

Szegedi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar

Sebészeti Klinika

**AZ ÚJONNAN KIALAKULT DIABETESSES MELLITUS ÉS
DYSLIPIDÉMIA RIZIKÓFAKTORAI ÉS HATÁSAI AZ
ALLOGARFAT FUNKCIÓJÁRA ÉS
HISTOPATHOLÓGIÁJÁRA**

Ph.D. értekezés tézisei

Dr. Borda Bernadett

Témavezető: Prof. Dr. Lázár György

Szeged

2011

[1]

AZ ÉRTEKEZÉS TÉMAKÖRÉBEN MEGJELENT PUBLIKÁCIÓK ÉS ABSZTRAKTOK

Az értekezés témakörében megjelent publikációk:

- I. **Borda Bernadett**, Szenohradszky Pál, Morvay Zita, Lázár György, Szederkényi Edit:

A vesetranszplantáció után újonnan kialakult diabetes mellitus gyakorisága és hatása a graft működésére. *Hypertonia és Nephrologia* 2008; **12**: 21-25.
IF: 0,000

- II. **B. Borda**, E. Szederkényi, Cs. Lengyel, Z. Morvay, J. Eller, F. Marofka, V. Szabó, T. Takács, P. Szenohradszky, Z. Hódi, Gy. Lázár:

Functional and histopathological changes in renal transplant patients with new-onset diabetes and dyslipidemia. *Transplantation Proceedings* 2011; 43: 1254-1258. **IF: 0,993**

- III. **B. Borda**, Cs. Lengyel, E. Szederkényi, Z. Morvay, J. Eller, Gy. Lázár:

Post-transplant diabetes mellitus – risk factors and effects on the function and morphology of the allograft. *Acta Physiologica Hungarica* 2011; **IF: 1,226** közlésre elfogadva

- IV. **Bernadett Borda**, Csaba Lengyel, Edit Szederkényi, György Lázár:

Patients after kidney transplantation with post-transplant diabetes mellitus versus with normal glucose metabolism - a case control study
Experimental and Clinical Transplantation 2011;
IF: 0.832 közlésre benyújtva

Az értekezés témakörében megjelent absztraktok:

1. **Bernadett Borda**, György Lázár: Functional and histopathological changes in renal transplant patients with new-onset diabetes and dyslipidemia. Bilateral Cooperation of Doctoral Schools Timisoara-Szeged an European Model for Setting up a Doctoral Programme in the Medical Field, *Fiziologia physiologia* Timisoara, 2011; Suppl. ISSN 1223-2076, 6.

NEM AZ ÉRTEKEZÉS TÉMAKÖRÉBEN MEGJELENT PUBLIKÁCIÓK:

1. **Bernadett Borda**, Edit Szederkényi, Pál Szenohradszky, Zita Morvay, József Eller, György Lázár:
Functional and histopathological changes in kidneys from marginal donors. *Annals of Transplantation* 2011; **IF: 0.975** közlésre benyújtva
2. E. Szederkényi, B. Iványi, Z. Morvay, P. Szenohradszky, **B. Borda**, F. Marofka, É. Kemény, Gy. Lázár:
Treatment of Subclinical Injuries Detected by Protocol Biopsy Improves the Long-Term Kidney Allograft Function: A Single Center Prospective Randomized Clinical Trial. *Transplantation Proceedings* 2011; **43**:1239-1243. **IF: 0.993**
3. Tibor Takács, Attila Paszt, Zsolt Simonka, Szabolcs Ábrahám, **Bernadett Borda**, Aurél Ottlakán, Katalin Ormándi, Máté Lázár, András Vörös, Zsuzsanna Kahán, György Lázár
Radioguided occult lesion localization versus wire-guided lumpectomy for the treatment of no palpable breast lesions. *Clinical Radiology* **IF: 1.765** közlésre benyújtva

1. BEVEZETÉS

A működő vese allografttal elhunyt betegeknél a vezető halálokok a cardiovascularis megbetegedések, melyek a halálozások közel 40%-át teszik ki [1]. Az obezitás, a diabetes mellitus, a dyslipidémia, a hypertonia, az immunszuppresszív terápia és a dohányzás magas rizikófaktorai a cardiovascularis megbetegedések kialakulásának [2]. Az újonnan kialakult diabetes mellitus (NODM)/ poszttranszplantációs diabetes mellitus (PTDM) és dyslipidémia (NODL) hozzájárul a vese allograft morfológiai elváltozásaihoz, különösképpen az interstitialis fibrosis/ tubulus atrophia (IF/TA) és az acut celluláris rejectió (ACR) kialakulásához a transzplantáció után [3]. Az IF/TA és ACR magas rizikófaktorai az allograft funkcionális romlásának.

Vizsgálatunk célja:

- ✓ felmérjük a dél-magyarországi régióban élő vesetranszplantált betegek körében az újonnan kialakult diabetes mellitus és - dyslipidémiák gyakoriságát
- ✓ a diabetes és a dyslipidémia rizikófaktorainak vizsgálata
- ✓ a diabetes és a dyslipidémia allograft funkciójára és morfológiájára gyakorolt hatásának az elemzése.

2. BETEG ÉS MÓDSZER

Magyarországon, a Szegedi Tudomány Egyetem Sebészeti Klinikán, végeztük vizsgálatainkat.

Az **I. vizsgálatban** a 2004. január 1-től 2008. december 31-ig (n = 154 beteg) vesetranszplantáción átesett betegeket vizsgáltuk.

A **II. vizsgálatban** 2005. január 1. és 2009. december 31-e között (n = 115 beteg) vesetranszplantált betegek adatait dolgoztuk fel.

A vizsgálatból kizárásra kerültek,

- az elhunyt betegek
- tizennyolc évnél fiatalabb betegek,
- akiknél nem primer cadaver vese beültetés történt,
- a transzplantáció előtt már ismert diabetes és dyslipidémiás betegek,
- akiknél „0 biopszia” hipertensív vesét igazolt,
- és akik nem egyeztek bele a protokoll biopsziás mintavételbe.

Az American Diabetes Association, kritériumai alapján diabetesről akkor beszélünk, ha az éhomi vércukor szint ≥ 7 mmol/l vagy 75g. orális glükóz terhelést követően (OGTT) a 120. percben mért vércukor érték $\geq 11,1$ mmol/l [4]. A WHO ajánlása alapján a normál totál koleszterin (TC) $< 5,17$ mmol/L, a normál triglicerid (TG) $< 1,69$ mmol/L, a normál LDL és a normál HDL nők esetén > 1 mmol/l, férfiaknál $> 1,5$ mmol/l [5]. Dyslipidémiásnak tekintettük azokat a betegeket, akiknek a TG, TC és az LDL a normál értéktől magasabbak voltak.

A kontroll csoportot a normál cukor és lipid anyagcseréjű betegek képezték. Az I. vizsgálatban a betegeket négy csoportba soroltuk [normál, impaired fasting glucose

(IFG), impaired glucose tolerance (IGT), PTDM]. A II. vizsgálatban a betegeket szintén négy csoportba soroltuk [normál, NODM, NODL, NODM+NODL]. Az NODM csoportba tartoznak az egyéb kóros cukor anyagcseréjű betegek (IFG, IGT).

Rizikófaktorok felmérése

Vizsgáltuk a donor, recipiens alap és a transzplantáció után egy évvel az adatokat. Néztük, hogy az alkalmazott immunszuppresszív szerek különösen a cyclosporin-A (CsA) és a tacrolimus (Tac), hogyan befolyásolják a diabetes és dyslipidémiák kialakulását, valamint a lipidek cukoranyagcserére gyakorolt hatását.

Az allograft funkcionális vizsgálata

Az allograft funkcionális változásait a serum kreatinin és az eGFR értékekkel vizsgáltuk. Az eGFR-t a Cockcroft-Gault (CG) és az MDRD formulákkal számítottuk.

Az allograft morfológiai vizsgálata

A transzplantáció előtt a még be nem ültetett veséből minden esetben szövettani mintavétel („0 biopszia”) történt. Azon betegeket vizsgáltuk, akiknek a „0 biopszia” szövettani lelete ép volt, és a transzplantáció után 1 évvel protokoll biopsziát tudunk végezni. A protokoll biopszia előzetes beleegyezés után ultrahangvezérléssel történt. A szövettani leletek értékelésénél a '97 Banff Klasszifikáció 2003-as módosítását alkalmaztuk [6].

Statisztikai módszerek:

Az átlagok összehasonlítására Student-féle t-próbát ill. egyszempontos varianciaanalízist (ANOVA) alkalmaztunk, valamint nem-normális eloszlású minták esetén Mann-Whitney ill. Kruskal-Wallis próbákat. A minták normális eloszlását a Kolmogorov-Szmirnov teszttel ellenőriztük. A kategorikus adatok összefüggéseit χ^2 - próbával ill. Fisher-féle egzakt teszttel elemeztük. A vesefunkciós paraméterek időbeli változására ismételt mérések ANOVA módszerrel végeztünk összehasonlításokat. A NODM és NODL értékek többváltozós függését mind a folytonos, mind a kategorikus befolyásoló tényezőktől logisztikus regresszió módszerével elemeztük. 2007 SPSS, Inc. Chicago, Ill. alkalmaztuk.

3. EREDMÉNYEK

I. vizsgálat – poszttranszplantációs diabetes mellitus

Rizikófaktorok

A donor és a recipiens alap és a transzplantáció után egy évvel adatai közül a BMI ($p = 0,003$), a testtömeg ($p = 0,02$), a recipiens életkora ($p = 0,005$) és a HbA_{1C} érték ($p < 0,001$) szignifikánsan különböztek a normál és a PTDM csoportok között.

Az immunszuppresszív kezelést vizsgálva cyclosporin-A-t szedőknél 8,6%-ban, tacrolimust szedőknél 26,8%-ban alakult ki PTDM ($p = 0,004$) a kettő közötti eltérés szignifikáns volt. A mycofenolat mofetil, sirolimus és az everolimus nem bizonyultak diabetogén szereknek.

Az allograft funkcionális változásai

A transzplantáció után egy évvel az allograft funkcionális változásait tanulmányozva, a serum kreatinin érték a normál és a PTDM csoportok között szignifikánsan nem különbözött (normál és PTDM; $151,56 \pm 44,38 \mu\text{mol/L}$ és $158,80 \pm 49,74 \mu\text{mol/L}$, $p = 0,54$).

Hasonló eredményre jutottunk az eGFR-t vizsgálva a CG és az MDRD formulákkal számítva. A normál és a PTDM betegek között az eGFR_{CG} nem különbözött szignifikánsan ($57,97 \pm 20,25$ és $52,95 \pm 17,89 \text{ mL/min/1,73m}^2$ $p = 0,34$). Az eGFR_{MDRD} formulával számítva a két csoport között az eltérés nem volt szignifikáns ($52,28 \pm 18,99$ és $49,54 \pm 18,04 \text{ mL/min/1,73m}^2$, $p = 0,46$). A PTDM csoportban összehasonlítottuk az transzplantáció utáni első és ötödik évet. Arra az eredményre jutottunk, hogy a PTDM csoportban az eGFR_{CG} és eGFR_{MDRD} szignifikánsan nem különbözött, de a serum kreatinin érték szignifikánsan eltért ($158,80 \pm 49,74$ és $212,43 \pm 131,20 \mu\text{mol/L}$ $p = 0,0003$).

Az allograft morfológiai változásai

A vese morfológiai elváltozásait vizsgálva az interstitialis fibrosis/tubulus atrophia ($p = 0,0004$) és az acut cellularis rejectió ($p = 0,001$) szignifikánsan különbözött a normál és a PTDM csoportok között. A calcineurin inhibitor-toxicitás ($p = 0,06$) nem tért el szignifikánsan a két betegcsoport között.

II. Vizsgálat – újonnan kialakult diabetes mellitus és dyslipidémia

Rizikófaktorok

Az NODM és a normál betegek között az eltérés szignifikáns volt a triglicerid (TG) $p = 0,0001$ és a totál koleszterin (TC) $p = 0,025$ tekintetében, míg a HDL $p = 0,307$ és az LDL $p = 0,510$ nem bizonyultak annak. Azt figyeltük meg, hogy 10 mmol/L éhomi vércukor érték felett a triglicerid szint drasztikusan emelkedett.

A recipiens alapadatait nézve az életkor N – NODM ($p = 0,004$), N – NODL ($p = 0,002$) és a N - NODL+NODM ($p = 0,0001$) és a BMI N – NODM+NODL csoportok között szignifikánsan különbözött. A transzplantáció után egy évvel a BMI mindhárom csoportban szignifikánsan különbözött (N – NODM, $p = 0,03$; N – NODL, $p = 0,02$; N – NODM+NODL, $p = 0,001$).

A tacrolimust szedők körében a diabetes kialakulása szignifikánsan eltért a cyclosporin-A - t szedőktől (24% és 12% $p = 0,005$). A cyclosporin- A-t szedőknél a dyslipidémia előfordulása szignifikánsan különbözött a tacrolimus szedőktől (30% és 16% $p = 0,001$). A cyclosporin-A-t szedőknél a TG ($p = 0,004$) és a TC ($p = 0,001$) szignifikánsan eltért a tacrolimust szedőkhöz képest.

Az allograft funkcionális változásai

A transzplantáció után egy évvel a serum kreatinin a normál és az NODM+NODL csoportok között szignifikánsan különbözött ($141 \pm 47,58$ és $173 \pm 67,47 \mu\text{mol/L}$, $p = 0,02$). Hasonló eredményre jutottunk az $e\text{GFR}_{\text{CG}}$ -t vizsgálva, a normál és az NODM+NODL betegek között az eltérés szignifikánsnak bizonyult ($56,47 \pm 15,78$ és $42,52 \pm 18,54 \text{ mL/min/1,73m}^2$, $p = 0,004$).

Az allograft morfológiai változásai

A N-NODM csoportok között az eltérés szignifikáns volt, acut cellularis rejectió esetén (6% és. 25% $p = 0.004$), és IF/TA- nál (4% vs. 55% $P = 0.0002$). A N - NODL betegek között az eltérés szignifikáns volt IF/TA esetén (4% vs. 36% $p = 0.003$). A N-NODM+NODL csoportok között az IF/TA és az acut celluláris rejectió bizonyultak szignifikánsnak, ami IF/TA esetén 4% és 41% volt ($p = 0.0001$), acut celluláris rejectió esetén 6% és 24% volt ($p = 0.03$).

4. MEGBESZÉLÉS

Az újonnan kialakult diabetes mellitus gyakorisága 17%, míg az újonnan kialakult dyslipidémia gyakorisága 22% volt. Az NODM és NODL kialakulását szignifikánsan befolyásolta az immunsuppressív terápia, recipiens életkora és a body mass index. Kamar és mtsai. [7], Schiel és mtsai. [8] hasonló eredményre jutottak az NODM és NODL kialakulását befolyásoló tényezőket vizsgálva.

Az immunszuppresszív terápián belül a tacrolimus és a cyclosporin-A cukor és lipid anyagcserére gyakorolt hatását vizsgálva a tacrolimust szedőknél a diabetes kialakulása (24% és 12%), míg a cyclosporin-A-t szedőknél a dyslipidémia gyakorisága (30% és 16%) között volt szignifikáns a különbség. Heisel és mtsai. [9] kutatásában a tacrolimust szedőknél 16,5%, cyclosporin-A-nál 9,8% volt az NODM kialakulása, míg Vincenti és mtsai. [10] kutatásában a tacrolimust szedőknél 33,6%, míg a cyclosporin-A-t szedőknél 26% volt a diabetes előfordulási gyakorisága, mindkét vizsgálat esetén az eltérés szignifikánsnak bizonyult.

A cyclosporin-A-t és tacrolimust összehasonlítva a különbség szignifikáns a TG ($p = 0.004$) és a TC ($P = 0.001$) tekintetében. Badiou és mtsai. [5] hasonló eredményre jutottak, miszerint a cyclosporin-A-t szedőknél a TG (6.14 ± 1.37 vs. 5.28 ± 1.32 mmol/L) és a TC (28% vs. 8%) szignifikánsan magasabb, mint a tacrolimust szedőknél.

Az allograft funkcióját nézve a transzplantáció után egy évvel a serum kreatinin és az eGFR_{CG} szignifikánsan különbözött a normál és az NODM+NODL csoportok között, ami azt bizonyítja, hogyha mindkét kóros tényező fennáll, az már a transzplantáció után egy évvel a graft funkcionális romlásához vezet.

A vese morfológiai változását tekintve, más eredményre jutottunk. Az egy éves protokoll biopsziáknál azt figyeltük meg, hogy míg az NODL és normál csoportok között csak az IF/TA tekintetében volt szignifikáns a különbség, addig az NODM és NODM+NODL csoportokban az IF/TA és AR is szignifikánsan különbözött a normál csoporthoz képest. Arif M és mtsa. [11] vizsgálatában a diabeteses és a normál betegek között az IF/TA szignifikánsan különbözött ($p < 0,001$). Saját klinikai vizsgálatunk azt bizonyítja, hogy a vesetranszplantáció után egy évvel az allograft funkciója már romlik, ha NODM és NODL, vagyis mindkét kóros tényező fennáll, viszont a morfológiáját nézve már elég egy kóros tényező NODM vagy NODL, hogy a vese szövettani elváltozását okozza. A transzplantáció után egy évvel még nem alakul ki diabeteses nephropathia, de az emelkedett vércukor szint az allograft morfológiai elváltozásához vezet.

Ezek azt bizonyítják, hogy a felborult cukor- és lipid háztartás súlyosan károsítja az allograftot, melyet, ha időben nem ismerünk fel és nem kezelünk, nemcsak irreverzibilis károsodásokat okoz az allograftban, hanem a cardiovascularis kockázatot is növeli. A vesetranszplantált betegek cardiovascularis kockázata csökkenthető és a graft hosszú távú túlélése növelhető a diabetes és dyslipidémia időben történő [11]

felismerésével és kezelésével. A protokoll biopszia segítségével a betegeknek egyénre szabott immunszuppresszív kezelést tudunk beállítani, mellyel nemcsak az allograft funkcióját tudjuk megtartani, de a betegek túlélését is növeljük.

5. ÖSSZEFOGLALÁS ÉS ÚJ EREDMÉNYEK

- **Saját klinikai vizsgálatunk azt bizonyítja, hogy a vesetranszplantáció után egy évvel az allograft funkciója már romlik, ha NODM és NODL, vagyis mindkét kóros tényező fennáll, viszont a morfológiáját nézve már elég egy kóros tényező NODM vagy NODL, hogy a vese szövettani elváltozását okozza.**
- A diabetes gyakorisága 17%, míg a dyslipidémia gyakorisága 22% volt vizsgálatunk során. A diabetes mellitus és dyslipidémia kialakulását a recipiens életkora, a body mass index és az immunszuppresszív kezelés szignifikánsan befolyásolták.
- Míg a tacrolimust szedőknél az újonnan kialakult diabetes mellitus, addig a cyclosporint szedőknél az újonnan kialakult dyslipidémia szignifikánsan nagyobb arányban fordult elő. A cyclosporin és a tacrolimus szedők között a triglicerid és a total koleszterin szignifikánsan különbözött.
- A vesetranszplantáció után egy évvel a diabeteses és a dyslipidémiás csoportokban az allograftok funkcióját vizsgálva nem találtunk szignifikáns különbséget a normál cukor és lipid anyagcseréjű betegekhez képest. Viszont

ha mind két kóros tényező (diabetes és dyslipidémia) egyszerre van jelen, akkor a különbség szignifikánsnak bizonyult.

- A cukoranyagcserét vizsgálva a poszttranszplantációs betegeknél a transzplantáció utáni első és ötödik év között a serum creatinine szignifikánsan különbözött.
- Az allograft morfológiáját vizsgálva a transzplantáció után egy évvel az intersticiális fibrosis/tubulus atrophia és az acut cellular rejection szignifikánsan eltért a normál – diabetes és a normál – diabetes+dyslipidemiás betegek között.

IRODALOM

1. Ojo AO. Cardiovascular complications after renal transplantation and their prevention. *Transplantation* 2006; **82**: 603-611.
2. Lamharzi N, et al. Hyperlipidemia in concert with hyperglycemia stimulates the proliferation of macrophages in atherosclerotic lesions potential role of glucose-oxidized LPL. *Diabetes* 2004; **12**: 3217-3225.
3. Mengel M, et al. Infiltrates in protocol biopsies from renal allografts. *Am J Transplant* 2007; **7**: 356-365.
4. American Diabetes Association: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2010; **33**(suppl 1):562.
5. Badiou S., et al. Dyslipidemia following kidney transplantation: diagnosis and treatment. *Curr Diab Rep* 2009; **4**: 305-311.
6. Racusen LC, Colvin RB, Solez K et al. Antibody mediated rejection criteria - an addition to the Banff 97 classification of renal allograft rejection. *Am J Transplant* 2003; **3**: 708-714.
7. Kamar N et al. Diabetes mellitus after kidney transplantation a French multicentre observational study. *Nephrol Dial Transplant* 2007; **22**, 1986-1993.
8. Schiel R et al. Post-transplant diabetes mellitus: risk factors, frequency of transplant rejections, and long-term prognosis. *Clin Exp Nephrol* 2005; **9**, 164-169.
9. Heisel O, et al. New onset diabetes mellitus in patients receiving calcineurin inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *Am J. Transplant* 2004; **4**: 583-595.
10. Vincenti F. et al. Results of an international, randomized trial comparing glucose metabolism disorders and outcome with cyclosporine versus tacrolimus. *Am J. Transplant* 2007; **7**, 1-9.
11. Arif M et al. An evolution of renal biopsy in type-II diabetic patients. *J Cole Physicians Surg Pak* 2009; **19**: 627-631.

KÖSZÖNETNYÍLVÁNÍTÁS

Köszönetemet fejezem ki elsősorban témavezetőmnek, ifj. Prof. Dr. Lázár György SZTE ÁOK Sebészeti Klinika tanszékvezetőjének, szakmai tanácsaiért és személyes biztatásáért, támogatásáért, amellyel mindvégig segítette tudományos munkámat.

Megköszönöm Dr. Szederkényi Edit Ph.D. egyetemi adjunktusnak a szakmai segítségét, mellyel támogatta munkámat.

Köszönöm Dr. Szenohradszky Pál és Dr. Marofka Ferenc főorvos uraknak a szakmailag nyújtott segítségüket.

Köszönettel tartozom Dr. habil. Lengyel Csaba Ph.D. egyetemi docensnek szakmai támogatásáért, értékes ötleteiért, kiegészítéseiért, melyekkel előrébb vitte dolgozatomat.

Köszönet illeti Prof. Dr. Iványi Bélát, az SZTE ÁOK Patológia Intézet vezetőjét, hogy rendelkezésemre bocsájtotta a szövettani leleteket és Dr. Morvay Zita egyetemi docenst a radiológiai vizsgálatokért.

Köszönetem fejezem ki Dr. Keresztes Csillának a lektorálásban és Dr. Eller Józsefnek a statisztikai vizsgálatban nyújtott segítségükért.

Köszönöm a Sebészeti Klinika minden dolgozójának a segítségét.

Hálás vagyok Istennek, hogy erőt adott munkámhoz és köszönettel tartozom szüleimnek, Dr. Borda Bélának és Borda Erzsébetnek, testvéremnek, Borda Bélának és természetesen férjemnek, Dr. Szabó Viktornak és fiamnak, Szabó Mózesnek, hogy szeretetükkel, türelmükkel szilárd hátteret biztosítottak számomra.