

Cukrzyca u chorych po przeszczepieniu narządów

Diabetes in patients after organ transplantation

Ewa Kaszuba-Wojtachnio¹, Edward Franek^{1,2}, Marek Durlik^{2,3}, Andrzej Rydzewski^{2,4}

¹Klinika Chorób Wewnętrznych, Endokrynologii i Diabetologii Centralnego Szpitala Klinicznego MSWiA, Warszawa

²Zakład Badawczo-Lecznicy Endokrynologii Instytutu Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej Polskiej Akademii Nauk, Warszawa

³Klinika Chirurgii Gastroenterologicznej i Transplantologii Centralnego Szpitala Klinicznego MSWiA, Warszawa

⁴Klinika Chorób Wewnętrznych i Nefrologii Centralnego Szpitala Klinicznego MSWiA, Warszawa

Przegląd Gastroenterologiczny 2006; 1 (4): 179–183

Słowa kluczowe: cukrzyca, transplantacja, immunosupresja.

Key words: diabetes mellitus, transplantation, immunosuppression.

Adres do korespondencji: dr hab. med. Edward Franek, Klinika Chorób Wewnętrznych Endokrynologii i Diabetologii Centralnego Szpitala Klinicznego MSWiA, ul. Wołoska 137, 02-507 Warszawa, tel. +48 22 508 14 05, faks +48 22 508 14 00, e-mail: Edward.Franek@ckmswia.pl

Streszczenie

Cukrzyca po przeszczepieniu narządów stanowi istotny problem kliniczny. Jest ona czynnikiem ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych, pogarsza funkcję i skraca przeżycie przeszczepu. Cukrzycę u chorych po przeszczepieniu narządów można podzielić na cukrzycę pretransplantacyjną (będącą często przyczyną przeszczepienia narządu) oraz potransplantacyjną. Szczególną rolę w rozwoju cukrzycy potransplantacyjnej przypisuje się glikokortykosteroidom, dlatego w obecnych schematach immunosupresji dąży się do stosowania jak najmniejszych dawek tych leków oraz próbuje się zastąpić je innymi lekami. Leczenie cukrzycy u chorych po przeszczepieniu narządów (poza ew. leczeniem przyczynowym) nie odbiega w sposób zasadniczy od leczenia innych typów cukrzycy.

Wstęp

Cukrzyca stanowi istotny problem u chorych po przeszczepieniu narządów. Z punktu widzenia etiologii można podzielić ją na cukrzycę występującą przed przeszczepieniem (pretransplantacyjną) oraz występującą *de novo* po przeszczepieniu (potransplantacyjną). Etiologię obu rodzajów cukrzycy przedstawiono w tab. I.

Rozpoznanie cukrzycy po przeszczepie jest zgodne z zasadami rozpoznawania innych typów zaburzeń węglowodanowych [1]. Na podstawie kryteriów WHO z 1999 r. należą do nich:

- 2-krotne stwierdzenie glikemii przygodnej ≥ 200 mg/dl lub jednorazowe przy współistnieniu typowych objawów cukrzycy,

Abstract

Diabetes mellitus is a serious problem in patients after organ transplantation. It is an important risk factor of cardiovascular diseases, impairs graft function and shortens its survival. Diabetes mellitus after organ transplantation can be classified as pretransplant (being often the reason for transplantation) and posttransplant diabetes. Corticosteroids play an important role in development of the latter; therefore the lowest effective doses of them or alternative immunosuppressive drugs should be recommended. Patients with diabetes mellitus after transplantation should be treated according to general rules of treatment of this disease.

- glikemia na czczo ≥ 126 mg/dl (stwierdzona 2-krotnie),
- glikemia ≥ 200 mg/dl w 2. godz. po doustnym podaniu 75 g glukozy.

Rozpoznając cukrzycę po transplantacji, nie bierze się pod uwagę cukromoczu, ponieważ może on występować nawet przy prawidłowej glikemii w surowicy. Przyczyną tego jest najczęściej tubulopatia, będąca wynikiem toksyczności inhibitorów kalcyneuryny stosowanych w leczeniu immunosupresyjnym.

Wpływ hiperglikemii na przeszczep. Hiperglikemia występująca we wczesnym okresie po przeszczepieniu wpływa niekorzystnie na graft i może odgrywać rolę w rozwoju procesu ostrego odrzucania. Stwierdzono, że jedynie u 11% osób z prawidłową glikemią obserwuje się

Tabela I. Przyczyny cukrzycy występującej u chorych po przeszczepieniu narządów**Table I.** Causes of diabetes in patients after organ transplantation

Cukrzyca pretransplantacyjna	Cukrzyca potransplantacyjna <i>de novo</i>
cukrzyca typu 1	polekowa (immunosupresja)
cukrzyca typu 2	inicjowana infekcją wirusową (HCV, CMV)
cukrzyca typu innego	

ostre odrzucanie, podczas gdy w grupie z wczesną hiperglikemią jego częstość wynosi 58% [2]. Ekspozycja tkanek na hiperglikemię w czasie ich niedokrwienia nasila reakcję zapalną, zwiększa ekspresję alloantygenów, aktywuje komórki śródbłonna oraz nasila migrację i adhezję leukocytów. Wyrazem tego jest wzrost stężenia krążących mediatorów zapalenia, takich jak np. interleukina-1 i TNF- α . Może to prowadzić do aktywacji procesu odrzucania. Hiperglikemia nasila także nefrotoksyczne działanie cyklosporyny (CyA) poprzez wzrost apoptozy komórek, a także wzrost syntezy cytokin prozapalnych, promujących włóknienie [2]. Cyklosporyna z kolei nasila wychwyt glukozy przez komórki cewek nerkowych, co może powodować powstanie zamkniętego koła sprzężeń zwrotnych, potęgującego włóknienie graftu [3].

Poza opisanym wyżej niekorzystnym wpływem na przeszczepiony narząd zarówno cukrzyca pre-, jak i potransplantacyjna stanowi czynnik ryzyka rozwoju chorób sercowo-naczyniowych [4], które są główną przyczyną skrócenia przeżycia u biorców alloprzeszczepów. Obserwuje się także większą częstość powikłań infekcyjnych, co przy obniżonej ze względu na immunosupresję odporności może mieć duże znaczenie [5].

Cukrzyca pretransplantacyjna

Cukrzyca występująca przed zabiegiem przeszczepienia może być skutkiem bezwzględnego (cukrzyca typu 1 o podłożu autoimmunologicznym, cukrzyca związana uszkodzeniem trzustki jako narządu), jak również względnego niedoboru insuliny (cukrzyca typu 2, cukrzyca wtórna do patologii innych narządów biorących udział w gospodarce węglowodanowej), choć należy zaznaczyć, że w ostatnim czasie taki podział coraz bardziej traci na znaczeniu.

Niezależne od etiologii, w zależności od predyspozycji genetycznej, czasu trwania cukrzycy oraz stopnia kontroli metabolicznej, może dochodzić do rozwoju powikłań o charakterze mikro- i makroangiopatii. Jednym z tych powikłań jest schyłkowa niewydolność nerek. Obecnie najważniejszą jej przyczyną w Polsce jest cukrzyca [6]. Coraz częściej zatem spotykamy się z chorymi na cukrzycę po przeszczepieniu nerki.

Jednak dzięki przeszczepieniu narządów można nie tylko leczyć przewlekłe powikłania cukrzycy. Może być ono także leczeniem przyczynowym samej choroby, polegającym na przeszczepieniu:

- samej trzustki (PTA – *pancreas transplant alone*),
- trzustki jednocześnie z nerką (SPK – *simultaneous pancreas-kidney transplantation*)
- trzustki po zabiegu wcześniejszego przeszczepienia nerki (PAK – *pancreas after kidney*)
- wysp trzustkowych (ITA – *islets trasplant alone*, IAK – *islets after kidney*).

Wskazaniem do transplantacji trzustki i wysp trzustkowych są przede wszystkim cukrzyca typu 1 oraz cukrzyca u chorych po pankreatektomii, odporne na leczenie innymi metodami, a w szczególności przebiegające z ciężkimi, niebezpiecznymi dla życia hipoglikemiami. Ostatnio pojawiają się doniesienia, że może być to także skuteczny sposób leczenia u chorych z typem 2 cukrzycy [7].

Po udanej transplantacji trzustki jako całego narządu chorzy są wolni zarówno od hipo-, jak i hiperglikemii. Problemem jest jednak wczesne rozpoznanie procesu odrzucania, co wynika z braku dobrych markerów laboratoryjnych toczącego się procesu. Dlatego chorzy po PTA lub ITA wymagają stałej samokontroli, aby uchwycić pojawiającą się nawet nieznaczną hiperglikemię, co może umożliwić szybkie wdrożenie bardziej zaawansowanych metod diagnostycznych i ewentualnej intensyfikacji immunosupresji. Przy przeszczepie typu SPK, PAK lub IAK stwierdzenie wzrostu stężenia kreatyniny może być zwiastunem reakcji odrzucania graftu, która dotyczy wówczas zarówno nerki, jak i trzustki. Intensyfikacja immunosupresji może być wtedy szybciej wprowadzona i łatwiej monitorowana.

Przy przeszczepie samych wysp trzustkowych efekt kliniczny bywa mniej spektakularny i zależy od liczby przeszczepionych wysp. Należy jednak powiedzieć, że po wprowadzeniu tzw. protokołu z Edmonton [8] rezultaty przeszczepienia wysp trzustkowych znacznie się poprawiły, bowiem prawie 70% chorych nie wymaga leczenia insuliną w rok po przeszczepie [9]. W razie niepełnego efektu chorzy wymagają dodatkowego leczenia hipoglikemizującego, ale kontrola cukrzycy znacznie się

poprawia, zawsze możliwa jest redukcja dawki insuliny i ustępują epizody ciężkich hipoglikemii. Przeszczep wysp trzustkowych jako zabieg jest obciążony mniejszą liczbą powikłań i jest prostszy technicznie w porównaniu z przeszczepieniem trzustki jako narządu. Może też być wielokrotnie powtarzany. Poza poprawą jakości życia pacjentów i zredukowaniem właściwie do zera ryzyka niebezpiecznych dla życia hipoglikemii i neuroglikopenii utrzymanie normoglikemii chroni także przed progresją późnych powikłań cukrzycy, a nawet redukuje nasilenie już obecnych objawów [9–11].

Cukrzyca, a nawet stany przedcukrzycowe (nieprawidłowa tolerancja glukozy i nieprawidłowa glikemia na czczo) stanowią dodatkowy problem w okresie okołoperacyjnym. Cukrzyca wymaga zawsze wdrożenia dożylniej insulinoterapii, ścisłej kontroli i aktywnej reakcji na wahania glikemii, które (zwłaszcza gdy zachodzi konieczność podawania dużych dawek steroidów czy amin presyjnych, powodujących znaczną hiperglikemię i insulinooporność) mogą być trudne do utrzymania w zalecanych granicach (poniżej 140 mg%). Kontynuacja insulinoterapii za pomocą wielokrotnych wstrzyknięć, z częstą kontrolą glikemii, powinna być prowadzona aż do czasu całkowitego zagojenia rany. Potem można ewentualnie, w zależności od rodzaju przeszczepu i glikemii, przejść do stosowania doustnych leków przeciwcukrzycowych lub nawet samego leczenia żywieniowego.

Cukrzyca jest także przyczyną częstszych infekcji w okresie okołozabiegowym, ujawniania się i nasilenia powikłań naczyniowych oraz przedłużającego się gojenia ran pooperacyjnych z tendencją do ich zakażenia. Obecność przewlekłych powikłań cukrzycy może być przeciwwskazaniem do zabiegu przeszczepienia, jak np. transplantacji serca w przypadku współistniejącej zaawansowanej przewlekłej choroby nerek, ze względu na konieczność stosowania dużych dawek nefrotoksycznych inhibitorów kalcyneuryny.

Cukrzyca potransplantacyjna

Cukrzyca potransplantacyjna (*de novo*) po raz pierwszy została opisana przez Starzla w 1964 r. [12]. W tym czasie obserwowano ją u 40–60% chorych po przeszczepieniu narządu. Spowodowane to było w głównej mierze stosowaniem dużych dawek glikokortykosteroidów. Po wprowadzeniu nowych leków immunosupresyjnych, szczególnie cyklosporyny, które pozwoliły na zmniejszenie intensywności steroidoterapii, częstość tego powikłania znacznie spadła [13]. Obecnie przy zastosowaniu schematów immunosupresji opartych na krótkotrwałym stosowaniu steroidów i długoterminowej immunosupresji z użyciem małych dawek takro-

limusu zapadalność na cukrzycę potransplantacyjną wynosi 0–5%, jednak tam, gdzie takrolimus musi być stosowany w dużych dawkach, może sięgać kilkudziesięciu procent [14]. Do znanych od dawna czynników predysponujących do rozwoju cukrzycy po przeszczepie należą [15, 16]:

- wiek powyżej 40 lat,
- płeć męska,
- przynależność do grup etnicznych (Afroamerykanie i Latynosi),
- otyłość,
- obciążający wywiad rodzinny w kierunku cukrzycy,
- genotyp B27, A26,
- wielkość dawki steroidów,
- wczesna hiperglikemia (4.–7. doba) po przeszczepie.

Do czynników zwiększających ryzyko wystąpienia cukrzycy potransplantacyjnej należą także obecność przed przeszczepieniem nietolerancji glukozy, insulinooporności, hipertrójglicydemii, podwyższonych wartości ciśnienia tętniczego. Ważnym czynnikiem etiopatogenetycznym jest współistniejąca infekcja HCV, która wywołuje hiperglikemię poprzez zmniejszenie wydzielania insuliny, bezpośrednio uszkadzając komórki β wysp, a także w wyniku wątrobowego zaburzenia metabolizmu węglowodanów i rozwoju insulinooporności w uszkodzonej wątrobie [17]. Nie mniej ważną rolę w ujawnieniu hiperglikemii odgrywa cytomegalowirus, który bezpośrednio uszkadza komórki β poprzez wydzielanie cytokin prozapalnych i nasilenie apoptozy, doprowadzając w efekcie do zmniejszenia stężenia insuliny w surowicy [18, 19].

Kolejnym czynnikiem ryzyka może być palenie tytoniu [20]. Trwają próby określenia genetycznych czynników ryzyka cukrzycy potransplantacyjnej (HLA, polimorfizmy niektórych genów, np. VDR), jednak na ostateczne wnioski jest jeszcze za wcześnie.

Bardzo ważną rolę w rozwoju cukrzycy potransplantacyjnej odgrywa toksyczny wpływ leków immunosupresyjnych. Od dawna znany jest diabetogenny wpływ steroidów, który zależy od wielkości dawki i czasu ich podawania. Szczególna predyspozycja występuje u osób starszych w okresie pierwszego roku po przeszczepie. Mechanizm rozwoju cukrzycy polega na zmniejszeniu zależnego od insuliny wychwytu glukozy przez tkanki obwodowe, w szczególności mięśnie szkieletowe, do którego dochodzi w wyniku zmniejszenia liczby i powinowactwa receptorów insuliny z jednoczesnym osłabieniem wewnątrzkomórkowego efektu działania insuliny. Dochodzi do wzrostu lipolizy w tkance tłuszczowej z wydzielaniem wolnych kwasów tłuszczowych i glicerolu oraz proteolizy w mięśniach szkieletowych z uwalnianiem aminokwasów, które stanowią substrat do we-

wnętrzwątrobowej produkcji glukozy w procesie glukoneogenezy. Dodatkowo osłabieniu ulega aktywność syntetazy glikogenu, upośledzony jest wewnątrzkomórkowy transport glukozy i wydzielanie insuliny przez komórki β pod wpływem glukozy. Glikokortykosteroidy wykazują także efekt przyzwalający dla pobudzającego działania adrenaliny i glukagonu na proces glukoneogenezy [16, 21].

Wprowadzenie innych leków immunosupresyjnych, które pozwoliło na redukcję dawki steroidów, pozwoliło zmniejszyć częstość cukrzycy potransplantacyjnej. Do tych leków należy m.in. cyklosporyna A [22]. Lek ten ma jednak bezpośredni uszkadzający wpływ na komórki β , w wyniku którego dochodzi do zahamowania syntezy oraz sekrecji insuliny zależnej od glukozy. Takrolimus, drugi obok cyklosporyny inhibitor kalcyneuryny, cechuje się silniejszym niż ona efektem diabetogennym. Polega on na odwracalnym hamowaniu genu transkrypcyjnego dla insuliny, co prowadzi do obniżenia stężenia mRNA i w konsekwencji zmniejszenia syntezy i sekrecji insuliny. Diabetogenny wpływ leku ściśle wiąże się z wielkością dawki, szczególnie toksyczne są dawki takrolimusu przekraczające 0,2 mg/kg/dobę. Efekt działania takrolimusu jest odwracalny i po zmianie leczenia (nawet na cyklosporynę) lub redukcji dawki (0,15–0,2 mg/kg/dobę) poprawia się tolerancja glukozy oraz stężenie C-peptydu [23]. Mimo diabetogennego wpływu takrolimus jest obecnie ważnym lekiem w schematach immunosupresji, a przy monitorowaniu stężenia we krwi i odpowiednim jego utrzymywaniu częstość nowych przypadków cukrzycy potransplantacyjnej nie jest wysoka i w większości grup chorych wynosi ok. 5% [24]. Jednak po przeszczepieniu wątroby częstość ta jest większa i może przekraczać 30% [14].

Kolejnym lekiem stosowanym w immunosupresji jest mykofenolan mofetilu. Długotrwała ekspozycja na ten lek może powodować uszkodzenie funkcji komórki β *in vitro*, jednak klinicznie u chorych po przeszczepieniu narządów jego diabetogenny wpływ wydaje się niewielki [25], choć wykazany w niektórych pracach. Stwierdzono np., że częstość cukrzycy potransplantacyjnej jest nieco większa u chorych leczonych kombinacją Tac/MMF w porównaniu z Tac/indukcja basiliximabem (7,1 vs 1,4%) [26].

Sirolimus (rapamycyna) w dawkach leczniczych cechuje się istotnie mniejszym wpływem diabetogennym niż cyklosporyna i takrolimus. Przy stosowaniu tego leku nie stwierdzono istotnych zaburzeń gospodarki węglowodanowej. Wynika to najprawdopodobniej z innego mechanizmu działania. Sirolimus jest bowiem inhibitorem białka mTOR, jednego z przekaźników wewnątrzkomórkowych regulujących cykl komórkowy [27].

Jednakże w ostatnio opublikowanym badaniu stwierdzono większą częstość występowania cukrzycy transplantacyjnej u chorych leczonych kombinacją CyA i SRL (31,6%) w porównaniu z chorymi leczonych samą cyklosporyną (10,4%). Jak się zatem wydaje, sirolimus może zwiększać diabetogenne działanie CyA [28].

Leczenie cukrzycy po przeszczepieniu narządów

Leczenie polega na skutecznej normalizacji glikemii, właściwej kontroli ciśnienia tętniczego i gospodarki lipidowej, co poprawia przeżycie biorców przeszczepów oraz przeszczepionego narządu. W leczeniu hiperglikemii stosuje się dietę z ograniczeniem węglowodanów prostych i tłuszczów zwierzęcych, prowadzącą do redukcji lub normalizacji masy ciała, wysiłek fizyczny, modyfikację immunosupresji obejmującą redukcję dawki steroidów, zastąpienie bardziej diabetogennego takrolimusu cyklosporyną A [29] lub zmianę inhibitorów kalcyneuryny na inne leki.

Z leków hipoglikemizujących stosuje się przede wszystkim insulinę, ale dopuszcza się też podawanie doustnych leków przeciwcukrzycowych, uwzględniając przeciwwskazania do ich stosowania. Jak się wydaje, szczególnie efektywny może być u tych chorych rosiglitazon [30]. Leczenie powinno być prowadzone przez wielodyscyplinarny zespół z udziałem transplantologa, diabetologa, dietetyka, pielęgniarki edukacyjnej. Często konieczne jest włączenie w proces leczenia rodziny pacjenta.

Piśmiennictwo

1. Raport of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2000; 23 (suppl.1): 4-8.
2. Thomas MC, Mathew TH, Russ GR. Glycaemic control and graft loss following renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 1978-82.
3. Qiu J, Tu Z, Zhang L i wsp. Interference of cyclosporine on glucose metabolism: potential role in chronic transplanted kidney fibrosis. *Transplant Proc* 2006; 38: 2065-8.
4. Ducloux D, Kazory A, Chalopin JM. Posttransplant diabetes mellitus and atherosclerotic events in renal transplant recipients: a prospective study. *Transplantation* 2005; 79: 438-43.
5. Saleem TF, Cunningham TE, Hollenbeak CS i wsp. Development of diabetes mellitus post renal transplantation is associated with poor short-term clinical outcomes. *Transplant Proc* 2003; 35: 2916-8.
6. Puka J, Rutkowski B, Lichodziejewska-Niemierko M i wsp. Raport o stanie leczenia nerkozastępczego w Polsce – 2005. *Masmedia*, Gdańsk 2006.
7. Nath DS, Gruessner AC, Kandaswamy R i wsp. Outcomes of pancreas transplants for patients with type 2 diabetes mellitus. *Clin Transplant* 2005; 19: 792-7.
8. Shapiro AM, Lakey JR, Ryan EA i wsp. Islet transplantation in seven patients with type I diabetes mellitus using a glucocorticoid-free regimen. *N Engl J Med* 2000; 343: 230-8.

9. Ryan EA, Patti BW, Senior PA i wsp. Five-year follow-up after clinical islet transplantation. *Diabetes* 2005; 54: 2060-9.
10. Ryan EA, Lakey JR, Paty BW i wsp. Successful islet transplantation: continued insulin reserve provides long-term glycemic control. *Diabetes* 2002; 51: 2148-57.
11. Lee TC, Barshes NR, O'Mahony CA i wsp. The effect of pancreatic islet transplantation on progression of diabetic retinopathy and neuropathy. *Transplant Proc* 2005; 37: 2263-5.
12. Starzl TD, Marchiowo TL, Rifkind D. Factors in successful renal transplantation. *Surgery* 1964; 56: 293-6.
13. Rao M, Jakob CK, Shastry JC. Post renal transplant diabetes mellitus: a retrospective study. *Nephrol Dial Transplant Proc* 1992; 7: 1039-42.
14. Driscoll CJ, Cashion AK, Hathaway DK i wsp. Posttransplant diabetes mellitus in liver transplant recipients. *Prog Transplant* 2006; 16: 110-6.
15. Hjelmesaeth J, Hartmann A, Kofstad J. Glucose intolerance after renal transplantation depends upon prednisolone dose and recipient age. *Transplantation* 1997; 64: 979-83.
16. Wyzgał J, Pączek L i wsp. Cukrzyca u chorych po przeszczepieniu nerki. W: Franek E, Kokot F (red.). *Nefrodiabetologia*. Via Medica, Gdańsk 2003.
17. Fabrizi F, Martin P, Dixit V i wsp. Post-transplant diabetes mellitus and HCV seropositive status after renal transplantation: metaanalysis of clinical studies. *Am J Transplant* 2005; 5: 2433-40.
18. Hjelmesaeth J, Muller F, Jenssen T i wsp. Is there a link between cytomegalovirus infection and new-onset posttransplant diabetes mellitus? Potential mechanisms of virus induced beta-cell damage. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 2311-5.
19. Hjelmesaeth J, Sagedal S, Hartmann A i wsp. Asymptomatic cytomegalovirus infection is associated with increased risk for new onset diabetes mellitus and impaired insulin release after renal transplantation. *Diabetologia* 2004; 47: 1550-6.
20. Sezer S, Bilgic A, Udar M i wsp. Risk factors for development of posttransplant diabetes mellitus in renal transplant recipients. *Transplant Proc* 2006; 38: 529-32.
21. Jindral RM, Sinder RA, Milgrom ML. Post-transplant diabetes mellitus: the role of immunosuppression. *Drug Saf* 1997; 16: 247-57.
22. Boudraux IP, McHugh L, Canafax DM. The impact of cyclosporine and combination immunosuppression on the incidence of post-transplant diabetes in renal allograft recipients. *Transplantation* 1987; 44: 376-81.
23. Heisel O, Heisel R, Balshaw R i wsp. New onset diabetes mellitus in patient receiving calcineurin inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *Am J Transplant* 2004; 4: 583-95.
24. Montagnino G, Krammer BK, Arias M. Efficacy and safety of tacrolimus compared with cyclosporine microemulsion in kidney transplantation: twelve-month follow up. *Transplant Proc* 2002; 34: 1635-7.
25. Shipkova M, Armstrong VW, Oellerich M i wsp. Mycophenolate mofetil in organ transplantation: focus on metabolism, safety and tolerability. *Expert Opin Drug Metabol Toxicol* 2005; 1: 505-26.
26. Vitko S, Klinger M, Salmela K i wsp. Two corticoid-free regimen – tacrolimus monotherapy after basiliximab administration and tacrolimus/mycophenolate mofetil in comparison with a standard triple regimen in renal transplantation: results of the Atlas study. *Transplantation* 2005; 80: 1734-41.
27. Senatorski G, Pączek L, Gziut A. Budowa i specyfika działania sirolimusu. Pączek L, Senatorski G: Sirolimus. Zastosowania w medycynie. Górnicki Wydawnictwo Medyczne. Wrocław 2005.
28. Romagnoli J, Citterio F, Nanni G i wsp. Incidence of posttransplant diabetes mellitus in kidney transplant recipients immunosuppressed with sirolimus in combination with cyclosporine. *Transplant Proc* 2006; 38: 1034-6.
29. Buchta NB, Ghisdal L, Abramowicz D i wsp. Conversion from tacrolimus to cyclosporin is associated with significant improvement of glucose metabolism in patients with new-onset diabetes mellitus after renal transplantation. *Transplant Proc* 2005; 37: 1857-60.
30. Villanueva G, Baldwin D. Rosiglitazone therapy of posttransplant diabetes mellitus. *Transplantation* 2005; 80: 1402-5.