

# Πρωτοεμφανιζόμενος διαβήτης μετά από μεταμόσχευση νεφρού. Υπάρχει γονιδιακό υπόβαθρο; TCF7L2.

Θεοδώρα Β. Λουύφα<sup>1</sup>, Νικόλαος Κουρεμένος<sup>2</sup>, Γεώργιος Βαρσάμης<sup>1</sup>, Αμαλία Παπανικολοπούλου<sup>3</sup>.

<sup>1</sup>Εξωτερικό Διαβητολογικό Ιατρείο Β' Παθολογική Κλινική Ασκληπειού Βούλας

<sup>2</sup>Καρδιολόγος Αθήνα, <sup>3</sup>Κλινικός Φαρμακοποιός Ιατρικό Κέντρο Αμαρουσίου Αθήνα

## New-onset diabetes after kidney transplantation. Is there genetic susceptibility? TCF7L2.

Th.B. Loufa<sup>1</sup>, N. Kouremenos<sup>2</sup>, G. Varsamis<sup>1</sup>, A. Papapanikolopoulou<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Diabetic Ambulatory of the 2nd Internal Medicine Dep. Gen.Hospital AsklepieionVoula.Athens

<sup>2</sup>Cardiologist.Athens, <sup>3</sup>Clinical Pharmacist of Marousi Medical Center .Athens

### ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ο πρωτοεμφανιζόμενος διαβήτης μετά από μεταμόσχευση συμπαγών οργάνων (*New-onset diabetes after transplantation-NODAT*) είναι μια συχνή επιπλοκή που συνδέεται με κακή έκβαση των ασθενών ή και απόρριψη του μοσχεύματος. Αναδρομικές μελέτες έχουν καταδείξει ότι ο *NODAT* αυξάνει τον κίνδυνο για την εμφάνιση καρδιαγγειακών συμβαμάτων. Το ενδιαφέρον έχει στραφεί στην κατανόηση των παθοφυσιολογικών μηχανισμών του *NODAT* με σκοπό την έγκαιρη παρέμβαση για την πρόληψη ή θεραπεία της επιπλοκής. Στην παρούσα ανασκόπηση αναλύονται οι παράγοντες κινδύνου, τροποποιήσιμοι και μη τροποποιήσιμοι που συνδέονται με την εμφάνιση *NODAT* σε ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού, καθώς και τα νεότερα δεδομένα για τον μεταγραφικό παράγοντα *TCF7L2* και τους πολυμορφισμούς του που εμπλέκονται στην σηματοδότηση του ενδοκυττάριου μονοπατιού *Wnt* και συμβάλλουν στη διαταραχή της έκκρισης της ινσουλίνης. Η γνώση και αξιολόγηση των ανωτέρω παρέχει τη δυνατότητα στους κλινικούς, να στραματοποιήσουν καλύτερα τον στατιστικό κίνδυνο για τους ασθενείς πριν τη μεταμόσχευση, με σκοπό την καλύτερη έκβαση αυτών.

Λέξεις κλειδιά: Μεταμόσχευση νεφρού, πρωτοεμφανιζόμενος σακχαρώδης διαβήτης μετά από μεταμόσχευση, γονιδιακή παρέμβαση, *TCF7L2* και σακχαρώδης διαβήτης.

### ABSTRACT

*New-onset diabetes after transplantation (NODAT) of solid organs is a common complication for the patients and is associated with adverse outcome and rejection of the graft. Retrospective research has demonstrated that NODAT increases the risk of the development of cardiovascular disease. The interest has risen to the perception of the pathophysiological mechanisms of NODAT in aim to intervene on time for the anticipation or management of the disease. In the current review we will analyze both modifiable and nonmodifiable risk factors which are connected to the development of NODAT in kidney transplant recipients. In addition, we will refer to the new data of a transcription factor, TCF7L2 and its polymorphisms, which participate in the WNT signaling pathway and contribute to the impaired insulin secretion. Recognition of the risk factors for the development of NODAT will enable clinicians to better layer the statistical risk for the patients before the transplantation in aim to their improved outcome.*

Kew words: Kidney after transplantation; New onset diabetes mellitus after transplantation; Gene-interference; *TCF7L2* and diabetes.

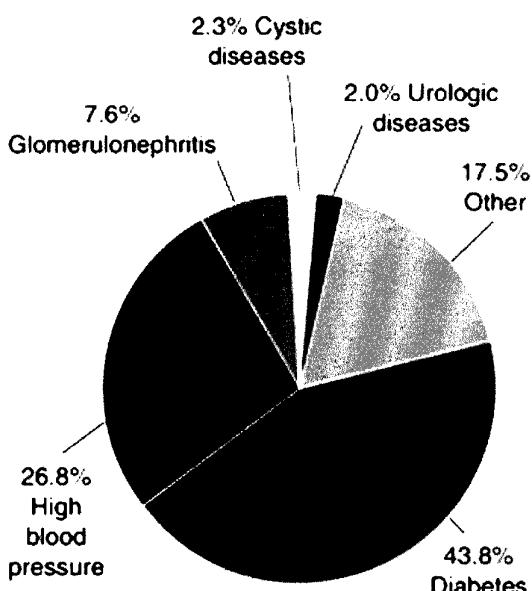
## 1. Εισαγωγή

Ως Χρόνια Νεφρική Νόσος (XNN) ορίζεται η παθολογική κατάσταση της συνεχούς μη αναστρέψιμης μείωσης του αριθμού των λειτουργικών νεφρωνίων. Ταξινομείται σε πέντε εξελικτικά στάδια ανάλογα με την κάθαροση κρεατινίνης (glomerular filtration rate-GFR). Στο τελικό στάδιο εξέλιξης η GFR είναι  $<15 \text{ ml/min per } 1.73\text{m}^2$  με αποτέλεσμα να αναπτύσσεται συγκέντρωση τοξινών, που οδηγούν στην εκδήλωση ουραιμικού συνδρόμου και στον θάνατο του ασθενούς εκτός εάν εφαρμοσθεί υποκατάσταση της νεφρικής λειτουργίας είτε με αιμοκάθαρση είτε με μεταμόσχευση νεφρού<sup>1</sup>.

Οι αιτίες που προκαλούν XNN με την επί της % αναλογία τους σύμφωνα με United States Renal Data System. USRDS 2007 Annual Data Report) είναι:(Εικόνα 1)

- 2.0% Παθήσεις ουρολογικές
- 2.3% Παθήσεις κύστεως
- 7.6% Σπειραματανεφρίτιδες
- 26.8% Αρτηριακή Υπέρταση
- 43.8% Σακχαρώδης διαβήτης

### Primary Causes of Kidney Failure (2005)



Εικόνα 1:Source: United States Renal Data System. USRDS 2007 Annual Data Report.

Αναφέρεται σε παγκόσμια κλίμακα μέχρι το 2007 ότι 1,4-εκατομμύρια ασθενείς με XNN έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση νεφρού<sup>2</sup>. Αν και αποκαθίσταται η νεφρι-

κή λειτουργία, η μεταμόσχευση εισάγει (νέους) καρδιαγγειακούς κινδύνους όπως, διαταραχή στην ανοχή της γλυκόζης, σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και δυσλιπιδαιμία ως αποτέλεσμα εν μέρει της ανοσοκαταστατικής φαρμακευτικής αγωγής<sup>3</sup>. Υπολογίζεται ότι 4%-25% των ατόμων με νεφρικό μόσχευμα θα εμφανίσει. NODAT, μια βαριά επιπλοκή που περιγράφηκε πρωταρχικά, το 1964 από τον Thomas Starz σε ασθενή μετά από μεταμόσχευση ήπατος στο Γανεπιστήμιο του Pittsburgh<sup>4</sup>. Ο ορισμός της επιπλοκής αυτής καθιερώθηκε μόλις το 20035 ως ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 (ΣΔτ2) που διαγνώσκεται μετά την μεταμόσχευση συμπαγών οργάνων, συνήθως τους πρώτους 3-6 μήνες και πληροί τα κριτήρια τα οριζόμενα από WHO και ADA (American Diabetes Association) και τα οποία είναι:<sup>5</sup>

-Τυχαία μετρηση γλυκόζης πλάσματος υψηλότερη ή ίση με 200mg/dl και με συμπτώματα όπως πολυουρία, πολυδιψία και ανεξήγητη απώλεια βάρους.

-Γλυκόζη νηστείας πλάσματος υψηλότερη ή ίση με 126mg/dl

-Γλυκόζη πλάσματος 2 ώρες μετά την δοκιμασία φόρτισης με 75g άνυδρης γλυκόζης υψηλότερη από 200mg/dl.

Ο NODAT συμβάλλει σημαντικά στην νοσηρότητα και θνητότητα αυτών των ασθενών λόγω αυξημένης καρδιαγγειακής νόσου που είναι 1,34 έως 3,27 μεγαλύτερη συγκρινόμενη με ασθενείς χωρίς σακχαρώδη διαβήτη, καθώς και της θανατηφόρου ισχαιμικής καρδιοπάθειας που είναι 20,8 φορές υψηλότερη σε μεταμόσχευμένους ασθενείς σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό<sup>6</sup>.

Επιπλέον ο NODAT προκαλεί περιφερική αγγειακή νόσο, επιταχυνόμενη απόρριψη του μοσχεύματος, ενώ προάγει λοιμώξεις και λοιπές επιπλοκές του ΣΔ. Το κόστος το πρώτο έτος μετά την μεταμόσχευση του νεφρού με την εμφάνιση NODAT, αυξάνει κατά \$12000-\$13000 συγκριτικά με αυτούς που δεν έχουν αναπτύξει αυτή την επιπλοκή.<sup>6</sup> Για όλους αυτούς τους λόγους έχει στραφεί το ενδιαφέρον των ερευνητών στους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς του NODAT, προκειμένου να προασθεί η πρόληψη και αντιμετώπιση του.

Οι παράγοντες που συντελούν στην εμφάνιση του NODAT είναι τροποποιησμοί και μη τροποποιήσμοι<sup>3,6,7,8</sup>. Στις αρχές του 2006 από την ομάδα DECODE (Diabetes Epidemiology: Colloborative analysis of Diagnostic criteria in Europe) στην Ισλανδία ανακαλύφθηκε ο μεταγραφικός παράγων TCF7L2 (transcription factor 7 like 2) ως ένα ανεξάρτητο γονίδιο που συμβάλλει στην εμφάνιση ΣΔτ2. Στη συνέχεια, πολλές μελέτες κατέδειξαν ότι, ο συγκεκριμένος μεταγραφικός παράγων είναι υπεύθυνος, σε πολλούς πληθυσμούς, για εμφάνιση ΣΔτ2. Η σηματοδότηση της οδού Wnt απέκτησε σημαντικό ενδιαφέρον όταν καθορίσθηκε ότι ο μεταγραφικός παράγων TCF7L2, συστατικό αυτής της βιοσηματοδότησης, αποτελεί ισχυρό παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση ΣΔτ2<sup>9</sup>.

## 2. Τροποποιήσιμοι παράγοντες κινδύνου εμφάνισης NODAT

**2.1. Διαταραχές ομοιοστασίας γλυκόζης:** Τα επίπεδα γλυκόζης πριν ή μετά την μεταμόσχευση έχουν συσχετισθεί με τον κίνδυνο εμφάνισης NODAT. Ασθενείς με διαταραχή γλυκόζης νηστείας και διαταραχή ανοχής στην γλυκόζη έχουν αυξημένο κίνδυνο να εμφανίσουν σακχαρώδη διαβήτη εντός του πρώτου έτους, ιδιαίτερα, αν η υπεργλυκαιμία εμφανιστεί την πρώτη εβδομάδα μετά την μεταμόσχευση<sup>10</sup>. Τα ευρήματα αυτά υποστηρίζονται και συμπληρώνονται από μια ανάδρομη μελέτη κοόρτης σύμφωνα με την οποία και η αυξημένη μεταγευματική γλυκόζη συσχετίζεται, ανεξάρτητα, με κίνδυνο εμφάνισης NODAT<sup>11</sup>. Το 2003 διατυπώθηκαν διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες για εβδομαδιαία παρακολούθηση της γλυκόζης νηστείας, τον πρώτο μήνα μετά την μεταμόσχευση, καθώς και στρατηγικές πρόληψης της επιδείνωσης του μεταβολισμού της γλυκόζης.

**2.2. Μεταβολικό σύνδρομο:** Σε ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο οι μελέτες είναι αντιφατικές ως προς τον αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης NODAT. Η παρουσία κεντρικής παχυσαρκίας είναι συνδεδεμένη με δυσλειτουργία των λιποκυττάρων. Τα ελεύθερα λιπαρά οξέα και τα χαμηλά επίπεδα αιδιπονεκτίνης προδικάζουν την εμφάνιση αντιστασης στην ίνσουλίνη<sup>12</sup>.

**2.3. Παχυσαρκία:** Ασθενείς με δεικτή μάζας σώματος (Body mass index-BMI) μεγαλύτερο από 30Kg/m<sup>2</sup>, ή με αύξηση βάρους κατά το πρώτο έτος της μεταμόσχευσης έχουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης NODAT. Υπάρχει προβληματισμός εάν το ενδοκοιλιακό λίπος ή η αναλογία μέσης-ισχίων (waist-to-hip ratio) είναι πιο σημαντικό παράγοντες κινδύνου συγκριτικά με το ολικό σωματικό βάρος ή με τον BMI<sup>13</sup>.

**2.4. Λοίμωξη από ηπατίτιδα C:** Πολλές μελέτες έχουν δείξει ότι ασθενείς με ηπατίτιδα C, έχουν σημαντικό κίνδυνο εμφάνισης NODAT, ενώ άλλοι ερευνητές απλώς αναφέρουν επικείμενη τάση. Σε αναδρομική μελέτη με 427 μεταμοσχευμένους φάνηκε ότι η ηπατίτιδα C αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα εμφάνισης NODAT<sup>14</sup>. Οι μηχανισμοί που ενέχονται στην εμφάνιση του NODAT πιθανόν να είναι έλλειμμα στην ομοιόταση της γλυκόζης, δευτεροπαθώς λόγω της ηπατικής βλάβης ή διαταραχή στην δράση της ίνσουλίνης με τον μηχανισμό της αντίστασης στην ίνσουλίνη που φαίνεται να δημιουργείται στους πάσχοντες από ηπατίτιδα C<sup>3</sup>. Επιπλέον υπάρχει προβληματισμός εάν η σύγχρονη έκθεση στον ίο της ηπατίτιδας C και στην ανοσοκαταστατική αγωγή με τακρόλιμους έχουν συνεργικό ρόλο. Αναμένεται να αποδειχθεί.

**2.5. Λοίμωξη από κυτταρομεγαλοϊός:** Ο κυτταρομεγαλοϊός (cytomegalovirus-CMV) αναφέρεται ότι είναι ο ισχυρότερος παθογόνος παράγοντας που επηρεάζει αρνητικά την ολική έκβαση των μεταμοσχευμένων ασθενών. Απουσία οποιασδήποτε προληπτικής θεραπείας, ποσοστό

30-75% ανοσοκατασταλμένων ασθενών θα αναπτύξουν λοίμωξη από CMV και 8-30% θα νοσήσουν. Συνήθως, η λοίμωξη συμβαίνει κατά το πρώτο 3μήνο μετά την μεταμόσχευση. Υπάρχουν διάφορες στρατηγικές (preemptive therapy and antiviral prophylaxis) που εφαρμόζονται αυτή την περίοδο για την πρόληψη των αμέσων επιπλοκών από CMV λοίμωξη σε αυξημένου κινδύνου ασθενείς, όπως στη περίπτωση οροθετικού δότη σε οροαρνητικό λήπτη ή σε οροθετικούς ασθενείς<sup>15,16</sup>.

Έχει παρατηρηθεί ότι τόσο η ασυμπτωματική όσο και η ενεργός λοίμωξη συσχετίζονται, ως ανεξάρτητοι παράγοντες με την εμφάνιση NODAT. Ο παθοφυσιολογικός μηχανισμός δεν έχει ακόμα διευκρινιστεί. Πιθανόν να υφίσταται είτε κατ' ευθείαν καταστροφή των παγκρεατικών β-κυττάρων από τον ίο, είτε μέσω της δράση των φυσικών φονέων κυττάρων (natural killer cells) και των κυτταροξικών T κυττάρων επί των μολυσμένων από τον ίο β-κυττάρων<sup>17</sup>. Επίσης προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες που εκκρίνονται στην κυκλοφορία λόγω της μόλυνσης μπορεί να οδηγήσουν σε απόπτωση και διαταραχή της λειτουργίας των β-κυττάρων<sup>18</sup>.

**2.6 Ανοσοκαταστατικά φάρμακα:** Η κορτιζόλη ασκεί ποικίλες δράσεις σε μεταβολικό, επίπεδο: Ινσουλινοαντοχή, αύξηση της νεογλυκογένεσης, αύξηση της κέτωσης. Τα κορτικοειδή εισέρχονται στο κυτταρόπλασμα, αφού αποσυνδεθούν από τις τρανσκορτίνες οι οποίες είναι πρωτεΐνες μεταφοράς τους στο πλάσμα και προσδένονται στους αντίστοιχους κυτταροπλασματικούς υποδοχείς, με αποτέλεσμα την μεταφορά τους στον κυτταρικό πυρήνα, και τον έλεγχο της σύνθεσης πολλών πρωτεΐνων και ενζύμων μέσω του μεταγραφικού πυρηνικού παράγοντα NF-Kb. Η διαβητογόνος δράση σχετίζεται με δοσολογία μεγαλύτερη των 10mg. Αντίθετα, δόση μικρότερη των 10mg πρεδνιζόληνς βελτιώνει τον μεταβολισμό της γλυκόζης, μειώνοντας την αντίσταση στην ίνσουλίνη, ενώ περαιτέρω μείωση κάτω από 5 mg δεν σχετίζεται με βελτίωση του μεταβολισμού της γλυκόζης<sup>19</sup>.

Δεδομένα από το United States Renal Data System (USRDS) εκτιμούν, ότι περίπου οι μισοί από τους μεταμοσχευμένους ασθενείς που θα λάβουν ανοσοκαταστατική αγωγή με υψηλές δόσεις κορτικοειδών θα εμφανίσουν NODAT. Αν μειωθεί η δόση των κορτικοειδών σημαντικά, σε συνδυασμό με αζαθειοπρίνη το ποσοστό μειώνεται σε 25%.

Με την εισαγωγή στη θεραπευτική των αναστολέων της καλσινευρίνης, κυκλοσπορίνης A CsA και tacrolimus-Tac, οι δόσεις των κορτικοειδών μειώνονται περαιτέρω ωστόσο η επίπτωση του NODAT ανέρχεται σε 15-20% λόγω της διαβητογόνου δράσης των φαρμάκων αυτών, στο πρώτο έτος μετά την μεταμόσχευση. Η επίπτωση του NODAT είναι μεγαλύτερη με υψηλές δόσεις Tac και η υψηλή δόση κορτικοειδών αιχάνει την πρώιμη διαβητογόνη δράση του<sup>20</sup>, χωρίς αυτό να έχει παρατηρηθεί με την χορήγηση CsA.

Οι αναστολείς καλσινευρίνης (Εικόνα:2) εμποδίζουν τη δράση της καλσινευρίνης με αποτέλεσμα να μην επιτυγχάνεται η αποφωσφορυλίωση του πυρηνικού παράγοντα NFAT (nuclear factor of activated T-cells) και να εμποδίζεται η μετατόπισή του εντός του πυρήνα. Το σηματοδοτικό αυτό μονοπάτι ρυθμίζει τη παραγωγή της ιντερλευκίνης-2 και την ανοσολογική απάντηση, ελέγχει όμως, όπως φάνηκε σε *in vivo* μελέτες σε ποντίκια, και πολλαπλούς παράγοντες που επιδρούν στην αύξηση του αριθμού και του όγκου των παγκρεατικών κυττάρων. Η IL-2 αποτελεί καθοριστικό παράγοντα για την ενεργοποίηση και τον πολλαπλασιασμό των T-λεμφοκυττάρων. Η αναστολή της IL-2 προκαλεί επιπλέον και αναστολή της λειτουργίας των B-λεμφοκυττάρων με αποτέλεσμα την μη παραγωγή αντισωμάτων. Αποκλείοντας το μονοπάτι αυτό επιτυγχάνεται ανοσοκατασταλτική δράση<sup>21</sup>.

Σε ανάλυση των δεδομένων από την μελέτη USRDS βρέθηκε ότι, 2 χρόνια μετά την μεταμόσχευση, η επίπτωση του NODAT ήταν 70% υψηλότερη στους ασθενείς που είχαν αντιμετωπισθεί με Tac συγκριτικά με τους ασθενείς που είχαν αντιμετωπισθεί με CsA (29,7% έναντι 17,9%)<sup>22</sup>.

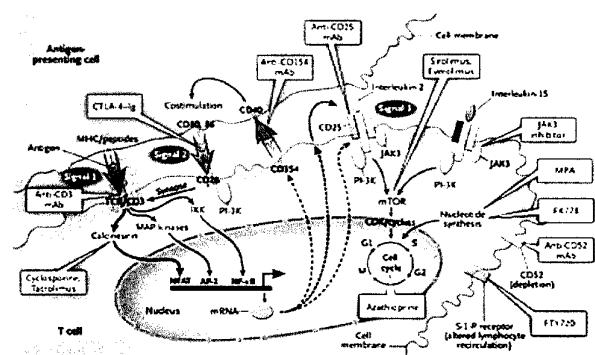
Η καλσινευρίνη είναι ρυθμιστής της επιβίωσης των β-κυττάρων δια μέσου της ρύθμισης του υποστρώματος του ινσουλινικού υποδοχέα-2. (insulin receptor substrate-2 IRS-2) Ο IRS-2 κατέχει σημαντικό ρόλο προάγοντας την ανάπτυξη και την επιβίωση των παγκρεατικών β-κυττάρων<sup>23</sup>. Οι αναστολέις της καλσινευρίνης καταργούν την έκφραση του γονιδίου IRS-2 επεμβαίνοντας αρνητικά στην επιβίωση των β-κυττάρων με συνέπεια την μειωμένη έκκριση ινσουλίνης.

To Sirolimus, (Rapamune) (αναστέλλει την ενεργοποίηση των T και B λεμφοκυττάρων διακόπτοντας τη μετάδοση των ειδικών σημάτων και συγκεκριμένα του υποδοχέα της IL-2. Παρεμβαίνει στα ενδοκυττάρια μονοπάτια μεταβίβασης μηνυμάτων του υποδοχέα της IL-2 με συνέπεια να καταστέλλει την ενεργοποίηση των λεμφοκυττάρων. Συνδέεται με την διασυνδετική πρωτεΐνη FK (FK-binding protein) και αναστέλλει την κινάση σερίνη/θρονίνη mTOR (mammalian target of rapamycin-mTOR) η οποία ενσωματώνει μιτογενή και θρεπτικά σήματα και ρυθμίζει την κυτταρική ανάπτυξη, ελέγχοντας τη σύνθεση των πρωτεΐνών και συμβάλλοντας στην μετάπτωση του κυτταρικού κύκλου από την φάση G1 στην φάση S (διπλασιασμός χρωμοσωμικού DNA). Το mTOR εμπλέκεται στην εισροή μεταβολικών μονοπατιών, όπως της ινσουλίνης μέσω του PI-3K, αυξητικών παραγόντων και αμινοξέων και έτσι εξηγείται η διαβητογόνος δράση του Sirolimus<sup>25</sup>.

Οι αντιμεταβολίτες μουκοφαινολικό οξύ και η αζαθειοπρίνη είναι αναστολείς της σύνθεσης των πουριών και δεν φαίνεται να έχουν διαβητογόνο δράση<sup>26</sup>.

Νέοτερη θεραπευτική προσέγγιση είναι η δέσμευση των υποδοχέων της ιντερλευκίνης-2 στα T-κύτταρα με ανοσοκαταστατικά αντισώματα όπως το daclizumab-Zenapax

και το basiliximab-Simulect αλλά φαίνεται ότι και αυτά τα αντισώματα προκαλούν NODAT<sup>27,28</sup>. Η χρήση του Alemtuzumab-Mabcampath που είναι xιμαιρικό μονοκλωνικό αντίσωμα και δρα στην γλυκοπρωτεΐνη επιφανείας του αντιγόνου CD52 των φυσιολογικών και κακοηθών περιφερικών Β και Τ λεμφοκυττάρων βρέθηκε ότι είναι χαμηλότερου κινδύνου για εμφάνιση NODAT<sup>29</sup>.



Εικόνα 2: Στόχοι των ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων.  
Ανακτήθηκε από [www.Medscape.Diabetes & Endocrinology](http://www.Medscape.Diabetes & Endocrinology)

### **3. Μη Τροποποιήσιμοι παράγοντες κινδύνου εμφάνισης NODAT**

**3.1. Η ηλικία:** Είναι σημαντικός παράγοντας κινδύνου και ανάπτυξης ΣΔ κατά 1,5 φορά για κάθε 10ετία. Σύμφωνα με την USRDS η ηλικία 45-59 παρουσιάζει σχετικό κίνδυνο 1,9%, ενώ άνω των 60 χρόνων μεγιστοποιείται ο κίνδυνος εμφάνισης NODAT με συχνότητα 2,6%<sup>7</sup>.

**3.2. Η φυλή, το έθνος και το φύλο:** Η μαύρη φυλή, οι ασθενείς ισπανικής καταγωγής και οι άνδρες έχουν αυξημένες πιθανότητες εμφάνισης NODAT<sup>3,7</sup>.

**3.3. Το οικογενειακό ιστορικό: Αυξάνει κατά 7 φορές τον κίνδυνο ανάπτυξης NODAT, Αντίθετα άλλοι ερευνητές δεν βρίσκουν θετική σχέση μεταξύ οικογενειακού ιστορικού και NODAT. Έως ότου υπάρχει επιδημιολογική μελέτη επιβεβαίωσης της σχέσης, οι μεταμοσχευμένοι με ιστορικό κληρονομικής επιβάρυνσης δέοντας όπως συμπεριλαμβάνονται στο στατιστικό κίνδυνο εμφάνισης NODAT<sup>3</sup>**

**3.4. Η αιτία της XNN:** Πιθανολογείται η αυξημένη επί-πτωση ανάπτυξης NODAT σε μεταμοσχευμένους με πρωτοπαθή νεφρική νόσο χρόνια σπειραματονεφρίτιδα, χωρίς, ωστόσο, αιτό να έχει επιβεβαιωθεί<sup>30</sup>.

**3.5. Γενετική προδιάθεση.** ( Πολυμορφισμοί του γονιδίου TCF7L2 ενέχονται στην εμφάνιση του NODAT<sup>31,32</sup>.

#### 4. Η σημαντικότητα του TCF7L2.

Η γονιδιακή έρευνα για τον ΔΔτ2, υπήρξε πολύ βραδεία και στρεφόταν κυρίως στα γονίδια που ευθύνονται για την ομοιοστασία της γλυκόζης. Πρόσφατες μελέτες περιγράφουν σειρά γονιδίων που εκφράζονται στα παγκρεατικά κύτταρα και παρεμβαίνουν στην έκκριση της ινσουλίνης. Στις αρχές του 2006, από την ομάδα DECODE στην Ισλανδία ανακαλύφθηκε ο μεταγραφικός παράγων TCF7L2 ως ένα ανεξάρτητο γονίδιο που συμβάλλει στην εμφάνιση του ΔΔτ2<sup>9</sup>. Στη συνέχεια πολλές μελέτες κατέδειξαν ότι, ο συγκεκριμένος μεταγραφικός παράγων είναι υπεύθυνος για την εμφάνιση ΔΔ, ενώ διαπιστώθηκε ότι πολυμορφισμοί του είναι συνδεδεμένοι με ΔΔ σε πολλούς πληθυσμούς.

Μεγάλη γονιδιακή επιδημιολογική ανασκόπηση και μεταστασία 36 μελετών με 35.843 περιπτώσεις ασθενών με ΔΔ2 και 39.123 μαρτύρων αναφέρει ότι, 4 πολυμορφισμοί στο γονίδιο του μεταγραφικού παράγοντα TCF7L2 συμβάλλουν στο 1/5 όλων των περιπτώσεων ενώ το γονίδιο παρουσιάζει την μεγαλύτερη συσχέτιση (OR=1.37) με τον κίνδυνο εμφάνισης ΔΔ2<sup>33</sup>. Η υπερεκφρασή του TCF7L2 στα παγκρεατικά β-κύτταρα εμπλέκεται στον παγκρεατικο-εντερικό άξονα και συμβάλλει στην μειωμένη έκκριση ινσουλίνης. Η μείωση της ινσουλίνης οδηγεί στην εμφάνιση του σακχαρώδη διαβήτη άμεσα ή έμμεσα, με την αυξημένη ηπατική παραγωγή γλυκόζης<sup>34</sup>.

Η πιστοποίηση της συμμετοχής του TCF7L2 στην έκκριση της ινσουλίνης και την ομοιοστασία της γλυκόζης εξηγεί το γενετικό υπόβαθρο της νόσου σε παιδιά με ΔΔ2 και αρνητικά αντινησιδιακά αντισώματα<sup>35</sup>.

Πρόσφατη μελέτη που συνέκρινε πληθυσμούς στις ΗΠΑ (Αμερικανούς Αφρικανικής καταγωγής και Αμερικανούς Λευκούς μη ισπανικής καταγωγής) κατέδειξε ότι ο πολυμορφισμός TCF7L2 είναι στενά συνδεδεμένος με την εμφάνιση ΔΔ2 στους Αμερικάνους Αφρικανούς και είναι ανεξάρτητη από την παχυσαρκία. Αυτό το εύρημα πιθανόν να υπονοεί διαφορετικούς γενετικούς και περιβαλλοντικούς παράγοντες σε διάφορες φυλές και έθνη που χρειάζονται περαιτέρω μελέτη<sup>36</sup>.

Ο πολυμορφισμός rs7903146 συνδέεται στενά με την εμφάνιση ΔΔ2, την διαταραχή γλυκόζης νηστείας και το μεταβολικό σύνδρομο<sup>37</sup>. Μελέτη εξέτασε την έκκριση της ινσουλίνης με OGTT (oral glucose tolerance test) σε άτομα με πολυμορφισμό στο γονίδιο TCF7L2 και αναφέρει βλάβη του φαινομένου της ινκρετίνης δηλαδή ο πολυμορφισμός μειώνει την ευαισθησία των β-κυττάρων στις ινκρετίνες και τροποποιεί το αποτέλεσμα έκκρισης της ινσουλίνης<sup>38</sup>, χωρίς έλλειψη του

GIP (Glucokοζεξαρτώμενο ινσουλινοτρόπο πεπτίδιο -o-Glucose dependent insulinotropic polypeptide) και του GLP-1 (πεπτίδιο-1 προσομοιάζον στη γλυκαγόνη -Glucagon Like Peptide).

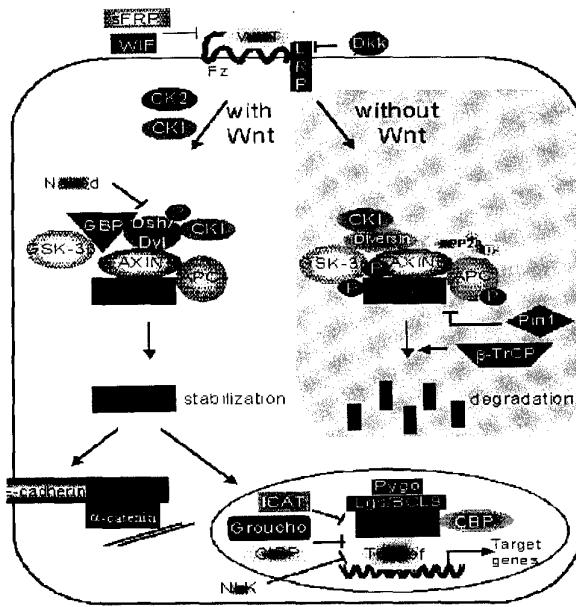
Για να αιτιολογηθεί γιατί ο πολυμορφισμός ενισχύει τον κίνδυνο εμφάνισης ΔΔ2, δια μέσου της αλλοιωμένης σηματοδότης της οδού της παραγωγής του GLP-1, είναι αναγκαίο να εξετασθεί η έκκριση και η παραγωγή του, κατά το προδιαβητικό στάδιο, όπως και κατά την εγκατάσταση του διαβήτη στους φορείς που έχουν τους πολυμορφισμούς του TCF7L2.

Η σηματοδότηση της οδού Wnt απέκτησε ενδιαφέρον από όταν καθορίσθηκε ότι ο μεταγραφικός παράγων TCF7L2, κομμάτι αυτής της βιοσηματοδότησης αποτελεί ισχυρό παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση του ΔΔ2. Η οδός Wnt μπορεί να επηρεάσει *in vivo* την αύξηση των β-κυττάρων. Οι ερευνητές έχουν ανακαλύψει 19 γονίδια στην οικογένεια των γονιδίων της σηματοδότησης της οδού Wnt (Wingless-type signaling pathway). Αυτά τα γονίδια συμβάλλουν στην δημιουργία πρωτεϊνών που συμμετέχουν σε βιοχημικά μονοπάτια<sup>39</sup>.

Οι Wnt πρωτεΐνες είναι συνδέτες που συνδέονται με τους δύο συν-υποδοχείς LRP5/6 (low-density lipoprotein receptor-related proteins 5 and 6) και τους υποδοχείς Frizzled. Το σύμπλεγμα συνδέτη-υποδοχέα πυροδοτεί μια πολλαπλή διεργασία εντός του κυττάρου, η οποία επιτρέπει σε ένα μόριο β-κατενίνης να μετακινηθεί εντός του πυρήνα, όπου και ενεργοποιεί συγκεκριμένα γονίδια<sup>40</sup> μεταξύ των οποίων είναι και το γονίδιο του TCF7L2.

Όταν δεν υπάρχουν Wnt σήματα, το σύμπλοκο πρωτεΐνων, που περιλαμβάνει APC (Adenomatous polyposis coli protein), Axin (κατασταλτικές πρωτεΐνες) και την πρωτεΐνη κινάση GSK3β (Glycogen synthase kinase 3β) δεσμεύει την κυτοπλασματική β-κατενίνη. Η GSK3β φωσφορυλώνει την β-κατενίνη και έχει ως αποτέλεσμα την διακοπή της μεταβολικής οδού του Wnt.

Όταν υπάρχει ενεργοποίηση των Wnt σημάτων, η πρωτεΐνη Wnt συνδέεται στους υποδοχείς LRP5/6 και Frizzled με αποτέλεσμα να ενεργοποιείται η κυτοπλασματική πρωτεΐνη disheveled (Dsh) η οποία αποτρέπει την σύνδεση του συμπλόκου APC, Axin, GSK3 με αποτέλεσμα την μη φωσφορυλώση της β-κατενίνης. Όταν τα επίπεδα της βήτα -κατενίνης αυξηθούν, αυτή εισέρχεται στον πυρήνα και συνδέεται στο γονίδιο TCF, απομακρύνοντας τις Groucho πρωτεΐνες του υποδοχέα ενεργοποιώντας την έκφραση των γονιδίων στόχων<sup>41,42,43</sup>. (Εικόνα 3):



Εικόνα 3: WNT μονοπάτι  
ανακτηθέν από [www.atlasgeneticsoncology.org](http://www.atlasgeneticsoncology.org)

Ο μεταγραφικός παράγων TCF7L2 παίζει ρόλο στο ενδοκυττάριο μονοπάτι του Wnt, ενέχεται στην εμβρυογένεση και οργανογένεση των παγκρεατικών νησιδίων, στον πολλαπλασιασμό των β-κυττάρων, στην έκκριση του GLP-1 και στην ρύθμιση του μεταγραφικού γονιδίου του προγλυκαγόνου το οποίο επηρεάζει την σύνθεση του GLP-1. Μελέτες έχουν καταδείξει ότι, το ενδοκυττάριο μονοπάτι Wnt, β-κατενίνης, ρυθμίζει την λειτουργία ενδοκρινών οργάνων και συνδέεται με ενδοκρινικές διαταραχές, όπως ο ΣΔτ2. Ερευνητές έχουν αποδείξει τη δράση του GLP-1 και του αγωνιστή των υποδοχέων της εξενατίδης στον πολλαπλασιασμό των παγκρεατικών β-κυττάρων. Αυξάνοντας τα επίπεδα της ινκρετίνης με φάρμακα μπορεί να υπερνικθεί η αντίσταση στην ινκρετίνη και να μειωθεί ο κίνδυνος εμφάνισης ΣΔτ2 εξ' αιτίας της γενετικής μετάλλαξης στον μεταγραφικό παράγοντα TCF7L2<sup>44</sup>.

Πρόσφατη μελέτη υποστηρίζει ότι οι μεταλλάξεις του TCF7L2 συνδέονται με πρώιμη προσβολή από NODAT στους καυκάσιους και επηρεάζεται η μετατροπή της προινσουλίνης σε ινσουλίνη ενώ το GLP-1 νηστείας δεν συσχετίζεται σημαντικά με τον γονότυπο του TCF7L2<sup>45</sup>. Παρά τον μεγάλο αριθμό ερευνών, χρειάζονται περαιτέρω ενδελεχείς μελέτες της βιοσηματοδότησης του Wnt που θα οδηγήσουν σε καλύτερη κατανόηση των μηχανισμών με αποτέλεσμα καινούργιες προσεγγίσεις για την θεραπεία του ΣΔτ2.

## Συμπέρασμα

Γνωρίζοντας τους παράγοντες που προδιαθέτουν στην εμφάνιση ΣΔτ2 μετά την μεταμόσχευση νεφρού, μπορούμε να ελαττώσουμε τον κίνδυνο εμφάνισης αυτής της επιπλοκής της νόσου μειώνοντας τη χρήση διαβητογόνων ανοσοκαταστατικών, τροποποιώντας τον τρόπο ζωής με την άσκηση και τις διατροφικές συνήθειες, ενθαρρύνοντας την διατήρηση κανονικού σωματικού βάρους και χορηγώντας επιθετική αντιδιαβητική αγωγή όπου είναι απαραίτητο. Δυναμική προσέγγιση στην επιτήρηση και στην μείωση της υπεργλυκαιμίας που συνδέεται με την μεταμόσχευση, μπορεί να μας βοηθήσει να κατανοήσουμε τους μηχανισμούς και να μειώσουμε τις επιπλοκές και την απόρριψη του μοσχεύματος, με αποτέλεσμα να καθορίζεται με μεγαλύτερη πιθανότητα το προσδόκιμο επιβίωσης και η ποιότητα ζωής. Κρίνεται επιπλέον απαραίτητο η έρευνα να στραφεί προς την ανακάλυψη νέων ανοσοκαταστατικών φαρμάκων που δεν θα επηρεάζουν την ομοιοστασία της γλυκόζης. Τα ανωτέρω δεδομένα ισχυροποιούν την αντίληψη ότι η πρόληψη και η θεραπεία του NODAT στους μεταμόσχευμένους πρέπει να είναι ένα σημαντικό επίτευγμα, για τα παγκόσμια συστήματα υγείας και τους επαγγελματίες υγείας και μία πρόκληση για τους ερευνητές.

## Βιβλιογραφία

1. Joanne M.Bargman, Karl Skorecki. Chronic Kidney Disease. In: Harrison's Principles of Internal Medicine. Fauci, Braunwald, Kasper, Hauser, Longo,Jameson, Loscalzo. 17th Ed.2008;Volume II, pp 1761-1771
2. Sarah L White, Steven J Chadban, Stephen Jan et al. Bulletin of the World Health Organization. How can we achieve global equity in provision of renal replacement therapy? Ανακτηθέν από [www.who.int/bulletin](http://www.who.int/bulletin)
3. Adnan Sharif, Keshwar Baboolal.Risk factors for new-onset diabetes after kidney transplantation.Nature Reviews Nephrology. 2010 ;6:416-423.
4. Stefoni S, Campieri C, Donati G, Orlandi V.The history of clinical renal transplant. J Nephrol 2004;17:475-8
5. Davidson J,Wilkinson A,Danta J et al. Diabetes after transplantation:2003 International Consensus Guidelines. Transplantation 2003;75:SS3-SS4
6. Jaime A.Davidson, Alan Wilkinson. On Behalf of the International Expert Panel on New-Onset Diabetes After Transplantation. New –Onset Diabetes After Transplantation 2003 International Consensus Guidelines. An endocrinologist's view. Diabetes care 2004;27: 805-812
7. Emilio Rodrigo, Gena Fernandez-Fresnedo,Rosalia Valero et al. New-Onset Diabetes after Kidney Transplantation :Risk Factors. J Am Soc Neprol 2006 17:291-295
8. Victor M.Montori,Ananda Basu,Patricia J.Erwin et al. Post transplantation Diabetes.A systematic review of the literature. Diabetes Care 2002;25: 583-592
9. Grant SF, et al.Variant of transcription factor 7-like 2 (TCF7L2) gene confers risk of type 2 diabetes. Nat Genet 2007; 38 :320-323.

10. Fernando G Cosio, Yogish Kudva, Marije Van Der Velde et al. New onset hyperglycemia and diabetes are associated with increased cardiovascular risk after kidney transplantation. *Kidney Int.* 2005; 67:2415-2421
11. Henrik Andreas Bergrem 1, Tone Gretland Valderhaug 1,2, Anders Bergrem et al. Glucose tolerance before and after renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant.* 2010;25:985-992
12. Sharif A. Metabolic syndrome and solid organ transplantation. *Am J Transplant.* 2010;10:12-17
13. Phuong –Thu T. Pham. New onset diabetes after transplantation. (NODA): an overview. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy.* 2011;4: 175-186 ανατρέψτε από [www.dovepress.com](http://www.dovepress.com)
14. Bloom R.D et al. Association of hepatitis C with posttransplant diabetes in renal transplant patients on tacrolimus. *J Am Soc Nephrol.* 13:1374-1380 2002
15. Raymund Razonable. Direct and indirect effects of cytomegalovirus: can we prevent them? *Enferm Infect Microbiol Clin.* 2010;28: 1-5
16. Christophe Legendre and Manuel Pascual. Improving Outcomes for Solid-Organ Transplant Recipients At Risk from Cytomegalovirus Infection: Late-Onset Disease and Indirect Consequences. *Clinical Infectious Disease* 2008; 46:732-40
17. Hjelmeseth J et al. Is there a link between cytomegalovirus infection and new-onset posttransplantation diabetes mellitus? Potential mechanisms of virus induced beta-cell damage. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2005;20:2311-2315
18. Sagedal S, Nordal KP, Hartmann A et al. A prospective study of the natural course of cytomegalovirus infection and disease in renal allograft recipients. *Transplantation* 2000; 70:1166-1174
19. Midtvedt K, Hjelmeseth J, Hartmann A et al. Insulin resistance after renal transplantation: The effect of steroid reduction and withdraw. *J Am Soc Nephrol* 2004;15 :3233-3239
20. Thomas E.Burroughs, Krista L.Lentine, Steve K.Takemoto et al. Influence of Early Post transplantation Prednisone and Calcineurin Inhibitor Dosages on the Incidence of New-Onset Diabetes. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007 ;2: 517-523,
21. Jeremy J.Heit, Asa A.Apelqvist, Xueying Gu et al. Calcineurin/NFAT signaling regulates pancreatic β-cell growth and function. *Nature* 2006; 443 :345-9
22. Woodward RS, Schnitzler MA, Baty J et al. Incidence and cost of new onset diabetes mellitus among US wait-listed and transplanted renal allograft recipients. *Am J Transplant* 2003; 3:590-598
23. Damien Demozay, Shin Tsunekawa, Isabelle Braud and al. Specific Glucose-Induced Control of Insulin Receptor Substrate-2 Expression Is Mediated via Ca2+-Dependent Calcineurin/NFAT Signalling in Primary Pancreatic Islet β-Cells. *Diabetes* 2011;60 :2892-2902
24. Scott A.Soleimanpour, Michael F.Critchlow, Alana M.Ferrari et al. Calcineurin Signaling Regulates Human Islet β-Cell Survival. *Journal of Biological Chemistry.* 2010; 285: 40050-40059
25. Fraenkel M, Ketzinel-Gilad M, Ariav Y et al. mTOR inhibition by rapamycin prevents beta-cell adaptation to hyperglycemia and exacerbates the metabolic state in type 2 diabetes. *Diabetes* 2008; 57:945-57
26. Herwing-Uf Meier-Kriesche, Sundus A.Lodhi. 30-Year Retrospective on Organ Transplant Immunosuppression in the Era of Calcineurin Inhibitors. *Avakτηθέν από www.medscape.org*
27. Willy Aasebo, Karsten Midtvedt, Tone Gretland Valderhaug et al. Impaired glucose Homeostasis in renal transplant recipients receiving basiliximab. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 4:1289-1293
28. Reza Arbi, Spencer Martin, Steven Gabardi. Immunosuppressive Strategies in Human Renal Transplantation-Induction Therapy. *Nephrology* 2009;7 4.Ανατρέψτε από [www.nephrologyrounds.org](http://www.nephrologyrounds.org)
29. Christopher J.E.Watson, J.Andrew Bradley, Peter J.Friend et al. Alemtuzumab (CAMPTAH 1H) Induction Therapy in Cadaver Kidney Transplantation-Efficacy and Safety at Five Years .*American Journal of Transplantation* 2005;6 1347-1353
30. Kasiske,B.L., Guijarro,C., Massay,Z.A., et al. Cardiovascular disease after renal transplantation. *J.A.Soc.Nephrol.* 1996;7:158-165
31. Eun Seok Kang, Myoung Soo Kim, Yu Seun Kim et al. A variant of the Transcription factor 7-like 2 (TCF7L2) Gene and the Risk of Post transplantation Diabetes Mellitus in Renal Allograft Recipients. *Diabetes Care* 2008; 31:63-68
32. Lidia Ghisdal,Christophe Baron, Yannick Le Meur et al. TCF7L2 Polymorphism Associates with New-Onset Diabetes after Transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20:2459-2467.
33. Yu Tong, Ying Lin, Yuan Zhang et al.,Association between TCF7L2 gene polymorphisms and susceptibility to Type 2 Diabetes Mellitus: a large Human Genome Epidemiology (HuGE) review and meta-analysis. Published: 19 February 2009. Ανατρέψτε από <http://www.biomedcentral.com/1471-2350/10/15>
34. Valeriya Lyssenko, Roberto Lupi, Piero Marchetti et al. Mechanism by which common variants in the TCF7L2 gene increase risk of type 2 diabetes. *The Journal of Clinical Investigation* 2007;117 :2155-2163
35. Jeesuk Ya,Andrea K.Steck, Sunandra Babu et all. Single Nucleotide Transcription Factor 7-like 2 (TCF7L2) Gene Polymorphisms in Autoantibody-Negative Patients at Onset of Diabetes. *The Journal of Clinical Endocrinology @ Metabolism* 2009; 94: 504-510
36. D.Dabelea,L.M.Dolan, R.D.Aogostino Jr et al. Association testing of TCF7L2 polymorphisms with type 2 diabetes in multi-ethnic youth. *Diabetologia* 2011; 54:535-539
37. Dennis T.Villareal, Heather Robertson, Graeme I. Bell et al. TCF7L2 Variant rs7903146 Affects the Risk of Type 2 Diabetes by Modulating Incretin Action *Diabetes* 2010; 59: 479-485
38. Anna L.Gloyn, Matthias Braum,Patrik Rorsman. Type 2 Diabetes Susceptibility Gene TCF7L2 and Its Role in β-Cell Function *Diabetes* 2009; 58: 800-802
39. Tianru Jin and Ling Liu. Minireview. The Wnt Signaling Pathway Effector TCF7L2 and Type 2 Diabetes Mellitus. *Molecular Endocrinology* 2008; 22: 2383-2392
40. Hannah J.Welters, Rohit N.Kulkarni. Wnt signaling and diabetes. *Trends in Endocrinology and Metabolism* 2008;19 :349-355
41. T.Jim. The Wnt signaling pathway and diabetes mellitus. *Diabetologia* 2008 51: 1771-1780
42. U. Smith.TCF7L2 and type 2 diabetes-we wnt to know. *Diabetologia* 2007 50:5-7
43. Tianru Jin and Ling Liu. Minireview The Wnt Signaling Pathway Effector TCF7L2 and Type 2 Diabetes Mellitus. *Molecular Endocrinology* 2008 22: 2383-2392
44. Schafer SA, Tschritter O, Machicao F et al. Impaired glucagon-like peptide-1-induced insulin secretion in carriers of transcription factor 7-like 2 (TCF7L2) gene polymorphisms. *Diabetologia* 2007;50:2443-2450
45. Silbernagel G, Renner W, Grammar TB et al. Association of TCF7L2 SNPs with age at onset of type 2 diabetes and proinsulin/insulin ratio but non with glucagon-like peptide. *Diabetes Metab Res Rev.* 2011;27: 499-505