

2. Symposium für Transplantierte: 22.1.2005, Bern



University Hospital
Zurich

Häufiges wird nach Transplantation noch häufiger: Diabetes mellitus

Roger Lehmann,
Leiter Inseltransplantations-
programm

Fragen Teilnehmer?



University Hospital
Zurich

Inhalte

Konsequenzen für Transplantierte

Wissenswertes
zum Diabetes

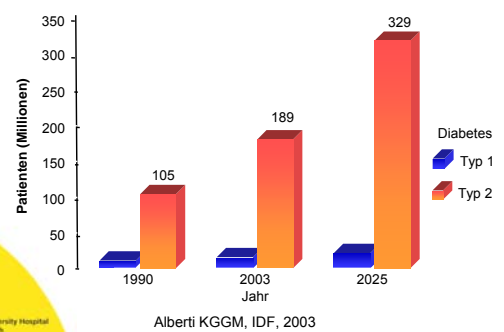


Diabetes nach
Transplantation:
Wie häufig?
Risikofaktoren?

Wichtigstes in Kürze

University Hospital
Zurich

Prävalenz von Diabetes mellitus



Häufigkeit Diabetes in CH?

- 0.3%? T1D: 20'000
 - 5%? T2D: 350'000
 - 8.4%? T2D: 600'000
- Dx und unbekannt

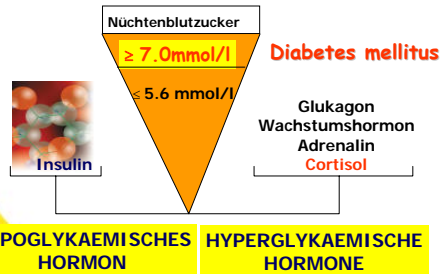
University Hospital
Zurich

Definition von Diabetes?

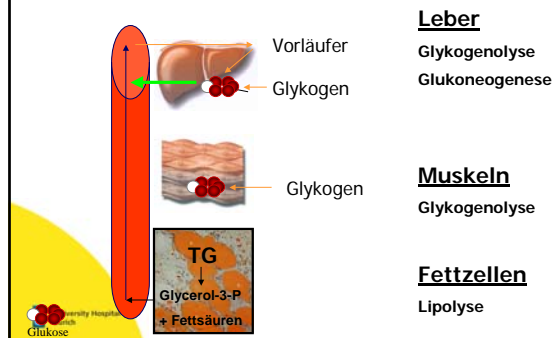
Wie viel Gramm Zucker im Blut?

University Hospital
Zurich

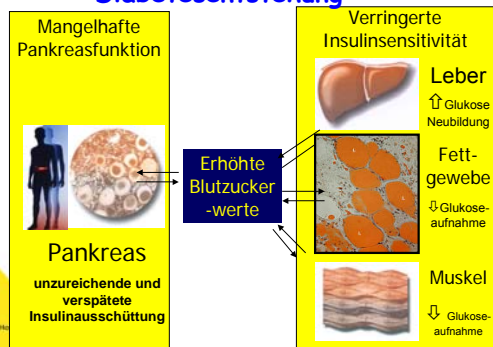
Hormonale Blutzuckerregulation



Nüchtern Blutzucker



Die untrennbaren zwei Ursachen zur Diabetesentstehung



Wie stellt man Diabetes fest?

Blutzuckerkriterien für die Diagnose des Diabetes mellitus

1. Glukose zu einem beliebigen Zeitpunkt ≥ 11.1 mmol/l
(und Symptome des Diabetes mellitus)
- oder
2. Glukose nüchtern ≥ 7 mmol/l
(nach ≥ 8 Stunden Fasten)
- oder
3. Glukose 2 Stunden nach OGTT ≥ 11.1 mmol/l
(75 g Glukose)

Diabetes Care, 20; 1183-97, 1997

Neue diagnostische Kriterien

Kategorie	Test	
	Nüchtern Plasmaglukose	OGTT: 2h Wert
Normal	5.6 – 6.9 mmol/l	< 7.8 mmol/l
GNG	-	-
GGT	-	7.8 - 11.1 mmol/l
Diabetes*	≥ 7.0 mmol/l	≥ 11.1 mmol/l

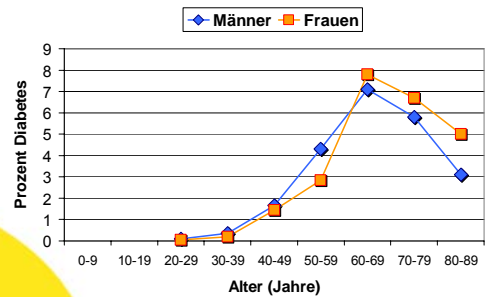
* Bestätigung Diagnose an anderem Tag

American Diabetes Association; Diabetes Care 2003; 26: 3160-7

Diabetestypen?

- Typ 1 Diabetes mellitus
- Typ 2 Diabetes mellitus
- Spezifische Formen
- Gestationsdiabetes

Alter und Diabetes



Garancini MP et al., Diabetes Care 1996; 19: 1279-82

Diabetes Information für Transplantierte 2005:

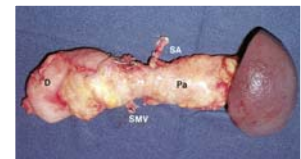
Woher?



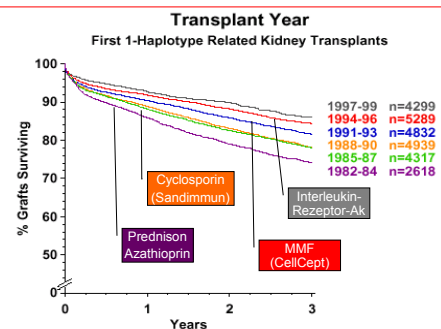
LES AS DE COEUR Nr. 21, Dezember 2004
New-Onset Diabetes after Transplantation:
International Consensus Guidelines

Transplantation 2003; 75, Supplement SS1-24

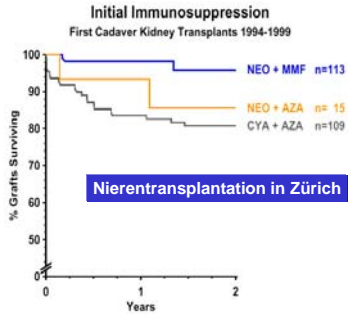
Posttransplantations- Diabetes mellitus (PTDM)?



Erfolge neuerer Immunsuppressions- Schemen?



Einfluss der Immunosuppression auf das Transplantatüberleben



IMMUNOSUPPRESSION



Nachteile?

University Hospital Zurich

Nachteile?

- Nierenschädigung
- Hoher Blutdruck
- Hohe Blutfette
- Blutarmut (alle Bestandteile)
- Zahnfleischwucherung
- Vermehrte Behaarung
- Hauttumoren
- Und viele andere mehr

University Hospital Zurich

Was übersehen?

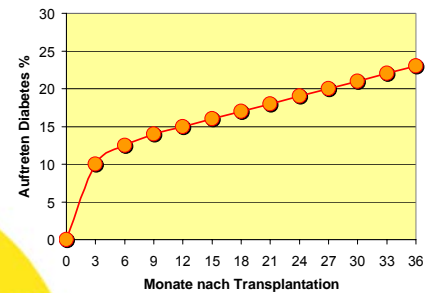


University Hospital Zurich

Nebenwirkungsprofil verschiedener Immunsuppressiva

	Nephrotoxizität	Hypertonie	Hyperlipidämie	Blut	Osteoporose	Darm	Hirsutismus	Gingivahyperpl.
Neoral	+++	+++	++				++	++
Prograf	+++ (+)	+++ (+)	++ (+)				Prognose	+
Cellcept				++		+++		
Imurek				++				
Rapamune			+++	++				
Prednison			+		+++			
Zenapax								
Simulect								

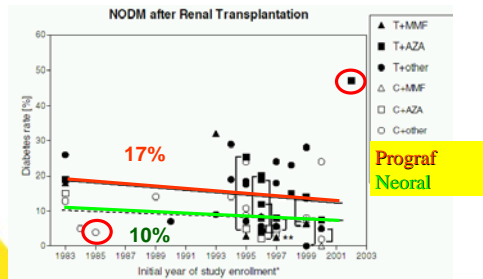
Auftreten von Diabetes: Jahre nach Transplantation



University Hospital Zurich

Adaptiert nach Kasiske BL et al Amer J Transpl. 2003; 3: 178

Diabetes nach Nierentransplantation Metanalyse 1992-2002, 16 prospektive, randomisierte Studien



O. Heisel et al. Am. J. Transplantation 2004; 4: 583-95

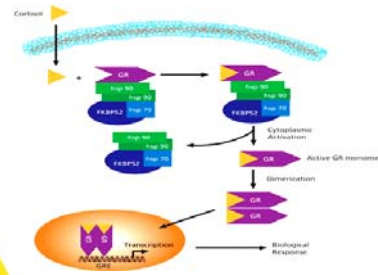
Screening für Diabetes nach Transplantation?



Screening Diabetes nach Transplantation

- Bestimmung der Nüchternblutglukose zu folgenden Zeitpunkten:
- Mindestens wöchentlich die ersten 4 Wochen
- Nach 3, 6 und 12 Monaten
- Jährlich danach
- Glukosemessung auch unregelmässig etwa bei Spiegelbestimmung Immunsuppressiva

Wirkung von Steroiden auf Glukosestoffwechsel?



Wirkung von Steroiden auf Glukosestoffwechsel?

- ↓ Aufnahme von Glukose (Muskulatur, Fettgewebe)
- ↑ Glukoseproduktion Leber
- ↓ Insulinsekretion

Normaler Blutzucker ⇒ Diabetes Ist dies häufig?

- Welche Prednison-Dosis?
 - 30 mg: 15-30% Diabetes oder gestörter Zuckerstoffwechsel
 - Verdoppelung Insulinbedarf
- Dosis-abhängige Insulinresistenz bei Dosis ≥ 7.5 mg Prednison
- Effekte reversibel nach Absetzen

Fallbeispiel



University Hospital Zurich

56 jähriger Patient mit Nierentransplantation

- Diabetes 1 Monat nach Transplantation
- Ueberleben der transplantierten Niere 4 Jahre nach Transplantation?
 - Ohne Diabetes: 82%
 - Mit Diabetes: 54% Δ 28%
- Ueberleben des Patienten nach 15 Jahren?
 - Ohne Diabetes: 82%
 - Mit Diabetes: 40% Δ 42%

University Hospital Zurich

Roth D et al. Trasplantation 1989; 47: 278
Revanur VK et al. Clin. Transplant 2001;15: 89

66 jähriger Patient mit Lebertransplantation

- Akute Abstossung?
 - Ohne Diabetes: 30%
 - Mit Diabetes: 50% Δ 20%

University Hospital Zurich

John PR et al, Liver Transp. 2002; 8: 708

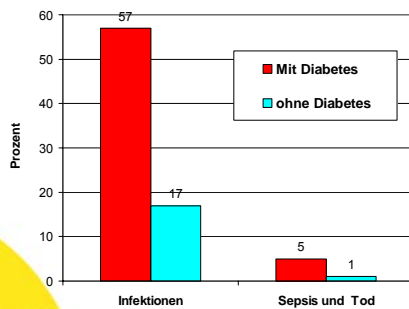
Diabetes beeinflusst Patienten und Organ Ueberleben nach Transplantation

- Patienten < 55 Jahre
- Mit Diabetes: Risiko zu sterben 2.5x erhöht
- Organüberleben mit Diabetes: 3.7x erniedrigt
- 8 Jahre Ueberleben nach kombin. Nieren-Pankreas Transplantation: 72%
- Diabetes nach Nierentransplantation allein: 55%

University Hospital Zurich

Revanur VK et al. Clin. Transplant 2001;15: 89
Reddy KS et al Am J Kidney Dis 2003; 41: 464

Diabetes und Infektionen nach Nierentransplantation



University Hospital Zurich

Sumrani NB et al. Transplantation 1991; 51: 343

Risikofaktoren für Diabetes nach Transplantation?



University Hospital Zurich

Adult Treatment Panel III-Klassifikation: Metabolisches Syndrom

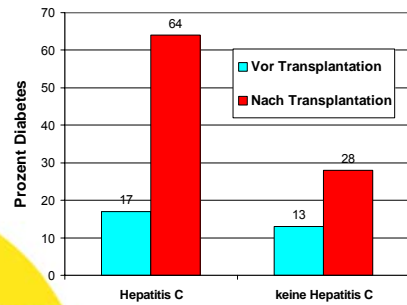
- **Definition des metabolischen Syndroms:**
- 3 von 5 Kriterien erfüllt



Kriterium	Mann	Frau
Bauchumfang	>102cm	>88cm
Blutdruck	≥130/85mmHg	
Plasmatriglyzeride	≥ 1.7mmol/l	
HDL-Cholesterin	<1.0mmol/l	<1.3mmol/l
Nüchtern glukose	≥ 6.1mmol/l (≥ 5.6 mmol/l)	

Adult Treatment Panel III-Classification JAMA 285: 2486-97, 2001
Diabetes Care 2003; 26: 3160-7

Diabetes und Hepatitis C nach Lebertransplantation



Baid S. Transplantation 2001; 72: 1066

Behandlung des Diabetes und anderer kardiovaskulärer Risikofaktoren nach Transplantation?

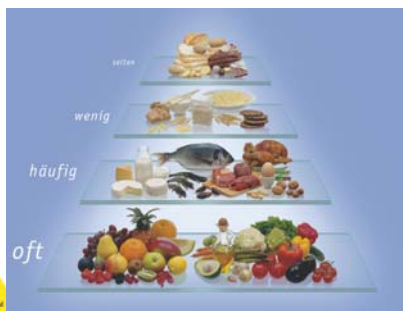


Stoplight Diet bei Uebergewicht

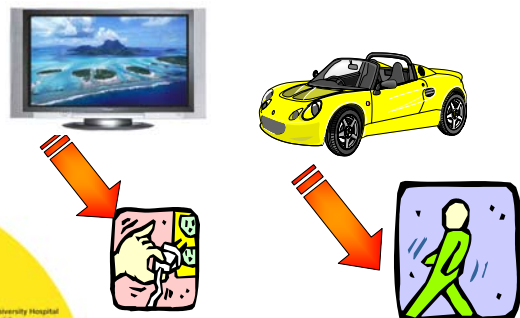
- Grün ⇒ vorwärts, kein Problem
– Nährstoffreich, wenig Kalorien
- Orange ⇒ Vorsicht!
– Nährstoffhaltig, mehr Kalorien
- Rot ⇒ Stopp!
Ueberlege bevor du isst!
– Reich an Fett, Zucker, oder leere Kalorien

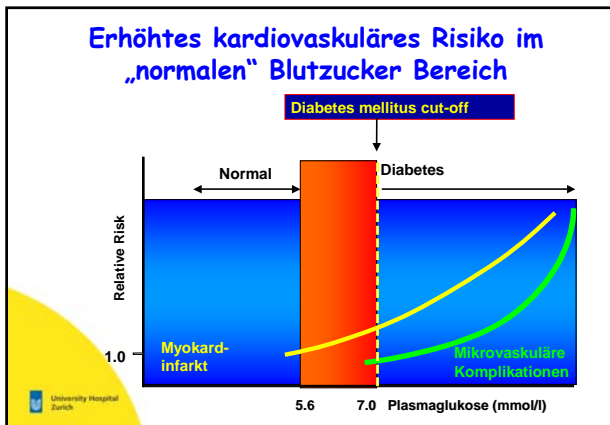


Ernährung



Bewegung für Transplantierte?





Therapieziele beim Typ 2 Diabetes mellitus (2005)

- Regelmässige, tägliche Bewegung
- Gesunde Ernährung
- Nikotin Stopp
- Aggressive medikamentöse Behandlung aller Risikofaktoren

University Hospital Zurich

Immunsuppression und Diabetes

University Hospital Zurich

Posttransplant Diabetes

$\frac{3}{4}$ der Variabilität durch Immunsuppression

- Hoch dosierte Steroide (Kortison und Prednison) haben grössten Einfluss
- 50% aller Patienten entwickeln bei hoch dosierten Steroiden Diabetes
- 5-7 mg mehr Prednison \uparrow Diabetesrisiko um 5%

O. Heisel et al. Am. J. Transplantation 2004; 4: 583-95

University Hospital Zurich

Posttransplant Diabetes

Prograf und Sandimmun Neoral

- Mechanismen?
 - Insulin Ausschüttung \downarrow
 - Insulin Resistenz \uparrow

O. Heisel et al. Am. J. Transplantation 2004; 4: 583-95

University Hospital Zurich

Unterschied zwischen Prograf und Sandimmun bezüglich Diabetesauftreten?

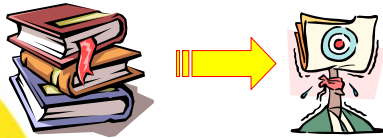
Prograf vs. Sandimmun Neoral

- Nach allen Organtx: 10.4 (n=1636) vs. 4.5% (n=1407)
- Nierentransplantation: 9.8 vs. 2.7%.
- Prograf: dosisabhängig 2-4x mehr Diabetes verglichen mit Sandimmun Neoral

O. Heisel et al. Am. J. Transplantation 2004; 4: 583-95

University Hospital Zurich

Take Home Messages Diabetes nach Transplantation



Risikofaktoren für Diabetes: Metabolisches Syndrom

Kriterium	Mann	Frau
Bauchumfang	>102cm	>88cm
Blutdruck	≥130/85mmHg	
Plasmatriglyzeride	≥ 1.7mmol/l	
HDL-Cholesterin	<1.0mmol/l	<1.3mmol/l
Nüchtern glukose	≥ 6.1mmol/l (≥ 5.6 mmol/l)	

Hepatitis C: 1.5-2x erhöhtes Risiko

Screening Diabetes nach Transplantation

- Bestimmung der Nüchtern glukose zu folgenden Zeitpunkten:
 - Mindestens wöchentlich die ersten 4 Wochen
 - Nach 3, 6 und 12 Monaten
 - Jährlich danach
- Glukosemessung auch unregelmässig etwa bei Spiegelbestimmung Immunsuppressiva
- Erfolg der Therapie: Verzuckertes Hämoglobin alle 3 Monate mit Ziel-HbA1c < 6.5%

Therapieziele beim Typ 2 Diabetes mellitus (2005)

- Regelmässige, tägliche Bewegung
- Gesunde Ernährung
- Nikotin Stopp
- Thrombozytenaggregationshemmer (Aspirin)
- Blutdruck < 130 / 80 mm Hg
- HbA1c < 6.5 % (Insulintherapie früh)
- Statintherapie unabhängig von Cholesterinspiegel



Posttransplantations-Diabetes

- Bedeutung in Bezug auf Diabetes: gering
- Bedeutung nach Transplantationen: hoch
- Nach 10-15% aller Organtransplantationen
- **Steroide > Prograf > Sandimmun**
- v.a. In erstem posttransplantärem Jahr
- Versuch Absetzen Steroide und Reduktion Prograf und Sandimmun
- Abwägen Vorteile Immunsuppressivum vs. Nebenwirkungen

