

סוכרת לאחר השתלה – סיפור מר-מתוק

טליה דיקר-כהן, MD PhD

אחראית המרפאה לאנדוקרינולוגיה של מושתלים

מכון לאנדוקרינולוגיה, סוכרת ומטבוליזם

מרכז רפואי רבין, בי"ח בילינסון

ניתוחי השתלות מנפטר ומהחי לפי בתי חולים 31.10.22

סה"כ	איכילוב	בילינסון	הדסה	סורוקה	רמב"ם	שיבא	שניידר	סה"כ
כליה	19	56	15	5	12	6	5	118
כליה לבלב	2	1						3
2 כליות	1					2	1	4
כבד	22	29	18				4	73
SPLIT							4	4
כבד + כליה		1	1				1	3
כבד דומינו		1						1
לב		12				14	2	28
לב + כליה		1						1
2 ריאות		24				12		36
ריאה		16				6		22
כליה מהחי	49	107	35	6	8	50	11	266
אונת כבד מהחי		2					4	6
סה"כ	93	250	69	11	20	90	32	565



מרפאת אנדוקרינולוגית מושתלים - בילינסון

• פעילות החל מפברואר 2020

• כ-900 ביקורים עד 10.2022

• 223 מטופלים

אנדו מושתלים – תחומי עיסוק

- סוכרת לאחר השתלה
- בריאות העצם ומשק סידן
- וכל שאר תחומי האנדוקרינולוגיה.....

מרפאת אנדו מושתלים - ייחודיות

- מורכבות
- 223 מטופלים, 24 נפטרו
- אשפוזים, דחיית שתל, זיהומים

• מגוון

141	כליה
40	ריאות
28	כבד
5	לב
6	כליה+כבד
1	כליה+לבלב
1	כליה+לב
1	קיבה+מעידק+לבלב
223	סה"כ

מרפאת אנדו מושתלים

מספר קבלה	גורם מממן	מינהל חולים
2022784189	קופ"ח מכבי	
2022784186	קופ"ח לאומית	
2022784184	קופ"ח מאוחדת	
2022784185	קופ"ח מכבי	
2022784190	דן, פתח-תקוה	
2022784183	שרון שומרון	
2022784180	צפון	
2022784188	צפון	
2022784181	דן, פתח-תקוה	
2022784187	צפון	
2022784182	שרון שומרון	
2022791091	קופ"ח מכבי	
2022791268	דן, פתח-תקוה	

77%	כללית
13%	מכבי
6%	לאומית
4%	מאוחדת

61	מרכז ות"א יפו
56	שרון/שומרון
41	דן/פ"ת
33	חיפה והצפון
23	דרום
9	ירושלים ומודיעין

**Proceedings From an International Consensus Meeting on
Posttransplantation Diabetes Mellitus: Recommendations and
Future Directions**

Am J Transplant. 2014 September ; 14(9): 1992–2000.

מינוח נכון - רגע של דיוק

New-Onset Diabetes After Transplantation (NODAT) ❌

versus

Post-transplant Diabetes Mellitus (PTDM)



Transient Post-transplant Hyperglycemia

- Common in early post-transplant period
- Up to 90% of kidney allograft subjects
- Post transplant diabetes PTDM:
 - ✓ stable on maintenance immunosuppression
 - ✓ stable allograft function

למה בכלל צריך לאבחן ולטפל בסוכרת לאחר השתלה?

- PTDM increases mortality
- Decreases graft survival

מה שכיחות התופעה?



איך מאבחנים?

Conventional criteria for prediabetes + DM diagnosis

- Fasting glucose ≥ 126
- Random glucose ≥ 200 + symptoms
- A1c $\geq 6.5\%$
- OGTT: 2hr glucose ≥ 200

אז מה הביג דיל?

- | | | |
|--------------------------------|---|--|
| • Fasting glucose | → | • Glucocorticoid-induced hyperglycemia |
| • Afternoon glucose monitoring | → | • Requires validation |
| • HbA1c | → | • Post-transplant anemia, RBC turnover |
| • OGTT | → | • Time consuming |

מה זה כל השמות המוזרים האלה של נוגדי הדחייה? מורה נבוכים

Steroids



CNI calcineurin inhibitors

- Tacrolimus > CsA



mTOR inhibitors

- Everolimus, Sirolimus



Anti-proliferative

- Mycophenolate mofetil, Azathioprine

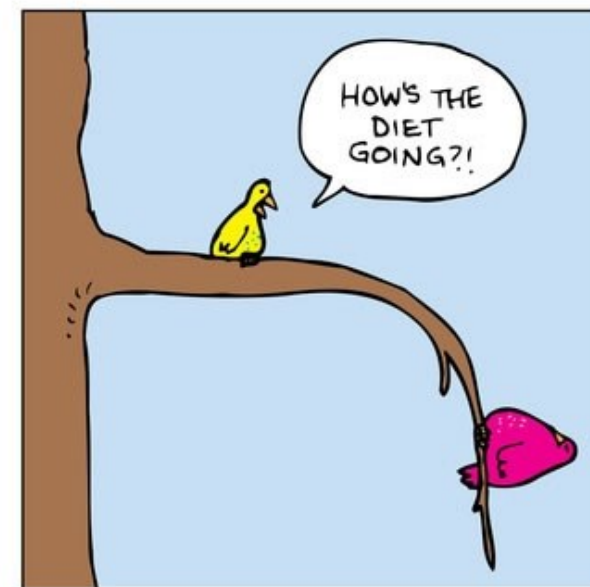


טיפול

- Immunosuppressive Tx
 - A major modifiable risk factor
- Lifestyle modification
- Anti-hyperglycemic drugs
- Bariatric surgery

האם אורח חיים משפיע על איזון הסוכר?

- Great importance d/t substantial weight gain after transplantation
 - Corticosteroid-induced effects on satiety
 - Relaxed dietary restrictions
 - Other
- Little evidence to suggest prevention of PTDM development or long-term PTDM outcomes



מקרה לדוגמא

- בן 49
- מושתל כליה מהחי (אמא, 2002) על רקע FMF
- סוכרת לאחר השתלה

בת זוג ו-2 ילדים, טכנולוג רפואי בבלינסון
מושלת כליה מן החי (אמא, 2002) על רקע FMF בגיל 30. במעקב ד"ר רחמימוב.

סוכרת

=====

סוכרת הופיעה לאחר השתלת הכליות.
אין סיפור משפחתי של סוכרת.

טיפול נוכחי:

טוגאז 19 יחידות בערב.

אפידרה לסירוגין, לא קבוע, מזריק 7 יח' אם יש סוכר סביב 300

תרופות נוספות: פרדניזון 5 מ"ג, rapimmune, סלספט, אומפרדקס, קרדילוק, קולכיצין, טריטיס, קרסטור 30, מיקרופירין.

טרוליסטי גרם לת"ל GI קשות, גארדיאנס נטל בעבר.

איזון גליקמי:

A1C:

רוב הזמן לא ביעד, עלה החל מ-2014
13.7% 3.2020

מדידות עצמיות: צום 200 בממוצע, מהלך היום מודד רק כשמרגיש רע ואז מדידות 300-400.

איברי מטרה

עיניים- 3.2019 מעקב רשתית אחרון כאן

כליות- 3.2020 קראטינין 1.9, חלבון/קראטינין 2351, אלבומין בדם תקין 4.1

אין תלונות על ניורופתיה פריפרית

מחלת לב איסכמית- ארועי לב חוזרים עם 3 צנתורים ומחלה תלת-כלית. EF 40% .

אין אנמיה המונוציטית למוחלות כל יום היקפיות

אין היסטוריה של מחלה צרברוסקולרית

גורמי סיכון CV נוספים

יתר לחץ דם- תחת טריטיס 2.5 וקרדילוק.

3.2020 פרופיל ליפדי: TG 724 non-HDL 268

פעילות גופנית- עבודה פיזית

הפסיק לעשן ב-2019

הצג מעקב עדכונים

מושתל כליה על-רקע FMF מ-2002, סוכרת לאחר ההשתלה.
A1c מאוד גבוה עם עקומת סוכר עצמית תואמת.
מטופל אך לא מקפיד על משלב בזל-בולוס בטוגאו ואפידרה.
שוחחנו אודות השלכות חוסר איזון הסוכר וחשיבות הטיפול.
בשלב זה יקפיד על טיפול, נעלה מינונים.
במקביל נבקש אישור לחיישן Libre להקלה על ניהול המחלה.
יגיע למעקב צמוד כאן להמשך טטרצית המינונים.

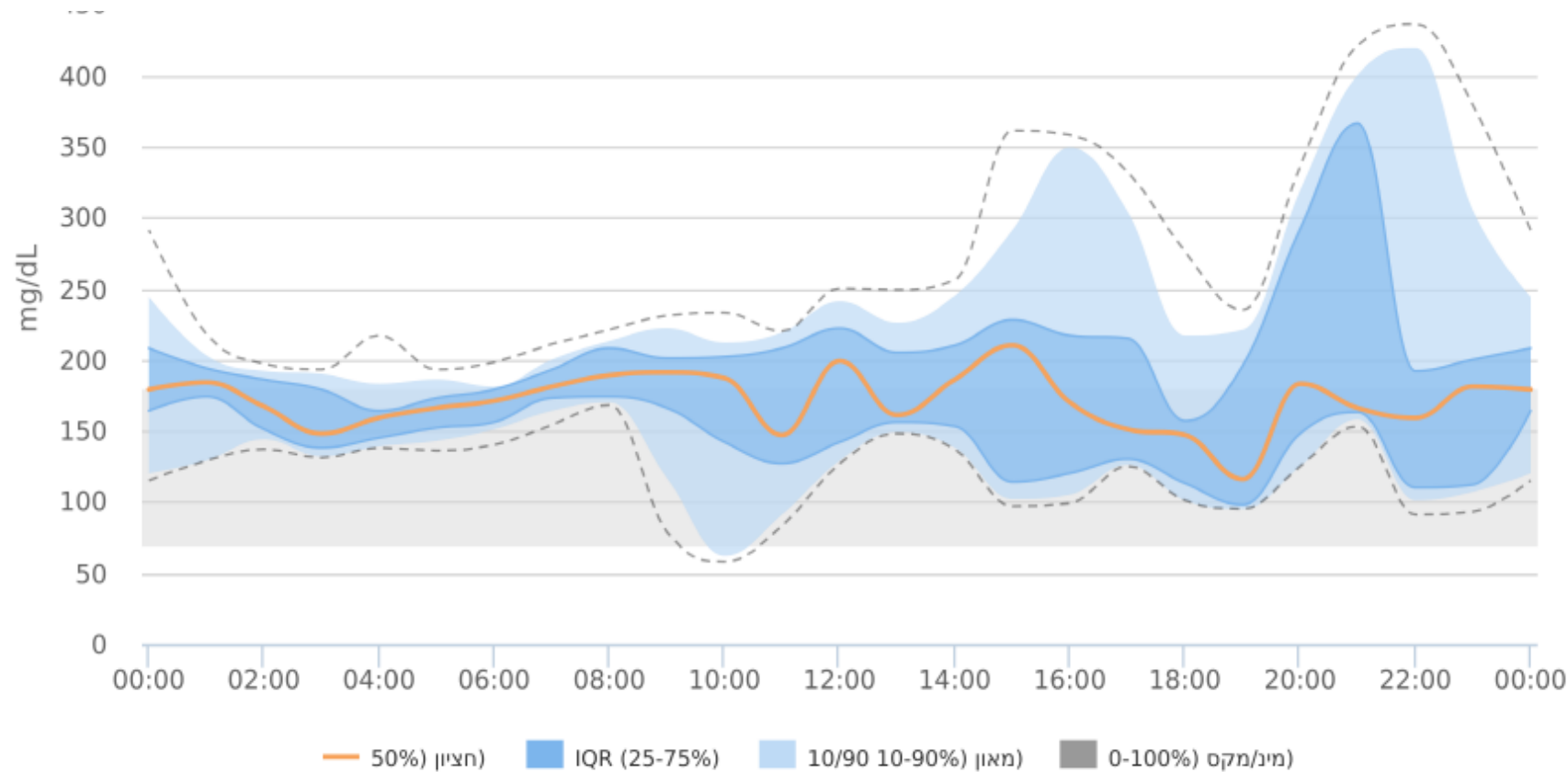
המשך טיפול

המשך טיפול	קוד	בעוד כ	בתאריך
בדיקת רופא אנדוקרינולוגיה	70085	2 שבועות	

המלצות לטיפול

הצג מעקב עדכונים

נתחיל אינסולין 0.5 יחידה לקילו:
- טוגאו 20
- אפידרה 8 יח בוקר, 10 צהריים, 6 ערב
- לקבוע בהקדם תור לדיאטנית
- פעילות גופנית בהדרגה עד 150 דקות בשבוע
- בדיקת קרקעית העין בשאלה של רטינופתיה סוכרתית
- נא אישור חיישן Libre במושתל כליה צעיר עם קראטינין 1.9 שנזקק לטיפול באינסולין במשלב בזל-בולוס וניטור מוקפד של ערכי הסוכר (לפי הרחבת הסל בכללית).
- ביקורת בעוד שבועיים עם עקומת סוכר בלבד



נתונים סטטיסטיים

משך הזמן שבו ה-CGM פט	גבוה מאוד mg/dL 250 <	גבוה mg/dL 250 - 180	זמן בטווח mg/dL 180 - 70	נמוך mg/dL 70 - 54	מוך מאוד mg/dL 54
% 32	% 7	% 36	% 57	% 1	% 0

mg/dL 57

% 32

% 7.6 : (Glucose management indicator (GMI

סטיית תקן:

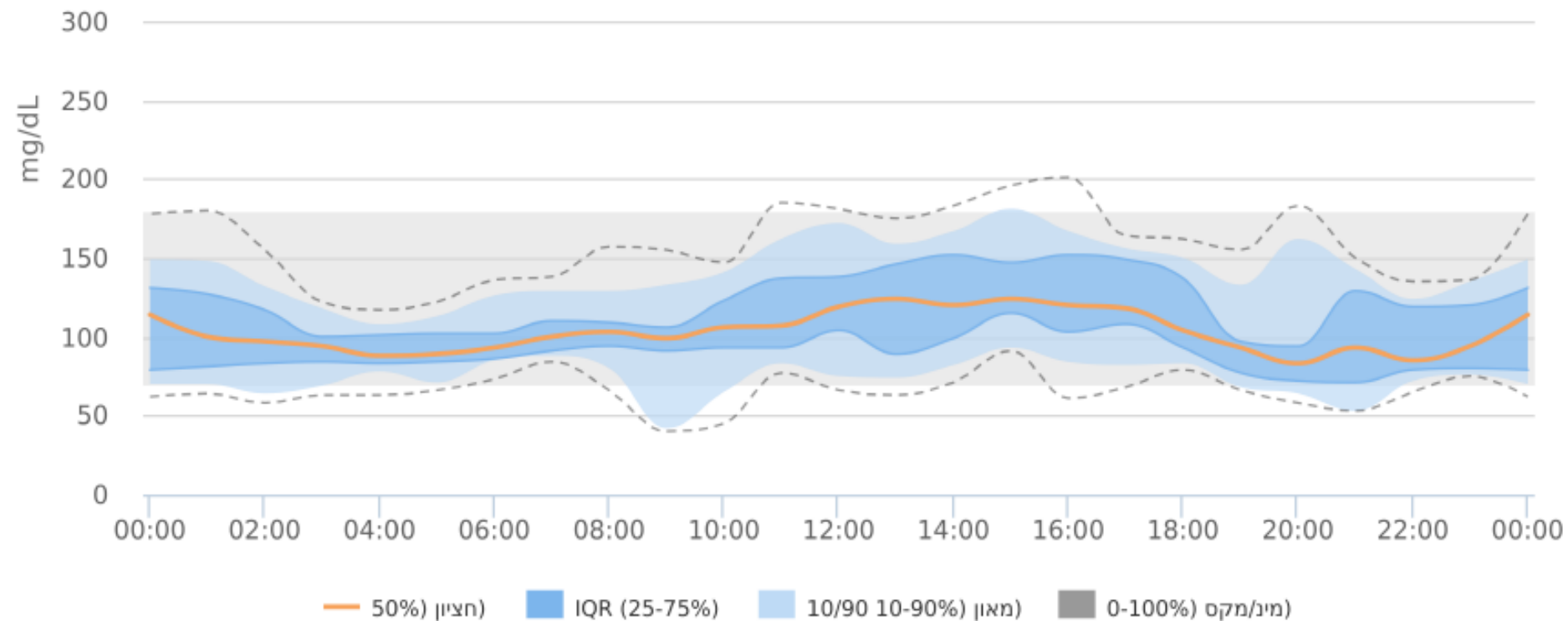
מקדם השתנות (CV):

ממוצע לתקופה: mg/dL 180

הערך הגבוה ביותר: 436 mg/dL (18/07/2020 20:19)

הערך הנמוך ביותר: 58 mg/dL (16/07/2020 08:15)

8.2020 אשפוז לפני שבועיים עם ירידה חדה ב-EF ל-30%
צונתר עם הכנסת 7 סטנטים!
החל דיאטה אגרסיבית מבוססת ירקות וחלבונים מזה שבועיים



נתונים סטטיסטיים

משך הזמן שבו ה-CGM פ	גבוה מאוד mg/dL 250 <	גבוה mg/dL 250 - 180	זמן בטווח mg/dL 180 - 70	נמוך mg/dL 70 - 54	מוך מאוד mg/dL 54
% 68	% 0	% 1	% 92	% 6	% 1

mg/dL 28

סטיית תקן:

% 27

מקדם השתנות (CV):

% 5.9 (Glucose management indicator (GMI):

ממוצע לתקופה: mg/dL 107

הערך הגבוה ביותר: 201 mg/dL (12/08/2020 14:32)

הערך הנמוך ביותר: 40 mg/dL (05/08/2020 07:59)

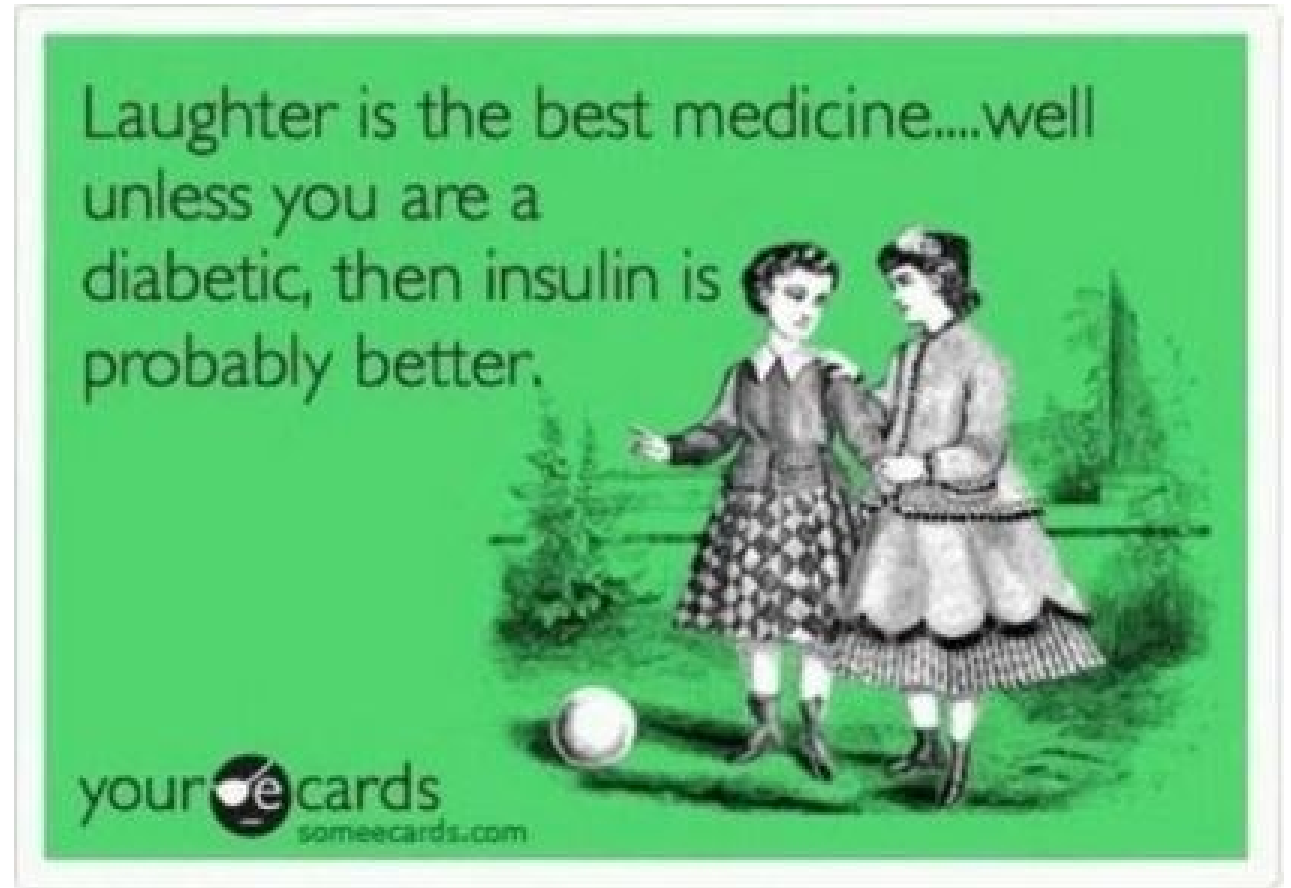
איזה תרופות מותר לתת?

- Very limited data on efficacy
- Extrapolated from non-transplanted patients
- No consensus for hierarchy of anti-glycemic agents in this setting
- Safety considerations
- DDI

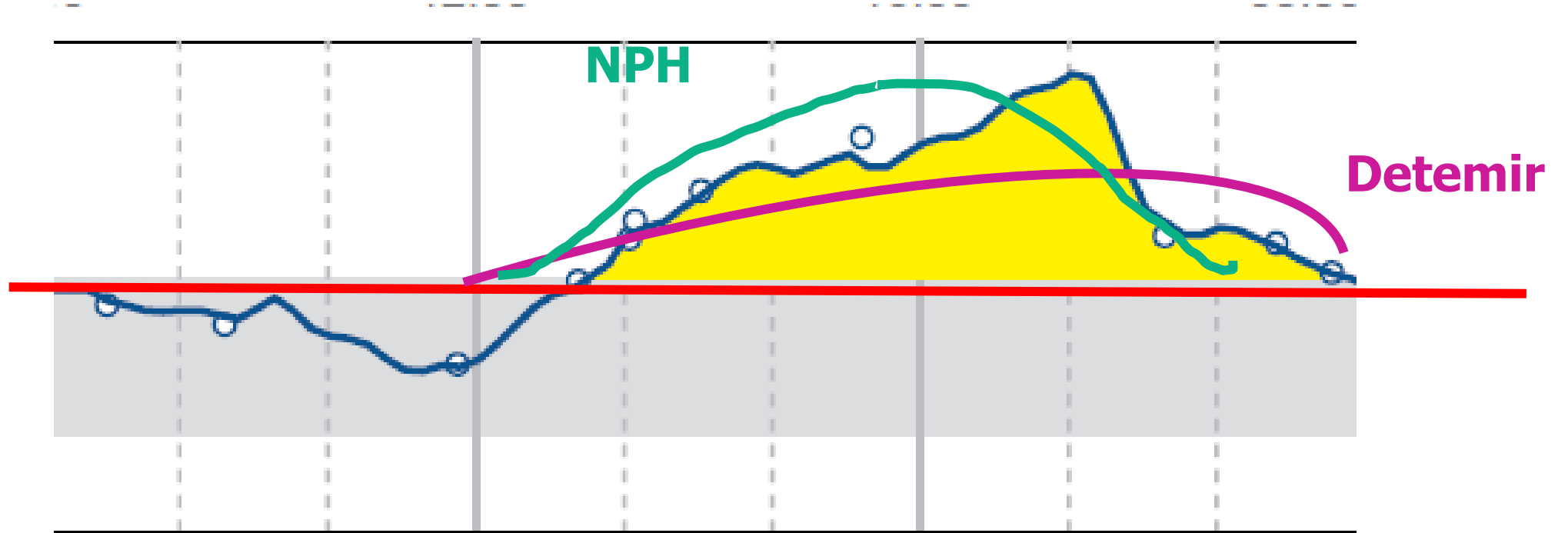


כמה מילים על אינסולין

- 1st choice in early post-transplant period
- Any eGFR
- Any glucose level
- No DDI



Glargine



Glucocorticoid-induced hyperglycemia

Mixed Pens - Intermediate + Short Insulins



מ/א השתלת כליה מהחי בדרא"פ 7.6.2002 ע"ר ADPKD.

טיפול נוכחי:

אינסולין לבמיר 9 יחידות

נובונורם 2 מ"ג X3

מתפורמין בערב

מדידות עצמיות:

6.2022 סוכר תנודתי מאוד, עקומת סוכר מושרית סטרואידים ברורה. צום 69-200, צהריים מעל 200, ערב מעל 300 ועד 400

טיפול נוכחי:

אינסולין נובומיקס 30 מינון 8 יחידות בבוקר

נובונורם 2 מ"ג צהריים+ערב

מתפורמין צהריים במקום ערב

7.2022 צום 109+97+83+93+76+101+108, צהריים 167+181+172+139+195+117+145, ערב 150+191+155+145+134+57. ארוע של היפוגלקימיה 57 כשנטלה נובונורם ללא אכילה.

האם מותר לתת SGLT2i במושתלי כליה?

- Potential benefits:
- Metabolic – glucose, weight
- Post-transplant HTN, CNI-associated salt retention - osmotic diuresis, natriuresis and blood pressure control
- Reduction of intra-glomerular pressure
- Electrolyte disturbances - Hyperuricemia, hyperkalemia
- Posttransplant anemia - stimulate EPO production



Recommendation 1.3.1: We recommend treating patients with T2D, CKD, and an eGFR ≥ 20 ml/min per 1.73 m² with an SGLT2i (1A).

Practice Point 1.3.7: SGLT2i have not been adequately studied in kidney transplant recipients, who may benefit from SGLT2i treatment, but are immunosuppressed and potentially at increased risk for infections; therefore, the recommendation to use SGLT2i does not apply to kidney transplant recipients (see Recommendation 1.3.1).

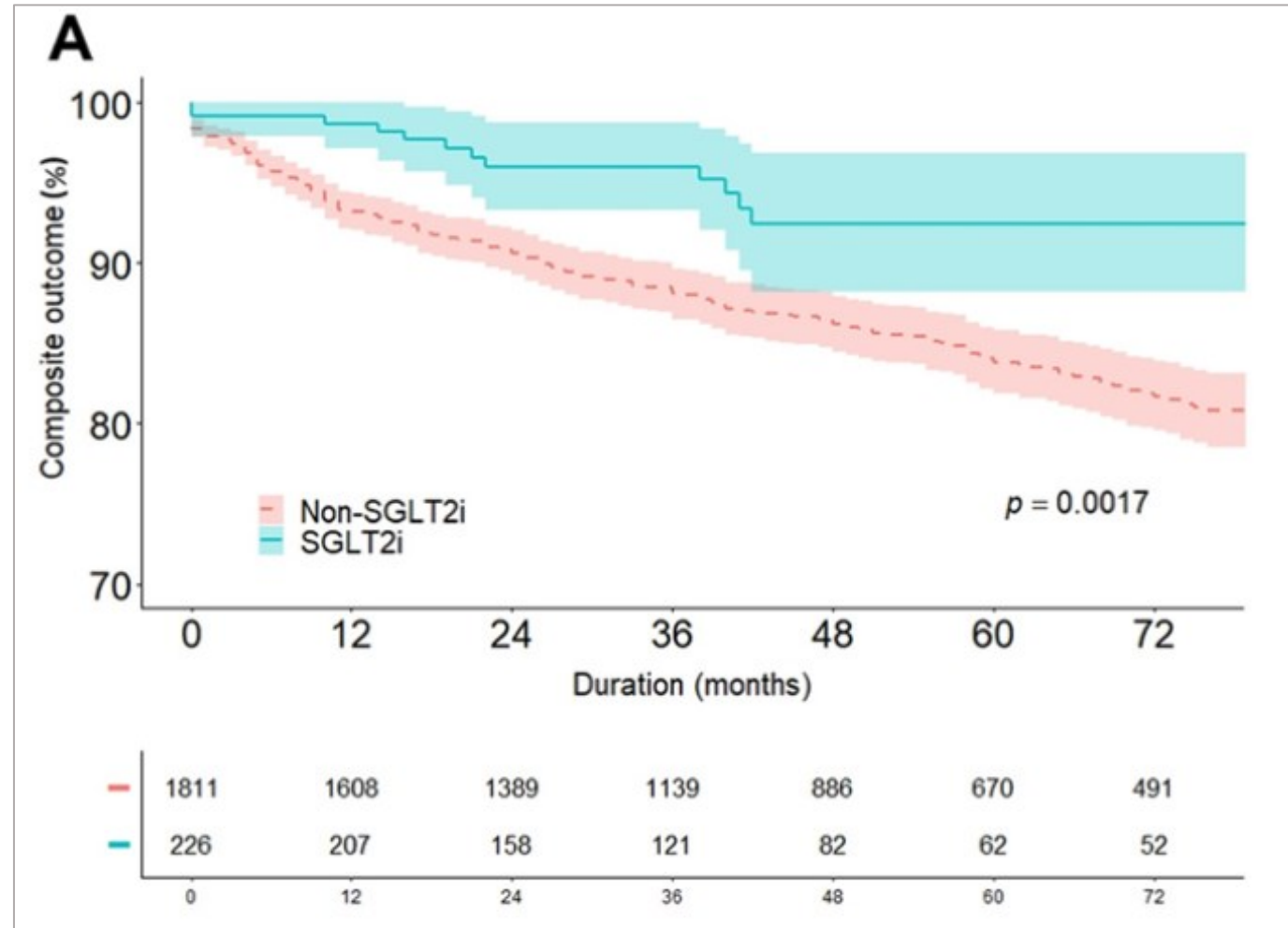
SGLT2 inhibitors in KTR

- 14 publications
 - 1 RCT by Halden et al.; 22 pts SGLT2i vs 22 pts control
 - All others – cohort studies, case series
 - ➔ short term, overall safe
- Largest cohort study by Lim et al. 202 on SGLT2i vs 554 control.

Primary outcome: composite of all-cause mortality, death-censored graft failure, and serum creatinine doubling

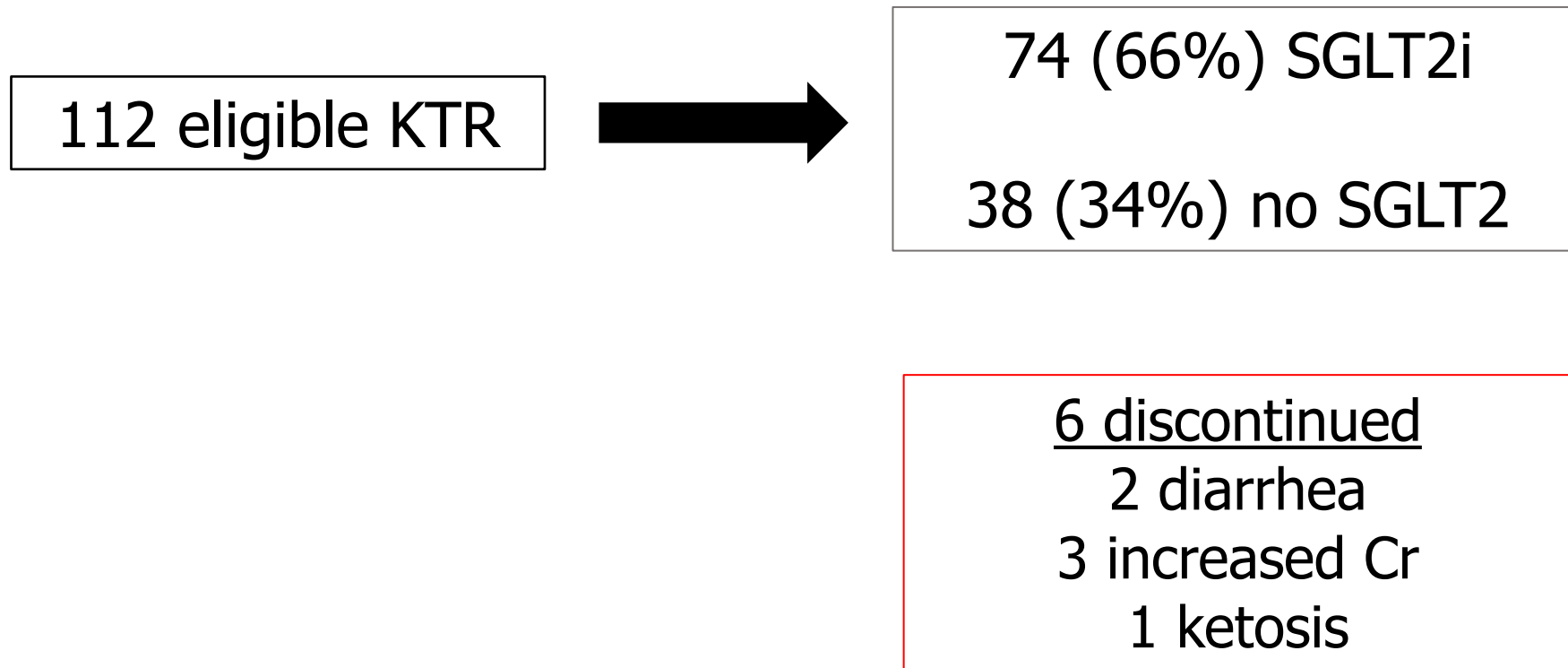
UTI – not increased

DKA, amputations, fractures – not reported



mean follow-up of
 62.9 ± 42.2 mo

הניסיון שלנו



סוכרת לאחר השתלה – מילות סיכום

• תת-אבחנה

• אתגרי אבחנה

• טיפול – expert opinion

• בפועל – נותנים הכל.....

• בתיאום מרפאת האם, שיתוף פעולה



תודה על ההקשבה



tomroberts101.com