyca może wystąpić w każdym okresie po przeszczepieniu nerki. Uzasadnia to konieczność rutynowych kontroli poziomu glikemii u chorych z przeszczepioną nerką.

Różnica w częstości ujawniania się cukrzycy pomiędzy podgrupami pacjentów le-

czonych cyklosporyną i takrolimusem, manifestuje się częstszym występowaniem cukrzycy przy leczeniu takrolimusem w czasie pierwszych 3 miesięcy po przeszczepieniu. Potwierdza to silnie diabetogenny wpływ dużych dawek takrolimusa stosowanych we wstępnym okresie po zabiegu transplantacji nerki. W okresie późniejszym (powyżej 3 miesięcy) w podgrupie pacjentów leczonych takrolimusem nie stwierdza się większej liczby nowych przypadków cukrzycy w porównaniu z podgrupą leczonych cyklosporyną. Wynika z tego wniosek, że jeżeli cukrzyca nie ujawni się w ciągu pierwszych 3 miesięcy po przeszczepieniu, to w okresie późniejszym pacjenci leczeni cyklosporyną lub takrolimusem mają podobne szanse na wystąpieniu tego powikłania i powinni być analogicznie monitorowani.

## Wnioski

1. Cukrzyca potransplantacyjna rozwinęła się u 9,65% pacjentów z przeszczepioną nerką. Najczęściej PTDM ujawniała się w pierwszych 3 miesiącach po przeszczepieniu nerki, szczególnie wcześniej i często u pacjentów, u których stosowane było leczenie immunosupresyjne oparte na takrolimuse. Uzasadnione jest częste monitorowanie glikemii we wczesnym okresie potransplantacyjnym.

2. Szczególnego nadzoru wymaga stan gospodarki węglowodanowej w czasie leczenia dużymi dawkami glikokortykosteroidów i w ciągu 6 miesięcy po takim leczeniu.

3. Cukrzyca potransplantacyjna może wystąpić w każdym czasie po przeszczepieniu nerki i długo może przebiegać subklinicznie. Uzasadniona jest ocena glikemii przy każdej wizycie kontrolnej pacjenta, a przynajmniej co 3 miesiące po pierwszym roku po zabiegu przeszczepienia nerki.

## Piśmiennictwo

1. Basri N., Aman H., Adiku W. et al.: Diabetes mellitus after renal transplantation. *Transplantat. Proc.* 1992, 24, 1780.
2. Berthoux F., Abramowicz D. et al.: European best practice guidelines for renal transplantation (Part 2). *Nephrol. Dial. Transplant.* 2002, 17(Suppl. 14), 3.
3. Brzezińska B., Junik R., Włodarczyk Z., Adamowicz A.: Patogeneza, czynniki ryzyka i następstwa kliniczne cukrzycy po przeszczepieniu nerki. *Diabetol. Prakt.* 2007, 8, 64.
4. Cantarovich D., Dantal J., Murat A. et al.: Normal glucose metabolism and insulin secretion in CyA-treated nondiabetic renal allograft patients not receiving steroids. *Transplant. Proc.* 1990, 22, 643.
5. Cosio F.G., Pesavento T.E., Kim S. et al.: Patient survival after renal transplantation: IV. Impact of post-transplant diabetes. *Kidney Int.* 2002, 62, 1440.
6. Davidson J., Wilkinson A.: New-onset diabetes after transplantation 2003 international consensus guidelines. *Diab. Care* 2004, 3, 805.
7. First M.R., Gerber D.A., Hariharan S. et al.: Posttransplant diabetes mellitus in kidney allograft recipients: incidence, risk factor and management. *Transplantation* 2002, 73, 379.
8. Gradowska L.: Opieka nad chorym po przeszczepieniu nerki. w: *Transplantologia kliniczna*, red. W. Rowiński, J. Wałaszewski, L. Pączek, Wydawnictwo Lekarskie PZWL Warszawa 2004, 459.
9. Gunnarsson R., Lundgren G., Magnusson G. et al.: Steroid diabetes - A sign of overtreatment with steroids in the renal graft recipient? *Scand. J. Urol. Nephrol.* 1980, 54, 135.
10. Jindal R.M., Sidner R.A., Milgrom M.L.: Post-transplant Diabetes mellitus. The role of immunosuppres-

- sion. Drug Safety 1997, 16, 242.
11. **Kasiske B.L., Snyder J.J., Gilbertson D., Matas A.J.:** Diabetes mellitus after kidney transplantation in the United States. *Am. J. Transplant.* 2003, 3, 178.
  12. **Kasiske B.L., Vazquez M.A., Harmon W.E. et al.:** Recommendation for the outpatient surveillance of renal transplant recipients. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2000, 11, 1.
  13. **Mathew J.T., Rao M., Job V. et al.:** Post-transplant hyperglycaemia: a study of risk factors. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2003, 18, 164.
  14. **Merkell M.:** Clinical impact of posttransplant diabetes mellitus. *Transplant. Proc.* 2001, 33(Suppl. 5A), 195.
  15. Multicenter randomized trial comparing tacrolimus (FK 506) and cyclosporine in the prevention of renal allograft rejection. A report of the European Tacrolimus Multicenter Renal Study Group. *Transplantation* 1997, 64, 436.
  16. **Ost L.:** Effects of cyclosporine on prednisolone metabolism. *Lancet* 1984, 1, 451.
  17. **Pirsch J.D., Miller J., Deierhoi M.H. et al.:** A comparison of tacrolimus (FK 506) and cyclosporine for immunosuppression after cadaveric renal transplantation. *Transplantation* 1997, 63, 977.
  18. **Rao M., Jacob C.K., Shastry J.C.M.:** Post - renal transplant diabetes mellitus - a retrospective study. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1992, 7, 1039.
  19. **Romagnoli J., Citterio F., Violi P. et al.:** Post-transplant diabetes mellitus after kidney transplantation with different immunosuppressive agents. *Transplant. Proc.* 2004, 36, 690.
  20. **Rowiński W., Wałaszewski J., Paćzek L.:** *Transplantologia Kliniczna.* Wydawnictwo Lekarskie PZWL 2004.
  21. **Starzl T., Marchiovo T., Rifkin D.:** Factors in successful renal transplantation. *Surgery* 1964, 56, 293.
  22. **Tatoń J., Czech A.:** *Diabetologia.* Wydawnictwo Lekarskie PZWL 2001.
  23. **Toyonaga T., Kondo T., Miyamura N. et al.:** Sudden onset of diabetes with ketoacidosis in a patient treated with FK 5006/ tacrolimus. *Diab. Res. Clin. Pract.* 2002, 56, 8.
  24. **Thomas M.C., Mathew T.H., Russ G.R.:** Glycaemic control and graft loss following renal transplantation. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2001, 16, 1978.
  25. **von Kiparski A., Frei D., Uhlschmid G. et al.:** Post-transplant diabetes mellitus in renal allograft recipients: a matched-pair control study. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1990, 5, 220.
  26. **Weir M.R., Fink J.C.:** Risk for posttransplant diabetes mellitus with current immunosuppressive medications. *Am. J. Kidney Dis.* 1999, 34, 1.
  27. **Wyzgał J., Paćzek L., Senatorski G. i wsp.:** Problemy leczenia cukrzycy u chorych po zabiegu przeszczepienia nerki. *Pol. Merk. Lek.* 2002, 13(Supl. 1), 16.
  28. **Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2008.** *Diabetol. Prakt.* 2008, 9 (Supl. A.),