

# *DIABÈTE SUCRE POST-TRANSPLANTATION*

**Professeur Georges MOURAD**

Service de Néphrologie, Dialyse & Transplantation  
Hôpital Lapeyronie  
34295 Montpellier

www.cuen.org Déc.2004

## *DIABÈTE SUCRE POST-TRANSPLANTATION*

- Définitions anciennes fantaisistes:
- - Nécessité d'insuline pendant > 30 jours
- - Traitement par antidiabétiques
- - Glycémies > 11mmol/l

www.cuen.org Déc.2004

## DIABÈTE SUCRE POST-TRANSPLANTATION

- 1960 - D.S. cortico-induit
  - 4 - 46 % des patients traités
- 1980 - D.S. post-transplantation
  - Corticoïdes
  - Autres facteurs
  - Autres immunosuppresseurs

### Diagnostic positif (critères ADA)

- 1- Glycémie fortuite  $\geq 11$  mmol/l
- 2- Glycémie à jeun  $\geq 7$  mmol/l
- 3- Charge glucidique  $\geq 11$  mmol/l

## DIABÈTE SUCRE POST-TRANSPLANTATION

Seuils diagnostiques du diabète et des anomalies glycémiques  
(Diabetes care 26; 3160-3167. 2003).

	Gly à jeun	HGPO (75g); 2 H
Normal	<5.6	<7.8
HGMJ	5.6 – 6.9	
IG		7.8 - 11
Diabète	$\geq 7$	$\geq 11$

## DIABÈTE SUCRE POST-TRANSPLANTATION

Corrélation entre HbA1c et glycémie moyenne..

Hb A1c (%)	Glycémie en g/l	Glycémie en mmol/l
6	1.35	7.5
7	1.7	9.5
8	2.05	11.5
9	2.40	13.5
10	2.75	15.5
11	3.10	17.5
12	3.45	19.5

www.cuen.org Déc.2004

## DIABÈTE SUCRE POST-TRANSPLANTATION CHU Montpellier

- **Population:**
- **Période 2001 - 2003**
- **N = 190 (125 H; 65 F)**
- **Age :  $48,9 \pm 11,7$**
- **IMC :  $22,7 \pm 3$**
- **Durée suivi :  $27 \pm 8$**

www.cuen.org Déc.2004

# DIABÈTE SUCRE POST-TRANSPLANTATION

## CHU Montpellier

### STATUT GLYCEMIQUE ACTUEL

	N	%
Normal	139	75
HGMJ	26	14
Diabète	21	11

www.cuen.org Déc.2004

# DIABÈTE SUCRE POST-TRANSPLANTATION

- Complication fréquente, en augmentation
- Incidence augmente avec le délai post-Tx :
  - 9.1 % 3 mois
  - 16 % 12 mois
  - 24 % 36 mois
- *Kasiske & al. Am J Transpl. 2003. 3: 178-185*
- 2 périodes : 6 premiers mois  
Après 6 mois

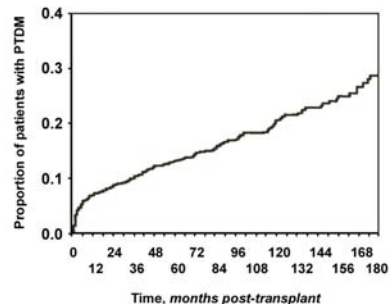
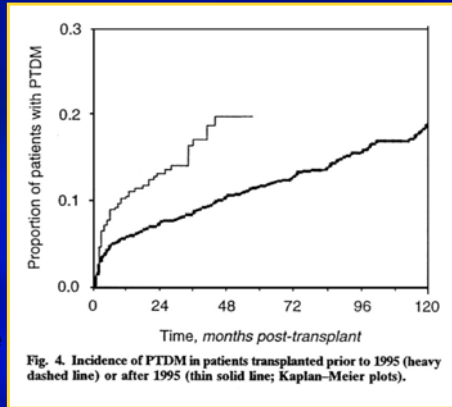


Fig. 1. Incidence of post-transplant diabetes mellitus (PTDM) with time post-transplant (Kaplan-Meier plots).

www.cuen.org Déc.2004

# DIABÈTE SUCRE POST-TRANSPLANTATION

- Complication fréquente, en augmentation
- Incidence augmente depuis une dizaine d'années:
- - population différente
- -immunosuppression différente



Cosio FG, et al. *Kidney Int* 2001;59:732-7

www.cuen.org Déc.2004

## DIABÈTE SUCRE POST-TRANSPLANTATION

### Augmentation incidence

Characteristic	< 1995	> 1995	P
Age	40 ± 14	43 ± 14	< 0.001
Weight	73 ± 18	78 ± 19	< 0.001
Prednisone <sup>°</sup>	101 ± 48	91 ± 20	< 0.001
CsA Dose <sup>°</sup>	2057 ± 916	2066 ± 1188	NS
CsA Level	99.8 ± 88	242 ± 105	< 0.001

<sup>°</sup>Cumulative dose expressed as mg/Kg/first year

(Cosio FG, *ASN*, 2004)

www.cuen.org Déc.2004

## DIABÈTE SUCRE POST-TRANSPLANTATION

- Complication grave:
- Augmente le risque de décès par infection
- Augmente le risque de perte du greffon
- Risque cardiovasculaire
- Néphropathie diabétique?

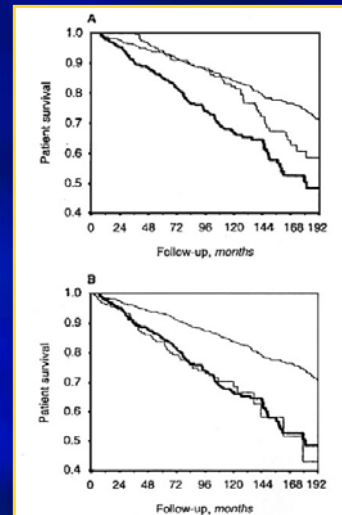


Fig. 4. Kaplan-Meier patient survival in the three study groups: NoDM (thin line), DM (thick line) and PTDM (dashed line). (A) Survival was calculated from the day of transplantation in all three groups of patients. (B) Survival for PTDM was calculated from the time of development of diabetes and for the other two groups from the day of transplantation.

Cosio FG, et al. *Kidney Int* 2001;59:732-7

www.cuen.org Déc.2004

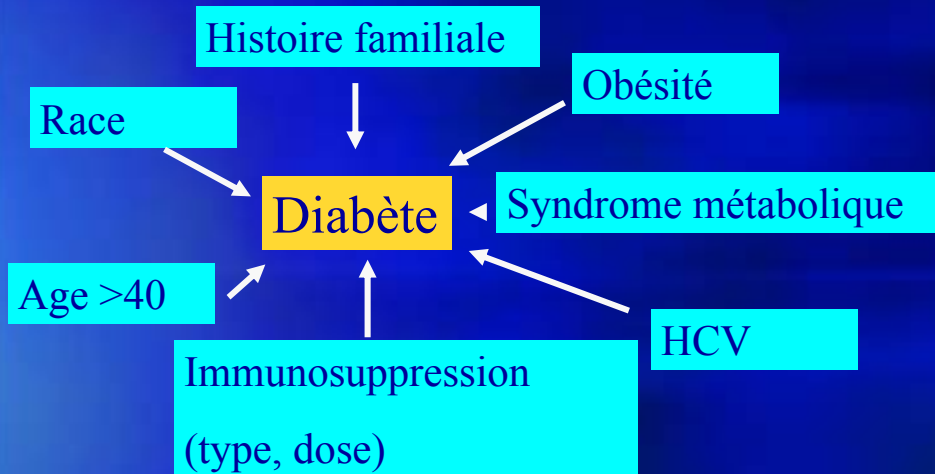
## PTDM increases the risk of patient death and graft failure

Outcome	Relative risk (CI)
Death	1.87 (1.6-2.18)
Graft failure	1.63 (1.46-1.84)
Death censored graft failure	1.46 (1.25-1.70)

(Kasiske et al, *AJT* 2003; 3: 178)

www.cuen.org Déc.2004

## Facteurs de risque



## Facteurs de risque

- Acceptés :
  - Age (> 45 ans)
  - Ethnie (hispanique, afro-américain)
  - Immunosuppression
- Souvent cités :
  - Hérité familiale
  - Glycémie avant transplantation
  - HCV
  - Obésité
- ? :
  - Ag HLA (A26, A30, B27) ?
  - PKAD ?

## *Facteurs de risque non modifiables*

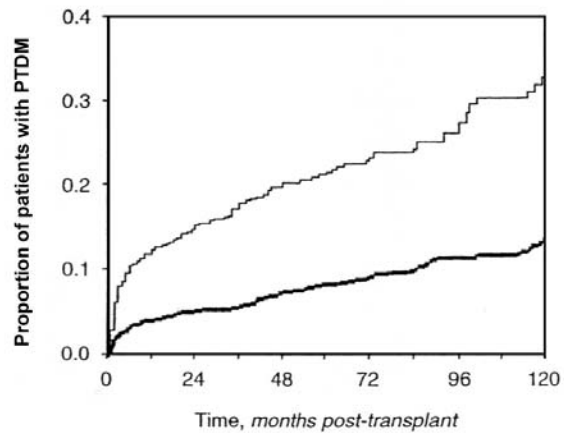


Fig. 2. Incidence of PTDM with time post-transplant in recipients who were younger than 45 years old at transplant (heavy dashed line) or older than 45 (thin solid line; Kaplan-Meier plots).

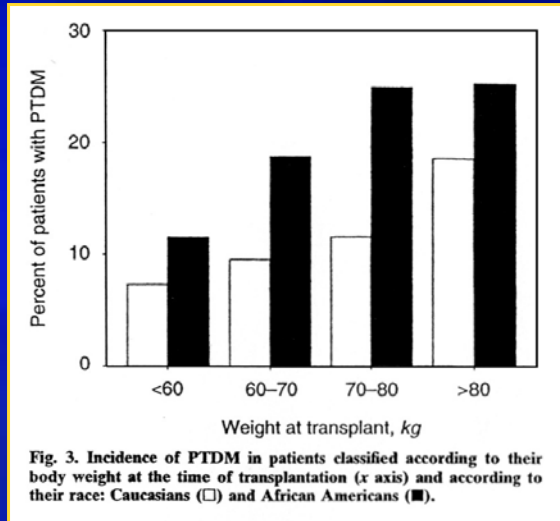
Cosio FG et al. *Kidney Int* 2001;59:732-7  
www.cuen.org Déc. 2004

## *Facteurs de risque modifiables*

- **Obésité**
- **H.C.V.**
- **Immunosuppression**

## Facteurs de risque modifiables

- Obésité
- H.C.V.
- Immunosuppression



www.cuen.org Dec 2004 Int 2001;59:732-7

## Facteurs de risque modifiables

### 1 - Obésité

	Incidence cumulée (%)		
	3 M	6 M	36 M
Obèse (IMC ≥ 30)	13.8	22.9	35.2
Non obèse (IMC ≤ 30)	8.2	14.6	21.8

p < 0.0001

*Kasiske & al. Am. J. Transpl. 2003-3 : 178-185*

\* Hammon & al : reduction of the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. New Engl. J. Med. 2002 ; 346 : 393-403

## *Facteurs de risque modifiables*

### 2 - H.C.V.

#### Augmentation incidence du D.S :

Bloom RD et al. Association of Hep C with PTDM in renal transplant patients on Tc. J Am Soc Nephrol 13: 1374-1380; 2002.

- **Population générale**

Allison & al. J. Hepatol. 1994. 21 : 1135-1139  
Perret & al. Gastro-Enterol. Clin Biol. 1996 ; 20 : 544-548

- **Transplantés hépatiques**

- **Transplantés rénaux :**

– Traitement anti-viral ?

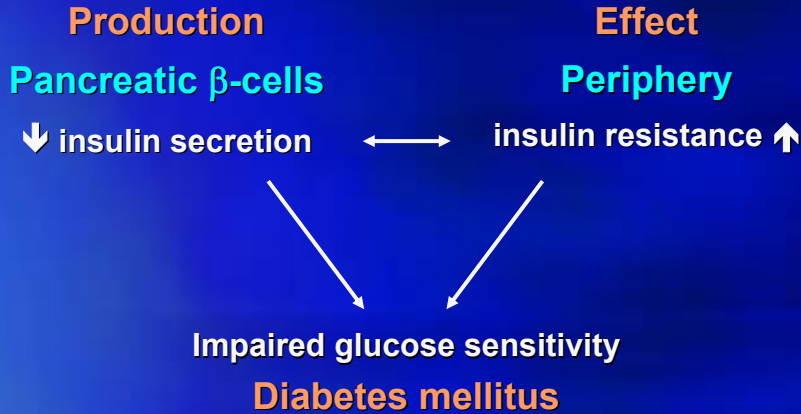
• Variable	OR	P
• <b>Black (vs nonB)</b>	<b>1.56</b>	<b>0.227</b>
• <b>Age</b>	<b>1.03</b>	<b>0.106</b>
• <b>Male (vs F)</b>	<b>1.84</b>	<b>0.157</b>
• <b>Tc at Tx (vs CsA)</b>	<b>2.31</b>	<b>0.047</b>
• <b>Weight at Tx</b>	<b>1.03</b>	<b>0.001</b>
• <b>HCV+ (vs HCV-)</b>	<b>5.58</b>	<b>0.0001</b>

## *Facteurs de risque modifiables*

### 3 - Immunosuppression :

• Médicament	Effet diabétogène
• <b>Corticoïdes</b>	<b>+++</b>
• <b>Azathioprine</b>	<b>-</b>
• <b>Cyclosporine</b>	<b>+</b>
• <b>Tacrolimus</b>	<b>++</b>
• <b>Cellcept</b>	<b>-</b>
• <b>Rapamune</b>	<b>+</b>

## Two paths to diabetes mellitus



What is the role of tacrolimus, ciclosporin and corticosteroids?

www.cuen.org Déc.2004

## Tacrolimus effects: insulin release or insulin resistance?

	Baseline	Day 5	p value
$k_G$ (mmol/L/min)	1.74	1.08	<0.001
Insulin resistance (HOMA-R, mmol/L·mU/L)	2.74	2.82	0.33
Insulin release (mU·min/L)	865	600	<0.001

Median values

HOMA-R = homeostasis model assessment of resistance

van Duijnhoven EM, et al. J Am Soc Nephrol 2001;12:583-8

www.cuen.org Déc.2004

## *Tacrolimus and corticosteroids: summary*

	Insulin	
	Secretion	Resistance
Tacrolimus	↓	–
Corticosteroids	–	↑

- Tacrolimus effects on insulin release are dose-related and reversible
- Tacrolimus dose reduction (~30%) within target range results in a 24% increase in insulin production

www.cuen.org Déc.2004

DIABÈTE SUCRE POST-TRANSPLANTATION

## *Facteurs de risque modifiables*

### **3 - Immunosuppression :**

#### **A - Corticothérapie :**

- Bolus IV / crises de rejet
- Doses cumulées ?
- Augmentation incidence du D.S. après 1995 alors que les doses de corticoïdes ont diminué

www.cuen.org Déc.2004

## *Facteurs de risque modifiables*

### 3 - Immunosuppression :

B - Cyclosporine vs Tacrolimus :  
Tacrolimus plus "diabétogène" :

	CsA (%)	Tc (%)
Pirsh & al (1997)	4	19.9
Mayer & al (1997)	2.1	11.6
Johnson & al (2000)	6.5	6.5 + MMF 14 + Aza
Margreiter & al (2002)	2 (Csa-Me)	4.5 + Aza

www.cuen.org Déc.2004

## *DIABÈTE SUCRE POST-TRANSPLANTATION CHU Montpellier*

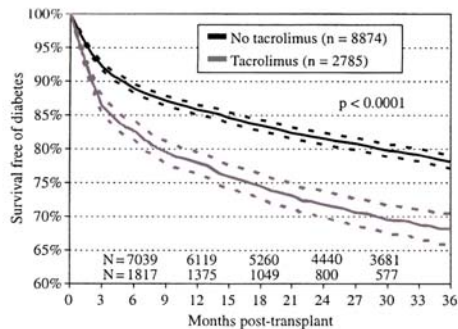
### *Influence de l'anticalcineurine*

		Normal	HGMJ	DS	Total
Cyclo	N	94	15	5	114
	%	82,5	13	4,5	
Tacro	N	45	11	15	71
	%	63	15,5	21	

www.cuen.org Déc.2004

## Facteurs de risque modifiables

### Immunosuppression



**Figure 2: Survival free of post-transplant diabetes for patients treated without (solid black line) and with (solid gray line) tacrolimus as initial maintenance immunosuppressive medication.** The dashed lines indicate the 95% confidence intervals. The numbers above the X-axis indicate the total number of patients surviving with a functioning graft free of diabetes at that time (upper row for patients treated without, and lower row for patients treated with tacrolimus).

*American Journal of Transplantation* 2003; 3: 178-185

## Facteurs de risque modifiables

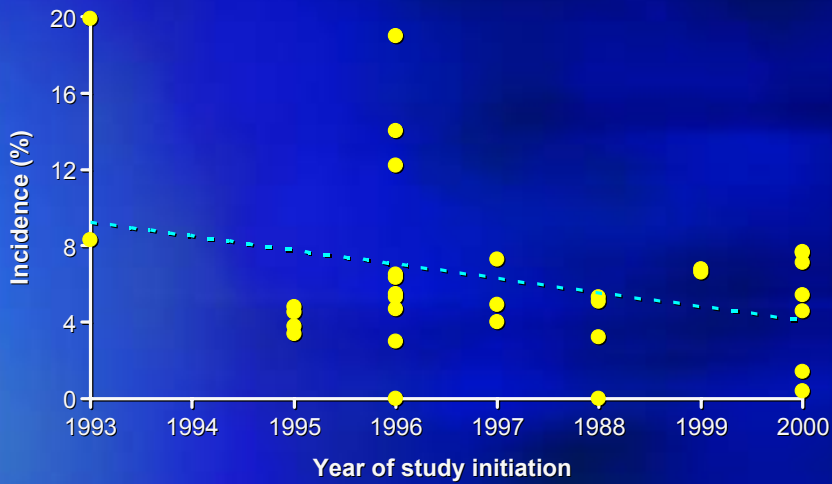
### 3 - Immunosuppression :

#### B - Tacrolimus :

#### Facteurs de risque de D.S. :

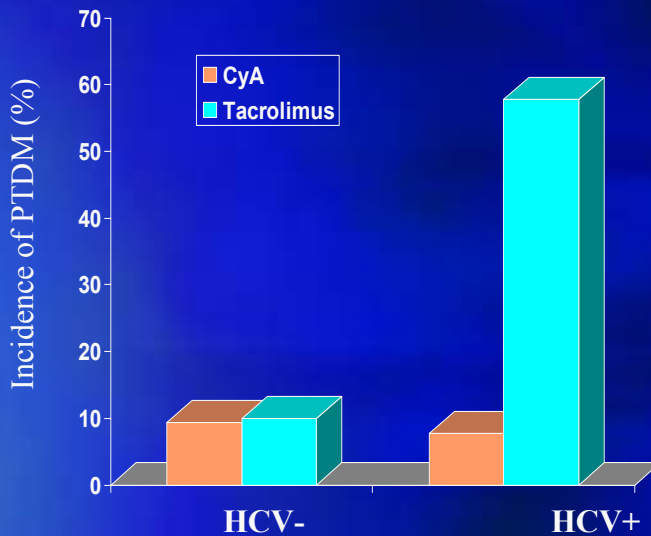
- Taux et doses élevés
- Corticothérapie associée
- HCV ⊕
- Prédisposition (Obésité, Hérédité)

## Cumulative incidence of post-transplant diabetes in 32 tacrolimus-based treatment groups



www.cuen.org Déc.2004

*HCV is a major risk factor for PTDM in Tc-treated renal transplant recipients.  
Bloom RD et al, J Am Soc Nephrol, 13: 1374-1380; 2002*



www.cuen.org Déc.2004

## *Steroid avoidance with tacrolimus after daclizumab induction (Carmen)*

6-month incidence	Tacrolimus/ MMF/ steroids (n=278)	Daclizumab/ tacrolimus/ MMF (n=260)
Biopsy-proven acute rejection (%)	16.5	16.5
Steroid-resistant acute rejection (%)	4.3	5.0
Post-transplant diabetes (%)	5.4	0.4*

\*p=0.001

Mourad G, Rostaing L, Cantarovich D et al. ESOT 2003, Venice, Italy (Abstract 369)

www.cuen.org Déc.2004

## *Systematic review: risk factors for post-transplant diabetes*

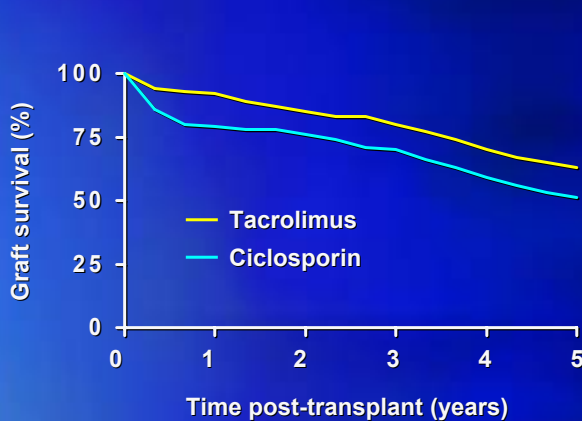
Risk factor	Odds ratio (OR) or relative risk (RR)
Rejection during the first year post-transplant	RR 3-4 OR 7.5
Patient >45 years of age and >70kg weight	OR 6.4
High-dose tacrolimus (>0.2mg/kg/day) versus ciclosporin in phase II/III studies	RR 5
Recipient of cadaveric graft	OR 3.9
Non-white ethnicity	RR 3.3
Increasing tacrolimus blood concentration	RR 2-6
Low dose tacrolimus (0.15-0.2mg/kg/day) versus ciclosporin	NS

NS = not significant

Montori VM, et al. Diabetes Care 2002;25:583-92

www.cuen.org Déc.2004

## Graft survival including crossover for acute rejection



### 5-year results

**Graft survival:**  
64% vs 54%;  $p < 0.001$

**Cholesterol:**  
198 vs 210mg/dL;  $p = 0.07$

**Antihyperlipidaemics:**  
20% vs 59%;  $p < 0.001$

**Antihypertensives:**  
81% vs 91%;  $p < 0.05$

**New onset DM:**  
13% vs 4%;  $p < 0.05$

**Malignancies:**  
14% vs 13%; NS

DM = diabetes mellitus; NS = not significant

Vincenti F, et al. Transplantation 2002;73:775-82

www.cuen.org Déc.2004

## Tacrolimus : Paradoxes de l'étude USRDS

- Plus de D.S.
- Meilleure survie des greffons

	RR graft failure	Death-censored graft failure	Death
Tacrolimus	0.70(0.59-0.83)	0.72(0.58-0.88)	0.65(0.50-0.84)
No TC	1.00 (référence)	1.00 (référence)	1.00 (référence)

Kasiske & al. Am. J. of Transpl. 2003.3 : 178-185

www.cuen.org Déc.2004

## Conclusions

- L'incidence du DS post-transplantation a diminué à 0–5% avec les protocoles actuels
- Les stéroïdes jouent un rôle important dans le développement du diabète post-transplantation
- Des protocoles à base de tacrolimus sans stéroïdes sont possibles
- Les protocoles actuels utilisent des doses initiales plus faibles, une décroissance plus rapide et des taux de tacrolimus plus bas à long terme

## Prévention

- **Combattre les facteurs d'insulinorésistance:**
  - - prise de poids
  - - exercice
  - Médicaments?
- **Adapter immunosuppression:**
  - Stéroïdes
  - Prograf

## Surveillance

- **Glycémie à jeun:**
  - - 1fois/semaine le premier mois
  - - M3
  - - M6
  - 1 fois/an ensuite
- **Glycémies au hasard ou HGPO.**