

Marcin Kosmalski¹, Ilona Kurnatowska^{1,2}

¹Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Zakład Farmakologii Klinicznej, I Katedra Chorób Wewnętrznych

²Oddział Nefrologii, Uniwersytecki Szpital Kliniczny nr 1 im. N. Barlickiego w Łodzi

Cukrzyca u chorego po przeszczepieniu nerki — spojrzenie nefrodiabetologiczne

Diabetes in a patient after kidney transplantation — nephro-diabetology look

ABSTRACT

A transplant physician often has under his care a kidney recipient with end-stage kidney disease due to diabetes mellitus (DM) or DM developed after transplantation (posttransplantation diabetes mellitus — PTDM). The presence of DM is associated with a deterioration in quality of life and worse prognosis both for the transplanted kidney and the patient survival. Such patients should be provided with combined and coordinated nephrology/diabetes care. The diagnostic procedures for PTDM do not differ from those generally accepted, the basic one being an oral glucose load test. An important role in the control of treatment is played by glycated haemoglobin, sometimes used as a diagnostic support tool. Until now, no unambigu-

ous standards of therapeutic treatment in PTDM have been established and both in the diagnosis and the therapeutic regimens apply the guidelines established for diabetic patients without a transplanted organ. The basis of treatment should be a diet combined with appropriate physical exercise. There are many hypoglycemic medications available, including new ones with wide spectrum pharmacokinetic and pharmacodynamic properties that vary in efficacy and safety profile. Graft function and also possible interactions with other medications, especially immunosuppressants, should be taken into account before implementing hypoglycemic treatment in transplanted patients.

Forum Nefrol 2019, vol 12, no 1, 11–22

Key words: kidney transplantation, diabetes mellitus, diagnostic, hypoglycemic treatment

WSTĘP

Cukrzyca (DM, *diabetes mellitus*) u chorego po przeszczepieniu nerki (KTx, *kidney transplantation*) jest często spotykanym problemem [1]. Cukrzycowa choroba nerek stanowi jedną z głównych przyczyn schyłkowej niewydolności tego narządu (ESRD, *end stage renal disease*) i leczenia nerkozastępczego [2]. Właśnie z tego powodu u około 24% pacjentów dochodzi do przeszczepienia nerki [3]. Chorzy ci zostają włączeni do programu transplantacji z powikłaniami DM sprzed przeszczepienia i od początku wymagają opieki diabetologicznej. Kolejną grupą diabetyków są chorzy,

u których cukrzyca rozwija się *de novo* po przeszczepieniu — tzw. cukrzyca potransplantacyjna (PTDM, *post-transplant diabetes mellitus*) [4]. Czynnikiem ryzyka rozwoju tego powikłania jest między innymi stosowane leczenie immunosupresyjne z zastosowaniem, wywierających szczególnie negatywny wpływ na gospodarkę węglowodanową, glikokortykosteroidów (GKS), inhibitorów kalcyneuryny (CNI, *calcineurin inhibitors*) oraz leków z grupy inhibitorów szlaku mTOR (sirolimus — SIR, ewerolimus — EVR) [5–8].

Jednak PTDM nie rozwija się u wszystkich chorych po KTx. Obecność czynników ryzyka, zarówno modyfikowalnych, jak i niepoddają-

Adres do korespondencji:

dr hab. n. med., prof. nadzw.
Ilona Kurnatowska
Oddział Nefrologii
Uniwersytecki Szpital Kliniczny nr 1
im. N. Barlickiego w Łodzi
ul. Kopcińskiego 22, 90–153 Łódź
tel.: 42 291 95 50, faks: 42 678 21 29
e-mail: ilona.kurnatowska@umed.lodz.pl

►►Cukrzyca potransplantacyjna jest często spotykanym problemem występującym u pacjentów po przeszczepieniu nerki. Jej obecność wiąże się nie tylko z pogorszeniem jakości życia, ale również z pogorszeniem rokowania co do przeżycia zarówno chorego, jak i przeszczepionego narządu. Do czynników ryzyka jej rozwoju należą między innymi stosowane leki immunosupresyjne◀◀

cych się interwencjom, zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia zaburzeń gospodarki węglowodanowej w okresie poprzyszczepieniowym. Do czynników niemodyfikowalnych należą: wiek biorcy (biorca powyżej 45. rż. cechuje się 2,9-krotnie wyższym ryzykiem rozwoju PTDM w porównaniu z biorcą młodszym), liczba antygenów zgodności tkankowej (HLA, *human leukocyte antigens*), rasa (Amerykanie pochodzenia afrykańskiego i osoby pochodzenia hiszpańskiego), wywiad rodzinny cukrzycy typu 2 (T2DM), torbielowate zwyrodnienie nerek jako przyczyna ESRD oraz nieprawidłowa tolerancja glukozy (IFG, *impaired fasting glycaemia*) stwierdzana przed przeszczepieniem. Do czynników modyfikowalnych, oprócz leków immunosupresyjnych, należą: otyłość u biorcy, wywiad zakażeń wirusowych, zwłaszcza wirusem wywołującym zapalenie wątroby typu C (HCV, *hepatitis C virus*) i wirusem cytomegalii (CMV, *cytomegalovirus*), hiperglikemia w okresie okołoperacyjnym oraz obecność zaburzeń lipidowych [9–11].

Wystąpienie PTDM nie tylko pogarsza jakość życia oraz wiąże się z koniecznością stosowania odpowiedniego postępowania nefarmakologicznego i przyjmowania leków hipoglikemizujących, ale przede wszystkim jest obarczone ryzykiem krótszego przeżycia biorcy, związanego przede wszystkim z rozwojem powikłań sercowo-naczyniowych, częstszymi zakażeniami, a także gorszą czynnością i krótszym funkcjonowaniem przeszczepionego narządu [12, 13].

Skoordynowana opieka nad pacjentem po KTx, u którego DM była przyczyną ESRD lub też pojawiła się *de novo*, obejmuje współpracę lekarza nefrologa/transplantologa, lekarza rodzinnego, diabetologa oraz dietetyka.

Celem niniejszej pracy jest przedstawienie praktycznych wskazówek dla lekarzy zaangażowanych w opiekę nad chorym po KTx ze współistniejącą DM, opartych na analizie najnowszego piśmiennictwa, w zakresie prowadzenia prawidłowej diagnostyki cukrzycy, określenia celów terapeutycznych, modyfikacji stylu życia oraz stosowania odpowiednich leków hipoglikemizujących.

PRAWIDŁOWA DIAGNOSTYKA I CEL LECZENIA CUKRZYCY

Według światowych wytycznych PTDM rozpoznaje się zgodnie z takimi samymi zasadami jak w przypadku cukrzycy typu 1 lub typu 2, przy czym diagnostykę powinno się przepro-

wadzić w okresie stosowania stabilnych dawek leków immunosupresyjnych i przy braku cech zakażenia (dotyczy to odległego okresu po przeszczepieniu). Cukrzycę potransplantacyjną rozpoznaje się niekiedy już we wczesnym okresie po zabiegu (najczęściej w ciągu pierwszego miesiąca) na podstawie wyników dobowego profilu glikemii i konieczności stosowania leków hipoglikemizujących.

W codziennej praktyce lekarskiej w diagnostyce PTDM w pierwszej kolejności wykonuje się oznaczenie glukozy na czczo (FPG, *fasting plasma glucose*) w osoczu krwi żyłnej. Tę metodę dość często się kwestionuje, wskazując na jej nieadekwatność, zwłaszcza w ciągu pierwszych 6 tygodni od przeszczepienia, związaną między innymi z obecnością szczytowego stężenia glukozy po 7–8 godzinach od podania steroidów. Zaleca się, aby głównym narzędziem diagnostycznym był doustny test obciążenia 75 g glukozy rozpuszczonej w wodzie (OGTT, *oral glucose tolerance test*) [14].

W Polsce oznaczenie odsetka hemoglobiny glikowanej (HbA_{1c}) wykorzystuje się wyłącznie jako wskaźnik kontroli cukrzycy, natomiast w Stanach Zjednoczonych badanie to i/lub glikemia na czczo traktowane są jako badania umożliwiające identyfikację chorych wysokiego ryzyka [15]. Należy jednak podkreślić, że ze względu na skróconą przeżywalność krwinek czerwonych po przeszczepieniu oraz pooperacyjną niedokrwistość, HbA_{1c} nie jest wiarygodnym badaniem identyfikującym pacjentów z zaburzeniami gospodarki węglowodanowej w ciągu pierwszych 12 miesięcy po zabiegu [16].

W tabeli 1 przedstawiono kryteria upoważniające do rozpoznania cukrzycy. Należy podkreślić, że w momencie stwierdzenia u pacjenta w osoczu krwi żyłnej FPG pomiędzy 100–125 mg/dl (IFG), a także wówczas, gdy FPG wynosi < 100 mg/dl, ale istnieje uzasadnione podejrzenie zaburzeń gospodarki węglowodanowej, należy wykonać OGTT. Warto jednak pamiętać o konieczności poinformowania pacjenta, aby przed wykonaniem tego badania nie ograniczał spożycia węglowodanów, a do pobrania krwi przystąpił na czczo (minimum 8 godzin od ostatniego posiłku), wypoczęty, po przespanej nocy. Pomędzy kolejnymi pobraniami krwi nie należy podejmować wysiłku fizycznego. Należy również zaznaczyć obecność kontrowersji dotyczących porę dnia przeprowadzania testów diagnostycznych w kierunku cukrzycy, uwzględniających wyższe wartości glikemii w godzinach popołudnio-

Tabela 1. Kryteria rozpoznania cukrzycy [15, 18]

1	2-krotny pomiar FPG w osoczu krwi żyłnej ≥ 126 mg/dl (7,0 mmol/l), bez względu na obecność objawów nadmiaru glukozy we krwi. Pomiar musi być wykonany minimum 8 godzin od ostatniego posiłku, każde oznaczenie innego dnia
2	Stężenie glukozy w osoczu krwi żyłnej ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l) 2 godziny po obciążeniu równoważnikiem zawierającym 75 g glukozy rozpuszczonej w wodzie (OGTT)
3	Stężenie glukozy w osoczu krwi żyłnej ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l) przy oznaczeniu wykonanym przygodnie u pacjentów z klasycznymi objawami hiperglikemii (polydypsja, poliuria, redukcja masy ciała, osłabienie)
4	HbA _{1c} $\geq 6,5\%$ (48 mmol/mol). Oznaczenie powinno być wykonane w laboratorium stosującym metodę NGSP (www.ngsp.org) (Obecnie metoda ta jest stosowana jedynie w Stanach Zjednoczonych)

FPG (*fasting plasma glucose*) — stężenie glukozy na czczo; OGTT (*oral glucose tolerance test*) — doustny test obciążenia 75 g glukozy; HbA_{1c} — hemoglobina glikowana

wych i wieczornych u pacjentów przyjmujących złożoną immunosupresję [17]. Z praktycznego punktu widzenia warto podkreślić, że badanie wykonywane glukometrem (pomiar przeprowadzany w ramach samokontroli) nie powinno być wykorzystywane w celach diagnostycznych [12].

Obecnie w wytycznych brakuje ścisłych zaleceń dotyczących zarówno wartości docelowych w zakresie glikemii przed- i poposiłkowych oznaczanych w ramach samokontroli, jak i wartości odsetka HbA_{1c} u chorych z PTDM. Należy zatem przyjąć zasady ogólne, polegające na utrzymaniu HbA_{1c} $\leq 7\%$ (≤ 53 mmol/mol), a u osób w zaawansowanym wieku i/lub z powikłaniami o typie makroangiopatii (przebyte zawał serca i/lub udar mózgu) i/lub licznymi chorobami towarzyszącymi $< 8\%$ [18]. W opublikowanym w ubiegłym roku konsensusie (COMMIT, *Consensus On Managing Modifiable risk In Transplantation*) za cel terapii hipoglikemizującej uznano utrzymanie HbA_{1c} w przedziale 7,0–7,5%. Jednocześnie przytoczone wytyczne zwracają szczególną uwagę na optymalizację terapii, polegającą również na unikaniu epizodów hipoglikemii (tj. glikemii < 70 mg/dl) [19].

Warto zaznaczyć, że na wynik HbA_{1c} wpływa wiele czynników, takich jak: niedokrwistość, przetoczenia krwi, niedobór żelaza i witaminy B12, długotrwałe stosowanie salicylanów, witaminy C lub E, hemoglobinopatie, hipertriglicydemia, przewlekłe choroby wątroby oraz niewydolność nerek. Wartość HbA_{1c} zależy również od wieku i jest większa o 0,4% u osób w wieku 40–70 lat niż u osób młodszych, mimo takiego samego stężenia glukozy [20]. Kierując się oznaczeniem tego parametru jako wskaźnikiem kontroli PTDM, należy pamiętać, że jest to wartość średnia, z którą mogą się wiązać epizody zarówno

hiper-, jak i hipoglikemii, stanowiące istotne ryzyko dla pacjenta. Hermayer i wsp. udowodnili, że zbyt intensywne obniżanie glikemii w okresie okołozabiegowym przy użyciu insuliny dożyłnej (utrzymanie glikemii w przedziale 70–110 mg/dl w ciągu 3 dni od zabiegu) wiąże się z większym ryzykiem wystąpienia epizodów hipoglikemii, a w dłuższej perspektywie — wystąpienia działań niepożądanych, w porównaniu z utrzymywaniem glikemii na poziomie < 180 mg/dl [21]. Zgodnie z powyższymi obserwacjami i proponowanymi standardami uważa się, że w okresie okołozabiegowym wskazane jest zastosowanie insulinoterapii w momencie wystąpienia glikemii ≥ 180 mg/dl i podawanie takich dawek, aby utrzymać glikemię w zakresie 140–180 mg/dl. Pacjentów z PTDM w odleglejszym okresie po KTx powinno się zachęcać do samodzielnego wykonywania pomiarów glukometrem już od chwili rozpoznania choroby (tzw. samokontrola). Za optymalne sugeruje się utrzymywanie stężenia glukozy we krwi włosniczkowej na czczo w przedziale 80–130 mg/dl (4,4–7,2 mmol/l), a po posiłkach < 180 mg/dl (10,0 mmol/l) [15].

Omawiając cele terapeutyczne z chorym na PTDM, należy także określić częstość wykonywania pomiarów glikemii w ramach samokontroli. Trzeba poinformować pacjenta, że osoba stosująca jedynie postępowanie niefarmakologiczne powinna wykonywać oznaczenia stężenia glukozy raz w tygodniu o różnych porach dnia i raz w miesiącu przeprowadzić tzw. skrócony profil (pomiar glikemii na czczo i 2 godziny po głównych posiłkach). Pacjent przyjmujący doustne leki hipoglikemizujące lub analogi GLP-1 (glukagonopodobny peptyd typu 1) powinien ten profil wykonać raz w tygodniu, a pomiarów glikemii dokonywać codziennie o różnych porach dnia. Częstość kontroli glikemii u pacjenta stosującego insuli-

Czas po zabiegu	0–7 dni	8–45 dni	od 46 dni do 1 roku	> 1 roku
Diagnoza	Nie diagnozuj	Nie diagnozuj	OGTT, FPG, przygodna glikemia, HbA _{1c}	OGTT, FPG, przygodna glikemia, HbA _{1c}
Terapia	Insulina	Insulina lub DLH	Insulina lub DLH	Zmiana stylu życia, DLH lub insulina

Rycina 1. Zasady postępowania przeciwhiperglykemicznego po przeszczepieniu nerki [22]. OGTT (*oral glucose tolerance test*) — doustny test obciążenia glukozą; FPG (*fasting plasma glucose*) — glikemia na czczo; HbA_{1c} — hemoglobina glikowana; DLH — doustne leki hipoglikemizujące

▶▶ Diagnostykę cukrzycy potransplantacyjnej wykonuje się podobnie jak w innych typach cukrzycy, wykorzystując oznaczanie glukozy na czczo i OGTT. W celu określenia wyrównania metabolicznego wykorzystuje się równocześnie oznaczenie wartości odsetka HbA_{1c} i pomiarów glikemii w ramach samokontroli ◀◀

nę w różnych schematach terapeutycznych jest uzależniona od częstości jej wstrzyknięć (zawsze przed podaniem insuliny). Wdrożenie insuliny jest wskazaniem do okresowego wykonywania, nie tylko skróconego profilu glikemii, ale również okresowo pełnego (badanie glikemii na czczo, przed głównymi posiłkami, 2 godziny po trzech głównych posiłkach, przed snem, o godzinie 24.00 oraz między 2.00 a 4.00) [18].

Mimo braku ścisłych diabetologicznych rekomendacji dotyczących postępowania przeciwhiperglykemicznego po przeszczepieniu nerki można przypuszczać, że optymalny jest schemat zaproponowany w 2014 roku przez Scharifa i wsp. (ryc. 1) [22].

LECZENIE CUKRZYCY POTRANSPLANTACYJNEJ

W terapii przewlekłej hiperglikemii mamy do dyspozycji wiele leków, różniących się właściwościami farmakokinetycznymi i farmakodynamicznymi. Brak ostatecznego ustalenia etiopatogenezy tego typu cukrzycy, a także wystarczających danych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leków hipoglikemizujących, czynność przeszczepionej nerki oraz wielochorobowość w tej grupie pacjentów sprawiają, że wybór sposobu leczenia PTDM nie jest łatwy. W pierwszej kolejności należy wziąć pod uwagę postulowane patomechanizmy wystąpienia tego typu cukrzycy. Sugeruje się, że podobnie jak w przypadku T2DM, jest to głównie efekt połączenia insulinooporności (IR, *insulin resistance*) z upośledzeniem wydzielania insuliny. Pod uwagę bierze się przede wszystkim ten ostatni czynnik. Sugeruje się także zwią-

zek między PTDM a wariantami genetycznymi zaangażowanymi w funkcję komórek beta trzustki. Ostatnie dane wskazują, że oprócz upośledzonej funkcji komórek beta patogenesa PTDM wiąże się z upośledzoną supresją glukagonu indukowaną glukozą [23]. Powyższe mechanizmy wskazują na konieczność zachowania funkcji trzustki jako jeden z kluczowych, poza utrzymaniem normoglikemii, celów terapeutycznych oraz zwalczanie IR [4]. Według aktualnych wytycznych w postępowaniu farmakologicznym w okresie okołozabiegowym należy zastosować insulinę. W leczeniu przewlekłego nadmiaru glukozy, oprócz skuteczności i bezpieczeństwa leków hipoglikemizujących, należy wziąć pod uwagę również interakcje z lekami immunosupresyjnymi przyjmowanymi przez pacjenta [24]. Warto jednak podkreślić, że zgodnie z niedawno opublikowanym przeglądem Cochrane dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa leków hipoglikemizujących u chorych na PTDM są ograniczone i mają niską jakość, co ogranicza ich kliniczne wykorzystanie [25].

Mimo dostępności leków przeciwhiperglykemizujących podstawę leczenia powinna stanowić modyfikacja stylu życia oparta na odpowiedniej diecie i wysiłku fizycznym, dopasowanych do indywidualnego pacjenta. Leczenie nefarmakologiczne powinno uwzględniać między innymi konieczność osiągnięcia prawidłowej masy ciała, prawidłowych wartości ciśnienia tętniczego oraz wyrównanie zaburzeń gospodarki lipidowej. Należy podkreślić, że do tej pory nie ustalono standardów postępowania nefarmakologicznego dla pacjentów z PTDM.

Tabela 2. Potencjalne mechanizmy działania leków immunosupresyjnych związane z rozwojem PTDM [5, 7, 8, 27]

Glikokortykosteroidy	<ul style="list-style-type: none"> • Zwiększenie glukoneogenezy wątrobowej • Zwiększenie insulinooporności • Zmniejszenie wydzielania insuliny • Zmniejszenie glikogenezy • Indukcja apoptozy komórek beta trzustki • Stymulacja apetytu i zwiększenie masy ciała Uwaga: efekt zależny od dawki!
Inhibitory kalcyneuryny (TAC, CsA)	<ul style="list-style-type: none"> • Zmniejszenie uwalniania insuliny • Zmniejszenie ekspresji genów insuliny • Bezpośredni toksyczny wpływ na komórki beta trzustki • Hipomagnezemia • Zwiększenie insulinooporności Uwaga: działanie TAC jest w tym zakresie silniejsze od CsA!
Inhibitory mTOR: SIR, EVR	<ul style="list-style-type: none"> • Hipertriglicerydemia • Zmniejszenie proliferacji komórek beta trzustki • Hamujący wpływ na transdukcję sygnału insuliny Uwaga: efekt diabetogeny, zwłaszcza w połączeniu z inhibitorami kalcyneuryny!

TAC — takrolimus; CsA — cyklosporyna; SIR — sirolimus; EVR — ewerolimus

DIETA I WYSIŁEK FIZYCZNY

Postępowanie nefarmakologiczne powinno stanowić pierwszą linię terapii u chorego na PTDM, a także profilaktyki rozwoju tego powikłania. Udowodniono bowiem, że odpowiednia zmiana stylu życia pacjenta z PTDM (skierowanie do dietetyka, porady żywieniowe, w tym na temat odchudzania) oraz odpowiednio stopniowany program ćwiczeń fizycznych, składający się z minimum 2-godzinnych ćwiczeń wytrzymałościowych, takich jak chodzenie, bieganie, pływanie (wykonywanych w ciągu tygodnia), zmniejszają o około 15% wartości glikemii mierzone 2 godziny po posiłku (PPG, *post-prandial glucose*) [26].

Światowe wytyczne nie uwzględniają szczególnych zaleceń dietetycznych dla chorych na PTDM. W związku z tym preferuje się dietę cukrzycową opartą na normalizacji masy ciała (jeśli pacjent tego wymaga — redukcja o ok. 0,5–1 kg/tydz.), prawidłowym rozkładzie kaloryczności posiłków w ciągu dnia (częste i regularne spożywanie), zbilansowanej ilości węglowodanów (25–60% całkowitej ilości energii w zależności od zawartości w jadłospisie produktów o niskim indeksie glikemicznym), błonnika (owoce, warzywa), tłuszczów (25–40% energii dobowej, w tym tłuszcze nasycone < 10%, jednonienasycone ≤ 20%, wielonienasycone 6–10%, bez izomerów trans kwasów tłuszczowych oraz < 300 mg/dobę cholesterolu), białka (15–20% energii z uwzględnieniem redukcji do około 0,8–1,0 g/kg mc/dobę w razie obecności wskazań nefrologicznych, preferowane mięso, ryby, fasola), witamin, minerałów i fitozwiązków. W zaleceniach należy

uwzględnić wiek, płeć, status socjoekonomiczny pacjenta oraz obecność powikłań cukrzycy i chorób współistniejących, aktywność fizyczną, a przede wszystkim czynność przeszczepionej nerki (wskaźnik przesączania kłębuszkowego — GFR, *glomerular filtration rate*) [18].

ZMIANA SCHEMATU IMMUNOSUPRESJI

Jak już wspomniano, do czynników ryzyka rozwoju PTDM należy stosowanie GKS, CNI (przede wszystkim takrolimusu — TAC) oraz inhibitorów mTOR. W tabeli 2 przedstawiono potencjalne diabetogenne mechanizmy działania tych leków.

Glikokortykosteroidy niewątpliwie wywierają efekt diabetogeny, a zmniejszenie ich dawki poprawia profil glikemiczny [28]. Dane dotyczące rzadszego występowania PTDM u pacjentów, u których stosowano protokoły bezsteroidowe, są sprzeczne. Część autorów opisuje zmniejszenie częstości PTDM u biorców, u których nie stosuje się steroidów (często jednak kosztem zwiększenia ryzyka ostrego odrzucania) [29]. Dostępne są jednak dane, według których stosowanie protokołów bezsteroidowych nie zmniejsza częstości PTDM w porównaniu z pacjentami, którzy długotrwale przyjmują prednizon w dawce 5 mg (obserwacja 5-letnia). Długotrwale stosowanie prednizonu w małej dawce nie ma więc prawdopodobnie większego wpływu na rozwój PTDM [30].

Biorąc pod uwagę diabetogenne właściwości TAC, u chorych, u których rozwinęła się PTDM, sugeruje się konwersję tego leku do CsA, mimo że dane z literatury również — pozostają niejednoznaczne [22]. W ubiegłym roku

▶▶W chwili obecnej brak jest konsensusu dotyczącego ewentualnej zmiany protokołu immunosupresyjnego u chorych, u których doszło do rozwoju PTDM. Podkreśla się konieczność wzięcia pod uwagę różnych czynników, w tym immunologicznych, przy podejmowaniu decyzji o konwersji/stosowaniu protokołów bez steroidów i wyważenia ryzyka z potencjalnymi korzyściami wynikającymi z takiego postępowania◀◀

ukazała się praca, w której autorzy wykazali korzyści z konwersji leczenia TAC do CsA w zakresie poprawy profilu glikemicznego u pacjentów, u których PTDM rozwinęła się podczas stosowania TAC. Chorych obserwowano przez 12 miesięcy po zmianie leczenia: 34% (14/41) osób z grupy, którą poddano konwersji do CsA, nie spełniało kryteriów rozpoznania PTDM (u 90% pacjentów, którzy byli leczeni jedynie dietą, polepszyła się kontrola glikemii, u 10% odstawiono leczenie hipoglikemizujące), PTDM wycofała się zaś tylko u 10% chorych, którzy pozostali na terapii TAC. Trzeba jednak podkreślić, że po konwersji na CsA pogorszyła się kontrola lipidów, ciśnienia tętniczego oraz — nieistotnie klinicznie — zmniejszyła się dodatkowo wartość eGFR. Nie obserwowano zwiększenia częstości ostrych odrzuceń po konwersji [31].

Sprzeczne są również obserwacje dotyczące poprawy profilu glikemicznego u chorych na PTDM, u których TAC zamieniono na inhibitor mTOR. Inhibitory mTOR wywierają jednak raczej efekt diabetogenny [8, 32, 33].

Jak dotąd nie wykazano diabetogennych właściwości mykofenolanów ani azatiopryny [30].

W chwili obecnej brak jest konsensusu dotyczącego ewentualnej zmiany protokołu immunosupresyjnego u chorych, u których doszło do rozwoju PTDM. Podkreśla się konieczność wzięcia pod uwagę różnych czynników, w tym immunologicznych, przy podejmowaniu decyzji o konwersji/stosowaniu protokołów bez steroidów i wyważenia ryzyka z potencjalnymi korzyściami wynikającymi z takiego postępowania.

LEKI HIPOGLIKEMIZUJĄCE

Obecnie mamy do dyspozycji wiele grup leków przeciwcukrzycowych, które różnią się skutecznością i bezpieczeństwem. W tabeli 3 przedstawiono główne mechanizmy działania hipoglikemizującego dostępnych grup leków.

METFORMINA (MET)

Metformina jest obecnie podstawowym lekiem w terapii T2DM. Udowodniono, że stosowanie tej substancji wiąże się z poprawą zarówno FPG, jak i PPG, a tym samym ze zmniejszeniem odsetka HbA_{1c} (o ok. 0,9–1,2%), przy małym ryzyku wystąpienia incydentów hipoglikemii i neutralnym wpływie na masę ciała. Decydując się na terapię tym lekiem, należy pamiętać o dużym, 20–30-procentowym ryzyku wystąpienia objawów niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego (najczęściej nudności, wymioty, biegunka), niedoboru witaminy

B12 oraz kwasu foliowego i towarzyszących im symptomów, a także o możliwości wystąpienia kwasicy mleczanowej (1/30 tys. pacjentów stosujących lek), zwłaszcza przy współistnieniu zaburzeń czynności wątroby (MET jest przeciwwskazana u osób nadużywających alkoholu oraz z niewydolnością wątroby) i nerek (MET nie powinno się stosować, jeśli wartość eGFR < 30 ml/min/1,73 m², a przy wartości 30–59 ml/min/1,73 m² należy dostosować jej dawkę do czynności wydalniczej nerek) [18, 34]. Nie stwierdzono natomiast istotnych klinicznie interakcji pomiędzy MET a lekami immunosupresyjnymi, z wyjątkiem interakcji w zakresie wchłaniania leków w momencie wystąpienia niepożądanych objawów ze strony przewodu pokarmowego, które można zmniejszyć, stosując preparaty o powolnym uwalnianiu [35]. Należy również zaznaczyć, że czasem trudno odróżnić, po którym leku występują objawy dyspeptyczne — po MET czy mykofenolanach.

Ze względu na istotną rolę IR w rozwoju PTDM uzasadnionym może być więc rozpoczęcie leczenia właśnie od MET. Badania przeprowadzone przez amerykańskich naukowców dowodzą bezpieczeństwa stosowania MET u pacjentów po KTx. Stwierdzono, że około 9,8% pacjentów po KTx przyjmuje ten lek, mimo że aż 37,6% stosuje go pomimo upośledzonej czynności nerki przeszczepionej [36]. Wielomiesięczna obserwacja leczenia MET chorych po KTx wykazała, że jest to lek bezpieczny i skuteczny w tej grupie pacjentów. Nie stwierdzono, aby jego stosowanie, w porównaniu z innymi lekami hipoglikemizującymi, wiązało się z pogorszeniem wydolności przeszczepu lub gorszym rokowaniem co do przeżycia chorych [37]. Obecnie trwa badanie Transdiab, którego założeniem jest ustalenie wskazań i bezpieczeństwa stosowania MET u pacjentów po KTx z upośledzoną tolerancją glukozy (IGT, *impaired glucose tolerance*) w celu zmniejszenia częstości występowania i ciężkości przebiegu cukrzycy [38].

POCHODNE SULFONYLOMOCZNIKA (PSU)

Stosowanie leków z tej grupy u chorych na T2DM pozwala zmniejszyć wartość HbA_{1c} o 1,0–1,25%. Mimo możliwości wystąpienia epizodów hipoglikemii, w tym ciężkich, oraz innych objawów niepożądanych, takich jak przyrost masy ciała, bóle i zawroty głowy, PSU należą do najczęściej stosowanych doustnych leków hipoglikemizujących. Wykazano, że zastosowanie glikwidonu u pacjentów z PTDM jest bezpieczne i skuteczne, a jego efekt hi-

Tabela 3. Główne mechanizmy działania leków hipoglikemizujących [27]

Grupa leków hipoglikemizujących	Mechanizm hipoglikemizujący
Biguanidy (metformina)	<ul style="list-style-type: none"> • Zwiększenie insulinowrażliwości • Supresja glukoneogenezy wątrobowej związana z pobudzeniem AMPK • Zmniejszenie wchłaniania glukozy w jelicie • Poprawa obwodowego wychwytu glukozy • Obniżenie aktywności insuliny we krwi na czczo
Pochodne sulfonilomocznika (gliklazyd, glimepiryd, glipizyd, glikwidon)	<ul style="list-style-type: none"> • Zwiększenie sekrecji insuliny z komórek beta trzustki, wynikające z pobudzenia kanałów potasowych zależnych od ATP • Ograniczenie glukoneogenezy wątrobowej
Tiazolidynediony (pioglitazon)	<ul style="list-style-type: none"> • Stymulacja receptorów gamma aktywowanych przez proliferatory peroksyosomów, będących receptorami jądrowymi zmieniającymi transkrypcję genów zaangażowanych w metabolizm glukozy • Zwiększenie insulinowrażliwości adipocytów, mięśni i hepatocytów
Inhibitory DPP-4 (sitagliptyna, saksagliptyna, linagliptyna, alogliptyna, wildagliptyna)	<ul style="list-style-type: none"> • Hamowanie uwalniania glukagonu • Zwiększenie sekrecji insuliny • Opóźnienie opróżniania żołądka związane ze zwiększeniem stężenia enzymu DPP-4, odpowiedzialnego za rozkład GLP-1 produkowanego w jelitach pod wpływem pokarmu
Inkretynomimetyki (eksenatyd, liraglutyd, liksysenatyd)	<ul style="list-style-type: none"> • Większa oporność na działanie hormonu DPP-4 • Efekt plejotropowy naturalnego GLP-1 • Zmniejszenie stężenia glukozy poprzez zmniejszenie sekrecji glukagonu i wątrobowej produkcji glukozy • Zwiększenie syntezy glikogenu i utleniania glukozy w mięśniach • Zwiększenie syntezy i sekrecji insuliny, syntezy somatostatyny, insulinowrażliwości i stymulacji proliferacji komórek beta • Zmniejszenie masy ciała przez spowolnienie opróżniania żołądka, zwiększenie termogenezy oraz hamowanie ośrodka głodu
Inhibitory SGLT-2 (dapagliflozyna, empagliflozyna, kanagliflozyna)	<ul style="list-style-type: none"> • 90-procentowe zmniejszenie wchłaniania glukozy poprzez hamowanie SGLT-2 w proksymalnych kanalikach kłębuszków nerkowych • Rozwój glikozurii, przez co obniża się stężenie glukozy w osoczu
Inhibitor alfa-glukozydazy (akarboza)	<ul style="list-style-type: none"> • Konkurencyjne hamowanie enzymu alfa-glukozydazy w jelicie • Hamowanie wchłaniania polisacharydów i metabolizmu sacharozy do glukozy i fruktozy

AMPK (*adenosine monophosphate kinase*) — kinaza białkowa aktywowana przez adenozynomonofosforan; ATP (*adenosine triphosphate*) — adenozyntrifosforan; DPP-4 — dipeptydylopeptydaza 4; GLP-1 (*glucagon-like peptide 1*) — peptyd glukagonopodobny 1; SGLT-2 (*sodium-glucose co-transporter 2*) — kotransporter sodowo-glukozowy 2

poglikemizujący jest porównywalny ze stosowaniem rozigitazonu (nieodstępny w Polsce) [39]. Należy podkreślić, że leki należące do tej grupy (gliklazyd, glimepiryd, glipizyd), z wyjątkiem glikwidonu, są przeciwwskazane w przypadku ciężkiej dysfunkcji nerek, a ich stosowanie wiąże się u tych pacjentów ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia przedłużonej hipoglikemii [33]. Są one metabolizowane głównie w wątrobie przez CYP2C9 i 2C19, wskutek czego mogą wchodzić w interakcje z lekami stosowanymi u pacjentów po KTx. Terapia trimetoprimem, metronidazolem czy też flukonazolem może skutkować nasileniem działania PSU i wystąpieniem hipoglikemii. Podobny efekt może spowodować łączne stosowanie CNI i glikwidonu (substrat dla CYP3A4) [34]. Nie stwierdzono natomiast, aby zastosowanie glipizydu w znaczący sposób zmieniało profil farmakokinetyczny CsA [40].

TIAZOLIDYDIEDIONY (TZD)

Leki z tej grupy powodują zmniejszenie HbA_{1c} o 0,5–1,5%, przy czym możliwe jest ich stosowanie u chorych z niewydolnością nerek (klirens kreatyniny > 4 ml/min — dane z charakterystyki leku) [41]. Ze względu na istotne ryzyko retencji płynów podczas stosowania TZD, obrzęków obwodowych i niewydolności serca, przyrostu masy ciała, a także zmniejszenia mineralizacji kości nie są one chętnie stosowane u pacjentów z PTDM współistniejącą z obniżonym eGFR i/lub chorobami układu sercowo-naczyniowego [42, 43]. Należy jednak podkreślić, że nie wykazano istotnych interakcji pomiędzy jedynym dostępnym lekiem tej grupy — pioglitazonem (metabolizowany przez CYP2C8) — a TAC lub CsA [35].

INHIBITORY DIPEPTYDYLOPEPTYDAZY 4 (DPP-4)

Biorąc pod uwagę sposób działania, skuteczność i bezpieczeństwo inhibitorów DPP-4,

►► Biorąc pod uwagę sposób działania, skuteczność i bezpieczeństwo inhibitorów DPP-4, można stwierdzić, że mogą one stanowić obecnie preferowaną grupę leków hipoglikemizujących u chorych z PTDM. Linagliptyna jako jedyna z tej grupy leków jest usuwana z żółcią i może być stosowana nawet u chorych ze schyłkową niewydolnością nerek◀◀

można stwierdzić, że mogą one stanowić obecnie preferowaną grupę leków hipoglikemizujących u chorych z PTDM [15]. Podobnie jak opisane w dalszej części pracy inkretynomimetyki, należą do związków ingerujących w tzw. oś jelitowo-trzustkową. Stosowanie tych leków pozwala na zmniejszenie HbA_{1c} o 0,6–1,1%, przy małym ryzyku hipoglikemii i neutralnym wpływie na masę ciała. Należy podkreślić, że wszystkie gliptyny, poza linagliptyną usuwaną wraz z żółcią, są wydalane przez nerki i wymagają modyfikacji dawek w przypadku zmniejszenia eGFR [40, 44].

Wykazano, że stosowanie linagliptyny u chorych z PTDM wiązało się z poprawą FPG średnio o około 26,2 mg/dl, PPG — o 58,1 mg/dl, a HbA_{1c} — o 0,6%, bez wpływu na stężenie TAC i czynność przeszczepu [45]. Strøm Halden i wsp., stosując u pacjentów po KTx sitagliptynę w dawce 50 mg, jak również 100 mg/d., zaobserwowali istotne zwiększenie wydzielania insuliny. Wykazano ponadto istotną poprawę w zakresie FPG, PPG i OGTT, bez istotnego wpływu na funkcję śródbłonna oraz ryzyko działań niepożądanych (jedynie dwa łagodne incydenty hipoglikemii podczas stosowania terapii skojarzonej z glipizydem) [46].

Z kolei w badaniu II fazy u chorych z PTDM, u których przez 3 miesiące stosowano wildagliptynę, jej włączenie wiązało się z istotnym zmniejszeniem wartości glikemii w 2. godzinie OGTT, a także odsetka HbA_{1c}. Nie stwierdzono istotnie większego wpływu na FPG. Analiza przeprowadzona po 4 miesiącach terapii nie wykazała już tak istotnych różnic w zakresie wartości glikemii w 2. godzinie OGTT i odsetka HbA_{1c} przy małym ryzyku wystąpienia łagodnych działań niepożądanych (wzrost aktywności enzymów wątrobowych, zapalenie spojówek i zakażenie dróg moczowych) [47].

Przydatność terapii wildagliptyną wykazano natomiast u pacjentów po KTx, u których stwierdzono IGT. Jej zastosowanie istotnie zmniejszyło glikemię po obciążeniu glukozą i wartość HbA_{1c}. Nie stwierdzono różnicy we wpływie na FPG i średnie stężenie insuliny na czczo, w przeciwieństwie do terapii opartej na pioglitazonie, w przypadku której różnice te były istotnie korzystne. Analiza działań niepożądanych nie wykazała różnic w częstości ich występowania, a one same miały charakter łagodny i odwracalny. Nie odnotowano również w tym badaniu niekorzystnego wpływu na czynność nerki przeszczepionej oraz stężenie TAC [48]. Uwzględniając jednak przesłan-

ki o możliwościach interakcji pomiędzy TAC a wildagliptyną (niższe stężenie TAC w 3. miesiącu stosowania tego leku) [47] oraz zwiększeniu siły działania gliptyn w czasie terapii CsA, sugeruje się konieczność monitorowania stężenia TAC i CsA podczas stosowania leków z tej grupy [4, 35].

INKRETYNOMIMETYKI (ANALOGI GLP-1)

Efekt hipoglikemizujący tych leków wynika z wielokierunkowego działania hormonów inkretynowych i wiąże się między innymi ze zwiększoną sekrecją insuliny w zależności od spożytego pokarmu (małe ryzyko hipoglikemii), opóźnionego opróżniania żołądka (ryzyko wystąpienia interakcji z lekami immunosupresyjnymi) oraz hamowania apetytu (możliwe istotne obniżenie masy ciała) [49]. Z drugiej strony u chorych z PTDM w stanie hiperglikemii stwierdzono upośledzone hamowanie wydzielania glukagonu, które może być częściowo odwracalne przez podanie GLP-1 [23]. Należy podkreślić, że w codziennej praktyce klinicznej ograniczeniami stosowania tych leków są wysoka cena oraz konieczność iniekcji podskórnych, mimo że eksenatyd o przedłużonym działaniu można przyjmować raz w tygodniu. Większość agonistów receptora GLP-1 (eksenatyd, liksysenatyd) wydalają się przez nerki, co może utrudniać ich stosowanie u pacjentów po KTx z upośledzoną czynnością nerki przeszczepionej. Liraglutyd ma jednak minimalny klirens nerkowy i dostosowanie dawki nie jest wymagane u pacjentów z niewydolnością nerek. W literaturze dostępne są tylko opisy przypadków klinicznych chorych po KTx bez DM, u których stosowano liraglutyd w celu redukcji masy ciała oraz profilaktyki DM [50]. Nie zgłaszano hipoglikemii ani poważnych działań niepożądanych związanych z tym lekiem, ani też jego istotnego wpływu na stężenie TAC. Spowodowane opóźnionym opróżnianiem żołądka działania niepożądane ze strony przewodu pokarmowego mogą jednak stanowić problem dla chorych otrzymujących leczenie immunosupresyjne [35].

INSULINOTERAPIA

Według schematów terapii okołozabiegowej insulina stanowi podstawę leczenia zaburzeń glikemii w okresie co najmniej 1. tygodnia po przeszczepieniu. Jej podawanie zaleca się aż do czasu stabilizacji czynności przeszczepionego narządu. Nie oznacza to, że chory z PTDM będzie musiał ją stosować długotrwale [27]. W niedawno opublikowanym artykule Werzowa i wsp. opisali schemat postępowania

Tabela 4. Rodzaje insuliny dostępnych w Polsce oraz ich czas działania

Typ	Początek działania	Szczyt działania	Czas trwania działania
Analogi szybko działające: lispro, aspart, glulizyna	5–15 minut	1–2 godziny	4–6 godzin
Insulina krótko działająca regular	30–60 minut	2–4 godziny	6–8 godzin
Insulina o pośrednim czasie działania izofanowa (NPH)	2–4 godziny	5–6 godzin	10–16 godzin
Analogi długo działające: detemir, glargina	30–90 minut	8 godzin Bez szczytu	16–20 godzin 24 godziny
Analog ultradługo działający degludec	30–90 minut	Bez szczytu	42 godziny
Mieszanki insulinowe zawierające insulinę regular i NPH	30–45 minut	2–3/4–8 godzin	10–16 godzin
Mieszanki analogowe zawierające insulinę lispro albo aspart z NPH albo lispro protaminowaną	15 minut	1–2/4–8 godzin	10–16 godzin

NPH — *neutral protamine Hagedorn*

w przypadku hiperglikemii zaraz po wykonaniu zabiegu. Zgodnie z przedstawionym przez autorów algorytmem stosowanie pompy insulinowej jest łatwe, skuteczne, a przede wszystkim bezpieczne w porównaniu ze stosowaniem insuliny izofanowej [51]. Przeprowadzone do tej pory badania sugerują, że wczesne wdrożenie insulinoterapii bazalnej (do 3 tygodni po przeszczepieniu) istotnie zmniejsza częstość rozwoju PTDM, a także konieczność przyjmowania insuliny w ciągu roku od przeprowadzenia zabiegu. U podłoża tego zjawiska leży przypuszczalnie ochronny wpływ insuliny egzogennej na komórki beta trzustki [52]. Warto podkreślić, że głównym działaniem niepożądanym podczas insulinoterapii jest ryzyko wystąpienia hipoglikemii i przyrostu masy ciała. Podejmując decyzję co do schematu podawania insuliny, należy pamiętać, że wdrażanie intensywnej terapii zwiększa możliwość wystąpienia epizodów hipoglikemii. Wciąż brakuje silnych danych oceniających związek między występowaniem epizodów niedocukrzeń a wystąpieniem ostrego odrzucania przeszczepu [53, 54]. W przypadku zastosowania długo działającego analogu insuliny ludzkiej — glarginy — jako terapii wspomagającej przyjmowanie MET nie stwierdzono, aby ryzyko hipoglikemii było istotnie większe w porównaniu z sitagliptyną, przy istotnym poinśulinowym zwiększeniu masy ciała [55].

U chorego z PTDM możliwe jest zastosowanie każdej spośród insuliny dostępnych na polskim rynku, w tym analogów i insuliny ludzkiej, różniących się między sobą czasem, szczytem i długością działania (tab. 4), a także stężeniem w fiolece (możliwe 100 lub 300 j. w 1 ml).

Schematy insulinoterapii są dobierane pod kątem konkretnego pacjenta, jego wieku, masy ciała, nawyków żywieniowych, aktywności fizycznej, obecności powikłań, chorób współistniejących, zdolności radzenia sobie z wykonywaniem wstrzyknięć, a także możliwości finansowych. Obejmują one monoterapię lub skojarzenie z lekami doustnymi. Najprostszym algorytmem inicjującym insulinoterapię jest zastosowanie insuliny NPH (*neutral protamine Hagedorn*) lub analogu długo działającego, podawanych raz dziennie (przy hiperglikemii porannej zaleca się iniekcje wieczorem), mieszanki insulinowej lub analogowej (podawana najczęściej przed kolacją). Jego zaletą jest stopniowe przyzwyczajanie pacjenta do samodzielnego wykonywania wstrzyknięć podskórnych i ułatwienie akceptacji insulinoterapii (obawa przed samym nakłuciem, hipoglikemią i przyrostem masy ciała). Przy wyborze konkretnego preparatu należy się kierować względami ekonomicznymi (analogi są droższe), ryzykiem wystąpienia epizodów niedocukrzeń (niższe w przypadku analogów) oraz wpływem na masę ciała (najmniejszy w przypadku insuliny detemir). Schemat wielokrotnych wstrzyknięć insuliny w ciągu dnia obejmuje metodę konwencjonalną (preferowana u osób ze stabilnym trybem życia i nawykami żywieniowymi), polegającą na podawaniu mieszanek insuliny ludzkiej o krótkim i pośrednim czasie działania lub preparatów zawierających dwufazowe szybko działające analogi insuliny, oraz metodę intensywnej insulinoterapii (najbardziej zbliżonej do symulowania stanu fizjologicznego; metoda *basal-bolus*, w której bolusy posiłkowe wykonywane są przy użyciu insuliny krótko działającej

▶▶ Insulina stanowi podstawę leczenia zaburzeń glikemii w okresie co najmniej 1. tygodnia po przeszczepieniu. Jej podawanie zaleca się aż do czasu stabilizacji czynności przeszczepionego narządu ◀◀

▶▶ Podstawę terapii hipoglikemizującej stanowi odpowiednie postępowanie nefarmakologiczne (dieta i wysiłek fizyczny). Przy wyborze leku hipoglikemizującego bierze się pod uwagę mechanizm rozwoju PTDM, czynność nerki przeszczepionej, interakcje lekowe oraz indywidualne preferencje pacjenta (kwestie finansowe, możliwości podawania insuliny, choroby współistniejące) ◀◀

lub analogu szybko działającego, a podstawowe stężenie insuliny jest zapewnione przez wstrzyknięcia preparatów o pośrednim lub długim okresie działania) lub za pomocą osobistej pompy insulinowej. Metoda intensywna jest preferowana u osób młodych, zmotywowanych, współpracujących z diabetologiem. Mimo istotnych obaw pacjenta przed jej wdrożeniem daje ona większą elastyczność w zakresie doboru posiłków, ich składu a także aktywności fizycznej. Należy pamiętać, że analogi szybko działające i ich mieszanki umożliwiają wykonywanie wstrzyknięć bezpośrednio przed posiłkiem (w przypadku insuliny ludzkiej wymagana jest około 20–30-minutowa przerwa pomiędzy podaniem a posiłkiem). Jak dotąd, brakuje danych pozwalających rekomendować konkretny rodzaj insuliny oraz schematów jej podawania u chorych z PTDM [16, 18]. W codziennej praktyce należy pamiętać, że wraz z postępującą utratą czynności nerek okres półtrwania insuliny staje się przedłużony z powodu zmniejszenia jej klirensu, co zwiększa ryzyko hipoglikemii [56].

INNE LEKI

Obecnie brakuje danych oceniających skuteczność, a przede wszystkim bezpieczeństwo inhibitorów SGLT-2 u pacjentów po KTx. Sięgając po tę grupę leków, należy pamiętać

o zwiększonym ryzyku wystąpienia zakażenia dróg moczowo-płciowych, ostrego uszkodzenia nerek, wpływie CNI na stężenie kanagliflozyny (udowodniony 23-procentowy wzrost pola powierzchni pod krzywą) i przeciwwskazaniu do ich stosowania przy eGFR < 45–60 ml/min/1,73 m² [4]. U chorych z PTDM nie zaleca się również stosowania akarbozy ze względu na brak danych oceniających bezpieczeństwo, a także możliwe zaburzenia wchłaniania leków immunosupresyjnych [4, 33].

PODSUMOWANIE

Pod opieką lekarza transplantologa znajdują się chorzy po przeszczepieniu nerki, u których cukrzyca była przyczyną schyłkowej niewydolności nerek lub też rozwinęła się po przeszczepieniu. Chorzy ci powinni zostać objęci skoordynowaną opieką nefrologiczno-diabetologiczną. Wśród leków hipoglikemizujących znajduje się wiele preparatów, które mogą być bezpieczne i skuteczne w terapii PTDM. Przed ich włączeniem należy wziąć pod uwagę nie tylko czynność przeszczepionego narządu, ale też możliwe interakcje z innymi przyjmowanymi lekami, szczególnie immunosupresyjnymi, a także indywidualne obciążenia i preferencje chorego.

STRESZCZENIE

Pod opieką lekarza transplantologa często znajdują się chorzy po przeszczepieniu nerki, u których cukrzyca jest przyczyną schyłkowej niewydolności nerek lub też rozwinęła się po przeszczepieniu (cukrzyca potransplantacyjna — PTDM). Współistnienie cukrzycy wiąże się z pogorszeniem jakości życia oraz gorszym rokowaniem co do przeżycia zarówno nerki, jak i chorego. Tacy pacjenci powinni zostać objęci skoordynowaną opieką nefrologiczno-diabetologiczną. Zasady rozpoznawania PTDM nie odbiegają od ogólnie przyjętych; podstawą diagnostyki jest doustny test obciążenia glukozą. Istotną rolę w kontroli leczenia odgrywa hemoglobina glikowana, czasami wykorzystywana jako narzędzie wspomagające diagnostykę. Do tej pory nie

ustalono jednoznacznych standardów postępowania terapeutycznego w PTDM; zarówno w diagnostyce, jak i w celach terapeutycznych obowiązują zasady ustalone dla chorych na cukrzycę bez przeszczepionego narządu. Podstawę leczenia powinna stanowić dieta połączona z odpowiednim wysiłkiem fizycznym. Do dyspozycji jest wiele leków hipoglikemizujących, w tym nowych, o różnych właściwościach farmakokinetycznych i farmakodynamicznych, różniących się skutecznością i profilem bezpieczeństwa. Przed włączeniem leków hipoglikemizujących należy wziąć pod uwagę nie tylko czynność przeszczepionego narządu, ale też ich możliwe interakcje z innymi przyjmowanymi lekami, szczególnie immunosupresyjnymi.

Forum Nefrol 2019, tom 12, nr 1, 11–22

Słowa kluczowe: przeszczepienie nerki, cukrzyca, diagnostyka, leczenie hipoglikemizujące

1. Romagnani P, Remuzzi G., Glasscock R. i wsp. Chronic kidney disease. *Nat. Rev. Dis. Primers* 2017; 3: 17088.
2. Koye D.N., Magliano D.J., Nelson R.G., Pavkov M.E. The global epidemiology of diabetes and kidney disease. *Adv. Chronic Kidney Dis.* 2018; 25: 121–132.
3. Kramer A., Pippias M., Stel V.S. i wsp. Renal replacement therapy in Europe: a summary of the 2013 ERA-EDTA Registry Annual Report with a focus on diabetes mellitus. *Clin. Kidney J.* 2016; 9: 457–469.
4. Conte C., Secchi A. Post-transplantation diabetes in kidney transplant recipients: an update on management and prevention. *Acta Diabetol.* 2018; 55: 763–779.
5. Heisel O., Heisel R., Balshaw R., Keown P. New onset diabetes mellitus in patients receiving calcineurin inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *Am. J. Transplant.* 2004; 4: 583–595.
6. Vergès B. mTOR and cardiovascular diseases: diabetes mellitus. *Transplantation* 2018; 102 (2S suppl. 1): S47–S49.
7. Penfornis A., Kury-Paulin S. Immunosuppressive drug-induced diabetes. *Diabetes Metab.* 2006; 32: 539–546.
8. Johnston O., Rose C.L., Webster A.C., Gill J.S. Sirolimus is associated with new-onset diabetes in kidney transplant recipients. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2008; 19: 1411–1418.
9. Goldmannova D., Karasek D., Krystynik O., Zadrazil J. New-onset diabetes mellitus after renal transplantation. *Biomed. Pap. Med. Fac. Univ. Palacký Olomouc Czech Repub.* 2016; 160: 195–200.
10. de Mattos A.M., Olyaei A.J., Prather J.C. i wsp. Autosomal-dominant polycystic kidney disease as a risk factor for diabetes mellitus following renal transplantation. *Kidney Int.* 2005; 67: 714–720.
11. Sinangil A., Celik V., Barlas S. i wsp. The incidence of new onset diabetes after transplantation and related factors: Single center experience. *Nefrologia* 2017; 37: 181–188.
12. Sheu A., Depczynski B., O'Sullivan A.J. i wsp. Effect of different glycaemic states on renal transplant outcomes. *J. Diabetes Res.* 2016; 2016: 8735782.
13. Langsford D., Dwyer K. Dysglycemia after renal transplantation: definition, pathogenesis, outcomes and implications for management. *World J. Diabetes* 2015; 6: 1132–1151.
14. Yates C.J., Fourlanos S., Colman P.G., Cohnsey S.J. Screening for new-onset diabetes mellitus after kidney transplantation: limitation of fasting glucose and advantages of afternoon glucose and glycated hemoglobin. *Transplantation* 2013; 96: 726–731.
15. American Diabetes Association. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes — 2018. *Diabetes Care* 2018; 41: S13–S27.
16. Shivaswamy V., Boerner B., Larsen J. Post-transplant diabetes mellitus: causes, treatment, and impact on outcomes. *Endocr. Rev.* 2016; 37: 37–61.
17. Aouad L.J., Clayton P., Wyburn K.R. i wsp. Evolution of glycaemic control and variability after kidney transplant. *Transplantation* 2018; 102: 1563–1568.
18. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2018. *Diabetol. Prakt.* 2018; 4: 1–8.
19. Neuberger J.M., Bechstein W.O., Kuypers D.R. i wsp. Practical Recommendations for Long-term Management of Modifiable Risks in Kidney and Liver Transplant Recipients: A Guidance Report and Clinical Checklist by the Consensus on Managing Modifiable Risk in Transplantation (COMMIT) Group. *Transplantation* 2017; 101: S1–S56.
20. Wenclewska S., Drzewoski J. Glycated hemoglobin in the diagnosis and treatment of disorders of glucose homeostasis — the highs and low. *Diabet. Klin.* 2014; 2: 167–175.
21. Hermayer K.L., Egidi M.F., Finch N.J. i wsp. A randomized controlled trial to evaluate the effect of glycemic control on renal transplantation outcomes. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2012; 97: 4399–4406.
22. Sharif A., Hecking M., de Vries A.P. i wsp. Proceedings from an international consensus meeting on posttransplantation diabetes mellitus: recommendations and future directions. *Am. J. Transplant.* 2014; 14: 1992–2000.
23. Halden T.A., Egeland E.J., Asberg A. i wsp. GLP-1 restores altered insulin and glucagon secretion in posttransplantation diabetes. *Diabetes Care* 2016; 39: 617–624.
24. Wallia A., Illuri V., Molitch M.E. Diabetes care after transplant: definitions, risk factors, and clinical management. *Med. Clin. North Am.* 2016; 100: 535–550.
25. Lo C., Jun M., Badve S.V. i wsp. Glucose-lowering agents for treating pre-existing and new-onset diabetes in kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2017; 2: CD009966.
26. Sharif A., Moore R., Baboolal K. Influence of lifestyle modification in renal transplant recipients with postprandial hyperglycemia. *Transplantation* 2008; 85: 353–358.
27. Palepu S., Prasad G.V. New-onset diabetes mellitus after kidney transplantation: current status and future directions. *World J. Diabetes* 2015; 6: 445–455.
28. Hjelmæsaeth J., Hartmann A., Kofstad J. i wsp. Glucose intolerance after renal transplantation depends upon prednisolone dose and recipient age. *Transplantation* 1997; 64: 979–983.
29. Pascual J., Galeano C., Royuela A. i wsp. A systematic review on steroid withdrawal between 3 and 6 months after kidney transplantation. *Transplantation* 2010; 90: 343–349.
30. Pirsch J.D., Henning A.K., First M.R. i wsp. New-onset diabetes after transplantation: results from a double-blind early corticosteroid withdrawal trial. *Am. J. Transplant.* 2015; 15: 1982–1990.
31. Wissing K.M., Abramowicz D., Weekers L. i wsp. Prospective randomized study of conversion from tacrolimus to cyclosporine A to improve glucose metabolism in patients with posttransplant diabetes mellitus after renal transplantation. *Am. J. Transplant.* 2018; 18: 1726–1734.
32. Veroux M., Tallarita T., Corona D. i wsp. Conversion to sirolimus therapy in kidney transplant recipients with new onset diabetes mellitus after transplantation. *Clin. Dev. Immunol.* 2013; 2013: 496974.
33. Teutonico A., Schena P.F., Di Paolo S. Glucose metabolism in renal transplant recipients: effect of calcineurin inhibitor withdrawal and conversion to sirolimus. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2005; 16: 3128–3135.
34. Chaudhury A., Duvoor C., Reddy Dendi V.S. i wsp. Clinical review of antidiabetic drugs: implications for type 2 diabetes mellitus management. *Front Endocrinol. (Lausanne)* 2017; 8: 6.
35. Vanhove T., Remijsen Q., Kuypers D., Gillard P. Drug-drug interactions between immunosuppressants and antidiabetic drugs in the treatment of post-transplant diabetes mellitus. *Transplant. Rev. (Orlando)*. 2017; 31: 69–77.
36. Stephen J., Anderson-Haag T.L., Gustafson S. i wsp. Metformin use in kidney transplant recipients in the United States: an observational study. *Am. J. Nephrol.* 2014; 40: 546–553.

37. Kurian B., Joshi R., Helmuth A. Effectiveness and long-term safety of thiazolidinediones and metformin in renal transplant recipients. *Endocr. Pract.* 2008; 14: 979–984.
38. Alnasrallah B., Pilmore H., Manley P. Protocol for a pilot randomized controlled trial of metformin in pre-diabetes after kidney transplantation: the Transplantation and Diabetes (Transdiab) study. *BMJ Open* 2017; 7: e016813.
39. Tuerk T.R., Bandur S., Nuernberger J. i wsp. Gliquidone therapy of new-onset diabetes mellitus after kidney transplantation. *Clin. Nephrol.* 2008; 70: 26–32.
40. Sagedal S., Asberg A., Hartmann A., Bergan S., Berg K.J. Glipizide treatment of post-transplant diabetes does not interfere with cyclosporine pharmacokinetics in renal allograft recipients. *Clin Transplant.* 1998; 12: 553–556.
41. Thrasher J. Pharmacologic management of type 2 diabetes mellitus: available therapies. *Am. J. Cardiol.* 2017; 120: S4–S16.
42. Budde K., Neumayer H.H., Fritsche L. i wsp. The pharmacokinetics of pioglitazone in patients with impaired renal function. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2003; 55: 368–374.
43. Luther P., Baldwin D. Jr. Pioglitazone in the management of diabetes mellitus after transplantation. *Am. J. Transplant.* 2004; 4: 2135–2138.
44. Coppolino G., Leporini C., Rivoli L. i wsp. Exploring the effects of DPP-4 inhibitors on the kidney from the bench to clinical trials. *Pharmacol. Res.* 2018; 129: 274–294.
45. 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–S250.
46. Strøm Halden T.A., Åsberg A., Vik K., Hartmann A., Jensen T. Short-term efficacy and safety of sitagliptin treatment in long-term stable renal recipients with new-onset diabetes after transplantation. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2014; 29: 926–933.
47. Haidinger M., Werzowa J., Hecking M. i wsp. Efficacy and safety of vildagliptin in new-onset diabetes after kidney transplantation — a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am. J. Transplant.* 2014; 14: 115–123.
48. Werzowa J., Hecking M., Haidinger M. i wsp. Vildagliptin and pioglitazone in patients with impaired glucose tolerance after kidney transplantation: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *Transplantation* 2013; 95: 456–462.
49. Meier J.J. GLP-1 receptor agonists for individualized treatment of type 2 diabetes mellitus. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2012; 8: 728–742.
50. Pinelli N.R., Patel A., Salinitri F.D. Coadministration of liraglutide with tacrolimus in kidney transplant recipients: a case series. *Diabetes Care* 2013; 36: e171–e172.
51. Werzowa J.M., Säemann M.D., Mohl A. i wsp. A randomized controlled trial-based algorithm for insulin-pump therapy in hyperglycemic patients early after kidney transplantation. *PLoS One* 2018; 13: e0193569.
52. Hecking M., Haidinger M., Döller D. i wsp. Early basal insulin therapy decreases new-onset diabetes after renal transplantation. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2012; 23: 739–749.
53. Hermayer K.L., Egidi M.F., Finch N.J. i wsp. A randomized controlled trial to evaluate the effect of glycemic control on renal transplantation outcomes. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2012; 97: 4399–4406.
54. Li P., Hunt K.J., Taber D.J. i wsp. Inflammatory biomarkers, glycemic variability, hypoglycemia, and renal transplant outcomes: results of a randomized controlled trial. *Transplantation* 2014; 98: 632–639.
55. Soliman A.R., Fathy A., Khashab S., Shaheen N., Soliman M.A. Sitagliptin might be a favorable antiobesity drug for new onset diabetes after a renal transplant. *Exp. Clin. Transplant.* 2013; 11: 494–498.
56. Mak R.H. Impact of end-stage renal disease and dialysis on glycemic control. *Semin. Dial.* 2000; 13: 4–8.