

Maciej Goździk^{1,2}, Patrycja Grzejszczak², Ilona Kurnatowska^{1,2}¹Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Zakład Farmakologii Klinicznej, I Katedra Chorób Wewnętrznych²Oddział Nefrologii, Uniwersytecki Szpital Kliniczny nr 1 im. N. Barlickiego w Łodzi

Zastosowanie linagliptyny u chorych na cukrzycę potransplantacyjną. Ocena bezpieczeństwa i skuteczności leczenia na podstawie opisu serii przypadków klinicznych

Treatment of posttransplant diabetes with linagliptin, evaluation of effectiveness and safety — a series of clinical cases

ABSTRACT

Post-transplantation diabetes (PTDM) is a frequent problem in patients after solid organ transplantation. PTDM is more common in recipients with risk factors of diabetes mellitus, may also be associated with the immunosuppressive regimen used. No specific guidelines for diagnosis and pharmacotherapy of this type of diabetes have been established, therefore those for the treatment of diabetes in general population are followed. The basis of non-pharmacological treatment are diet, weight loss, regular

physical exercise. In the choice of antidiabetic therapy in PTDM, additionally graft function and possible drug interactions (especially with immunosuppressive therapy) should be considered. Linagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor belonging to a relatively new group of diabetic drugs, appears to be an effective and safe drug in monotherapy, but also in combination with other hypoglycemic medications in patients with PTDM.

Forum Nefrol 2019, vol 12, no 1, 33–40

Key words: post-transplant diabetes mellitus, pharmacotherapy, linagliptin

WSTĘP

Nowo rozpoznana cukrzyca u pacjentów po przeszczepieniu nerki, czyli tzw. cukrzyca potransplantacyjna (PTDM, *post-transplant diabetes mellitus*), rozwija się u około 5–24% chorych [1]. Czynniki predysponującymi do wystąpienia PTDM są: starszy wiek biorcy, oty-

łość, rodzinny wywiad występowania cukrzy-
cy, współistniejące zaburzenia lipidowe oraz
przebyte zakażenia wirusowe, w szczególności
cytomegalowirusowe (CMV) oraz zapalenie
wątroby typu C; ryzyko wzrasta wraz z liczbą
niezgodnych antygenów zgodności tkankowej
(HLA, *human leukocyte antigens*) [2–4].
Czynnikiem ryzyka wystąpienia PTDM jest

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: 42 291 95 51
e-mail: ilona.kurnatowska@umed.lodz.pl

▶▶ Dotychczas nie ustalono oddzielnych standardów rozpoznawania i leczenia PTDM. Doświadczenia w leczeniu chorych na PTDM przy użyciu nowych leków przeciwcukrzycowych, w tym linagliptyny, są niewielkie◀◀

również rodzaj stosowanego leczenia immunosupresyjnego, m.in. przyjmowanie glikokortykosteroidów (GKS), inhibitorów kalcyneuryny, szczególnie takrolimusu (TAC), oraz leków z grupy inhibitorów szlaku mTOR (sirolimus, everolimus) [5–8]. Dotychczas nie ustalono oddzielnych standardów rozpoznawania i leczenia PTDM oraz nie przeprowadzono odpowiednich badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo doustnych leków hipoglikemizujących u chorych po przeszczepieniu nerki, zwłaszcza nowych leków przeciwcukrzycowych, wprowadzonych do leczenia stosunkowo niedawno. Doświadczenia w leczeniu PTDM przy użyciu tych leków są niewielkie. W niniejszej pracy zaprezentowano przypadki chorych z PTDM, u których uzyskano kontrolę glikemii dzięki zastosowaniu linagliptyny.

PRZYPADK KLINICZNY 1

Czterdziestoczteroletni pacjent ze schyłkową niewydolnością nerek o nieznannej etiologii, hemodializowany 3 lata przed przeszczepieniem, z nadciśnieniem tętniczym i łuszczycą w wywiadzie, z przeszczepioną nerką (KTx, *kidney transplantation*), pochodzącą od dawcy zmarłego, w lutym 2014 roku. Liczba niezgodnych antygenów HLA (*mismatch*) wynosiła 2, chory cechował się niskim ryzykiem immunologicznym, w teście cytotoksycznym PRA (*panel reactive antibody*) maksymalne i ostatnie wynosiło 3. Pacjent był leczony trójlekowym schematem immunosupresji: prednizon, TAC (Advagraf®, Astellas, Pharma, Canada Inc.), mykofenolan mofetylu (MMF). Okres poporacyjny przebiegł bez powikłań, chory nie wymagał dializoterapii. Nie stwierdzono cech ostrego odrzucania ani zakażenia CMV. Chorego w stanie ogólnym dobrym, z dobrą czynnością nerki przeszczepionej [stężenie kreatyniny 1,3 mg/dl; szacowany wskaźnik przesączania kłębuszkowego (eGFR, *estimated glomerular filtration rate*) 66 ml/min/1,73 m²] wypisano do domu w 14. dobie po zabiegu. U pacjenta zredukowano dawki leków immunosupresyjnych zgodnie z zaleceniami, utrzymując stężenia TAC adekwatne do okresu po KTx. Stopniowo obniżano dawkę GKS, osiągając docelowe 5 mg/d. w 6. tygodniu po KTx.

W 2. miesiącu po KTx wysunięto pierwsze podejrzenie wystąpienia PTDM: stężenie glukozy na czczo w osoczu krwi żyłnej (FPG, *fasting plasma glucose*) wynosiło 132 mg/dl i obecna była glukozuria — zalecono monitorowanie glikemii w warunkach samokontroli

i standardowe postępowanie nefarmakologiczne, w tym dietę cukrzycową i regularny wysiłek fizyczny. Podczas kolejnej wizyty pacjent podawał prawidłowe wartości glikemii mierzone w warunkach domowych, jednak w rutynowych badaniach kontrolnych FPG nadal było wysokie — 142 mg/dl, przy prawidłowym odsetku hemoglobiny glikowanej (HbA_{1c}) 5,6% — zalecono dalsze monitorowanie. Trzy miesiące po KTx w pomiarach domowych utrzymywały się podwyższone glikemie (ponadto FPG 148 mg/dl; z tego powodu nie wykonywano testu z obciążeniem glukozą), na tej podstawie ustalono więc rozpoznanie PTDM i włączono do leczenia metforminę o przedłużonym działaniu, w dawce 750 mg raz dziennie wieczorem, na kolejnych wizytach dawkę leku zwiększono zaś do 1000 mg. Mimo wdrożonej edukacji dietetycznej chory nie stosował diety z ograniczeniem węglowodanów; od czasu przeszczepienia w ciągu 2 lat masa ciała chorego zwiększyła się około 15 kg, obecnie od 2 lat wskaźnik masy ciała (BMI, *body mass index*) wynosi 29 kg/m². Dwa lata po KTx z powodu hiperlipidemii włączono do leczenia rozuwastatynę. Podczas regularnych wizyt w poradni odbywających się w latach 2014–2017 obserwowano wahania FPG, z tendencją do wyższych wartości (ok. 132 mg/dl), przy zadowalającym odsetku HbA_{1c} (5,6–6,2%). Cztery lata po KTx zaobserwowano zwiększenie FPG do wartości 151 mg/dl, która utrzymywała się na stałym poziomie mimo zwiększenia dawki metforminy do 1500 mg. W sierpniu 2018 roku choremu dołączono do leczenia linagliptynę w dawce 5 mg/d. Analiza pomiarów glikemii wykonywanych w domu oraz podczas kolejnych badań FPG w trakcie tak skojarzonego leczenia wykazała znamienne poprawę (FPG spadło do 115 mg/dl), utrzymującą się przez 3 miesiące. Włączenie linagliptyny nie wpłynęło na czynność przeszczepu, utrzymuje się dobra, stabilna funkcja nerki (kreatynina 0,98 mg/dl, eGFR 111,5 ml/min/1,73 m²). Pacjent jest leczony według schematu immunosupresji trójlekowej (prednizon 5 mg/d., Advagraf®, MMF), a włączenie linagliptyny początkowo nie wpłynęło na stężenia TAC. Dopiero po 4 miesiącach od włączenia leku konieczne było niewielkie zwiększenie dawki TAC o 0,5 mg/d. (5%). Pacjent nie zgłosił żadnych objawów niepożądanych po zmianie leczenia.

PRZYPADK KLINICZNY 2

Sześćdziesięciodwuletni pacjent po KTx od dawcy zmarłego w lutym 2012 roku, z powodu schyłkowej niewydolności nerek w prze-

biegu kłębuszkowego zapalenia nerek — ogniskowe segmentalne stwardnienie kłębuszków nerkowych (w wywiadzie 3 lata steroidoterapii), hemodializowany od listopada 2010 roku, z nadciśnieniem tętniczym i upośledzoną tolerancją glukozy przed przeszczepieniem oraz nadwagą w momencie zabiegu [wskaźnik masy ciała (BMI, *body mass index*) 29,3 kg/m²]. Liczba niezgodnych antygenów HLA (*mismatch*) wynosiła 4, maksymalne i ostatnie PRA wynosiło 0. Pacjent został zakwalifikowany do trójlekowego schematu immunosupresji: GKS, TAC (Advagraf®, Astellas, Pharma, Canada Inc.), mykofenolan sodu. Obserwowano opóźnioną czynność nerki przeszczepionej — w ciągu pierwszych 2 tygodni chory wymagał 9 zabiegów hemodializ; nie stwierdzono objawów ostrego odrzucania ani zakażenia CMV. Pacjent został wypisany do domu z suboptymalną, ale poprawiającą się czynnością przeszczepu, 6 miesięcy po przeszczepieniu stężenie kreatyniny wynosiło 1,4 mg/dl (eGFR 52 ml/min/1,73 m²). Już w okresie pooperacyjnym stwierdzano u chorego wysokie glikemie — stosowano intensywną insulinoterapię wobec poprawiającej się czynności nerki (choć eGFR < 30 ml/min/1,73 m²), w 3. tygodniu po zabiegu włączono gliklazyd w dawce 60 mg/d., z dobrym efektem. U pacjenta zredukowano dawkę leków immunosupresyjnych zgodnie z zaleceniami, utrzymując stężenia TAC adekwatne do okresu po KTx. Stopniowo obniżano dawkę GKS do 5 mg/d. w 10. tygodniu po KTx. Ponadto chory wymagał leczenia hipotensyjnego (amlodypina, bisoprolol, doksazosyna); od lipca 2012 roku przyjmuje atorwastatinę w dawce 20 mg.

W trakcie regularnych wizyt w poradni odbywających się w latach 2012–2018 obserwowano wahania FPG w zakresie 85–127 mg/dl, odsetek HbA_{1c} < 6,0%, przy dobrej czynności nerki przeszczepionej (stężenie kreatyniny 1,06–1,3 mg/dl). Sześć lat po KTx zaobserwowano pogorszenie kontroli glikemii w warunkach samokontroli (około 200 mg/dl na czczo), FPG 142–150 mg/dl. Do dotychczasowego leczenia dołączono więc metforminę w dawce 3 × 500 mg. Pacjent odstawił lek ze względu na objawy dyspeptyczne: silne, kurczowe bóle brzucha oraz biegunkę. Nie wyraził zgody na włączenie insulinoterapii. Wobec tego do gliklazydu dołączono linagliptynę w dawce 5 mg/d., uzyskując poprawę kontroli glikemii (FPG maksymalnie do 128 mg/dl, prawidłowe glikemie w warunkach samokontroli) już w pierwszych 2 tygodniach zastosowanego

leczenia. Trzy miesiące po modyfikacji leczenia hipoglikemizującego utrzymywała się dobra kontrola gospodarki węglowodanowej, przy prawidłowej, stabilnej czynności przeszczepu (stężenie kreatyniny 1,1 mg/dl, eGFR 68 ml/min/1,73 m²). Zbliżone do prawidłowych glikemie utrzymują się pomimo niezadawalającego stosowania się chorego do zaleceń dietetycznych i okresowego nadużywania alkoholu. Od czasu przeszczepienia masa ciała chorego wzrosła o 2,5 kg — ale chory miał nadwagę już przed transplantacją (obecnie BMI wynosi 30 kg/m²). Pacjent jest leczony z użyciem trójlekowej immunosupresji (prednizon 5 mg/d., Advagraf®, MPA). Dołączenie linagliptyny nie wpłynęło na stężenie TAC, nie wymagał korekty dawkowania leku. Nie zgłaszał również żadnych objawów niepożądanych po włączeniu nowego leku.

PRZYPADEK KLINICZNY 3

Pięćdziesięcioletnia pacjentka ze schyłkową niewydolnością nerek własnych w przebiegu wielotorbielowatego zwyrodnienia nerek (ADPKD, *autosomal dominant polycystic kidney disease*), po nefrektomii prawostronnej, przewlekle hemodializowana 2 lata przed przeszczepieniem nerki, z nadciśnieniem tętniczym w wywiadzie, jaskrą oraz współistniejącą torbielowatością wątroby. W grudniu 2017 roku pacjentka otrzymała nerkę od dawcy zmarłego. Liczba niezgodnych antygenów HLA (*mismatch*) wynosiła 4, chora cechowała się niskim ryzykiem immunologicznym, PRA maksymalne i ostatnie wynosiło 0. Pacjentka została zakwalifikowana do trójlekowego schematu immunosupresji: prednizon, TAC, MMF. Wartość BMI w dniu przeszczepienia wynosiła 22,5 kg/m². Okres pooperacyjny był powikłany opóźnioną czynnością przeszczepu — w pierwszych 12 dobach wykonano 6 zabiegów hemodializy (biopsja nerki uwidoczniła zmiany niedokrwiennie bez cech odrzucania), następnie obserwowano stopniową poprawę parametrów nerkowych; chora została wypisana do domu w 33. dobie po KTx, z suboptymalną czynnością nerki przeszczepionej, eGFR 20 ml/min/1,73 m². Podczas cotygodniowych wizyt w poradni transplantacyjnej zredukowano dawkę prednizonu do docelowej 5 mg/d. w 3. miesiącu po przeszczepieniu, dokonywano też konwersji leczenia z TAC przyjmowanego 2 razy dziennie (Prograf®, Astellas, Pharma, Canada Inc.) do preparatu stosowanego raz dziennie (Envarsus®, Chiesi

SAS, Nanterre, France), w dawkach utrzymujących stężenie TAC odpowiednio do czasu po przeszczepieniu. W związku z postępującą leukopenią u chorej odstawiono MMF. Podczas kolejnych wizyt obserwowano stopniową poprawę parametrów nerkowych do eGFR 38 ml/min/1,73 m². W 5. miesiącu po KTx stwierdzono dwukrotnie FPG > 140 mg/dl. U chorej rozpoznano PTDM; wówczas do leczenia włączono gliklazyd o przedłużonym działaniu w dawce 60 mg/d. Ponadto pacjentka przyjmowała długotrwale furosemid w dawce 40 mg/d. i — w związku ze zgłaszanymi objawami dyspeptycznymi — pantoprazol w dawce 20 mg/d.; nie wymagała leków hipotensyjnych. Od czasu przeszczepienia obserwowano u chorej zwiększenie masy ciała o 11 kg. Wobec niezadowolającej kontroli glikemii (w samokontroli glikemie około 140 mg/dl na czczo i często powyżej 200 mg/dl 2 godziny po posiłku) do terapii dołączono metforminę o przedłużonym działaniu. Nie uzyskano jednak zadowolającej kontroli glikemii; dodatkowo w wykonanej w tym okresie biopsji nerki przeszczepionej stwierdzono cechy śródmiąższowego zapalenia (bez danych na BK nefropatię). Włączono pulsy steroidowe (metyloprednizolon łącznie 750 mg), z kontynuacją stosowania prednizonu w dawkach stopniowo redukowanych do docelowej 10 mg/d. (wobec stosowanej dwulekowej immunosupresji). Ponadto u pacjentki rozpoznano zakażenie CMV — chora była leczona przez 6 tygodni do uzyskania dwóch ujemnych wyników CMV-DNA. W tym czasie okresowo stosowano insulinoterapię, której chora nie akceptowała emocjonalnie. Wobec tego odstawiono metforminę (pacjentka zgłaszała liczne dolegliwości związane z tym lekiem, głównie bóle brzucha), a do stosowanego gliklazynu (60 mg/d.) dołączono linagliptynę w dawce 5 mg/d. Po tygodniu od modyfikacji leczenia zaobserwowano dobrą kontrolę glikemii (stężenie glukozy we krwi włosniczkowej < 100 mg/dl na czczo i < 140 mg/dl po posiłkach). Po 1 oraz 2 miesiącu od dołączenia linagliptyny zaobserwowano niższe stężenia TAC (odpowiednio: 4,4 ng/ml oraz 4,6 ng/ml), zwiększono dawkę leku ze stosowanej początkowo 1,75 mg/d. (Envarsus®) do 2,0 mg/d, a następnie 2,25 mg/d. (dawkę zwiększono o 30% dawki wyjściowej). Po tej modyfikacji stężenie TAC od 3 miesięcy (kontrola raz w miesiącu) utrzymuje się w zakresie 5–8 ng/ml. W 3-miesięcznym okresie obserwacji przy zastosowaniu takiego leczenia hipoglikemizującego stwierdza się prawidłowy odsetek HbA_{1c}

►► U opisywanych chorych czynnikami ryzyka rozwoju PTDM były: nadwaga i nieprawidłowa glikemia na czczo obecne przed przeszczepieniem, torbielowate zwyrodnienie nerek jako przyczyna ich niewydolności, zakażenie CMV oraz stosowany schemat immunosupresji zawierający steroidy w połączeniu z takrolimusem ◀◀

(5,5%), dobrą kontrolę glikemii w warunkach samokontroli oraz stabilną czynność nerki przeszczepionej (eGFR 35 ml/min/1,73 m²). Pacjentka nie zgłasza żadnych objawów niepożądanych związanych z przyjmowaniem linagliptyny.

DYSKUSJA

U opisanych pacjentów obecne były czynniki rozwoju PTDM, takie jak nadwaga/otyłość [9], cechy zespołu metabolicznego [10] i nieprawidłowa tolerancja glukozy w okresie przed przeszczepieniem. U wszystkich chorych obserwowano wzrost masy ciała po przeszczepieniu od 2,5 do nawet 15 kg, przy czym najmniejszy przyrost masy ciała zaobserwowano u pacjenta wyjściowo z nadwagą oraz cukrzycą rozpoznaną w bezpośrednim okresie po zabiegu. Średni przyrost masy ciała w populacji objętej opieką tej samej poradni w ciągu 3 lat po KTx wynosił średnio około 5 kg i nie stwierdzano zależności między zmianą masy ciała po KTx a pojawieniem się PTDM [11], choć niewątpliwie wzrost masy ciała obserwowany u omawianych 2 biorców mógł się przyczynić do pogorszenia kontroli glikemii. U pacjentki prezentowanej jako przypadek 3 rozwinęło się zakażenie CMV, które również jest uznanym czynnikiem ryzyka PTDM [12]. Ponadto schyłkowa niewydolność nerek u tej pacjentki była spowodowana ADPKD, związanym także ze zwiększonym ryzykiem rozwoju PTDM [13]. W analizie pochodzącej z ośrodka gdańskiego czynnikami ryzyka rozwoju PTDM (porównywano pary biorców od jednego dawcy) były: starszy wiek, duża współchorobowość, większy BMI oraz incydenty ostrego odrzucania [14]. U żadnego z opisanych w niniejszej pracy chorych nie rozpoznawano cech ostrego odrzucania przed stwierdzeniem PTDM.

Stosowany schemat leczenia immunosupresyjnego również może się przyczynić do rozwoju PTDM. Dotyczy to zarówno steroidów [15], jak i inhibitorów kalcyneuryny (CNI, *calcineurin inhibitors*) [16]. Uważa się, że silniejsze działanie prodiabetogenne wykazuje TAC [5], jednak i cyklosporyna A (CsA) może promować hiperglikemię [16]. Najistotniejszym czynnikiem leżącym u podłoża procukrzycowego działania CNI jest upośledzenie sekrecji insuliny, ale sprzyja temu również zwiększenie insulinooporności, a w przypadku TAC zwraca się też uwagę na zmniejszenie ilości komórek beta i nasiloną apoptozę komórek wysp trzustkowych [17, 18]. Jednak zmiana schematu im-

munosupresji u chorego na cukrzycę nie jest jednoznacznie rekomendowana.

Cukrzyca potransplantacyjna może się rozwinąć w różnym okresie po zabiegu — zwykle w ciągu 3–6 miesięcy [19], ale ryzyko wzrasta wraz z upływem czasu [20]. Cukrzyca potransplantacyjna jest jedną z przyczyn zwiększonej chorobowości i śmiertelności u osób po przeszczepieniu, przede wszystkim z powodu promowania rozwoju powikłań sercowo-naczyniowych i negatywnego wpływu na czynność przeszczepionego narządu [21]. Wczesne wykrycie PTDM oraz wdrożenie optymalnego leczenia pozwala na zmniejszenie ryzyka wystąpienia jej zarówno wczesnych, jak i późnych powikłań.

Diagnostykę należy prowadzić czynnie u wszystkich pacjentów, zwłaszcza z grup ryzyka wystąpienia tego powikłania. Zasady rozpoznawania PTDM nie różnią się od zasad rozpoznawania cukrzycy typu 1 czy 2; zaleca się, aby głównym narzędziem był doustny test obciążenia 75 g glukozy rozpuszczonej w wodzie (OGTT, *oral glucose tolerance test*). Należy jednak pamiętać, aby te diagnostykę przeprowadzać w trakcie stosowania stabilnych dawek leków immunosupresyjnych i po wykluczeniu aktywnego zakażenia. Ostra hiperglikemia stwierdzana jest bowiem u około 90% pacjentów w pierwszych tygodniach po przeszczepieniu; w większości przypadków wycofuje się wraz ze zmniejszeniem dawek leków immunosupresyjnych, jej wystąpienie jest jednak czynnikiem ryzyka PTDM [22]. Trzeba mieć na uwadze, że w identyfikacji chorych z PTDM mogą być przydatne popołudniowe pomiary glikemii we krwi włosniczkowej, które zwracają uwagę na hiperglikemię związaną z poranną dawką steroidów, występującą około 7–8 godzin po zażyciu leku [23]. U opisywanych chorych PTDM rozpoznano na podstawie przede wszystkim nieprawidłowych FPG, jednakże w piśmiennictwie podkreśla się małe znaczenie przesiewowego oznaczania FPG w wykrywaniu PTDM (mylące mogą być zwłaszcza prawidłowe wartości), choć badanie to powinno się wykonywać podczas rutynowych wizyt w poradni transplantacyjnej. Opieranie się tylko na wyniku FPG może być przyczyną niewykrycia znacznej liczby przypadków cukrzycy, zwłaszcza w 1. roku po KTx [23]. U opisywanych chorych badanie było wykonywane rutynowo w pakiecie badań laboratoryjnych podczas wizyt w poradni i stanowiło pierwszy sygnał zaburzeń gospodarki węglowodanowej.

U opisywanych chorych odsetek HbA_{1c} był niski, mimo wysokich glikemii, choć — jak

wynika z literatury — u około 7% pacjentów z cukrzycą rozpoznaną na podstawie OGTT HbA_{1c} wynosi < 5,7% [24]. Sugeruje się, że rozpoznanie PTDM można ustalić przy wartości HbA_{1c} > 6,5%, z zastrzeżeniem, że badanie jest wykonywane u stabilnych chorych, bez znacznej niedokrwistości oraz powyżej 3. miesiąca po przeszczepieniu — jednak nie jest to metoda uznawana i zalecana przez Polskie Towarzystwo Diabetologiczne [25].

Po zdiagnozowaniu PTDM leczenie należy prowadzić w sposób stopniowany, decydując się na intensyfikację, jeśli docelowy odsetek HbA_{1c} nie zostanie osiągnięty. Formy terapii są następujące: leczenie nefarmakologiczne, monoterapia lekami doustnymi, terapia złożona oraz insulinoterapia. W leczeniu nefarmakologicznym najważniejszą rolę odgrywa zmniejszenie i utrzymanie prawidłowej, należynej masy ciała, osiągnięte przez prozdrowotne sposoby odżywiania oraz regularną aktywność fizyczną. Jeśli na drodze takiego postępowania nie uzyska się kontroli glikemii, należy wdrożyć leczenie farmakologiczne.

W postępowaniu farmakologicznym pojawiają się jednak pewne odrębności. Metformina, będąca pochodną biguanidu, oprócz działania hipoglikemizującego poprzez zmniejszenie wytwarzania glukozy w wątrobie w wyniku hamowania glukoneogenezy, zwiększenia wrażliwości tkanek na insulinę i hamowania wchłaniania glukozy wykazuje działanie plejotropowe. Poprawia profil lipidowy [26], w odróżnieniu od insuliny nie powoduje przyrostu masy ciała [27], a także zmniejsza ryzyko nowotworów [28], na które chorzy w trakcie leczenia immunosupresyjnego są bardziej narażeni. Głównym ograniczeniem jej stosowania i powodem, dla którego była pierwszym wyborem w leczeniu w przedstawionych przypadkach jedynie u jednego chorego, a dopiero drugim u pozostałych, jest sposób jej usuwania z organizmu. Metformina nie jest metabolizowana w wątrobie i w niezmienionej postaci zostaje wydalana przez nerki (głównie kanaliki nerkowe); u chorych z upośledzoną funkcją wydalniczą nerek jej stężenie zwiększa się w istotnym stopniu [29]. Dodatkowo, najczęściej obserwowane powikłania związane z jej stosowaniem, takie jak biegunki i prokinetyczne działanie na mięśniówkę jelit, mogą prowadzić w pośredni sposób do zaburzeń wchłaniania innych przyjmowanych leków (w tym immunosupresyjnych). To właśnie nietolerancja pokarmowa była powodem odstawienia leku u dwóch chorych. Jednym z najmniejbezpiecznych

▶▶ W identyfikacji chorych z PTDM mogą być przydatne popołudniowe pomiary glikemii we krwi włosniczkowej, które zwracają uwagę na hiperglikemię związaną z poranną dawką steroidów, występującą około 7–8 godzin po zażyciu leku. Diagnostykę powinno się opierać na wykonaniu doustnego testu obciążenia glukozą◀◀

▶▶ Metformina powinna być lekiem pierwszego rzutu wykorzystywanym w leczeniu PTDM u chorych bez przeciwwskazań. Może jednak powodować objawy niepożądane uniemożliwiające jej stosowanie (zwłaszcza dyspeptyczne) ◀◀

▶▶ Linagliptyna wydaje się szczególnie atrakcyjnym rozwiązaniem w leczeniu PTDM. Jest wydzielana przez nerki w minimalnym stopniu (5%), a jej metabolizm nerkowy ma niewielkie znaczenie. Dzięki temu może być podawana bez modyfikowania dawki nawet w schyłkowej niewydolności nerek ◀◀

powikłań stosowania metforminy jest kwasica mleczanowa (obserwowana rzadko, w około 1% przypadków) [30], do której wystąpienia predysponują upośledzona czynność nerek oraz niewydolność serca i wątroby (a więc powikłania dość często spotykane u chorych po KTx). Nie ma dużych badań oceniających bezpieczeństwo stosowania metforminy w PTDM. Obecnie nie zaleca się jej podawania w przypadku GFR < 30 ml/min/1,73 m² [31]. Dodatkowo należy pamiętać, że nierzadko po przeszczepieniu nerki funkcja wydalnicza narządu pozostaje suboptymalna, stąd obawa przed stosowaniem leku we wczesnym okresie po zabiegu. Ponadto, ryzyko wystąpienia poważnych powikłań może być również związane z większą podatnością biorców na infekcje, w tym te prowadzące do posocznicy (metformina zwiększa ryzyko wystąpienia kwasicy mleczanowej), a same zakażenia w obrębie układu moczowego mogą być przyczyną pogorszenia czynności wydalniczej nerki przeszczepionej.

Z tego powodu w praktyce klinicznej, aby uniknąć insulinoterapii, dość często jako leki pierwszego wyboru wykorzystuje się pochodne sulfonilomocznika. Są to leki stosunkowo bezpieczne, które można podawać przy znacznym upośledzeniu funkcji wydalniczej nerek [32]; dodatkowo gliklazyd ma przypuszczalnie działanie nefroprotektoryjne [33]. Do niekorzystnych efektów ich stosowania należą jednak zwiększenie masy ciała oraz epizody hipoglikemii. W prezentowanych przypadkach mimo podawania dużych dawek pochodnych sulfonilomocznika nie udało się osiągnąć celu terapeutycznego w kontroli glikemii.

Wobec braku akceptacji insulinoterapii ze strony chorych podjęto decyzję o włączeniu do leczenia inhibitora dipeptydylopeptydazy 4 (DPP-4) — linagliptyny. Działanie leków z tej grupy polega na hamowaniu DPP-4, który bierze z kolei udział w inaktywacji hormonów inkretynowych: peptydu glukagonopodobnego 1 (GLP-1, *glucagon-like peptide 1*) i żołądkowego peptydu hamującego (GIP, *glucose-dependent insulinotropic peptide*). Odpowiadają one za zwiększenie biosyntezy insuliny i jej wydzielania, nie hamując jednocześnie wydzielania glukagonu [34]. Linagliptyna wydaje się szczególnie atrakcyjnym rozwiązaniem w leczeniu PTDM. Jest wydzielana przez nerki w minimalnym stopniu (5%), a jej metabolizm nerkowy ma niewielkie znaczenie [35]. Dzięki temu może być podawana bez modyfikowania dawki nawet w schyłkowej niewydolności nerek [36].

Istotnym czynnikiem, na który należy zwrócić uwagę, włączając nowe preparaty u chorego po przeszczepieniu, jest możliwość interakcji z lekami dotychczas stosowanymi, zwłaszcza immunosupresyjnymi, w tym przede wszystkim CNI, które należą do leków o wąskim oknie terapeutycznym. W metabolizmie CNI uczestniczą izoenzymy cytochromu P450 oraz glikoproteina P [37, 38]. Linagliptyna jest słabym inhibitorem i substratem o małym powinowactwie do cytochromu P450 (CYP) 3A4 i glikoproteiny P, nie wpływa z kolei na pozostałe izoenzymy CYP [39]. Wykazano, że linagliptyna w bardzo małym stopniu zmienia stężenie CsA u chorych po przeszczepieniu [40], nie wpływając na stężenie TAC we krwi [41]. W jednym z opisywanych przypadków chora wymagała znaczącej korekty (zwiększenia o 30%) dawki stosowanego preparatu TAC. Należy przy tym nadmienić, że chora otrzymywała lek o przedłużonym, zmodyfikowanym uwalnianiu z wykorzystaniem technologii MeltDose (Envarsus®). U pozostałych dwóch pacjentów, którzy nie wymagali zmiany dawkowania lub minimalnej korekty dawki, również stosowano lek o przedłużonym, ale standardowym uwalnianiu (Advagraf®). Jest to jedynie obserwacja kliniczna; dotąd interakcje linagliptyny z TAC w zależności od stosowanej formy leku nie były badane, ale ponieważ we wchłanianiu i metabolizmie jelitowym obu leków bierze udział glikoproteina P, interakcja może być uwarunkowana stosowaną formą wchłaniania i stężeniem leku immunosupresyjnego powinno być uważnie kontrolowane w nieodległym okresie po włączeniu linagliptyny. Linagliptyna okazała się lekiem dobrze tolerowanym przez opisywanych chorych, bezpiecznym, niepowodującym dalszego zwiększenia masy ciała, niewpływającym na funkcję wydalniczą przeszczepionej nerki. Z literatury wiadomo, że lek ten powoduje istotną redukcję odsetka HbA_{1c} i poprawę glikemii w profilu dobowym [40–42]. W zaprezentowanych przypadkach włączenie do leczenia linagliptyny spowodowało uzyskanie docelowych wartości terapeutycznych w zakresie kontroli glikemii na czczo i popołudniowych; nie obserwowano epizodów hipoglikemii. Lek był bardzo dobrze tolerowany przez chorych, nie odnotowano żadnych działań niepożądanych.

PODSUMOWANIE

Cukrzyca potransplantacyjna stanowi częste powikłanie po przeszczepieniu nerki. W diagnostyce i leczeniu chorych z PTDM nie ma jednoznacz-

nych wytycznych, obowiązują zasady jak w leczeniu cukrzycy w populacji ogólnej. Linagliptyna wydaje się skutecznym i bezpiecznym lekiem w monoterapii, ale również w przypadku, gdy dołączy się ją

do już stosowanych leków hipoglikemizujących u chorych z PTDM. W bezpośrednim okresie po dołączeniu do leczenia inhibitora DPP-4 powinno się monitorować stężenie stosowanego CNi.

STRESZCZENIE

Cukrzyca potransplantacyjna (PTDM) jest częstym problemem towarzyszącym chorym po przeszczepieniu narządów mięszsowych. Cukrzyca potransplantacyjna występuje częściej u biorców z czynnikami ryzyka rozwoju cukrzycy; może również być związana ze stosowanym schematem immunosupresji. W diagnostyce i leczeniu chorych z PTDM nie ma jednoznacznych wytycznych, obowiązują zasady jak w leczeniu cukrzycy w populacji ogólnej. Podstawy postępowania nefarmakologicznego obejmują dietę, zmniejszenie masy ciała i regularny wysiłek fizyczny.

W doborze leczenia przeciwcukrzycowego u chorego po przeszczepieniu nerki należy dodatkowo wziąć pod uwagę czynność nerki przeszczepionej oraz możliwe interakcje z innymi przyjmowanymi lekami, zwłaszcza immunosupresyjnymi. Linagliptyna, inhibitor dipeptydylopeptydazy 4, należąca do stosunkowo nowej grupy leków przeciwcukrzycowych wydaje się być skuteczna i bezpieczna zarówno w monoterapii, jak i w połączeniu ze stosowanymi innymi lekami hipoglikemizującymi u chorych z PTDM.

Forum Nefrol 2019, tom 12, nr 1, 33–40

Słowa kluczowe: cukrzyca potransplantacyjna, farmakoterapia, linagliptyna

▶▶ Linagliptyna jest słabym inhibitorem i substratem o małym powinowactwie do cytochromu P450 (CYP) 3A4 i glikoproteiny P. Nie wpływa istotnie na stężenie inhibitorów kalcyneuryny. Dotąd nie badano interakcji linagliptyny z formami takrolimusu o przedłużonym działaniu. Wskazane jest monitorowanie stężenia takrolimusu w nieodległym okresie po włączeniu linagliptyny◀◀

1. Santosh K., Debmalya S., Pratik D. i wsp. An observational Prospective Study to Evaluate the Preoperative Risk Factors of New-onset Diabetes Mellitus after Renal Transplantation in a Tertiary Care Centre in Eastern India. *Indian J. Endocrinol. Metab.* 2018; 22: 610–615.
2. Goldmannova D., Karasek D., Krystynik O. i wsp. New-onset diabetes mellitus after renal transplantation. *Biomed. Pap. Med. Fac. Univ. Palacky Olomouc Czech Repub.* 2016; 160: 195–200.
3. 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.
4. 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.
5. Heisel O., Heisel R., Balshaw R. i wsp. 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 (2S suppl. 1); 102: 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. i wsp. Sirolimus is associated with new-onset diabetes in kidney transplant recipients. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2008; 19: 1411–1418.
9. Bonato V., Barni R., Cataldo D. i wsp. Analysis of post-transplant diabetes mellitus prevalence in a population of kidney transplant recipients. *Transplant. Proc.* 2008; 40: 1888–1890.
10. Bayer N.D., Cochetti P.T., Anil Kumar M.S. i wsp. Association of metabolic syndrome with development of new-onset diabetes after transplantation. *Transplantation* 2010; 90: 861–866.
11. Kurnatowska I., Małyska A., Wysocka K. i wsp. Long-term effect of body mass index changes on graft damage markers in patients after kidney transplantation. *Ann. Transplant.* 2016; 21: 626–631.
12. Hjelmsaeth J., Muller F., Jenssen T. i wsp. Is there a link between cytomegalovirus infection and new-onset post-transplantation diabetes mellitus? Potential mechanisms of virus induced beta-cell damage. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2005; 20: 2311–2315.
13. Hamer R.A., Chow C.L., Ong A.C. i wsp. Polycystic kidney disease is a risk factor for new-onset diabetes after transplantation. *Transplantation* 2007; 83: 36–40.
14. Bzoma B., Konopa J., Chamienia A. i wsp. New-onset diabetes mellitus after kidney transplantation — a paired kidney analysis. *Transplant. Proc.* 2018; 50: 1781–1785.
15. Luan F.L., Steffick D.E., Ojo A.O. New-onset diabetes mellitus in kidney transplant recipients discharged on steroid-free immunosuppression. *Transplantation* 2011; 91: 334–341.
16. Vincenti F., Friman S., Scheuermann E. i wsp. Results of an international, randomized trial comparing glucose metabolism disorders and outcome with cyclosporine versus tacrolimus. *Am. J. Transplant.* 2007; 7: 1506–1514.
17. Crutchlow M.F., Bloom R.D. Transplant-associated hyperglycemia: a new look at an old problem. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2007; 2: 343–355.
18. Duijnhoven E.M., Boots J.M., Christiaans M.H. i wsp. Influence of tacrolimus on glucose metabolism before and after renal transplantation: a prospective study. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2001; 12: 583–588.
19. Gaston R.S., Basadonna G., Cosio F.G. i wsp. Transplantation in the diabetic patient with advanced chronic kidney disease: a task force report. *Am. J. Kidney Dis.* 2004; 44: 529–542.
20. Cosio F.G., Pesavento T.E., Kim S. i wsp. Patient survival after renal transplantation: impact of posttransplant diabetes. *Kidney Int.* 2002; 62: 1440–1446.

Piśmiennictwo

21. Cooper L., Oz N., Fishman G. i wsp. New onset diabetes after kidney transplantation is associated with increased mortality — a retrospective cohort study. *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2017; 33, doi: 10.1002/dmrr.2920.
22. 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.
23. Yates C.J., Fourlanos S., Colman P.G. i wsp. 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.
24. Nathan D.M., Balkau B., Bonora E. i wsp. International Expert Committee Report on the role of the A_{1c} assay in the diagnosis of diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32: 1327–1334.
25. 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.
26. Wulffe M.G., Kooy A., de Zeeuw D. i wsp. The effect of metformin on blood pressure, plasma cholesterol and triglycerides in type 2 diabetes mellitus: a systematic review. *J. Intern. Med.* 2004; 256: 1–14.
27. Saenz A., Fernandez-Esteban I., Mataix A. i wsp. Metformin monotherapy for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2005; 20: CD002966.
28. Evans J.M., Donnelly L.A., Emslie-Smith A.M. i wsp. Metformin and reduced risk of cancer in diabetic patients. *BMJ* 2005; 330: 1304–1305.
29. Graham G.G., Punt J., Arora M. i wsp. Clinical pharmacokinetics of metformin. *Clin. Pharmacokinet.* 2011; 50: 81–98.
30. Trinkley K.E., Anderson H.D., Nair K.V. i wsp. Assessing the incidence of acidosis in patients receiving metformin with and without risk factors for lactic acidosis. *Ther. Adv. Chronic Dis.* 2018; 9: 179–190.
31. Shaw J.S., Wilmot R.L., Kilpatrick E.S. Establishing pragmatic estimated GFR thresholds to guide metformin prescribing. *Diabet. Med.* 2007; 24: 1160–1163.
32. Rocco M.V., Berns J.S. KDOQI clinical practice guideline for diabetes and CKD: 2012 update. *Am. J. Kidney Dis.* 2012; 60: 850–886.
33. Lee Y.H., Lee C.J., Lee H.S. i wsp. Comparing kidney outcomes in type 2 diabetes treated with different sulphonylureas in real-life clinical practice. *Diabetes Metab.* 2015; 41: 208–215.
34. Deeks E.D. Linagliptin: a review of its use in the management of type 2 diabetes mellitus. *Drugs* 2012; 72: 1793–1824.
35. Blech S., Ludwig-Schwelling E., Gräfe-Mody E.U. i wsp. The metabolism and disposition of the oral dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, linagliptin, in humans. *Drug Metab. Dispos.* 2010; 38: 667–678.
36. Graefe-Mody U., Friedrich C., Port A. Effect of renal impairment on the pharmacokinetics of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor linagliptin. *Diabetes Obes. Metab.* 2011; 13: 939–946.
37. Crettol S., Venetz J.P., Fontana M. i wsp. CYP3A7, CYP3A5, CYP3A4, and ABCB1 genetic polymorphisms, cyclosporine concentration, and dose requirement in transplant recipients. *Ther. Drug Monit.* 2008; 30: 689–699.
38. De Jonge H., de Loor H., Verbeke K. i wsp. In vivo CYP3A4 activity, CYP3A5 genotype, and hematocrit predict tacrolimus dose requirements and clearance in renal transplant patients. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2012; 92: 366–375.
39. Graefe-Mody U., Retlich S., Friedrich C. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of linagliptin. *Clin. Pharmacokinet.* 2012; 51: 411–427.
40. Bae J., Lee M.J., Choe E.Y. i wsp. Effects of Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors on Hyperglycemia and Blood Cyclosporine Levels in Renal Transplant Patients with Diabetes: A Pilot Study. *Endocrinol. Metab. (Seoul)* 2016; 31: 161–167.
41. 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: 203–205.
42. McGill J.B., Sloan L., Newman J. i wsp. Long-term efficacy and safety of linagliptin in patients with type 2 diabetes and severe renal impairment: a 1-year, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Diabetes Care* 2013; 36: 237–244.