

Barbara Brzezińska¹, Roman Junik¹, Zbigniew Włodarczyk², Andrzej Adamowicz²

¹Katedra i Klinika Endokrynologii i Diabetologii z Pracownią Medycyny Nuklearnej *Collegium Medicum* w Bydgoszczy, UMK w Toruniu

²Katedra i Klinika Transplantologii i Chirurgii Ogólnej *Collegium Medicum* w Bydgoszczy, UMK w Toruniu

Patogeneza, czynniki ryzyka i następstwa kliniczne cukrzycy po przeszczepieniu nerki

Pathogenesis, risk factors and clinical impact of post transplant diabetes mellitus after renal transplantation

STRESZCZENIE

Cukrzyca potransplantacyjna stanowi jedno ze znaczących powikłań po przeszczepieniu nerki. Definiuje się ją jako każdą cukrzycę, która ujawnia się po transplantacji narządu, a jej patogeneza jest podobna do cukrzycy typu 2, w której stwierdza się insulinooporność i zaburzenia wydzielania insuliny. Cukrzyca potransplantacyjna jest wypadkową działania czynników ryzyka istniejących przed przeszczepieniem, do których należą między innymi: wiek, przynależność rasowa, uwarunkowania genetyczne i środowiskowe, współistniejące z wcześniejszymi: niewydolnością nerek oraz stosowaniem leków immunosupresyjnych (glikokortykosteroidy, inhibitory kalcyneuryny), czego rezultatem jest dysfunkcja komórek beta i insulinooporność. Pojawienie się cukrzycy po przeszczepieniu nerki wiąże się ze zwiększoną liczbą zgonów, większym nasileniem incydentów sercowo-naczyniowych, podwyższonym ryzykiem infekcji i posocznicy zakończonych zgonem. Ponadto u tych chorych obserwuje się zwiększenie liczby epizodów ostrego odrzucania, gorszą czynność i krótszą przeżywalność graftu oraz pogorszenie jakości życia. Prewencja, wczesne wykrycie i optymalne leczenie tej postaci cukrzycy ograniczają zakres powikłań oraz poprawiają rokowanie i komfort życia chorych.

Adres do korespondencji: lek. Barbara Brzezińska
Katedra i Klinika Endokrynologii i Diabetologii CM UMK
ul. Skłodowskiej-Curie 9, 85-094 Bydgoszcz
tel.: (0 52) 585 40 20, faks: (0 52) 585 40 41
e-mail: piotr5@wp.pl

Diabetologia Praktyczna 2007, tom 8, 2, 64-69

Copyright © 2007 Via Medica

Nadesłano: 18.01.2007 Przyjęto do druku: 19.02.2007

Słowa kluczowe: cukrzyca potransplantacyjna, przeszczep nerki, czynniki ryzyka cukrzycy, leki immunosupresyjne

ABSTRACT

Post transplant diabetes mellitus (PTDM) is one of the most significant complications after renal transplantation. PTDM is diabetes mellitus which develops *de novo* after renal transplantation. Pathophysiology has important similarities to type 2 Diabetes Mellitus in that there is coexisting insulin resistance and insulin hyposecretion. Thus, pathogenesis appears to be multifactorial due to the combination of the background of previously existing opposing factors determined by age, ethnicity, genetic and lifestyle compounded by pre existing chronic kidney disease and the use of immunosuppressive drugs such as corticosteroids and calcineurin inhibitors. PTDM is associated with an increased level of mortality and cardiac disease, an increased risk of infection with sepsis being a major cause of death. Furthermore, hyperglycaemia is associated with an increased risk of allograft rejection, and horse graft function. Survival is associated with a reduced quality of life in transplant recipients. The prevention, possible early diagnosis and effective treatment of PTDM are necessary in the prevention of chronic complications caused by diabetes and to improve the prognosis and quality of patient's life.

Key words: post transplant diabetes mellitus, renal transplantation, risk factors of diabetes, immunosuppressive drugs

Wstęp

W ostatnich latach nastąpił w Polsce intensywny rozwój transplantologii. Przeszczepianie nerek, serca i wątroby z jednoczesnym przeszczepianiem nerki i trzustki stało się uznanym schematem leczenia schyłkowej niewydolności tych narządów. Na podstawie danych zamieszczonych w Centralnej Liście Biorców stwierdzono, że w ubiegłym roku w Polsce przeszczepiono nerki u 1067 osób. Szybko wzrastająca liczba takich chorych sprawia, że coraz częściej stają się oni pacjentami nie tylko gabinetów specjalistycznych, ale także poradni lekarza rodzinnego. Każdy lekarz w trakcie swojej praktyki zawodowej może spotkać i leczyć do niedawna jeszcze „wyjątkowego” pacjenta, jakim jest chory po transplantacji nerki. Niektóre choroby u biorców mogą mieć odmienny przebieg i wymagają nieco innego postępowania. Pojawiająca się u części osób cukrzyca potransplantacyjna stanowi realne wyzwanie dla lekarzy diabetologów, ponieważ u pacjentów tych oprócz istniejących już schorzeń współistnieją często skutki wieloletniej dializoterapii i stosowanych preparatów immunosupresyjnych. Zapoznanie się z tą formą cukrzycy, z jej patogenezą, a zwłaszcza z jej następstwami klinicznymi pozwala lepiej zrozumieć istotę choroby, co wpływa na poprawę wyników leczenia.

Definicja cukrzycy potransplantacyjnej

Jako cukrzycę potransplantacyjną określa się każdą cukrzycę, która ujawnia się *de novo* po transplantacji narządów [1–3]. Nie istnieją osobne wytyczne dotyczące jej rozpoznania. Według aktualnych zaleceń kryteria kliniczne i biochemiczne wykrywania cukrzycy po transplantacji nerek odpowiadają ogólnym zaleceniom *American Diabetes Association* (ADA), *World Health Organization* (WHO), *International Diabetes Federation* (IDF) i *American College of Endocrinology* (ACE) [2, 4].

Patogeneza

Patogeneza cukrzycy potransplantacyjnej jest podobna do cukrzycy typu 2. U biorców nerek obserwuje się zwiększenie wątrobowej syntezy i zaburzenia utylizacji glukozy, jej utlenowania, magazynowania w formie glikogenu przez tkanki oraz zaburzenia wydzielania insuliny [5]. U wielu z tych pacjentów stwierdza się nieprawidłowości w zakresie gospodarki węglowodanowej już przed transplantacją; nie zawsze są one odpowiednio zdiagnozowane i leczone, a bardzo istotne byłoby zidentyfikowanie tej grupy chorych, gdyż u nich szybko może dojść do rozwoju cukrzycy ze wszystkimi jej powi-

kłaniami. Przyczynami insulinooporności u pacjentów w stanie schyłkowej niewydolności nerek są mocznicza, anemia i kwasica. Mniej poznano wpływ toksyn mocznicowych na wydzielanie insuliny. Podczas gdy udane przeszczepienie nerki eliminuje szkodliwe oddziaływanie powyższych mechanizmów, to omówione poniżej czynniki wpływają na metabolizm glukozy.

W pierwszych miesiącach po transplantacji u niektórych chorych obserwuje się znaczny przyrost masy ciała spowodowany dobrym samopoczuciem i stosowanymi lekami. Powszechnie wiadomo, że otyłość trzewna jest istotną przyczyną insulinooporności w populacji ogólnej. Podobnie Parikh i wsp. [3] wykazali, że otyłość jest niezależnym czynnikiem ryzyka cukrzycy potransplantacyjnej [6].

Istotną rolę w patogenezie zaburzeń gospodarki węglowodanowej odgrywają leki immunosupresyjne, między innymi glikokortykosteroidy [6, 7]. Ich działanie diabetogenne ściśle wiąże się z dawką, a ryzyko rozwoju cukrzycy rośnie o 5% na każde 0,01 mg/kg mc. dziennej dawki prednisonu [6]. Podczas ich stosowania dochodzi do zmniejszenia liczby i powinowactwa do receptorów insulinowych, zahamowany zostaje komórkowy transport glukozy oraz wiązanie insuliny przez komórki β . Pośrednio glikokortykosteroidy zwiększają sekrecję glukagonu, nasilają glikogenolizę, wywołują efekt lipolityczny oraz proteolityczny, nasilają wiązanie insuliny z białkiem oraz zwiększają działanie jej antagonistów [6, 8].

Wprowadzenie w immunosupresji inhibitorów kalcyneuryny, do których należą cyklosporyna i takrolimus, spowodowało zmniejszenie częstości występowania cukrzycy i znacznie poprawiło przeżywalność pacjentów i przeszczepionych narządów. Jednak oba leki niekorzystnie wpływają na metabolizm glukozy. W badaniach *in vitro* stwierdzono, że pogarszają one funkcję komórek β , a w badaniach *in vivo* udowodniono, że wywierają na komórki β bezpośredni wpływ toksyczny [5]. Ponadto cyklosporyna hamuje syntezę insuliny oraz jej sekrecję, a także zmniejsza objętość komórek β . Hamowanie sekrecji insuliny wynika z interakcji leku z kalmoduliną, białkiem wiążącym wapń, który odgrywa decydującą rolę w reakcji uwalniania tego hormonu z komórek β . Takrolimus działa na gen transkrypcyjny dla insuliny, prowadząc do obniżenia stężenia mRNA dla tego hormonu, co w rezultacie powoduje zahamowanie syntezy oraz sekrecji insuliny. Efekt ten ściśle wiąże się z wielkością dawki i jest najbardziej widoczny 3 miesiące po przeszczepieniu [6, 8–10]. Niektórzy autorzy zanotowali występowanie auto-przeciwciał anty GAD podczas leczenia takrolimusem [9, 11].

W wielu badaniach klinicznych wykazano, że w porównaniu z cyklosporyną takrolimus jest lekiem bardziej diabetogennym [10–13], choć według niektórych doniesień nie stwierdza się różnic w częstości występowania cukrzycy potransplantacyjnej przy stosowaniu obydwu tych leków, zwłaszcza gdy obserwacje trwają odpowiednio długo (co najmniej 3 lata) [14–16]. Zauważono jednak, że u pacjentów stosujących takrolimus cukrzyca pojawia się szybciej (śr. 2,1 mies.) niż u chorych otrzymujących cyklosporynę (śr. 27,8 mies.) [15].

Powszechnie znana jest rola zakażenia wirusem (HCV, *hepatitis C virus*) w rozwoju cukrzycy, nie potwierdzono jednak przypuszczeń dotyczących autoimmunologicznego tła uszkodzającego wyspy. Nie wykryto również typowych dla cukrzycy typu 1 przeciwciał. Sugeruje się natomiast, podobnie jak w przypadku innych wirusów [w tym wirusa cytomegalii (CMV, *cytomegalovirus*)], bezpośredni destrukcyjny wpływ na komórki β wysp trzustkowych [6].

Patogeneza cukrzycy potransplantacyjnej jest wypadkową czynników ryzyka obecnych przed przeszczepieniem nerki i stosowanych leków immunosupresyjnych.

Czynniki ryzyka

Szczegółowego omówienia wymagają wspomniane czynniki ryzyka, które występują też w populacji ogólnej:

- dodatni wywiad rodzinny w kierunku cukrzycy typu 2 u rodziców lub rodzeństwa;
- przebyta cukrzyca ciężarnych;
- urodzenie dziecka o masie ciała powyżej 4 kg;
- zespół policystycznych jajników;
- grupa środowiskowa lub etniczna bardziej narażona na cukrzycę (np. Amerykanie pochodzenia afrykańskiego, Hiszpanie, Azjaci);
- zakażenie HCV i CMV;
- antygeny HLA, A26, B27;
- mała aktywność fizyczna;
- nadwaga (BMI > 25 kg/m²);
- nadciśnienie tętnicze;
- wcześniej rozpoznana upośledzona tolerancja glukozy lub nieprawidłowa glikemia na czczo;
- zaburzenia gospodarki lipidowej (stężenie cholesterolu frakcji HDL < 35 mg/dl i/lub triglicerydów > 250 mg/dl) [17–22].

Wśród chorych po transplantacji nerek wyróżnia się dodatkowo następujące czynniki ryzyka:

- wiek powyżej 40 lat [17–19, 23–26];
- wielotorbielowatość nerek jako przyczyna ich niewydolności [27];

- stosowanie leków immunosupresyjnych (wysokie stężenia w surowicy inhibitorów kalcyneuryny, leczenie takrolimusem, wysoka łączna dawka glikokortykosteroidów) [19, 22, 24, 28].

Wyodrębniono także czynniki obniżające częstość występowania cukrzycy po przeszczepie nerki; do których należą:

- młody wiek biorcy;
- zastosowanie mykofenolanu mofetylu lub azatiopryny;
- przewlekłe kłębuszkowe zapalenie nerek jako przyczyna ich niewydolności;
- wyższe wykształcenie [29].

Występowanie

Częstość występowania cukrzycy po transplantacji nerki wynosi 3,6–19% [1, 6]. W niektórych badaniach uzyskano bardziej zróżnicowane wyniki — wykazano, że cukrzyca ujawnia się u 2–57,6% biorców [2, 5].

Najwięcej przypadków rejestruje się w 1. roku po transplantacji nerki, zwykle w ciągu pierwszych 3 miesięcy [2, 29, 30]. Kolejny wzrost liczby nowych zachorowań obserwuje się w 4. roku od przeszczepienia [31].

Następstwa kliniczne

Do najpoważniejszych następstw klinicznych cukrzycy po transplantacji nerki należą zwiększone ryzyko zgonu i zwiększona liczba incydentów sercowo-naczyniowych. Przed wprowadzeniem cyklosporyny najczęstszą przyczynę śmierci stanowiły powikłania infekcyjne (46% chorych na cukrzycę po przeszczepieniu vs. 12% biorców bez cukrzycy).

W wielośrodkowym badaniu obejmującym 1347 osób leczonych cyklosporyną w okresie około 5 lat wykazano 6-krotne zwiększenie śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych u chorych na cukrzycę potransplantacyjną w porównaniu z biorcami bez cukrzycy w wieku 55–64 lat i ponad 20-krotne w porównaniu z populacją ogólną [2, 30].

W innym opracowaniu dotyczącym 1811 dorosłych biorców nerek porównywano przeżywalność u osób z cukrzycą potransplantacyjną (20%) z pacjentami, u których chorobę tę stwierdzono przed przeszczepieniem (18%). W badanej grupie po 8,3 roku zmarło 22% pacjentów z cukrzycą potransplantacyjną, 31% chorych na cukrzycę obecną przed przeszczepieniem oraz 16% biorców z normoglikemią. Główną przyczyną zgonów były incydenty sercowo-naczyniowe [5]. Porównując biorców z cukrzycą wykrytą przed transplantacją z pacjentami bez

zaburzeń gospodarki węglowodanowej, stwierdzono odpowiednio 67- i 83-procentową 2-letnią przeżywalność [2].

Powszechnie wiadomo, że istniejąca w populacji ogólnej cukrzyca zwiększa ryzyko schorzeń układu sercowo-naczyniowego. Zaburzenia gospodarki węglowodanowej, które pojawiają się po przeszczepieniu, nie tylko predysponują do wystąpienia choroby niedokrwiennej serca czy udaru mózgu, ale znacznie zwiększają ryzyko powikłań w trakcie leczenia tych chorób, ze zgonem włącznie [2, 32–35]. W badaniu przeprowadzonym przez Hjelmesaetha i wsp. [36] w Norwegii obejmującym 201 chorych, opublikowanym w lutym 2006 roku, stwierdzono, że pacjenci z cukrzycą potransplantacyjną charakteryzują się 3-krotnie większym ryzykiem wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych. Ponadto wykazano, że cukrzyca potransplantacyjna jest niezależnym czynnikiem ryzyka zgonu u tych pacjentów [33]. Nie wyjaśniono jednoznacznie przyczyny zwiększonej częstości występowania choroby niedokrwiennej serca u biorców nerek z zaburzeniami gospodarki węglowodanowej wykrytymi po przeszczepieniu, gdyż z jednej strony obserwuje się w tej grupie wysokie stężenia triglicerydów w surowicy, a z drugiej strony stężenie cholesterolu całkowitego i wartości ciśnienia tętniczego są porównywalne do wartości zanotowanych u biorców bez cukrzycy [5, 30].

Hiperglikemia, której konsekwencją jest cukrzyca potransplantacyjna, jest niezależnym czynnikiem ryzyka ostrego odrzucenia przeszczepionej nerki [7, 30, 37]. Proces ten jest inicjowany już we wczesnym okresie pooperacyjnym poprzez prezentację antygenów zgodności tkankowej w odpowiedzi na uszkodzenie graftu i występującą reakcję zapalną. Pod wpływem hiperglikemii dochodzi do zwiększenia ekspresji antygenów zgodności tkankowej klasy I i II na komórkach przeszczepionej nerki. Stres oksydacyjny potencjalizowany przez hiperglikemię aktywuje obwodowe komórki dendrytyczne. Hiperglikemia nasila apoptozę, co z kolei prowadzi do uszkodzenia tkanek oraz prezentacji antygenów zgodności tkankowej. Podwyższone stężenie glukozy wzmaga aktywację komórek śródbłonna oraz adhezję i migrację leukocytów [6, 30, 37]. Jednocześnie zwiększają się stężenie i reaktywność krążących cytokin i molekuł adhezyjnych. Uchwytym wyrazem powyższych zjawisk jest wzrost stężenia białka C-reaktywnego [2, 6, 30].

Thomas i wsp. [37] wykazali zwiększoną liczbę epizodów ostrego odrzucania u chorych na cukrzycę potransplantacyjną, a także u pacjentów bez cukrzycy, ale ze stwierdzonymi okołoperacyjnie wyższymi glikemiami. Ponadto autorzy udowodnili, że przy

dobowym stężeniu glukozy wynoszącym poniżej 200 mg/dl stwierdza się 11% epizodów ostrego odrzucania, natomiast gdy glikemia przekraczała 200 mg/dl, zanotowano aż 58% takich incydentów. Również Wyzgał [6] wykazał statystycznie istotny wpływ wczesnej hiperglikemii na odrzucenie przeszczepionych narządów [6].

U chorych na cukrzycę potransplantacyjną stwierdza się zwiększoną liczbę zakażeń i posocznic zakończonych zgonem. Markell [30] wykazał 3-krotnie częstszą zapadalność na infekcję w porównaniu z biorcami z normoglikemią (54% vs. 17%). W innym badaniu liczba ostrych zakażeń wirusem CMV była 2-krotnie wyższa u chorych na cukrzycę po przeszczepieniu (42% vs. 21%) [31].

Hiperglikemia zmienia odpowiedź immunologiczną oraz zapalną, prowadzi do wzrostu stężenia krążących cytokin, między innymi interleukiny 1, interleukiny 6, interleukiny 12 i TNF α . Zwiększa to zarówno częstość infekcji, jak i wspomnianych wcześniej epizodów ostrego odrzucenia.

W wielu badaniach klinicznych wykazano gorszą czynność i krótszą przeżywalność przeszczepu u chorych na cukrzycę potransplantacyjną. Według Milesa i wsp. 12-letnia przeżywalność przeszczepionej nerki u biorców, u których rozwinęła się cukrzyca, wynosiła 48% w porównaniu z 70% pacjentów bez zaburzeń gospodarki węglowodanowej [2, 5, 30]. W innym badaniu po 5 latach od przeszczepienia u 90% pacjentów z normoglikemią stwierdzono dobrą funkcję graftu w porównaniu z 70% chorych na cukrzycę potransplantacyjną. Powyższe dane odpowiadają zwiększonej częstości epizodów ostrego odrzucenia.

Wiadomo, że nefropatia cukrzycowa u chorych na cukrzycę typu 2 rozwija się co najmniej przez kilka lat, natomiast nefropatia u chorych na cukrzycę potransplantacyjną musiałaby się rozwijać znacznie intensywniej, aby doprowadzić do tak szybkiej utraty narządu. U pacjentów z hiperglikemią obserwuje się proteinurię, wzrost stężenia kreatyniny i wartości ciśnienia tętniczego. W biopsjach nerek stwierdza się wykładniki przewlekłego odrzucenia spowodowanego nefropatią z rozplemem komórek mezangium i sklerotyzacją naczyń doprowadzających i odprowadzających kłębuszka [2, 5, 30]. Brakuje badań dotyczących wpływu rozwijającej się *de novo* cukrzycy potransplantacyjnej na rozwój zarówno retinopatii, jak i neuropatii [30, 39].

W wielu opracowaniach sugeruje się pogorszenie jakości życia biorców nerek, u których rozwinęła się cukrzyca. Takie aspekty jak złe wyrównanie glikemii i konieczność leczenia insuliną znacząco obniżają zadowolenie z własnego życia [39].

Podsumowując, cukrzyca potransplantacyjna jest jednym z głównych powikłań występujących po przeszczepieniu nerki i należy do istotnych czynników pogarszających rokowanie dotyczące przeżycia pacjentów i czynności przeszczepu. Jest istotnym czynnikiem ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych, zwiększa liczbę epizodów ostrego odrzucenia, nasila częstość występowania zakażeń, pogarsza jakość życia i stanowi znaczne obciążenie ekonomiczne dla narodowych budżetów zdrowotnych. Nie podlega zatem dyskusji potrzeba starannego monitorowania kontroli glikemii u biorców nerek. W tym celu oznacza się stężenie glukozy na czczo w okresie okołoperacyjnym, w odstępach tygodniowych przez pierwsze 3 miesiące, a następnie przynajmniej raz w miesiącu w drugim półroczu od transplantacji i przy każdej późniejszej wizycie kontrolnej.

W razie jakichkolwiek wątpliwości wykonuje się test doustnego obciążenia glukozą i oznacza stężenie hemoglobiny glikowanej (HbA_{1c}).

W momencie wykrycia cukrzyca należy dążyć do maksymalnego zmniejszenia dawek glikokortykosteroidów (co może się jednak wiązać ze zwiększeniem częstości epizodów ostrego odrzucenia) lub zmienić schemat immunosupresji (odstawić takrolimus, podać cyklosporynę), a wielokierunkowe leczenie prowadzić tak, by uzyskać normoglikemię. Prewencja, wczesne wykrycie i optymalne leczenie cukrzyca potransplantacyjnej ograniczają zakres powikłań, poprawiają rokowanie i komfort życia chorych.

PIŚMIENNICTWO

- Rowiński W., Wałaszewski J., Pączek L.: Transplantologia kliniczna. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2004: 695–697.
- Davidson J.A., Wilkinson A.: New-onset diabetes after transplantation 2003 international consensus guidelines. *Diabetes Care* 2004; 3: 805–812.
- Parikh C.R., Klem P., Wong C., Yalavarthy R., Chan L.: Obesity as an independent predictor of posttransplant diabetes mellitus. *Transplant. Proc.* 2003; 35: 2922–2926.
- Czech A., Grzeszczak W., Gumprecht J. i wsp.: Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2005. *Diabetol. Dośw. Klin.* 2004; 4 (supl. E): 3–5.
- Ravindran V., Baboolal K., Moore R.: Post transplant diabetes mellitus after renal transplantation: the emerging clinical challenge. *Yonsei Med. J.* 2004; 6: 1059–1064.
- Wyzgał J.: Cukrzyca po przeszczepieniu narządów unaczynionych. Praca habilitacyjna z Kliniki Immunologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych Instytutu Transplantologii Akademii Medycznej w Warszawie. Wydawnictwo Akademii Medycznej, Warszawa 2003: 33–37, 79–81.
- Hooff J.P., Christiaans M.H., Duijnhoven E.M.: Evaluating mechanisms of post-transplant diabetes mellitus. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2004; 19: 6–8.
- Midtvedt K., Hjelmestaeth J., Hartmann A. i wsp.: Insulin resistance after renal transplantation: the effect of steroid dose reduction and withdrawal. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2004; 15: 3233–3239.
- Cho Y.M., Park S.K., Jung H.S. i wsp.: High incidence of tacrolimus-associated posttransplantation diabetes in the Korean renal allograft recipients according to American Diabetes Association criteria. *Diabetes Care* 2003; 26: 1123–1130.
- Duijnhoven E.M., Boots J.M., Christiaans M.H., Hooff J.P.: Metabolic aspects of tacrolimus in renal transplantation. Consequences for the choice of an immunosuppressive regimen and for the management of post-transplant diabetes mellitus. *Minerva Urol. Nefrol.* 2003; 55: 33–42.
- Neylan J.F.: Racial differences in renal transplantation after immunosuppression with tacrolimus versus cyclosporine. FK506 Kidney Transplant Study Group. *Transplantation* 1998; 65: 515–523.
- Pirsch J.D., Miller J., Deierhoi M.H., Vincenti F., Filo R.S.: A comparison of tacrolimus (FK506) and cyclosporine for immunosuppression after cadaveric renal transplantation. FK506 Kidney Transplant Study Group. *Transplantation* 1997; 63: 977–983.
- First M.R., Gerber D.A., Hariharan S., Kaufman D.B., Shapiro R.: Posttransplant diabetes mellitus in kidney allograft recipients: incidence, risk factors and management. *Transplantation* 2002; 73: 379–386.
- Baltar J., Ortega T., Lares A. i wsp.: Posttransplantation diabetes mellitus: prevalence and risk factors. *Transplant. Proc.* 2005; 37: 3817–3818.
- Romagnoli J., Citterio F., Violi P., Nanni G., Castagneto M.: Posttransplant diabetes mellitus after kidney transplantation with different immunosuppressive agents. *Transplant. Proc.* 2004; 36: 690–691.
- Żywiec J., Skubala A., Simońska E.: Wyniki leczenia chorych na cukrzycę potransplantacyjną po zabiegu przeszczepienia nerki — obserwacje własne. *Diabetol. Dośw. Klin.* 2005; 2: 138–144.
- Foo S.M., Wong H.S., Morad Z.: Risk factors and incidence of posttransplant diabetes mellitus in renal transplant recipients. *Transplant. Proc.* 2004; 36: 2139–2140.
- Romagnoli J., Citterio F., Violi P., Cadeddu F., Nanni G., Castagneto M.: Post-transplant diabetes mellitus: a case-control analysis of the risk factors. *Transplant. Int.* 2005; 18: 309.
- Foo S.M., Wong H.S., Morad Z.: Risk factors and incidence of posttransplant diabetes mellitus in renal transplant recipients. *Transplant. Proc.* 2004; 36: 2139–2140.
- Ruprecht Z., Kłubo-Gwiedździńska J., Kamińska A. i wsp.: Badania przesiewowe w kierunku nieprawidłowej gospodarki węglowodanowej u osób z czynnikami ryzyka cukrzycy. *Diabetol. Dośw. Klin.* 2005; 5: 37–40.
- Markell M.S.: Post-transplant diabetes: incidence, relationship to choice of immunosuppressive drugs and treatment protocol. *Adv. Ren. Replace Ther.* 2001; 8: 64–69.
- Maes B.D., Kuypers D., Messiaen T. i wsp.: Posttransplantation diabetes mellitus in FK-506-treated renal transplant recipients: analysis of incidence and risk factors. *Transplantation* 2001; 72: 1655–1661.
- Gourishankar S., Jhangri G.S., Tonelli M., Wales L.H., Cockfield S.M.: Development of diabetes mellitus following kidney transplantation: a Canadian experience. *Am. J. Transplant.* 2004; 4: 1876–1882.
- Wyzgał J., Pączek L., Senatorski G., Pilecki T., Gradowska L., Żeglarska J.: Problemy leczenia cukrzycy u chorych po zabiegu przeszczepienia nerki. *Pol. Merk. Lek.* 2002; 13 (supl. 1): 16.
- Lopez R., Gentil M., Acosta D., Escobar M., Sanchez R., Astorga R.: Association between diabetes mellitus and hepatitis C in kidney transplant patients. *Nefrologia* 2004; 24: 572–578.
- Marchetti P.: Strategies for risk reduction and management of posttransplant diabetes mellitus. *Transplant. Proc.* 2001; 33 (supl. 5A): 275–315.
- Pietrzak-Nowacka M., Różański J., Kędzińska K., Dutkiewicz G., Ciechanowski K.: Autosomal dominant polycystic kidney disease reduces the risk of diabetes mellitus. *Arch. Med. Res.* 2006; 37: 360–364.

28. Hjelmsaeth 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. Kasiske B.L., Snyder J., Gilbertson D., Matas A.J.: Diabetes mellitus after kidney transplantation in the United States. *Am. J. Transplant.* 2003; 3: 2.
30. Markell M. Clinical impact of posttransplant diabetes mellitus. *Transplant. Proc.* 2001; 33 (supl. 5A): 19S–22S.
31. Reisaeter A.V., Hartmann A.: Risk factors and incidence of post-transplant diabetes mellitus. *Transplant. Proc.* 2001; 33 (supl. 5A): 8S–18S.
32. Lares A.S., Gómez E., Baltar J.: Risk factors for cardiovascular disease during the first 2 years after renal transplantation. *Transplant. Proc.* 2005; 37: 3778–3781.
33. Ducloux D., Kazory A., Chalopin J.M.: Posttransplant diabetes mellitus and atherosclerotic events in renal transplant recipients: a prospective study. *Transplantation* 2005; 79: 438–443.
34. Ramanathan V., Goral S., Tanriover B. i wsp.: Screening asymptomatic diabetic patients for coronary artery disease prior to renal transplantation. *Transplantation* 2005; 79: 1453–1458.
35. Dass R., Vaeth P.A., Stanek H.G.: Increased cardiovascular risk associated with diabetes in Dallas County. *Am. Heart J.* 2006; 151: 1087–1093.
36. Hjelmsaeth J., Hartmann A., Leivestad T., Holdaas H.: The impact of early-diagnosed new-onset post-transplantation diabetes mellitus on survival and major cardiac events. *Kidney Int.* 2006; 69: 588.
37. Thomas M.C., Moran J., Mathew T.H., Russ G.R., Rao M.M.: Early peri-operative hyperglycaemia and renal allograft rejection in patients without diabetes. *BMC Nephrology* 2000; 1: 2369.
38. Weir M.: Impact of immunosuppressive regimes on posttransplant diabetes mellitus. *Transplant. Proc.* 2001; 33 (supl. 5A): 23S–26S.
39. Viberti G.: Diabetes mellitus: a major challenge in transplantation. *Transplant. Proc.* 2001; 33 (supl. 5A): 3S–7S.