

Problemy przeszczepiania nerek u osób otyłych

Magdalena DURLIK

Emil BŁAZIK

Klinika Medycyny Transplantacyjnej i Nefrologii
Instytutu Transplantologii Warszawski
Uniwersytet Medyczny
Kierownik Kliniki:
Prof. dr hab.med. Magdalena Durlik

Słowa kluczowe:

- otyłość
- transplantacja nerki
- kwalifikacja do transplantacji
- przebieg potransplantacyjny
- przeżywalność
- BMI

Key words:

- obesity
- kidney transplantation
- evaluation of renal transplant candidates
- outcome
- survival
- body mass index

Otyłość jest rosnącym problemem zdrowotnym i społecznym, również w populacji pacjentów leczonych nerkozastępczo. Po transplantacji nerki otyłość jest czynnikiem ryzyka gorszego przeżycia pacjenta i przeszczepu. Doniesienia literaturowe na temat wpływu otyłości na wyniki przeszczepiania nerek są kontrowersyjne, dlatego też dyskusyjna jest kwalifikacja chorych otyłych do zabiegu transplantacji nerki. Redukcja masy ciała przed transplantacją nie poprawia wyników przeszczepiania. Otyłość nie jest bezwzględnym przeciwwskazaniem do transplantacji, decyzja zależy od praktyki i doświadczenia ośrodka transplantacyjnego. Konieczna jest stratyfikacja stopnia otyłości. Wydaje się, że BMI <35 kg/m² powinno być akceptowane przez nasze ośrodki transplantacyjne. U chorobliwie otyłych można rozważyć operację bariatryczną.

(NEFROL. DIAL. POL. 2010, 14, 211-213)

Transplantation problems in obese patients

There is worldwide epidemic of obesity and an increasing number of patients presenting for solid organ transplants that are obese. BMI is a strong independent risk factor for patient mortality and graft failure. Despite the increase in peritransplant complications the relationship between high BMI and long term graft survival after kidney transplantation remains unclear. Some investigators have demonstrated no association between obesity and adverse graft survival, conversely, others have shown decreased graft survival rates among obese recipients when compared with normal weight subjects. The important question remains concerning how to manage transplant candidates to improve posttransplant outcome. A strict evaluation should be performed before transplantation, careful cardiovascular screening led to good outcomes in the moderately obese group. BMI below 35 kg/m² should be accepted by transplant centers in Poland. Morbidly obese patients should reduce body mass before listing, bariatric surgery is an option. Obesity is not a contraindication for kidney transplantation. Perhaps it is time to change our attitude towards obese patients with end-stage renal failure.

(NEPHROL. DIAL. POL. 2010, 14, 211-213)

Wstęp

Otyłość jest narastającym problemem zdrowotnym i społecznym w krajach rozwiniętych. W populacji ogólnej jest czynnikiem ryzyka nadciśnienia tętniczego, cukrzycy, powikłań sercowo-naczyniowych, powikłań chirurgicznych i przedwczesnych zgonów. Otyłość jest często elementem zespołu metabolicznego, do którego zaliczmy otyłość centralną (obwód pasa >102 cm u mężczyzn, powyżej 88 cm u kobiet, nadciśnienie tętnicze, dyslipidemię i insulinooporność). U pacjentów z przewlekłą chorobą nerek stanowi istotny czynnik progresji choroby nerek. U leczonych dializami obserwuje się zjawisko tzw. „odwrotnej epidemiologii” czyli pacjenci z nadwagą mają lepszą przeżywalność. Według danych USRDS (*United States Renal Data System*) opartych na badaniu *Morbidity and Mortality Wave II Study* przeżycie 5-letnie pacjentów hemodiali-

zowanych z BMI > 30 kg/m² było lepsze w porównaniu z niższym BMI (39,8% vs 32,3%). Nie obserwowano korzystnego wpływu BMI >30 kg/m² w grupie dializowanych otrzewnowo [1]. Po transplantacji nerki otyłość jest czynnikiem ryzyka gorszego przeżycia pacjenta i przeszczepu. W każdej sytuacji otyłość zwiększa koszty leczenia poprzez wydłużenie czasu hospitalizacji i terapię powikłań. Doniesienia literaturowe na temat wpływu otyłości na wyniki przeszczepiania nerek są kontrowersyjne. Część autorów obserwuje porównywalny przebieg u otyłych i nieotyłych z niewielkim wzrostem częstości powikłań pooperacyjnych, inni stwierdzają zwiększoną liczbę powikłań i gorsze przeżycie pacjenta i przeszczepu. Dlatego też dyskusyjna jest kwalifikacja chorych otyłych do zabiegu transplantacji nerki. Górna granica dopuszczalnego BMI zależy od praktyki i doświadczenia ośrodka

Adres do korespondencji:

Prof. dr hab. med. Magdalena Durlik
Klinika Medycyny Transplantacyjnej i Nefrologii
Instytutu Transplantologii
Warszawski Uniwersytet Medyczny
02-006 Warszawa, ul. Nowogrodzka 59
e-mail: mdurlik@wum.edu.pl

transplantacyjnego, część z nich dyskwalifikuje osoby otyłe z powodu trudności technicznych, ryzyka powikłań pooperacyjnych czy też powikłań powstałych w przebiegu otyłości ze strony układu krążenia, oddechowego czy układu ruchu. W pracy przedstawiono aktualny stan wiedzy na temat wpływu otyłości na wyniki przeszczepiania nerek i przedyskutowano postępowanie kwalifikacyjne do zabiegu przeszczepienia nerki pacjentów z nadwagą. Kryteria zaburzeń masy ciała oparto o klasyfikację WHO przedstawioną w tabeli I.

Według danych UNOS (*United Network for Organ Sharing*) odsetek pacjentów otyłych otrzymujących przeszczep nerki systematycznie wzrasta. W 2001 roku 34% biorców miało nadwagę, 25% było otyłych. Od 1987 roku do 2001 odsetek otyłych biorców wzrósł z 11,6% do 25% czyli o 116% [7]. Jednak statystyki USRDS wykazują, że transplantacja u otyłych poprawia przeżycie w porównaniu z leczeniem dializami. Glanton i wsp. obserwował redukcję śmiertelności o 61% otyłych biorców od zmarłego dawcy i o 77% otyłych biorców od żywego dawcy w porównaniu z chorymi dializowanymi [8].

Otyłość nie jest więc bezwzględnie przeciwwskazaniem do transplantacji (np. w USA BMI pacjenta nie jest uwzględniane w systemie alokacji), a decyzja zależy od praktyki i doświadczenia ośrodka transplantacyjnego. W Polsce niektóre ośrodki transplantacyjne za górny limit przyjmują BMI 30 kg/m², inne - 35 kg/m². Doniesienia literaturowe dotyczące wpływu BMI na wyniki przeszczepiania są kontrowersyjne. W 2002 Meier-Kriesche opublikowała wyniki rejestru USRDS oparte na danych 51 927 chorych po zabiegu transplantacji wykonanym w latach 1988-1997 wskazujące na niekorzystny wpływ nadwagi i otyłości na przebieg po transplantacji. Wykazała, że BMI w dniu transplantacji powyżej 26 kg/m² było związane z istotnie większym ryzykiem utraty przeszczepu, >28 kg/m² - z ryzykiem zgonu a powyżej 30 kg/m² - z rozwojem przewlekłej dysfunkcji przeszczepu, > 30 kg/m² z ryzykiem zgonu sercowo-naczyniowego i zgonu z powodu infekcji [11]. Natomiast rejestr ANZDATA opublikowany w 2007 roku w oparciu o dane 5684 pacjentów, po zabiegu transplantacji wykonanym w latach 1991-2004 wykazał odmienne wyniki. W tej grupie nadwaga lub otyłość dotyczyła 54% pacjentów w dniu transplantacji. Otyłość u biorców była związana ze starszym wiekiem, płcią męską, paleniem tytoniu, cukrzycą, chorobą sercowo-naczyniową a po przeszczepieniu ze zmarłym dawcą, długim czasem niedokrwienia, dłuższym czasem dializ, kolejną transplantacją. Wieloczynnikowa analiza wykazała, że nadwaga lub otyłość w dniu transplantacji nie miały istotnego wpływu na przeżycie pacjenta i przeszczepu w odległej 5-letniej obserwacji. Natomiast niedowaga była związana z ryzykiem zgonu w pierwszym roku po przeszczepieniu i utratą przeszczepu w okresie powyżej 5 lat od transplantacji. W badanej grupie po upływie roku 89,5% pacjentów pozostało z nadwagą, a 98,7% nadal było otyłych. Wśród pacjentów z niedowagą 65% po upływie roku uzyskało prawidłowe BMI, a po 5 latach 10% z nich miało nadwagę. Wśród otyłych częściej obserwowano opóź-

Tabela I
Klasyfikacja otyłości wg WHO.
WHO criteria of obesity.

BMI kg/m ²	Zaburzenia masy ciała	Ryzyko chorób towarzyszących otyłości
<18,5	Niedowaga	Niskie
18,5-24,9	Prawidłowa	Średnie
>25	Nadwaga	
25-29,9	Przed otyłością	Podwyższone
30-34,9	Otyłość I stopień	Umiarkowane
35-39,9	Otyłość II stopień	Wysokie
>40	Otyłość III stopień Otyłość chorobliwa	Bardzo wysokie

nione podjęcie czynności przez przeszczep (DGF – *delyad graft function*) i występowanie procesu ostrego odrzucania w ciągu 6 miesięcy po przeszczepieniu. Otyłość nie była związana ze zgonem z powodu infekcji, czy zdarzeń sercowo-naczyniowych. Autorzy wysunęli ostateczny wniosek, że otyłość *per se* nie ma ujemnego wpływu na przebieg po transplantacji ale jest skojarzona z czynnikami mającymi wpływ na gorsze przeżycie pacjent i przeszczepu. Zdaniem autorów otyłość nie jest przeciwwskazaniem do transplantacji nerki, jednak ta grupa wymaga wnikliwej oceny przed zabiegiem [5]. Dane rejestru UNOS obejmujące 27 377 pacjentów w latach 1997-1999 opublikowane przez Gore i wsp. wykazały, że otyłość w dniu przeszczepienia występowała częściej w osób w starszym wieku, kobiet, Afroamerykanów, z współtowarzyszącymi schorzeniami. BMI > 35 kg/m² było związane z ryzykiem DGF, wydłużoną hospitalizacją, występowaniem procesu ostrego odrzucania przeszczepu, gorszym przeżyciem przeszczepu- ryzyko utraty przeszczepu było o 7% wyższe u otyłych i o 22% u chorobliwie otyłych. Otyłość nie zwiększała natomiast ryzyka zgonu biorcy z czynnym przeszczepem. BMI dawcy nie miało wpływu na przeżycie przeszczepu nerkowego. Zdaniem autorów u pacjentów chorobliwie otyłych zgłaszanych do transplantacji należy podjąć wysiłki zmierzające do redukcji masy ciała [9].

Cacciola i wsp. na materiale 790 pacjentów obserwowanych w latach 1993-2003 zwrócił uwagę na konieczność stratyfikacji stopnia otyłości. W grupie pacjentów z BMI 30-35 kg/m² uzyskano bardzo dobre 5-letnie przeżycia pacjentów (95,6%) i przeszczepów (94,5%), natomiast w grupie z BMI >35 kg/m² przeżycie pacjenta było porównywalne (94,5%) a przeszczepu istotnie niższe (63%). Zdaniem autorów pacjenci z otyłością nie powinni być dyskwalifikowani bez uprzedniej stratyfikacji BMI i wnikliwej oceny, zwłaszcza układu krążenia [4].

Zatem czy należy przygotować pacjenta do transplantacji poprzez redukcję masy ciała? Z dostępnych metod odchudzania mamy do wyboru: zmianę stylu życia i diety, leczenie farmakologiczne lub bariatryczne. Z punktu widzenia pacjenta i systemu opieki zdrowotnej redukcja masy ciała poprawia stan zdrowia i jakość życia, obniża koszty leczenia. Najbezpieczniejsza metoda redukcji masy ciała poprzez dietę i zmianę stylu życia okazuje się mało skuteczna. Niepóźnienie odchudzania wydłuża czas ocze-

kiwania na przeszczep co w rezultacie pogarsza rokowanie. Ponadto nie ma danych potwierdzających, że pacjenci, którzy zredukowali masę ciała mają lepszy przebieg po transplantacji. U większości biorców, którym udało się schudnąć, po transplantacji obserwuje się ponowny szybki przyrost masy ciała.

Zespół Meier Kriesche przeprowadził bardzo ciekawą retrospektywną analizę w oparciu o bezę danych USRDS (162 284 chorych obserwowanych w latach 1990-2003) wpływu BMI na śmiertelność pacjentów oczekujących na transplantację. Oceniał także wpływ zmian masy ciała w czasie dializ na przebieg po transplantacji. Z przeprowadzonej analizy wynika, że redukcja masy ciała w czasie dializoterapii nie poprawia przebiegu po transplantacji. W latach 1990-2003 na liście oczekujących odsetek pacjentów otyłych wzrósł z 2,8% do 12,3% a niedożywionych zmniejszył się z 14,4% do 6,5%. W tym samym czasie odsetek biorców przeszczepów z BMI > 35 kg/m² wzrósł z 3,5% do 8,4%. Na liście oczekujących pacjenci z niedowagą i prawidłowym BMI mieli większe ryzyko zgonu niż chorzy z nadwagą. Analiza zmian masy ciała pacjentów na liście oczekujących wykazała, że 1/3 z nich zmieniła kategorię BMI. Osiemnaście procent z prawidłowym BMI podwyższyło kategorię do nadwagi lub otyłości, wśród chorych z nadwagą 16% zredukowało masę ciała, a 14% podwyższyło do stopnia otyłości. Wśród otyłych 20% obniżyło BMI, a wśród tych z BMI > 35 kg/m² aż 30% zredukowało masę ciała. Ryzyko względne zgonu po transplantacji było wyższe u chorych z niedowagą, otyłych i bardzo otyłych w porównaniu z chorymi z nadwagą w dniu przeszczepienia natomiast porównywalne u chorych z prawidłowym BMI i nadwagą. Nie stwierdzono związku pomiędzy bezwzględną zmianą BMI przed transplantacją a zgonem lub utratą przeszczepu po transplantacji. Utrata przeszczepu miała związek z bardziej gwałtownymi zmianami masy ciała u nieotyłych. Oceniono także zmiany BMI w ciągu pierwszych 6 miesięcy po przeszczepieniu w odniesieniu do zmian BMI przed transplantacją i okazało się, że zmiany masy ciała po przeszczepieniu były odwrotnie proporcjonalne do zmian BMI przed zabiegiem i tak po 12 miesiącach 40% z największą redukcją BMI przed transplantacją powróciło do wyjściowego BMI, biorcy natomiast z największym przybytkiem masy przed przeszczepieniem mieli minimalny dalszy wzrost masy ciała (o 0,2 kg) [13]. Zdaniem

autorów redukcja masy ciała przed przeszczepieniem nie poprawia przebiegu po transplantacji. Sugerowane jest przeprowadzenie badań prospektywnych.

W przeciwieństwie do naszego kraju w USA system alokacji nie uwzględnia BMI, jedynie czas oczekiwania, jednak polityka wobec otyłych powoduje ich ograniczenie dostępu do transplantacji. Wśród oczekujących na transplantację w bazie UNOS 132 353 pacjentów w latach 1995-2006 rozkład BMI był następujący BMI 25-30 kg/m² - 34,3%, BMI 30-35 kg/m² -19,3%, BMI 35-40 kg/m² - 7,2% BMI > 40 kg/m² -2,7%. Okazało się, że czas oczekiwania na przeszczepienie wyraźnie wydłużał się wraz ze wzrostem BMI, co jest niezgodne z obowiązującym systemem alokacji. Najdłużej czekali ci z BMI > 40 kg/m². Chorzy z nadwagą mieli prawdopodobieństwo otrzymania przeszczepu o 4% mniejsze, otyli o 7%, poważnie otyli o 28% a chorobliwie otyli o 44% mniejsze. Zdaniem autorów ośrodki transplantacyjne unikają problemowych pacjentów, a system alokacji nerek w USA wymaga głębszej analizy [14].

W ostatnich latach rozszerza się stosowanie operacji bariatrycznych u osób, u których zawiodły inne metody odchudzania. Są one uważane za skuteczną metodę redukcji masy ciała. Zabiegi restrykcyjne polegają na zmniejszeniu ilości spożywanego pokarmu bez wpływu na wchłanianie. Najbezpieczniejsze wydaje się założenie regulowanej przewiazki żołądka LABG (*laparoscopic adjustable gastric banding*), jest to zabieg odwracalny w przypadku nietolerancji przez pacjenta. Natomiast zabiegi wyłączające powodują upośledzenie wchłaniania, skrócenie efektywnej długości jelita eksponowanego na pokarm. Do operacji bariatrycznych kwalifikowani są pacjenci z BMI > 40 kg/m² lub > 35 kg/m² ze współistniejącymi schorzeniami obciążającymi rokowanie. Oczekiwana jest redukcja masy ciała o 45-55% [2]. U chorych leczonych nerko zastępczo nie są to w pełni bezpieczne zabiegi. *Modanlou* opublikował w 2009 roku dane 188 pacjentów poddanych operacji bariatrycznej, w tym 72 przed wpisaniem na listę oczekujących, 29 oczekujących na transplantację i 89 po transplantacji nerki. Redukcja masy ciała wynosiła od 31 do 61%, jednak śmiertelność (3,5%) była wyższa niż w populacji ogólnej [12]. Może być to efektem „uczenia się” ośrodków chirurgicznych. Zdaniem autorów otyłość jest istotnym czynnikiem ryzyka chorobowości i śmiertelności, dlatego też usprawiedliwione jest dalsze przeprowadzanie operacji bariatrycznych, najlepiej w formie prospektywnych badań.

Leczenie otyłości metodami farmakologicznymi ma ograniczone zastosowanie u chorych dializowanych czy po transplanta-

cji nerki. Leki te mają działania niepożądane i mogą wchodzić w interakcje z przewlektą farmakoterapią, częstą w tej grupie chorych. Pomocne mogą być środki antydepresyjne, należy stosować te, które w najmniejszym stopniu sprzyjają otyłości np. fluoksetynę lub sertralinę [15].

Po udanym przeszczepieniu nerki otyłość jest poważnym problemem klinicznym. Częstość występowania sięga 40% biorców nerki w pierwszym roku po przeszczepieniu a średni przybytek masy ciała w ciągu 1-go roku to 10 kg. Jest czynnikiem ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych, cukrzycy, DGF, utraty przeszczepu. Etiopatogeneza otyłości ma charakter złożony, jak się okazało schemat bez glikokortykosteroidów nie zapobiegają przyrostowi masy ciała [16]. Analiza danych rejestru ANZDATA obejmująca lata 1991-2004, w której oceniano zmiany masy ciała w pierwszym i drugim roku po transplantacji wykazała, że istotny przyrost masy ciała powyżej 20% w pierwszym roku i więcej niż 10% w drugim roku lub spadek masy ciała o więcej niż 5% mają niekorzystny wpływ na przeżywalność biorców przeszczepów [6].

Armstrong i wsp. w grupie 90 biorców obserwowano wzrost odsetka otyłych z 9% przed transplantacją do 30% po przeszczepieniu, wraz z BMI wzrosła częstość zespołu metabolicznego, nadciśnienia tętniczego, hiperlipidemii, a progresję białkomoczu stwierdzano u 65% otyłych biorców [3].

Lentine i wsp. oceniła ryzyko sercowo-naczyniowe u 1102 biorców w aspekcie otyłości i stwierdziła, że wysokie BMI jest czynnikiem ryzyka wystąpienia migotania przedsionków i zastoinowej niewydolności serca. Największe ryzyko sercowo-naczyniowe obserwowano w podgrupie pacjentów z uszkodzeniem serca przed transplantacją i w grupie chorych bez cukrzycy. Autorka nie znalazła istotnego związku otyłości z występowaniem choroby niedokrwiennej serca. Jednym z wytłumaczeń tego faktu może być bardzo dokładna diagnostyka układu krążenia w kierunku choroby wieńcowej u osób otyłych przeprowadzona przed transplantacją [10].

Podsumowanie

Otyłość jest czynnikiem ryzyka chorobowości i gorszego przebiegu potransplantacyjnego, jednak przeszczepienie nerki poprawia przeżycie pacjentów w porównaniu z dializoterapią. Otyłość nie jest bezwzględnie przeciwwskazaniem do transplantacji, decyzja zależy od praktyki i doświadczenia ośrodka transplantacyjnego

Wydaje się, że BMI < 35 kg/m² powinno być akceptowane przez nasze ośrodki transplantacyjne. Większy stopień otyłości wyma-

ga wnikliwej oceny, zwłaszcza układu krążenia i indywidualnej decyzji. Pacjenci z BMI > 40 kg/m² powinni zredukować masę ciała przed transplantacją (operacja bariatryczna?).

Piśmiennictwo

1. **Abbot K.C., Glanton C.W., Trespalacios F.C. et al.:** Body mass index, dialysis modality and survival: Analysis of the United States Renal Data System Dialysis morbidity and mortality wave II study. *Kidney Int.* 2004, 65, 597-605.
2. **Alexander J.W., Goodman H.R., Gersin K. et al.:** Gastric bypass in morbidly obese patients with chronic renal failure and kidney transplant. *Transplantation* 2004, 78, 469.
3. **Armstrong K.A., Campbell S.B., Hawley C.M. et al.:** Obesity is associated with worsening cardiovascular risk factor profiles and proteinuria progression in renal transplant recipients. *Am. J. Transplant.* 2005, 5, 2710.
4. **Cacciola R.A., Pujar K., Ilham M.A. et al.:** Effect of degree of obesity on renal transplant outcome. *Transplant Proc.* 2008, 40, 3408.
5. **Chang S.H., Coates P.T., McDonald S.P.:** Effects of body mass index at transplant on outcomes of kidney transplantation. *Transplantation* 2007, 84, 981.
6. **Chang S.H., McDonald S.P.:** Post-kidney transplant weight change as marker of poor survival outcomes. *Transplantation* 2008, 85, 1443.
7. **Friedman A.N., Miskulin D.C., Rosenberg I.H. et al.:** Demographics and trends in overweight and obesity in patients at time of kidney transplantation. *Am. J. Kidney Dis.* 2003, 41, 480.
8. **Glanton Ch., Kao T.C., Cruess D. et al.:** Impact of renal transplantation on survival in end-stage renal disease patients with elevated body mass index. *Kidney Int.* 2003, 63, 647.
9. **Gore J.L., Pham P.T., Danovitch G.M. et al.:** Obesity outcome following renal transplantation. *Am. J. Transplant.* 2006, 6, 357.
10. **Lentine K.L., Rocca-Rey L.A., Bacchi G. et al.:** Obesity and cardiac risk after kidney transplantation: experience at one center and comprehensive literature review. *Transplantation* 2008, 86, 303.
11. **Meier-Kriesche H.U., Arndorfer J.A., Kaplan B.:** The impact of body mass index on renal transplant outcomes: a significant independent risk factor for graft failure and patient death. *Transplantation* 2002, 73, 70.
12. **Modanlou K.A., Muthyala U., Xiao H. et al.:** Bariatric surgery among kidney transplant candidates and recipients: analysis of the United States renal data system and literature review. *Transplantation* 2009, 87, 1167.
13. **Schold J.D., Srinivas TR., Guerra G. et al.:** A "Weight List" paradox for candidates of renal transplantation? *Am. J. Transplant.* 2007, 7, 550.
14. **Segev D.L., Simpkins C.E., Thompson R.E. et al.:** Obesity impacts access to kidney transplantation. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2008, 19, 349.
15. **Shirali A.C., Bia M.:** Management of cardiovascular disease in renal transplant recipients. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2008, 3, 491.
16. **Vanrenterghem Y.F.C., Claes K., Montagnino G. et al.:** Risk factors for cardiovascular events after successful renal transplantation. *Transplantation* 2008, 85, 209.