

Obezita – klíčový rizikový faktor pre diabetes mellitus po transplantácii obličky

Ivana Dedinská¹, Ľudovít Laca¹, Juraj Miklušica¹, Peter Galajda², Marián Mokáň²

¹ Chirurgická klinika a transplantáčn  centrum Jess niovej LF UK a Univerzitetnej nemocnice Martin

² I. Intern  klinika Jess niovej LF UK a Univerzitetnej nemocnice Martin

Abstrakt

Východiská: Novo diagnostikovaný diabetes mellitus po transplantácii (NODAT) je z v zn  a  st  komplikácia transplantácie solidn ch orgánov. NODAT vedie k 2- až 3-násobne vyššej kardiovaskulárnej morbidite a mortalite. Viscerálna obezita je kl čov m faktorom pre rozvoj diabetes mellitus 2. typu a metabolického syndrómu a predstavuje nezávisl  rizikov  faktor pre kardiovaskulárne ochorenia. **Materiál a metódy:** Súbor tvorilo 210 pacientov po primárnej transplantácii obličky od mŕtveho darcu (90 pacientov vyvinulo NODAT), priemern  vek súboru bol $48,1 \pm 9,9$ rokov. U pacientov sme zistili vek v čase transplantácie, body mass index v čase transplantácie. V 12. mesiaci po transplantácii sme zistili obvod pása, body mass index a prírastok na hmotnosti od transplantácie. **Výsledky:** Identifikovali sme nasledujúce nezávisl  rizikov  faktory pre NODAT: vek v čase transplantácie 50–59 rokov (HR = 2,5038 [95 % CI: 1,7179–3,6492], $P < 0,0001$), vek v čase transplantácie ≥ 60 rokov (HR = 1,1376 [95 % CI: 1,0437–1,23399], $P < 0,0034$), body mass index v čase transplantácie viac ako 30 kg/m^2 (HR = 1,5986 [95 % CI: 1,0650–2,3997], $P < 0,0236$), obvod pása u mužov nad 94 cm (HR = 1,9492 [95 % CI: 1,1697–3,2480], $P < 0,0104$), a u žien nad 80 cm (HR = 4,5018 [95 % CI: 1,8669–10,8553], $P < 0,009$). Pomocou korelačného koeficientu sme potvrdili, že v  s  obvod pása súvisí s vy s m výskytom NODAT ($r = 0,1935$ [95 % CI: 0,01156–0,3630], $P = 0,0374$). **Záver:** V našej analýze sme identifikovali obvod pása ako nezávisl  rizikov  faktor pre NODAT. Pravideln  kontrola hmotnosti a obvodu pása u pacientov po transplantácii obličky vedie k identifik cii rizikov ch pacientov pre NODAT.

Kl čov  slov : body mass index – NODAT – obvod p sa – transplant cia obličky

Obesity – Key risk factor for diabetes mellitus after kidney transplantation

Abstract

Purpose: New-onset diabetes mellitus after transplantation (NODAT) is a serious and frequent complication of solid organ transplantations. NODAT leads to 2–3 times higher cardiovascular morbidity and mortality. Visceral obesity is a key factor for diabetes mellitus type 2 and metabolic syndrome development and represents an independent risk factor for cardiovascular diseases. **Materials and methods:** The set consisted of 210 patients after primary kidney transplantation from a dead donor (90 patients had developed NODAT), average age of the set was 48.1 ± 9.9 years. We have examined age at the time of transplantation, body mass index at the time of transplantation. We have examined waist circumference, body mass index and weight gain in the 12th month after transplantation. **Results:** We have identified following independent risk factors for NODAT: age at the time of transplantation 50–59 years (HR = 2.5038 [95 % CI: 1.7179 to 3.6492], $P < 0.0001$), age at the time of transplantation higher than 60 years (HR = 1,1376 [95 % CI: 1,0437 – 1,23399], $P < 0,0034$), body mass index at the time of transplantation more than 30 kg/m^2 (HR = 1,5986 [95 % CI: 1,0650 – 2,3997], $P < 0,0236$), waist circumference in men greater than 94 cm (HR = 1,9492 [95 % CI: 1,1697 to 3,2480], $P < 0,0104$), , in women greater than 80 cm (HR = 4,5018 [95 % CI: 1,8669 to 10,8553], $P < 0,009$). By using correlation coefficient we have proved that greater waist circumference related to higher incidence of NODAT ($r = 0.1935$, [95 % CI: 0.01156 to 0.3630], $P = 0.0374$). **Conclusion:** We have identified waist circumference as an independent risk factor for NODAT in our analysis. Regular weight and waist circumference control in patients after kidney transplantation leads to identification of risk patients for NODAT.

Key words: body mass index – New-onset diabetes after transplantation – waist circumference – kidney transplantation

Úvod

Rizikové faktory kardiovaskulárných ochorení sú po transplantácii obličky eliminované obnovením renálnych funkcií, zároveň však vznikajú nové riziká, ako sú porucha glukózovej tolerancie, diabetes mellitus, arteriálna hypertenzia, poruchy metabolizmu tukov a iné. Novodiagnostikovaný diabetes mellitus po transplantácii (NODAT) je závažná a častá komplikácia transplantácie solídnych orgánov. Incidencia sa pohybuje od 4 % až do 25 % v závislosti od transplantovaného orgánu, od dĺžky sledovania pacienta a od použitého imunosupresívneho protokolu (tab. 1) [1–4].

Porucha regulácie glukózy u pacientov po transplantácii obličky (TO) vedie k 2- až 3-násobne vyššej kardiovaskulárnej morbidite a mortalite v porovnaní s nediabetickými pacientmi a zhoršuje sa kvalita života pacientov. Riziko vzniku kardiovaskulárných ochorení (KVO) u pacientov s NODAT zvyšuje aj hyperlipoproteinémia, arteriálna hypertenzia alebo fajčenie. NODAT súvisí aj s ďalšími komplikáciami, ako sú rejeckia štepu, recidivujúce infekcie a zhoršená dlhodobá funkcia štepu [5,6].

Okrem dobre známych dlhodobých komplikácií diabetes mellitus sa u pacientov po transplantácii obličky s NODAT (ale aj s hyperglykémiou nalačno a s poruchou glukózovej tolerancie) stretávame s hyperfiltráciou v štepe, ktorá negatívne ovplyvňuje funkciu a prežitie transplantovanej obličky. V tejto populácii pacientov bol zaznamenaný rýchlejší nástup cievnych komplikácií ako aj zvýšená mortalita v porovnaní s „normoglykemickými“ pacientmi [5,7,8]. U pacientov po transplantácii pečene s NODAT je prítomná zvýšená kardiovaskulárna mortalita a morbidita, vyššie riziko závažných infekčných

a neuropsychických komplikácií, vyššie riziko vzniku rejeckie a horšie prežívanie štepu [9,10]. Medzi pacientmi s NODAT po transplantácii pľúc bol vyšší výskyt cytomegalovírusovej (CMV) infekcie a akútnej rejeckie, avšak v tomto prípade nebola zaznamenaná zvýšená mortalita v porovnaní s pacientmi bez NODAT [11].

Obvod pásu je najdôležitejšie diagnostické kritérium pre metabolický syndróm. Meranie obvodu pásu v klinickej praxi predstavuje jednoduchý merateľný faktor kontroly rizika. V súčasnosti sa uprednostňuje ako najvýhodnejšia metóda pre diagnostiku obezity použitie obvodu pásu s hodnotami viac ako 102 cm pre mužov a 88 cm pre ženy (podľa Adult Treatment Panel III) s upozornením, že kritériá International Diabetic Federation (IDF) už jednoznačne odporúčajú rozdielne kritériá pre jednotlivé svetové populácie s návrhom hraničnej hodnoty obvodu pásu 94 cm u mužov a 80 cm u žien pre európsku populáciu – ako základné vyžadované kritérium (tab. 2) [12].

Viscerálna obezita je kľúčovým faktorom pre rozvoj diabetes mellitus 2. typu a metabolického syndrómu a predstavuje nezávislý rizikový faktor pre kardiovaskulárne ochorenia. V pôvodnej koncepcii metabolického syndrómu sa zvýšená adipozita považovala skôr za sekundárny dôsledok adipogénneho účinku chronickej hyperinzulinémie, dnes sa zdôrazňuje, že zvýšená adipozita je spolu s inzulínovou rezistenciou a hyperinzulinémiou primárnou príčinou vzniku diabetes mellitus a metabolického syndrómu. Predpokladáme, že podobne ako u diabetikov 2. typu bude mať obvod pásu vplyv aj na vývoj NODAT v populácii pacientov po transplantácii obličky [13,14].

Tab. 1. Charakteristiky súboru

	celý súbor n = 210	muži n = 132	ženy n = 78	P hodnota
priemerný vek v čase transplantácie (roky)	48,1 ± 9,9	45,2 ± 11,9	47,0 ± 10,1	0,2646
priemerný prírastok na hmotnosti od transplantácie (kg)	6,6 ± 6,0	6,7 ± 5,7	7,3 ± 7,2	0,5054
priemerná hodnota BMI v čase transplantácie (kg/m ²)	25,7 ± 3,7	25,5 ± 2,5	26,0 ± 3,4	0,2233
priemerná hodnota BMI 12 mesiacov po transplantácii (kg/m ²)	28,5 ± 4,4	28,9 ± 3,5	28,1 ± 5,6	0,2040
priemerný obvod pásu 12 mesiacov po transplantácii (cm)	99,1 ± 2,4	102,7 ± 9,3	92,8 ± 14,6	< 0,0001

Tab. 2. Výsledky – univariantná analýza

	kontrolná skupina n = 120	NODAT n = 90	P hodnota
vek v čase transplantácie (roky)	43 ± 11,3	52 ± 10	0,0040
váhový prírastok 12 mesiacov po transplantácii (kg)	6,5 ± 6,6	4,5 ± 5,7	0,1640
hodnota BMI v čase transplantácie (kg/m ²)	24,9 ± 4,1	26,5 ± 4,3	0,0067
hodnota BMI 12 mesiacov po transplantácii (kg/m ²)	27,8 ± 4,8	29 ± 4,7	0,2617
obvod pásu 12 mesiacov po transplantácii (cm)	99 ± 9,5	110,8 ± 12,9	< 0,0001
obvod pásu 12 mesiacov po transplantácii (cm) – muži	102,7 ± 9,4	107,6 ± 8	0,0007
obvod pásu 12 mesiacov po transplantácii (cm) – ženy	92,8 ± 15,6	104,4 ± 11,3	< 0,0001

Materiál a metódy

V súbore 210 pacientov (europoidného/kavkazoidného typu) po primárnej transplantácii obličky od mŕtveho darcu (v rokoch 2003–2012) v Transplantačnom centre Martin sme počas 12 mesiacov od transplantácie obličky vyhodnocovali vybrané rizikové faktory NODAT. U všetkých pacientov sme zistili obvod pásu, body mass index (BMI) a prírastok na hmotnosti od transplantácie v 12. mesiaci od transplantácie obličky. Súbor pacientov sme rozdelili podľa vývoja NODAT v sledovanom období na kontrolnú skupinu (n = 120) a NODAT (n = 90). NODAT bol diagnostikovaný podľa American Diabetes Association (ADA) kritérií. Jednotlivé sledované parametre sme porovnali v oboch skupinách. Hodnoty obvodu pásu ako rizikové faktory pre NODAT sme určili podľa IDF kritérií. V štatistickom zhodnotení sme použili certifikovaný štatistický program MedCalc verzia 13.1.2. Ďalej sme použili nasledovné štatistické analýzy: Studentov t-test, chi-kvadrát test, korelačný koeficient, Cox proportional hazard model. Za štatisticky významnú hodnotu považujeme $P < 0,05$.

Výsledky

V súbore bolo 210 pacientov po primárnej transplantácii obličky od post mortem darcu. Priemerný vek súboru v čase transplantácie bol $48,1 \pm 9,9$, v súbore bolo 132 mužov (62,9 %) a 78 žien (37,1 %). Priemerný prírastok na hmotnosti od transplantácie bol $6,6 \pm 6,0$ kg, priemerná hodnota BMI v čase transplantácie bola $26,6 \pm 3,7$ kg/m², priemerná hodnota BMI 12 mesiacov po transplantácii bola $28,8 \pm 4,4$ kg/m² a priemerná hodnota obvodu pásu 12 mesiacov po transplantácii bola $99,1 \pm 12,4$ cm. Z celkového súboru 42,9 % pacientov (n = 90) vyvinulo v sledovanom období 12 mesiacov po transplantácii obličky NODAT, do kontrolnej skupiny bolo teda zahrnutých zvyšných 120 pacientov. Pacienti v skupine NODAT boli štatisticky významne starší ($P = 0,0040$), mali významne vyššiu hodnotu BMI v čase transplantácie ($P = 0,0067$) a mali významne väčší obvod pásu tak v prípade celého súboru pacientov s NODAT ($P < 0,0001$), ako aj u mužov ($P = 0,007$) a žien ($P < 0,0001$),

(tab. 2). V multivariantnej analýze sme identifikovali nasledujúce nezávislé rizikové faktory pre NODAT: vek v čase transplantácie nad 50 rokov (HR = 2,5038 [95 % CI: 1,7179–3,6492], $P < 0,0001$), vek v čase transplantácie ≥ 60 rokov (HR = 1,1376 [95 % CI: 1,0437–1,23399], $P < 0,0034$), BMI v čase transplantácie viac ako 30 kg/m² (HR = 1,5986 [95 % CI: 1,0650–2,3997], $P < 0,0236$), obvod pásu u mužov nad 94 cm (HR = 1,9492 [95 % CI: 1,1697–3,2480], $P < 0,0104$), a u žien nad 80 cm (HR = 4,5018 [95 % CI: 1,8669–10,8553], $P < 0,0009$), (tab. 3). Pomocou korelačného koeficientu sme potvrdili, že väčší obvod pásu súvisí s vyšším výskytom NODAT ($r = 0,1935$ [95 % CI: 0,01156–0,3630], $P = 0,0374$).

Diskusia

Podobne ako v našom súbore, tak aj podľa ďalších štúdií je vek v čase transplantácie považovaný za nezávislý rizikový faktor vzniku NODAT. Autori Cosio et al uvádzajú až 2,2-násobne vyššie riziko vzniku NODAT u príjemcov starších ako 45 rokov oproti mladším príjemcom [15]. Podobne dáta United States Renal Data System poukazujú na silný vzťah medzi vekom príjemcu a vznikom NODAT. Príjemcovia vo veku 45–59 rokov mali riziko vzniku NODAT 1,9-násobne vyššie v porovnaní s príjemcami vo veku 18–33 rokov. U príjemcov starších ako 60 rokov sa riziko vzniku NODAT zvýšilo na 2-násobok v porovnaní s mladšími príjemcami [16].

Obvod pásu ako základné kritérium pre metabolický syndróm ≥ 94 cm u mužov a ≥ 80 cm u žien (podľa kritérií) IDF bol v našej analýze vyhodnotený ako nezávislý rizikový faktor pre NODAT. Viacerými analýzami bol preukázaný silnejší vzťah medzi obvodom pásu a kardiovaskulárnou morbiditou a mortalitou v porovnaní s BMI u netransplantovanej populácie. Podľa Czernichow et al je obvod pásu v porovnaní s BMI silnejším prediktorom kardiovaskulárnej mortality: hazard ratio [95% CI]: 1,15 [1,04–1,27], [17]. Naša analýza naznačuje, že uvedené môžeme predpokladať aj v transplantovanej populácii. Autori Kodgire et al v súbore 50 pacientov po transplantácii obličky od žijúceho darcu zistili v univariantnej analýze štatisticky významne vyšší obvod

Tab. 3. Výsledky – multivariantná analýza

	hazard ratio	CI 95 %	P hodnota
vek v čase transplantácie < 30 rokov	0,3065	0,08265–1,1363	0,0769
vek v čase transplantácie 31–39 rokov	0,5000	0,0526–4,7518	0,5714
vek v čase transplantácie 40–49 rokov	0,7000	0,4292–1,1416	0,1529
vek v čase transplantácie 50–59 rokov	2,5038	1,7179–3,6492	< 0,0001
vek v čase transplantácie ≥ 60 rokov	1,1376	1,0437–1,2399	0,0034
BMI v čase transplantácie < 25 kg/m ²	0,6885	0,4612–1,0279	0,0679
BMI v čase transplantácie 25–29,9 kg/m ²	1,0800	0,7271–1,6041	0,7030
BMI v čase transplantácie ≥ 30 kg/m²	1,5986	1,0650–2,3997	0,0236
obvod pásu 12 mesiacov po transplantácii ≥ 94 cm (muži)	1,9492	1,1697–3,2480	0,0104
obvod pásu 12 mesiacov po transplantácii ≥ 80 cm (ženy)	4,5018	1,8669–10,8553	0,009

pása v čase transplantácie obličky v skupine pacientov, ktorí v sledovanom období 12 mesiacov od transplantácie obličky vyvinuli NODAT [18]. Taktiež sme potvrdili koreláciu medzi obvodom pásu a výskytom NODAT. Štúdie porovnávajúce vzťah obvodu pásu a riziko vzniku NODAT, resp. riziko KVO morbidita a mortality u pacientov po transplantácii obličky nie sú dostupné, ale vzhľadom na údaje v populácii netransplantovaných pacientov sú ďalšie analýzy potrebné.

Obezita pred transplantáciou (definovaná ako BMI > 30 kg/m²) zvyšuje riziko straty štepu a po transplantácii zvyšuje riziko kardiovaskulárnych ochorení [19]. Prírastok na hmotnosti je u pacientov po transplantácii takmer pravidlo [20,21]. Obezita potenciálnych príjemcov pred transplantáciou je častý nález. BMI > 35 kg/m² je kontraindikáciou pre transplantáciu obličky a BMI v rozmedzí 33–35 kg/m² je relatívnou kontraindikáciou k transplantácii s nutnosťou predtransplantačného vyšetrenia chirurgom. Vyššie hodnoty BMI pred transplantáciou sú spojené s inzulínovou rezistenciou po transplantácii a edukácia pacientov o redukcii hmotnosti ešte pred transplantáciou vedie k zníženému riziku vzniku NODAT a kardiovaskulárnych ochorení [22,23,24].

Záver

V našej analýze sme identifikovali obvod pásu ako nezávislý rizikový faktor pre NODAT. Meranie obvodu pásu je jednoduché a dostupné. Pravidelná kontrola hmotnosti a obvodu pásu u pacientov po transplantácii obličky vedie k identifikácii rizikových pacientov pre NODAT.

Skríning rizikových faktorov pre vznik diabetes mellitus by mal byť zrealizovaný ešte pred zaradením pacienta na čakaciu listinu, odporúča sa zrealizovať orálny glukózový tolerančný test aj u pacientov s fyziologickými hladinami glykémie nalačno. Pacienti na čakacej listine, ktorí majú rizikové faktory pre vznik diabetes mellitus, by preto mali byť informovaní o ich eliminácii (kontrola hmotnosti, diéta, cvičenie). Okrem uvedeneho by malo byť samozrejmosťou zanechanie fajčenia, kontrola krvného tlaku a lipidogramu [25].

Literatúra

- Davidson J, Wilkinson AH, Dantal J et al. New-onset diabetes after transplantation: 2003 International Consensus Guidelines. *Transplantation* 2003; 75(10): S53–S524.
- Baid S, Cosimi AB, Farrel 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(6): 1066–1072.
- Knobler H, Stagnaro-Green A et al. Higher incidence of diabetes in liver transplant recipients with hepatitis C. *J Clin Gastroenterol* 1998; 26(1): 30–33.
- Ye X, Kuo H-T, Sampaio MS et al. Risk factors for the development of new-onset diabetes mellitus after transplant in adult lung transplant recipients. *Clin Transplant* 2011; 25(6): 885–891.
- Hjeltnes J, Hartmann A, Leivestad T. The impact of early-diagnosed new-onset post-transplantation diabetes mellitus on survival and major cardiac events. *Kidney Int* 2006; 69(3): 588–595.
- Kantárová D, Vrlík M, Buc M. Genetic determination and immunopathogenesis of type 1 diabetes mellitus in humans. *Acta Medica Martiniana* 2012; 12 (2): 19–31.
- Cosio FG, Pesavento TE, Kim S et al. Patient survival after renal transplantation: IV. Impact of post-transplant diabetes. *Kidney Int* 2002; 62(4): 1440–1446.
- Porrini E, Delgado P, Torres A. Metabolic syndrome, insulin resistance, and chronic allograft dysfunction. *Kidney Int Suppl* 2010; (119): S42–S46.
- Moon JJ, Barbeito R, Faradji RN et al. Negative impact of new onset diabetes mellitus on patient and graft survival after liver transplantation: long-term follow-up. *Transplantation* 2006; 82(12): 1625–1628.
- John PR, Thuluvath PJ. Outcome of patients with new-onset diabetes mellitus after liver transplantation compared with those without diabetes mellitus. *Liver Transpl* 2002; 8(8): 708–713.
- Ollech JE, Kramer MR, Peled N et al. Post-transplant diabetes mellitus in lung transplant recipients: incidence and risk factors. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2008; 33(5): 844–848.
- The IDF worldwide definition of the metabolic syndrome. International diabetes federation: 2006. Dostupné z WWW: <https://www.idf.org/webdata/docs/IDF_Meta_def_final.pdf>.
- Galajda P, Mokán M. Problematika etiopatogenézy a diagnostiky metabolického syndrómu. *Diabetes a obezita* 2004; 4(7): 39–49.
- Vojtková J, Durdík P, Michnová Z et al. Exhaled carbon monoxide in adolescents with diabetic cardiovascular autonomic neuropathy. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2014; 27(7–8): 709–715.
- Cosio FG, Pesavento TE, Osei K et al. Post-transplant diabetes mellitus: increasing incidence in renal allograft recipients transplanted in recent years. *Kidney Int* 2001; 59(2): 732–737.
- Kasike BL, Snyder JJ, Gilbertson D et al. Diabetes mellitus after kidney transplantation in the United States. *Am J Transplant* 2003; 3(2): 178–185.
- Czernichow S, Kengne AP, Stamatakis E et al. Body mass index, waist circumference and waist–hip ratio: which is the better discriminator of cardiovascular disease mortality risk? Evidence from an individual-participant meta-analysis of 82 864 participants from nine cohort studies. *Obes Rev* 2011; 12(9): 680–687.
- Kodgire S, Varughese S, Basu G et al. Clinical profile of New Onset Diabetes Mellitus After Transplant (NODAT) in renal allograft recipients. Moderated Poster Session: Clinical Studies in Renal Transplantation 2013.
- Meier-Kriesche HU, Arndorfer JA, 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(1): 70–74.
- Clunk JM, Lin CY, Curtis JJ. Variables affecting weight gain in renal transplant recipients. *Am J Kidney Dis* 2001; 38(2): 349–353.
- Potluri K, Hou S. Obesity in kidney transplant recipients and candidates. *Am J Kidney Dis* 2010; 56(1): 143–156.
- Cashion AK, Sanchez ZV, Cowan PA et al. Changes in weight during the first year after kidney transplantation. *Prog Transplant* 2007; 17(1): 40–47.
- Leavey SF, McCullough K, Hecking E et al. Body mass index and mortality in 'healthier' as compared with 'sicker' haemodialysis patients: results from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16(12): 2386–2394.
- Salahudeen AK. Obesity and survival on dialysis. *Am J Kidney Dis* 2003; 41(5): 925–932.
- Wilkinson A, Davidson J, Dotta F. Guidelines for the treatment and management of new-onset diabetes after transplantation. *Clin Transplant* 2005; 19(3): 291–298.

MUDr. Juraj Miklušica, PhD.

✉ juraj.miklusica@gmail.com

Chirurgická klinika a transplantačné centrum Univerzitná nemocnica Martin

www.unm.sk

Doručené do redakcie 21. 9. 2015

Prijaté po recenzii 19. 10. 2015