

Dominik Cieniawski, Przemysław Miarka, Piotr Jaśkowski, Władysław Sułowicz

Katedra i Klinika Nefrologii Uniwersytetu Jagiellońskiego — *Collegium Medicum*

Cukrzyca potransplantacyjna — trudności w diagnostyce i rozpoznaniu

Post transplantation diabetes mellitus — difficulties in diagnosis

ABSTRACT

One of the most common complications after transplantation is post-transplantation diabetes mellitus (PTDM), associated with immunosuppressive treatment or insufficient patient cooperation. Post-transplant diabetes has been associated with an increased risk of cardiovascular disease, infections and graft loss. Depending on

the definition of the method and the time of diagnosis, the incidence ranges from 2% to 53% of all patients. Lack of precise criteria for diagnosis and not fully understood mechanisms of occurrence, hamper early diagnosis and management of patients with PTDM.

Forum Nefrol 2018, vol 11, no 3, 200–204

Key words: post transplantation diabetes mellitus, diagnostics, kidney transplantation

▶▶ Patofizjologia
cukrzycy
potransplantacyjnej
jest złożona
i obejmuje zarówno
zwiększoną
insulinooporność, jak
i dysfunkcję komórek
typu β trzustki ◀◀

Wraz z postępem transplantologii oraz zmniejszeniem liczby wczesnych powikłań immunologicznych i infekcyjnych będących w dawnych latach dominującymi przyczynami utraty przeszczepionych nerek zaczęto w ostatnich latach koncentrować się na pozostałych powikłaniach — często związanych ze stosowanym leczeniem immunosupresyjnym lub brakiem współpracy ze strony chorych. Jednym z najczęstszych z nich jest cukrzyca potransplantacyjna (PTDM, *post transplantation diabetes mellitus*) [1]. Częstość występowania PTDM wahała się znacząco w zależności od stosowanych leków i protokołów immunosupresji. Wprowadzenie do leczenia CNI (*calcineurin inhibitor*) i możliwość odstawienia glikokortykosteroidów pogłębiła jeszcze te różnice. Szacuje się, że w zależności od czasu diagnozy, metody badania i przyjętej definicji rozpoznania cukrzycy częstość PTDM u chorych po przeszczepieniu nerki wynosi 2–53%. W samym pierwszym roku po transplanta-

cji częstość ta waha się od 9% do 39% [2, 3]. Na wystąpienie cukrzycy potransplantacyjnej ma wpływ kombinacja czynników związanych z dawcą narządu, biorcą, samym narządem, leczeniem immunosupresyjnym oraz powikłaniami. W tabeli 1 przedstawiono główne czynniki ryzyka i ich podział [4].

Brakuje obecnie informacji na temat dokładnych powikłań związanych z cukrzycą potransplantacyjną u chorych po przeszczepieniu nerki. Dostępne publikacje są nieliczne i oparte na niewielkich grupach chorych. Jednak uzyskane wyniki potwierdzają, że występowanie PTDM wiąże się szczególnie z większą śmiertelnością chorych i wzrostem liczby powikłań sercowo-naczyniowych [3, 5]. Dokładniejsza ocena tego problemu wymaga przeprowadzenia dodatkowych prospektywnych badań.

Patofizjologia cukrzycy potransplantacyjnej jest złożona i obejmuje zarówno zwiększoną insulinooporność, jak i dysfunkcję komórek typu β trzustki [6, 7]. Nadal toczą się jednak

Adres do korespondencji:
dr n. med. Dominik Cieniawski
Katedra i Klinika Nefrologii
Uniwersytet Jagielloński
— *Collegium Medicum*
ul. Kopernika 15c, 31–501 Kraków
tel.: 12 424 78 00
faks: 12 424 71 49
e-mail: dominik.cieniawski@gmail.com

Tabela 1. Czynniki ryzyka rozwoju cukrzycy potransplantacyjnej

Niemodyfikowalne czynniki ryzyka	Modyfikowalne czynniki ryzyka
Wiek	Leczenie immunosupresyjne
Rasa	Epizody odrzucania
Wywiad rodzinny dotyczący cukrzycy	Otyłość lub przyrost masy ciała
Przyczyna schyłkowej niewydolności nerek	Zespół metaboliczny
Płeć męska	Wysoki poziom trójglicerydów przed transplantacją
Liczba niezgodnych antygenów w układzie HLA	Infekcja CMV
Polimorfizmy genetyczne	Wirusowe zapalenie wątroby typu C
Charakterystyka dawcy	Leki hipotensyjne (np. β -blokery, diuretyki tiazydowe)
Odporność wrodzona	Zaburzenia biochemiczne (m.in. hipomagnezemia, hiperurykemia)

CMV (*cytomegalovirus*) — wirus cytomegalii; HLA (*human leukocyte antigens*) — ludzkie antygeny leukocytarne

Tabela 2. Podobieństwa i różnice między cukrzycą typu 1, 2 i PTDM [4]

	Cukrzyca typu 1	Cukrzyca typu 2	Cukrzyca potransplantacyjna
Patofizjologia	Niedobór insuliny na skutek utraty komórek β trzustki (immunologiczna lub idiopatyczna)	Insulinooporność ze względnym zmniejszeniem wydzielania insuliny lub bez	Dysfunkcja komórek β trzustki współistniejąca z insulinoopornością
Pierwotny defekt patofizjologiczny	Niewydolność komórek β trzustki	Insulinooporność	Dysfunkcja komórek β trzustki
Zapotrzebowanie na egzogenną insulinę	Zasadnicze	Może być potrzebne	Bardzo prawdopodobne wcześniej, może być potrzebne później
Wiek wystąpienia	Poniżej 40. roku życia	Powyżej 40. roku życia	W każdym wieku; starszy zwiększa ryzyko
Wpływ stylu życia	Nie	Tak	Tak, ale liczne czynniki związane z transplantacją
Ryzyko kwasicy ketonowej	Powszechne	Bardzo małe	Małe
Autoprzeciwiactwa	Obecne	Brak	Brak

debaty na temat dominującego wpływu poszczególnych mechanizmów i ustalenia, czy jest ona odrębną jednostką chorobową [4] (tab. 2). Niejasny jest również wpływ innych komponentów biorących udział w metabolizmie glukozy, takich jak efekt inkretynowy czy wpływ adipocytokin. Ten brak jasności niesie ze sobą istotne implikacje i trudności związane z interwencjami klinicznymi zapobiegającymi rozwojowi PTDM oraz polepszającymi jej kontrolę. Istotne znaczenie w tym procesie mają również czynniki osobnicze i uwarunkowania genetyczne. Podejmowane są próby podziału na cukrzycę potransplantacyjną — rozwijającą się we wczesnym okresie po zabiegu i związaną głównie z dysfunkcją komórek β trzustki — oraz PTDM, pojawiającą się w późnym okresie i związaną bardziej z insulinoopornością (wtórnie do otyłości, zespołu metabolicznego, siedzącego trybu życia, mniejszej aktywności fizycznej, starszego wieku itp.), jednak teorie te nie zostały potwierdzone badaniami klinicznymi i wymagają zdecydowanej weryfikacji [4].

W ostatnich latach, w obliczu nowych badań dotyczących cukrzycy u chorych po przeszczepieniu nerki, zdecydowano się powrócić do dawnej nazwy — PTDM, rezygnując z późniejszego terminu „cukrzyca nowo powstała po transplantacji” (NODAT, *new onset diabetes after transplantation*) [8]. Wiąże się to z częstym niezdiagnozowaniem cukrzycy występującej już u biorców przed transplantacją. Nazwa NODAT wykluczała taką możliwość, a jak pokazują wyniki badań, nawet ponad 70% pacjentów z dodatnim wynikiem doustnego testu obciążenia glukozą (OGTT, *oral glucose tolerance test*) miało wyniki oznaczenia glikemii na czczo przed przeszczepem w granicach normy [9]. Nadal jednak pozostają duże niejasności co do tego, kiedy i za pomocą jakich testów lub badań diagnozować wystąpienie cukrzycy u pacjentów po przeszczepieniu nerki. Różnice między ośrodkami klinicznymi są w tych aspektach bardzo duże, co wpływa na znaczną heterogenność danych z badań klinicznych dotyczących PTDM. Jed-

nym z czynników, który na to wpływa, jest duża częstość hiperglikemii przejściowej, obserwowanej w pierwszych dniach po transplantacji. Zgodnie ze zrewidowanymi wytycznymi dotyczącymi PTDM z 2013 roku taka przejściowa hiperglikemia nie powinna być kwalifikowana jako cukrzyca, a diagnoza winna być stawiana w momencie ustabilizowania czynności nerki przeszczepionej, zredukowania dawek leków immunosupresyjnych, bez trwających infekcji i procesów ostrego odrzucania [9].

Podjęmowano próby stworzenia modeli szacujących ryzyko wystąpienia cukrzycy po transplantacji, biorących pod uwagę dane demograficzne i badania laboratoryjne sprzed przeszczepienia, jednak wartości predykcyjne były niskie, a wyniki — często zakłócone przez zdarzenia z wczesnego okresu potransplantacyjnego [10]. Dynamiczne zmiany wartości glukozy uwarunkowane głównie stosowaniem leków immunosupresyjnych wymagają doprecyzowania metod diagnostycznych najbardziej odpowiednich do oceny tej specyficznej populacji chorych. Zgodnie z wytycznymi złoty standard w diagnostyce cukrzycy, również u chorych po przeszczepie, stanowi OGTT. Jest to jednak badanie pochłaniające dosyć dużo czasu i wymagające znacznego zaangażowania ze strony zarówno pacjenta, jak i personelu medycznego. Wartości glikemii na czczo (FPG, *fasting plasma glucose*) nie zawsze dobrze odzwierciedlają gospodarkę węglowodanową chorych w trakcie leczenia immunosupresyjnego i mogą dawać wyniki fałszywie ujemne.

W ostatnich latach i badaniach podkreśla się rolę oznaczania poziomu glukozy w surowicy w godzinach popołudniowych oraz wykorzystanie poziomu hemoglobiny glikowanej (HbA_{1c}). Ten ostatni marker jest często wykorzystywany przy rozpoznawaniu cukrzycy w populacji ogólnej. Poziomy HbA_{1c} dobrze koreluje z powikłaniami związanymi z cukrzycą [8], jednak we wczesnym okresie po transplantacji, z uwagi na czynniki zakłócające (wahania czynności nerek, poziomy hemoglobiny, immunosupresję), nie jest zalecane jego wykorzystywanie jako kryterium diagnostycznego PTDM [11]. Wykazano, że zarówno w 6., jak i w 10. tygodniu po transplantacji oznaczenia HbA_{1c} nie były wystarczająco skuteczne w wykrywaniu cukrzycy potwierdzonej OGTT (4% vs 12%) [11, 12].

Najczęściej wykorzystywaną metodą diagnostyki cukrzycy jest oznaczanie poziomu glukozy na czczo, jednak nie jest ono wystarczająco czułe w tej grupie pacjentów. Wynika

to z maksymalnego efektu działania glikokortykosteroidów przypadającego około 7–8 godzin od podania (najczęściej porannego), czyli na godziny popołudniowe. Właśnie ten mechanizm implikuje, że nawet OGTT we wczesnym okresie po transplantacji może nie być wystarczająco czułym testem diagnostycznym [13]. W jednym z ostatnio wykonywanych badań opisywano wysoką czułość oznaczeń wartości popołudniowej (o godz. 16.00) glukozy w surowicy wykonywanej w 6. tygodniu po przeszczepieniu. Aż u 46% chorych odnotowano wtedy wartości powyżej 11,1 mmol/l i to, że u nikogo z tych pacjentów nie obserwowano podniesionych wartości FPG, a OGTT był nieprawidłowy u 12% badanych [12]. W związku z tym podkreśla się, że w pierwszych tygodniach po transplantacji diagnostyka cukrzycy może być również poszerzona o wykonywanie takich popołudniowych oznaczeń glikemii.

Po okresie pierwszych 3 miesięcy zdecydowanie zwiększa się czułość diagnostyczna HbA_{1c} u pacjentów po udanym przeszczepieniu nerki (kTx, *kidney transplantation*). Wynika to z ustabilizowania czynności przeszczepionej nerki oraz mniejszych dawek leków immunosupresyjnych i ich bardziej stabilnych poziomów. Należy jednak pamiętać, że każde z narzędzi diagnostycznych (OGTT, FPG, HbA_{1c}) ocenia nieznacznie inne aspekty metabolizmu glukozy i ich wyniki nigdy nie pozostają w pełnej zgodności. Wykazano, że czułość diagnostyki cukrzycy przy wykorzystaniu HbA_{1c} po 3 miesiącach od przeszczepienia jest dosyć wysoka w porównaniu do OGTT (10% vs 14%). Poziom HbA_{1c} poniżej 5,7% był obserwowany tylko u 7% chorych z nieprawidłowym wynikiem OGTT. W innym badaniu autorzy udowodnili, że w grupie pacjentów z cukrzycą wynik HbA_{1c} powyżej 6,5% wystąpił u 88,9% chorych, a u 98,7% pacjentów bez cukrzycy wartości HbA_{1c} były niższe [14]. Jednym z potencjalnych algorytmów diagnostyki mogłoby być wykonywanie OGTT obligatoryjnie w grupie chorych z HbA_{1c} w przedziale 5,7–6,4%, co znacznie zmniejszyłoby liczbę pacjentów do przebadania. Jednak aby potwierdzić skuteczność takiego postępowania, konieczne jest przeprowadzenie dużych, prospektywnych badań. Wypracowanie odpowiednich strategii przesiewowych może zmniejszyć liczbę koniecznych do wykonania badań OGTT i poprawić przy tym czułość wykrywania PTDM. Valderhaug i wsp. wykazali, że połączenie kryteriów FPG i HbA_{1c} może zmniejszyć liczbę wykonywanych testów doustnej tolerancji glukozy do około

►► Każde z narzędzi diagnostycznych (OGTT, FPG, HbA_{1c}) ocenia nieznacznie inne aspekty metabolizmu glukozy i ich wyniki nigdy nie pozostają w pełnej zgodności◀◀

30% przy zachowanej czułości około 80% [15]. Jednak również i te obserwacje wymagają kolejnych badań i potwierdzenia.

W związku z trudnościami diagnostycznymi kluczowe wydaje się wytypowanie grupy chorych obarczonych szczególnie wysokim ryzykiem rozwoju PTDM. Nie jest to jednak łatwe ze względu na dużą liczbę różnorodnych czynników ryzyka, w tym części niemodyfikowalnych. Ta stratyfikacja powinna odbywać się już na etapie kwalifikacji pacjentów do transplantacji, jednak grupa pacjentów z przewlekłą chorobą nerek jest na tyle specyficzna, że wykorzystanie wśród nich HbA_{1c} nie będzie w pełni diagnostyczne i wyniki będą fałszowane. W związku z tym konieczne jest coroczne wykonywanie oznaczeń — przynajmniej FPG, a optymalnie OGTT — aby wykryć przypadki cukrzycy nierozpoznanej przed przeszczepieniem. Dodatkowo bardzo ważna jest próba modyfikacji stylu życia: obniżenie masy ciała, wdrożenie zdrowej diety. Duże znaczenie może mieć stosowanie odpowiednich schematów leczenia immunosupresyjnego z wczesną redukcją i odstawieniem glikokortykosteroidów w grupach szczególnego ryzyka. Podejmowane są również dosyć interesujące próby wyprzedzającego leczenia insuliną chorych po przeszczepie z prawidłową gospodarką glukozy. Wstępne wyniki pokazują, że w rocznej obserwacji w grupie z zastosowaniem insuliny częstość występowania cukrzycy i stanów przedcukrzycowych była mniejsza niż w grupie kontrolnej [16]. Było to badanie prowadzone na małej grupie chorych (50 osób) i obecnie oczekiwane są wyniki większych opracowań opartych na analogicznym założeniu.

Zalecenia odnośnie do wyrównania cukrzycy u chorych po przeszczepieniu nerki są takie same jak w populacji ogólnej i stamtąd zaczerpnięte. Wynika to z tego, że wartości HbA_{1c} dobrze korelują z ryzykiem powikłań

mikronaczyniowych i progi są ustawione na tych poziomach, które istotnie zmniejszają ich częstość. Jednak należy pamiętać, że chorzy po kTx są obciążeni zdecydowanie większym ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych niż chorzy z populacji ogólnej. To samo tyczy się chorych z cukrzycą po przeszczepieniu i z prawidłową funkcją nerek. W związku z tym wydaje się, że grupa tych pacjentów może różnić się zalecanym poziomem HbA_{1c}, jednak nie zostało to jednoznacznie potwierdzone [4]. Podobnie wygląda kwestia leków przeciw-cukrzycowych. Brakuje badań dotyczących bezpieczeństwa stosowania poszczególnych preparatów doustnych oraz ich skuteczności. Często w pierwszych dniach po transplantacji wymagane jest zastosowanie insuliny — u części chorych takie leczenie będzie konieczne również w późniejszym okresie [4, 8]. Kluczowe jest pamiętanie o indywidualizacji schematu leczenia i dostosowaniu go do danego pacjenta i wartości glikemii. Również czynność przeszczepionej nerki ma istotny wpływ na możliwość stosowania niektórych leków — głównie metforminy. Dodatkowo wpływ na rodzaj leczenia mogą mieć działania niepożądane poszczególnych preparatów, szczególnie dotyczącego układu pokarmowego.

W ostatnich latach wiele zmienia się w podejściu do cukrzycy potransplantacyjnej, jednak nadal liczne pytania pozostają bez odpowiedzi. Wymagają one przeprowadzenia dodatkowych prospektywnych badań, aby dokładniej poznać problem PTDM, a w szczególności jej wpływu na przeżywalność i powikłania u chorych. Istnieje wiele opcji terapeutycznych, które należy odpowiednio dobierać do danego pacjenta. Poza samym leczeniem istotne są: modyfikacja stylu życia, prawidłowa dieta i odpowiedni monitoring pacjentów po przeszczepieniu nerki z współwystępującą cukrzycą potransplantacyjną.

▶▶ W związku z trudnościami diagnostycznymi kluczowe wydaje się wytypowanie grupy chorych obarczonych szczególnie wysokim ryzykiem rozwoju PTDM ◀◀

STRESZCZENIE

Jednym z najczęstszych powikłań u pacjentów po przeszczepieniu nerki jest cukrzyca potransplantacyjna (PTDM), związana ze stosowaniem leków immunosupresyjnych lub niewystarczającą współpracą chorego. Wystąpienie cukrzycy u biorcy przeszczepu jest związane ze zwiększonym ryzykiem sercowo-naczyniowym, większą częstością zakażeń oraz gorszą czynnością nerki przeszczepionej. W za-

leżności od przyjętej definicji, metody oraz czasu diagnozy częstość występowania waha się w przedziale 2–53%. Brak sprecyzowanych kryteriów rozpoznania, jednolitych metod diagnostycznych oraz nie do końca poznane patomechanizmy jej rozwoju utrudniają wczesną diagnostykę i prowadzenie chorych z PTDM.

Forum Nefrol 2018, tom 11, nr 3, 200–204

Słowa kluczowe: cukrzyca potransplantacyjna, diagnostyka, przeszczepienie nerki

1. Watson C.J., Dark J.H. Organ transplantation: historical perspective and current practice. *Br. J. Anaesth.* 2012; 108 (supl. 1): i29–42.
2. Hjelmesaeth J., Asberg A., Muller F., Hartmann A., Janssen T. New-onset posttransplantation diabetes mellitus: insulin resistance or insulinopenia? Impact of immunosuppressive drugs, cytomegalovirus and hepatitis C virus infection. *Curr. Diabetes Rev.* 2005; 1: 1–10.
3. Yates C.J., Furlanos S., Hjelmesaeth J., Colman P.G., Cohney S.J. New-onset diabetes after kidney transplantation—changes and challenges. *Am. J. Transplant.* 2012; 12: 820–828.
4. Sharif A., Cohney S. Post-transplantation diabetes — state of the art. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016; 4: 337–349.
5. Sharif A., Baboolal K. Complications associated with new-onset diabetes after kidney transplantation. *Nat. Rev. Nephrol.* 2012; 8: 34–42.
6. Hjelmesaeth J., Midtvedt K., Jenssen T. i wsp. Insulin resistance after renal transplantation: impact of immunosuppressive and antihypertensive therapy. *Diabetes Care* 2001; 24: 2121–2126.
7. Zelle D.M., Corpeleijn E., Deinum J. i wsp. Pancreatic β -cell dysfunction and risk of new-onset diabetes after kidney transplantation. *Diabetes Care* 2013; 36: 1926–1932.
8. 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.
9. Bergrem H.A., Valderhaug T.G., Hartmann A. i wsp. Undiagnosed diabetes in kidney transplant candidates: a case-finding strategy. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2010; 5: 616–622.
10. Yates C.J., Cohney S.J. Prediction and diagnosis of post-transplant diabetes. *Curr. Diabetes Rev.* 2015; 11: 170–174.
11. Eide I.A., Halden T.A., Hartmann A. i wsp. Limitations of hemoglobin A1c for the diagnosis of posttransplant diabetes mellitus. *Transplantation* 2015; 99: 629–635.
12. Yates C.J., Furlanos S., Colman P.G., Cohney S.J. Screening for new-onset diabetes after kidney transplantation: limitations of fasting glucose and advantages of afternoon glucose and glycated hemoglobin. *Transplantation* 2013; 96: 726–731.
13. Yates C.J., Barraclough K.A., McWhinney B.C. i wsp. A practical limited sampling strategy to predict free prednisolone exposure and glycemia in kidney transplant recipients. *Ther. Drug Monit.* 2014; 36: 18–23.
14. Shabir S., Jham S., Harper L. i wsp. Validity of glycated haemoglobin to diagnose new onset diabetes after transplantation. *Transpl. Int.* 2013; 26: 315–321.
15. Valderhaug T.G., Jenssen T., Hartmann A. i wsp. Fasting plasma glucose and glycosylated hemoglobin in the screening for diabetes mellitus after renal transplantation. *Transplantation* 2009; 88: 429–434.
16. 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.