

بررسی میزان بروز و ریسک فاکتورهای ایجاد دیابت قندی پس از پیوند کلیه

دکتر حشمت‌اله شهبازیان*^۱ دکتر حاجیه شهبازیان**

چکیده

هدف: بدنبال پیوند کلیه عوارض طبی متعددی ایجاد می‌شود که عمدتاً مربوط به داروهای ایمونوساپرسیو می‌باشد. از جمله این عوارض می‌توان از دیابت قندی جدید نام برد. دیابت قندی معمولاً ارتباط زیادی با مصرف کورتیکوستروئیدها دارد ولی عوامل مهم دیگری چون مصرف سیکلوسپورین و در طی سال‌های اخیر تاکرولیموس نیز اضافه شده‌اند. با توجه به افزایش مرگ و میر ناشی از افزایش خطر بیماریهای کاردیوواسکولر و از دست دادن کلیه پیوندی بدنبال دیابت قندی جدید بر آن شدیم که میزان بروز و ریسک فاکتورهای دیابت را در بیماران پیوند شده در بیمارستان گلستان اهواز بررسی کنیم.

روش بررسی: در این مطالعه ۳۲۳ بیمار که قبل از پیوند فاقد دیابت بودند مورد بررسی قرار گرفتند. بیماران شامل ۱۸۰ مرد و ۱۴۳ زن بودند.

یافته‌ها: نتایج نشان داده‌اند که ۲۸ بیمار (۸/۶۶ درصد) پس از پیوند دچار دیابت شدند که بیشترین میزان بروز در ۶ ماهه اول پس از پیوند بود. تمام بیماران در ۵ سال اول پس از پیوند دچار دیابت شده و هیچ بیماری پس از ۵ سال مبتلا به دیابت نشد. بیشترین بروز بیماری در دهه چهارم و پنجم زندگی بوده است.

نتیجه‌گیری: میزان بروز بیماری در مطالعه ما مشابه میزان بروز آن در سایر مطالعاتی است که رژیم درمانی ایمونوساپرسیو آنها شامل سیکلوسپورین بوده است و کمتر از میزان بروز در رژیم‌های حاوی تاکرولیموس می‌باشد و بنظر می‌رسد که ریسک فاکتورهای عمده برای بیماری شامل مصرف کورتیکوستروئید، سیکلوسپورین، سن بالا، جنس مرد، هیپاتیت C و دهنده کلیه غریبه باشد. بنابراین توصیه می‌شود با توجه به عوارض دیابت پس از پیوند در پیگیری این بیماران بصورت دوره‌ای قند خون ناشتا در هر ویزیت بررسی گردد.

کلید واژه‌گان: دیابت، پیوند کلیه، سیکلوسپورین، کورتیکوستروئید

مقدمه

دیابت قندی پس از پیوند کلیه خطر بیماریهای قلبی عروقی و از دست دادن کلیه پیوندی را افزایش می‌دهد (۱). دیابت قندی پس از پیوند معمولاً ارتباط زیادی با مصرف کورتیکوستروئیدها دارد (۲ و ۳). ۲۰ درصد می‌باشد (۷). به نظر می‌رسد تاکرولیموس بطور مستقیم ستنز ژن انسولین را مهار می‌کند (۸) و ممکن است اثرات نژادی متمایزی را داشته باشد. بعضی گزارش‌ها نشان می‌دهند که بروز دیابت پس از پیوند در سیاهان بیشتر می‌باشد (۹).

پیوند کلیه درمان انتخابی برای بسیاری از بیماران با نارسایی مزمن کلیه (ESRD) می‌باشد. بدنبال پیوند کلیه یک سری عوارض طبی ایجاد شده که به میزان زیادی مرتبط با عمل جراحی، داروهای ایمونوساپرسیو و یا عود بیماری اولیه کلیه می‌باشد. عوارض ناشی از داروهای ایمونوساپرسیو بدلیل اثرات توکسیک مستقیم و یا ایجاد ضعف شدید در سیستم ایمنی می‌باشد. از جمله عوارض طبی پس از پیوند می‌توان از دیابت قندی جدید نام برد.

* دانشیار، فوق تخصص نفرولوژی، دانشگاه علوم پزشکی جندی‌شاپور اهواز

** دانشیار، فوق تخصص آندوکرینولوژی، دانشگاه علوم پزشکی جندی‌شاپور اهواز

۱- نویسنده مسؤل

این، جنس دهندگان کلیه و ارتباط خویشاوندی آنها با گیرندگان و نوع بیماری زمینه‌ای ایجادکننده نارسایی کلیه با مراجعه به پرونده بیمار نیز بررسی می‌گردید. بیمارانی که قبل از پیوند مبتلا به دیابت بودند از مطالعه حذف شده و فقط بیمارانی که قبل از پیوند دیابتیک نبوده و قندخون ناشتای نرمال داشتند مورد پیگیری قرار گرفتند. معیار ما برای بروز دیابت وجود ۲ نوبت قند خون ناشتا بیش از ۱۲۶ میلی‌گرم در دسی‌لیتر بود. زمانی قندخون ناشتای بالای این عدد به عنوان دیابت تلقی می‌شد که بیمار موقعیت‌های ایجادکننده هیپرگلیسمی استرسی مثل عفونت حاد و غیره را نداشته باشد و در صورت وجود این موقعیت‌ها کنترل قندخون به بعد از بهبود آن شرایط موکول می‌شد. اکثر این بیماران درمان ۳ دارویی ایمونوساپرسیو شامل پردنیزولون ۱۰-۱۲/۵ میلی‌گرم در روز، سیکلوسپورین ۵-۴ میلی‌گرم/کیلوگرم در روز و آزاتیوپرین ۲ میلی‌گرم/کیلوگرم در روز و یا سل سپت (Cellcept) ۱ گرم دو بار در روز دریافت می‌کردند. تعداد ۷ بیمار از کل بیماران مطالعه شده بدلیل یکسان بودن HLA دهنده و گیرنده تحت درمان دو دارویی شامل پردنیزولون و آزاتیوپرین قرار گرفتند. این بیماران داروهای دیگری که عمدتاً شامل داروهای آنتی‌هیپرتانسیو یا آنتی‌بیوتیک بودند دریافت می‌کردند که هیچکدام از آنها ایجاد هیپرگلیسمی نمی‌نمایند. داده‌ها با آزمونهای آماری Chi-squar و تست تی مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند.

یافته‌ها

از تعداد ۳۶۸ بیمار مورد مطالعه ۴۵ بیمار قبل از پیوند دیابتیک بوده و از مطالعه حذف شدند. ۳۲۳ بیمار قبل از پیوند دیابتیک نبوده که شامل ۱۸۰ مرد و ۱۴۳ زن می‌باشند. متوسط سن بیماران مورد بررسی ۳۹ سال بود. از این تعداد ۲۸ بیمار پس از پیوند کلیه مبتلا به دیابت شدند لذا میزان بروز دیابت پس از پیوند ۸/۶۶ درصد می‌باشد.

غیر از داروها ریسک فاکتورهای دیگری مثل جنس گیرنده پیوند، جنس دهنده پیوند، میزان خویشاوندی ژنتیکی دهنده و گیرنده و تشابه HLA آنها، وزن و BMI گیرنده، بیماری زمینه‌ای ایجادکننده نارسایی کلیه و وجود هپاتیت C در گیرنده پیوند مطرح شده است (۱۰ و ۹). بطور کلی میزان بروز دیابت قندی پس از پیوند ۵ درصد تا ۱۰ درصد می‌باشد (۹ و ۱۰ و ۱۱). گرچه دیابت پس از پیوند ممکن است با تأخیر طولانی (در بعضی مطالعات ۱۰ سال پس از پیوند) ایجاد گردد (۱۲) ولی در اکثر بیماران در ۳ ماه اول پس از پیوند ایجاد شده است (۱۰ و ۲). بیشترین بروز هیپرگلیسمی پس از پیوند در سنین بالا (بالای ۵۰ سال) دیده شده است (۱۰). با توجه به اینکه دیابت پس از پیوند ریسک بیماری‌های کاردیوواسکولر (۱) و از دست رفتن کلیه پیوندی را افزایش می‌دهد بر آن شدیم که میزان بروز دیابت قندی پس از پیوند کلیه و ریسک فاکتورهای مؤثر در آن را در بیماران پیوند شده در بیمارستان گلستان اهواز مورد بررسی قرار دهیم.

روش بررسی

در این مطالعه تعداد ۳۶۸ بیمار که از سال ۱۳۷۴ تا نیمه اول سال ۱۳۸۱ مورد عمل پیوند کلیه قرار گرفته بودند بررسی شدند. این بیماران پس از ترخیص از بخش پیوند در ماه اول بطور متوسط ۴ بار و در ماه دوم و سوم بطور متوسط ۲ بار و سپس هر ماه یکبار مورد معاینه قرار گرفتند. در طی هر معاینه ضمن بررسی شرح حال و معاینه فیزیکی هدف‌دار شامل وزن، آزمایشات لازم از جمله قندخون ناشتای بیمار، اوره و کراتینین خون جهت بررسی عملکرد کلیه‌ها و آنزیم‌های کبدی و بیلی‌روبین جهت بررسی وضعیت کبدی ثبت می‌شد. وضعیت آلوده بودن بیمار به هپاتیت C قبل از انجام پیوند در تمام بیماران با اندازه‌گیری آنتی‌بادی HCV و یا اندازه‌گیری HCV RNA به روش PCR مشخص می‌شد. علاوه بر

بحث

میزان بروز دیابت پس از پیوند در بیماران مورد مطالعه ۸/۶ درصد بود که این مقدار در مقایسه با میزان بروز دیابت پس از پیوند در رژیم‌های ایمونوساپرسیو حاوی تاکرولیموس کمتر می‌باشد (۶) و با رژیم‌های حاوی سیکلوسپورین قابل مقایسه می‌باشد که با توجه به عدم مصرف تاکرولیموس در بیماران ما و مصرف سیکلوسپورین در قریب به اتفاق بیماران مشابه سایر مطالعات می‌باشد (۲ و ۹ و ۱۰ و ۱۱). میزان بروز دیابت در بیمارانی که درمان سه‌تایی سیکلوسپورین، پردنیزولون، آزاتیوپرین می‌گرفتند با بیمارانی که درمان سه‌تایی سیکلوسپورین، پردنیزولون و سل‌سپت دریافت می‌کردند از نظر آماری تفاوت معنی‌داری نداشت ($p > 0.05$) که می‌تواند بیانگر این موضوع باشد که سل‌سپت شانس بروز دیابت را افزایش نمی‌دهد. همچنین میزان بروز در بیمارانی که درمان ۲ دارویی می‌گرفتند در مقایسه با کسانی که تحت درمان ۳ دارویی بوده‌اند از نظر آماری تفاوت معنی‌داری نداشت ($p > 0.05$) که این عدم تفاوت می‌تواند دلیل تعداد کم بیماران با رژیم دو دارویی و نقش مهمت‌خور توکسیکوسه وئیدها در بروز دیابت نسبت به سیکلوسپورین باشد. در این بررسی بیشترین میزان بروز دیابت در سنین ۵ تا ۳۰ سالگی بود که تقریباً مشابه سایر مطالعات می‌باشد که بیشترین میزان را بالای ۵۰ سال ذکر کرده‌اند. بنظر می‌رسد سن بالا اسناد بیشتری برای بروز دیابت پس از پیوند دارد (۲ و ۱۰) بیشترین میزان بروز دیابت پس از پیوند در ۶ ماه اول بود که با سایر مطالعات هم‌خوانی دارد (۲ و ۱۰). بنظر می‌رسد احتمالاً بدلیل دوز بالای داروهای ایمونوساپرسیو در ماه‌های اول پیوند و لذا اثرات توکسیک بیشتر یا ایمونوساپرشن بیشتر و بدنال آن عفونت‌های مختلف این موضوع قابل توجیه باشد. میزان بروز دیابت در گیرندگان که کلیه خود را از دهنده خویشاوند گرفته نسبت به گیرندگانی که از دهنده غریبه گرفته‌اند تفاوت معنی‌داری دارد ($p < 0.01$). نوع بیماری زمینه‌ای ایجادکننده نارسایی کلیه تأثیری بر بروز دیابت ندارد. متوسط وزن بیماران دیابتی و غیردیابتی به ترتیب ۷۳ و ۶۹ کیلوگرم می‌باشد. وزن بیماران تأثیری روی بروز دیابت پس از پیوند نداشته است.

بیشترین میزان بروز دیابت جدید در سال اول و بخصوص ۶ ماهه اول پس از پیوند بوده است و تفاوت میزان بروز در سال اول با سالهای بعد از نظر آماری معنی‌دار می‌باشد ($p < 0.001$). نسبت شانس (Odds Ratio) از یک در سال اول به ۲۴درصد، ۳درصد، ۶درصد و ۱۲درصد به ترتیب در سالهای دوم، سوم، چهارم، پنجم کاهش نشان می‌دهد.

هیچ بیماری پس از گذشت ۵ سال از پیوند مبتلا به دیابت نشد. پائین‌ترین سن گرفتاری در ۲۶ سال و بالاترین سن ۵۸ سال بوده است و بیشترین بروز در دهه چهارم و پنجم می‌باشد که از نظر آماری تفاوت معنی‌داری با دهه‌های دیگر دارد ($p < 0.01$) از بین بیمارانی که دیابت جدید پس از پیوند ۲۰ مورد مرد و ۸ مورد زن بودند. در بیماران غیردیابتی ۱۷۰ بیمار مرد و ۱۲۵ بیمار زن بودند. بروز بیماری دیابت در جنس مرد نسبت به جنس زن از نظر آماری تفاوت معنی‌داری دارد.

($p = 0.02$). ۷۵درصد دهندگان کلیه در بیماران دیابتی مرد بودند در حالیکه ۵۴درصد دهندگان در بیماران غیردیابتی مرد می‌باشند. بروز دیابت در گیرندگان با دهنده مرد در مقایسه با گیرندگان با دهنده زن از نظر آماری تفاوت معنی‌داری ندارد. ۲۱درصد بیماران دیابتی و ۱۵درصد بیماران غیردیابتی مبتلا به هیپاتیت C بودند. تفاوت بروز دیابت در بیماران مبتلا به هیپاتیت C نسبت به بیمارانی که هیپاتیت C نداشتند از نظر آماری معنی‌دار می‌باشد ($p < 0.001$) ۲۰درصد بیماران دیابتی و ۳۴درصد بیماران غیردیابتی دارای دهنده خویشاوند درجه ۱ بودند. میزان بروز دیابت در گیرندگانی که کلیه خود را از دهنده خویشاوند گرفته نسبت به گیرندگانی که از دهنده غریبه گرفته‌اند تفاوت معنی‌داری دارد ($p < 0.01$). نوع بیماری زمینه‌ای ایجادکننده نارسایی کلیه تأثیری بر بروز دیابت ندارد. متوسط وزن بیماران دیابتی و غیردیابتی به ترتیب ۷۳ و ۶۹ کیلوگرم می‌باشد. وزن بیماران تأثیری روی بروز دیابت پس از پیوند نداشته است.

ویروسی و ترشح آنتی‌بادی علیه آنها که همزمان این آنتی‌بادی‌ها خاصیت ضدانسولین یا ضدگیرنده انسولین داشته‌اند مطرح باشد و پس از بهبود عفونت و حذف آنتی‌بادی‌ها قندخون طبیعی گشته باشد.

نتیجه‌گیری

توصیه می‌شود با توجه به اینکه دیابت پس از پیوند می‌تواند همراه با مرگ و میر و بخصوص عوارض قابل توجه شامل عوارض کاردیوواسکولر و از دست رفتن کلیه پیوندی باشد (۱ و ۱۴)، در پیگیری این بیماران قندخون ناشتا در هر ویزیت بررسی گردد و در صورت بروز دیابت تحت درمان با انسولین ترجیحاً به روش تزریق زیرجلدی متعدد جهت کنترل دقیق‌تر قرار گیرند.

بدلیل دوز کمتر داروهای ایمونوساپرسیو در گیرندگان از دهنده خویشاوند با HLA کاملاً یکسان یا نیمه یکسان باشد. در این مطالعه بروز دیابت در بیماران مبتلا به هپاتیت C بیشتر دیده شد که توجیهی برای آن وجود ندارد ولی شاید بعنوان یک بیماری ویروسی و اثرات آن روی کبد و پانکراس نقش خود را ایفا کند. همچنین در این مطالعه بروز دیابت در مردان نسبت به زنان بیشتر دیده شد که توجیهی برای آن وجود ندارد. جنس‌دهنده کلیه، نوع بیماری زمینه‌ای ایجادکننده دیابت، سایه کلیه و وزن بیمار گیرنده پیوند تأثیری روی بروز دیابت پس از پیوند ندارد. در پیگیری بیماران ۴ بیمار (۱۱ درصد) با گذشت متوسط ۴ ماه خودبخود علیرغم ادامه داروهای ایمونوساپرسیو بی‌نیاز به انسولین و رژیم غذایی دیابتی شدند و قندخون کاملاً طبیعی شد که ممکن است که وجود یک سری از عفونت‌ها از جمله عفونت

منابع

- 1-Kasiskis BI, Umen AJ. Persistent hyperlipidemia in renal transplant patients. *Medicine*. 1987, 66: 309.
- 2-Freidman EA, Shih TP, Beyer MM. Post transplant diabetes in kidney transplant recipients. *Am J Nephrol*. 1985, 5: 196-202.
- 3-Roth D, Mailgram M, Esquenazi V. Post transplant hyperglycemia: increased incidence in cyclosporine-treated renal allograft recipients. *Transplantation*. 1989. 42: 278-281.
- 4-Mac Gorman LR, Rizzo JA, Geisch JE. Physiological concentrations of growth hormone exert insulin- link and insulin in man. *J Clin Endocrinol Metab*. 1981, 53: 556-559.
- 5-Jindal RM, Snider R, Mailgram ML. Post transplant diabetes mellitus: The role of immunosuppression. *Drug Saf*. 1997, 16: 202.
- 6-Knoll GA, Bell R. Tacrolimus versus cyclosporine for immunosuppression in renal transplantation. *Lancet*. 1999, 315: 1104.
- 7-Krantz A, Dmichevski J, Mayer D. Postoperative glucose metabolism in liver transplant recipients. *Transplantation*. 1994, 57: 1666-1669.
- 8-Redman J, Olson L, Armstrong M, et al. Effect of tacrolimus on human insulin gene expression. *J Clin Invest*. 1996, 98: 2786-2793.
- 9-Neylan J. Racial differences in renal transplantation after immunosuppression with tacrolimus versus cyclosporine. *Transplantation*. 1998, 65: 515-523.
- 10-Sabawi M, Aswad, Shidban H, Mendez Arc, Mendez R. Hyperglycemia after renal transplantation. *Transplantation* 1999, 5: 242-245.
- 11-First MR, Gerber DA, Hariharan S, Kaufman DB, Shapiro R. Posttransplant diabetes mellitus in kidney allograft recipients. *Transplantation*. 2002, 74(4): 579.
- 12-Branun WE. Longterm complications of renal transplantation. *Kidney Int*. 1990, 37: 1363-1378.

- 13-Miles AMV, Sumrani N, Howrowitz R. Diabetes mellitus after renal transplantation. 1998, 65 380.
- 14-Sumrani NB, Delaney V, Dingz. Diabetes mellitus after renal transplantation in cyclosporine era. Transplantation. 1991, 5: 343.

Archive of SID