



UNIwersYTET MEDYCZNY
IM. PIASTÓW ŚLĄSKICH WE WROCŁAWIU

Katarzyna Hap

Katedra i Klinika Nefrologii i Medycyny Transplantacyjnej
Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

**Ocena fenotypowych czynników ryzyka rozwoju cukrzycy poprzyszczepowej u biorców
przeszczepu nerki**

Rozprawa na stopień doktora w dziedzinie nauk medycznych w dyscyplinie medycyna

Promotor:

Dr. hab. n. med. Oktawia Mazanowska, prof. nadzw.

Wydział Lekarsko-Stomatologiczny, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

Recenzenci:

Dr hab. n. med. Krystyna- Rożek Piechura, prof. nadzw.

Katedra Rehabilitacji w Chorobach Wewnętrznych

Zakład Fizjoterapii w Chorobach Wewnętrznych

Akademii Wychowania Fizycznego we Wrocławiu

Prof. dr hab. n. med. Michał Holecki

Klinika Chorób Wewnętrznych, Autoimmunologicznych i Metabolicznych

Samodzielnego Publicznego Centralnego Szpitala Klinicznego im. prof. Kornela

Gibińskiego Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

Wrocław, 2019

Wstęp:

Cukrzyca potransplantacyjna (ang. new onset diabetes mellitus after transplantaion - NODAT) stanowi jedno z powikłań po przeszczepie nerki. NODAT występuje u około 16-20% biorców, a wg ostatnich doniesień występuje nawet u 30% biorców przeszczepu nerki. Cukrzyca potransplantacyjna pojawia się najczęściej w pierwszym roku po przeszczepie nerki i jest głównym czynnikiem zwiększonej śmiertelności i zachorowalności, zwiększonych kosztów leczenia, postępującej niewydolności przeszczepu oraz obniżenia jakości życia pacjentów. U pacjentów po przeszczepie nerki obserwuje się wzrost masy ciała po zabiegu transplantacji. Wzrost masy ciała wiąże się z poprawą apetytu, bardziej liberalną dietą, niską aktywnością fizyczną oraz zastosowaniem leczenia kortykosteroidowego, stosowanego w leczeniu immunosupresyjnym.

Nadwaga i otyłość dotyczy nawet 2/3 biorców przeszczepu nerki. Należy podkreślić, że nadwaga i otyłość stanowią jedne z głównych i modyfikowalnych czynników ryzyka NODAT. Ocena fenotypowych czynników ryzyka NODAT pozwoliła określić stopień narażenia biorcy na wystąpienie tego powikłania. Do oceny zostały wykorzystane proste skale i pomiary antropometryczne oraz badania laboratoryjne.

Prewencja, wczesna edukacja, wykrywanie i optymalne leczenie pozwolą ograniczyć zakres powikłań, znacznie poprawić rokowanie i komfort życia pacjentów oraz zmniejszyć koszty leczenia.

Cel:

Celem badań wchodzących w cykl spójnych tematycznie publikacji była ocena fenotypowych czynników ryzyka rozwoju cukrzycy poprzyszczepowej (NODAT) u biorców przeszczepu nerki oraz ocena związku pomiędzy tymi czynnikami, a wydolnością organizmu, funkcją nerki przeszczepionej oraz wynikami podstawowych badań, określających profil metaboliczny chorych.

Metody i Wyniki:

Rozprawa doktorska składa się z cyklu trzech spójnych tematycznie publikacji.

W artykule poglądowym „*Phenotypic risk factors for new-onset diabetes mellitus (NODAT) in renal transplant recipients*” (K. Hap i wsp., Post. Hig. Med. Dośw. 2014; 68: 1347-1351) opisano fenotypowe czynniki ryzyka rozwoju cukrzycy poprzyszczepowej u biorców przeszczepu nerki, które są pomocne do oceny skali zagrożenia cukrzycą poprzyszczepową oraz wykrywaniu NODAT. W artykule dokonano przeglądu aktualnych zasad profilaktyki i leczenia NODAT. Zwrócono szczególną uwagę na dobrze znane, modyfikowalne, fenotypowe czynniki

ryzyka, takie jak, nadwaga i otyłość. Opisano możliwości edukacji pacjentów (powinna być prowadzona jeszcze przed przeszczepem przez zespół osób opiekujących się chorymi), modyfikacji stylu życia, zachowań prozdrowotnych, które korzystnie mogą wpłynąć na stan zdrowia pacjentów po przeszczepie nerki. Zwrócono uwagę na wczesne rozpoznanie zaburzeń metabolizmu węglowodanów, które pozwalają na zmodyfikowanie leczenia, w tym leczenia immunosupresyjnego, na nieco mniej diabetogenne.

W projekcie badawczym „*Pretransplantation oral glucose tolerance test can prevent posttransplant diabetes mellitus after renal transplantation: preliminary study*” (K.Hap i wsp. *Transplant. Proc.* 2018; 50(6): 1776-1780) oceniono korzyści wykonywania doustnego testu tolerancji glukozy (OGTT-75) u pacjentów dializowanych, z przewlekłą chorobą nerek (PChN), oczekujących na przeszczep nerki, jako przydatne narzędzie do oceny ryzyka i prewencji NODAT. Przedstawiono wyniki badań własnych nad zależnością pomiędzy wynikami stężenia glukozy na czczo (FBG - fasting blood glucose) oraz wynikami doustnego testu obciążenia 75 g glukozy (OGTT-75 - oral glucose tolerance test) i wystąpieniem NODAT u biorców przeszczepu nerki. Przyjęto standardowe wyniki określające upośledzoną tolerancję glukozy na czczo (IFG - impaired fasting glucose) i upośledzoną tolerancję glukozy (IGT- impaired glucose tolerance) 2 godziny po doustnym obciążeniu 75 g glukozy (OGTT-75). Wykazano zaburzenia metabolizmu glukozy (GMD – glucose metabolism disorders) u 31 z 80 chorych (39%), z których 5 (6,25%) miało kombinowane zaburzenia IGT/IFG, 18 chorych (22,5%) IGT, a 8 chorych (10%) IFG. U tych chorych zalecano dietę niskowęglowodanową i modyfikację stylu życia. Dwanaście miesięcy po przeszczepieniu nerki stwierdzono wystąpienie NODAT u 14% (11/80) chorych na podstawie stężenia glukozy na czczo (FBG \geq 126 mg/dL tj. 7 mmol/L) w 2 oznaczeniach lub w przypadkowym badaniu stężenie glukozy \geq 200 mg/dL (11.1 mmol/L). W pracy wykazano, że wczesne wykrycie stanu przedcukrzycowego za pomocą OGTT-75 u pacjentów oczekujących na przeszczep nerki może istotnie hamować rozwój NODAT. Badanie OGTT-75 powinno być włączone jako rutynowe badanie przed i potransplantacyjne.

W ostatnim projekcie badawczym „*Are females more prone than males to become obese after kidney transplantation?*” (K.Hap i wsp., *Ann. Transplant.* 2019, 24; 57-61) oceniono występowanie nadwagi i otyłości u 62 biorców przeszczepu nerki (38 mężczyzn i 24 kobiety). Celem pracy była ocena zależności pomiędzy płcią pacjentów, a profilem BMI (Body Mass Index) przed i po przeszczepieniu nerki (w 6, 12 i 24 mies.). Przyrost masy ciała zaobserwowano u obu płci, jednak w 2-letniej obserwacji kobiety wykazały istotny wzrost częstości ($p=0,036$) występowania nadwagi i otyłości (przed przeszczepem u 43.5%, 2 lata po przeszczepie u 61.3%). W przeprowadzonej analizie czynników odgrywających rolę w zwiększeniu masy ciała wzięto pod uwagę: wiek w momencie przeszczepienia nerki, wartość BMI przed przeszczepieniem, czas dializoterapii, zaburzenia metabolizmu glukozy przed przeszczepem (GMD - glucose metabolism disorder) i wystąpienie cukrzycy po przeszczepieniu (NODAT). Przyrost BMI u kobiet (różnica między BMI przed przeszczepem i BMI 2 lata po przeszczepie) był większy niż u mężczyzn (przyrost BMI

u kobiet $1.90 \pm 2.20 \text{ kg/m}^2$ vs przyrost BMI u mężczyzn $0.89 \pm 1.85 \text{ kg/m}^2$) i różnica ta była istotna statystycznie ($p < 0.001$). Przyrost masy ciała po przeszczepie nerki zaobserwowano u obu płci, jednak przy 2-letniej obserwacji kobiety wykazały aż dwukrotnie wyższy wzrost BMI w porównaniu do badanych mężczyzn. Wyniki badania wskazują na silną potrzebę edukacji dietetycznej, modyfikacji stylu życia oraz ścisłej kontroli wagi u biorców przeszczepu nerki, zwłaszcza u kobiet.

Wnioski

1. Nadwaga i otyłość stanowią istotne czynniki ryzyka rozwoju NODAT.
2. Cukrzyca po przeszczepie nerki (NODAT) niekorzystnie wpływa na przeszczep nerki i przeżycie pacjenta.
3. Edukacja pacjentów powinna być prowadzona już w okresie przed przeszczepem nerki, przez wykwalifikowany zespół medyczny, w którym powinien znaleźć się także dietetyk oraz fizjoterapeuta.
4. Doustny test tolerancji glukozy (OGTT-75) umożliwia szybką weryfikację zaburzeń glukozy i jest szczególnie przydatny u pacjentów narażonych na czynniki diabetogenne po transplantacji.
5. Wczesne wykrycie fazy przedcukrzycowej za pomocą testu OGTT-75 u pacjentów bez cukrzycy, oczekujących na przeszczep nerki może zapobiec wystąpieniu NODAT.
6. Badanie OGTT-75 powinno być włączone jako rutynowe badanie przed i po transplantacji nerki.
7. Przyrost masy ciała po przeszczepie nerki zaobserwowano u obu płci, jednak przy 2-letniej obserwacji kobiety wykazały aż dwukrotnie wyższy wzrost BMI w porównaniu do badanych mężczyzn.
8. Istnieje silna potrzeba edukacji dietetycznej, modyfikacji stylu życia, ścisłej kontroli wagi u biorców przeszczepu nerki, zwłaszcza u kobiet.