

Streszczenie – lek. Agnieszka Gołębiewska-Walczak

Przewlekła choroba nerek, ze względu na coraz częstsze występowanie, stała się chorobą cywilizacyjną. Zwiększa się wciąż liczba pacjentów leczonych nerkozastępczo, w tym za pomocą optymalnej dla tych chorych metody, którą stanowi przeszczepienie nerki.

W ostatnich latach uzyskano poprawę pierwszorocznego przeżycia narządów przeszczepionych. Wynika to z faktu wprowadzenia nowoczesnych leków immunosupresyjnych i leków stosowanych w indukcji, hamujących skutecznie ostre odrzucanie. Lepsza diagnostyka, profilaktyka i skuteczne leczenie przeciwbakteryjne i przeciwwirusowe zmniejszyło ryzyko powikłań infekcyjnych.

Nie zmieniło się jednak istotnie długoterminowe przeżycie nerki przeszczepionej. Wzrasta zachorowalność i śmiertelność z przyczyn sercowo naczyniowych.

Najczęstszą przyczyną późnej utraty czynności graftu stanowi przewlekła nefropatia przeszczepu. Na jej obraz składają się zmiany naczyniowe, które stwierdzone są w przebiegu przyspieszonej miażdżycy, co uzasadnia pogląd, że czynniki ryzyka rozwoju miażdżycy mogą wpływać na rozwój przewlekłej nefropatii przeszczepu.

Pacjent po przeszczepieniu narażony jest na tradycyjne czynniki rozwoju miażdżycy i chorób układu sercowo – naczyniowego, tzw. czynniki Framingham. Dodatkowo nakładają się czynniki związane z przewlekłą chorobą nerek, takie jak niedokrwistość, wtórna nadczynność przytarczyc, zaburzenia krzepnięcia, zaburzenia metaboliczne, nadciśnienie tętnicze, niewydolność lewej komory serca, niedożywienie białkowo-kaloryczne. Po przeszczepieniu część wymienionych zaburzeń ustępuje, natomiast dodatkowym czynnikiem ryzyka stają się skutki uboczne stosowania leków immunosupresyjnych, powodujące nowe zaburzenia metaboliczne, w tym rozwój cukrzycy (ang. New Onset Diabetes After Transplantation - NODAT), zwiększone ryzyko zakażeń.

W związku z tym, że nie dysponujemy obecnie wskaźnikami biochemicznymi, które pozwalałyby skutecznie prognozować rozwój pogorszenia nerki przeszczepionej, poszukuje się nowych biomarkerów, aby jak najwcześniej ocenić nie tylko ryzyko, ale też wdrożyć strategie zapobiegania rozwojowi choroby i zastosować odpowiednie leczenie.

Celem pracy była ocena wpływu zarówno konwencjonalnych jak i nowych osoczowych wskaźników stanu układu sercowo-naczyniowego, zapalenia i zaburzeń metabolicznych (YKL-40, hsCRP, SHBG) na postęp niewydolności nerki przeszczepionej oraz ryzyko wystąpienia cukrzycy poprzyszczepiennej.

Do badania zakwalifikowano 71 chorych po pierwszym przeszczepieniu nerki pobranej ze zwłok, w późnym okresie po transplantacji (minimum 12 miesięcy) bez rozpoznanej uprzednio cukrzycy.

W toku 84 – miesięcznej obserwacji u 32 osób (45%) stwierdzono pogorszenie wydolności nerki przeszczepionej o >5%, u 39 osób (55%) wydolność nerki nie pogorszyła się znacząco. W tej grupie chorych 24 osoby (34%) zachorowały na NODAT.

Analizowano wpływ czynników na szybkość utraty czynności nerki przeszczepionej ocenianej za pomocą wskaźnika przesączania kłębuszkowego. Analizowano następujące czynniki: wystąpienie NODAT, czas po przeszczepieniu, płeć, wiek, wskaźnik masy ciała, ciśnienie tętnicze, obecność dyslipidemii, stężenie cholesterolu całkowitego, triglicerydów w surowicy, parathormonu, wapnia i fosforu, białkomoczu, różnicy antygenów zgodności tkankowej- HLA dawcy i biorcy, stosowania poszczególnych leków immunosupresyjnych po przeszczepieniu oraz stężenia w surowicy białka C-reaktywnego, YKL-40 i białka wiążącego hormony płciowe (SHBG).

24 osoby (34%) niechorujące na cukrzycę przed przeszczepieniem zachorowały na cukrzycę po przeszczepieniu a 47 (66%) nie rozwinęło cukrzycy.

Średni wiek biorców, u których stwierdzono pogorszenie wydolności nerki przeszczepionej był porównywalny do chorych, u których nie stwierdzono pogorszenia wydolności graftu. Również średni wiek dawców w obu grupach był porównywalny. Czas po przeszczepieniu był istotnie dłuższy u pacjentów z

pogorszeniem wydolności nerki i wynosił 77 miesięcy, u pacjentów bez pogorszenia 53 miesiące ($p=0,03$).

Obie grupy nie różniły się istotnie statystycznie wielkością przesączania kłębuszkowego, wysokością ciśnienia tętniczego, BMI, stężeniem PTH, wapnia całkowitego i fosforu w surowicy, stężeniem hemoglobiny, wielkością hematokrytu, częstością występowania białkomoczu, aktywnością aminotransferaz w surowicy, stężeniem cholesterolu i triglicerydów w surowicy. Większa liczba pacjentów, u których wystąpiło pogorszenie wydolności nerek miała rozpoznaną dyslipidemię ($p=0,014$). U chorych z pogorszeniem wydolności graftu w kilkuletniej obserwacji u większej ilości pacjentów pojawił się istotny białkomocz $>0,3$ g/l. ($p=0,003$). Na progresję niewydolności nerki przeszczepionej wpływ miało również wyższe ciśnienie rozkurczowe krwi.

Nie stwierdzono statystycznej różnicy wystąpienia pogorszenia czynności nerki w zależności od płci, leczenia immunosupresyjnego, ilości niezgodnych antygenów HLA.

Rozwój cukrzycy potransplantacyjnej nie stanowił czynnika ryzyka pogorszenia wydolności nerki przeszczepionej

Nie stwierdzono istotnie statystycznej różnicy stężenia hsCRP, YKL-40 pomiędzy oboma grupami.

Stwierdzono wyższe stężenie SHBG u kobiet z pogorszeniem wydolności graftu.

Wnioski:

Na postęp niewydolności nerki przeszczepionej istotny wpływ może mieć czas jaki upłynął od przeszczepienia, występowanie białkomoczu, podwyższonego ciśnienia rozkurczowego i dyslipidemii.

Wśród oznaczanych w pracy nowych potencjalnych biomarkerów wystąpienia cukrzycy potransplantacyjnej i pogorszenia czynności nerki przeszczepionej jedynie SHBG może stanowić predyktor dysfunkcji graftu natomiast nie potwierdzono takiej roli stężeń YKL-40 i CRP w surowicy.

Słowa kluczowe: przeszczepienie nerki, przewlekła niewydolność nerki przeszczepionej, cukrzyca potransplantacyjna, białko wiążące hormony płciowe, ludzka glikoproteina chrząstkowa-39, białko C-reaktywne

Abstract

There has been an increasing incidence and prevalence of chronic kidney disease cases. Also the number of patients receiving renal replacement therapy, including kidney transplantation, is steadily increasing.

In recent years there was an improvement of the first-year survival of transplanted organs. The improvement has been largely attributed to an introduction of modified immunosuppressive regimens, new therapies used for an induction, which effectively lowers the risk of early post-transplant acute rejection. Additionally better diagnostics, prophylaxis and effective antimicrobial and antiviral drugs are used, reducing the risk of infectious complications that were responsible for the high mortality in the earlier years of organ transplantation.

However, the long-term renal graft survival has not significantly changed largely due to an increase of mortality associated with cardiovascular disease. The most frequent cause of late loss of graft function is chronic allograft nephropathy. Accelerated atherosclerosis prevails among the vascular changes in this condition, which justifies the view that the discovery of risk factors for the development of atherosclerosis could be highly relevant for the prevention of the development of chronic graft nephropathy.

The patient after kidney transplantation is exposed to the conventional risk factors of atherosclerosis and cardiovascular disease known as Framingham factors. In addition, factors related to chronic kidney disease, such as anemia, secondary hyperparathyroidism, coagulation disorders, metabolic disorders, hypertension, left ventricular failure, protein-energy malnutrition play an important role in the progression of these conditions. After transplantation some of the abnormalities are no longer present while additional risk factors, like side effects of immunosuppressive drugs start to contribute. That may lead

to the development of new metabolic disorders, including new-onset diabetes after transplantation (NODAT) and increased risk of infections.

Since there have been no established biochemical markers that allow the assessment and prediction of the development of the chronic graft failure, new markers are sought to promptly estimate disease risk and introduce preventive measures and an appropriate management.

The aim of the study was to assess a role of both conventional and new plasma markers of cardiovascular disease, inflammation and metabolic disturbances (YKL-40, hsCRP, SHBG) on the progression of kidney graft dysfunction and a risk of the development of post-transplant diabetes mellitus.

The prospective longitudinal study enrolled 71 patients in the late post-transplantation phase, without the diagnosis of diabetes prior to the renal transplantation.

During 84-month follow-up 32 patients (45%) developed loss of graft function of more than 5%, 30 (42%) >10%, and 23 (32%) >20%. Thirty nine patients (55%) maintained comparable graft function. Twenty-four (34%) non-diabetic patients before transplantation developed NODAT, and 47 (66%) remained free of diabetes. The following factors were analyzed with respect to the incidence of the loss of kidney graft function >5%: time from renal transplantation, sex, age recipients and donors, BMI, total cholesterol, triglycerides, PTH, serum calcium and phosphorus, proteinuria, differences in HLA antigens between donors and recipients, use of specific immunosuppressive drugs, serum CRP, human glycoprotein 39 (YKL-40) and sex hormones binding globulin (SHBG).

The median age of the recipients with the progression of renal graft dysfunction was comparable to those without graft impairment. Also the mean age of the donors in both groups was comparable. Post-transplant time was significantly longer (77 month) in patients with deterioration of graft function, than in the patients without deterioration (53 months) ($p = 0.03$).

Both groups did not differ significantly with respect to glomerular filtration rate, blood pressure, BMI, PTH, total calcium and phosphorus in serum, hemoglobin, hematocrit, incidence of proteinuria, serum aminotransferase, serum cholesterol and triglyceride levels. The greater number of patients with

impaired renal function had dyslipidemia ($p=0.014$). In patients with a deterioration of graft function, significant proteinuria of more than 0.3 g/l ($p=0.003$) was observed. A significant positive correlation was observed between diastolic blood pressure and deterioration of graft function.

There was no statistical difference in the incidence of renal dysfunction depending on gender, immunosuppressive treatment, and a number of non-concordant HLA antigens.

The development of post-transplantation diabetes was not a significant risk factor for the deterioration of graft function

There was no statistically significant difference in serum concentration of hsCRP, YKL-40 or SHBG between two groups.

There was a higher concentration of serum SHBG in women with impaired graft function.

Conclusions: The presence of proteinuria, dyslipidemia, high diastolic blood pressure and time after transplantation may be associated with a deterioration of graft function. The novel cardiovascular risk factors such serum YKL-40 and hsCRP are not useful for the prediction of the development of the chronic graft failure but the determination of serum SHBG may be associated with the progression of graft dysfunction.

Key-words: kidney transplantation, chronic graft nephropathy, new onset diabetes after transplantation, sex hormones binding globulin, human cartilage glycoprotein-39, high-sensitivity C-reactive protein.