

Cukrzyca ujawniająca się po przeszczepieniu nerki (cukrzyca potransplantacyjna) – doświadczenie jednego ośrodka transplantacyjnego. Część III. Leczenie cukrzycy ujawniającej się po przeszczepieniu nerki

Anna DUDZIAK¹

Stanisław CZEKALSKI²

¹Oddział Transplantologii
Szpitala Wojewódzkiego w Poznaniu,
Kierownik: Dr med. Maciej Głyda

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

Słowa kluczowe:

- cukrzyca potransplantacyjna
- cyklosporyna
- takrolimus
- leczenie
- insulinoterapia

Key words:

- posttransplant diabetes mellitus
- cyclosporine
- tacrolimus
- treatment
- insulin therapy.

Wytyczne postępowania w cukrzycy potransplantacyjnej (PTDM) zalecają takie leczenie, które pozwala uzyskać normoglikemię oraz takie dostosowanie leczenia immunosupresyjnego, które umożliwia ustąpienie lub poprawę wyrównania PTDM. Celem pracy była ocena sposobu leczenia PTDM z uwzględnieniem zmian leczenia hipoglikemizującego w trakcie rocznej obserwacji oraz ocena zmian dobowego zapotrzebowania na insulinę u pacjentów stosujących insulinoterapię. Oceniono również skuteczność leczenia hipoglikemizującego. Na podstawie retrospektywnej analizy dokumentacji medycznej 72 osób z PTDM leczonych trój- lub dwulekową terapią immunosupresyjną opartą albo na cyklosporynie albo na takrolimucie stwierdzono, że: 1. Wystąpienie PTDM (w większości w okresie < 3 miesięcy od uzyskania przeszczepu nerki) wymagało leczenia insuliną od chwili rozpoznania u ponad 70% chorych otrzymujących takrolimus, istotnie częściej niż u chorych leczonych cyklosporyną, u których rozpoznano PTDM w większości przypadków > 3 miesięcy od uzyskania przeszczepu nerki. 2. Wcześniej rozpoczęta insulinoterapia u chorych z PTDM stosujących takrolimus wiązała się ze zwiększoną szansą przerwania insulinoterapii w ciągu następnych 12 miesięcy, a u pozostałych chorych z postępującym zmniejszeniem zapotrzebowania na insulinę. 3. Istnieją przesłanki, że leczenie insuliną PTDM przy jednoczesnej redukcji immunosupresji może ograniczyć postępujące uszkodzenie komórek beta wysp trzustkowych.

(NEFROL. DIAL. POL. 2009, 13, 119-122)

Diabetes mellitus after kidney transplantation (post-transplant diabetes) – experience of a single transplantation centre. Part III. Treatment of posttransplant diabetes mellitus

The guidelines for the management of posttransplant diabetes mellitus (PTDM) indicate that it should be treated as appropriate to achieve normoglycaemia and that immunosuppressive therapy should be adjusted to reverse or ameliorate PTDM. The aim of study was an evaluation of the method of treatment of PTDM, taking into consideration the changes in therapy with hypoglycemic drugs during 12 months treatment and the evaluation of the changes of daily insulin requirement in patients treated with insulin. The efficacy of treatment was also evaluated. On the basis of a retrospective analysis of medical documentation of 72 patients with PTDM treated with three- or two immunosuppressive drugs including either cyclosporine or tacrolimus it was found that: 1. New-onset PTDM (diagnosed in the majority of patients < 3 months after kidney transplantation) required insulin treatment from the beginning in more than 70% of patients treated with tacrolimus, significantly more frequent than in patients treated with cyclosporine, in which the diagnosis of PTDM was established > 3 months after kidney transplantation. 2. Early-started treatment with insulin in patients with PTDM on tacrolimus therapy was associated with increased possibility of stopping insulin treatment during the next 12 months, and in the remaining patients was associated with progressive reduction for insulin requirement. 3. There are some arguments suggesting that treatment of PTDM with insulin with concomitant reduction of diabetogenic immunosuppression may reduce progressive damage of the pancreatic beta cells.

(NEPHROL. DIAL. POL. 2009, 13, 119-122)

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

Wstęp

W europejskich wytycznych najlepszej praktyki dla przeszczepienia nerek [1] zawarto jedynie bardzo ogólne zalecenia dotyczące leczenia cukrzycy potrancyntacyjnej (PTDM). Zalecenia te ograniczono do stwierdzenia, że PTDM powinna być leczona odpowiednio, aby uzyskać normoglikemię oraz, że leczenie immunosupresyjne powinno zostać tak dostosowane aby uzyskać ustąpienie lub poprawę PTDM [1]. W podreczniku „Transplantologia kliniczna” podkreślono, że prewencja, wczesne wykrycie i optymalne leczenie PTDM ograniczają zakres jej powikłań u biorców przeszczepu, poprawiają rokowanie i komfort życia pacjentów [10].

Na wybór metody leczenia PTDM wpływa szereg czynników. Należą do nich: zastosowane kryteria i czas rozpoznania PTDM, stężenie glukozy w surowicy i nasilenie objawów klinicznych hiperglikemii oraz choroby współistniejące. Decyzje podejmowane są indywidualnie w oparciu o doświadczenie zespołu transplantacyjnego w leczeniu PTDM. Ponadto leczenie to powinno ulegać modyfikacji w zależności od przebiegu PTDM. U chorych z przeszczepioną nerką, u których rozpoznano PTDM w oparciu o wartości glikemii przekraczające 7 mmol/l (126 mg/dl) na czczo lub 11,1 mmol/l (200 mg/dl) w doustnym teście tolerancji glukozy (*oral glucose tolerance test* OGTT) przeprowadzonym w 10 tygodniu po zabiegu przeszczepienia nerki, wystarczające było głównie postępowanie dietetyczne i niefarmakologiczne, natomiast leczenie insuliną lub doustnym lekiem hipoglikemizującym zastosowano u znacznie mniejszej liczby chorych z większym nasileniem zaburzeń gospodarki węglowodanowej [8]. Powyższe dane z cytowanej pracy [8] można uznać jako dowód, że wczesne rozpoznanie PTDM w oparciu o zaakceptowane kryteria diagnostyczne rozpoznania cukrzycy umożliwia uzyskanie dobrej kontroli glikemii bez uciekania się do farmakoterapii w znacznym odsetku przypadków. Pamiętać jednak należy, że chociaż PTDM jest w znacznym stopniu wywołana przez stosowane leki immunosupresyjne (glikokortykosteroidy i inhibitory kalcyneuryny), to wykazuje cechy cukrzycy typu 2, gdyż zarówno insulinooporność jak i względny niedobór insuliny uczestniczą w jej patogeniezie [6, 7]. W tym kontekście zasadnym jest uwzględnienie aktualnych zaleceń klinicznych postępowania u chorych na cukrzycę [11], w których sprecyzowano jako wskazanie do czasowej insulinoterapii u chorych na cukrzycę typu 2: dekompenzację cukrzycy wywołaną przemijającymi przyczynami (infekcja, uraz, kortykoterapia, itp.). Uwzględniając te wytyczne, w praktyce z reguły stosuje się kryterium rozpoczęcia leczenia insuliną w PTDM takie, jak w niedawno rozpoznanej cukrzycy, gdy glikemia wynosi ok. 16,7 mmol/l (300 mg/dl) zarówno z jak i bez współistniejących objawów cukrzycy. Przy wartościach glikemii między 11,1 i 16,7 mmol/l (200-300 mg/dl), jeżeli interwencja dietetyczna nie przynosi efektu w krótkim czasie również rozpoczyna się leczenie farmakologiczne cukrzycy, w większości przypadków z zastosowaniem insuliny.

Farmakologiczne leczenie PTDM wymaga

Tabela I

Stosowany sposób leczenia cukrzycy potrancyntacyjnej w momencie rozpoznania i po 12 miesiącach terapii.

Methods of treatment of posttransplant diabetes at the diagnosis and after 12 months of therapy

sposób leczenia	liczba pacjentów (n) w momencie rozpoznania	%	liczba pacjentów (n) po 12 miesiącach *	%
leczenie insuliną	38	53	36	54
leki doustne	3	4	7	10
leczenie dietą	31	43	24	36

*5 pacjentów obserwowano przez okres krótszy niż 12 miesięcy.

Tabela II

Sposób leczenia PTDM u pacjentów otrzymujących cyklosporynę.

Methods of treatment of posttransplant diabetes in patients receiving cyclosporine.

sposób leczenia	liczba pacjentów (n) w momencie rozpoznania	%	liczba pacjentów(n) po 12 miesiącach *	%
insulina	18	40	21	48,8
leki doustne	3	6,7	6	14
dieta	24	53,3	16	37,2

*2 pacjentów obserwowano przez okres krótszy niż 12 miesięcy.

ga edukacji pacjentów oraz stosowania odpowiedniej diety i ścisłego monitorowania glikemii, aby adaptować sposób leczenia do zmiennego przebiegu choroby związanego z modyfikacją leczenia immunosupresyjnego.

Celem obecnej pracy była charakterystyka sposobu leczenia cukrzycy potrancyntacyjnej z uwzględnieniem zmian leczenia hipoglikemizującego w trakcie rocznej obserwacji oraz ocena zmian dobowego zapotrzebowania na insulinę u pacjentów stosujących insulinoterapię. Oceniono również skuteczność leczenia hipoglikemizującego.

Material i metody

Analizie poddano dokumentację medyczną 72 osób z cukrzycą potrancyntacyjną (39 mężczyzn i 33 kobiet), które scharakteryzowano we wcześniejszej pracy [4]. Średnia wieku w momencie uzyskania przeszczepu nerki wynosiła 46±9 lat. W momencie rozpoznania cukrzycy pacjenci stosowali trój- lub dwulekową terapię immunosupresyjną: 45 pacjentów jako główny lek immunosupresyjny stosowało cyklosporynę, 27 pacjentów terapię opartą na takrolimusie. Oceniono rodzaj zastosowanego leczenia hipoglikemizującego w momencie rozpoznania cukrzycy oraz stosowanego po 12 miesiącach leczenia u wszystkich chorych z PTDM oraz oddzielnie u chorych otrzymujących leczenie immunosupresyjne oparte na cyklosporynie lub takrolimusie. U chorych leczonych insuliną oceniono zmianę dawkowania po 6 i 12 miesiącach leczenia w porównaniu z dawką początkową. Skuteczność leczenia hipoglikemizującego oceniono w oparciu o wartości glikemii na czczo, średniej glikemii dobowej oraz poziom HbA1c po 12 miesiącach leczenia.

Wyniki

W tabeli I przedstawiono stosowany rodzaj leczenia hipoglikemizującego u pacjentów z cukrzycą potrancyntacyjną w momencie rozpoznania cukrzycy i po 12 miesiącach.

W świeżo rozpoznanej PTDM u 53% pacjentów zastosowano leczenie insuliną a u 4% lekami doustnymi, czyli łącznie leczenie farmakologiczne konieczne było u 57% pacjentów. Odsetek ten zwiększył się do 64% (54% leczonych insuliną i 10% lekami doustnymi) po 12 miesiącach obserwacji. Sposób leczenia PTDM w momencie rozpoznania i po 12 miesiącach w subpopulacjach pacjentów leczonych cyklosporyną i takrolimusiem przedstawiono w tabelach II i III.

Porównanie wyników w tabeli II i III wskazuje, że w momencie rozpoznania cukrzycy znamienne większa liczba pacjentów leczonych takrolimusiem (20 spośród 27) wymagała farmakoterapii (insuliną lub lekami doustnymi) w porównaniu z pacjentami leczonymi cyklosporyną (21 spośród 45), $\chi^2=4,113$, $p=0,0285$. Po 12 miesiącach leczenia pomiędzy obiema grupami nie stwierdza się w tym zakresie różnicy ($p=0,796$). Zastosowania insulinoterapii w momencie rozpoznania PTDM wymagało 40% pacjentów leczonych cyklosporyną i aż 74% pacjentów leczonych takrolimusiem. Po 12 miesiącach obserwuje się zmniejszenie liczby pacjentów wymagających insulinoterapii w podgrupie leczonej takrolimusiem do 62,5%. Podobny efekt nie wystąpił w podgrupie leczonej cyklosporyną.

W tabeli IV przedstawiono dobowe zapotrzebowanie na insulinę u pacjentów wymagających insulinoterapii w pierwszym, szóstym i dwunastym miesiącu po rozpoznaniu PTDM w podgrupach leczonych cyklosporyną i takrolimusiem.

Zarówno w podgrupie leczonej cyklosporyną jak i w podgrupie leczonej takrolimusiem stwierdzono znamienne zmniejszenie dobowego zapotrzebowania na insulinę pomiędzy 1 i 6 miesiącem oraz 1 i 12 miesiącem leczenia. W podgrupie leczonej takrolimusiem zaobserwowano również trend do zmniejszenia zapotrzebowania na insulinę pomiędzy 6 i 12 miesiącem terapii, który nie osiągnął jednak znamienności statystycznej. W podgrupie leczonej cyklosporyną dobowe zapotrzebowanie na insulinę w 6 i 12

Tabela III

Sposób leczenia PTDM u pacjentów otrzymujących takrolimus.

Methods of treatment of posttransplant diabetes in patients receiving tacrolimus.

Sposób leczenia	liczba pacjentów (n) w momencie rozpoznania cukrzycy	%	liczba pacjentów(n) po 12 miesiącach*	%
insulina	20	74	15	62,5
leki doustne	0	0	1	4
dieta	7	26	8	33,5

*3 pacjentów obserwowano przez okres krótszy niż 12 miesięcy.

Tabela IV

Porównanie dobowego zapotrzebowania na insulinę po miesiącu, 6 i 12 miesiącach leczenia cukrzycy po-transplantacyjnej w podgrupach cyklosporyny i takrolimusa.

Comparison of daily insuline requirement after 1,6 and 12 months of posttransplant diabetes treatment in subgroups of patients receiving either cyclosporine or tacrolimus.

zapotrzebowanie dobowe na insulinę średnie \pm SD	podgrupa cyklosporyny j/dobę	podgrupa takrolimusa j/dobę
1 miesiąc	31,1 \pm 13,3	21,2 \pm 13,1
6 miesiąc	23,7 \pm 9,3*	14,7 \pm 11,3*
12 miesiąc	23,6 \pm 14,8*	10,3 \pm 9,7*

*p<0,05 w porównaniu z dobową dawką insuliny po 1 miesiącu leczenia

Tabela V

Parametry wyrównania gospodarki węglowodanowej u pacjentów z PTDM oraz w podgrupach leczonych cyklosporyną lub takrolimusem.

The parameters of carboksydrate metabolism control in the whole group of patients with posttransplant diabetes and in the subgroups receiving either cyclosporine or tacrolimus after 12 months of treatment.

	średnia glikemia na czczo \pm SD (mg/dl)	średnia glikemia dobową \pm SD (mg/dl)	HbA1c \pm SD (%)
cała populacja	111,8 \pm 40,6	140,9 \pm 30,0	6,0 \pm 0,96
podgrupa cyklosporyny	116,5 \pm 48,7	149,3 \pm 31,4	6,3 \pm 1,0
podgrupa takrolimusa	104,0 \pm 19,5	127,7 \pm 22,4	5,6 \pm 0,6

miesiącu po rozpoznaniu PTDM nie różniło się istotnie.

Spośród pacjentów leczonych cyklosporyną, wymagających leczenia insuliną w momencie rozpoznania PTDM, po 12 miesiącach terapii 1 (5% ogółu) nie wymagał insulinoaterapii, natomiast spośród pacjentów leczonych takrolimusem i wymagających początkowo leczenia insuliną po 12 miesiącach u 5 (25%) insulinoaterapia nie była potrzebna.

Tabela V przedstawia parametry wyrównania glikemii (średnią glikemię na czczo, średnią glikemię dobową, HbA1c) u pacjentów z PTDM oraz w podgrupach leczonych cyklosporyną i takrolimusem po 12 miesiącach od rozpoznania cukrzycy (w przypadku pacjentów obserwowanych przez okres krótszy niż 12 miesięcy do analizy przyjęto ostatnie wykonane pomiary).

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między podgrupami pacjentów z PTDM leczonych cyklosporyną lub takrolimusem w zakresie średnich przedstawionych w tabeli V. U pacjentów wymagających insulinoaterapii po 12 miesiącach leczenia średnia glikemia na czczo wynosiła 114,3 \pm 53,8 mg/dl, średnia glikemia dobową 144 \pm 33,6 mg/dl, średnia HbA1c 6,1 \pm 1,0%.

Dyskusja

Opierając się na ogólnych wytycznych leczenia PTDM i aktualnych zaleceniach leczenia cukrzycy [1,10] omówionych we wstępie pracy oraz uwzględniając nabywa-

ne doświadczenie w leczeniu PTDM, u ponad połowy chorych wdrożono leczenie farmakologiczne w momencie rozpoznania. Ten duży odsetek chorych z PTDM wymagających od początku farmakoterapii cukrzycy w porównaniu z opublikowaną niedawno pracą [8], w której tylko 26% chorych wymagało farmakoterapii był spowodowany zarówno opóźnionym rozpoznaniem PTDM w niektórych przypadkach we własnej grupie pacjentów jak i znacznym nasileniem zaburzeń gospodarki węglowodanowej w chwili rozpoznania. Ponadto we własnej grupie chorych z PTDM w 27 przypadkach stosowano leczenie immunosupresyjne oparte o takrolimus i u tych chorych w 74% konieczne okazało się zastosowanie insulinoaterapii w chwili rozpoznania cukrzycy. W cytowanej pracy norweskiej [8] immunosupresję opartą o takrolimus wdrożono tylko u 3 chorych. Mimo, że oba inhibitory kalcyneuryny hamują syntezę i sekrecję insuliny przez komórki beta wysp trzustki wskutek interakcji z kalmoduliną, to efekt diabetogenny wywierany przez takrolimus jest silniejszy zwłaszcza w zakresie hamowania transkrypcji genu insuliny, powodując większą częstość i wcześniejsze ujawnianie się PTDM niż przy stosowaniu cyklosporyny [2,5,4]. Diabetogenny efekt wywierany przez takrolimus ściśle wiąże się z wielkością stosowanej dawki i zmniejsza się wraz z jej redukcją. W obserwacji własnej, po roku odsetek chorych z PTDM leczonych schematem immunosupresji opartym o takrolimus i

wymagających insulinoaterapii zmniejszył się do 62,5%, natomiast zwiększył się odsetek chorych, u których możliwe było zadowalające wyrównanie glikemii przy stosowaniu wyłącznie odpowiedniej diety. Ogółem u 25% pacjentów z PTDM wymagających od początku insulinoaterapii i otrzymujących immunosupresję opartą o takrolimus po roku leczenia wraz z redukcją immunosupresji można było przerwać stosowanie insuliny. Spośród chorych z PTDM leczonych takrolimusem i wymagających stałej insulinoaterapii można było znacznie zmniejszyć dobową dawkę insuliny- średnio po 6 miesiącach obserwacji o 1/3 i średnio do połowy dawki wyjściowej po 12 miesiącach leczenia.

Chociaż u chorych leczonych schematem immunosupresji opartym na cyklosporynie stosowanie insulinoaterapii od chwili rozpoznania cukrzycy było mniej częste niż u chorych leczonych schematem opartym o takrolimus, to zarówno wyjściowe dawki insuliny były o 1/3 większe jak i zwiększył się odsetek chorych z PTDM wymagających insulinoaterapii po 12 miesiącach obserwacji. Wyjaśnienia przyczyn tych różnic między chorymi leczonymi takrolimusem i cyklosporyną można upatrywać częściowo w istotnie większym przyroście masy ciała między uzyskaniem przeszczepu nerki i rozpoznaniem PTDM u chorych leczonych cyklosporyną i wynikającą zwiększoną insulinoopornością w porównaniu z chorymi leczonymi takrolimusem. Można także przypuszczać, że jedną z przyczyn było późniejsze rozpoznanie PTDM u chorych leczonych cyklosporyną, u 64,5% chorych po ponad 3 miesiącach od uzyskania przeszczepu nerki, podczas gdy u chorych stosujących takrolimus w 63% przypadków PTDM rozpoznano w okresie pierwszych 3 miesięcy terapii immunosupresyjnej [4], zredukowano dawkę takrolimusa i natychmiast włączano insulinoaterapię.

Istnieją doniesienia w piśmiennictwie, że insulinoaterapia może spełniać ważną rolę w ochronie komórek beta wysp trzustki przed uszkodzeniem w cukrzycy [3]. U chorych ze świeżo rozpoznaną cukrzycą typu 2 krótkie, intensywne leczenie insuliną i stosowanie leczenia dietetycznego wiązało się z remisją cukrzycy u 42% pacjentów w 2 lata później oraz z poprawą czynności komórek beta [9]. Można przypuszczać, że w świeżo rozpoznanej PTDM, podobnie jak w świeżo rozpoznanej cukrzycy typu 2, protekcyjne działanie egzogennej insuliny zachodzi przez supresję glukotoksyczności i lipotoksyczności, które indukują apoptozę komórek beta [12]. W świetle tych danych wcześniej wdrożona insulinoaterapia w PTDM wydaje się uzasadniona. U chorych leczonych cyklosporyną, u których zastosowano insulinoaterapię od chwili rozpoznania PTDM stwierdzono istotne zmniejszenie średniej dobowej dawki insuliny po 6 miesiącach leczenia, które jednak nie uległo dalszej redukcji w 12 miesięcy po rozpoznaniu PTDM, sugerując utrzymywanie się upośledzenia sekrecji insuliny w odniesieniu do potrzeb organizmu, związanych przynajmniej częściowo z insulinoopornością.

Podstawową zasadą leczenia PTDM realizowaną w naszym ośrodku jest dążenie do szybkiego osiągnięcia dobrego wyrównania glikemii, przy jednoczesnym uni-

kaniu epizodów hipoglikemii. Gdy niezbędne jest leczenie insuliną wdraża się metodę zintensyfikowanej insulinoterapii z podskórnym podawaniem insuliny krótkodziałającej przed posiłkami i insuliny o przedłużonym działaniu przed snem przy ścisłym monitorowaniu glikemii i stosowaniu odpowiedniej diety oraz edukacji pacjenta. W przypadku dużego dobowego zapotrzebowania na insulinę bazowa dawka insuliny o przedłużonym działaniu zostaje rozłożona na dwie części podawane rano i wieczorem. W rzadkich przypadkach ciężkiej dekomensacji metabolicznej cukrzycy, z wysokimi wartościami glikemii, odwodnieniem, współistnieniem kwasicy nieoddechowej stosowano insulinę we wlewie dożylnym. U wszystkich pacjentów z PTDM po uzyskaniu zadowalającego wyrównania glikemii i ustaleniu dobowego zapotrzebowania na insulinę uzgodniono sposób insulinoterapii akceptowanej przez chorego. U kilku pacjentów, dobrze współpracujących w procesie leczenia stosowano z powodzeniem metodę intensywnej insulinoterapii czynnościowej. W tych przypadkach przed posiłkami pacjenci sami ustalali dawkę insuliny krótkodziałającej w oparciu o aktualną glikemię, ilość wymienników węglowodanowych, którą zamierzają spożyć i wysiłek fizyczny jaki zamierzają podjąć w okresie działania podawanej insuliny. U większości pacjentów konieczne stało się włączenie konwencjonalnej insulinoterapii z zastosowaniem mieszanek insulino-owych w jednym (podawanym przed śniadaniem) lub dwóch (podawanych przed śniadaniem i kolacją) iniekcjach, często z dodatkowym podaniem insuliny krótkodziałającej przed obiadem. U niewielkiego odsetka chorych możliwe było stosowanie doustnych pochodnych sulfonilomocznika, a u 37,2% chorych otrzymujących cyklosporynę i u 33,5% otrzymujących takrolimus w 12 miesięcy po rozpoznaniu PTDM wystarczające było wyłącznie leczenie dietetyczne. Ścisłe monitorowanie glikemii u pacjentów z PTDM jest konieczne by dostosować sposób leczenia do aktualnych potrzeb przy zmieniającej się terapii immunosupresyjnej.

Zróżnicowany sposób leczenia PTDM i różny stopień samokontroli prowadzonej przez pacjentów oraz ich zaangażowanie w procesie leczenia determinowały osiągnięty stopień wyrównania gospodarki węglowo-

danowej po 12 miesiącach terapii. Można go było uznać za zadowalający w odniesieniu do średnich wartości glikemii na czczo w osoczu żylnym (kryterium dobrego wyrównania gospodarki węglowodanowej to wartości < 110 mg/dl lub 6,1 mmol/l) i średnich wartości glikemii dobowej, natomiast w odniesieniu do średnich poziomów HbA_{1c} wynoszących < 6,5% nawet jako dobry dla całej grupy chorych z PTDM, a zwłaszcza w podgrupie, w której stosowano takrolimus. Również u pacjentów z PTDM wymagających insulinoterapii po 12 miesiącach leczenia uzyskano zadowalające parametry wyrównania gospodarki węglowodanowej w odniesieniu do średnich glikemii na czczo i średnich glikemii dobowych przy dobrych średnich poziomach HbA_{1c} [11].

Należy pamiętać, że w świetle piśmiennictwa [8] nawet wczesne rozpoznanie PTDM i uzyskanie dobrej kontroli glikemii nie chroni przed zwiększonym ryzykiem poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych (śmierć sercowa lub ostry zawał serca nie zakończony zgonem). Stwierdzono w 8-letniej obserwacji prospektywnej, że pacjenci z PTDM wykazują około trzykrotnie zwiększone ryzyko poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych w porównaniu z pacjentami nie obciążonymi PTDM [8]. Przy niezadowalającym wyrównaniu metabolicznym PTDM ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych wzrasta. Oprócz dobrego wyrównania gospodarki węglowodanowej konieczne jest dążenie do uzyskania dobrej kontroli ciśnienia tętniczego, gospodarki lipidowej i innych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego.

Wnioski

1. Wystąpienie PTDM (w większości < 3 miesięcy od uzyskania przeszczepu nerki) wymagało leczenia insuliną od chwili rozpoznania u ponad 70% chorych leczonych schematem immunosupresji opartym o takrolimus, istotnie częściej niż u chorych leczonych cyklosporyną, u których rozpoznano PTDM w większości przypadków w okresie > 3 miesięcy od uzyskania przeszczepu nerki.

2. Wcześniej rozpoczęta insulinoterapia u chorych z PTDM stosujących takrolimus wiązała się ze zwiększoną szansą przerwania insulinoterapii w okresie następnych 12 miesięcy, a u pozostałych chorych z postę-

pującym zmniejszeniem zapotrzebowania na insulinę.

3. Istnieją przesłanki, że leczenie insuliną PTDM przy jednoczesnej redukcji diabetogenicznej immunosupresji może ograniczyć postępujące uszkodzenie komórek beta wysp trzustkowych.

Piśmiennictwo

- Berthou F., Abramowicz D., Bradley B. et al.:** European Best Practice Guidelines for Renal Transplantation (Part 2). *Nephrol. Dial. Transplant.* 2002, 17 (Suppl.4), str.?
- Cho Y.M., Park S.K., Jung H.S. et al.:** High incidence of tacrolimus-associated post-transplant diabetes in the Korean renal allograft recipients according to American Diabetes Association criteria. *Diabetes Care* 2003, 26, 1123.
- Del Parigi A.:** Insulin may have a role to play in protecting beta cells from deterioration in diabetes. *Diabetologia* 2008, 51, 1340.
- Dudziak A., Czekański S.:** Cukrzyca ujawniająca się po przeszczepie nerki (cukrzyca potransplantacyjna) - doświadczenie jednego ośrodka transplantacyjnego. 1. Częstość występowania, stosowane kryteria i czas rozpoznania z uwzględnieniem wpływu leczenia immunosupresyjnego. *Nefrol. Dial. Pol.* 2008, 12, 213.
- Duijnhoven E.M., Boots J.M., Christiaans M.H. et al.:** Metabolic aspects of tacrolimus in renal transplantation. Consequences for the choice of an immunosuppressive regimen and for the management of post-transplant diabetes mellitus. *Minerva Urol. Nefrol.* 2003, 55, 33.
- Ekstrand A.V., Eriksson J.G., Gronhagen-Riska C. et al.:** Insulin resistance and insulin deficiency in the pathogenesis of post transplant diabetes in man. *Transplantation* 1992, 53, 563.
- Hjelmsaeth J., Hagen M., Hartman A. et al.:** The impact of impaired insulin release and insulin resistance on glucose intolerance after transplantation. *Clin. Transplant.* 2002, 16, 389.
- Hjelmsaeth J., Hartman A., Leivestad T. et al.:** The impact of early-diagnosed new-onset post-transplant diabetes mellitus on survival and major cardiac events. *Kidney Int.* 2006, 69, 588.
- Li Y., Xu W., Liao Z. et al.:** Induction of long-term glycemic control in newly diagnosed type 2 diabetic patients is associated with improvement of beta-cell function. *Diabetes Care* 2004, 27, 2597.
- Rowiński W., Wałaszewski J., Pączek L. (red.):** *Transplantologia kliniczna.* Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2004.
- Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego:** Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2007. *Diabetol. Prakt.* 2007, 8 (Supl.A), str.?
- Wajchenberg B.L.:** Beta-cell failure in diabetes and preservation by clinical treatment. *Endocr. Rev.* 2007, 28, 187.