

## **Cukrzyca ujawniająca się po przeszczepieniu nerki (cukrzyca potransplantacyjna) – doświadczenia jednego ośrodka transplantacyjnego.**

### **Część II. Czy czynniki ryzyka rozwoju cukrzycy określone dla populacji ogólnej pozwalają przewidywać wystąpienie cukrzycy potransplantacyjnej?**

Celem pracy była ocena występowania czynników ryzyka cukrzycy u biorców przed przeszczepieniem nerki, u których wystąpiła cukrzyca potransplantacyjna (PTDM) oraz ocena zmiany masy ciała, jaka nastąpiła między zabiegiem przeszczepienia nerki. Analizie poddano dokumentację medyczną 72 pacjentów z PTDM. Spośród analizowanych czynników ryzyka cukrzycy jedynie zakażenie wirusem HCV oraz obniżone stężenie cholesterolu frakcji HDL i podwyższone stężenie triglicerydów można uznać jako znaczące czynniki ryzyka PTDM. Ponadto znaczne zwiększenie masy ciała u pacjentów po przeszczepieniu nerki może być czynnikiem ryzyka rozwoju PTDM. Uzasadniony jest nadzór żywieniowy u pacjentów z przeszczepioną nerką.

(NEFROL. DIAL. POL. 2008, 12, 218-220)

### **Diabetes mellitus after kidney transplantation (post-transplant diabetes) – experience of a single transplantation centre. Part II. Whether risk factors for development of diabetes in general population permit to anticipate the development of post-transplant diabetes mellitus?**

The aim of study was an evaluation of the risk factors for diabetes mellitus present in the recipients of kidney graft, before kidney transplantation in patients which developed post-transplant diabetes (PTDM). The change of body mass between the surgery and development of post-transplant diabetes mellitus was also evaluated. The medical records of 72 patients with PTDM were analysed. Among the risk factors for diabetes mellitus only the presence of HCV infection, low HDL-cholesterol and high triglyceride serum levels might be considered as meaningful risk factors for PTDM development. Furthermore, marked increase of body mass in patients after kidney transplantation might be an additional risk factor for PTDM. The dietary consultations seems reasonable in patients with kidney graft.

(NEPHROL. DIAL. POL. 2008, 12, 218-220)

#### **Wstęp**

Stosowanie leków immunosupresyjnych jest uważane za główną przyczynę rozwoju cukrzycy potransplantacyjnej (PTDM) u pacjentów z przeszczepioną nerką [3,7]. Zagadnienie to omówiono w odrębnej pracy [5]. Istnieją dodatkowe czynniki, które mogą stanowić o zwiększonym ryzyku rozwoju PTDM. Zalicza się do nich czynniki ryzyka rozwoju cukrzycy zdefiniowane dla ogólnej

populacji. Są to: nadwaga (wskaźnik masy ciała BMI  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup>), występowanie cukrzycy w rodzinie (rodzice lub rodzeństwo), mała aktywność fizyczna, przynależność do grupy środowiskowej lub etnicznej częściej narażonej na cukrzycę (np. Afroamerykanie, osoby pochodzenia hiszpańskiego), uprzednio stwierdzana nieprawidłowa glikemia na czczo ( $\geq 5,6$  mmol/L czyli  $\geq 100$  mg/dl) lub nieprawidłowa tolerancja glukozy, nadciśnienie

Anna DUDZIAK<sup>1</sup>

Stanisław CZEKALSKI<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Oddział Transplantologii Szpitala Wojewódzkiego w Poznaniu, Kierownik: Dr med. Maciej Głyda

<sup>2</sup>Katedra i Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych UM w Poznaniu Kierownik: Prof. dr hab. med. Stanisław Czekalski

#### **Słowa kluczowe:**

- cukrzyca potransplantacyjna
- czynniki ryzyka cukrzycy
- zwiększona masa ciała
- dyslipidemia
- zakażenie HCV

#### **Key words:**

- post-transplant diabetes
- risk factors for diabetes mellitus
- increased body mass
- dyslipidemia
- HCV infection

#### **Adres do korespondencji:**

Prof. dr hab. med. Stanisław Czekalski  
Katedra i Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych UM w Poznaniu  
ul. Przybyszewskiego 49, 60-355 Poznań  
Tel.: 061, 8671961; Fax: 061, 8691688;  
e-mail: szczekals@ump.edu.pl

nie tętnicze ( $\geq 140/90$  mmHg), dyslipidemia (stężenie cholesterolu frakcji HDL  $< 1,0$  mmol/l czyli  $< 40$  mg/dl i/lub triglicerydów  $> 2,85$  mmol/l czyli  $> 250$  mg/dl), występowanie choroby układu sercowo-naczyniowego, oraz u kobiet przebyta cukrzyca ciężarnych, urodzenie dziecka o masie ciała  $> 4$  kg, zespół policystycznych jajników [16]. Dodatkowym ważnym czynnikiem ryzyka rozwoju cukrzycy potransplantacyjnej może być znaczne zwiększenie masy ciała, a szczególnie rozwój nadwagi lub otyłości po uzyskaniu przeszczepu nerki. Wiadomo, że nadwaga a zwłaszcza otyłość wiąże się z insulinopornością tkanek obwodowych [2]. Insulinoporność tkanek prowadzi do zwiększonego zapotrzebowania na insulinę, co w połączeniu z diabetogennym wpływem leczenia immunosupresyjnego stosowanego u pacjentów z przeszczepioną nerką może przyczynić się do rozwoju PTDM.

Istnieją doniesienia, że obecność zakażenia wirusem HCV u biorcy jest czynnikiem ryzyka PTDM [4].

Celem obecnej pracy była ocena występowania czynników ryzyka rozwoju cukrzycy przed przeszczepieniem nerki u biorców, u których wystąpiła PTDM oraz ocena zmiany masy ciała jaka nastąpiła między zabiegiem przeszczepienia nerki i wystąpieniem PTDM.

#### Materiał i metodyka

Analizę dokumentacji medycznej przeprowadzono u 72 pacjentów z PTDM, których wyselekcjonowano spośród 746 pacjentów, którym przeszczepiono nerkę w poznańskim ośrodku transplantacyjnym. PTDM rozpoznano u 33 kobiet i 39 mężczyzn. Średni wiek pacjentów w momencie uzyskania przeszczepu wynosił  $46 \pm 9$  lat. Oceniono występowanie nadwagi i otyłości w czasie zabiegu przeszczepienia nerki oraz w momencie rozpoznania PTDM, zmianę masy ciała między zabiegiem i rozpoznaniem PTDM, występowanie dodatniego wywiadu rodzinnego w kierunku cukrzycy i wcześniejszych zaburzeń gospodarki węglowodanowej, nadciśnienia tętniczego i dyslipidemii oraz zakażenia wirusem HCV.

Pozostałe czynniki ryzyka cukrzycy nie występowały w ocenianym materiale. Wszystkie osoby należały do rasy kaukaskiej a współistniejące choroby układu sercowo-naczyniowego nie stanowiły przeciwwskazania do przeszczepienia nerki.

#### Wyniki

W tabeli I przedstawiono liczbę i odsetek pacjentów z PTDM, którzy wykazywali czynniki ryzyka rozwoju cukrzycy obecne przed przeszczepieniem nerki.

Spośród analizowanych czynników ryzyka cukrzycy u wszystkich chorych występowało nadciśnienie tętnicze. Nadwagę i otyłość ( $BMI \geq 25$  kg/m<sup>2</sup>) wykazywało prawie 39% pacjentów (w tym nadwagę 29,2% a otyłość, czyli  $BMI \geq 30$  kg/m<sup>2</sup> – 9,7% pacjentów), zakażenie HCV – u 25%, dodatni wywiad rodzinny w kierunku cukrzycy prawie u 14%, obniżone stężenie cholesterolu HDL u 23,4%, wysokie stężenie triglicerydów u 23,4% pacjentów. Najrzadziej występowały nieprawidłowe wyniki parametrów gospodarki węglowodanowej, zaledwie u 2,7% pacjentów.

Tabela I

Liczba (odsetek) pacjentów z PTDM wykazujących czynniki ryzyka rozwoju cukrzycy obecne przed przeszczepieniem nerki.

The number (the percent) of patients with PTDM showing the diabetes development risk factors existing before the kidney transplantation.

czynniki ryzyka	liczba (odsetek) pacjentów
nadciśnienie tętnicze*	72 (100%)
nadwaga i otyłość	28 (38,9%)
obniżone stężenie HDL cholesterolu i/lub wysokie stężenie triglicerydów	23 (35,9%)
zakażenie HCV	18 (25%)
obniżone stężenie HDL cholesterolu	15 (23,4%)
wysokie stężenie triglicerydów	15 (23,4%)
dodatni wywiad rodzinny w kierunku cukrzycy	10 (13,8%)
nieprawidłowe wyniki parametrów gospodarki węglowodanowej	2 (2,7%)

\*lub stosowane leczenie obniżające ciśnienie tętnicze

W czasie między zabiegiem przeszczepienia nerki i rozpoznaniem PTDM, który mieścił się w zakresie 1-1249 dni z medianą 101,5 dnia, w całej badanej grupie pacjentów z PTDM stwierdzono znaczne zwiększenie masy ciała i BMI, z wartości średnich  $68,9 \pm 10,6$  kg ( $BMI 24,8 \pm 3,5$  kg/m<sup>2</sup>) do  $77,0 \pm 15$  kg ( $BMI 27,5 \pm 4,6$  kg/m<sup>2</sup>),  $p < 0,0001$  dla obu parametrów. Zwiększenie masy ciała po przeszczepie nerki do chwili wystąpienia PTDM nie było jednak regułą, chociaż występowało u 83,3% pacjentów, u których średnie zwiększenie masy ciała wyniosło  $9,4 \pm 7,3$  kg. U 3 pacjentów (4,2%) masa ciała nie uległa zmianie a u 9 (12,5%) odnotowano zmniejszenie masy ciała. Zwraca jednak uwagę, że w momencie rozpoznania PTDM u 48,6% pacjentów stwierdzano nadwagę a u 26,4% – otyłość, co łącznie wykazuje 75% pacjentów z  $BMI > 25$  kg/m<sup>2</sup>.

#### Omówienie

Nadciśnienie tętnicze jest bardzo częstym objawem przewlekłej niewydolności nerek i występuje z reguły u chorych leczonych dializacyjnie, u których zresztą docelowe wartości ciśnienia tętniczego określa się jako 140/90 mmHg, które stanowią dolną granicę rozpoznania nadciśnienia tętniczego [6]. Obecność nadciśnienia tętniczego przed przeszczepieniem nerki u wszystkich pacjentów, u których rozwinęła się później cukrzyca nie jest zaskoczeniem. Natomiast nadciśnienie tętnicze, podobnie jak przewlekła niewydolność nerek wiąże się z występowaniem insulinoporności tkanek obwodowych, stanowiąc czynnikiem ryzyka rozwoju cukrzycy [1]. Ze względu jednak na powszechność występowania u chorych ze schyłkową niewydolnością nerek trudno uznać nadciśnienie tętnicze stwierdzone przed przeszczepieniem nerki jako charakterystyczny czynniki ryzyka rozwoju PTDM.

Otyłość jak również nadwaga zaliczane są do ważnych czynników ryzyka rozwoju cukrzycy w populacji ogólnej, gdyż wiąże się z insulinopornością tkanek obwodowych [8]. W materiale własnym średnia masa ciała pacjentów przed przeszczepem nerki wynosiła  $68,9$  kg, średnie  $BMI 24,8$  kg/m<sup>2</sup>. Pacjenci prezentowali różny stan odżywienia od niedowagi do otyłości. Największą grupę (57%) stanowiły jednak osoby z prawidłową masą ciała ( $BMI 20-25$  kg/m<sup>2</sup>). Trudno w świetle tych danych uznać nadwagę i

otyłość przed przeszczepieniem nerki jako zasadniczy czynnik wpływający na wystąpienie cukrzycy potransplantacyjnej, choć zwraca uwagę dość znaczny odsetek pacjentów z nadwagą i otyłością sięgający 39%. Dane te sugerują celowość zmiany strategii leczenia dietetycznego u pacjentów oczekujących na przeszczep nerki. Obok niedożywienia białkowo-energetycznego problemem staje się również zapobieganie nadwadze i otyłości, które należy korygować odpowiednim postępowaniem, gdyż zarówno bardzo niskie  $BMI (< 18$  kg/m<sup>2</sup>) jak i bardzo wysokie ( $> 30$  kg/m<sup>2</sup>) przed przeszczepieniem nerki związane jest z gorszym przeżyciem pacjenta i przeszczepu [10].

Uzyskane w obecnej pracy wyniki sugerują także, iż zwiększenie masy ciała u chorych po uzyskaniu przeszczepu nerki może być istotnym czynnikiem wpływającym na ujawnienie się cukrzycy. U badanych chorych zanotowano znaczne zwiększenie masy ciała po przeszczepieniu nerki w większości przypadków (83,3%). U pacjentów których masa ciała zwiększyła się po przeszczepieniu nerki przyrost ten wyniósł aż  $9,7 \pm 7,3$  kg.

Tendencja do zwiększenia masy ciała po przeszczepieniu nerki może wynikać z wyrównywania niezadowalającego stanu odżywienia występującego u części pacjentów w okresie leczenia zachowawczego jak i dializacyjnego niewydolności nerek. Zmniejszone łaknienie będące konsekwencją przewlekłego zatrucia endotoksynami i nasilony katabolizm mogą prowadzić do niedożywienia. Jednak u badanych pacjentów niedowagę przed przeszczepieniem nerki stwierdzono tylko u ok. 4%, a po przeszczepieniu nerki odsetek pacjentów z niedowagą nie zmienił się. Zanotowano natomiast znaczne zwiększenie liczby osób z nadwagą i otyłością do 75% (50% nadwaga, 25% otyłość), co wiążąc należy z niewłaściwym żywieniem. Pacjentom w trakcie dializoterapii zaleca się dietę wysokoenergetyczną, co ma zapobiegać katabolizmowi i wyniszczeniu. Utrzymanie tej diety po przeszczepieniu nerki wraz z poprawą apetytu wynikającą ze zmniejszonego nasilenia niewydolności nerek i zastosowanie sterydoterapii, która zwiększa łaknienie i insulinoporność prowadzi do szybkiego przyrostu masy ciała, zwłaszcza przy małej aktywności fizycznej. Wzrost masy ciała z kolei nasila insulinoporność.

oporność. Nadwaga i otyłość należą do głównych czynników ryzyka rozwoju cukrzycy [8]. W świetle tych danych wskazane byłoby rutynowe stosowanie poradnictwa dotyczącego diety i modyfikacji stylu życia u wszystkich pacjentów z przeszczepioną nerką, co mogłoby ograniczyć nadmierny przyrost masy ciała i zmniejszyć ryzyko rozwoju cukrzycy potransplantacyjnej.

Obecność zakażenia wirusem HCV stwierdzono u 18 osób z cukrzycą potransplantacyjną, co stanowi 25% badanej grupy chorych. W porównaniu z malejącą liczbą pacjentów z dodatnim antygenem HCV w ostatnich latach, która na koniec 2005 roku wynosiła 12% [13], ponad dwukrotnie częstsze występowanie zakażenia HCV u pacjentów z PTDM potwierdza niektóre dane z piśmiennictwa [4], wskazujące na wzrost ryzyka PTDM przy obecności tego zakażenia. U chorych zakażonych HCV szczególnie ważne wydaje się kontrolowanie glikemii po przeszczepieniu nerki, jak również leczenie zakażenia HCV przed przeszczepieniem.

Spośród analizowanych czynników ryzyka cukrzycy występujących u chorych z cukrzycą potransplantacyjną występowanie dodatniego wywiadu rodzinnego stwierdzono tylko u 13,8% pacjentów. Trudno uznać dodatni wywiad rodzinny w kierunku cukrzycy jako ważny czynnik ryzyka rozwoju PTDM, gdyż z badań populacyjnych wynika, że ok. 20% osób z cukrzycą typu 2 ma dodatni wywiad rodzinny w kierunku cukrzycy [14]. Ta różnica wskazuje, że na ujawnienie się cukrzycy po przeszczepie nerki znaczący wpływ mają czynniki działające w okresie potransplantacyjnym, sprzyjające rozwojowi cukrzycy u osób obciążonych mniej „diabetogennym” genotypem niż w populacji ogólnej. Jest to zrozumiałe w sytuacji działania po przeszczepie czynników powodujących znaczne nasilenie insulinooporności tkanek i zaburzających wydzielanie insuliny (zwłaszcza leków immunosupresyjnych o działaniu diabetogennym).

Fakt stwierdzenia wcześniejszych zaburzeń tolerancji glukozy tylko u 2,7% pacjentów z cukrzycą potransplantacyjną jest zastanawiający i trudny do jednoznacznej interpretacji. Zaburzenia tolerancji glukozy występujące w okresie przedtransplantacyjnym są jednym z głównych czynników ryzyka wystąpienia cukrzycy po przeszczepieniu nerki [9,12,15].

Niska częstość upośledzonej tolerancji glukozy (IGT) w badanym materiale przed

przeszczepieniem nerki u chorych, u których ujawniła się cukrzyca po przeszczepieniu, nie wynika prawdopodobnie z rzeczywistego braku wcześniejszych zaburzeń tolerancji glukozy, lecz z braku odpowiedniej diagnostyki w tym kierunku. Prawidłowa glikemia na czczo (średnia glikemia na czczo przed przeszczepieniem nerki w badanej grupie wynosiła  $91,8 \pm 12,4$  mg/dl) nie wyklucza obecności zaburzeń tolerancji glukozy. Wykonanie u pacjentów kwalifikowanych do przeszczepienia nerki doustnego testu tolerancji glukozy umożliwiłoby zidentyfikowanie osób z upośledzoną tolerancją glukozy i wdrożenie postępowania zmniejszającego ryzyko rozwoju cukrzycy po transplantacji.

Charakterystyczną cechą zaburzeń metabolizmu lipoprotein towarzyszącą oporności na insulinę jest wysokie stężenie triglicerydów oraz niskie stężenie cholesterolu frakcji HDL [11]. Wśród chorych, którzy po przeszczepieniu nerki rozwinęli PTDM obniżony poziom HDL ( $< 40$  mg/dl) i/lub wysoki poziom triglicerydów ( $> 250$  mg/dl) występował przed zabiegiem przeszczepienia u 35,9% pacjentów. Taki profil metaboliczny może wskazywać na obecność znacznej insulinooporności i duże ryzyko rozwoju cukrzycy w warunkach zadziałania dodatkowych czynników diabetogennych.

#### Wnioski

1. Uzyskane wyniki sugerują, że spośród analizowanych czynników ryzyka cukrzycy zakażenie wirusem HCV oraz obniżone stężenie cholesterolu frakcji HDL i podwyższone stężenie triglicerydów można uznać jako znaczące czynniki ryzyka rozwoju PTDM.

2. Sugestia przydatności wykonywania doustnego testu tolerancji glukozy dla wykazania upośledzonej tolerancji glukozy jak również zalecenie redukcji masy ciała u pacjentów z nadwagą i otyłością kwalifikowanych do przeszczepienia nerki, jako czynników mogących mieć wpływ na rozwój PTDM wymaga potwierdzenia w dalszych badaniach.

3. Znaczne zwiększenie masy ciała u pacjentów po przeszczepieniu nerki może być czynnikiem ryzyka rozwoju PTDM, co uzasadnia zwiększenie nadzoru żywieniowego u wszystkich pacjentów z przeszczepioną nerką.

4. Uzyskane wyniki pośrednio potwierdzają tezę, że o rozwoju PTDM w największym stopniu decydują stosowane leki immunosupresyjne o działaniu diabetogennym,

natomiast czynniki ryzyka rozwoju cukrzycy zdefiniowane dla populacji ogólnej mają mniejsze znaczenie.

#### Piśmiennictwo

1. **Alvestrand A.**: Carbohydrate and insulin metabolism in renal failure. *Kidney* 1997, 62, (Suppl. ), 48.
2. **American Gastroenterological Association**: medical position statement on obesity. *Gastroenterology* 2002, 123, 879.
3. **Berthoux F., Abramowicz D., Bradley B. et al.**: European best practice guidelines for renal transplantation (Part 2). *Nephrol. Dial. Transplant.* 2002; 17, (Suppl. 4), 3.
4. **Bloom R.D., Rao V., Weng F. et al.**: Association of hepatitis C with posttransplant diabetes in renal transplant patients on tacrolimus. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2002, 13, 1374.
5. **Dudziak A., Czekalski S.**: Cukrzyca ujawniająca się po przeszczepieniu nerki (cukrzyca potransplantacyjna) - doświadczenie jednego ośrodka transplantacyjnego. 1. Częstość występowania, stosowane kryteria i czas rozpoznania z uwzględnieniem leczenia immunosupresyjnego. *Nefrol. Dial. Pol.* 2008, 12.
6. **Dulawa J.**: Nadciśnienie tętnicze. [W:] *Dializoterapia w praktyce lekarskiej*. Wyd. III, red. B. Rutkowski, Gdańsk 2004, 337.
7. **Gradowska L.**: Opieka nad chorym po przeszczepieniu nerki. w: *Transplantologia kliniczna*, red. W. Rowiński, J. Wałaszewski, L. Pączek, Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2004, 459.
8. **Małecki M.T., Klupa T.**: Etiopatogeneza cukrzycy typu 2. [W:] *Cukrzyca*, red. J. Sieradzki, Gdańsk 2006, 240.
9. **Mathew J.T., Rao M., Job V. et al.**: Post-transplant hyperglycaemia: a study of risk factors. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2003, 18, 164.
10. **Meier-Kriesche H.V., 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.
11. **Nowicka G., Cybulska B.**: Zaburzenia lipidowe w cukrzycy. [W:] *Cukrzyca*, red. J. Sieradzki, Gdańsk 2006, 996.
12. **Rao M., Jacob C.K., Shastry J.C.M.**: Post - renal transplant diabetes mellitus - a retrospective study. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1992, 7, 1039.
13. **Rutkowski B., Lichodziejewska-Niemierko M., Grenda R. i wsp.**: Raport o stanie leczenia nerkozastępczego w Polsce-2005. Drukousul, Gdańsk 2006.
14. **Tatoń J., Czech A.**: *Diabetologia*. Wydawnictwo Lekarskie PZWL Warszawa 2001.
15. **von Kiparski A., Frei D., Uhlschmid G. et al.**: Post-transplant diabetes mellitus in renal allograft recipients: a matched-pair control study. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1990, 5, 220.
16. **Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2008**. *Diabetol. Prakt.* 2008, 9 (Suplement A).