

# Metabolizmus glukózy po transplantácii obličky

## Glucose metabolism after kidney transplantation

Monika Beliančinová<sup>1</sup>, Ľudovít Laca<sup>1</sup>, Marián Mokáň<sup>2</sup>, Peter Galajda<sup>2</sup>, Ivana Dedinská<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Chirurgická klinika a transplantáčne centrum JLF UK a UN Martin

<sup>2</sup>I. interná klinika JLF UK a UN Martin

✉ MUDr. Monika Beliančinová | beliancinova.monika@gmail.com | www.unm.sk

Doručené do redakcie 18. 2. 2020

Prijaté po recenzii 4. 3. 2020

### Abstrakt

Posttransplantačný diabetes mellitus vzniká takmer u polovice pacientov do konca prvého roku po transplantácii obličky, pričom porušený metabolizmus glukózy v zmysle hypoglykémie bol zaznamenaný iba v ojedinelých a izolovaných prípadoch kombinovanej transplantácie pankreas-oblička. Vznik hyperglykémie a diabetes mellitus má odlišnú patofyziológiu než u pacientov, ktorí nepodstúpili transplantáciu solídneho orgánu, a to najmä pre vplyv imunosupresívnej terapie na metabolizmus pankreatických B-buniek. Zmena imunosupresívnej terapie s ohľadom na preexistujúce rizikové faktory u pacientov môže znížiť incidencia diabetes mellitus v prvom roku po transplantácii obličky, samozrejme s ohľadom na imunologické riziko a riziko vzniku akútnej rejekcie štepu.

**Kľúčové slová:** diabetes mellitus po transplantácii obličky – imunosupresívna terapia – inhibítory kalcineurínu – rizikové faktory

### Abstract

Post-transplant diabetes mellitus develops almost half of the patients by the end of the first year after kidney transplantation. Impaired glucose metabolism due to hypoglycemia is reported only in a few isolated cases of combined pancreas-kidney transplantation. The onset of hyperglycemia and diabetes mellitus has a different pathophysiology than in patients who have not undergone a solid organ transplant because of the effect of immunosuppressive therapy on pancreatic B-cell metabolism. Changing the immunosuppressive therapy with respect to pre-existing risk factors in patients may reduce the incidence of diabetes mellitus in the first year after kidney transplantation, of course, taking into account the immunological risk and the risk of developing acute graft rejection.

**Key words:** calcineurin inhibitors – diabetes mellitus after transplantation – immunosuppressive therapy – risk factors

### Úvod

Na Slovensku sa uskutoční ročne približne 150–170 transplantácií obličiek od žijúcich darcov alebo od mŕtvych darcov s mozgovou smrťou; v roku 2019 sa počet transplantovaných obličiek zvýšil na 197. Väčšina pacientov po transplantácii obličky vykazuje zlepšenie kvality života v porovnaní s časom pred transplantáciou s dobrým dlhodobým prežívaním štepu. Avšak do konca 3. roku po transplantácii sa u viac než 40 % príjemcov vyvinie posttransplantačný diabetes mellitus (PTDM), čo je predpokladom pre vznik rizika kardiovaskulárnych ochorení. Či už diabetes mellitus vznikol na podklade inzulínorezistencie, obezity a rodinnej predispozície, alebo ide o dysfunkciu B-buniek pankreasu pre špecifické mechanizmy charakteristické pre populáciu po transplantácii, vždy je nutné ho adekvátne liečiť a predchádzať jeho komplikáciám [1,2].

Metabolizmus glukózy je u príjemcov štepu v porovnaní s netransplantovanými pacientami odlišný. Dominantným patofyziologickým znakom po transplantácii obličky sa zdá byť znížená sekrécia inzulínu v dôsledku deštrukcie B-buniek pankreasu pôsobením imunosupresívnej terapie, nadmerná miera stresu v zmysle operačnej intervencie a včasná terapeutická intervencia, ktorá zachováva, udržiava alebo aj vylepšuje funkcie B-buniek, čo je určite benefitom pre skupinu týchto pacientov.

### Imunosupresia

V čase po transplantácii obličky je využívaná imunosupresívna terapia k zabráneniu akútnej a chronickej rejekcie. Imunosupresívne protokoly môžeme rozdeliť na indukčnú a udržiavaciu terapiu. Tie sú špecifické pre každé transplantáčne centrum, pričom tieto čerpajú zo základ-

ných protokolov odporúčaných KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) z roku 2009. Ďalej sa postupy v terapii modifikujú aj podľa miery imunologického rizika u pacienta.

### Indukčná imunosupresia

Niekedy ju môžeme nájsť pod pojmom veľmi intenzívna imunosupresia. Táto terapia obsahuje liečivá ako metylprednisolon a antitymocytný globulín. Tieto látky zabraňujú akútnej rejekcii štepu v čase, keď je odpoveď organizmu na aloantigén najvyššia. Tento režim je vyhradený pre pacientov, ktorí sa nachádzajú vo vysokom imunologickom riziku, a teda už podstúpili predchádzajúcu transplantáciu alebo boli inak HLA-senzitizední a vytvárajú anti-HLA protilátky. Ďalej sa používa monoklonálna protilátka proti znaku CD25, receptoru pre interleukín 2, baziliximab. Táto účinná látka taktiež funguje ako posilnenie udržiavacej imunosupresívnej liečby. Pre potrebu potlačenia humorálnej rejekcie sa používa protilátka proti samotným B-lymfocytom, rituximab (antiCD20). Tá je vyhradená pre prípady transplantácie ABO inkompatibilného štepu alebo pri pozitívnom cross match teste (test vykonávaný pred transplantáciou potvrdzujúcich prítomnosť anti-HLA protilátok) [3].

Transplantačné centrum v Univerzitnej nemocnici v Martine používa v indukčnej imunosupresívnej terapii preparáty v imunosupresívnych režimoch podľa miery imunologického rizika u prijemcu. Metylprednisolon v dávke 500 mg je aplikovaný v prvé 2 dni, prednison pokračuje 3. dňom v dávke 20 mg a dávka je postupne znižovaná. Mykofenolát mofetil (MMF) a takrolimus (TAC) sú konštantne používané v dávke 2 g pre MMF a 0,2 mg/kg pre TAC za pravidelnej kontroly jeho hladiny v krvi, a to u pacientov s nízkym, stredným i vysokým imunologickým rizikom. Naproti tomu je baziliximab používaný iba u pacientov s nízkym imunologickým rizikom, v dávke 20 mg pred reperfúziou štepu a na 4. deň po transplantácii. U pacientov so stredne vysokým imunologickým rizikom je používaný antitymocytný globulín (ATG) v dávke 3,5 mg/kg kumulatívne počas prvých 3 dní (vrátane dňa transplantácie). U pacientov s vysokým imunologickým rizikom sa pridávaný ATG navyšuje do dávky 7 mg/kg kumulatívne, individuálne je možné pridať aj dávku intravenózných imunoglobulínov (IVIg) [1].

### Udržiavacia imunosupresia

Táto forma terapie je menej intenzívna a jej úlohou je zabrániť de novo tvorbe protilátok. Za základný kameň udržiavacej imunosupresívnej terapie je považovaná 3-kombinácia preparátov takrolimus, mykofenolát mofetil (eventuálne mykofenolát sodný) a kortikosteroidy. V terapii postupne časom od transplantácie obličky znižujeme dávku. Tieto imunosupresíva je možné zmeniť v prípade nežiaducich účinkov, jeden preparát vysadiť, sú však aj pacienti, u ktorých je vzhľadom na výskyt nežiaducich účinkov používaná iba monoterapia pri zachovaní antirejekčného účinku [3].

### Vedľajšie účinky imunosupresívnej terapie

Diabetes mellitus a jeho komplikácie patria medzi vedľajšie nežiaduce účinky užívania imunosupresívnej terapie. V prípade užívania kortikosteroidov tu môžeme napríklad zaradiť aj vznik osteoporózy, obezity, psychiatrických porúch, či vznik rôznych lokálnych alebo systémových infekcií, a to nie len osídlením multirezistentnými kmeňmi baktérií, ale aj oportúnnymi organizmami, ako sú plesne, pričom v niektorých prípadoch bol zaznamenaný aj vznik malignít. Na vzniku PTDM sa podieľajú mnohé mechanizmy. Medzi tie hlavné patrí kortikosteroidmi indukovaná zvýšená produkcia glukózy v pečeni, inzulinorezistencia, potlačené inzulinotropné účinky inkretínov a dysfunkcia B-buniek pankreasu, pričom tým hlavným je proapoptotický efekt na B-bunky pankreasu pôsobením kalcineurínových inhibítorov. Kalcineurín je takisto exprimovaný v B-bunkách pankreasu secerňujúcich inzulín. Kalcineurínová inhibícia vyúsťuje v redukovanú fosforyláciu Akt-substrátov ako u ostrovčekových buniek hlodavcov, tak aj u ľudských, pričom kalcineurín môže regulovať replikáciu a prežitie B-buniek cestou P13/Akt. Tieto efekty sú pravdepodobne nepriame, pretože samotná deplécia IRS2 často vyúsťuje v apoptózu B-buniek alebo ich zlyhanie [4], a tak v období po transplantácii môžeme ako jeden z nežiaducich účinkov kalcineurínových inhibítorov očakávať v priebehu prvého roku aj nástup PTDM.

### Zmena imunosupresie

Štúdia autorov Wissing et al zaoberajúca sa porovnaním imunosupresívnej terapie v zmysle použitia cyklosporínu A miesto takrolimu jednoznačne ukazuje prospech používania cyklosporínu A, pričom v dlhodobom sledovaní pacientov po transplantácii obličky získalo PTDM 13 % pacientov oproti 39 % pacientov užívajúcich takrolimus. V dnešnej dobe, kedy sa vďaka novej a modernej farmakoterapii znížil počet prípadov akútnej rejekcie štepu, je potrebné rozvíjať naše poznatky v sfére ovplyvňovania chronickej rejekcie štepu, dlhodobého prežitia pacientov po transplantácii a ich kvalite života. Napriek nižšiemu výskytu PTDM u pacientov v 12-mesačnom sledovaní, ktorí užívali cyklosporín A, zostáva predmetom diskusií funkcia štepu, ktorá vykazovala nižšiu glomerulovú filtráciu a vyššie hodnoty kreatinínu než pri použití takrolimu [5].

Ďalšími farmakami používanými v imunosupresívnych protokoloch sú inhibítory mTOR (mammalian target of rapamycin). Táto látka je serín/treonín proteínová kináza, ktorá je zastúpená v procese regulácie rastu bunky, v lipidovom metabolizme a v metabolizme glukózy. Skladá sa z 2 komplexov a niekoľkých podjednotiek, ktoré (ak je komplex aktivovaný), odpovedajú na prítomnosť aminokyselín, stresu, množstva energie a kyslíka a rastových faktorov. mTOR sa potom stáva promótorom v rôznych bunkových procesoch zahŕňajúcich transkripciu, transláciu, syntézu proteínov a lipidov, rast bunky a jej metabolizmus. Niektoré podjednotky sú aktivované rastovými faktormi a aminokyselinami a regulujú prežitie bunky a jej migráciu, metabolizmus a organizáciu cyto-

skeletu. Verges et al konštatujú, že použitie sirolimu u pacientov po transplantácii obličky sa s spája s častejším výskytom PTDM, ak je používaný v kombinácii s takrolimom. V tejto štúdií autori tiež skúmali priamy škodlivý efekt sirolimu na metabolizmus glukózy u pacientov, u ktorých boli vymenené inhibitory kalcineurínu za sirolimus. Táto výmena viedla k 30 % nárastu výskytu porušenej glukózovej tolerancie a k vzniku PTDM u 4 z 5 pacientov. Dáta z prehľadu 12 randomizovaných štúdií ukazujú, že incidencia PTDM variovala od 11 do 27,6 % u pacientov užívajúcich kombináciu liečiv sirolimu s nízkou dávkou takrolimu a od 17,8 do 38,1 % u pacientov užívajúcich kombináciu everolimu s nízkou dávkou takrolimu. Naproti tomu v niektorých randomizovaných štúdiách bola zaznamenaná incidencia výskytu PTDM < 5 % pri užívaní kombinácie liečiv cyklosporínu a everolimu [6]. K tomu sa sirolimus zdá byť aj rizikovým faktorom pre vznik PTDM po transplantácii obličky nezávisle od stavu hypomagnezémie, ktorá je známym prediabetogénnym faktorom v čase po transplantácii [7].

### Potransplantačný diabetes mellitus

V súvislosti s potransplantačnými chorobami sa môžeme často stretnúť s pojmom potransplantačný diabetes mellitus (PTDM). Podľa štúdie vykonanej na našom pracovisku bola v roku 2014 incidencia PTDM 38,3 % v prvom roku po transplantácii obličky. Definícia PTDM nie je vytváraná na základe hodnoty glykovaného hemoglobínu, ako to bolo v minulosti, keďže sa pacienti po transplantácii obličky často vyrovnávajú v tomto období so stratou krvi, užívajú imunosupresívnu terapiu, ktorá má dopad aj na hladinu hemoglobínu a železa, a produkcia erythropoetínu je nestála. Preto je definícia PTDM určená hranicami glykémie nalačno  $\geq 7,0$  mmol/l vo venóznej plazme a  $\geq 11,0$  mmol/l v 2. hodine orálneho glukózo-tolerančného testu tak, ako je to aj pri vzniku diabetes mellitus 1. a 2. typu [8–10].

V skutočnosti je ťažké odhaliť reálne percento pacientov, u ktorých vznikol diabetes mellitus následkom užívania kalcineurínových inhibítorov a nemali v predtransplantačnom období poruchu glukózovej tolerancie alebo diabetes mellitus 2. typu, ktorý nebol odhalený [11].

Chakker a et al sa sústredili na vznik metabolického syndrómu u pacientov po transplantácii obličky užívajúcich imunosupresívnu terapiu. Použitie takrolimu bolo asociované s vyšším rizikom vzniku abnormálneho metabolizmu glukózy, aj to iba u niekoľkých pacientov užívajúcich takrolimus, nie však s rizikom vzniku metabolického syndrómu. Pacienti užívajúci takrolimus mali v priemere o 1,42 mmol/l vyššie hladiny glukózy v druhej hodine oGTT než pacienti liečení cyklosporínom A (CyA), bez vplyvu na hladiny glykémie nalačno. Pacienti užívajúci terapiu obsahujúcu CyA miesto TAC vykazovali ale na konci 6-mesačného sledovania vyššie hodnoty kreatinínu než pacienti užívajúci takrolimus. Takisto použitie betalceptu v imunosupresívnom (IS) režime sa spája a nižším výskytom diabetes mellitus než s použitím inhibítorov kalcineurínu [12,13].

Aktuálne IS-režimy obsahujúce glukokortikoidy a inhibitory kalcineurínu sú dobre popísaným rizikovým faktorom pre vznik PTDM, zatiaľ ale nie sú ľahko nahraditeľné. Zlepšovaniu životného štýlu u pacientov v čase po transplantácii je prikladaná čoraz väčšia váha, aj keď uskutočniteľnosť a účinnosť takejto zmeny nebola dosiaľ dobre popísaná [12].

Samotný potransplantačný diabetes mellitus býva často odhalený práve vďaka pravidelným kontrolám pacientov po transplantácii obličky na transplantčno-nefrologickej ambulancii. Štandardne sú pacienti v nefrologickej ambulancii Transplantačného centra v Martine vystavovaní oGTT v 3. mesiaci a po ukončení 1. roku po transplantácii obličky.

### Hypoglykémia po transplantácii obličky

V čase po transplantácii obličky nedochádza iba k poruchám metabolizmu glukózy v zmysle hyperglykémie, ale i hypoglykémie. Tieto prípady boli však zaznamenané iba v ojedinelých raritných situáciách po kombinovanej transplantácii pankreas – oblička pacientov [14]. Hypoglykémia u takýchto pacientov by mohla byť zapríčinená nesidioblastózou ostrovčekov pankreasu, čo je vlastne upchávanie vývodov ostrovčekových buniek sprevádzané navýšením ich počtu, celkovou variabilitou vo veľkosti ostrovčeka a tvorením početných ostrovčekových agregátov s nesidiodypláziou – zmenou jadier ostrovčekových buniek z malých na veľké hyperchromatické a neogenézy ostrovčekov. Aj napriek tomu, že sa nepodarilo zistiť presnú príčinu popísanej hypoglykémie po kombinovanej transplantácii pankreas – oblička, hypoglykémia sa stáva potenciálnou, aj keď nevšednou komplikáciou tohto výkonu. Luan et al na základe svojich pozorovaní dospeli k názoru, že príčinou takejto hypoglykémie po transplantácii je neregulovaný rast B-buniek štetu pankreasu, pričom stavy hypoglykémie vyúsťovali do viacerých akútnych hospitalizácií pacienta so stavmi hypoglykémie 1,1–2,2 mmol/l, až kým štep nebol chirurgicky odstránený [15,16].

### Záver

Aj napriek výskytu ojedinelej, no ťažkej hypoglykémie v čase po kombinovanej transplantácii pankreas – oblička zostáva častejšou komplikáciou vznik potransplantačného diabetes mellitus. Ten vzniká na podklade dobre popísanej toxicity inhibítorov kalcineurínu pre pankreatické B-bunky a je stále častejší v rozvinutejších krajinách s vyšším počtom obéznych pacientov. Pri zámene liečiva takrolimus za cyklosporín A bolo síce preukázané zníženie incidence diabetes mellitus, avšak na úkor zachovania dobrého dlhodobého prežívania štetu. Práve v čase, keď moderná farmakoterapia dosahuje excelentné výsledky v zabraňovaní akútnej rejeckii, je zlepšenie dlhodobého prežívania štetu predmetom mnohých štúdií. Dokonalá kombinácia imunosupresívnych preparátov pre zabránenie akútnej i chronickej rejeckii s menším dopadom na metabolizmus glukózy u pacientov po transplantácii obličky preto zostáva aj naďalej výzvou pre výskumné tímy špecialistov v spolupráci s farmaceutickými laboratóriami.

## Literatúra

1. Dedinská J, Miklušica J. Základy pre odbery orgánov a transplantácie obličiek. P+M: Turany 2015: 73–74. ISBN 978–80–89694–12–9.
2. Hecking M, Kainz A, Werzowa J et al. Glucose Metabolism After Renal Transplantation. *Diabetes Care* 2013; 36(9): 2763–2771. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc12-2441>>.
3. Tesař V, Vachek J. Moderní farmakoterapie v nefrologii. Maxdorf-Jessenius. Praha 2018: 214–215. ISBN 9788073455989.
4. Chakkera HA, Mandarino LJ. Calcineurin Inhibition and New-Onset Diabetes Mellitus After Transplantation. *Transplantation* 2013; 95(5): 647–652. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/TP.0b013e31826e592e>>.
5. Wissing KM, Abramowicz D, Weekers L et al. 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(7): 1726–1734. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/ajt.14665>>.
6. Vergès B. mTOR and Cardiovascular Diseases: Diabetes Mellitus. *Transplantation*. 2018 Feb;102(2S Suppl 1): S47–S49. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/TP.0000000000001722>>.
7. Van Laecke S, Van Biesen W, Verbeke F et al. Posttransplantation Hypomagnesemia and Its Relation with Immunosuppression as Predictors of New-Onset Diabetes after Transplantation. *Am J Transplant* 2009; 9(9): 2140–2149. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-6143.2009.02752.x>>.
8. Chakkera HA, Weil EJ, Swanson CM et al. Pretransplant Risk Score for New-Onset Diabetes After Kidney Transplantation. *Diabetes Care* 2011; 34(10): 2141–2145. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc11-0752>>.
9. Dedinska I, Galajda P, Laca L et al. Rizikové faktory pre diabetes mellitus po transplantácii. *QuickPrint: Martin* 2017: 20–21. ISBN 978–80–972594–1–9.
10. Graňák K, Vnučák M, Skálová P et al. Vplyv zmeny životného štýlu na vývoj potransplantačného diabetes mellitus u pacientov po transplantácii obličky. *Interná med* 2020; 20(2): 34–37 (v tlači).
11. Steddon S, Chesser A, Cunningham J et al. *Oxford Handbook of Nephrology and Hypertension*. 2nd ed. OUP: Oxford 2014. ISBN 9780199651610. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/med/9780199651610.001.0001>>.
12. Chakkera HA, Weil EJ, Pham PT et al. Can New-Onset Diabetes After Kidney Transplant Be Prevented? *Diabetes Care* 2013; 36(5): 1406–1412. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc12-2067>>.
13. Webster AC, Woodroffe RC, Taylor RS et al. Tacrolimus versus ciclosporin as primary immunosuppression for kidney transplant recipients: meta-analysis and meta-regression of randomised trial data. *BMJ* 2005; 331(7520): 810. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1136/bmj.38569.471007.AE>>.
14. Donegan D, Hickey DP, Smith D. Hypoglycemia after Simultaneous Pancreas-Kidney Transplant. *Pancreas* 2012; 41(6): 974–976. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/MPA.0b013e31823fb6ff>>.
15. Semakula C, Pambuccian S, Gruessner Ret al. Clinical case seminar: hypoglycemia after pancreas transplantation: association with allograft nesidiodyplasia and expression of islet neogenesis-associated peptide. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87(8): 3548–3554. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1210/jcem.87.8.8769>>.
16. Luan FL, Stuckey LJ, Ojo AO. Abnormal Glucose Metabolism and Metabolic Syndrome in Non-Diabetic Kidney Transplant Recipients Early After Transplantation. *Transplantation* 2010; 89(8): 1034–1039. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/TP.0b013e3181d05a90>>.