

Metabolikus szindróma májtranszplantált gyermekekben

Készítette: Kőházy-Koós Anna ¹, Dr. Dezsőfi-Gottl Antal ²

1. Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar

2. Semmelweis Egyetem Gyermekgyógyászati Klinika Bókay utcai részleg



SEMMELWEIS
EGYETEM 1769

Interaktív kérdés következik

Bevezetés

- **Gyermeckori májtranszplantáció (LTx)**

- Gyermekek 1 éves túlélése 95%, az 5 éves túlélése 85% LTx után

Rawal N, et al. Pediatric Liver Transplantation. Pediatr Clin North Am. 2017 Jun;64(3):677-684

- Hosszútávú szövődmények: immunszuppresszív terápia mellékhatásai

European Association for the Study of the Liver.. EASL Clinical Practice Guidelines: Liver transplantation. J Hepatol. 2016 Feb;64(2):433-485.

- Calcineurin inhibitorok: cyclosporin és tacrolimus

Miloh T, et al. Immunosuppression in pediatric liver transplant recipients: Unique aspects. Liver Transpl. 2017 Feb;23(2):244-256.

- Hosszútávú használatuk növeli az obesitás, hyperlipidaemia, diabetes mellitus, hypertonia kockázatát

Capone K, et al. Pediatric Liver Transplantation: An Update for the Pediatrician. Pediatr Ann. 2016 Dec 1;45(12):e439-e445.

- **Cardiovascularis (CV) rizikófaktorok**

- A transzplantáción átesett betegekben nagyobb eséllyel alakul ki metabolikus szindróma (MS)
- MS: obesitás, dyslipidaemia, diabetes mellitus és hypertonia
- mind növelik a CV betegségek kialakulásának valószínűségét, legfőbb halálokok LTx után

Rothbaum Perito E, et al. Posttransplant metabolic syndrome in children and adolescents after liver transplantation: a systematic review. Liver Transpl. 2012 Sep;18(9):1009-28

Célkitűzés

- MS és összetevőinek vizsgálata a Semmelweis Egyetem Gyermekgyógyászati Klinika Bókay utcai részlegén gondozott LTx-en átesett gyermekek körében
- Az LTx óta eltelt idő és az immunszuppresszív (IS) terápia lehetséges hatásai:
 - antropometriai adatokra
 - lipid- és szénhidrát anyagcserére
 - vérnyomásra

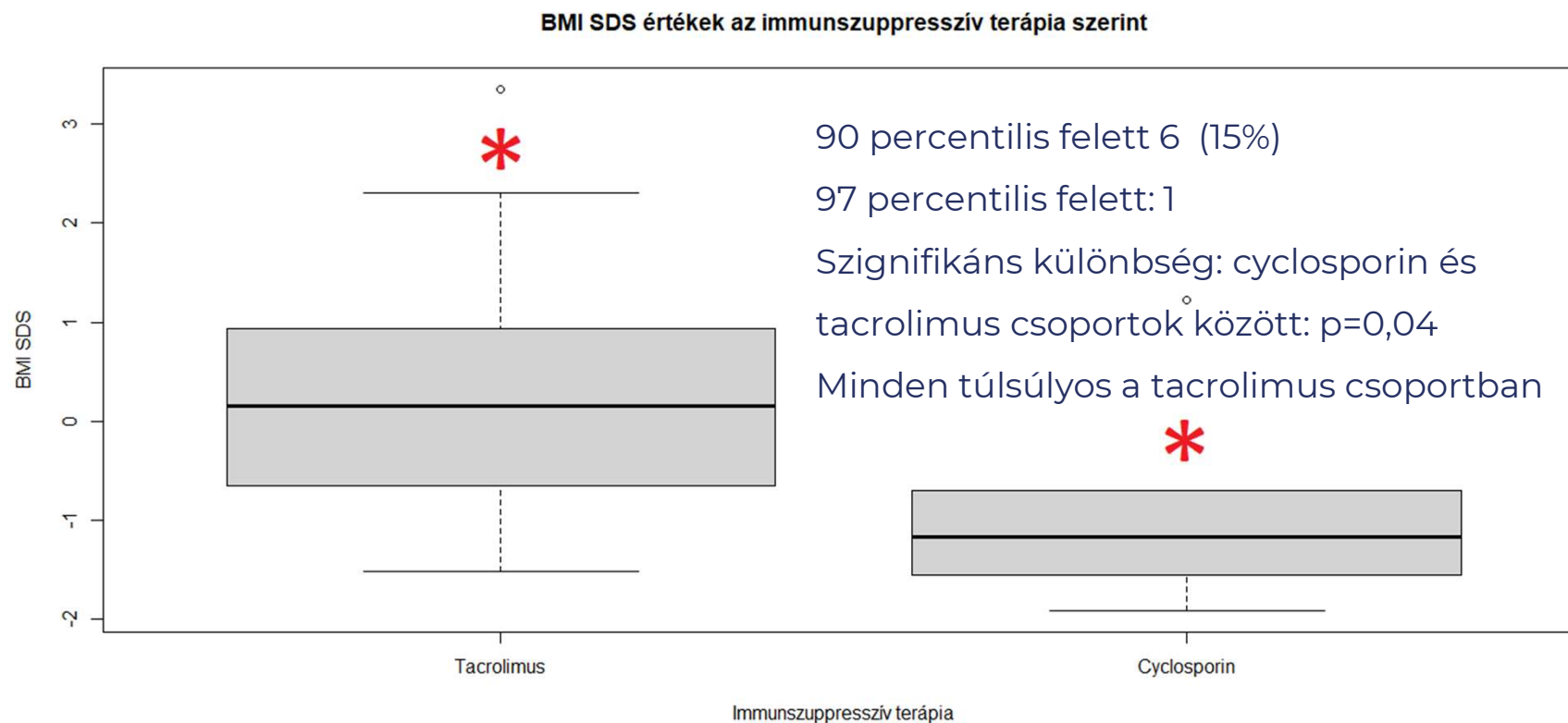
Betegek

- 40 recipiens, 2021.02. - 2023.08. között, legalább 1 év post LTx, 19 fiú (47,5%) és 21 lány (52,5%)
- Életkor átl.: $13,59 \pm 3,85$ év
- LTx óta eltelt idő (med): 10,85 (1,00-18,13) év
- 4 csoport az LTx óta eltelt idő alapján:
 - 1-4 év LTx (n=7)
 - 5-9 év LTx (n=9)
 - 10-14 év LTx (n=16)
 - 15-18 év LTx (n=8)
- Alkalmazott IS terápia: cyclosporin (n=8), tacrolimus (n=32)
- A statisztikai elemzés során a csoportok közti különbséget $p < 0,05$ esetén tekintettük szignifikánsnak

Módszer

- **Antropometriai** adatok: BMI
- **Lipid anyagcsere:** serum totál koleszterin, HDL-, LDL-koleszterin és triglicerid
- **Szénhidrát anyagcsere:** OGTT n:13, HbA1c n:26
- **24 órás vérnyomás:** 24 órás, nappali, éjszakai átlagos systoles és diastoles értékek (ABPM 05 készülék)

Eredmények: BMI



Eredmények: Lipid anyagcsere

- 25 esetben (62,5%) átmeneti vagy kóros lipid értékek
- Szignifikáns különbség nem volt

	Összes (n=40)	1-4 éve LTx (n=7)	5-9 éve LTx (n=9)	10-14 éve LTx (n=16)	15-18 éve LTx (n=8)	Cyclosporin (n=8)	Tacrolimus (n=32)
Totál koleszterin (mmol/l)	3,8 ± 0,7 (n=37)	3,6 ± 0,7 (n=6)	3,6 ± 0,6 (n=8)	4,0 ± 0,7 (n=15)	3,8 ± 0,5 (n=8)	4,3 ± 0,8 (n=8)	3,7 ± 0,6 (n=29)
HDL- koleszterin (mmol/l)	1,4 ± 0,3 (n=38)	1,3 ± 0,3 (n=6)	1,4 ± 0,3 (n=9)	1,4 ± 0,4 (n=15)	1,5 ± 0,2 (n=8)	1,6 ± 0,4 (n=8)	1,3 ± 0,3 (n=30)
LDL-koleszterin (mmol/l)	2,0 ± 0,5 (n=37)	1,9 ± 0,7 (n=6)	1,7 ± 0,4 (n=8)	2,2 ± 0,5 (n=15)	1,9 ± 0,4 (n=8)	2 (1,7-3,7) (n=8)	1,9 ± 0,5 (n=29)
Triglicerid (mmol/l)	0,9 ± 0,4 (n=38)	0,9 ± 0,5 (n=6)	0,9 ± 0,2 (n=9)	1,0 ± 0,4 (n=15)	1,0 ± 0,4 (n=8)	1,1 ± 0,3 (n=8)	0,9 ± 0,4 (n=30)
Kóros (db)	5	1	1	2	1	1	4

Eredmények: Szénhidrát anyagcsere

- Diabetes mellitus: 1 eset (antidiabetikus terápia)
 - IFG: 2 eset
 - Inzulin rezisztencia: 1 eset
 - Mindegyik a tacrolimus csoportban, de szignifikáns különbség nem volt
- Összesen 10%

	Összes (n=40)	1-4 éve LTx (n=7)	5-9 éve LTx (n=9)	10-14 éve LTx (n=16)	15-18 éve LTx (n=8)	Cyclosporin (n=8)	Tacrolimus (n=32)
Éhomi vércukor (mmol/l)	5 ± 0,4 (n=13)	5,1 (n=1)	5,1 ± 0,3 (n=5)	5,1 ± 0,8 (n=4)	4,9 ± 0,2 (n=3)	4,7 (n=1)	5,1 ± 0,4 (n=12)
2 órás OGTT (mmol/l)	5,2 ± 1,4 (n=13)	5,9 (n=1)	4,1 ± 0,6 (n=5)	5,8 ± 1,9 (n=4)	6,1 ± 0,3 (n=3)	6,4 (n=1)	5,2 ± 1,4 (n=12)
HbA1c (%)	5,4 (4,4-7,1) (n=26)	5,75 (4,4-5,9) (n=6)	5,2 ± 0,2 (n=4)	5,5 (5,0-7,1) (n=12)	5,1 ± 0,3 (n=4)	5,3 ± 0,3 (n=6)	5,5 (4,4-7,1) (n=20)
Kóros (db)	4	0	1	3	0	0	4

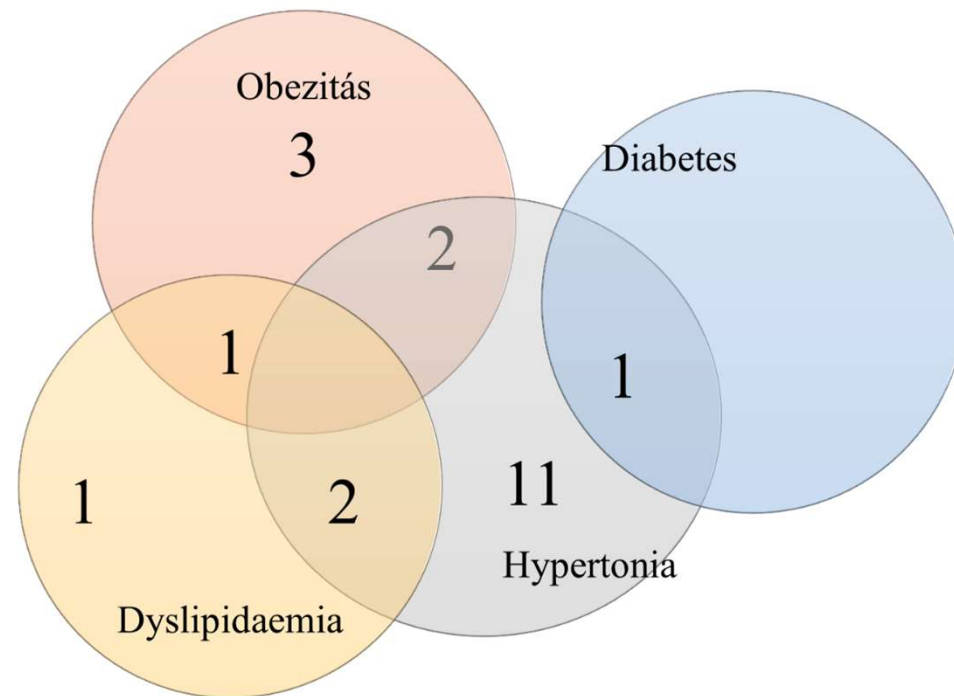
Eredmények: Vérnyomás

- **Hypertonia:** 7 eset (17,5%)
- **Antihypertenzív kezelés:** 9 recipiens (22,5%), közülük akiknek elérhető volt az ABPM mérése normális vérnyomás értékeik voltak
- Szignifikáns különbség nem volt

	Összes (n=40)	1-4 éve LTx (n=7)	5-9 éve LTx (n=9)	10-14 éve LTx (n=16)	15-18 éve LTx (n=8)	Cyclosporin (n=8)	Tacrolimus (n=32)
Hypertonia (ABPM+kezelt) (db)	16 (7+9)	7 (2+5)	1 (0+1)	6 (3+3)	2 (2+0)	1 (1+0)	15 (6+9)

Eredmények: Metabolikus szindróma

A 4 összetevő egyszerre egy recipiensben sem fordult elő, de egyedül vagy egymással kombinálódva igen



Következtetések

- Túlélés javulásával a fókusz a hosszú távú szövődményekre irányul
- A hosszú IS terápia mellékhatásaira már gyermekkorban számítani kell
- MS összetevőit keresni kell, gondozás során megelőzni, kezelni
 - Obesitás
 - Dyslipidaemia
 - Szénhidrát anyagcserezavar
 - Hypertonia
- Multidiszciplinális megközelítés
 - nefrológus
 - endokrinológus
 - diabetológus
 - dietetikus
 - gyógytornász

Köszönöm a figyelmet!

Kőházy-Koós Anna



SEMMELWEIS
EGYETEM 1769

Saját munkám

- Irodalomkutatás
- Zárójelentések átnézése, adatgyűjtés
- Statisztikai elemzés
- Ábrák, táblázatok készítése
- Az előadás elkészítése

Metabolikus szindróma

- Obesitás: 90. percentilis feletti BMI
- Dyslipidaemia: 95.percentilis feletti triglicerid, totál és LDL-koleszterinszint

Burlutskaya AV et al. Dyslipidemia in pediatrician's practice. Rev Cardiovasc Med. 2021 Sep 24;22(3):817-834

- Diabetes mellitus: HbA1c $\geq 6,5\%$ vagy éhomi vércukorszint ≥ 7 mmol/l vagy OGTT 2 órás értéke $\geq 11,1$ mmol/l

Cosentino F et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. Eur Heart J. 2020 Jan 7;41(2):255-323

- Hypertonia: 2 feletti SDS érték vagy a 24 órás vérnyomás átlag $\geq 130/80$ Hgmm, vagy a nappali átlag $\geq 135/85$ Hgmm, vagy az éjszakai átlag $\geq 120/70$ Hgmm esetén vagy ha antihypertenzív terápiában részesült a recipiens.

Williams B et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. Eur Heart J. 2018 Sep 1;39(33):3021-3104

Módszer

- Antropometriai adatok: BMI
 - 18 éves korig Joubert et al. (2006) referencia értékeit használtuk, túlsúlyt 90 percentilis felett tekintettük fennállónak
 - 18 év felettiek esetén Weir (2023) referencia értékeit használtuk, túlsúlyt 25 kg/m² feletti BMI esetén tekintettük fennállónak

Kálmán, J. et al. Az Országos Longitudinális Gyermekeknövekedés-vizsgálat eredményei születéstől 18 éves korig. *Kutatási jelentések*, (83).

Weir CB, et al. BMI Classification Percentile And Cut Off Points. 2023 Jun 26. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan–.

Módszer

- Lipid anyagcsere: serum totál koleszterin, HDL-koleszterin, LDL-koleszterin és triglicerid szintek
 - LDL-koleszterin érték Friedewald képlettel került kiszámításra, $\text{LDL-koleszterin (mmol/l)} = \text{totál koleszterin (mmol/l)} - \text{HDL-koleszterin (mmol/l)} - (\text{triglicerid (mmol/l)} / 2,2)$
 - A dyslipidaemia fennállásának meghatározására 19 éves korig Burlutskaya et al. (2021) referencia értékei lettek felhasználva.
 - 19 éves kor felett Berberich et al. (2022) és LaRosa et al. (1990) referencia értékei lettek felhasználva.

Martins J, et al. Best practice for LDL-cholesterol: when and how to calculate. J Clin Pathol. 2023 Mar;76(3):145-152.

Burlutskaya AV, et al. Dyslipidemia in pediatrician's practice. Rev Cardiovasc Med. 2021 Sep 24;22(3):817-834.

Berberich AJ, et al. A Modern Approach to Dyslipidemia. Endocr Rev. 2022 Jul 13;43(4):611-653.

LaRosa JC. At what levels of total low- or high-density lipoprotein cholesterol should diet/drug therapy be initiated? United States guidelines. Am J Cardiol. 1990 Mar 20;65(12):7F-10F.

Módszer

- Szénhidrát anyagcsere
 - OGTT 13 esetben, HbA1c mérés 26 esetben
 - Az inzulin rezisztencia mértékének becslése a 17 éves korig Shashaj et al. (2016) referencia táblázata alapján történt, a 75. percentilis feletti HOMA-IR tekintett emelkedett cardiometabolikus rizikónak.
 - 17 év felettiek esetében a 2,5 feletti HOMA-IR tekintett kórosnak Winkler (2020) közleménye alapján
 - Diabetes mellitus:
 - HbA1c $\geq 6,5\%$
 - éhomi vércukorszint $\geq 7\text{mmol/l}$
 - OGTT 2 órás értéke $\geq 11,1\text{mmol/l}$

IFG: éhomi vércukorszint 5,6-6,9 mmol/l

IGT: OGTT 2 órás értéke 7,8-11,0 mmol/l

Shashaj B, et al. Reference ranges of HOMA-IR in normal-weight and obese young Caucasians. Acta Diabetol. 2016 Apr;53(2):251-60.

Winkler G. Az inzulinrezisztencia valós és téves értelmezése a klinikai gyakorlatban [Real and misinterpretation of insulin resistance in the clinical practice]. Orv Hetil. 2020 Jun;161(26):1088-1093.

Cosentino F, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. Eur Heart J. 2020 Jan 7;41(2):255-323.

American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care. 2011 Jan;34 Suppl 1(Suppl 1):S62-9.

Módszer

- 24 órás vérnyomás értékek: 24 órás átlagos, nappali átlagos és éjjeli átlagos, systoles és diastoles értékek
 - ABPM 05 készülék
 - 16 éves korig Wühl et al. (2002) referencia táblázatai alapján kerültek kiszámításra az életkor és magasság specifikus SDS értékek, hypertóniát 2 feletti SDS értéktől tekintettünk fennállónak
 - 16 év felettiek esetén a 2018-as ESC/ESH ABPM mérésre vonatkozó irányelvei alapján a hypertonia fennállónak tekintett, ha a 24 órás vérnyomás átlag $\geq 130/80$ Hgmm, vagy ha a nappali átlag $\geq 135/85$ Hgmm, vagy ha az éjjeli átlag $\geq 120/70$ Hgmm

Wühl E, et al. Distribution of 24-h ambulatory blood pressure in children: normalized reference values and role of body dimensions. J Hypertens. 2002 Oct;20(10):1995-2007.

Williams B, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. Eur Heart J. 2018 Sep 1;39(33):3021-3104.