

Nowo rozpoznana cukrzyca po transplantacji narządu

New onset diabetes after transplantation

¹Marta Wysocka-Mincewicz, ^{1,2}Mieczysław Szalecki

¹Klinika Endokrynologii i Diabetologii, Instytut „Pomnik Centrum Zdrowia Dziecka”, Warszawa

²Wydział Nauki o Zdrowiu UJK, Kielce

Streszczenie

Cukrzyce wtórne są niejednorodną grupą, w klasyfikacji WHO mieszczą się w grupie innych typów cukrzycy. W pracy omówiono cukrzyce wtórną polekową, najczęściej występującą u dzieci po transplantacjach po zastosowaniu leków immunosupresyjnych w połączeniu z glikokortykosteroidami. Dzięki rozpowszechnieniu transplantologii coraz częściej czytelnik będzie się spotykał z tą grupą pacjentów i ich problemami. W pracy umieszczono zalecenia oparte na badaniach i własnym wieloletnim doświadczeniu klinicznym w ośrodku wielospecjalistycznym prowadzącym przeszczepy. Niestety brakuje jakichkolwiek danych epidemiologicznych dotyczących częstości występowania cukrzycy po transplantacji u dzieci. Cukrzyca po transplantacji narządu istotnie zmniejsza czynność i czas przeżycia przeszczepu, zwiększa ryzyko sercowo-naczyniowe, ryzyko infekcji, a co za tym idzie – czas przeżycia pacjentów po przeszczepie.

Słowa kluczowe

cukrzyca wtórna, cukrzyca polekowa, cukrzyca po transplantacji, cukrzyca po glikokortykosteroidach

Abstract

Acquired diabetes are not homogenous group of diabetes, which in WHO classification are in the group of the other type of diabetes. In this paper the information about the most frequent in clinic, new onset drug-induced diabetes after transplantation were discussed, with guidelines based on studies and own, long-term clinical practice in the health institute, also with transplantation clinics. Unfortunately there is no epidemiologic data about frequency of the new onset diabetes after transplantation in children. New onset diabetes mellitus after transplantation significantly diminished function and vitality of transplanted organ, increase cardiovascular risk, infection risk, likewise mortality after transplantation.

Key words

acquired diabetes, drug-induced diabetes, New onset diabetes after transplantation, glucocorticoid-induced diabetes

Wstęp

Cukrzyca jest ciężkim powikłaniem niektórych schematów terapii, znacznie zwiększającym chorobowość i umieralność pacjentów oraz obniżającym jakość ich życia. Pomimo sukcesu transplantologii w poprawie przeżycia pacjentów z niewydolnością narządów niestety chorobowość i śmiertelność w tej grupie pacjentów jest nadal bardzo duża. Jednym z powodów jest niekorzystne oddziaływanie immunosupresji na ryzyko sercowo-naczyniowe, które zwiększa dodatkowo cukrzyca. Nawet groźba wywołania powikłania tak groźnego,

jak cukrzyca, nie może być jednakże przyczyną zaniechania tych leków, gdyż jest to czasem niezbędne i życiowo ważne leczenie, a naszym jako diabetologów zadaniem jest dobranie terapii i diety tak, aby umożliwić ich stosowanie, zachowując bezpieczeństwo i dobrostan pacjentów. Z drugiej strony nefrologdy wciąż unowocześniają schematy immunosupresji, zmniejszając i skracając czas jej indukcji z użyciem glikokortykosteroidów, a nawet wykonywane są próby leczenia bez użycia tej grupy leków.

Mechanizm diabetogenny kortykosteroidów

Kortykosteroidy powodują insulinooporność, która skutkuje zwiększeniem poziomu insuliny na czczo i wyższym jej wyrzutem w pierwszej fazie wydzielania. Zwiększają one przemianę kataboliczną białek szkieletowych, stymulują proces glukoneogenezy w wątrobie oraz nasilają lipolizę w adipocytach [1]. Przedłużają i wzmacniają działanie wielu hormonów, szczególnie glukagonu i adrenaliny. Kortyzol nie pobudza bezpośrednio glikogenolizy, ale nasila ją, tak jak i glukoneogenezę indukowaną w wątrobie przez glukagon. Działa antagonistycznie do insuliny i zmniejsza czułość receptorów insulinowych oraz hamuje wychwyt glukozy przez mięśnie i adipocyty. Glikokortykosteroidy zaburzają także sekrecję insuliny, wpływając bezpośrednio na komórki β [2,3]. Zaburzenia wydzielania insuliny są także wywoływane przez zwiększoną ekspresję receptorów β_2 adrenergicznych, zmniejszony poziom cAMP oraz zmniejszenie gęstości GLUT2 w błonie komórek β trzustki. Aktywacja receptora kortykosteroidowego i fosfatazy kalcineuryny prowadzi również do apoptozy komórek β [4]. Co ciekawe, w badaniu tym apoptozę wywołaną deksametazonem hamował analog GLP-1, exendina-4.

W procesie zapalnym kortykosteroidy stymulują syntezę i wydzielanie immunoglobulin, modulują hematopoezę, uszczelniają śródbłonki nacyniowe oraz regulują funkcję komórek odpowiedzi zapalnej.

Efekt diabetogenny kortykosteroidów zależy od dawki, czasu stosowania, stanu metabolicznego pacjenta oraz drogi podania (najsilniej działają przy podaży dożylniej i doustnej, ale ich wpływ może się ujawnić także przy podaży dostawowej i w inhalacjach).

Niskoczęsteczkowe leki immunosupresyjne

Leki z grupy inhibitorów kalcineuryny mają działanie diabetogenne, udowodnione zarówno w badaniach na zwierzętach, jak i u ludziach, poprzez hamowanie wydzielania insuliny przez komórki β wysp trzustkowych [2,5,6]. W badaniach na szczurach wykazano działanie wpływające na morfologię komórek β , ciężką ich degenerację i obumieranie [7]. Ponadto inhibitory kalcineuryny upośledzają regulację transkrypcji genu insuliny poprzez zahamowanie sygnalizacji kalcineuryny [8]. Proponowane są także inne mechanizmy ich działania, jak zamykanie ATP zależnego kanału potasowego, wpływ na czynność mitochondriów komórek β (cyklosporyna A, CsA), upośledzone wydzielanie insuliny stymulowane glukozą, zmniejszenie produkcji ATP i glikolizy poprzez zmniejszenie aktywności glukokinazy. Przyczyniają się także do obumierania komórek β z powodu down-regulacji czynników zapobiegających i wzmaganie czynników proapoptotycznych.

Takrolimus (Prograf, Advagraf, Tac) jest to antybiotyk makrolidowy z efektem diabetogennym zależnym od dawki. W dawkach stosowanych na początku leczenia immunosupresyjnego jego działanie jest znacznie silniejsze od cyklosporyny (CsA) [9,10]. Lek ten bezpośrednio uszkadza komórki B wysp, hamuje produkcję i sekrecję insuliny [6-8].

Nowo rozpoznana cukrzyca po transplantacjach

Nowo rozpoznana cukrzyca (*New onset diabetes after transplantation*, NODAT) jest 5–6 razy częstsza w ciągu roku po transplantacji niż w grupie pacjentów oczekujących na liście do przeszczepu [11]. Dotyczy ok. 13,5%–30% pacjentów po transplantacji. Zaburzenia gospodarki węglowodanowej w tej grupie pacjentów dotyczą nawet 50% pacjentów po przeszczepie nerki (19% cukrzyca, 14% nieprawidłowa glikemia na czczo, 17% nieprawidłowa tolerancja glukozy) [12].

Metaanaliza Montori i wsp., zbierająca dane z 19 badań, wykazała, że ryzyko rozwoju NODAT po jakiegokolwiek transplantacji (oprócz trzustki) waha się od 2 do 50% w ciągu roku po zabiegu (przy ogólnej zapadalności pacjentów dializowanych 6%), przy czym najczęściej występuje w ciągu pierwszych 3 miesięcy [13]. NODAT stwierdzano u 4–40% chorych po transplantacji serca, 2,5–25% po transplantacji wątroby, 1,8%–25% po transplantacji nerek, 30–35% po przeszczepie płuc [14]. US Registry of International Heart and Lung Transplantation (61,533 biorców) w latach 1994–2001 wykazywał nowo rozpoznaną cukrzycę u 24,1% w ciągu 1 roku oraz u 32% w ciągu 5 lat. W badaniu Lv i wsp. analizującym retrospektywnie dane 428 pacjentów po przeszczepie nerki stwierdzono u 20,3% NODAT, z czego 65,5% rozwinęło chorobę w pierwszym roku po zabiegu [15]. Częstotliwość zachorowania na cukrzycę jest zależna od dawki i protokołu leczenia immunosupresyjnego.

Opracowanie Li i wsp. danych dotyczących 5 lat obserwacji kolejnych 129 dzieci (z grupy niskiego ryzyka immunologicznego) po transplantacji nerki z jednego ośrodka wykazało, że stosowanie immunosupresji bez kortykosteroidów jest bezpieczne (bez zwiększonego ryzyka infekcji i chorób nowotworowych) i skuteczne (większe prawdopodobieństwo braku epizodów odrzucania, mniejszy spadek czynności przeszczepu i potencjalna poprawa długoterminowego przeżycia graftu) [16]. Protokół tej immunosupresji oparty był na takrolimisie, mykofenolanie mofetilu i przedłużonej indukcji daklizumabem (monoklonalne przeciwciało przeciw IL-2R) w dawce 10 mg/kg przez 6 miesięcy, w porównaniu ze standardową podażą daklizumabu przez 8 tygodni ze steroidami jako grupą kontrolną (dostosowaną wiekiem, płcią, rasą, przyczyną niewydolności nerek, wysokością, masą ciała, wiekiem i źródłem donora). Nie stwierdzono znamiennej statystycznie różnicy w częstości występowania ostrego odrzucania, śmierci pacjenta między grupami, a czynność przeszczepu i przyrost wysokości były znamienne wyższe w grupie pacjentów leczonych bez steroidów. Natomiast częstotliwość występowania cukrzycy była niższa w grupie leczonej bez steroidów (0,8% w porównaniu z 9%; $p=0,0089$), podobnie jak zapotrzebowanie na leki hipotensyjne.

Czynniki ryzyka NODAT

W kierunku zaburzeń gospodarki węglowodanowej należy diagnozować wszystkich pacjentów poddawanych terapii gli-

kokortykosteroidami i/lub inhibitorami kalcineuryny. Konieczna jest regularna kontrola glikemii, przede wszystkim poposiłkowej w godzinach szczytu działania leku, w zależności od preparatu sterydowego. Szczególną kontrolą należy objąć pacjentów z grupy ryzyka rozwoju cukrzycy typu 2 (nadwaga, otyłość, obciążony wywiad rodzinny, nadciśnienie tętnicze, zaburzenia gospodarki lipidowej, zespół policystycznych jajników, cukrzyca ciążowa w wywiadzie lub urodzenie dziecka z masą >4 kg, Afroamerykanie, Latynosi, wiek >45 lat, osoby z niską masą urodzeniową, osoby z podwyższonymi wartościami markerów zapalnych) [17].

Dostępnych jest wiele opracowań dotyczących czynników ryzyka rozwoju cukrzycy po przeszczepie u dorosłych pacjentów. Istotne klinicznie są: wywiad rodzinny w kierunku cukrzycy, nietolerancja węglowodanów i nieprawidłowa glikemia na czczo przed zabiegiem, zespół metaboliczny (wysoki poziom trójglicerydów i frakcji LDL cholesterolu, a niski HDL, nadciśnienie tętnicze) i otyłość, zakażenie WZW C i /lub CMV, narząd przeszczepiany od zmarłego dawcy (OR=1,58), płeć męska biorcy i dawcy, stosowane leki immunosupresyjne (takrolimus, szczególnie w połączeniu z kortykosteroidami), ostre odrzucanie w wywiadzie, pochodzenie latynoskie oraz rasa czarna (rasa biała ma 2 razy niższe ryzyko) [13, 15]. Badacze są zgodni co do tego, że stosowane leczenie immunosupresyjne z dużymi dawkami kortykosteroidów jest najsilniejszym czynnikiem ryzyka rozwoju NODAT, przy czym nie ma różnicy statystycznej między grupami z i bez cukrzycy pod względem dawki sterydów we wszystkich ocenianych punktach czasowych w ciągu pierwszego roku po zabiegu [10]. Jakkolwiek odstawienie sterydów po zabiegu jest kontrowersyjne, to krótkoterminowe zastosowanie pulsów z kontynuacją niskodawkową jest bezpieczne i zmniejsza ryzyko utrwalonej cukrzycy [18]. Niemniej są już stosowane protokoły immunosupresji bez podaży kortykosterydów, o bardzo dobrej skuteczności, przeżywalności przeszczepu [16]. Stosowanie inhibitorów kalcineuryny, zarówno cyklosporyny A (Csa), jak i takrolimusu, jest niezależnym czynnikiem wystąpienia NODAT. Ryzyko rozwoju cukrzycy jest zależne od stężenia we krwi Csa zarówno w 6, jak i 12 miesięcy [19,20].

Metaanaliza randomizowanych badań klinicznych, sumująca dane z 5 badań dotyczących 923 pacjentów po przeszczepach nerek, wykazała, że ryzyko względne rozwoju cukrzycy wynosi 1,79 (95% CI 0,98-3,27, p=0,06) i chociaż nie stwierdzono znamiennej statycznie różnicy, to pacjenci otrzymujący takrolimus częściej rozwijali cukrzycę niż pacjenci leczeni cyklosporyną A [21].

Wyniki wielu badań potwierdzają obserwacje naszego Ośrodka, że immunosupresja z zastosowaniem takrolimusu powoduje większe ryzyko NODAT w porównaniu z zastosowaniem Csa (o około 20% [22], a według innych nawet do pięciokrotnie wyższego [12]). Również konwersja immunosupresji z Csa na Tac jest czynnikiem ryzyka rozwoju cukrzycy [15]. Analiza Backmana wykazała, że stosowanie takrolimusu w coraz mniejszych dawkach, pod kontrolą stężenia we krwi (z 10–25 ng/ml do 5–10ng/ml), znacznie zmniejszyła częstość NODAT (z około 20% w latach 90. do około 5% obecnie) [23]. Wiąże się to także ze zmniejszeniem dawek stosowanych kor-

tykosteroidów w schematach opartych na Tac oraz rezygnacją z podtrzymujących dawek kortykosteroidów, szybko odstawianych, co prowadzi do podtrzymania immunosupresji takrolimusem, mykofenolanem mofetilu (MMF) i daklizumabem (ostatnie dwa leki bez wpływu diabetogennego). Co najważniejsze, nowe schematy immunosupresji nie tylko zmniejszają ryzyko NODAT do około 2%, ale także są bezpieczne i nie zwiększają ryzyka odrzucania przeszczepu.

Wcześniejsze randomizowane badania kliniczne wskazywały, że sirolimus nie ma działania diabetogennego, natomiast obecnie stwierdzono, że zarówno stosowany sam, jak i w połączeniu z innymi lekami lek ten zaburza gospodarkę węglowodanową. Wykazano nawet, że zmiana z takrolimusu na sirolimus zwiększyła częstość nietolerancji węglowodanów o 30% [14]. Największe ryzyko NODAT obserwuje się, gdy stosowane jest połączenie inhibitorów kalcineuryny (CsA, Tac) z sirolimusem (HR 1,9 w porównaniu z Tac + MMF/azatiopryna (AZA)). Dotychczas wszystkie badania wskazują, że antymetabolity (mykofenolan mofetilu i azatiopryna) i daklizumab nie mają działania diabetogennego, a nawet sugeruje się korzystny wpływ mykofenolanu, zmniejszający hiperglikemię u pacjentów leczonych tym lekiem i takrolimusem [16, 24].

W badaniu Luan i wsp., analizując dane 25 837 dorosłych pacjentów po przeszczepie nerki, stwierdzono, że indukcja immunosupresji z wykorzystaniem globuliny antytymocytarnej w porównaniu z indukcją z alemtuzumabem powodowała o 19% wyższe ryzyko względne NODAT [10]. Inne rodzaje terapii indukcyjnej miały o 27% wyższe ryzyko względne (OR=1,27, 95% CI=1,03-1,56, p=0,02), a pacjenci bez terapii indukcyjnej mieli ryzyko wyższe o 31% (OR=1,31, 95% CI=1,10-1,55, p=0,002). Zastosowanie przeciwciał przeciw interleukinie 2 (IL-2) wiązało się z takim samym ryzykiem NODAT jak po zastosowaniu alemtuzumabu. Natomiast w porównaniu z pacjentami bez indukcji immunosupresji osoby, które otrzymały przeciwciała przeciw IL-2, miały niższe ryzyko względne NODAT (OR=0,86, 95% CI=0,76-0,98, p=0,02), tak jak po zastosowaniu alemtuzumabu (OR=0,77, 95% CI=0,65-0,91, p=0,002), podczas gdy wykorzystanie globuliny antytymocytarnej i innych terapii nie wiązało się ze statystycznie znaczącą zmianą ryzyka. Istotnym wynikiem tego badania było wykazanie, że zastosowanie przeciwciał przeciw IL-2 powoduje zmniejszenie ryzyka zarówno w grupie pacjentów nieotrzymujących sterydów, jak i w grupie leczonych nimi, przy czym wpływ ten był oczywiście mniejszy w schematach opartych na kortykosteroidach (schemat bez sterydów OR=0,61, 95% CI=0,41-0,90, p=0,01; schemat z użyciem sterydów OR=0,87, 95% CI=0,77-0,99, p=0,03). Nadciśnienie jako przyczyna niewydolności nerki stwarzało większe ryzyko wystąpienia NODAT w porównaniu z kłębuszkowym zapaleniem nerek (OR=1,25, 95% CI=1,15-1,35, p<0,001), jak też wielotorbielowością nerek (OR=1,17, 95% CI=1,03–1,32, p=0,01) [17].

Stan metabolizmu glukozy przed zabiegiem przeszczepu jest niezależnym czynnikiem ryzyka rozwoju cukrzycy [14,25]. Według wielu także wielośrodkowych i międzynarodowych badań poziom glikemii na czczo jest niezależnie skorelowany z NODAT (OR=1,48). Pacjenci z zaburzeniami gospodarki

węglowodanowej przez zabiegiem nie będą mieli poprawy wyrównania, dopóki czynność nerki się nie poprawi, ale po zabiegu dodatek leków pogarsza to wyrównanie (teoria drugiego uderzenia).

Stwierdzenie zakażenia HCV i/lub CMV zwiększa ryzyko NODAT, przy czym wirusowe zapalenie wątroby jest czynnikiem niezależnym (OR=2,72)[22]. Mechanizm cukrzycy wywołanej wirusami hepatotropowymi jest niejasny, ale może mieć związek z insulinoopornością i zaburzeniami wydzielania w komórkach wysp.

Kolejną grupą czynników ryzyka rozwoju NODAT są uwarunkowania genetyczne, zarówno HLA, jak i polimorfizmy genów zwiększających ryzyko cukrzycy typu 2 (np. TCF7L2rs7903146) [26]. Istotne wydaje się oddziaływanie polimorfizmów genu wyspowo specyficznego transportera cynkowego, z których jedne allele zwiększają ryzyko NODAT, a inne znacznie zmniejszają.

Zapobieganie NODAT

Dzięki zidentyfikowaniu istotnych czynników ryzyka NODAT można próbować wcześniej zapobiec przynajmniej części przypadków, wprowadzając modyfikacje stylu życia, redukując podaż tłuszczu (szczególnie nasyconego), a co za tym idzie kalorii w diecie. Konieczna jest redukcja masy ciała u osób z nadwagą lub otyłością. Wskazana jest umiarkowana aktywność fizyczna celem uwrażliwienia na insulinę. Zalecenia te dotyczą jednak głównie pacjentów dorosłych, którzy ze względów choćby patogenezy niewydolności narządów wykazują większą częstotliwość występowania nadwagi czy otyłości. Zalecenia dietetyczne stosowania wielonienasyconych kwasów tłuszczowych, oraz diety niskoglikemicznej, opartej na węglowodanach złożonych i mało przetworzonych, są jednak obowiązujące dla całej populacji, ze szczególnym naciskiem na pacjentów przed przeszczepem.

U pacjentów oczekujących na przeszczep konieczne jest okresowe kontrolowanie glikemii na czczo oraz wykonanie testu obciążenia glukozą w okresie przed zabiegiem jak również ocena czynników kardiometabolicznych, takich jak nadciśnienie tętnicze, profil lipidowy oraz palenie tytoniu. Tego typu przesiew pozwoli wykryć jedne z najsilniejszych czynników ryzyka NODAT (IFG i IGT). Nieprawidłowy wynik testu obciążenia glukozą jest silniejszym predyktorem rozwoju NODAT niż poziom glukozy na czczo.

Niestety metformina i pioglitazon, które jak udowodniono mogą zapobiegać rozwojowi cukrzycy, są przeciwwskazane w niewydolności nerek i wątroby, a akarboza nie jest przebadana w tych grupach pacjentów. W niewielkim badaniu wykazano, że interferon α zastosowany przed przeszczepem u pacjentów z zakażeniem HCV zmniejsza ryzyko rozwoju NODAT [11, 27].

Przesiew w kierunku NODAT

Konieczne jest ścisłe monitorowanie stanu metabolicznego pacjentów przed przeszczepem w oparciu o FPG i OGTT, ce-

lem oszacowania czynników ryzyka NODAT. Zgodnie z zaleceniami KDIGO z roku 2009 u wszystkich pacjentów bez wcześniej rozpoznanej cukrzycy po transplantacji nerki wskazane jest badanie z oznaczeniem glukozy na czczo, OGTT i/lub hemoglobiny glikowanej co najmniej raz w tygodniu w ciągu pierwszych 4 tygodni leczenia [28]. Następnie należy to powtarzać co 3 miesiące przez pierwszy rok i corocznie w ciągu dalszej obserwacji. Podobnie wskazane jest powtórzenie przesiewu u każdego pacjenta po zwiększeniu dawki leków z grupy inhibitorów kalcineuryny, inhibitorów szlaku mTOR lub kortykosteroidów. Kryteria rozpoznawania cukrzycy są takie same jak w innych typach cukrzycy, oparte na kryteriach WHO. Badania wykazują, że IFG i IGT we wczesnym okresie po przeszczepie są silnymi predyktorami rozwoju NODAT.

Nie ma dotychczas żadnych odrębnych zaleceń, ani ogólnościowych, ani Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego, więc kryteria rozpoznawania NODAT stosuje się identyczne jak w innych rodzajach cukrzycy. Jednakże pomimo sugerowanych wcześniej jako przesiewowych pomiarów glikemii na czczo i testu doustnego obciążenia glukozą wydaje się, że przesiew oparty na tych pomiarach często może być fałszywie ujemny z powodu samego charakteru tej postaci cukrzycy. Z doświadczeń własnych najbardziej właściwe wydaje się monitorowanie glikemii w godzinach południowych i popołudniowych, najlepiej po posiłkach. W praktyce pediatrycznej, gdzie opieka jest bardzo skrupulatna i drobiazgową, jest to wykonywane rutynowo, przy wykorzystaniu 7–8-punktowego profilu dobowego (pomiar o 3.00 rano można ominąć w sytuacji podaży glikokortykosteroidu jeden raz na dobę rano). Zastosowanie hemoglobiny glikowanej do wykrywania cukrzycy jest nadal niewystarczającym miernikiem. Oczywiście naszym celem jest wykrycie zaburzeń gospodarki węglowodanowej u dzieci przed ujawnieniem się jakichkolwiek objawów hiperglikemii. Postępowanie takie pozwala uniknąć insulinoterapii poprzez wcześniejsze wprowadzenie diety.

Leczenie NODAT

Jako pierwszą konieczną interwencję należy wprowadzić dietę niskoglikemiczną, najlepiej opartą o wymienniki węglowodanowe, co rozkłada odpowiednio i powtarzalnie porcje posiłkowe w ciągu dnia i umożliwia ustalenie ewentualnie insulinoterapii. Według opracowań anglosaskich dopiero przy glikemii >12 mmol (220mg%) należy wdrożyć dietę niskoglikemiczną (40–50% zapotrzebowania dobowego). Według polskich ekspertów i doświadczeń własnych dietę wprowadza się już przy glikemii przekraczającej 140 mg% w dwie godziny po posiłku [29].

Większość autorów nie wyklucza leczenia preparatami doustnymi hipoglikemizującymi, z uwzględnieniem ich wad i zalet, oraz ryzyka stosowania przy zaburzeniach czynności nerki czy wątroby [12,14,28,30]. Dokonując wyboru należy jednak zwracać uwagę, aby poza walką z hiperglikemią leki te nie nasilały cech, które są charakterystyczne dla działania glikokortykosteroidów, czyli głodu, nadmiernego przyrostu masy ciała i obrzę-

ków. Dlatego można wykonać próbę stosowania metforminy lub leków inkretynowych (inhibitory dipeptydylopeptydazy-4; DPP-4 lub agoniści glukagonopodobnego peptydu1; GLP-1), ponieważ ich działanie zmniejszające insulinooporność oraz spowolnienie opróżniania żołądka przy stosowaniu leków inkretynowych zapobiega przyrostowi masy ciała po sterydach. U pacjentów dorosłych możliwe i skuteczne jest także stosowanie leków inkretynowych (exenatyd, wildagliptyna, sitagliptyna, linagliptyna) [31-34], jednak leki te nie są dopuszczone do stosowania u dzieci. Konieczne jest także przebadanie interakcji inkretyn z lekami immunosupresyjnymi. Wildagliptyna jest przeciwwskazana u pacjentów z upośledzoną czynnością wątroby oraz w stadium IV i V niewydolności nerek. Natomiast dawkowanie sitagliptyny należy dostosować do wydolności nerek.

W populacji dorosłych przy niewielkich hiperglikemiach skuteczne mogą być także glinidy (repaglinid i nateglinid), które wydają się najbezpieczniejsze, ponieważ nie wchodzi w interakcje z inhibitorami kalcineuryny oraz nie upośledzają czynności nerki i wątroby (niestety obecnie nie są zarejestrowane w Polsce) [12,30]. Metformina jest możliwa do stosowania jedynie, gdy eGFR wynosi powyżej 60 ml/min/1,73 m². McCormick i wsp. sugerują nawet stosowanie metforminy przy eGFR >45 ml/min/1,73 m², jedynie po zmniejszeniu do połowy dawki leku [35], co jest zgodne z obecnymi zaleceniami PTD [17].

W schorzeniach wątroby i po transplantacji tego narządu przeciwwskazane są wszystkie doustne leki hipoglikemizujące.

Problemem w leczeniu NODAT u dzieci jest brak dostępnych zarejestrowanych doustnych leków hipoglikemizujących. W razie nieskuteczności leczenia zachowawczego (HbA1c >6,5%, FBG >120 mg%, PBG >160 mg%) wskazana jest wczesna insulinoterapia, nawet stosowana tylko w dawce pojedynczej insuliny o pośrednim czasie działania (typu NPH) na noc lub rano, stosownie do leczenia immunosupresyjnego. Ośrodek poznański i nasz Instytut przy nieskuteczności diety włącza insulinę, przynajmniej na okres stosowania dużych dawek sterydoterapii [29]. Insulinoterapia (czasem w połączeniu z doustnymi lekami hipoglikemizującymi) wskazana jest, gdy FPG wynosi >120 mg% (6,7mmol/l), PG >160 mg% (8,88mmol/l) lub HbA1c >7%. Preferowana jest intensywna insulinoterapia z użyciem insuliny krótkodziałającej lub szybko działającego analogu do głównych posiłków oraz insuliny o pośrednim czasie działania jako bazalnej (insulina izofanowa, NPH) (1 lub 2 razy w zależności od schematu leczenia immunosupresyjnego) [dośw. własne, 12]. Insulina o pośrednim czasie działania wydaje się najbardziej użyteczna ze względu na szczyt działania w porze południowej i popołudniowej, równocześnie ze szczytem oporności spowodowanej lekami immunosupresyjnymi. U pacjentów z hiperglikemią poranną można zastosować dodatkowo wieczorną dawkę insuliny NPH albo jako insulinę bazalną analog długodziałającą, glarginę lub detemir. Wczesne włączenie insuliny bazalnej zmniejsza ryzyko utrwalonej cukrzycy. W randomizowanym badaniu Hecking i wsp. włączenie we wczesnym okresie po transplantacji insuliny NPH rano w ilości 6, 8 lub 10j w zależności od glikemii po południu (odpowiednio >140, 180 lub 240 mg%) zmniejszyło

ryzyko rozwoju trwałej cukrzycy (*odds ratio* 0,27) w porównaniu z grupą leczoną doustnymi lekami hipoglikemizującymi z bolusami krótkodziałającej insuliny w sytuacjach hiperglikemii [34], niższa też była HbA1c, średnio o 0,38%. Podobnie jak w cukrzycy typu 2, tak i w NODAT zastosowanie insuliny bazalnej i ścisłej kontroli glikemii bezpośrednio po transplantacji może zmniejszyć liczbę pacjentów z długotrwałą nietolerancją i cukrzycą.

Wstępna dawka dobową insuliny najczęściej wynosi od 0,15 do 0,5j na kilogram masy ciała na dobę [30]. W sytuacjach gdy początkowa glikemia wynosi >300 mg% (17 mmol/l), dawka insuliny powinna wynosić 0,5j/kg masy ciała. Gdy występują wykładniki kwasicy ketonowej, wskazane jest rozpoczęcie terapii od insulinoterapii dożyłnej. Preferowany system insulinoterapii u dzieci to metoda intensywnej insulinoterapii. Chociaż u dorosłych stosowano z powodzeniem dawki poranne insuliny premiksowanej z dodatkiem insuliny doposiłkowej w południe i wieczorem [30], u dzieci nie jest to metoda zalecana.

Przy stosowaniu kortykosteroidów o pośrednim czasie działania (prednizolon, prednizon, metylprednizolon) w godzinach porannych nasilenie hiperglikemii będzie występowało około południa i pod wieczór. Szczyt działania prednizonu występuje po 4-6 godzinach od podania, a maksymalny czas jego wpływu to 13-16 godzin, dlatego szczególnie ważne jest monitorowanie glikemii 2 godziny po obiedzie oraz przed kolacją [30, 36]. W sytuacji podaży tych leków w dwóch dawkach należy sugerować stosowanie ich o 8.00 i np. o 16.00 lub 20.00, z większą częścią rano. Przy takiej podaży ze względu na charakter hiperglikemii (przewaga insulinooporności) najlepiej sprawdzają się insuliny ludzkie, doposiłkowo – insulina krótkodziałająca oraz jako bazalna insulina izofanowa (NPH). Przedłużony szczyt działania insuliny krótkodziałającej zapewnia lepsze wyrównanie poposiłkowe. Fakt istnienia szczytu działania insuliny izofanowej jest korzystny dla normowania glikemii w szczyście działania glikokortykosteroidów. Zastosowanie insuliny NPH rano oraz około godz. 18.00-20.00 daje szczyt działania odpowiednio do zwiększonego zapotrzebowania dobowego. W momencie redukcji dawek sterydów jako pierwszą redukujemy dawkę popołudniową kortykosteroidów, a co za tym idzie – wieczorną dawkę insuliny o pośrednim czasie działania.

Podaż dożylna metylprednizonu powoduje szczyt działania hiperglikemizującego po 4 godzinach, dlatego wskazane jest zastosowanie insuliny izofanowej równo z podażą sterydu.

Przy stosowaniu pulsacyjnym glikokortykosteroidów w dniach pulsów konieczne jest zwiększenie dawki insuliny o 20-30% w stosunku do dni z mniejszą dawką kortykosteroidów lub o 50% w stosunku do dni bez sterydów. Preparaty o długim czasie działania (np. betametazon) znacznie utrudniają ustalenie insulinoterapii i dlatego należy rozważyć konieczność ich użycia.

U pacjentów wcześniej leczonych insuliną niezbędne jest zwiększenie dawek nawet ponad 1j/kg mc, co stanowi często

2–4 razy więcej niż dotychczas. Z doświadczenia własnego pacjentowi z cukrzycą typu 1 leczonemu pompą insulinową przygotowuje się 2–3 dodatkowe schematy bazy, które dodatkowo modyfikuje się, stosując procentową zmianę bazy odpowiednio do wyników samokontroli (schemat 200%, 300% i 400% bazy standardowej). U chorych z cukrzycą typu 2 leczoną doustnymi lekami hipoglikemizującymi konieczne jest okresowe leczenie insuliną. Wstępna dawka insuliny to 0,5j/kg masy ciała.

Monitorowanie po rozpoznaniu NODAT

U pacjentów z rozpoznaną NODAT rutynowo kontrolujemy FPG i HbA1c (co 3 miesiące). Należy unikać HbA1c < 6%, szczególnie u pacjentów ze skłonnością do hipoglikemii. Należy ostrożnie podchodzić do wyników HbA1c u pacjentów z niedokrwistością i upośledzoną wydolnością nerki [29]. Sugerowane docelowe wartości glikemii na czczo wynoszą 90–130 mg% (5,0–7,2 mmol/l), natomiast przed snem docelowo 110–150 mg% (6,1–8,3 mmol/l). Należy również okresowo kontrolować lipidogram ze względu na częste zaburzenia w tej grupie pacjentów. Pacjenci z NODAT podlegają rutynowej kontroli parametrów zgodnie z zaleceniami ADA i PTD, jak wszyscy pacjenci z cukrzycą.

Po rozpoznaniu NODAT należy rozważyć zmianę terapii immunosupresyjnej, po uwzględnieniu ryzyka odrzucania przeszczepu. Można rozważyć możliwość zmiany takrolimusu na CsA, mykofenolan mofetilu lub azatioprynę, zmniejszenia lub odstawienia kortykosteroidów. Natomiast nie jest rekomendowana kombinacja CNI i inhibitorów mTOR (rapamycyna) oraz zmiana z Tac na sirolimus, ponieważ może to pogorszyć insulinooporność. Również nie jest polecane zmniejszanie dawek sirolimusu ani takrolimusu do niskich dawek ze względu na zwiększone ryzyko odrzucania, szczególnie w razie wysokiego ryzyka immunologicznego. Terapie oparte na niskich dawkach

kortykosteroidów, jak wykazano, znacznie zmniejszają ryzyko NODAT wymagającego jakiegokolwiek leczenia, natomiast nie jest wskazane odstawienie prednizolonu. Obecnie prowadzone są badania nad zastosowaniem belataceptu (selektywne-go blokerakostymulacji limfocytów T), który jak wykazano ma lepszy profil metaboliczny, naczyniowo-sercowy, nie zaburza ciśnienia tętniczego i profilu lipidowego [37].

Wybór leczenia immunosupresyjnego powinien być oparty o ocenę ryzyka immunologicznego pacjenta. U pacjentów z wysokim ryzykiem immunologicznym (np. ponowny przeszczep po ostrym odrzucaniu czy przeciwciała przeciw HLA) wybór immunosupresji powinien iść w kierunku takrolimusu, kortykosteroidów i mykofenolanu mofetilu [12]. Natomiast u pacjentów z niskim ryzykiem immunologicznym, a wysokim ryzykiem NODAT, sugerowane jest zastosowanie cyklosporyny lub belataceptu z kortykosteroidami i kwasem mykofenolowym. U pacjentów z trudną do kontrolowania cukrzycą (HbA1c > 7%, wymagającą insulinoterapii) i wysokim ryzykiem immunologicznym proponowana jest zmiana takrolimusu na CsA, a u pacjentów z niższym ryzykiem immunologicznym z CsA na belatacept.

Podsumowanie

Cukrzyca po transplantacji jest poważnym powikłaniem terapii, znacznie zwiększającym chorobowość pacjentów, dlatego tak ważne jest wczesne wykrywanie zaburzeń gospodarki węglowodanowej i ścisła kontrola glikemii. Wczesna interwencja i ewentualnie insulinoterapia zwiększa szanse na przemijający charakter zaburzeń oraz poprawę rokowania pacjentów. Ze względu na brak możliwości terapeutycznych w populacji wieku rozwojowego leczeniem z wyboru jest insulinoterapia. Konieczne są dalsze badania mogące wyjaśnić czynniki ryzyka, ale co najważniejsze – badania nowych grup leków (szczególnie inkretynowych) w tej grupie pacjentów.

Piśmiennictwo

1. Clore J, Thurby-Hay L. *Glucocorticoid-induced hyperglycemia*. Endocr Pract. 2009;15, 469-474.
2. Paty B, Harmon J, Marsh C et al. *Inhibitory effects of immunosuppressive drugs on insulin secretion from HIT-T15 cells and Wistar rat islets*. Transplantation. 2002;73, 353-357.
3. Delaunay F, Khan A, Cintra A et al. *Pancreatic beta cells are important targets for the diabetogenic effects of glucocorticoids*. J Clin Invest. 1997;100, 2094-2098.
4. Ranta F, Avram D, Berchtold S et al. *Dexamethasone induces cell death in insulin-secreting cells, an effect reversed by exendin-4*. Diabetes. 2006;55, 1380-1390.
5. Sato T, Inagaki A, Uchida K et al. *Diabetes mellitus after transplant: relationship to pretransplant glucose metabolism and tacrolimus or cyclosporine A-based therapy*. Transplantation. 2003;76, 1320-1326.
6. Drachenberg C, Klassen D, Weir M et al. *Islet cell damage associated with tacrolimus and cyclosporine morphological features in pancreas allograft biopsies and clinical correlation*. Transplantation. 1999;68, 396-402.
7. Hirano Y, Fujihira S, Ohara K et al. *Morphological and functional changes of islets of langerhans in FK506-treated rats*. Transplantation. 1992;53, 889-894.
8. Tamura K, Fujimura T, Tsutsumi T et al. *Transcriptional inhibition of insulin by FK506 and possible involvement of FK506 binding protein-12 in pancreatic beta-cell*. Transplantation. 1995;59, 1606-1613.
9. Mayer A, Dmitrewski J, Squifflet J. *Multicenter randomized trial comparing tacrolimus (FK506) and cyclosporine in the prevention of renal allograft rejection: a report of the European Tacrolimus Multicenter Renal Study Group*. Transplantation. 1997;64, 436-443.

10. Luan F, Steffic D, Ojo A. *New-onset Diabetes Mellitus in Kidney Transplant Recipients Discharged on Steroid-Free Immunosuppression*. *Transplantation*. 2011;91, 334-341.
11. Chakkera H, Weil J, Pham P et al. *Can New-Onset Diabetes After Kidney Transplant Be Prevented?* *Diabetes Care*. 2013;36, 1406-1412.
12. Khong M, Chong C. *Prevention and management of new-onset diabetes mellitus in kidney transplantation*. *The Netherl J Med*. 2014;72, 127-134.
13. Montori V, Basu A, Erwin P et al. *Posttransplantation diabetes: a systematic review of the literature*. *Diabetes Care*. 2002;22, 583-592.
14. Pham PT, Pham PM, Pham S et al. *New onset diabetes after transplantation (NODAT): an overview*. *Diab Metab Syndr Obesity*. 2011;4, 175-186.
15. Lv Ch, Chen M, Xu M et al. *Influencing Factors of New-Onset Diabetes after Renal Transplant and Their Effects on Complications and Survival Rate*. *Plos One*. 2014;9, e99406, 1-10.
16. Li L, Chang A, Neasens M et al. *Steroid free immunosuppression Since 1999:129 pediatric renal transplants with sustained graft and patient benefits*. *Am J Transplant*. 2009;9, 1362-1372.
17. *Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2015. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego*. *Diabetologia Kliniczna*. 2015;4, Suppl A.
18. Knight S, Morris P. *Steroid avoidance or withdrawal after renal transplantation increases risk of acute rejection but decreases cardiovascular risk a meta-analysis*. *Transplantation*. 2010;89, 1-14.
19. Mathew J, Rao M, Job V et al. *Post-transplant hyperglycaemia a study for risk factors*. *Nephrol Dial Transplant*. 2003;18, 164-171.
20. Cotovio M, Neves L, Rodrigues R et al. *New onset diabetes after transplantation assessment of risk factors and clinical outcomes*. *Transplant Proc*. 2013;45, 1079-1083.
21. Xue W, Zhang Q, Xu Y et al. *Effects of tacrolimus and cyclosporine treatment on metabolic syndrome and cardiovascular risk factors after renal transplantation*. *Chin Med J*. 2014;127, 2376-2381.
22. Borda B, Lengyel C, Szederkenyi F et al. *Posttransplantation diabetes mellitus – risk factors and effects on the function and morphology of the allograft*. *Acta Physiol Hung*. 2012;99, 206-215.
23. Backman L. *Post-transplant diabetes mellitus; the last 10 years with tacrolimus*. *Nephrol Dial Trans Plant*. 2004;Suppl 6, 13-16.
24. Kasiske B, Snyder J, Gilbertson D, Maras A. *Diabetes mellitus after kidney transplantation in the United States*. *Am J Transplant*. 2003;3, 178-185.
25. Chakkera H, Weil E, Swanson C et al. *Posttransplant risk score for new-onset diabetes after kidney transplantation*. *Diabetes Care*. 2011;34, 2141-2145.
26. Lee H. *Post-Renal Transplant Diabetes Mellitus in Korean Subjects: Superimposition of trans plant-Related Immunosuppressant Factors on Genetic and Type 2 Diabetic Risk Factors*. *Diabetes Metab J*. 2012;36, 199-206.
27. GURSOY M, GUVENER N, KOKSAL R et al. *Impact of HCV infection on development of posttransplantation diabetes mellitus in renal allograft recipients*. *Transplant Proc*. 2000;32, 561-562.
28. *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group. KDIGO clinical guideline for the care of kidney transplant recipients*. *Am J Transplant*. 2009;9, S1-155.
29. Wierusz-Wysocka B, Zozulińska-Ziółkiewicz D. *Postępowanie w stanach nagłych i szczególnych u chorych na cukrzycę*. *Via Medica Gdańsk* 2009.
30. Lansang C, Hustak LK. *Glucocorticoid-induced diabetes and adrenal suppression: How to detect and manage them*. *Clev Clin J Med*. 2011;78, 748-756.
31. Raalte D, van Genugten R, Linssen M. *Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonist Treatment Prevents Glucocorticoid-Induced Glucose Intolerance and Islet-Cell Dysfunction in Humans*. *Diabetes CARE*. 2011;34, 412-417.
32. Boerner B, Miles C, Shivaswamy V. *Efficacy and Safety for the Treatment of New-Onset Diabetes after Renal Transplantation*. *Int J Endocrinol*. 2014: Art ID 617638.
33. Sanyal D, Gupta S, Das P. *A retrospective study evaluating efficacy and safety of linagliptin in treatment of NODAT (in renal transplant recipients) in a real world setting*. *Indian J Endocrinol Metab*. 2013;17, S203-205.
34. Hecking M, Haidinger Mm Doller D et al. *Early basal insulin therapy decreases New-onset diabetes after renal transplantation*. *J Am Soc Nephrol*. 2012;23, 739-749.
35. McCormick J, Johns K, Tildesley H. *Metformin's contraindications should be contraindicated*. *CMAJ*. 2005;173, 502-504.
36. Magee M, Blum R, Lates C Jusko W. *Pharmacokinetic/pharmacodynamic model for prednisolone inhibition of whole blood lymphocyte proliferation*. *Br J Clin Pharmacol*. 2002;53, 474-484.
37. Vanrenterhern Y, Bresnahan B, Campistol J et al. *Balatacept-based regimens are associated with improved cardiovascular and metabolic risk factors compared with cyclosporine in kidney transplant recipients (BENEFIT and BENEFIT-EXT studies)*. *Transplantation*. 2011;91, 976-983.