

Literatura

- Nankivell BJ, Borrows RJ, Fung CL, et al. The natural history of chronic allograft nephropathy. *N Engl J Med* 2003;349:2326–2333.
- Nankivell BJ, Borrows RJ, Fung CL, et al. Calcineurin inhibitor nephrotoxicity: longitudinal assessment by protocol histology. *Transplantation* 2004;78:557–565.
- Rahmani M, Cruz RP, Granville DJ, McManus BM. Allograft vasculopathy versus atherosclerosis. *Circ Res* 2006;99:801–815.

Možná asociace polycystické degenerace ledvin s potransplantačním diabetem

Hamer RA, Chow CL, Ong ACM, McKane WS. Polycystic kidney disease is a risk factor for new-onset diabetes after transplantation. Transplantation 2007;83:36–40.

Kumulativní incidence nově vzniklého potransplantačního diabetu (PTDM) kolísá od 2,2 do 50 %. Tento velký rozptyl je dán různými definicemi tohoto onemocnění. Někteří používají jako definici potřebu inzulínu, jiní používají kritéria WHO. Nově vzniklý PTDM představuje jasné kardiovaskulární riziko a ovlivňuje jak přežití transplantovaných ledvin, tak i příjemců. Patogeneze nově vzniklého PTDM je multifaktoriální. Rizikovými faktory jsou obezita, podobně jako v běžné populaci, navíc ale přistupují rizika typická pro transplantace – léčba imunosupresiv. Kromě těchto dvou faktorů jsou známými riziky věk, pohlaví, rasa, obezita, pozitivní rodinná anamnéza, hepatitida C a pravděpodobně i základní onemocnění příjemce. Autosomálně dominantní polycystická degenerace ledvin představuje u desetin nemocných léčených dialýzou ve Velké Británii základní onemocnění vedoucí k nezvratnému selhání ledvin. Cílem této komentované studie bylo zjistit, zda může být polycystóza rizikovým faktorem nově vzniklého PTDM.

Tato retrospektivní monocentrická práce hodnotila výskyt nově vzniklého PTDM u nemocných, kteří absolvovali transplantaci ledviny v letech 1990–2004. Nově vzniklý PTDM byl definován jako náhodně zjištěná glykémie $\geq 11,1$ mmol/l ve dvou dnech déle než 6 týdnů po transplantaci. Porucha glukózy tolerance byla definována jako nahodilá glykémie > 7 , ale $< 11,1$ mmol/l ve stejném období. Glykémie > 7 mmol/l do 6 týdnů po aplikaci methylprednisolonu nebyla považována za nově vzniklý PTDM. Pacienti s anamnézou diabetu před transplantací nebyli do analýzy zahrnuti, stejně tak nebyli do studie zahrnuti nemocní mladší než 16 let, ani ti, kteří neužívali inhibitory calcineurinu. Do studie nebyli zahrnuti ani nemocní po druhé transplantaci ledviny, u nich se sledovalo pouze období po první transplantaci.

V uvedeném období bylo v sheffieldském transplantčním centru provedeno 496 transplantací ledvin, 429 nemocných splňovalo vstupní kritéria, z nich 67 nemocných mělo polycystickou degeneraci ledvin. Doba sledování nemocných byla průměrně 2 142 dní. Nikdo z nemocných neměl hepatitidu C. Pouze 20 nemocných bylo léčeno tacrolimem, naprostá většina nemocných byli běloši. Nově vzniklý PTDM (podle výše uvedené definice) vznikl u 28 nemocných (6,5 %) a dalších 47 nemocných vyvinulo poruchu glukózy tolerance (11 %). Léčba tohoto diabetu spočívala u šesti nemocných v dietě, perorálními antidiabetiky bylo léčeno 18 nemocných a jen čtyři nemocní byli léčeni inzulínem. PTDM vznikal nejčastěji během prvního roku po transplantaci ledviny. Medián vzniku PTDM byl 90 dní. Autoři prokázali v jedno- i v dvojrozměrové analýze vztah nově vzniklého PTDM s věkem příjemce ($p = 0,001$), hmotností ($p = 0,0001$), délkou léčby steroidy ($p = 0,005$) a polycystózou jako základním onemocněním ($p = 0,01$).

Medián doby do vzniku PTDM byl jen 53 dní u nemocných s polycystózou, kdežto 250 dní u ostatních diagnóz. Jedním z možných vysvětlení ale byl fakt, že nemocní s polycystózou byli starší než ostatní ($p = 0,0001$), v ostatních demografických a imunologických parametrech se ale nelišili. Proto byla provedena mnoho- i jedno- i dvojrozměrová analýza dat. Ta zahrnovala základní diagnózy, věk, etnikum a použití tacrolimu. Polycystóza i v této analýze zůstala signifikantním rizikovým faktorem vzniku PTDM (OR = 2,41; $p = 0,03$), stejně tak jako věk, hmotnost a etnikum.

Tato retrospektivní multicentrická studie tak prokázala, že polycystická degenerace ledvin představuje možné riziko vzniku potransplantačního diabetu. Tento poznatek by tak mohl být použit při plánování individualizované imunosuprese pro tyto nemocné s cílem snížit riziko vzniku PTDM. Nemocní s polycystózou by měli být rovněž pečlivě sledováni s cílem zjistit co nejdříve poruchu glukózy tolerance s následnou úpravou medikace.

■ KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Ondřej Viklický, CSc.

Nově vzniklý diabetes mellitus představuje závažný problém po transplantaci ledviny. Údaje z amerických registrů svědčí o tom, že jeho výskyt v prvním roce po transplantaci je 16 % a ve třetím roce po transplantaci již 24 % (Kasiske, 2003). Výskyt PTDM ve výše komentované studii byl nižší. Jedním z vysvětlení tohoto rozdílu je použitá imunosuprese. Autoři popsali výskyt PTDM prakticky jen u nemocných léčených cyklosporinem A, kdežto v USA se v současnosti častěji používá tacrolimus, který je častěji spojen se vznikem PTDM. Zatímco dlouhodobá léčba steroidy zvyšuje inzulínovou rezistenci, léčba tacrolimem pravděpodobně snižuje schopnost sekrece inzulínu (Hjelmsaeth, 2002). Tato vlastnost tacrolimu navíc závisí na použitých dávkách, nejčastěji vzniká PTDM při „přestřelení“ úvodních koncentrací. Dosud byly publikovány dvě retrospektivní studie, které prokázaly možné asociace polycystické degenerace ledvin s nově vzniklým diabetem po transplantaci ledviny (Ducloux, 1999; de Mattos, 2005). Jedním z vysvětlení může být vyšší věk, kdy tito nemocní podstupují transplantaci ledviny, a s ním spojená i častější obezita. V komentované studii hrály tyto rizikové faktory svou roli, přesto ale v mnohorozměrové analýze představovala polycystóza jako základní diagnóza významné nezávislé riziko pro vznik potransplantačního diabetu. Vysvětlení tohoto fenoménu ale není příliš jasné. Jednou z možností je inzulínová rezistence a hyperinzulinémie pozorovaná u nemocných s polycystózou. V současnosti je většina nemocných po transplantaci ledviny léčena tacrolimem (prodiabetogenním imunosupresivem). Všechna tři dosud publikovaná sdělení ale popsala polycystózu jako riziko vzniku PTDM u nemocných léčených cyklosporinem A. Je otázkou, zda by byl tento rizikový faktor významný i u nemocných léčených tacrolimem. Vzhledem k hraniční významnosti všech tří pozorování by pravděpodobně jedinou odpověď mohl dát prospektivní multicentrické studie nebo analýzy o vysokém počtu sledovaných nemocných. Každopádně jsou výsledky této studie zajímavé. To proto, že v době individualizované imunosuprese existují snahy přizpůsobit imunosupresi potřebám i rizikům každého nemocného. Nemocní v malém imunologickém riziku, ale v riziku vzniku potransplantačního diabetu (starší nemocní s polycystickou degenerací ledvin) by tak měli být léčeni po transplantaci ledviny cyklosporinem A. Tito nemocní by také neměli dostávat větší dávky kortikoidů a měli by to být právě ti, kteří by mohli profitovat z jejich vysazení. Na druhou stranu nelze zapomínat na zjevná imunologická rizika (akutní rejekce) tohoto přístupu. Nejedná se tak zjevně o jednoduchá doporučení a tato komentovaná studie také zatím nedává dostatečnou oporu pro změnu imunosupresivní strategie u nemocných s polycystózou po transplantaci ledviny.

Literatura

Ducloux D, Motte G, Vautrin P, et al. Polycystic kidney disease as a risk factor for post-transplant diabetes mellitus. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:1244–1246.

Hjelmsaeth J, Hagen M, Hartmann A, et al. The impact of impaired insulin release and insulin resistance on glucose intolerance after renal transplantation. *Clin Transplant* 2002;16:389–396.

Kasiske BL, Snyder JJ, Gilbertson D, Matas AJ. Diabetes mellitus after kidney transplantation in the United States. *Am J Transplant* 2003;3:178–185.

de Mattos AM, Olyaei AJ, Prather JC, et al. Autosomal-dominant polycystic kidney disease as a risk factor for diabetes mellitus following renal transplantation. *Kidney Int* 2005;67:714–720.

S ohledem na predikci věkové struktury a základních diagnóz nemocných se selháním funkce ledvin, je třeba prognosticky určit, co je primární, a co následné. Z tohoto aspektu autoři nepřikládají obezitě vyššího věku větší význam a její ovlivnění nepovažují za nutné pro délku přežití. Na podporu je uveden tzv. obesity paradox, kdy bylo prokázáno delší přežívání nemocných v dlouhodobém dialyzačním léčení s vyšším BMI ve srovnání s nízkým. Na druhou stranu je ovšem zřejmé, že rozvoj obezity hlavně v časném juvenilním věku představuje riziko dalších předmětných komplikací,