

## **Cukrzyca ujawniająca się po przeszczepieniu nerki (cukrzyca potransplantacyjna) – doświadczenie jednego ośrodka transplantacyjnego. Część IV. Nadciśnienie tętnicze i zaburzenia gospodarki lipidowej u chorych z cukrzycą potransplantacyjną po uzyskaniu wyrównania glikemii. Ocena stosowanego leczenia**

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

Poza dobrą kontrolą glikemii u pacjentów z cukrzycą potransplantacyjną (PTDM) cele leczenia obejmują kontrolę innych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego, głównie nadciśnienia tętniczego i dyslipidemii. Celem pracy była ocena występowania nadciśnienia tętniczego i zaburzeń gospodarki lipidowej u pacjentów z PTDM po uzyskaniu wyrównania glikemii oraz ocena stosowanego leczenia tych zaburzeń. Na podstawie retrospektywnej analizy dokumentacji medycznej 72 osób z PTDM leczonych trój- lub dwulekową terapią immunosupresyjną opartą albo na cyklosporynie albo na takrolimusie wykazane, że: 1. Mimo uzyskania dobrej kontroli glikemii u prawie wszystkich występowało nadciśnienie tętnicze i dyslipidemia w 85% przypadków, które w największym stopniu zależały od stosowanego leczenia immunosupresyjnego. Dyslipidemia była szczególnie związana ze stosowaniem cyklosporyny. 2. Zalecana kontrola ciśnienia tętniczego nie została osiągnięta mimo stosowania przeciętnie 3 leków hipotensyjnych z różnych grup, w tym nadmiernie często beta-adrenolityków a zbyt rzadko leków blokujących układ renina-angiotensyna. 3. U pacjentów z PTDM uzasadniona jest ocena gospodarki lipidowej po uzyskaniu kontroli glikemii i w przypadku nasilonej dyslipidemii rozważenie modyfikacji leczenia immunosupresyjnego lub stosowanie statyn.

(NEFROL. DIAL. POL. 2009, 13, 123-127)

### **Diabetes mellitus after kidney transplantation (post-transplant diabetes) – experience of a single transplantation centre. Part IV. Arterial hypertension and disturbances of lipid profile in patients with posttransplant diabetes mellitus after achievement of blood glucose control. Evaluation of treatment**

In the patient with posttransplant diabetes mellitus (PTDM) besides good glycemic control, the aims of treatment include the control of other risk factors for cardiovascular disease, mainly arterial hypertension and dyslipidemia. The aim of work was an evaluation of incidence of arterial hypertension and the disturbances of lipid profile in the patients with PTDM after achievement of glycemic control and an evaluation of the introduced treatment. 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. Despite achievement of good glycemic control, arterial hypertension was present in almost all patients and dyslipidemia in 85%, which were dependent mainly of immunosuppressive treatment. Dyslipidemia was particularly associated with the use of cyclosporine. 2. The recommended level of blood pressure control was not achieved in spite of the use of 3 hypotensive drugs from different groups, including too frequent use of beta-blockers and rare use of drugs blocking renin-angiotensin system. 3. It seems reasonable to evaluate the lipid profile in patients with PTDM after achievement of glycemic control and in the case of marked dyslipidemia to consider the modification of immunosuppressive therapy or introduction of treatment with statins. (NEPHROL. DIAL. POL. 2009, 13, 123-127)

#### **Słowa kluczowe:**

- cukrzyca potransplantacyjna
- nadciśnienie tętnicze
- dyslipidemia
- leczenie

#### **Key words:**

- posttransplant diabetes mellitus
- arterial hypertension
- dyslipidemia
- treatment

---

**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 cukrzycy potransplantacyjnej (PTDM) obok hiperglikemii będącej uznanym czynnikiem ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych, nadciśnienie tętnicze i dyslipidemia stanowią dodatkowe zagrożenie zwiększeniem częstości występowania tych powikłań. Częstość występowania nadciśnienia tętniczego u pacjentów z przeszczepioną nerką ocenia się na 60-85% [10,23,31,36], natomiast brak szczegółowej oceny występowania nadciśnienia tętniczego u pacjentów z PTDM po uzyskaniu zadowalającej kontroli glikemii. Przyczyny nadciśnienia tętniczego u pacjentów z przeszczepioną nerką bez PTDM są złożone. Podkreśla się znaczenie leków immunosupresyjnych w rozwoju nadciśnienia tętniczego, zwłaszcza kortykosteroidów i inhibitorów kalcyneuryny, ale również przypisuje się znaczenie nadciśnieniu występującemu u biorcy przed przeszczepieniem nerki, rozwijającej się przewlekłej nefropatii przeszczepu, rozwojowi nefropatii „de novo” lub nawracającej w przeszczepionej nerce, zwężeniu tętnicy nerkowej przeszczepionej nerki i wpływowi własnych nerek pacjenta z przeszczepioną nerką [4,10,23,31,36]. Spośród leków immunosupresyjnych cyklosporyna podwyższa ciśnienie tętnicze u 60-97% leczonych nią chorych. Przyczyną jest wywołane przez cyklosporynę zaburzenie czynności komórek śródbłonka z dysproporcją działania czynników presyjnych i rozszerzających naczynia, pobudzenie układu renina-angiotensyna i aktywności współczulnego układu nerwowego a także bezpośrednie wywoływanie skurczu mięśni gładkich naczyń. Obkurczenie kłębuszkowych tętniczek doprowadzających powoduje zmniejszenie filtracji kłębuszkowej i retencję sodu [11,21,32]. Takrolimus wywiera słabszy wpływ na podwyższenie ciśnienia tętniczego w porównaniu z cyklosporyną [2]. Niezależnie od potencjalnego udziału różnych przyczyn w rozwoju nadciśnienia tętniczego u pacjentów z przeszczepioną nerką nadciśnienie jest czynnikiem ryzyka choroby sercowo-naczyniowej u tych chorych, zwiększonej śmiertelności i utraty przeszczepu [10,30]. W europejskich wytycznych postępowania dla przeszczepień nerek [2] zaleca się utrzymanie wartości ciśnienia tętniczego <130/80 mmHg u pacjentów bez białkomoczu i <125/75 mmHg u pacjentów z białkomoczem.

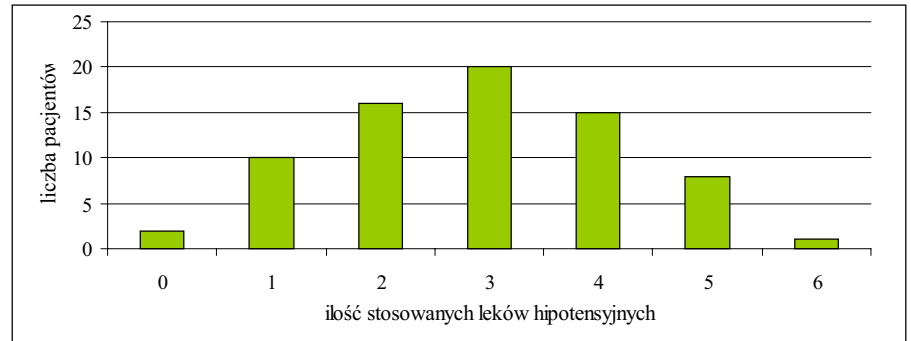
Dyslipidemia jest częstym powikłaniem u pacjentów z przeszczepioną nerką, spowodowanym współistnieniem kilku czynników, ale główne znaczenie przypisuje się lekom immunosupresyjnym, zwłaszcza kortykosteroidom, cyklosporynie, sirolimusowi a w mniejszym stopniu takrolimusowi [15,20,27]. Wystąpienie PTDM wiązać się może z dodatkowym nasileniem dyslipidemii, ale czynnikiem modyfikującym może być uzyskanie dobrej kontroli glikemii. W europejskich wytycznych postępowania, dla przeszczepień nerek [2] zaleca się aby ryzyko dyslipidemii identyfikować przez regularne badania przesiewowe (co najmniej raz w roku) oceniające stężenie w surowicy cholesterolu całkowitego, cholesterolu HDL i LDL oraz triglicerydów. Wykazano związek między nasileniem hipercholesterolemii i przewlekłą nefropatią przeszczepu, który sugeruje, że dyslipidemia może wpływać na

Tabela I

Średnie ( $\pm$ SD) wartości ciśnienia tętniczego w podgrupach pacjentów leczonych cyklosporyną lub takrolimusem oraz liczba stosowanych leków hipotensyjnych w obu podgrupach.

Mean ( $\pm$ SD) values of blood pressure in the subgroups of patients treated with cyclosporine or tacrolimus and the number of used hypotensive drugs in both subgroups

	podgrupa cyklosporyny	podgrupa takrolimusa	poziom istotności p
Ciśnienie skurczowe (mmHg) średnia $\pm$ SD	141,5 $\pm$ 15,3	140,5 $\pm$ 13,6	NS
Ciśnienie rozkurczowe (mmHg) średnia $\pm$ SD	85,4 $\pm$ 7,8	85,3 $\pm$ 6,0	NS
liczba leków hipotensyjnych	3,0 $\pm$ 1,3	2,5 $\pm$ 1,3	NS



Rycina 1

Rozkład ilości leków hipotensyjnych stosowanych w grupie pacjentów z cukrzycą potransplantacyjną. Distribution of the number of hypotensive drugs used in patients with posttransplant diabetes

progresję upośledzenia czynności przeszczepionej nerki [5,17,35]. Podobne niekorzystne działanie przypisuje się hipertriglicerydemii [24]. Zaleca się takie leczenie hiperlipidemii u pacjentów z przeszczepioną nerką aby utrzymać poziomy cholesterolu w surowicy w zalecanym zakresie dostosowanym do liczby czynników ryzyka [2]. Obok postępowania niefarmakologicznego i modyfikacji leczenia immunosupresyjnego, u wielu pacjentów należy rozważyć zastosowanie inhibitorów HMG-CoA reduktazy (statyn) w niewielkiej dawce ze względu na interakcję z cyklosporyną i takrolimusem [25]. Postępowanie takie pozwala na obniżenie cholesterolu całkowitego w surowicy; stężenie cholesterolu -LDL powinno zostać obniżone < 130 mg/dl. Wystąpienie PTDM może nasilić zaburzenia gospodarki lipidowej.

Celem pracy była ocena występowania nadciśnienia tętniczego i zaburzeń gospodarki lipidowej u chorych z cukrzycą potransplantacyjną po uzyskaniu wyrównania glikemii oraz ocena stosowanego leczenia tych zaburzeń.

## Material i metody

Retrospektywnej analizie poddano dokumentację medyczną 72 osób (39 mężczyzn i 33 kobiet) z rozpoznaną cukrzycą potransplantacyjną (PTDM). Średnia wieku tych osób w dniu przeszczepienia nerki wynosiła 46  $\pm$  9 lat. Charakterystykę osób przedstawiono szczegółowo w poprzednich pracach [7,8] a stosowane leczenie dla uzyskania kontroli glikemii opisano w kolejnej pracy [9]. W chwili rozpoznania PTDM pacjenci stosowali trój- lub dwulekową terapię immunosupresyjną. W 45 przypadkach jako główny lek immunosupresyjny stosowano cyklosporynę a w 27 przypadkach takrolimus. Analizowano wyniki badań przeprowadzonych po uzyskaniu stabilnej kontroli glikemii (średnie wartości HbA1c 6,1  $\pm$  1,0%). Oce-

niono wartości ciśnienia tętniczego skurczowego i rozkurczowego (średnia z 3 pomiarów) oraz stężenia w surowicy cholesterolu całkowitego, cholesterolu frakcji LDL i HDL oraz triglicerydów. Dokonano również oceny badanych parametrów przed zabiegiem przeszczepienia nerki. Oznaczenia parametrów gospodarki lipidowej były przeprowadzane przy zastosowaniu rutynowych metod laboratoryjnych.

## Wyniki

Przed zabiegiem przeszczepienia nerki u wszystkich pacjentów występowało nadciśnienie tętnicze [7]. Średnie wartości ciśnienia tętniczego skurczowego u chorych z PTDM po uzyskaniu wyrównania glikemii wynosiły 141,2  $\pm$  14,6 mmHg a rozkurczowego 85,4  $\pm$  7,2 mmHg. Wartości ciśnienia tętniczego poniżej 140/90 mmHg wykazywało 23 pacjentów co stanowi 31,9% badanej populacji. Rekomendowane dla pacjentów z cukrzycą w tym z PTDM wartości poniżej 130/80 mmHg stwierdzono tylko u 2 chorych (2,7% badanej grupy). Tabela I zawiera porównanie średnich wartości ciśnienia tętniczego w podgrupach pacjentów z PTDM leczonych cyklosporyną lub takrolimusem oraz średnią liczbę stosowanych leków hipotensyjnych w obu podgrupach.

Nie stwierdzono różnic w wartościach ciśnienia tętniczego między pacjentami leczonymi cyklosporyną i takrolimusem. Rycina 1. przedstawia rozkład ilości stosowanych leków hipotensyjnych u pacjentów z cukrzycą potransplantacyjną.

Większość pacjentów (61%) wymagała terapii lekami hipotensyjnymi z 3 lub więcej grup. Najczęściej stosowane były b-blokery (u 63,8% pacjentów), antagoniści wapnia (u 59,7% pacjentów), leki moczopędne (u 41,6% pacjentów), a-blokery (u 38,8% pacjentów) i klonidyna (u 33,3% pacjentów). Pozostałe leki hipotensyjne stosowano w

Tabela II

Częstość występowania różnych typów dyslipidemii u pacjentów z cukrzycą potransplantacyjną po uzyskaniu stabilnego poziomu glikemii.  
Prevalence of different types of dyslipidemia in patients with posttransplant diabetes after achievement of stabilization of glycemic level.

	Hiperlipidemia mieszana cholesterol całkowity $\geq$ 200 mg/dl, triglicerydy $\geq$ 200 mg/dl	Hipercholesterolemia cholesterol całkowity $\geq$ 200mg/dl triglicerydy $<$ 200 mg/dl	Hipertriglicydemia cholesterol całkowity $<$ 200 mg/dl triglicerydy $\geq$ 200mg/dl	Pozostali pacjenci cholesterol całkowity $<$ 200 mg/dl triglicerydy $<$ 200 mg/dl
Liczba pacjentów (n)	38	17	2	9
% badanej populacji	57,6	25,8	3,0	13,6

Tabela III

Średnie ( $\pm$ SD) stężenie w surowicy cholesterolu całkowitego, cholesterolu LDL, HDL oraz triglicerydów oznaczone przed przeszczepieniem nerki oraz po rozpoznaniu cukrzycy potransplantacyjnej i uzyskaniu wyrównania glikemii.

Means ( $\pm$ SD) of serum concentration of total cholesterol, LDL-cholesterol, HDL-cholesterol and triglycerides determined before kidney transplantation and after the diagnosis of posttransplant diabetes and achievement of glycemic control.

Stężenie w surowicy	Przed przeszczepieniem nerki	Po rozpoznaniu PTDM i wyrównaniu glikemii	Istotność różnicy (p)
cholesterol całkowity (mg/dl) średnia $\pm$ SD	228,5 $\pm$ 49,9	264,9 $\pm$ 67,4	0,0001
cholesterol LDL (mg/dl) średnia $\pm$ SD	133,3 $\pm$ 40,6	150,7 $\pm$ 47,0	0,0149
cholesterol HDL (mg/dl) średnia $\pm$ SD	50,1 $\pm$ 14,4	54,4 $\pm$ 18,0	0,0335
triglicerydy (mg/dl) średnia $\pm$ SD	210,8 $\pm$ 105,3	274,6 $\pm$ 160,2	0,0007

Tabela IV

Średnie ( $\pm$ SD) stężenie w surowicy cholesterolu całkowitego, cholesterolu LDL, HDL oraz triglicerydów oznaczone przed przeszczepieniem nerki oraz po rozpoznaniu cukrzycy potransplantacyjnej i uzyskaniu wyrównania glikemii w podgrupie chorych leczonych cyklosporyną.

Means ( $\pm$ SD) of serum concentration of total cholesterol, LDL-cholesterol, HDL-cholesterol and triglycerides determined before kidney transplantation and after the diagnosis of posttransplant diabetes and achievement of glycemic control in the subgroup of patients treatment with cyclosporine.

Stężenie w surowicy	Przed przeszczepieniem nerki	Po rozpoznaniu PTDM i wyrównaniu glikemii	Istotność różnicy (p)
cholesterol całkowity (mg/dl)	232,4 $\pm$ 48,0	285,0 $\pm$ 73,5	0,0001
cholesterol LDL (mg/dl)	140,0 $\pm$ 39,7	159,7 $\pm$ 50,0	NS
cholesterol HDL (mg/dl)	48,3 $\pm$ 14,1	55,9 $\pm$ 17,2	0,0464
triglicerydy (mg/dl)	195,6 $\pm$ 98,5	316,6 $\pm$ 190,5	0,0001

Tabela V

Średnie ( $\pm$ SD) stężenie w surowicy cholesterolu całkowitego, cholesterolu LDL, HDL oraz triglicerydów oznaczone przed przeszczepieniem nerki oraz po rozpoznaniu cukrzycy potransplantacyjnej i uzyskaniu wyrównania glikemii w podgrupie chorych leczonych takrolimusem.

Means ( $\pm$ SD) of serum concentration of total cholesterol, LDL-cholesterol, HDL-cholesterol and triglycerides determined before kidney transplantation and after the diagnosis of posttransplant diabetes and achievement of glycemic control in the subgroup of patients treatment with tacrolimus.

Stężenie w surowicy	Przed przeszczepieniem nerki	Po rozpoznaniu PTDM i wyrównaniu glikemii	Istotność różnicy (p)
cholesterol całkowity (mg/dl)	215,5 $\pm$ 49,5	233,6 $\pm$ 50,2	NS
cholesterol LDL (mg/dl)	119,7 $\pm$ 40,3	134,9 $\pm$ 45,4	NS
cholesterol HDL (mg/dl)	50,3 $\pm$ 12,5	54,7 $\pm$ 21,2	NS
triglicerydy (mg/dl)	214,7 $\pm$ 88,8	220,8 $\pm$ 110,1	NS

mniej niż 20% przypadków.

W tabeli II zestawiono częstość występowania różnych typów zaburzeń gospodarki lipidowej u pacjentów z PTDM.

86,4% pacjentów z cukrzycą potransplantacyjną wykazywało różne formy zaburzeń gospodarki lipidowej. W ponad 50% przypadków występowała hiperlipidemia mieszana. Rekomendowane dla populacji pacjentów z cukrzycą wartości parametrów lipidowych tj. cholesterol frakcji LDL  $<$  100mg/dl i triglicerydy  $<$  150mg/dl uzyskano jedynie u 6 pacjentów co stanowi 8,9% badanej populacji. Leki hipolipemizujące stosowano u 26 osób (tj. 36% badanej grupy), w większości przypadków były to statyny, u 1 pacjenta stosowano fibrat.

W tabeli III przedstawiono średnie stężenie w surowicy cholesterolu całkowitego, cholesterolu LDL, HDL oraz triglicerydów oznaczone przed przeszczepieniem nerki oraz po rozpoznaniu PTDM i uzyskaniu wyrównania glikemii. W tabelach IV i V do-

konano podobnego porównania w podgrupach leczonych cyklosporyną lub takrolimusem.

U pacjentów z cukrzycą potransplantacyjną po uzyskaniu wyrównania glikemii stwierdzono znamienne podwyższenie stężenia w surowicy cholesterolu całkowitego, cholesterolu frakcji LDL, HDL i triglicerydów w stosunku do wartości przed przeszczepieniem nerki.

W podgrupie pacjentów z PTDM leczonych cyklosporyną stwierdzono znamienne statystycznie podwyższenie stężenia w surowicy cholesterolu całkowitego, cholesterolu HDL i triglicerydów. Nie stwierdzono istotnych zmian parametrów gospodarki lipidowej w podgrupie pacjentów z PTDM leczonych takrolimusem.

#### Dyskusja

Wykazane we własnym materiale występowanie nadciśnienia tętniczego prawie u wszystkich pacjentów z PTDM po uzyska-

niu wyrównania glikemii (97% badanej grupy) sugeruje hipertensyjny wpływ czynników odpowiedzialnych za rozwój PTDM. Rozwój PTDM zależy głównie od diabetogennego efektu leków immunosupresyjnych: kortykosteroidów, cyklosporyny i takrolimusa [12,33], które jednocześnie powodują podwyższenie ciśnienia tętniczego, omówione we wstępie pracy. Z wcześniejszej analizy materiału wykorzystanego w obecnej pracy wynika, że PTDM występuje szczególnie wcześniej i często u pacjentów, u których stosowano leczenie oparte o takrolimus oraz w czasie i bezpośrednio po stosowaniu dużych dawek kortykosteroidów [7]. Duże dawki obu tych leków stosowane bezpośrednio po przeszczepieniu nerki lub w leczeniu epizodów ostrego odrzucania przyczyniają się do podwyższenia ciśnienia tętniczego. Podobne działanie wywiera także cyklosporyna. Nie można również pominąć znaczenia nadciśnienia tętniczego, które występowało u wszystkich pacjentów

przed przeszczepieniem nerki a także rozwoju nadwagi i otyłości po uzyskaniu przeszczepu, które scharakteryzowano we wcześniejszej pracy [8]. Współdziałanie tych czynników a także innych nie ocenionych w obecnej pracy może tłumaczyć zarówno powszechność występowania nadciśnienia tętniczego w analizowanym materiale jak i małą skuteczność stosowanego leczenia obniżającego ciśnienie tętnicze. Uzyskane średnie wartości ciśnienia tętniczego u pacjentów z PTDM  $141,2 \pm 14,6$  mmHg /  $85,4 \pm 7,2$  mmHg odbiegają znacznie od zalecanych wartości  $< 130/80$  mmHg [2] mimo stosowania średnio 3 leków obniżających ciśnienie tętnicze z różnych grup. Uważa się, że leczenie nadciśnienia tętniczego u biorcy przeszczepu nerki, nawet gdy nie współistnieje PTDM wymaga zwykle kojarzenia 3 leków [11]. U pacjentów z PTDM uzyskanie zalecanej kontroli ciśnienia tętniczego, zwłaszcza w krótkim czasie po przeszczepieniu nerki wydaje się szczególnie trudne, co jednak nie zwalnia lekarza z obowiązku wykorzystania wszystkich metod prowadzących do celu, uwzględniając także postępowanie nefarmakologiczne (ograniczenie podaży sodu, redukcja masy ciała, odpowiednia dieta i aktywność fizyczna) [11].

W analizowanym materiale wybór  $\beta$ -adrenolityków jako najczęściej stosowanych leków obniżających ciśnienie tętnicze może budzić zastrzeżenia. Uznano, że jeśli nie ma bezwzględnych wskazań (choroba wieńcowa, przebyty zawał serca) należy wstrzymać się z podawaniem  $\beta$ -adrenolityków, gdyż sprzyjają one wzrostowi masy ciała i zwiększają ryzyko rozwoju cukrzycy [11]. Natomiast jako właściwy należy uznać wybór antagonistów wapnia, które należą do preferowanej grupy w leczeniu nadciśnienia tętniczego po przeszczepieniu nerki [11,28]. Leki tej grupy mogą zmniejszyć uszkodzenie nerki wywołane niedokrwieniem i nefrotoksycznością inhibitorów kalcyneury, a preferowanymi preparatami są nifedypina, nitrendypina i isradypina, które nie wpływają na przemianę cyklosporyny, w odróżnieniu od werapamilu, czy w mniejszym stopniu diltiazemu, nikardypiny i amlodypiny [11]. Lek moczopędny powinien być diuretykiem pętlowym.

Zastanawiać może rzadkie stosowanie leków blokujących układ renina-angiotensyna chociaż uzasadniona jest ostrożność w stosowaniu tych leków. Ich zaletą jest wpływ na redukcję białkomoczu (gdy występuje) i zahamowanie wczesnych etapów miażdżycy [11]. Wieloczynnikowa analiza przeprowadzona ostatnio wykazała, że stosowanie inhibitora konwertazy angiotensyny lub blokera receptora AT1 angiotensyny było jednym z niezależnych czynników wpływającym korzystnie na przeżycie przeszczepu z potwierdzoną biopsyjnie przewlekłą jego nefropatią [1,28], a za podobną sytuację można uznać występowanie PTDM z towarzyszącym nadciśnieniem tętniczym i dyslipidemią.

Wyniki własne wskazują, że dyslipidemia często towarzyszy PTDM mimo uzyskaniu wyrównania glikemii. Stwierdzona częstość występowania dyslipidemii wynosząca 86% pacjentów z PTDM jest tylko nieco większa niż podawana w piśmiennictwie (do 73%) po przeszczepieniu narządów [29].

Również nieco częściej bo u 82% pacjentów z PTDM stwierdzono stężenie cholesterolu całkowitego w surowicy przekraczające 200mg/dl, w porównaniu z danymi z piśmiennictwa, w których częstość występowania hipercholesterolemii ocenia się na ok. 60-75% biorców przeszczepu nerki, a hipertriglicerydemii na 35-50% [29]. Hipertriglicerydemia występowała w materiale własnym u ponad 60% chorych z PTDM, zwykle w skojarzeniu z hipercholesterolemią. Wyniki własne potwierdzają, że czynnikiem dominującym odpowiedzialnym za nasilenie się zarówno hipercholesterolemii jak i hipertriglicerydemii są leki immunosupresyjne zwłaszcza cyklosporyna przy znacznie słabszym i nieistotnym statystycznie w wynikach własnych wpływie takrolimusa [29]. Na wysokie średnie stężenie cholesterolu i triglicerydów stwierdzane u pacjentów z PTDM po uzyskaniu wyrównania glikemii wpływają dodatkowo podwyższone stężenia tych lipidów występujące już przed przeszczepieniem nerki. Chociaż w całej grupie chorych z PTDM po wyrównaniu glikemii wykazano istotne podwyższenie średnich stężeń cholesterolu LDL w surowicy w porównaniu z wartościami przed przeszczepieniem nerki, to w analizie podgrup pacjentów leczonych zarówno cyklosporyną jak i takrolimusem podwyższenie stężeń tej frakcji cholesterolu nie osiągnęło istotności statystycznej, sugerując słabszy efekt obu leków na oceniany parametr. Należy jednak pamiętać, że cyklosporyna nasila oksydację LDL cholesterolu zwiększając jego aterogenność.

Wykazany statystycznie istotny wzrost średnich stężeń cholesterolu HDL u pacjentów z PTDM i wyrównaną glikemią leczonych cyklosporyną, jak również nieistotny wzrost u pacjentów leczonych takrolimusem wskazuje, że wpływ inhibitorów kalcyneury dotyczących wszystkich frakcji lipidów. Dane z piśmiennictwa potwierdzają, że u pacjentów z przeszczepioną nerką leczonych immunosupresyjnie niskie stężenie cholesterolu frakcji HDL stwierdza się w niewielkim odsetku przypadków, a w pozostałych stężenia te są prawidłowe lub podwyższone [29].

Częstość występowania dyslipidemii u pacjentów z przeszczepioną nerką zmniejsza się wolno wraz z redukcją dawek leków immunosupresyjnych i wg piśmiennictwa po 2 latach po przeszczepieniu nerki wynosi 51%, a po 10 latach występuje u 25% pacjentów [29]. Na zmniejszanie się częstości występowania dyslipidemii wraz z przedłużającym się czasem od zabiegu przeszczepienia nerki może wpływać jednak dodatkowo zwiększona umieralność chorych z nasiloną dyslipidemią i związane z nią ryzyko sercowo-naczyniowe.

Wysokie stężenie w surowicy cholesterolu całkowitego i triglicerydów u pacjentów z PTDM i wyrównaną glikemią stwierdzone w analizowanym materiale przy stosowaniu cyklosporyny sugeruje celowość wcześniejszej i częstszej oceny parametrów gospodarki lipidowej niż zalecana w europejskich wytycznych [2]. Wyniki takiej oceny mogłyby stanowić podstawę rozważenia zmiany lub modyfikacji stosowanej immunosupresji albo włączenia leczenia ograniczoną dawką statyn wraz z postępowaniem nefarmakologicznym. U pacjentów z przeszczepioną nerką (bez PTDM) i nasiloną

dyslipidemią stwierdzono, że konwersja leczenia z cyklosporyny na takrolimus wiązała się z poprawą profilu lipidowego (obniżenie stężenia w surowicy cholesterolu całkowitego i frakcji LDL) [27].

W materiale własnym pomimo znacznego nasilenia dyslipidemii farmakologiczne leczenie hipolipemizujące, w postaci statyn, stosowane było tylko u 36% chorych. Optymalna kontrola gospodarki lipidowej z poziomem cholesterolu frakcji LDL  $< 100$  mg/dl ( $2,6$  mmol/L) i triglicerydów  $< 150$  mg/dl ( $1,7$  mmol/L) uzyskano jedynie u 6 pacjentów (tj. 8,9% badanej grupy). Trudności w leczeniu hiperlipidemii u pacjentów z PTDM mogą wynikać z obiektywnych przeciwwskazań do farmakoterapii hipolipemizującej (uszkodzenie wątroby jako wynik przewlekłego procesu zapalnego na tle wirusowym lub hepatotoksyczności stosowanych leków), konieczności redukcji dawki leków hipolipemizujących w związku z względną wydolnością nerek i interakcją pomiędzy statynami i inhibitorami kalcyneury (kalcyneuryna podnosi stężenie simwastatyny [16]), złej tolerancji leku, czy wreszcie niechęci pacjentów do przyjmowania kolejnych leków, szczególnie przy ich stosunkowo wysokiej cenie. Z tych powodów realizacja zaleceń dotyczących pacjentów z przeszczepioną nerką, aby dążyć do obniżenia poziomu cholesterolu LDL  $< 100$  mg/dl ( $2,6$  mmol/L) z zastosowaniem w pierwszej kolejności leczenia dietetycznego i statyn [26] jest trudna. Wydaje się jednak uzasadnione intensywniejsze zwalczanie dyslipidemii u chorych z PTDM niż stwierdzone we własnym materiale.

U pacjentów z przeszczepioną nerką wykazano w badaniu ALERT [14], że obniżenie stężenia w surowicy cholesterolu LDL wiązało się ze zmniejszeniem liczby zdarzeń sercowo-naczyniowych. Doniesienia z piśmiennictwa dowodzą, że PTDM wiąże się z gorszym przeżyciem pacjentów [3,19,34] i zwiększoną częstością występowania choroby niedokrwiennej serca [6,18,22]. W niedawno opublikowanej pracy wykazano, że wcześniej rozpoznana PTDM, mimo uzyskania lepszej kontroli glikemii (HbA1c średnio 5,5%) i parametrów gospodarki lipidowej niż uzyskanych u naszych pacjentów, wiąże się z ok. trzykrotnie zwiększonym ryzykiem poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych (śmierć sercową lub zawał serca nie zakończony zgonem) w ciągu kolejnych 8 lat, w porównaniu z pacjentami, u których nie wystąpiła PTDM [13]. Natomiast PTDM nie była predyktorem śmiertelności z wszystkich przyczyn w tym samym okresie czasu, chociaż zaznaczył się wyraźny trend w tym kierunku [13]. Wyniki tego badania potwierdzają, że PTDM stanowi poważne powikłanie po przeszczepieniu nerki, uzasadniające wczesną diagnostykę w tym kierunku, lecz dalsze badania są konieczne by udowodnić skuteczność postulowanych wielokierunkowych zaleceń terapeutycznych, które oprócz dobrej kontroli glikemii powinny obejmować optymalną kontrolę ciśnienia tętniczego, dyslipidemii oraz zapobieganie rozwojowi nadwagi i otyłości.

## Wnioski

1. U pacjentów z cukrzycą potransplantacyjną mimo uzyskania dobrej kontroli gli-

kemii z reguły występowało nadciśnienie tętnicze i dyslipidemia w ponad 85% przypadków, które w największym stopniu zależały od stosowanego leczenia immunosupresyjnego. Dyslipidemia szczególnie związana była ze stosowaniem cyklosporyny.

2. Zalecana kontrola ciśnienia tętniczego u pacjentów z PTDM nie została osiągnięta mimo stosowania przeciętnie 3 leków hipotensyjnych z różnych grup. Uzasadnione wydaje się ograniczenie stosowania beta-adrenolityków do szczególnych wskazań, natomiast rozważenie częstszego stosowania leków blokujących układ renina-angiotensyna.

3. U pacjentów z PTDM uzasadniona jest ocena gospodarki lipidowej po uzyskaniu kontroli glikemii i w przypadku nasilonej dyslipidemii rozważenie modyfikacji leczenia immunosupresyjnego lub stosowanie statyn.

#### Piśmiennictwo

1. Artz M.A., Hilbrands L.B., Borm G. et al.: Blockade of the renin-angiotensin system increases graft survival in patients with chronic allograft nephropathy. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2004, 19, 2852.
2. Berthoux F., Abramowicz D., Bradley B. et al.: European Best Practice Guidelines for Renal Transplantation (Part2). *Nephrol. Dial. Transplant.* 2002, 17(Suppl.4), S-1.
3. 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.
4. De Mattos A.M., Olyaei A.J., Bennett W.M.: Nephrotoxicity of immunosuppressive drugs: long-term consequences and challenges for the future. *Am. J. Kidney Dis.* 2000, 35, 333.
5. Dimeny E., Fellstrom B., Larsson E. et al.: Chronic vascular rejection and hyperlipoproteinemia in renal transplant patients. *Clin. Transplant.* 1993, 7, 482.
6. Ducloux D., Kazory A., Chalopin J.M.: Post-transplant diabetes mellitus and atherosclerotic events in renal transplant recipients: a prospective study. *Transplantation* 2005, 79, 438.
7. Dudziak A., Czekalski S.: Cukrzyca ujawniająca się po przeszczepieniu nerki (cukrzyca potransplantacyjna) - doświadczenie jednego ośrodka transplantacyjnego. Część I. Częstość występowania, stosowane kryteria i czas rozpoznania z uwzględnieniem leczenia immunosupresyjnego. *Nefrol. Dial. Pol.* 2008, 12, 213.
8. Dudziak A., Czekalski S.: Cukrzyca ujawniająca się po przeszczepieniu nerki (cukrzyca potransplantacyjna) - doświadczenie jednego ośrodka transplantacyjnego. Część II. Czy czynniki ryzyka rozwoju cukrzycy określone dla populacji ogólnej pozwalają przewidywać wystąpienie cukrzycy potransplantacyjnej? *Nefrol. Dial. Pol.* 2008, 12, 218.
9. Dudziak A., Czekalski S.: Cukrzyca ujawniająca się po przeszczepieniu nerki (cukrzyca potransplantacyjna) - doświadczenie jednego ośrodka transplantacyjnego. Część III. Leczenie cukrzycy ujawniającej się po przeszczepieniu nerki. *Nefrol. Dial. Pol.* 2009, 13, str.?
10. First M.R., Neylan J.F., Rocher L.L. et al.: Hypertension after renal transplantation. *J. Am. Soc. Nephrol.* 1994, 4(Suppl.1), 30.
11. Gaciong Z.: Nadciśnienie tętnicze po przeszczepieniu nerki. W: *Transplantologia kliniczna*, red.: Rowiński W., Wałaszewski J., Pączek L., Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2004, 680.
12. Hjelmesaeth J., Hartmann A., Kofstad J. et al.: Glucose intolerance after renal transplantation depends upon prednisolone dose and recipient age. *Transplantation* 1997, 64, 979.
13. Hjelmesaeth J., Hartmann A., Leivestad T. et al.: The impact of early-diagnosed new-onset post-transplantation diabetes mellitus on survival and major cardiac events. *Kidney Int.* 2006, 69, 588.
14. Holdaas H., Fellstrom B., Jardine A.G. et al.: Assessment of Lescol in renal transplantation (ALERT) Study Investigators: effect of fluvastatin on cardiac outcomes in renal transplant recipients: a multicentre, randomized, placebo-controlled trial. *Lancet* 2003, 361, 2024.
15. Hricik D.E., Almawi W.Y., Strom T.B.: Trends in the use of glucocorticoids in renal transplantation. *Transplantation* 1994, 57, 979.
16. Ichimaru N., Takahara S., Kokado Y. et al.: Changes in lipid metabolism and effect of simvastatin in renal transplant recipients induced by cyclosporine or tacrolimus. *Atherosclerosis* 2001, 158, 417.
17. Isoniemi H., Nurminen M., Tikkanen M.J. et al.: Risk factors predicting chronic rejection of renal allografts. *Transplantation* 1994, 51, 68.
18. Kasiske B.L., Guijarro C., Massy Z.A. et al.: Cardiovascular disease after renal transplantation. *J. Am. Soc. Nephrol.* 1996, 7, 158.
19. Kasiske B.L., Snyder J.J., Gilbertson D. et al.: Diabetes mellitus after kidney transplantation in the United States. *Am. J. Transplant.* 2003, 3, 178.
20. Kasiske B.L., Tortorice K.L., Massy Z.A. et al.: The adverse impact of cyclosporine on serum lipids in renal transplant recipients. *Am. J. Kidney Dis.* 1991, 17, 700.
21. Koomans H.A., Ligtenberg G.: Mechanism and consequences of arterial hypertension after renal transplantation. *Transplantation* 2001, 72(Suppl 6), S9.
22. Lentine K.L., Brennan D.C., Schnitzler A.: Incidence and predictors of myocardial infarction after kidney transplantation. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2005, 16, 496.
23. Mailloux L.U., Levey A.S.: Hypertension in patients with chronic renal disease. *Am. J. Kidney Dis.* 1998, 32, 120.
24. Massy Z.A., Guijarro C., Wiederkehr M.R. et al.: Chronic renal allograft rejection: immunologic and non-immunologic risk factors. *Kidney Int.* 1996, 49, 518.
25. Massy Z.A., Ma J.Z., Louis T.A. et al.: Lipid-lowering therapy in patients with renal disease. *Kidney Int.* 1995, 48, 188.
26. Mathis A.S., Dave N., Knipp G.T. et al.: Drug-related dyslipidemia after renal transplantation. *Am. J. Health Syst. Pharm.* 2004, 61, 565.
27. McCune T.R., Thacker L.R., Peters T.G. et al.: Effects of tacrolimus on hyperlipidemia after successful renal transplantation. *Transplantation* 1998, 30, 1292.
28. Oko A., Czekalski S.: Nadciśnienie tętnicze po przeszczepieniu nerki, w Nefropatia nadciśnieniowa. Nadciśnienie tętnicze w chorobach nerek, red.: Czekalski S., Rutkowski B., Termedia Wydawnictwo Medyczne, Poznań 2007, 196.
29. Oldakowska-Jedynak U., Pączek L.: Zaburzenia metaboliczne po przeszczepieniu narządu, w *Transplantologia kliniczna*, red.: Rowiński W., Wałaszewski J., Pączek L., Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2004, 687.
30. Opelz G., Wujciak T., Ritz E. et al.: Association of chronic kidney graft failure with recipient blood pressure. *Kidney Int.* 1998, 53, 217.
31. Perez Fontan M., Rodriguez-Carmona A., Garcia Falcon T. et al.: Early immunologic and nonimmunologic predictors of arterial hypertension after renal transplantation. *Am. J. Kidney Dis.* 1999, 51, 290.
32. Pilecki T., Pączek L., Senatorski G. i wsp.: Effect of immunosuppressive treatment on diurnal profile of blood pressure. *Pol. Merk. Lek.* 2002; 13(Supl. 1), 37.
33. 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.
34. Revanur V.K., Jardine A.G., Kingsmore D.B. et al.: Influence of diabetes mellitus on patient and graft survival in recipients of kidney transplantation. *Clin. Transplant.* 2001, 15, 89.
35. Roodnat J.J., Mulder P.G., Zietse R. et al.: Cholesterol as an independent predictor of outcome after renal transplantation. *Transplantation* 2000, 69, 1704.
36. Takeshi F. Andoh-Burdman E.A., Bennett W.M.: Nephrotoxicity of immunosuppressive drugs: experimental and clinical observations. *Semin. Nephrol.* 1997, 17, 34.