

# Novonastala šećerna bolest nakon transplantacije organa

---

**Popović, Lucija**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2024**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:170487>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-08-29**



*Repository / Repozitorij:*

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU**  
**MEDICINSKI FAKULTET**

**Lucija Popović**

**Novonastala šećerna bolest nakon transplantacije  
organa**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2024**

Ovaj diplomski rad izrađen je na Sveučilišnoj klinici za dijabetes, endokrinologiju i bolesti metabolizma „Vuk Vrhovac“, KB Merkur, pod vodstvom doc. dr. sc. Tomislava Buluma i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2023./2024.

## POPIS KRATICA

ADA – Američko društvo za dijabetes (*engl. American Diabetes Association*)

ADPKD – autosomno dominantna policistična bolest bubrega (*engl. autosomal dominant polycystic kidney disease*)

BMI – indeks tjelesne mase (*engl. body mass index*)

CD28 – *engl. Cluster of Differentiation 28*

CD80 – *engl. Cluster of Differentiation 80*

CD86 – *engl. Cluster of Differentiation 86*

CMV – citomegalovirus (*engl. cytomegalovirus*)

CNI – kalcineurinski inhibitori (*engl. calcineurin inhibitors*)

CTLA-4 – antigen 4 citotoksičnih T limfocita (*engl. cytotoxic T lymphocyte antigen-4*)

CYP3A4 – citokrom P450 3A4 (*engl. cytochrome P450 3A4*)

DPP-4 – dipeptidil peptidaza 4 (*engl. dipeptidyl peptidase 4*)

eGFR – procijenjena glomerularna filtracija (*engl. estimated glomerular filtration rate*)

FDA – *engl. Food and Drug Administration*

GFR – glomerularna filtracija (*engl. glomerular filtration rate*)

GLP-1 – glukagonu sličan peptid 1 (*engl. glucagon-like peptide-1*)

GLUT-4 – prijenosnik glukoze 4 (*engl. glucose transporter type 4*)

GLUT-2 – prijenosnik glukoze 2 (*engl. glucose transporter type 2*)

HCV – hepatitis C virus (*engl. hepatitis C virus*)

HLA – humani leukocitni antigen (*engl. human leukocyte antigen*)

HR – omjer ugroženosti (*engl. hazard ratio*)

IL-2 – interleukin 2 (*engl. interleukin 2*)

IL-6 – interleukin 6 (*engl. interleukin 6*)

IL-7R – receptor za interleukin 7 (*engl. interleukin 7 receptor*)

IL-10 – interleukin 10 (*engl. interleukin 10*)

IL-17E – interleukin 17E (*engl. interleukin 17E*)

IL-17R – receptor za interleukin 17 (*engl. interleukin 17 receptor*)

IL-17RB – receptor B za interleukin 17 (*engl. interleukin 17 receptor B*)

NODAT – novonastala šećerna bolest nakon transplantacije organa (*engl. new onset diabetes mellitus after transplantation*)

MBL2 – lektin koji veže manozu 2 (*engl. mannose-binding lectin 2*)

MELD – *engl. Model for End-stage Liver Disease*

mRNA - glasnička RNA (*engl. messenger RNA*)

mTOR – *engl. mammalian Target of Rapamicin*

OGTT – oralni test opterećenja glukozom (*engl. oral glucose tolerance test*)

OR – omjer izgleda (*engl. odds ratio*)

PTDM – „postransplantacijska šećerna bolest“ (*engl. “posttransplantation diabetes mellitus“*)

RR – relativni rizik (*engl. relative risk*)

SGLT-2 – suprijenosnik natrija i glukoze 2 (*engl. sodium-glucose cotransporter-2*)

SNP – polimorfizam jednog nukleotida (*engl. single nucleotide polymorphism*)

SZO (*engl. WHO*) – Svjetska zdravstvena organizacija (*engl. World Health Organization*)

TNF- $\alpha$  – tumorski faktor nekroze alfa (*engl. tumor necrosis factor-alpha*)

USRDS – *engl. The United States Renal Data System*

WHR – omjer struka i bokova (*engl. waist - hip ratio*)

## SADRŽAJ

|  |    |
|--|----|
| 1. SAŽETAK   |    |
| 2. SUMMARY   |    |
| 3. UVOD.....   | 1  |
| 4. DEFINICIJA NOVONASTALE ŠEĆERNE BOLESTI NAKON TRANSPLANTACIJE<br>ORGANA.....                     | 2  |
| 4.1. ETIOLOGIJA I PATOFIZIOLOGIJA NOVONASTALE ŠEĆERNE<br>BOLESTI NAKON TRANSPLANTACIJE ORGANA..... | 2  |
| 4.2. INCIDENCIJA I PREVALENCIJA NOVONASTALE ŠEĆERNE BOLESTI<br>NAKON TRANSPLANTACIJE ORGANA.....   | 4  |
| 4.3. DIJAGNOZA NOVONASTALE ŠEĆERNE BOLESTI NAKON<br>TRANSPLANTACIJE ORGANA.....                    | 4  |
| 5. RIZIČNI ČIMBENICI NOVONASTALE ŠEĆERNE BOLESTI NAKON<br>TRANSPLANTACIJE ORGANA.....              | 7  |
| 5.1. PROMJENJIVI RIZIČNI ČIMBENICI.....  | 8  |
| 5.2. NEPROMJENJIVI RIZIČNI ČIMBENICI.....  | 13 |
| 6. IMUNOSUPRESIVNI LIJEKOVI.....   | 16 |
| 6.1. KALCINEURINSKI INHIBITORI.....  | 16 |
| 6.2. KORTIKOSTEROIDI.....  | 18 |
| 6.3. SIROLIMUS.....  | 19 |
| 6.4. ANTIMETABOLITI.....   | 20 |
| 6.5. BELATACEPT.....   | 21 |
| 7. LIJEČENJE NOVONASTALE ŠEĆERNE BOLESTI NAKON TRANSPLANTACIJE<br>ORGANA.....                      | 22 |
| 7.1. NEFARMAKOLOŠKE MJERE.....   | 23 |
| 7.2. FARMAKOLOŠKE MJERE.....   | 24 |
| 8. KLINIČKE IMPLIKACIJE NOVONASTALE ŠEĆERNE BOLESTI NAKON<br>TRANSPLANTACIJE ORGANA.....           | 30 |
| 8.1. UTJECAJ NA FUNKCIJU PRESATKA.....   | 31 |
| 8.2. UTJECAJ NA DULJINU ŽIVOTA.....  | 32 |
| 8.3. UTJECAJ NA KOMPLIKACIJE ŠEĆERNE BOLESTI.....  | 33 |
| 9. ZAKLJUČAK.....  | 35 |
| 10. ZAHVALE.....   | 36 |
| 11. LITERATURA.....  | 37 |

|                    |    |
|--------------------|----|
| 12. ŽIVOTOPIS..... | 47 |
|--------------------|----|

# 1. SAŽETAK

Autor: Lucija Popović

Naslov: Novonastala šećerna bolest nakon transplantacije organa

Novonastala šećerna bolest nakon transplantacije organa česta je i ozbiljna posljedica transplantacije solidnih organa koja negativno utječe na funkciju presatka, preživljenje i kvalitetu života pacijenata. Dijagnosticira se na temelju kriterija za dijagnozu šećerne bolesti tipa 2, a zlatni standard za postavljanje dijagnoze je OGTT. Na razvoj NODAT-a utječu brojni rizični čimbenici koji se mogu podijeliti u dvije kategorije, promjenjive i nepromjenjive rizične čimbenike. Nakon transplantacije organa potrebno je u zadanim vremenskim intervalima kontrolirati glikemiju kako bi se dijagnoza NODAT-a postavila na vrijeme i što prije započela terapija te time spriječilo ili barem odgodilo nastajanje komplikacija šećerne bolesti. Terapijski pristup uključuje promjenu životnih navika te primjenu farmakoloških mjera, odnosno metformina, derivata sulfonilureje i glinida, tiazolidindiona, DPP-4 inhibitora, GLP-1 agonista, SGLT-2 inhibitora i inzulina. Smanjenje doze imunosupresivnih lijekova ili njihova zamjena drugim imunosupresivnim lijekovima koji imaju manje izražen dijabetogeni učinak, čest je pristup u prevenciji i terapiji NODAT-a, ali potreban je oprez zbog mogućnosti akutnog odbacivanja presatka što je znatno lošiji ishod za pacijenta od razvoja NODAT-a. Osim terapije šećerne bolesti, potrebno je djelovati i na druge komorbiditete, poput hipertenzije i dislipidemije, koji povećavaju rizik za nastanak neželjenih kardiovaskularnih događaja i povećavaju mortalitet pacijenata. Pacijenti s NODAT-om mogu razviti uobičajene komplikacije šećerne bolesti, dijabetičku nefropatiju, neuropatiju, retinopatiju i perifernu vaskularnu bolest, stoga su ključne redovite kontrole i adekvatna terapija kako bi se očuvala kvaliteta života i poboljšala prognoza.

Ključne riječi: novonastala šećerna bolest nakon transplantacije organa (NODAT), rizični čimbenici, imunosupresivni lijekovi, liječenje, posljedice NODAT-a



## 2. SUMMARY

Author: Lucija Popović

Title: New onset diabetes mellitus after organ transplantation

New onset diabetes mellitus after organ transplantation is a frequent and serious consequence of solid organ transplantation that negatively affects the function of the graft, survival and quality of patient's life. It is diagnosed based on the criteria for the diagnosis of type 2 diabetes, and the gold standard for diagnosis is OGTT. The development of NODAT is influenced by numerous risk factors that can be divided into two categories, modifiable and non-modifiable risk factors. After organ transplantation, it is necessary to control glycemia at set time intervals to establish the diagnosis of NODAT on time and to start therapy as soon as possible, thereby preventing or at least delaying the development of diabetes complications. The therapeutic approach includes a change in lifestyle and the use of pharmacological measures, namely metformin, sulfonylureas and glinides, thiazolidinediones, DPP-4 inhibitors, GLP-1 agonists, SGLT-2 inhibitors and insulin. Reducing the dose of immunosuppressive drugs or replacing them with other immunosuppressive drugs that have a less pronounced diabetogenic effect is a common approach in the prevention and treatment of NODAT, but caution is required due to the possibility of acute graft rejection, which is a significantly worse outcome for the patient than the development of NODAT. In addition to diabetes therapy, it is necessary to act on other comorbidities, such as hypertension and dyslipidemia, which increase the risk of unwanted cardiovascular events and increase patient mortality. Patients with NODAT can develop common complications of diabetes, diabetic nephropathy, neuropathy, ophthalmopathy and peripheral vascular disease, so regular check-ups and adequate therapy are essential to preserve the quality of life and improve the prognosis.

Keywords: new onset diabetes after organ transplantation (NODAT), risk factors, immunosuppressive drugs, treatment, consequences of NODAT

### 3. UVOD

Napretkom medicine u drugoj polovici 20. stoljeća dolazi do izrazito brzog razvoja i napretka na području transplantacijske medicine. Usavršavanjem protokola imunosupresivne terapije, transplantacija organa postaje učestalija, što dovodi i do napretka u postoperativnom zbrinjavanju pacijenata te značajnog poboljšanja kvalitete života i preživljenja pacijenata (1).

Novonastala šećerna bolest nakon transplantacije organa (NODAT) je razvoj šećerne bolesti nakon transplantacije solidnih organa u pacijenata koji prethodno nisu bolovali od šećerne bolesti. NODAT je česta komplikacija transplantacije organa koja povećava rizik od infekcija, odbacivanja presatka, bolesti kardiovaskularnog sustava i povećava mortalitet pacijenata (2,3).

Hiperglikemija koja nastaje kao posljedica stresnog odgovora organizma nakon transplantacije organa ili zbog primjene visokih doza kortikosteroida, kako bi se spriječilo odbacivanje presatka, u većine je pacijenata prisutna tijekom kraćeg postoperativnog perioda. Primjena visokih doza imunosupresivnih lijekova, u kombinaciji s već prisutnim rizičnim čimbenicima, povećava incidenciju NODAT-a (4).

Uz uobičajene rizične čimbenike koji u općoj populaciji povećavaju rizik za razvoj šećerne bolesti tipa 2, pacijenti s transplantiranim organom svakodnevno su izloženi imunosupresivnoj terapiji, koja je jedan od najvažnijih rizičnih čimbenika za razvoj NODAT-a. Rano prepoznavanje pacijenata s povećanim rizikom tijekom predtransplantacijske obrade, rano postavljanje dijagnoze NODAT-a, uvođenje adekvatne terapije i promjene životnih navika, ali i kontrola ostalih komorbiditeta, poput hipertenzije i dislipidemije, ključni su za poboljšanje prognoze i dulje preživljenje pacijenata, uz što bolju kvalitetu života (1).

Potrebna su daljnja istraživanja kako bi se definirale preventivne mjere za sprječavanje razvoja NODAT-a, optimalna terapija za pacijente s NODAT-om, utvrdila uloga kontrole glikemije na preživljenje i funkciju presatka te razvila imunosupresivna terapija s minimalnim dijabetogenim učinkom (1).

#### **4. DEFINICIJA NOVONASTALE ŠEĆERNE BOLESTI NAKON TRANSPLANTACIJE ORGANA**

U literaturi postoji više pojmova kojima se opisuje šećerna bolest nastala nakon transplantacije organa. Novonastala šećerna bolest nakon transplantacije organa (NODAT) obuhvaća isključivo pacijente kojima je šećerna bolest dijagnosticirana nakon transplantacije organa, odnosno one koji su bili euglikemični prije zahvata, ali ne uključuje pacijente s dijagnozom šećerne bolesti koja je postavljena prije operacije, kao ni pacijente s prolaznom hiperglikemijom koja je prisutna tijekom hospitalizacije i javlja se kao posljedica stresnog odgovora organizma ili primjene visokih doza kortikosteroida (1, 5). Prije 2003. godine koristio se pojam „posttransplantacijska šećerna bolest“ (PTDM) koji je uključivao samo pacijente kojima je bila potrebna terapija inzulinom 30 dana nakon transplantacije solidnog organa, dok pacijenti s ostalim poremećajima u metabolizmu glukoze nisu bili uključeni (5). Pojam je ponovno uveden 2014. godine i danas obuhvaća pacijente s postojanom hiperglikemijom, koja je najvjerojatnije posljedica postojanja šećerne bolesti koja nije dijagnosticirana prije transplantacije organa, pacijente s NODAT-om i pacijente s prolaznom hiperglikemijom koja je prisutna do godinu dana nakon transplantacije (1).

##### **4.1. ETIOLOGIJA I PATOFIZIOLOGIJA NOVONASTALE ŠEĆERNE BOLESTI NAKON TRANSPLANTACIJE ORGANA**

Etiologija NODAT-a je složena i još nije potpuno razjašnjena, ali poznato je da su ključne metaboličke abnormalnosti u podlozi inzulinska rezistencija, poremećaj funkcije beta stanica gušterače, manjak inzulina te povećana glikogeneza u jetri. Rizični čimbenici uključeni u patogenezu šećerne bolesti tipa 2 također povećavaju i rizik za razvoj NODAT-a, ali, za razliku od šećerne bolesti tipa 2 koja započinje inzulinskom rezistencijom, glavni patofiziološki poremećaj u podlozi NODAT-a je poremećaj funkcije beta stanica gušterače (1). Rizične čimbenike dijelimo u dvije kategorije: one na koje možemo utjecati i one na koje ne možemo utjecati. Najznačajniji rizični čimbenici na koje ne možemo utjecati su dob iznad 45 godina,

nebijela rasa, genetska predispozicija, muški donor te prethodno dijagnosticirana intolerancija glukoze, dok su pretilost, imunosupresivna terapija i infekcija citomegalovirusom (CMV) i hepatitis C virusom (HCV) najznačajniji čimbenici na koje možemo utjecati (6).

Imunosupresivni lijekovi, poput kortikosteroida, kalcineurinskih inhibitora (CNI) i mTOR (*engl. mammalian Target of Rapamycin*) inhibitora, imaju dijabetogeni učinak (7-11). Inhibiraju aktivaciju T limfocita vežući se za ciljne unutarstanične proteine, povećavaju perifernu inzulinsku rezistenciju te smanjuju izlučivanje inzulina iz beta stanica gušterače (5).

Kortikosteroidi su dio većine posttransplantacijskih terapijskih protokola i često se povezuju s hiperglikemijom i šećernom bolešću. Najznačajniji metabolički učinak im je smanjenje osjetljivosti perifernih tkiva na inzulin, a osim toga inhibiraju sintezu i sekreciju inzulina iz gušterače te u visokim dozama uzrokuju i apoptozu beta stanica. Povećavaju razgradnju proteina u slobodne aminokiseline u mišićima te povećavaju glukoneogenezu u jetri (5,12,13). Smatra se da je učinak kortikosteroida na razvoj NODAT-a ovisan o dozi i duljini primjene (14). Visoke doze kortikosteroida u prvoj godini nakon transplantacije organa, pogotovo u pacijenata u kojih je došlo do akutnog odbacivanja transplantata, značajno povećavaju rizik za razvoj NODAT-a. Pacijenti koji su primali 5 mg prednizolona dnevno imali su manji rizik, dok su pacijenti s povećanjem doze od 0.01 mg/kg prednizolona dnevno imali 5% veći rizik za razvoj NODAT-a, u odnosu na pacijente koji su primali niže doze. Nasuprot tome, postupno smanjenje doze prednizolona tijekom prvih 12 mjeseci nakon transplantacije bubrega značajno poboljšava kontrolu razine glukoze u krvi (15).

Kalcineurinski inhibitori primjenjuju se u mnogim imunosupresivnim protokolima, a najvažniji mehanizmi kojima uzrokuju razvoj NODAT-a su apoptoza beta stanica i inzulinska rezistencija. U beta stanicama kalcineurin je serin/treonin fosfataza ovisna o kalmodulinu i kalciju. Povećanjem unutarstanične koncentracije kalcija dolazi do njegovog vezanja za kalmodulin koji zatim aktivira kalcineurin, a aktivni oblik kalcineurina ima važnu ulogu u proliferaciji, sazrijevanju i funkciji beta stanica (16). Terapija kalcineurinskim inhibitorima djeluje na transkripciju mRNA uzrokujući reverzibilno smanjenje izlučivanja inzulina. U perifernim mišićima kalcineurin je uključen u transkripciju gena koji povećavaju osjetljivost na inzulin pa njegovom

inhibicijom dolazi do pojave inzulinske rezistencije. Kalcineurinski inhibitori sprječavaju ulazak glukoze u mišićne stanice i adipocite, smanjujući broj o inzulinu ovisnog prijenosnika glukoze 4 (GLUT-4) na staničnoj membrani, što pridonosi nastanku hiperglikemije (17).

#### **4.2. INCIDENCIJA I PREVALENCIJA NOVONASTALE ŠEĆERNE BOLESTI NAKON TRANSPLANTACIJE ORGANA**

Incidencija novonastale šećerne bolesti nakon transplantacije organa razlikuje se ovisno o transplantiranom organu, vremenskom intervalu u kojem se pacijent prati, primijenjenoj imunosupresivnoj terapiji te prisutnosti rizičnih čimbenika. U literaturi su zabilježene velike razlike u incidenciji NODAT-a koji se javlja u 2 % do 53 % pacijenata s transplantiranim solidnim organom (1). NODAT se javlja u 4-25 % pacijenata s transplantiranim bubregom, 4-40 % pacijenata s transplantiranim srcem, 30-35 % pacijenata s transplantiranim plućima te 2.5-25 % pacijenata s transplantiranom jetrom (18, 19). U pacijenata s transplantiranom jetrom koji su zaraženi hepatitis C virusom incidencija NODAT-a raste na 40-60 % (13). NODAT se najčešće dijagnosticira u prvim mjesecima nakon transplantacije organa kada pacijenti primaju visoke doze imunosupresivnih lijekova. Incidencija u prvih 6 mjeseci nakon transplantacije bubrega iznosi 20.5 %, dok se nakon tog perioda incidencija smanjuje i stabilizira na oko 6 % godišnje, što je slično incidenciji šećerne bolesti u pacijenata na transplantacijskoj listi čekanja (20). Ako je šećerna bolest dijagnosticirana kasnije, može se raditi o šećernoj bolesti tipa 2, a ne o NODAT-u (5). S obzirom na to da se danas transplantaciji organa podvrgavaju sve stariji pacijenti, sa sve brojnijim komorbiditetima, incidencija NODAT-a je u porastu (21).

#### **4.3. DIJAGNOZA NOVONASTALE ŠEĆERNE BOLESTI NAKON TRANSPLANTACIJE ORGANA**

Prije 2003. godine posttransplantacijska šećerna bolest bila je različito definirana, odnosno dijagnoza se postavljala pacijentima koji su imali nasumično izmjerenu

vrijednost glukoze u krvi veću od 11.1 mmol/L, pacijentima koji su imali vrijednost glukoze u krvi natašte veću od 7.7 mmol/L ili pacijentima kojima je bila potrebna terapija hiperglikemije oralnim hipoglikemicima ili inzulinom u periodu nakon transplantacije organa. Smjernice za dijagnostiku i liječenje NODAT-a donesene su 2003. godine, konsenzusom stručnjaka iz područja transplantacijske medicine i dijabetologije. Prema smjernicama dijagnoza NODAT-a trebala bi se postaviti na temelju kriterija Američkog društva za dijabetes (ADA) za dijagnozu šećerne bolesti tipa 2. Svi pacijenti bi u predtransplantacijskoj obradi trebali napraviti oralni test opterećenja glukozom (OGTT), prema smjernicama Svjetske zdravstvene organizacije (SZO, *engl. WHO*), sa 75 g glukoze otopljene u vodi. Pacijenti koji prije transplantacije imaju nalaz OGTT-a koji ukazuje na poremećenu toleranciju glukoze trebali bi se kontrolirati jednom godišnje te promijeniti životne navike (tjelovježba, kontrola tjelesne mase, zdrava prehrana), a ako je potrebno uvodi se i terapija oralnim hipoglikemicima ili inzulinom. Nakon transplantacije organa potrebne su redovite kontrole razine glukoze u krvi natašte, neposredno nakon transplantacije, zatim nakon 3, 6 i 12 mjeseci. Nakon tog perioda rizik za razvoj NODAT-a je manji te se kontrola glukoze u krvi natašte provodi jednom godišnje (19, 22). Iako je OGTT najosjetljiviji test za otkrivanje poremećaja u metabolizmu glukoze, nije praktičan za rutinsku upotrebu kod svih pacijenata (5). Hemoglobin A1c, koji se koristi za dijagnostiku i praćenje pacijenata oboljelih od šećerne bolesti, ne koristi se kod pacijenata koji su na transplantacijskoj listi čekanja, kao ni u prva tri mjeseca nakon transplantacije organa jer je u tom periodu anemija čest nalaz te dovodi do pogrešne interpretacije rezultata. Hemoglobin A1c može se koristiti u dijagnostici i praćenju NODAT-a više od 3 mjeseca nakon transplantacije jer se u tom periodu očekuje oporavak krvne slike (23-25). Iako je zlatni standard za dijagnozu NODAT-a OGTT, mjerenje razine glukoze u krvi natašte i hemoglobin A1c mogu otkriti pacijente s većim rizikom koji zahtijevaju daljnju dijagnostiku, a osim toga su važni i za praćenje pacijenata (26).

## PREDTRANSPLANTACIJSKA EVALUACIJA

Glukoza u plazmi natašte < 6.0 mmol/L (normalna razina glukoze natašte)

Glukoza u plazmi natašte 6.1-6.9 mmol/L (oštećena tolerancija glukoze natašte)

Glukoza u plazmi natašte ≥ 7.0 mmol/L (šećerna bolest)

OGTT sa 75 g glukoze otopljene u vodi:

Glukoza u plazmi nakon 2 sata < 7.8 mmol/L (normalna razina glukoze)

Glukoza u plazmi nakon 2 sata 7.8-11.0 mmol/L (oštećena tolerancija glukoze)

Glukoza u plazmi nakon 2 sata ≥ 11.1 mmol/L (šećerna bolest)

Šećerna bolest?

**DA**

### ŠEĆERNA BOLEST PRIJE TRANSPLANTACIJE

Uputiti dijabetologu za liječenje i  
praćenje

**NE**

### POSTTRANSPLANTACIJSKI PERIOD

**Glukoza natašte** – 1x tjedno tijekom prva  
4 tjedna, zatim 1x u 3 mjeseca tijekom  
prvih 12 mjeseci, zatim 1x godišnje

**OGTT** – svi pacijenti s glukozom natašte  
≥ 6.1 mmol/L, oštećenom tolerancijom  
glukoze ili hemoglobinom A1c ≥ 6.0%

Novonastala šećerna bolest nakon  
transplantacije?

**DA**

Uputiti dijabetologu za liječenje i  
praćenje

**NE**

**Glukoza natašte** – 1x u 3 mjeseca  
tijekom prvih 12 mjeseci, zatim 1x  
godišnje

**OGTT** – svi pacijenti s glukozom  
natašte ≥ 6.1 mmol/L, oštećenom  
tolerancijom glukoze ili hemoglobinom  
A1c ≥ 6.0 %

Slika 1. Algoritam za dijagnozu šećerne bolesti prije i nakon transplantacije

Prema: Bulum T, Prkačin I, Duvnjak L. New-onset diabetes after kidney transplantation: diagnosis, risk factors, and management. Acta Clinica Croatica (Suppl. 1) 2021; 60: 86-95. doi: 10.20471/acc.2021.60.s1.13.

## 5. RIZIČNI ČIMBENICI NOVONASTALE ŠEĆERNE BOLESTI NAKON TRANSPLANTACIJE ORGANA

NODAT je ozbiljna komplikacija koja se javlja nakon transplantacije solidnih organa te značajno povećava morbiditet i mortalitet pacijenata te smanjuje kvalitetu života. Identifikacija rizičnih čimbenika za razvoj NODAT-a i primjena mjera za rano otkrivanje pacijenata s povećanim rizikom te ciljano usmjeravanje medicinskih intervencija na identificirane rizične čimbenike mogu poboljšati dugoročnu prognozu pacijenata s NODAT-om (26). Metabolički rizični čimbenici uključeni u patogenezu šećerne bolesti tipa 2 također povećavaju i rizik za razvoj NODAT-a, a važnu ulogu ima i primjena immunosupresivne terapije. Rizični čimbenici za razvoj NODAT-a dijele se na promjenjive rizične čimbenike, poput immunosupresivne terapije, virusne infekcije, pretilosti i nedovoljne fizičke aktivnosti, te nepromjenjive rizične čimbenike, poput životne dobi, rase, genetičke predispozicije, karakteristika donora organa, pozitivne obiteljske anamneze za šećernu bolest, prethodne intolerancije glukoze ili terapije kortikosteroidima (5).

Tablica 1. NODAT: rizični čimbenici

Prema: Bulum T, Prkačin I, Duvnjak L. New-onset diabetes after kidney transplantation: diagnosis, risk factors, and management. Acta Clinica Croatica (Suppl. 1) 2021; 60: 86-95. doi: 10.20471/acc.2021.60.s1.13.

| Nepromjenjivi rizični čimbenici  | Promjenjivi rizični čimbenici   |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>– Starija životna dob</li> <li>– Nebijela rasa</li> <li>– Genetička predispozicija (HLA A28, A30, B27, Bw42)</li> <li>– Prethodna intolerancija glukoze</li> <li>– Prethodna terapija kortikosteroidima</li> <li>– Muški donor</li> <li>– Kadaverični donor</li> <li>– Šećerna bolest roditelja i/ili rođaka</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>– Pretilost i metabolički sindrom</li> <li>– Nedovoljna fizička aktivnost</li> <li>– Virusna infekcija (hepatitis C, citomegalovirus)</li> <li>– Kortikosteroidi: ↑glukoneogeneza, ↑inzulinska rezistencija, ↓sekrecija, ↓funkcija beta stanica</li> <li>– Kalcineurinski inhibitori: ↓sekrecija inzulina, ↓osjetljivost na inzulin, ↓ulazak glukoze u stanice, ↓funkcija beta stanica, ↓proliferacija beta stanica, ↓sazrijevanje beta stanica</li> <li>– Sirolimus: ↑trigliceridemija, ↑inzulinska rezistencija</li> </ul> |



## 5.1. PROMJENJIVI RIZIČNI ČIMBENICI

**Pretilost.** Većina studija pokazala je povezanost pretilosti i pojave NODAT-a (27). Masno tkivo povećava proizvodnju tumorskog faktora nekroze alfa (TNF- $\alpha$ ), što uzrokuje poremećaj u fosforilaciji receptora za glukozu i smanjuje ekspresiju transportera za glukozu ovisnih o inzulinu. Navedeni mehanizam dovodi do razvoja inzulinske rezistencije i šećerne bolesti. Osim toga, masno tkivo inducira sintezu interleukina 6 (IL-6) koji je povezan s oštećenom tolerancijom glukoze, a povećanje masnog tkiva rezultira i smanjenjem u izlučivanju adiponektina, hormona koji smanjuje rizik za pojavu šećerne bolesti (13). Niske serumske vrijednosti adiponektina u predtransplantacijskom razdoblju opisane su kao neovisan rizični čimbenik za razvoj NODAT-a (28). AnalizaUSRDS baze podataka pokazala je da je pretilost, definirana kao BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>, jedan od najvažnijih rizičnih čimbenika za razvoj NODAT-a (relativni rizik (RR) 1.73, P < 0.0001). U istraživanju provedenom na uzorku od 857 pacijenata s transplantiranim bubregom, tijekom srednjeg vremena praćenja od 5.3 godine, BMI se pokazao kao važan rizični čimbenik za razvoj NODAT-a, incidencija je bila 1.5 na 100 osoba-godina u pacijenata koji su imali BMI < 25 kg/m<sup>2</sup>, 3.3 na 100 osoba-godina u pacijenata koji su imali BMI 25-29.9 kg/m<sup>2</sup> i 5.6 na 100 osoba-godina u pacijenata koji su imali BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> (P < 0.0001) (29). Rizik za razvoj NODAT-a povećava se linearno za svaki kilogram iznad tjelesne mase od 45 kg (30). Iako neke studije nisu pokazale povezanost pretilosti i razvoja NODAT-a, pretilost i povezana periferna inzulinska rezistencija poznati su rizični čimbenici za razvoj šećerne bolesti tipa 2. Smatra se da raspodjela masnog tkiva također igra važnu ulogu u razvoju inzulinske rezistencije. Studije na zdravim ženama pokazale su veću povezanost visceralnog oblika pretilosti s inzulinskom rezistencijom i oštećenom tolerancijom glukoze, u odnosu na ginoidni oblik pretilosti, ali nema sličnih studija provedenih na pacijentima s transplantiranim organom (6). Smatra se da intraabdominalno masno tkivo ili omjer opsega struka i bokova (WHR) mogu biti značajniji rizični čimbenici za razvoj NODAT-a od ukupne tjelesne mase ili BMI-a (19). Neki pacijenti su tijekom konzervativnog liječenja prije transplantacije bili pothranjeni, ali je pojačan osjećaj gladi, uz inzulinsku rezistenciju, primjenu visokih doza kortikosteroida i nedovoljnu tjelesnu aktivnosti, doveo do naglog porasta tjelesne mase. Navedeno ukazuje na važnost promjene životnih i prehrambenih

navika pacijenata prije transplantacije kako bi se smanjio rizik za pojavu NODAT-a (1).

**Metabolički sindrom.** Retrospektivne studije pokazale su da prisutnost većeg broja komponenti metaboličkog sindroma povećava rizik za razvoj NODAT-a (31). Komponente metaboličkog sindroma su opseg struka  $\geq 102$  cm za muškarce ili  $\geq 88$  cm za žene, glukoza natašte  $\geq 5.6$  mmol/L, krvni tlak  $\geq 130/85$  mmHg, trigliceridi natašte  $\geq 1.7$  mmol/L, HDL kolesterol  $< 1.04$  za muškarce ili  $< 1.29$  za žene. U retrospektivnoj analizi iz 2010. godine, koja je uključivala 640 pacijenata s transplantiranim bubregom, Bayer i suradnici pokazali su da se prevalencija NODAT-a nakon godinu dana povećala s povećanjem broja komponenti metaboličkog sindroma. Prevalencija je iznosila 0 % za pacijente koji nisu imali ni jednu komponentu metaboličkog sindroma, 24 % za one koji su imali jednu komponentu, 29 % za pacijente s dvije komponente, 31 % za pacijente s tri komponente, 35 % za pacijente s 4 komponente te 74 % za pacijente sa svih 5 komponenti metaboličkog sindroma ( $P = 0.001$ ) (32).

**Proteinurija.** Proteinurija, koja se razvija unutar 3-6 mjeseci od transplantacije organa, rizični je čimbenik za razvoj NODAT-a, a važan utjecaj ima i stupanj ekskrecije albumina mokraćom pa pacijenti s makroalbuminurijom imaju veći rizik u odnosu na pacijente s mikroalbuminurijom, dok pacijenti s mikroalbuminurijom imaju veći rizik u odnosu na pacijente s normoalbuminurijom. Autori studije smatraju da bi proteinurija mogla biti marker za metabolički sindrom, vaskularno oštećenje ili oboje (33).

**Hipomagnezijemija.** Hipomagnezijemija je povezana sa šećernom bolešću tipa 2 u općoj populaciji, a brojne studije pokazale su povezanost između kontrole glikemije i koncentracije magnezija u serumu. Slične rezultate pokazale su i studije na pacijentima s transplantiranom jetrom ili bubregom u kojima je hipomagnezijemija bila neovisan rizični čimbenik za razvoj NODAT-a (6). U retrospektivnoj studiji, koja je uključila 254 pacijenta s transplantiranim bubregom, Van Laecke i suradnici pokazali su da je hipomagnezijemija u prvom mjesecu nakon transplantacije bubrega povezana s razvojem NODAT-a, neovisno o imunosupresivnom protokolu koji je korišten. Kalcineurinski inhibitori blokiraju transporter za magnezij u bubrezima što dovodi do gubitka magnezija urinom i posljedične hipomagnezijemije, a u navedenoj

studiji NODAT je nestao nakon korigiranja serumske koncentracije magnezija, što sugerira da je dijabetogeni učinak kalcineurinskih inhibitora barem djelomično povezan s hipomagnezijemijom (34). Van Laecke i suradnici pokazali su i povezanost predtransplantacijske hipomagnezijemije i hipomagnezijemije u prvom mjesecu nakon transplantacije s pojavom NODAT-a u pacijenata s transplantiranom jetrom (35). Potrebne su dodatne studije kako bi se utvrdilo smanjuje li suplementacija i korekcija serumske koncentracije magnezija incidenciju NODAT-a (6).

**Infekcija hepatitis C virusom.** Infekcija i upala pridonose nastanku inzulinske rezistencije i šećerne bolesti. Iako patogeneza NODAT-a povezanog s infekcijom hepatitis C virusom nije potpuno razjašnjena, smatra se da važnu ulogu u razvoju dijabetogenog učinka infekcije imaju inzulinska rezistencija, inhibirana glikogeneza i transport glukoze u jetru te izravni citopatski učinak virusa na beta stanice gušterače (13). U kohortnoj studiji, koja je uključivala 17 HCV pozitivnih i 33 HCV negativna pacijenta s ortotropnom transplantacijom jetre, HCV infekcija povezana je sa 62 %-tnim povećanjem incidencije inzulinske rezistencije ( $P=0.0005$ ) (36), dok rezultati u različitim studijama povezuju HCV infekciju s porastom incidencije NODAT-a od 40-60 % nakon transplantacije jetre (13). Iako se interferon koristi u terapiji HCV infekcije u općoj populaciji i pokazao se učinkovitim u kontroli glikemije kod pacijenata s transplantiranim organom, zbog njegove sklonosti da uzrokuje akutno odbacivanje presatka, ne preporučuje se njegova primjena u pacijenata s transplantiranim organom. Inhibitori proteaza, koji se sve više koriste u terapiji HCV infekcije u općoj populaciji, nisu još ispitani na pacijentima s transplantiranim organom te su potrebna daljnja istraživanja (37).

**Infekcija citomegalovirusom.** Pacijenti s transplantiranim bubregom koji imaju simptomatsku ili asimptomatsku infekciju citomegalovirusom imaju povećan rizik za razvoj NODAT-a (37). Studija na pacijentima s transplantiranim bubregom pokazala je veću incidenciju NODAT-a u pacijenata s asimptomatskom CMV infekcijom, koja je iznosila 26 %, u odnosu na zdravu kontrolnu skupinu, u kojoj je incidencija bila svega 6 % (38). Zielińska i suradnici su, u studiji koja je uključivala 276 pacijenata s transplantiranim srcem, pokazali da pacijenti s CMV infekcijom imaju 1.5 puta veći rizik za razvoj NODAT-a ( $P = 0.0179$ ) (26). Smatra se da CMV dovodi do smanjenog izlučivanja inzulina iz beta stanica gušterače direktnim oštećivanjem beta stanica, što

dovodi do njihove apoptoze, infiltracije limfocitima ili povećanim otpuštanjem proinflamatornih citokina (39).

**Kortikosteroidi.** Danas dobro poznatu ulogu kortikosteroida u razvoju NODAT-a prvi je opisao Starlz 1964. godine u pacijenata s transplantiranim bubregom. Kortikosteroidi dovode do hiperglikemije smanjujući izlučivanje inzulina i inducirajući apoptozu beta stanica gušterače te povećavajući perifernu inzulinsku rezistenciju, a pokazalo se da smanjuju i ekspresiju transportera za glukozu 2 (GLUT 2) i glukokinaze. Učinak kortikosteroida ovisan je o dozi (6). Studije su pokazale da smanjenje doze prednizolona na 5 mg dnevno značajno poboljšava toleranciju glukoze u prvoj godini nakon transplantacije, dok je povećanje doze prednizolona od 0.01 mg/kg/dan povezano s 5 % većim rizikom za razvoj NODAT-a (38). Velika retrospektivna studija, koja je uključivala više od 25000 pacijenata s transplantiranim bubregom, pokazala je da je imunosupresivna terapija bez kortikosteroida povezana s manjim rizikom za razvoj NODAT-a. Incidencija NODAT-a u pacijenata koji nisu primali kortikosteroide unutar 3 godine nakon transplantacije iznosila je 12.3 %, dok je incidencija bila 17.7 % u pacijenata koji su primali kortikosteroide. Protokoli koji su uključivali kortikosteroide u vrijeme otpuštanja iz bolnice nosili su 42 % veći rizik za razvoj NODAT-a (40). Retrospektivna studija koja je uključivala 88 pacijenata s transplantiranim srcem također je pokazala da su pacijenti koji su razvili NODAT primali više doze prednizolona, u odnosu na pacijente koji nisu razvili NODAT (41). Kratkotrajna postoperativna pulsna terapija kortikosteroidima, uz primjenu niskih doza kortikosteroida u terapiji održavanja, smanjuje rizik za razvoj NODAT-a (42).

**Kalcineurinski inhibitori.** Ciklosporin i takrolimus povezani su s razvojem NODAT-a, ali još nije jasno ovisi li taj učinak o primijenjenoj dozi lijeka. Kalcineurinski inhibitori (CNI) smanjuju sekreciju inzulina, povećavaju inzulinsku rezistenciju i imaju toksičan učinak na beta stanice gušterače te na taj način pridonose razvoju NODAT-a (38). Iako su različite studije u kojima se uspoređivala incidencija NODAT-a u pacijenata koji su u terapiji imali ciklosporin ili takrolimus pokazale različite rezultate, takrolimus je u većem broju studija imao izraženiji dijabetogeni učinak. Razlike u rezultatima studija vjerojatno su posljedica razlika u definiciji NODAT-a, primijenjenoj dozi lijeka te vremenu praćenja pacijenata (6). Meta-analiza koja je obuhvatila pacijente s transplantiranim bubregom, jetrom, srcem i plućima pokazala je veću incidenciju šećerne bolesti ovisne o inzulinu u pacijenata liječenih takrolimusom, u

odnosu na pacijente koji su primali ciklosporin. U pacijenata s transplantiranim bubregom koji su primali takrolimus šećerna bolest ovisna o inzulinu javila se u njih 9.8 %, za razliku od 2.7 % pacijenata liječenih ciklosporinom ( $P < 0.00001$ ). U pacijenata s transplantiranim srcem, plućima ili jetrom šećerna bolest ovisna o inzulinu javila se u 11.1 % pacijenata liječenih takrolimusom i 6.2 % pacijenata liječenih ciklosporinom ( $P < 0.003$ ) (43). U studiji koja je uključivala 45 pacijenata s ortotropnom transplantacijom jetre liječenih ciklosporinom, niskim ili visokim dozama takrolimusa, incidencija NODAT-a bila je 11 %, 24 % i 40 % (6). Studija koja je uključivala više od 400 pacijenata s transplantiranim bubregom pokazala je da se NODAT češće javljao u HCV pozitivnih pacijenata liječenih takrolimusom, 57.8 %, nego u onih liječenih ciklosporinom, 7.7 % ( $P < 0.0001$ ). U HCV negativnoj skupini incidencija NODAT-a bila je slična, 10 % u pacijenata liječenih takrolimusom i 9.4 % u pacijenata liječenih ciklosporinom ( $P = 0.521$ ). Imaju li HCV infekcija i takrolimus sinergistički učinak na razvoj NODAT-a, nije još potpuno razjašnjeno (44). Meta-analiza koja je uključila 11 studija na pacijentima s transplantiranom jetrom pokazala je da takrolimus ima bolji učinak na preživljenje pacijenata i hipertenziju, u odnosu na ciklosporin, ali i veći rizik za razvoj NODAT-a. Iako su i ciklosporin i takrolimus kalcineurinski inhibitori, imaju drugačiji mehanizam djelovanja pa ciklosporin, za razliku od takrolimusa, blokira replikaciju HCV-a, a zabilježena je i manja incidencija NODAT-a u HCV pozitivnih pacijenata liječenih ciklosporinom, stoga se do uvođenja antiviralne terapije trebalo pažljivo promisliti o izboru imunosupresivnog protokola u HCV pozitivnih pacijenta (45). U studiji koja je uključila 14452 pacijenta s transplantiranim srcem ciklosporin, takrolimus i rifampicin pokazali su značajnu povezanost s razvojem NODAT-a, pri čemu je takrolimus pokazao najveću povezanost ( $HR = 1.459$ ,  $P < 0.001$ ), a zatim rifampicin ( $HR = 1.272$ ,  $P = 0.001$ ) i ciklosporin ( $HR = 1.223$ ,  $P < 0.001$ ) (46). Voklosporin je noviji kalcineurinski inhibitor koji se razvija za primjenu u pacijenata s transplantiranim organom. U „PROMISE“ studiji incidencija NODAT-a bila je 1.6 % za nisku koncentraciju voklosporina, 5.7 % za srednju koncentraciju i 17.7 % za visoku koncentraciju, dok je incidencija uz primjenu takrolimusa bila 16.4 % (47).

**Sirolimus.** Sirolimus je mTOR inhibitor i pokazuje dijabetogeni učinak, a kombinirana terapija takrolimusom i sirolimusom povezana je s većom incidencijom NODAT-a u odnosu na terapiju takrolimusom (48). Analizom USRDS baze podataka koja je

obuhvatila više od 20000 pacijenata s transplantiranim bubregom koji su primali kalcineurinski inhibitor (ciklosporin ili takrolimus), sirolimus ili oboje, u različitim kombinacijama s antimetabolitima (mikofenolat mofetil ili azatioprin), pokazano je da su pacijenti liječeni sirolimusom u kombinaciji s CNI imali najveći rizik za razvoj NODAT-a. Pacijenti liječeni kombinacijom takrolimusa i sirolimusa imali su 1.9 puta veći rizik za razvoj NODAT-a u odnosu na pacijente liječene kombinacijom takrolimusa i antimetabolita, što sugerira da je sirolimus rizični čimbenik neovisan o učinku takrolimusa (49).

## 5.2. NEPROMJENJIVI RIZIČNI ČIMBENICI

**Starija životna dob.** Starija životna dob jedan je od najvažnijih rizičnih čimbenika za razvoj NODAT-a, a rizik se u starijoj dobi povećava za gotovo 50 % sa svakim desetljećem života (5). Cosio i suradnici pokazali su da pacijenti s transplantiranim bubregom stariji od 45 godina imaju 2.9 puta veću vjerojatnost za razvoj šećerne bolesti nakon transplantacije u odnosu na pacijente mlađe od 45 godina (21). Analiza USRDS baze podataka, koja je obuhvatila više od 11000 pacijenata s transplantiranim bubregom, pokazala je značajnu povezanost starije životne dobi i razvoja NODAT-a. U odnosu na referentnu skupinu pacijenata u dobi od 18-44 godine, pacijenti s transplantiranim bubregom u dobnoj skupini od 45-59 godina imali su 1.9 puta veći relativni rizik za razvoj NODAT-a ( $P < 0.0001$ ), dok su pacijenti u dobnoj skupini  $\geq 60$  godina imali relativni rizik 2.09 ( $P < 0.0001$ ) (6). Brojne studije kao graničnu dob koja povećava rizik uzimaju 45 godina, ali neki autori tu granicu postavljaju više, na 50 godina. Ye i suradnici zaključili su da dob veća od 50 godina povećava rizik za razvoj NODAT-a u pacijenata s transplantiranim srcem (HR = 1.20 za dob  $\geq 50$  godina u odnosu na dob  $< 50$  godina,  $P = 0.01$ ) (50). Zielińska i suradnici dobili su slične rezultate u studiji koja je uključivala 276 pacijenata s transplantiranim srcem, dob veća od 51 godine bila je neovisni rizični čimbenik za razvoj NODAT-a (OR = 1.520,  $P = 0.002$ ) (26).

**Nebijela rasa.** Brojna istraživanja pokazala su da Afroamerikanci i Latinoamerikanci imaju veći rizik za razvoj NODAT-a u odnosu na pacijente bijele rase, iako većina

transplantacijskih centara u svijetu koristi slične imunosupresivne protokole (51). Analiza USRDS baze podataka pokazala je da je NODAT nakon transplantacije bubrega učestaliji u Afroamerikanaca (RR = 1.68, P < 0.0001) i Latinoamerikanaca (RR = 1.35, P < 0.0001) u odnosu na pripadnike bijele rase (6). Studija koja je uključila 3763 pacijenta s transplantiranim srcem pokazala je da se NODAT javlja u više od ¼ pacijenata tijekom srednjeg vremena praćenja od 2 godine. Rizični faktori prepoznati u studiji bili su dob > 50 godina (HR = 1.20, P = 0.01), BMI > 25 kg/m<sup>2</sup> (HR = 1.55, P < 0.0001), CMV infekcija (HR = 1.16, P = 0.003), ishemijska bolest srca (HR = 1.24, P < 0.0001), korištenje duhanskih proizvoda (HR = 1.16, P = 0.02), terapija takrolimusom (HR = 1.85, P < 0.0001), terapija kortikosteroidima (HR = 2.59, P = 0.008) i nebijela rasa (HR = 0.70 za bijelu rasu u odnosu na nebijelu rasu, P < 0.0001) (50). Vjerojatni uzrok utjecaja rase na pojavu NODAT-a je genetički polimorfizam i varijabilni učinak imunosupresivne terapije, takrolimus se pokazao kao potentniji uzročnik NODAT-a u pacijenata crne rase u odnosu na bijelu rasu (13). Meta-analiza, koja je uključila 28 studija na pacijentima s transplantiranom jetrom, navodi nejasne rezultate utjecaja rase na pojavu NODAT-a u toj populaciji te se ističe potreba za daljnjim istraživanjima (52).

**Genetska predispozicija.** Razvoj NODAT-a povezuje se s alelima humanog leukocitnog antigena (HLA) A28, A30, B27 i Bw42. Višestruke studije pokazale su povezanost razvoja NODAT-a i polimorfizma jednog nukleotida (SNP), poput R325W polimorfizma u SLC30A8 genu za transporter cinka. Ostale genetske varijante koje se povezuju s razvojem NODAT-a su KCNQ1, TCF7L2, KCNJ11-Kir6.2, NFATc4 i TCF7L2. Navedene varijante povezuju se s poremećajem u sekreciji inzulina i povećanom glukoneogenezom. Patogeneza NODAT-a u pacijenata s transplantiranim bubregom pokazuje povezanost s varijantama gena za IL-7R, IL-17E, IL-17R i IL-17RB (13). Smatra se da navedeni citokini i lektin koji veže manozu 2 (MBL2) induciraju upalu i oštećenje beta stanica gušterače. Studija provedena u Maleziji, koja je uključivala 168 pacijenata s transplantiranim bubregom, pokazala je značajnu povezanost polimorfizama u IL-7R genu (HR = 3.15, P = 0.01) i MBL2 genu (HR = 2.57, P = 0.04) i razvoja NODAT-a (53).

**Muški spol.** Spolne razlike između muškaraca i žena povezane su s razlikom u spolnim kromosomima i njihovim utjecajem na organizam. Dedinská i suradnici potvrdili su utjecaj muškog spola kao rizičnog faktora za razvoj NODAT-a. Incidencija

je u muškaraca bila 39.1 %, a u žena 31.5 %, uz razlike u dominantnom podležećem mehanizmu. Dok je u žena glavni mehanizam bila disfunkcija beta stanica gušterače, u muškaraca je važniju ulogu imala inzulinska rezistencija i metabolički sindrom (54).

**Kadaverični donor.** Pacijenti kojima je transplantiran organ kadaveričnog donora imaju povećan rizik za razvoj NODAT-a (6). Meta-analiza incidencije NODAT-a nakon transplantacije jetre pokazala je da su pacijenti kojima je transplantirana jetra živog donora imali manju incidenciju i manji rizik u odnosu na pacijente s transplantiranom kadaveričnom jetrom (52).

**Šećerna bolest roditelja i/ili rođaka.** Pacijenti koji imaju pozitivnu obiteljsku anamnezu na šećernu bolest imaju povećan rizik za razvoj NODAT-a (6). Studija koja je obuhvatila 1410 pacijenata s transplantiranim bubregom, 489 pacijenata s transplantiranom jetrom, 207 pacijenata s transplantiranim srcem i 72 pacijenta s transplantiranim plućima pokazala je povezanost pozitivne obiteljske anamneze i 50%-tnog povećanja rizika za razvoj NODAT-a u primatelja svih vrsta organa (OR = 1.51) (55).

**Prethodna intolerancija glukoze.** Poremećena tolerancija glukoze još je jedan rizični čimbenik za razvoj NODAT-a. Pacijenti koji imaju preddijabetes zahtijevaju pomno praćenje u posttransplantacijskom periodu i savjetovanje o promjeni životnih navika kako bi se izbjegao porast tjelesne mase, koji je dodatni rizični čimbenik za razvoj šećerne bolesti (13).

**Policistična bolest bubrega.** Autosomno dominantna policistična bolest bubrega (ADPKD) najčešći je nasljedni uzrok zatajenja bubrega. Osim autosomno dominantnog oblika bolesti, postoje i rjeđi, autosomno recesivni i sporadični oblik. Brojne studije pokazale su povezanost policistične bolesti bubrega i NODAT-a, ali i izostanak te veze, stoga je napravljena meta-analiza koja je uključila 12 studija i 1379 pacijenata s transplantiranim bubregom zbog autosomno dominantne policistične bolesti bubrega, od ukupno 9849 pacijenata. Relativni rizik za razvoj NODAT-a u pacijenata s policističnom bolešću bubrega bio je 1.92 u odnosu na pacijente kojima je bubreg transplantiran zbog drugog uzroka. Iako mehanizam kojim ADPKD uzrokuje NODAT nije poznat, smatra se da su mutacije u genima PKD1 i PKD2 povezane s inzulinskom rezistencijom te poremećajem sekrecije inzulina i glukoneogeneze (56).



## **6. IMUNOSUPRESIVNI LIJEKOVI**

Zahvaljujući razvoju učinkovitijih protokola imunosupresivne terapije dolazi do sve duljeg preživljenja transplantata. Prije kasnih 1970-ih godina, uz terapiju steroidima i azatioprinom, jednogodišnje preživljenje presatka bubrega bilo je 40-50 %. Uvođenjem ciklosporina, takrolimusa i mikofenolat mofetila u terapiju značajno se smanjuje stopa odbacivanja presatka te jednogodišnje preživljenje presatka postaje veće od 90 % (57). Unatoč značajnom napretku u razvoju terapije, dugoročno preživljenje presatka ostaje nepromijenjeno zbog manjeg uspjeha u učinkovitoj supresiji aloreaktivnih protutijela, ali i metaboličkih i kardiovaskularnih posljedica primjene imunosupresivne terapije (58). Visok mortalitet pacijenata s funkcionalnim presatkom posljedica je kardiovaskularnih komplikacija koje su rezultat primjene kortikosteroida, kalcineurinskih inhibitora i sirolimusa koji uzrokuju hipertenziju, NODAT i dislipidemiju. Kako bi se smanjila potreba za upotrebom lijekova sa štetnim metaboličkim posljedicama, u indukcijskoj terapiji sve se više koriste protutijela usmjerena prema T-limfocitima, ali njihov glavni nedostatak je veća učestalost oportunističkih infekcija i malignih bolesti. Upotreba više lijekova s različitim mehanizmom djelovanja omogućuje primjenu najmanje učinkovite doze svakog pojedinog lijeka uz smanjenje rizika za nastanak nuspojava. Neadekvatna imunosupresija dovodi do ponavljajućih epizoda odbacivanja presatka i ranog razvoja kronične disfunkcije presatka, a potrebne su i veće doze kortikosteroida kako bi se spriječilo odbacivanje presatka što može pogodovati ubrzanom razvoju ateroskleroze i nastanku začaranog kruga štetnih događaja. Potreban je individualan pristup kako bi se izabrala optimalna imunosupresivna terapija za svakog pacijenta, uz što manje komplikacija, ali bez ugrožavanja presatka (58, 59).

### **6.1 KALCINEURINSKI INHIBITORI**

Kalcineurinski inhibitori, takrolimus i ciklosporin, selektivno deaktiviraju T-staničnu imunost i najučinkovitiji su imunosupresivni lijekovi za sprječavanje odbacivanja presatka te su često dio imunosupresivnih protokola (59). Imaju dijabetogeni učinak

koji postaje izraženiji uz istovremenu primjenu visokih doza kortikosteroida. Mogu uzrokovati intoleranciju glukoze različitim mehanizmima, uključujući povećanje periferne inzulinske rezistencije te izravno toksično oštećenje beta stanica gušterače i smanjenje izlučivanja inzulina (60). Imunosupresivni učinak postižu vežući se za unutarstanične proteine, imunofiline, što dovodi do smanjene aktivacije kalcineurina, a kao posljedica inhibicije kalcineurina smanjuje se transkripcija IL-2 i ostalih citokina u T-limfocitima što rezultira smanjenom aktivacijom, proliferacijom i diferencijacijom T-limfocita te posljedično i smanjenim odgovorom na antigene skupine I i II i značajnim smanjenjem odbacivanja presatka (61). Kalcineurin se nalazi i u beta stanicama gušterače gdje djeluje kao serin/treonin fosfataza ovisna o kalmodulinu i kalciju. Povećanjem unutarstanične koncentracije kalcija dolazi do njegovog vezanja za kalmodulin te zajedno aktiviraju kalcineurin koji je potreban za proliferaciju, sazrijevanje i funkciju beta stanica (16). Kalcineurinski inhibitori smanjuju i transkripciju mRNA te na taj način smanjuju sintezu inzulina u gušterači, dovode do periferne inzulinske rezistencije smanjenjem transkripcije gena koji povećavaju osjetljivost na inzulin u perifernim mišićima i smanjuju broj GLUT-4 transportera u membrani mišićnih i masnih stanica te pogoduju nastanku hiperglikemije. Takrolimus smanjuje i aktivnost glukokinaze što rezultira smanjenjem glukozom inducirane sekrecije inzulina iz beta stanica gušterače (17). Takrolimus je 100 puta potentniji od ciklosporina, pokazao se učinkovitijim u sprječavanju akutnog odbacivanja presatka, odbacivanja presatka rezistentnog na kortikosteroide, gubitka presatka i preživljenja pacijenata. Incidencija limfoproliferativnih bolesti slična je za oba lijeka, ali takrolimus češće dovodi do razvoja NODAT-a (61). U usporedbi s ciklosporinom, incidencija NODAT-a je 25 % veća u pacijenata koji su u terapiji održavanja primali takrolimus (58). Smatra se da je razlika u incidenciji NODAT-a posljedica različitih ciljnih proteina na koje lijekovi djeluju, ciljni protein na koji se veže ciklosporin najbrojniji je u srcu, jetri i bubrezima, dok se ciljni protein za takrolimus nalazi u beta stanicama gušterače (60). Dijabetogeni učinak takrolimusa dodatno pojačavaju veće doze kortikosteroida, pacijenti koji primaju više od 0.75 mg/kg kortikosteroida imaju značajno povišen rizik za razvoj NODAT-a. Visoke doze kortikosteroida u pacijenata liječenih ciklosporinom ne povećavaju rizik za razvoj NODAT-a (5). Takrolimus se koristi češće od ciklosporina kao prva linija u imunosupresivnim protokolima, kako bi se smanjila primijenjena doza i toksičnost, obično se kombinira s mTOR inhibitorima, mikofenolat mofetilom ili azatioprinom. Najvažnije nuspojava CNI-a su

nefrotoksičnost, hipertenzija, dislipidemija, NODAT i povećanje kardiovaskularnog rizika. Nefrotoksičnost može biti akutna i reverzibilna ili kronična, ako traje dulje od 3 mjeseca i dovodi do ireverzibilnog oštećenja bubrega, a može uzrokovati i zatajenje bubrega (62). Studija na pacijentima s transplantiranim bubregom pokazala je lezije bubrega u 76.4 % pacijenata godinu dana nakon transplantacije, 93.5 % nakon 5 godina i 96.8 % nakon 10 godina, a nefrotoksičnost je bila češća kod primjene ciklosporina u odnosu na takrolimus (63). Incidencija kronične bubrežne bolesti u pacijenata s transplantiranom jetrom nakon 5 godina bila je 17 % za pacijente s MELD ocjenom < 17 prije transplantacije i 37 % za pacijente s MELD ocjenom > 17. Hipertenzija je česta u pacijenata i prije transplantacije, ali nakon transplantacije učestalost se znatno povećava, prevalencija hipertenzije prije transplantacije jetre bila je 15 %, a nakon transplantacije povećala se na 53 %, dok je dislipidemija prisutna u 40-66 % pacijenata nakon transplantacije jetre. Kardiovaskularni rizik 5 godina nakon transplantacije uz terapiju takrolimusom bio je 13.5 %, dok su pacijenti s dodatnim rizičnim čimbenicima, poput hipertenzije i šećerne bolesti, imali dvostruko veći rizik (62). Studije na pacijentima s transplantiranim srcem ili plućima ukazuju na povezanost takrolimusa i nefrotoksičnosti, NODAT-a, neurotoksičnosti i gastrointestinalne toksičnosti, ali potrebna su dodatna istraživanja s jasnijim kriterijima kako bi se dobile informacije koje mogu pomoći u optimizaciji terapije i smanjenju toksičnosti (64).

## **6.2. KORTIKOSTEROIDI**

Kortikosteroidi su prvi imunosupresivni lijekovi i još su uvijek dio mnogih imunosupresivnih protokola, pogotovo prilikom indukcijske terapije u ranom posttransplantacijskom periodu i tijekom epizoda akutnog odbacivanja presatka. Najčešće primjenjivani kortikosteroidi su hidrokortizon, prednizolon, prednizon i metilprednizolon. Zbog brojnih nuspojava cilj je ukinuti kortikosteroide unutar 3 do 6 mjeseci nakon transplantacije, a iznimka su pacijenti koji su imali epizodu odbacivanja presatka i koji imaju koristi od primjene niske doze prednizolona u terapiji održavanja (61). Neke studije navode da ukidanje kortikosteroida ima više štetnih posljedica, nego prednosti i da povećava rizik akutnog odbacivanja presatka,

pogotovo u pacijenata s transplantiranim bubregom koji zahtijevaju veće doze i dulju primjenu kortikosteroida, u usporedbi s primateljima drugih solidnih organa, zbog većeg rizika od odbacivanja presatka (1). Kortikosteroidi suprimiraju vezanje komplementa i protutijela, povećavaju ekspresiju IL-10 i smanjuju ekspresiju IL-2, IL-6 i interferona  $\gamma$  u T-limfocitima te tako postižu imunosupresivni učinak (61). Kortikosteroidi imaju dijabetogeni učinak jer povećavaju perifernu inzulinsku rezistenciju, smanjuju sintezu i izlučivanje inzulina iz gušterače, povećavaju glukoneogenezu u jetri, a pri visokim dozama uzrokuju i apoptozu beta stanica gušterače (13). Povezuju se s povećanjem adipoziteta i lipolize, što dovodi do povećanja koncentracije slobodnih masnih kiselina u krvi i inzulinske rezistencije. U kataboličkim uvjetima inhibiraju sintezu proteina i potiču njihovu razgradnju na aminokiseline u skeletnim mišićima, a uzrokuju i poremećaje u signalnom putu stanica što pridonosi inzulinskoj rezistenciji. Kortikosteroidi uzrokuju masnu promjenu jetre i smanjenu osjetljivost na inzulin što dovodi do povećanja glukoneogeneze i hiperglikemije. Proizvodnja osteokalcina u kostima ovisna je o inzulinu, osteokalcin ima važnu ulogu u procesu pregradnje kostiju i suprimira povećanje steatoze i adipoziteta, a kortikosteroidi inhibiraju te učinke. Šećerna bolest razvija se nakon više tjedana ili mjeseci primjene oralne terapije kortikosteroidima. Iako hiperglikemija može nastati ubrzo nakon intravenske primjene visoke doze metilprednizolona, najčešće je prolaznog karaktera, ali može ukazivati na mogućnost kasnijeg razvoja šećerne bolesti (60). Osim inzulinske rezistencije i NODAT-a, uzrokuju i hiperlipidemiju, hipertenziju, pretilost, osteoporozu te, poput CNI-a, povećavaju kardiovaskularni rizik (58). Učinak kortikosteroida na razvoj NODAT-a ovisan je o dozi i duljini primjene. Posttransplantacijska terapija kortikosteroidima povećava rizik za razvoj NODAT-a za 42 %. Imunosupresivne terapije održavanja koje ne sadrže kortikosteroide značajno smanjuju rizik za razvoj NODAT-a, ali već i smanjenje doze prednizolona na 5 mg dnevno ili manje značajno poboljšava toleranciju glukoze (13).

### **6.3. SIROLIMUS**

Sirolimus je mTOR inhibitor. Strukturno je sličan takrolimusu i veže se za istu ciljnu molekulu u stanici, ali ne djeluju kompetitivno, već sinergistički. Za razliku od

takrolimusa, koji inhibira kalcineurin, sirolimus stvara kompleks koji inhibira aktivaciju mTOR serin-treonin kinaze što dovodi do prekida u signalnom putu IL-2 receptora s posljedičnom inhibicijom citokinima posredovane proliferacije B i T limfocita. Sirolimus ima antiproliferativni učinak zbog kojeg se smatralo da bi mogao usporiti intersticijsku fibrozu i produljiti preživljenje transplantiranog organa, ali pokazalo se da sam ili u kombinaciji s kalcineurinskim inhibitorom nije produljio preživljenje presatka, ali je incidencija akutnog odbacivanja, nefrotoksičnosti, NODAT-a, dislipidemije i trombotske mikroangiopatije bila veća (58, 61). Kombinirana terapija sirolimusom i kalcineurinskim inhibitorom ima izraženiji dijabetogeni učinak i veći rizik za razvoj NODAT-a u odnosu na monoterapiju kalcineurinskim inhibitorom. Pacijenti koji su primali sirolimus i takrolimus imali su 1.9 puta veći rizik za razvoj NODAT-a u odnosu na pacijente koji su primali takrolimus i mikofenolat mofetil ili azatioprin što ukazuje da sirolimus neovisno o takrolimusu povećava rizik za razvoj NODAT-a (49). Iako točan mehanizam kojim mTOR inhibitori uzrokuju hiperglikemiju nije u potpunosti jasan, smatra se da povećavaju inzulinsku rezistenciju sekundarno zbog poremećaja u signalnom putu stanica, izravno djeluju na beta stanice gušterače i smanjuju izlučivanje inzulina te potiču glukoneogenezu u jetri (60). Neke studije su pokazale povezanost primjene sirolimusa i tromboze hepatalne vene u pacijenata s transplantiranom jetrom te se njegova primjena u toj skupini ne preporučuje. Danas se sirolimus sve manje koristi zbog većeg rizika za razvoj NODAT-a i veće incidencije akutnog odbacivanja presatka te je uglavnom lijek drugog izbora, prvenstveno za pacijente koji ne toleriraju terapiju kalcineurinskim inhibitorima (61).

#### **6.4. ANTIMETABOLITI**

Antimetaboliti, azatioprin i mikofenolat mofetil, inhibiraju sintezu purina i pirimidina. Inhibicijom inozin monofosfat dehidrogenaze sprječavaju nastanak gvanozin monofosfata koji je potreban za replikaciju stanica. Većina stanica može sintetizirati gvanozin monofosfat alternativnim putem, ali limfocitima nedostaje ključni enzim za taj proces pa je rezultat primjene antimetabolita inhibicija proliferacije B i T limfocita. Azatioprin i mikofenolat nemaju dijabetogeni učinak, a smatra se da mikofenolat mofetil smanjuje dijabetogeni učinak takrolimusa pa primjena antimetabolita

omogućuje korištenje manje doze drugih dijabetogenih immunosupresivnih lijekova. Antimetaboliti se najčešće koriste kao dio kombinirane terapije, uz kortikosteroide ili kalcineurinske inhibitore, kako bi se smanjila njihova doza, a time i nuspojave (13, 61).

## **6.5. BELATACEPT**

Belatacept je fuzijski protein koji se sastoji od modificirane izvanstanične domene CTLA-4 antigena (antigen 4 citotoksičnih T limfocita) i dijela Fc fragmenta imunoglobulina G1. Belatacept se veže za transmembranske glikoproteine CD80 i CD86 na antigen prezentirajućim stanicama te sprječava njihovo vezanje za CD28 glikoprotein na T limfocitima sprječavajući time CD28 posredovanu kostimulaciju i aktivaciju T limfocita. Studije na pacijentima s transplantiranim bubregom pokazuju da primjena belatacepta omogućuje bolju kontrolu krvnog tlaka, bolji lipidogram i manju incidenciju NODAT-a u usporedbi s kalcineurinskim inhibitorima, ali nema razlike u trogodišnjem preživljenju pacijenata i presatka. Potrebna su dodatna istraživanja i dulji period praćenja pacijenata kako bi se zaključilo smanjuju li te metaboličke prednosti belatacepta dugoročni kardiovaskularni rizik (58, 65). Belatacept nije odobren za primjenu nakon transplantacije jetre jer se pokazao manje učinkovitim u sprječavanju odbacivanja transplantirane jetre (66).

## **7. LIJEČENJE NOVONASTALE ŠEĆERNE BOLESTI NAKON TRANSPLANTACIJE ORGANA**

Temelj liječenja pacijenata s NODAT-om je individualni pristup i prilagođavanje terapije svakom pacijentu, ovisno o njegovim vrijednostima glukoze u krvi i karakteristikama samog pacijenta. Nema uobičajenog modela liječenja za NODAT, već se koriste smjernice za šećernu bolest tipa 2, uz eventualne prilagodbe zbog imunosupresivne terapije (1). Poput pacijenata sa šećernom bolešću tipa 2 u općoj populaciji, za pacijente s NODAT-om ciljne vrijednosti glukoze u plazmi natašte su  $< 6.1$  mmol/L, postprandijalne glukoze u plazmi nakon 2 sata  $< 7.8$  mmol/L i vrijednosti hemoglobina A1c  $< 6.5$  % (6). Potrebno je uzeti u obzir i prednosti i rizike postizanja ciljnih vrijednosti glikemije, a s obzirom na to da brojni pacijenti s transplantiranim organom imaju i druge komorbiditete, ciljne vrijednosti HbA1c između 7.5 % i 8 % mogu biti razumnije u odnosu na vrijednosti manje od 7 % u zdravih pojedinaca s očekivanim duljim trajanjem života (66). Rano prepoznavanje hiperglikemije i adekvatno liječenje nužni su kako bi se poboljšalo dugoročno preživljenje presađenog organa i pacijenta, kao i kvaliteta života. Osim ranog dijagnosticiranja NODAT-a, važno je i prepoznavanje posttransplantacijske hiperglikemije koja je posljedica postoperativnog stresa, boli i visokih doza imunosupresivnih lijekova. U tom slučaju prvi korak je prilagodba imunosupresivne terapije, odnosno smanjenje doze ili zamjena imunosupresiva s izraženijim dijabetogenim učinkom onima koji imaju manje izražen dijabetogeni učinak, ali potreban je i oprez zbog mogućnosti akutnog odbacivanja presatka što zahtijeva visoke doze imunosupresivnih lijekova i povećava rizik za razvoj NODAT-a, a gubitak presatka je značajno lošiji ishod za pacijenta u odnosu na razvoj NODAT-a koji se može držati pod kontrolom uz adekvatnu terapiju (13). Istraživanja su pokazala da pacijenti s nižim vrijednostima glukoze u krvi neposredno nakon transplantacije imaju manji rizik za nastanak infekcije, odbacivanja presatka, NODAT-a i ponovnu hospitalizaciju te manji morbiditet i mortalitet, ali hipoglikemija može biti ograničavajući čimbenik u postizanju navedenih prednosti (66). Cilj terapije je adekvatna kontrola glikemije kako bi se spriječio razvoj mikrovaskularnih i makrovaskularnih komplikacija šećerne bolesti koje negativno djeluju na funkciju presatka i preživljenje pacijenta. Prva linija u terapijskom pristupu je prilagodba imunosupresivne terapije, uz promijene životnih

navika, a ako se time ne postigne zadovoljavajuća kontrola glikemije, uvode se i oralni hipoglikemici ili inzulin. Izbor između inzulina i oralnih hipoglikemika ovisi o težini hiperglikemije. U razdoblju nakon transplantacije uobičajene su znatnije fluktuacije glikemije zbog različitog unosa nutrijenata i promjena doza imunosupresivnih lijekova. Intravenski inzulin je lijek prvog izbora u neposrednom posttransplantacijskom periodu jer se doza može precizno titrirati kako bi se postigle ciljne vrijednosti glukoze u plazmi i siguran je za primjenu dok funkcija transplantiranog organa nije u potpunosti uspostavljena. Oralni hipoglikemici su dobra terapijska opcija nakon otpuštanja iz bolnice, za pacijente kojima su tijekom hospitalizacije bile potrebne niske doze inzulina. Nema poznatih interakcija između imunosupresivnih lijekova i oralnih hipoglikemika (13). Nedostaju studije koje bi pokazale koji su oralni hipoglikemici najsigurniji i najučinkovitiji za pacijente s transplantiranim organom pa izbor ovisi o profilu nuspojava svakog pojedinog lijeka i potencijalnim interakcijama s ostalim lijekovima koje pacijent koristi. Pacijenti koji su prije transplantacije imali poznatu šećernu bolest, nakon otpusta iz bolnice ponovno koriste terapiju koji su koristili i prije transplantacije, ako je kontrola glikemije bila zadovoljavajuća te više nije prisutna hiperglikemija inducirana stresom i visokim dozama kortikosteroida, ali ako kontrola glikemije nije bila zadovoljavajuća prije transplantacije potrebna je korekcija terapije. Potrebno je uzeti u obzir i promjene u funkciji bubrega, pogotovo u pacijenata s transplantiranim bubregom, koje mogu utjecati na izbor lijeka. Pacijente koje nisu imali šećernu bolest prije transplantacije i kojima se vrijednosti glukoze vrate u normalnu nakon stresom inducirane hiperglikemije potrebno je educirati o riziku za razvoj NODAT-a i promjenama životnih navika koje mogu smanjiti taj rizik (66).

## **7.1. NEFARMAKOLOŠKE MJERE**

Nefarmakološke mjere, odnosno promjena životnih navika, prva su linija liječenja pacijenata s poremećenom tolerancijom glukoze i NODAT-om i smanjuju rizik za razvoj NODAT-a u pacijenata s povećanim rizikom. U provođenju nefarmakoloških mjera važnu ulogu ima edukacija pacijenata. Prehrana bogata omega-3 i omega-9 masnim kiselinama, složenim ugljikohidratima i vlaknima pokazuje povoljan učinak



na regulaciju glikemije. Prestanak pušenja, tjelovježba barem 150 minuta tjedno i redukcija tjelesne mase također pokazuju povoljan učinak. Pretilim pacijentima savjetuje se gubitak tjelesne mase od barem 7 % početne tjelesne mase. Tjelovježba usmjerena prema izgradnji mišićne mase i redukciji masnog tkiva potencijalno je učinkovitija u odnosu na samu redukciju tjelesne mase, ali potrebna su istraživanja kako bi se to dokazalo (38, 67). Studija na pacijentima s transplantiranim bubregom pokazala je važnost promjene životnih navika u prevenciji i liječenju NODAT-a, ali i ukazala na nedostatak istraživanja koja bi pokazala učinkovitost nefarmakoloških mjera u pacijenata s transplantiranim organom, a ne samo u općoj populaciji sa šećernom bolešću. Pacijenti su bili podijeljeni u dvije grupe, grupa 1 je imala intoleranciju glukoze ili NODAT i liječeni su intenzivnim promjenama životnih navika, uključujući savjete nutricionista, plan tjelovježbe i savjete o redukciji tjelesne mase, dok je grupa 2 imala normalnu toleranciju glukoze i dobili su samo letak o promjeni životnih navika. U grupi 1 došlo je do 15 %-tnog poboljšanja postprandijalne razine glukoze, za razliku od grupe 2 u kojoj je došlo do 12 %-tnog pogoršanja. U grupi 1 44 % pacijenata s intolerancijom glukoze razvilo je normalnu toleranciju glukoze, a samo 4 % je razvilo NODAT, 58 % pacijenata s NODAT-om iz grupe 1 pokazalo je poboljšanje, odnosno normalnu ili poremećenu toleranciju glukoze. U grupi 2 14 % pacijenata razvilo je intoleranciju glukoze, a 3 % NODAT. Nefarmakološkim mjerama se često ne daje dovoljno pozornosti i pacijentima se ne pruža adekvatna edukacija već se odmah propisuju hipoglikemijski lijekovi koji bi trebali biti druga linija terapije kada promjena životnih navika nije dovoljna za zadovoljavajuću kontrolu glikemije (68).

## **7.2. FARMAKOLOŠKE MJERE**

Farmakološke mjere su druga linija terapije za većinu pacijenata ako se promjenom životnih navika ne postignu ciljne vrijednosti hemoglobina A1c, a najčešće se započinje monoterapijom oralnim hipoglikemikom. Kombinirana terapija s dva ili više oralna hipoglikemika ili analogom glukagonu sličnog peptida 1 (GLP-1) uvodi se ako monoterapija nije dovoljna za postizanje zadovoljavajuće glikemije, a ako ni kombinirana terapija ne daje zadovoljavajuće rezultate, uvodi se inzulin. Metformin

je prvi oralni hipoglikemik koji se uvodi pacijentima sa šećernom bolešću tipa 2, ali zbog ograničenja u primjeni metformina u pacijenata s bubrežnom insuficijencijom, derivati sulfonilureje često se koriste kao inicijalna terapija, iako novije studije pokazuju da je metformin siguran i u pacijenata s kroničnom bubrežnom bolešću 3. stadija, što ga čini razumnim izborom za prvu liniju terapije i u pacijenata s NODAT-om. Osim derivata sulfonilureje i metformina, koriste se i inhibitori  $\alpha$ -glukozidaze, tiazolidindioni, glinidi, agonisti GLP-1 receptora, inhibitori dipeptidil peptidaze 4 (DPP-4) i inhibitori suprijenosnika natrija i glukoze 2 (SGLT-2). Izbor lijeka je individualan i prilagođen svakom pacijentu ovisno o njegovim komorbiditetima i primijenjenoj imunosupresivnoj terapiji (66).

**Metformin.** Metformin pripada u skupinu bigvanida. Zlatni je standard i prvi izbor u terapiji pacijenata sa šećernom bolešću tipa 2, a prvi je izbor i za pacijente s NODAT-om koji imaju glomerularnu filtraciju  $> 45$  ml/min. Metformin ne uzrokuje hipoglikemiju, a učinak ostvaruje povećanjem osjetljivosti na inzulin i smanjenjem glukoneogeneze u jetri. Ne ulazi u interakcije s imunosupresivnim lijekovima jer se ne metabolizira preko citokroma 3A4, ali najveći nedostatak mu je što se iz organizma odstranjuje bubrezima, a mnogi pacijenti nakon transplantacije imaju poremećenu funkciju bubrega te se njegova primjena u tom slučaju ne preporučuje zbog povećanog rizika od nastanka laktacidoze. FDA smjernice preporučuju da se metformin ne koristi u muškaraca s kreatininom u serumu  $\geq 1.5$  mg/dL i žena s kreatininom u serumu  $\geq 1.4$  mg/dL, ali studije na pacijentima s glomerularnom filtracijom (GFR) između 30 i 60 mL/min/1.73m<sup>2</sup>, koji su nastavili primati metformin, pokazale su da je laktacidoza u toj skupini izrazito rijetka (66, 69). Neke studije pokazuju da je primjena metformina u pacijenata s transplantiranim bubregom koji imaju procijenjenu glomerularnu filtraciju (eGFR)  $> 30$  mL/min/m<sup>2</sup> sigurna i učinkovita (70). Novije smjernice preporučuju primjenu metformina bez smanjenja doze do eGFR od 45 mL/min/m<sup>2</sup>, smanjenje doze na maksimalno 1000 mg dnevno uz eGFR između 44 i 30 mL/min/m<sup>2</sup> te prekidanje primjene uz eGFR  $< 30$  mL/min/m<sup>2</sup> ili u stanjima s hipoksijom ili akutnim smanjenjem funkcije bubrega, poput sepse, hipotenzije, primjene radioloških kontrasta ili drugih nefrotoksičnih lijekova (69). Metformin se često koristi kao terapija prvog izbora za pacijente kod kojih zbog primjene glukokortikoida dolazi do porasta tjelesne mase jer metformin dovodi do smanjenja tjelesne mase (1).

**Derivati sulfonilureje i glinidi.** Derivati sulfonilureje i glinidi povećavaju sekreciju inzulina iz beta stanica gušterače, ali s vremenom dolazi do iscrpljivanja gušterače i slabljenja njihovog učinka, a mogu uzrokovati i hipoglikemiju i porast tjelesne mase. Često se koriste u pacijenata s NODAT-om jer su to oralni hipoglikemici s najsnažnijim djelovanjem na smanjenje hemoglobina A1c. Giklazid, noviji derivat sulfonilureje s produljenim djelovanjem, može se sigurno koristiti i u pacijenata s kroničnom bubrežnom bolešću. Gliburid se treba izbjegavati pri eGFR < 60 mL/min/m<sup>2</sup>, a glimepirid se treba izbjegavati pri eGFR < 30 mL/min/m<sup>2</sup>, dok je pri eGFR < 60 mL/min/m<sup>2</sup> potreban dodatan oprez uz njegovu primjenu. Gliburid i glimepirid ulaze u interakciju s metabolizmom ciklosporina i dovode do značajnog povećanja njegove koncentracije. Nateglinid i repaglinid pripadaju u skupinu glinida i uzrokuju naglo i kratkotrajno povećanje sekrecije inzulina te se trebaju uzimati prije obroka. Nateglinid treba izbjegavati u pacijenata s eGFR < 60 mL/min/m<sup>2</sup> jer dolazi do nakupljanja njegovog aktivnog metabolita, dok je repaglinid siguran za primjenu u pacijenata s kroničnom bubrežnom bolešću i uspješno se koristi u pacijenata s NODAT-om i transplantiranim bubregom. Ciklosporin i itrakonazol mogu povećati koncentraciju repaglinida jer inhibiraju CYP3A4 enzim koji ga metabolizira, povećavajući time rizik za nastanak hipoglikemije, ali repaglinid ne povećava koncentraciju ciklosporina, takrolimusa i sirolimusa (66, 71).

**Inhibitori  $\alpha$ -glukozidaze.** Akarboza i miglitol usporavaju razgradnju oligosaharida u tankom crijevu te time usporavaju apsorpciju glukoze nakon obroka i ne uzrokuju hipoglikemiju. Njihovu primjenu treba izbjegavati u pacijenata s kreatininom iznad 2 mg/dL, a nedostaju i podaci o njihovoj upotrebi u pacijenata s transplantiranim solidnim organom (66).

**Tiazolidindioni.** Pioglitazon i rosiglitazon povećavaju osjetljivost na inzulin i ne uzrokuju hipoglikemiju. Njihova glavna prednost je metaboliziranje u jetri i mogućnost primjene u pacijenata s kroničnom bubrežnom bolešću bez prilagodbe doze, ali važna nuspojava je retencija tekućine koja može pogoršati zatajenje srca i limitirajući je čimbenik za njihovu upotrebu u pacijenata s teškom jetrenom i bubrežnom bolešću te je potreban dodatan oprez u pacijenata s oštećenom funkcijom presatka. Mogu uzrokovati i gubitak koštane mase i frakture te porast tjelesne mase. Pioglitazon i rosiglitazon uspješno su korišteni u pacijenata s transplantiranom jetrom i bubregom i ne utječu na metabolizam ciklosporina i takrolimusa (66, 72). U pacijenata s

transplantiranim srcem preporučuje se izbjegavanje tiazolidindiona zbog povećanog rizika za nastanak zatajenja srca i nedostatka studija koje bi dokazale njihovu sigurnost u toj skupini pacijenata (73).

**DPP-4 inhibitori.** DPP-4 inhibitori inhibiraju enzim dipeptidil peptidazu 4 i time sprječavaju razgradnju glukagonu sličnog peptida 1 (GLP-1) te posljedično povećavaju sekreciju inzulina i smanjuju sekreciju glukagona iz gušterače. Ne uzrokuju hipoglikemiju, ne dovode do porasta tjelesne mase i dobro se podnose. Sitagliptin, saksagliptin i alogliptin zahtijevaju smanjenje doze u pacijenata s kroničnom bubrežnom bolešću. Linagliptin ne zahtijeva smanjenje doze u pacijenata s kroničnom bubrežnom bolešću, a može se sigurno primjenjivati i u pacijenata s umjerenom jetrenom bolešću. Jedino je uz primjenu saksagliptina potrebna prilagodba doze ciklosporina i drugih lijekova koji inhibiraju CYP3A4, poput itrakonazola. Nekoliko studija pokazalo je učinkovitost i sigurnost primjene sitagliptina i linagliptina, bez učinka na serumske koncentracije ciklosporina, takrolimusa i sirolimusa u pacijenata s transplantiranim bubregom (66, 74). Vildagliptin i sitagliptin pokazali su se učinkovitim i sigurnim izborom u pacijenata s transplantiranim srcem ili bubregom, ali vildagliptin treba izbjegavati u pacijenata s oštećenom funkcijom jetre i kroničnom bubrežnom bolešću stadija IV i V, a doza sitagliptina treba biti prilagođena renalnoj insuficijenciji (6, 73).

**Agonisti GLP-1 receptora.** Agonisti GLP-1 receptora stimuliraju lučenje inzulina i smanjuju lučenje glukagona iz gušterače, usporavaju pražnjenje želuca i suprimiraju apetit potičući osjećaj sitosti. Dovode do gubitka tjelesne mase i ne uzrokuju hipoglikemiju. U tu skupinu pripadaju eksenatid, liraglutid, liksisenatid, albiglutid, semaglutid i dulaglutid. Primjenjuju se subkutano, a samo semaglutid ima oblik za peroralnu primjenu. Klirens eksenatida se smanjuje s opadanjem glomerularne filtracije, a zabilježeni su i slučajevi akutne ozljede bubrega povezani s upotrebom eksenatida te je njegovo korištenje kontraindicirano u pacijenata s  $GFR < 30$  mL/min/m<sup>2</sup>. Liraglutid se ne metabolizira u bubregu te nije potrebna prilagodba doze u pacijenata s oštećenom funkcijom bubrega, uključujući i pacijente s bubrežnom bolešću završnog stadija, iako je dostupno malo podataka o njegovoj primjeni u toj skupini pacijenata. Nije potrebna prilagodba doze pri pogoršanju bubrežne funkcije uz primjenu albiglutida i dulaglutida. Postoji malo podataka o primjeni GLP-1 analoga u pacijenata s transplantiranim organom, dosadašnje studije nisu pokazale neželjene

posljedice primjene liraglutida u pacijenata s transplantiranim bubregom i liraglutida i eksenatida u pacijenata s transplantiranom gušteračom (66, 75, 76).

**SGLT-2 inhibitori.** SGLT-2 inhibitori smanjuju reapsorpciju glukoze u proksimalnim tubulima bubrega te tako dovode do povećanja glukozurije i redukcije hemoglobina A1c za oko 0.8 %. Dovode do gubitka tjelesne mase i ne uzrokuju hipoglikemiju, a imaju i kardioprotektivno i renoprotektivno djelovanje, no povećavaju rizik za nastanak infekcija mokraćnog sustava i mogu uzrokovati volumnu depleciju. Kanagliflozin i empagliflozin treba ukinuti ako je eGFR < 45 mL/min/m<sup>2</sup>, a dapagliflozin ako je eGFR < 60 mL/min/m<sup>2</sup>, prvenstveno zbog smanjenja njihove učinkovitosti (66, 77). Farmakokinetička studija nije pokazala klinički značajne interakcije između kanagliflozina i ciklosporina, a studija na pacijentima s transplantiranim organom pokazala je značajno smanjenje tjelesne mase, BMI-a, sistoličkog i dijastoličkog tlaka te potrebne doze furosevida u pacijenata s transplantiranim srcem na terapiji empagliflozinom, bez zabilježenih značajnijih nuspojava (73). Studija na 24 pacijenta s transplantiranim bubregom i šećernom bolešću koji su u terapiji imali kanagliflozin pokazala je redukciju tjelesne mase, krvnog tlaka, razine HbA1c te smanjenje potrebe za upotrebom drugih oralnih hipoglikemika, bez pojave hipoglikemije ili drugih ozbiljnih nuspojava (78).

**Inzulin.** Oko 50 % pacijenata s NODAT-om zahtijeva terapiju inzulinom. Doza i vrsta inzulina određuje se individualno jer su potrebe za inzulinom ovisne o prehrani, fizičkoj aktivnosti, renalnoj funkciji i dozi imunosupresivnih lijekova (60). Bazalni inzulin može se dodati u terapiju pacijentima koji s dva ili više oralnih hipoglikemika nisu postigli zadovoljavajuću kontrolu glikemije, a ako ni to nije dovoljno, primjenjuje se terapija s bazalnim i bolus inzulinom. Svi oblici inzulina mogu se koristiti u pacijenata s transplantiranim organom i kroničnom bubrežnom bolešću ili disfunkcijom jetre bez smanjenja doze. Pacijenti s oštećenom bubrežnom funkcijom imaju veći rizik od nastanka hipoglikemije zbog posljedičnog produljenog poluživota inzulina. Studija na pacijentima s eGFR < 45 mL/min/m<sup>2</sup> pokazala je da su pacijenti koji su primali 0.25 jedinica/kg inzulina imali sličnu kontrolu glikemije, ali znatno manje hipoglikemija, u odnosu na pacijente koji su primali 0.5 jedinica/kg. Nužno je da pacijenti na terapiji inzulinom prate svoje vrijednosti glukoze u krvi i smanje dozu po potrebi kako bi izbjegli hipoglikemiju (66, 79).

Unatoč velikom broju hipoglikemika koji su dostupni za liječenje šećerne bolesti i brojnim studijama na pacijentima sa šećernom bolešću tipa 2, trenutno je dostupno vrlo malo objavljenih kliničkih podataka o njihovoj primjeni, učinkovitosti i sigurnosti u pacijenata s transplantiranim organom. Postoje dvojbe oko sigurnosti upotrebe starijih lijekova, poput metformina, derivata sulfonilureje i tiazolidindiona, ponajviše nakon transplantacije srca, dok malobrojni podaci o primjeni novijih lijekova, poput SGLT-2 inhibitora, GLP-1 agonista i DPP-4 inhibitora, sugeriraju da bi mogli imati povoljniji odnos rizika i prednosti u odnosu na starije lijekove, no potrebna su dodatna istraživanja o njihovoj učinkovitosti i sigurnosti u pacijenata s NODAT-om (73).

## 8. KLINIČKE IMPLIKACIJE NOVONASTALE ŠEĆERNE BOLESTI NAKON TRANSPLANTACIJE ORGANA

NODAT može uzrokovati komplikacije koje uzrokuje i šećerna bolest u općoj populaciji, poput dijabetičke nefropatije, neuropatije i retinopatije, ketoacidoze i epizoda hipoglikemije. Iako se te komplikacije pojavljuju i u pacijenata sa šećernom bolešću koji nemaju transplantiran organ, njihov nastanak je značajno ubrzan u pacijenata s NODAT-om, a na njihov razvoj utječe i vrsta transplantiranog organa, dob, pretilost, imunosupresivna terapija i drugi kardiovaskularni rizični čimbenici. Pacijenti s NODAT-om imaju veću incidenciju odbacivanja presatka, infekcija i kasnijih kardiovaskularnih incidenata što dovodi i do većeg mortaliteta. Studije pokazuju i da pacijenti s NODAT-om imaju veći mortalitet u odnosu na pacijente sa šećernom bolešću tipa 2 u općoj populaciji te da je razvoj dijabetičkih mikrovaskularnih komplikacija brži u pacijenata s NODAT-om, u odnosu na šećernu bolest tipa 2. Pacijenti s NODAT-om imaju i veću incidenciju odbacivanja presatka i posttransplantacijskog zatajenja bubrega, a studije na pacijentima s transplantiranim bubregom pokazuju da je preživljenje presatka u pacijenata koji nisu razvili NODAT oko 70 %, dok je u pacijenata s NODAT-om svega 48 %, kao i 2 do 3 puta veću učestalost neželjenih kardiovaskularnih događaja u pacijenata s NODAT-om u odnosu na ostale pacijente. NODAT može uzrokovati progresivno oštećenje bubrega, uključujući glomerularne, tubulointersticijske i vaskularne lezije te proteinuriju. Najraniji znak oštećenja bubrega vidljiv svjetlosnim mikroskopom je proširenje mezangija zbog povećanog nakupljanja matriksa, dok se u uznapredovalim slučajevima javlja i mezangijska skleroza. Iako su ti nalazi slični promjenama u bubrezima pacijenata sa šećernom bolešću tipa 2, u pacijenata s NODAT-om se češće pojavljuju i vaskularne i tubulointersticijske promjene koje su posljedica odbacivanja presatka, virusnih infekcija, nefrotoksičnosti imunosupresivnih lijekova, ali i kvalitete samog presatka (13, 60). Istraživanja na pacijentima s transplantiranim srcem, plućima i jetrom pokazuju veći mortalitet u pacijenata s NODAT-om u odnosu na one bez šećerne bolesti, kao i istraživanja na pacijentima s transplantiranim bubregom. Studija na pacijentima s transplantiranim srcem nije pokazala razlike u preživljenju pacijenata s NODAT-om i pacijenata koji imaju od prije poznatu šećernu bolest, za razliku od studija na pacijentima s transplantiranim bubregom (46, 80). Hiperinzulinemija, intolerancija glukoze i inzulinska rezistencija,

ali i hipertenzija i dislipidemija povećavaju rizik za nastanak kardiovaskularnih događaja te je, uz terapiju za NODAT, važno uvesti i antihipertenzivnu terapiju i kontrolu lipidograma kako bi se smanjio mortalitet pacijenata. Tiazidni diuretici i blokatori kalcijevih kanala pokazuju nefroprotektivan učinak u pacijenata s kalcineurinskim inhibitorima u terapiji, a statini smanjuju rizik za razvoj NODAT-a, inzulinsku rezistenciju i imaju protuupalni učinak, dok fluvastatin ima i nefroprotektivan učinak, za razliku od fibrata koji su nefrotoksični i smanjuju koncentraciju ciklosporina u pacijenata s transplantiranim srcem pa njihova upotreba zahtjeva dodatan oprez (1, 5).

## **8.1. UTJECAJ NA FUNKCIJU PRESATKA**

Pacijenti s transplantiranim bubregom koji su imali šećernu bolest prije transplantacije ili su razvili NODAT imaju značajno narušenu funkciju i preživljenje presatka te skraćeno trajanje života. Rana postoperativna hiperglikemija povezuje se s većim rizikom za akutno odbacivanje presatka u pacijenata koji nemaju od prije poznatu šećernu bolest te s većom učestalošću postoperativnih infekcija. Pokazalo se da pacijenti s transplantiranim bubregom i NODAT-om ranije razvijaju komplikacije šećerne bolesti, najčešće dijabetičku nefropatiju, koja negativno utječe na funkciju presatka (67). Mehanizam kojim NODAT utječe na funkciju i preživljenje presatka nije potpuno jasan, ali smatra se da povećava rizik za ponavljajuće infekcije i akutno odbacivanje, pogotovo uz smanjenje doze imunosupresivnih lijekova, primjerice takrolimusa, kako bi se smanjio rizik za razvoj NODAT-a, što negativno utječe na funkciju presatka (51). NODAT je česta komplikacija nakon transplantacije jetre, jedna četvrtina pacijenata razvije NODAT unutar 10 godina od transplantacije (52). Studija koja je uključila 778 pacijenata s transplantiranom jetrom, uz srednje vrijeme praćenja od 57 mjeseci, pokazala je negativan učinak NODAT-a na funkciju i preživljenje presatka. Pacijenti s NODAT-om imali su povećan rizik za gubitak presatka zbog kroničnog odbacivanja (4.2 %) ili tromboze hepatalne arterije (6.0 %), u odnosu na pacijente bez šećerne bolesti (kronično odbacivanje 1.3 %, tromboza hepatalne arterije 3.1 %), ali i u odnosu na pacijente s poznatom šećernom bolešću prije transplantacije (kronično odbacivanje 1.9 %, tromboza hepatalne arterije 0.6 %)



(81). Studije na pacijentima s transplantiranim srcem pokazuju veću incidenciju akutnog odbacivanja presatka, razvoja vaskulopatije presatka, koronarne arterijske bolesti i infekcija u pacijenata sa šećernom bolešću (67). Akutna infekcija citomegalovirusom i akutno odbacivanje presatka značajno su češći u pacijenata s transplantiranim plućima i NODAT-om, u odnosu na pacijente bez šećerne bolesti (82).

## 8.2. UTJECAJ NA DULJINU ŽIVOTA

Pacijenti s transplantiranim bubregom i NODAT-om imaju značajno skraćeno preživljenje u odnosu na pacijente koji nisu razvili NODAT, sa skraćanjem duljine života od prosječno 3 godine (5). Studija na pacijentima s transplantiranom jetrom također pokazuje veći mortalitet u pacijenata s NODAT-om, u odnosu na one s normoglikemijom ili šećernom bolešću poznatom prije transplantacije. Pacijenti s NODAT-om imali su značajno veću incidenciju smrti povezane s infekcijom (9.5 %), u odnosu na pacijente s od prije poznatom šećernom bolešću (5.0 %) ili normoglikemijom (4.4 %). Smrt zbog kroničnog odbacivanja presatka bila je značajno niža u skupini s normoglikemijom (0.4 %) u odnosu na pacijente s NODAT-om (1.4 %) ili s prethodnim dijabetesom (1.3 %). Desetogodišnje preživljenje pacijenata s normoglikemijom iznosilo je 78 %, pacijenata sa šećernom bolešću prije transplantacije 75 % i pacijenata s NODAT-om 69 %. Moguće objašnjenje za bolje preživljenje pacijenata s predtransplantacijskim dijabetesom je bolja kontrola glikemije zbog postojećeg znanja i iskustva, ali i manje agresivno liječenje pacijenata s NODAT-om (81). Neke studije na pacijentima s transplantiranim srcem pokazuju skraćeno preživljenje pacijenata sa šećernom bolešću u odnosu na one koji nemaju dijabetes, dok druge studije pokazuju slično preživljenje u obje skupine, što može biti posljedica bolje kontrole glikemije u nekim studijama (67). Postojanje komplikacija šećerne bolesti, poput cerebrovaskularnih incidenata, periferne vaskularne bolesti, zatajenja bubrega i pretilosti, dodatno smanjuje preživljenje pacijenata s transplantiranim srcem. Vrijeme preživljenja ne razlikuje se značajno u pacijenata koji nemaju šećernu bolest (10.1 godina) i onih koji imaju šećernu bolest bez razvijenih komplikacija (9.3 godine), ali s povećanjem broja komplikacija preživljenje se

značajno smanjuje te za pacijente s razvijenom jednom komplikacijom iznosi prosječno 6.7 godina, a za one s dvije ili više komplikacija svega 3.6 godina (83). Studija koja je obuhvatila više od 14000 pacijenata s transplantiranim srcem pokazala je da pacijenti s NODAT-om imaju lošije preživljenje u odnosu na pacijente koji nisu razvili NODAT (HR =1.127, P < 0.001), ali nije bilo značajne razlike u preživljenju pacijenata s predtransplantacijskom šećernom bolešću, u odnosu na one koji su razvili NODAT (46). Prosječno vrijeme preživljenja pacijenata s transplantiranim plućima iznosi 8.3 godine, uz značajne razlike ovisno o postojanju šećerne bolesti. Pacijenti koji su imali šećernu bolest prije transplantacije imaju kraće prosječno vrijeme preživljenja, svega 6.3 godine, u odnosu na pacijente koji prije transplantacije nisu imali šećernu bolest, njihovo prosječno vrijeme preživljenja iznosi 8.4 godine, dok razlika u preživljenju pacijenata s NODAT-om i onih koji nisu razvili šećernu bolest nije bila statistički značajna (8.4 u odnosu na 10.4 godine, P = 0.45). Najčešći uzroci smrt bili su akutno respiratorno zatajenje i sepsa te nije bilo značajne razlike u uzroku smrti između pacijenata bez šećerne bolesti, s NODAT-om ili šećernom bolešću prije transplantacije, a incidencija kroničnog odbacivanja presatka u vrijeme smrti bila je slična u sve tri skupine (20 %, 16 %, 17 %, P = 0.83) (80).

### **8.3. UTJECAJ NA KOMPLIKACIJE ŠEĆERNE BOLESTI**

Pacijenti s transplantiranim bubregom i NODAT-om brže razvijaju komplikacije šećerne bolesti, prosječno vrijeme potrebno za razvoj komplikacija je svega 500 dana. Najčešće komplikacije su dijabetička nefropatija koju razvije 31.3 % pacijenata, neurološke komplikacije razvije 16.2 % pacijenata, dok je rjeđa pojava dijabetičke retinopatije (8.3 %), ketoacidoze (8.1 %), hipoglikemije ili šoka (7.3 %), periferne vaskularne bolesti (4.1 %) i hiperosmolarnosti (3.2 %). Razvoj bubrežnih i neuroloških komplikacija može biti ubrzan i zbog primjene imunosupresivne terapije, a pokazalo se da važan utjecaj imaju i starija dob pacijenta, BMI, nebijela rasa, HCV infekcija, hipertenzija, primjena takrolimusa i produljeno vrijeme hladne ishemije bubrega (više od 30 sati). Studije pokazuju da je NODAT povezan i s povećanim rizikom za razvoj koronarne bolesti, periferne vaskularne bolesti i cerebrovaskularne bolesti (67). Dijabetička nefropatija u transplantiranom bubregu nastaje nakon

prosječno 5.9 godina u pacijenata s predtransplantacijskom šećernom bolešću ili NODAT-om. Istraživanje na pacijentima s transplantiranim bubregom koji su razvili dijabetičku nefropatiju pokazalo je da je 69.6 % pacijenata imalo šećernu bolest prije transplantacije, a preostalih 30.4 % je imalo NODAT. Vrijeme koje je proteklo od transplantacije do pojave dijabetičke nefropatije bilo je dulje u pacijenata s NODAT-om,  $9.93 \pm 3.07$  godina, u odnosu na pacijente s predtransplantacijskom šećernom bolešću,  $6.68 \pm 3.86$  godina, ali vrijeme trajanja šećerne bolesti do pojave histoloških znakova dijabetičke nefropatije bilo je slično u obje skupine,  $6.68 \pm 3.86$  i  $5.90 \pm 3.13$  godina (84). Patološke promjene u dijabetičkoj nefropatiji većinom su slične u transplantiranim i nativnim bubrezima, prve promjene su zadebljanje glomerularne bazalne membrane i bazalne membrane bubrežnih tubula, dok se ekspanzija mezangijskog matriksa javlja kasnije. Nakupljanje izvanstaničnog matriksa dovodi do nodularnih promjena mezangija koje postepeno dovode do kompresije glomerularnih kapilara s posljedičnom glomerularnom sklerozom i obliteracijom lumena kapilara, a istovremeno se razvija i hijalinoza aferentnih i eferentnih arteriola koja dovodi do kroničnih tubulointersticijskih promjena. Razlika između nativnog i transplantiranog bubrega je u pojavi vaskularnih i tubulointersticijskih promjena uzrokovanih akutnim odbacivanjem presatka, virusnim infekcijama i nefrotoksičnim učinkom kalcineurinskih inhibitora. Novije studije o razvoju dijabetičke nefropatije u nativnim bubrezima ukazuju na važnost podocita kao prvog mjesta oštećenja s kasnijom progresijom prema nodularnoj glomerularnoj sklerozi i intersticijskoj fibrozi. Hiperglikemija dovodi do aktivacije kostimulacijske molekule B7-1 u podocitima što dovodi do promjena u citoskeletu i adheziji podocita, a CTLA-4 protutijela sprječavaju te promijene. Belatacept je noviji imunosupresivni lijek koji se koristi u terapiji održavanja, a radi se o CTLA-4 protutijelima s visokim afinitetom za B7-1 pa postoji mogućnost da belatacept ima preventivni učinak na razvoj dijabetičke nefropatije nakon transplantacije bubrega, no potrebna su daljnja istraživanja i praćenje pacijenata kako bi se ta pretpostavka dokazala. Novije studije ukazuju i na važnost mTOR signalnog puta u podocitima u progresiji glomerularne bolesti pa upotreba mTOR inhibitora u imunosupresivnoj terapiji može imati potencijalnu ulogu u prevenciji dijabetičke nefropatije (51, 85, 86).

## 9. ZAKLJUČAK

Novonastala šećerna bolest nakon transplantacije organa složena je i multifaktorijalna komplikacija transplantacije organa, a mnogi pacijenti imaju već prisutne rizične čimbenike za njen razvoj i prije same transplantacije. Kronična izloženost imunosupresivnim lijekovima koji imaju dijabetogeni učinak jedan je od najvažnijih promjenjivih rizičnih čimbenika, ali potreban je oprez u slučaju promjene imunosupresivnog protokola kako ne bi došlo do odbacivanja presatka. NODAT povećava rizik za razvoj infekcija, odbacivanje presatka ili oštećenje njegove funkcije, dovodi do razvoja komplikacija šećerne bolesti koje smanjuju kvalitetu života pacijenata, te, uz hipertenziju i dislipidemiju koje su česti komorbiditeti, povećava rizik za nastanak neželjenih kardiovaskularnih događaja i značajno skraćuje preživljenje pacijenata. Unatoč brojnim istraživanjima o učinkovitosti i sigurnosti oralnih hipoglikemika u općoj populaciji sa šećernom bolešću tipa 2, takva istraživanja nedostaju u skupini pacijenata s NODAT-om te postoje dvojbe vezane uz njihovu učinkovitost, sigurnost i moguće interakcije s imunosupresivnim lijekovima. Potrebna su dodatna istraživanja o posljedicama NODAT-a na funkciju pojedinih vrsta transplantiranog organa, preživljenje pacijenata, ali i mogućnost prevencije i ranog otkrivanja bolesti kako bi se odgodio razvoj komplikacija te istraživanja o sigurnosti i prednostima pojedinih oralnih hipoglikemika u pacijenata s različitim transplantiranim organima, dok bi razvoj novih imunosupresivnih lijekova s minimalnim dijabetogenim učinkom mogao značajno smanjiti incidenciju NODAT-a te poboljšati kvalitetu života i preživljenje pacijenata.

## **10. ZAHVALE**

Zahvaljujem svom mentoru, doc. dr. sc. Tomislavu Bulumu, na povjerenju, posvećenom vremenu i stručnoj pomoći tijekom izrade ovog diplomskog rada. Posebno želim zahvaliti svojim roditeljima i bratu koji su vjerovali u mene i pružili mi bezuvjetnu podršku i strpljenje tijekom cijelog mog školovanja. Na kraju, želim zahvaliti svojim prijateljima i dečku na podršci, pomoći i savjetima te nezaboravnim trenucima koji su mi ovo vrijeme studiranja učinili ljepšim.

## 11. LITERATURA

1. Zielińska K, Kukulski L, Wróbel M, Przybyłowski P, Zielińska M, Strojek K. New Onset Diabetes After Transplantation (NODAT) — scientific data review. *Clin Diabetol* 2020;9(5):356-366. doi: 10.5603/DK.2020.0047
2. Lane JT, Dagogo-Jack S. Approach to the patient with new-onset diabetes after transplant (NODAT). *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(11):3289-97. doi: 10.1210/jc.2011-0657.
3. Nie H, Wang W, Zhao Y, Zhang X, Xiao Y, Zeng Q, Zhang C, Zhang L. New-Onset Diabetes After Renal Transplantation (NODAT): Is It a Risk Factor for Renal Cell Carcinoma or Renal Failure? *Ann Transplant*. 2019;24:62-69. doi: 10.12659/AOT.909099.
4. Chakkera HA, Weil EJ, Castro J, et al. Hyperglycemia during the immediate period after kidney transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009;4(4): 853–859, doi: 10.2215/CJN.05471008
5. Bulum T, Prkačin I, Duvnjak L. New-onset diabetes after kidney transplantation: diagnosis, risk factors, and management. *Acta Clinica Croatica (Suppl. 1)* 2021; 60: 86-95. doi: 10.20471/acc.2021.60.s1.13.
6. Pham PT, Pham PM, Pham SV, Pham PA, Pham PC. New onset diabetes after transplantation (NODAT): an overview. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy* 2011;4:175-86. doi: 10.2147/DMSO.S19027.
7. Johnston O, Rose CL, Webster AC, Gill JS. Sirolimus is associated with new-onset diabetes in kidney transplant recipients. *J Am Soc Nephrol* 2008;19:1411–1418. doi: 10.1681/ASN.2007111202.
8. Chakkera HA, Mandarino LJ. Calcineurin inhibition and new-onset diabetes mellitus after transplantation. *Transplantation*. 2013;95(5):647-52. doi: 10.1097/TP.0b013e31826e592e.
9. Soleimanpour SA, Crutchlow MF, Ferrari AM, et al. Calcineurin signaling regulates human islet beta-cell survival. *J Biol Chem* 2010;285:40050–40059. doi: 10.1074/jbc.M110.154955.
10. Tsang CK, Qi H, Liu LF, Zheng XF. Targeting mammalian target of rapamycin (mTOR) for health and diseases. *Drug Discov Today* 2007;12:112–124. doi: 10.1016/j.drudis.2006.12.008.

11. Yang SB, Lee HY, Young DM, et al. Rapamycin induces glucose intolerance in mice by reducing islet mass, insulin content, and insulin sensitivity. *J Mol Med (Berl)* 2012;90:575–585. doi: 10.1007/s00109-011-0834-3.
12. Huscher D, Thiele K, Gromnica-Ihle E, Hein G, Demary W, Dreher R. Dose-related patterns of glucocorticoid-induced side effects. *Ann Rheum Dis* 2009;68(7):1119-24. doi: 10.1136/ard.2008.092163.
13. Solhjoo M, Kumar SC. New Onset Diabetes After Transplant. 2023. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024.
14. Rodrigo E, Fernández-Fresnedo G, Valero R, Ruiz JC, Piñera C, Palomar R, González-Cotorruelo J, Gómez-Alamillo C, Arias M. New-onset diabetes after kidney transplantation: risk factors. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17(12 Suppl 3):S291-5. doi: 10.1681/ASN.2006080929.
15. Hjelmessaeth J, Hartmann A, Kofstad J, Egeland T, Stenstrøm J, Fauchald P. Tapering off prednisolone and cyclosporin the first year after renal transplantation: the effect on glucose tolerance. *Nephrol Dial Transplant*. 2001;16(4):829-35. doi: 10.1093/ndt/16.4.829.
16. Heit JJ, Apelqvist AA, Gu X, Winslow MM, Neilson JR, Crabtree GR, Kim SK. Calcineurin/NFAT signalling regulates pancreatic beta-cell growth and function. *Nature*. 2006;443(7109):345-9. doi: 10.1038/nature05097.
17. Pereira MJ, Palming J, Rizell M, Aureliano M, Carvalho E, Svensson MK, Eriksson JW. Cyclosporine A and tacrolimus reduce the amount of GLUT4 at the cell surface in human adipocytes: increased endocytosis as a potential mechanism for the diabetogenic effects of immunosuppressive agents. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(10):E1885-94. doi: 10.1210/jc.2014-1266.
18. Ye X, Kuo HT, Sampaio MS, Jiang Y, Bunnapradist S. Risk factors for development of new-onset diabetes mellitus after transplant in adult lung transplant recipients. *Clin Transplant*. 2011;25(6):885-91. doi: 10.1111/j.1399-0012.2010.01383.x.
19. Davidson J, Wilkinson A, Dantal J, Dotta F, Haller H, Hernández D, Kasiske BL, Kiberd B, Krentz A, Legendre C, Marchetti P, Markell M, van der Woude FJ, Wheeler DC; International Expert Panel. New-onset diabetes after transplantation: 2003 International consensus guidelines. Proceedings of an international expert panel meeting. Barcelona, Spain, 19 February 2003.

- Transplantation. 2003;75(10 Suppl):SS3-24. doi: 10.1097/01.TP.0000069952.49242.3E.
20. Ghisdal L, Van Laecke S, Abramowicz MJ, Vanholder R, Abramowicz D. New-onset diabetes after renal transplantation: risk assessment and management. *Diabetes Care*. 2012;35(1):181-8. doi: 10.2337/dc11-1230.
  21. Cosio FG, Pesavento TE, Osei K, Henry ML, Ferguson RM. Post-transplant diabetes mellitus: Increasing incidence in renal allograft recipients transplanted in recent years. *Kidney Int*. 2001;59(2):732-7. doi: 10.1046/j.1523-1755.2001.059002732.x.
  22. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2003;26 Suppl 1:S5-20. doi: 10.2337/diacare.26.2007.s5.
  23. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2010;33 Suppl 1(Suppl 1):S62-9. doi: 10.2337/dc10-S062.
  24. Winkelmayer WC, Chandraker A. Pottransplantation anemia: management and rationale. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008;3 Suppl 2(Suppl 2):S49-55. doi: 10.2215/CJN.03290807.
  25. Shabir S, Jham S, Harper L, Ball S, Borrowes R, Sharif A. Validity of glycated haemoglobin to diagnose new onset diabetes after transplantation. *Transpl Int*. 2013;26(3):315-21. doi: 10.1111/tri.12042.
  26. Zielińska K, Kukulski L, Wróbel M, Przybyłowski P, Zakliczyński M, Strojek K. Prevalence and Risk Factors of New-Onset Diabetes After Transplantation (NODAT). *Ann Transplant*. 2020;25:e926556. doi: 10.12659/AOT.926556.
  27. Bonato V, Barni R, Cataldo D, et al. Analysis of posttransplant diabetes mellitus prevalence in a population of kidney transplant recipients. *Transplant Proc*. 2008;40(6):1888–90. doi: 10.1016/j.transproceed.2008.05.045.
  28. Bayés B, Lauzurica R, Granada ML, Serra A, Bonet J, Fontseré N, et al. Adiponectin and risk of new-onset diabetes mellitus after kidney transplantation. *Transplantation*. 2004;78(1):26–30. doi:10.1097/01.TP.0000132561.48217.B1
  29. Roland M, Gatault P, Doute C, Büchler M, Al-Najjar A, Barbet C, Chatelet V, Marlière JF, Nivet H, Lebranchu Y, Halimi JM. Immunosuppressive



- medications, clinical and metabolic parameters in new-onset diabetes mellitus after kidney transplantation. *Transpl Int.* 2008;21(6):523-30. doi: 10.1111/j.1432-2277.2008.00640.x.
30. Prasad GV, Kim SJ, Huang M, Nash MM, Zalzman JS, Fenton SS, Cattran DC, Cole EH, Cardella CJ. Reduced incidence of new onset diabetes mellitus after renal transplantation with 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase inhibitors (statins). *Am J Transplant* 2004;4(11):1897-903. doi: 10.1046/j.1600-6143.2004.00598.x.
  31. Eckel RH. Mechanisms of the components of the metabolic syndrome that predispose to diabetes and atherosclerotic CVD. *Proc Nutrition Soc.* 2007;66(1):82–95. doi: 10.1017/S0029665107005320.
  32. Bayer ND, Cochetti PT, Kumar MSA, et al. Association of metabolic syndrome with development of new-onset diabetes after transplantation. *Transplantation.* 2010;90(8):861–6. doi: 10.1097/TP.0b013e3181f1543c.
  33. Roland M, Gatault P, Al-Naijjar A, et al. Early pulse pressure and lowgrade proteinuria as independent long-term risk factors for new-onset diabetes after kidney transplantation. *Am J Transplant.* 2008;8(8): 1719–28. doi: 10.1111/j.1600-6143.2008.02308.x.
  34. Van Laecke S, Van Biesen W, Verbeke F, De Bacquer D, Peeters P, Vanholder R. Posttransplantation hypomagnesemia and its relation with immunosuppression as predictors of new-onset diabetes after transplantation. *Am J Transplant.* 2009;9(9):2140–9. doi: 10.1111/j.1600-6143.2009.02752.x.
  35. Van Laecke S, Desideri F, Geerts A, et al. Hypomagnesaemia and the risk of new-onset diabetes after liver transplantation. *Liver Transpl.* 2010;16(11):1278–87. doi: 10.1002/lt.22146.
  36. Baid S, Cosimi AB, Farrell ML, et al. Posttransplant diabetes mellitus in liver transplant recipients: risk factors, temporal relationship with hepatitis C virus allograft hepatitis, and impact on mortality. *Transplantation.* 2001;72:1066–72. doi: 10.1097/00007890-200109270-00015.
  37. Goldmannova D, Karasek D, Krystynik O, Zadrzil J. New-onset diabetes mellitus after renal transplantation. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2016;160(2):195-200. doi: 10.5507/bp.2016.005.
  38. Hjelmesaeth J, Sagedal S, Hartmann A, Rollag H, Egenad T, Halgen M, Nordal KP, Jenssen T. Asymptomatic cytomegalovirus infection is associated with

- increased risk of new-onset diabetes mellitus and impaired insulin release after renal transplantation. *Diabetologia* 2004;47(9):1550-6. doi: 10.1007/s00125-004-1499-z.
39. Behzad E, Mohsen M, Mahmood S, Mehrdad E, Mehrdad T. The impact of cytomegalovirus infection on new onset diabetes mellitus after kidney transplantation: a review on current findings. *J Nephropathol* 2014;3(4):139-48. doi: 10.12860/jnp.2014.27.
40. Luan FL, Steffick DE, Ojo AO. New-onset diabetes mellitus in kidney transplant recipients discharged on steroid-free immunosuppression. *Transplantation* 2011;91(3):334-41. doi: 10.1097/TP.0b013e318203c25f.
41. Depczynski B, Daly B, Campbell LV, Chisholm DJ, Keogh A. Predicting occurrence of diabetes mellitus in recipients of heart transplants. *Diabetes Med.* 2000;17:15–9. doi: 10.1046/j.1464-5491.2000.00206.x.
42. Knight SR, Morris PJ. Steroid avoidance or withdrawal after renal transplantation increases the risk of acute rejection but decreases cardiovascular risk. A meta-analysis. *Transplantation* 2010;89(1):1-14. doi: 10.1097/TP.0b013e3181c518cc.
43. Heisel O, Heisel R, Balshaw R, Keown P. New onset diabetes mellitus in patients receiving calcineurin inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *Am J Transplant.* 2004;4(4):583–95. doi: 10.1046/j.1600-6143.2003.00372.x.
44. Bloom RD, Rao V, Weng F, Grossman RA, Cohen D, Mange KC. Association of hepatitis C with posttransplant diabetes in renal transplant patients on tacrolimus. *J Am Soc Nephrol.* 2002;13(5):1374–80. doi: 10.1097/01.asn.0000012382.97168.e0.
45. Muduma G, Saunders R, Odeyemi I, Pollock RF. Systematic Review and Meta-Analysis of Tacrolimus versus Ciclosporin as Primary Immunosuppression After Liver Transplant. *PLoS One.* 2016;11(11):e0160421. doi: 10.1371/journal.pone.0160421.
46. Wang R, Zhang Y, Fan J, Wang Z, Liu Y. Risk Factors for New-Onset Diabetes Mellitus After Heart Transplantation: A Nomogram Approach. *Transplant Proc.* 2022;54(3):762-768. doi: 10.1016/j.transproceed.2022.01.030.

47. Busque S, Cantarovich M, Mulgaonkar S, Gaston R, Gaber AO, Mayo PR, Ling S, Huizinga RB, Meier-Kriesche HU; PROMISE Investigators. The PROMISE study: a phase 2b multicenter study of voclosporin (ISA247) versus tacrolimus in de novo kidney transplantation. *Am J Transplant* 2011;11(12):2675-84. doi: 10.1111/j.1600-6143.2011.03763.x.
48. Flechner SM, Glyda M, Cockfield S, et al. The ORION study: comparison of two sirolimus-based regimens versus tacrolimus and mycophenolate mofetil in renal allograft recipients. *Am J Transplant*. 2011;11(8): 1633–1644, doi: 10.1111/j.1600-6143.2011.03573.x.
49. Johnston O, Rose CL, Webster AC, Gill JS. Sirolimus is associated with new-onset diabetes in kidney transplant recipients. *J Am Soc Nephrol*. 2008;19(7):1411–8. doi: 10.1681/ASN.2007111202.
50. Ye X, Kuo HT, Sampaio MS, Jiang Y, Reddy P, Bunnapradist S. Risk factors for development of new-onset diabetes mellitus in adult heart transplant recipients. *Transplantation*. 2010;89(12):1526-32. doi: 10.1097/TP.0b013e3181dd6bd9.
51. Peev V, Reiser J, Alachkar N. Diabetes mellitus in the transplanted kidney. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2014;5:141. doi: 10.3389/fendo.2014.00141.
52. Chin YH, Tan HQM, Ng CH, Tan DJH, Lin SY, Huang DQ, Khoo CM, Muthiah MD. A Time-Based Meta-Analysis on the Incidence of New Onset Diabetes after Liver Transplantation. *J Clin Med*. 2021;10(5):1045. doi: 10.3390/jcm10051045.
53. Guad RM, Taylor-Robinson AW, Wu YS, Gan SH, Zaharan NL, Basu RC, Liew CSL, Wan Md Adnan WAH. Clinical and genetic risk factors for new-onset diabetes mellitus after transplantation (NODAT) in major transplant centres in Malaysia. *BMC Nephrol*. 2020;21(1):388. doi: 10.1186/s12882-020-02052-9.
54. Dedinská I, Graňák K, Vnučák M, Skálová P, Kováčiková L, Laca L, Miklušica J, Prídavková D, Galajda P, Mokáň M. Role of sex in post-transplant diabetes mellitus development: Are men and women equal? *J Diabetes Complications*. 2019;33(4):315-322. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2018.12.017.
55. Martinez-Castelao A, Hernandez MD, Pascual J, et al. Detection and treatment of post kidney transplant hyperglycemia: a Spanish multicenter

- cross-sectional study. *Transplant Proc.* 2005;37(9):3813–6. doi: 10.1016/j.transproceed.2005.10.035.
56. Cheungpasitporn W, Thongprayoon C, Vijayvargiya P, Anthanont P, Erickson SB. The Risk for New-Onset Diabetes Mellitus after Kidney Transplantation in Patients with Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Can J Diabetes.* 2016;40(6):521-528. doi: 10.1016/j.jcjd.2016.03.001.
57. Lamb KE, Lodhi S, Meier-Kriesche HU. Long-term renal allograft survival in the United States: a critical reappraisal. *Am J Transplant.* 2011;11(3):450-62. doi: 10.1111/j.1600-6143.2010.03283.x.
58. Bamgbola O. Metabolic consequences of modern immunosuppressive agents in solid organ transplantation. *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2016;7(3):110-27. doi: 10.1177/2042018816641580.
59. Zsom, L., Wagner, L. and Fülöp, T. (2015) Minimization vs tailoring: Where do we stand with personalized immunosuppression during renal transplantation in 2015? *World J Transplant.* 2015;5(3):73–80. doi: 10.5500/wjt.v5.i3.73.
60. Ponticelli C, Favi E, Ferrareso M. New-Onset Diabetes after Kidney Transplantation. *Medicina (Kaunas).* 2021;57(3):250. doi: 10.3390/medicina57030250.
61. Di Maira T, Little EC, Berenguer M. Immunosuppression in liver transplant. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2020;46-47:101681. doi: 10.1016/j.bpg.2020.101681.
62. Noble J, Terrec F, Malvezzi P, Rostaing L. Adverse effects of immunosuppression after liver transplantation. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2021;54-55:101762. doi: 10.1016/j.bpg.2021.101762.
63. Nankivell BJ, P'Ng CH, O'Connell PJ, Chapman JR. Calcineurin Inhibitor Nephrotoxicity Through the Lens of Longitudinal Histology: Comparison of Cyclosporine and Tacrolimus Eras. *Transplantation.* 2016;100(8):1723-31. doi: 10.1097/TP.0000000000001243.
64. Braithwaite HE, Darley DR, Brett J, Day RO, Carland JE. Identifying the association between tacrolimus exposure and toxicity in heart and lung transplant recipients: A systematic review. *Transplant Rev (Orlando).* 2021;35(2):100610. doi: 10.1016/j.trre.2021.100610.

65. Masson P, Henderson L, Chapman JR, Craig JC, Webster AC. Belatacept for kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;2014(11):CD010699. doi: 10.1002/14651858.CD010699.pub2.
66. Wallia A, Illuri V, Molitch ME. Diabetes Care After Transplant: Definitions, Risk Factors, and Clinical Management. *Med Clin North Am.* 2016;100(3):535-50. doi: 10.1016/j.mcna.2016.01.005.
67. Galindo RJ, Wallia A. Hyperglycemia and Diabetes Mellitus Following Organ Transplantation. *Curr Diab Rep.* 2016;16(2):14. doi:10.1007/s11892-015-0707-1.
68. Sharif A, Moore R, Baboolal K. Influence of lifestyle modification in renal transplant recipients with postprandial hyperglycemia. *Transplantation.* 2008;85(3):353-8. doi: 10.1097/TP.0b013e3181605ebf.
69. Inzucchi SE, Lipska KJ, Mayo H, Bailey CJ, McGuire DK. Metformin in patients with type 2 diabetes and kidney disease: a systematic review. *JAMA.* 2014;312(24):2668-75. doi: 10.1001/jama.2014.15298.
70. Kurian B, Joshi R, Helmuth A. Effectiveness and long-term safety of thiazolidinediones and metformin in renal transplant recipients. *Endocr Pract.* 2008;14(8):979-84. doi: 10.4158/EP.14.8.979.
71. Türk T, Pietruck F, Dolff S, Kribben A, Janssen OE, Mann K, Philipp T, Heemann U, Witzke O. Repaglinide in the management of new-onset diabetes mellitus after renal transplantation. *Am J Transplant.* 2006;6(4):842-6. doi: 10.1111/j.1600-6143.2006.01250.x.
72. Baldwin D Jr, Duffin KE. Rosiglitazone treatment of diabetes mellitus after solid organ transplantation. *Transplantation.* 2004;77(7):1009-14. doi: 10.1097/01.tp.0000116393.98934.6f.
73. Cehic MG, Nundall N, Greenfield JR, Macdonald PS. Management Strategies for Posttransplant Diabetes Mellitus after Heart Transplantation: A Review. *J Transplant.* 2018;2018:1025893. doi: 10.1155/2018/1025893.
74. Scheen AJ. Pharmacokinetics of dipeptidylpeptidase-4 inhibitors. *Diabetes Obes Metab.* 2010;12(8):648-58. doi: 10.1111/j.1463-1326.2010.01212.x.
75. Cariou B, Bernard C, Cantarovich D. Liraglutide in whole-pancreas transplant patients with impaired glucose homeostasis: A case series. *Diabetes Metab.* 2015;41(3):252-7. doi: 10.1016/j.diabet.2014.10.004.

76. Nicole R. Pinelli, Anita Patel, Francine D. Salinitri; Coadministration of Liraglutide With Tacrolimus in Kidney Transplant Recipients: A Case Series. *Diabetes Care* 1 2013;36(10):e171–2. doi: 10.2337/dc13-1066.
77. Devineni D, Vaccaro N, Murphy J, Curtin C, Mamidi RN, Weiner S, Wang SS, Ariyawansa J, Stieltjes H, Wajs E, Di Prospero NA, Rothenberg P. Effects of rifampin, cyclosporine A, and probenecid on the pharmacokinetic profile of canagliflozin, a sodium glucose co-transporter 2 inhibitor, in healthy participants. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2015;53(2):115-28. doi: 10.5414/CP202158.
78. Shah M, Virani Z, Rajput P, Shah B. Efficacy and Safety of Canagliflozin in Kidney Transplant Patients. *Indian J Nephrol.* 2019;29(4):278-281. doi: 10.4103/ijn.IJN\_2\_18.
79. Baldwin D, Zander J, Munoz C, Raghu P, DeLange-Hudec S, Lee H, Emanuele MA, Glossop V, Smallwood K, Molitch M. A randomized trial of two weight-based doses of insulin glargine and glulisine in hospitalized subjects with type 2 diabetes and renal insufficiency. *Diabetes Care.* 2012;35(10):1970-4. doi: 10.2337/dc12-0578.
80. Riou M, Renaud-Picard B, Munch M, Lefebvre F, Baltzinger P, Porzio M, Hirschi S, Dégot T, Schuller A, Santelmo N, Reeb J, Olland A, Falcoz PE, Massard G, Kessler L, Kessler R. Organized Management of Diabetes Mellitus in Lung Transplantation: Study of Glycemic Control and Patient Survival in a Single Center. *Transplant Proc.* 2019;51(10):3375-3384. doi: 10.1016/j.transproceed.2019.07.019.
81. Moon JI, Barbeito R, Faradji RN, Gaynor JJ, Tzakis AG. Negative impact of new-onset diabetes mellitus on patient and graft survival after liver transplantation: Long-term follow up. *Transplantation.* 2006;82(12):1625-8. doi: 10.1097/01.tp.0000250361.60415.96.
82. Ollech JE, Kramer MR, Peled N, Ollech A, Amital A, Medalion B, Saute M, Shitrit D. Post-transplant diabetes mellitus in lung transplant recipients: incidence and risk factors. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2008;33(5):844-8. doi: 10.1016/j.ejcts.2008.01.050.
83. Russo MJ, Chen JM, Hong KN, Stewart AS, Ascheim DD, Argenziano M, Mancini DM, Oz MC, Naka Y; Columbia University Heart Transplant Outcomes Research Group. Survival after heart transplantation is not diminished among

recipients with uncomplicated diabetes mellitus: an analysis of the United Network of Organ Sharing database. *Circulation*. 2006;114(21):2280-7. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.615708.

84. Bhalla V, Nast CC, Stollenwerk N, Tran S, Barba L, Kamil ES, Danovitch G, Adler SG. Recurrent and de novo diabetic nephropathy in renal allografts. *Transplantation*. 2003;75(1):66-71. doi: 10.1097/00007890-200301150-00012.
85. Fiorina P, Vergani A, Bassi R, Niewczas MA, Altintas MM, Pezzolesi MG, D'Addio F, Chin M, Tezza S, Ben Nasr M, Mattinzoli D, Ikehata M, Corradi D, Schumacher V, Buvall L, Yu CC, Chang JM, La Rosa S, Finzi G, Solini A, Vincenti F, Rastaldi MP, Reiser J, Krolewski AS, Mundel PH, Sayegh MH. Role of podocyte B7-1 in diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2014;25(7):1415-29. doi: 10.1681/ASN.2013050518.
86. Gödel M, Hartleben B, Herbach N, Liu S, Zschiedrich S, Lu S, Debreczeni-Mór A, Lindenmeyer MT, Rastaldi MP, Hartleben G, Wiech T, Fornoni A, Nelson RG, Kretzler M, Wanke R, Pavenstädt H, Kerjaschki D, Cohen CD, Hall MN, Rüegg MA, Inoki K, Walz G, Huber TB. Role of mTOR in podocyte function and diabetic nephropathy in humans and mice. *J Clin Invest*. 2011;121(6):2197-209. doi: 10.1172/JCI44774.

## 12. ŽIVOTOPIS

### Osobni podaci:

Ime i prezime: Lucija Popović

Datum i mjesto rođenja: 19.01.1999., Zagreb, Republika Hrvatska

### Obrazovanje:

2018. - 2024. Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

2014. - 2018. XV. gimnazija u Zagrebu

2008. - 2012. Glazbena škola Jastrebarsko

2006. - 2014. Osnovna škola Ljubo Babić Jastrebarsko