

بررسی سیر تحمل گلوکز و بتادومیکروگلوبولین ادرار پس از پیوند کلیه و رابطه‌ی آن با پیش‌آگهی کوتاه مدت کلیه‌ی پیوندی

دکتر فرانک شریفی^۱، دکتر سولماز پیرانی^۲، دکتر فرناز برزی^۳، دکتر زهرا شجری^۴

نویسنده‌ی مسوول: زنجان، دانشگاه علوم پزشکی زنجان، مرکز تحقیقات بیماری‌های متابولیک adz.shajari@gmail.com

دریافت: ۹۱/۴/۲۸ پذیرش: ۹۱/۱۲/۷

چکیده

زمینه و هدف: یکی از مشکلات در بیماران با پیوند کلیه افزایش میزان قند خون پس از پیوند است. در این مطالعه رابطه‌ی بین وضعیت قند خون بیماران بعد از پیوند کلیه با سطح سرمی و ادراری بتادومیکروگلوبولین و سیر بالینی آن‌ها مورد بررسی قرار گرفت. **روش بررسی:** در این مطالعه که از نوع هم‌گروهی (Cohort) و به شکل طولی از نوع panel می‌باشد، تست تحمل گلوکز (GTT) و نیز بتادومیکروگلوبولین سرم و ادرار در ۴۰ بیمار بستری شده بدون سابقه‌ی قبلی دیابت، در روزهای سوم، هفتم، یازدهم، پانزدهم و بیست و یکم بعد از عمل جراحی پیوند کلیه بررسی شد و از معیارانجمن دیابت آمریکا (ADA) برای تفسیر GTT استفاده شد. برای مقایسه‌ی تغییرات متغیرها بعد از پیوند از آزمون‌های نان پارامتریک استفاده شد و از رگرسیون تک متغیره و چند متغیره برای بررسی ارتباط متغیرها باهم استفاده شد و نیز نسبت شانس محاسبه شد.

یافته‌ها: میزان بروز رد حاد پیوند ۱۰ درصد (۴ نفر) بود. ۷۵ درصد از افراد با رد حاد پیوند و ۳۵ درصد (۱۳ نفر) از افراد بدون رد پیوند در روز سوم بعد از پیوند دیابتی بودند و شانس بروز رد پیوند حاد کلیه در بیماران دیابتی در روز سوم بستری ۱/۹ با ۹۵ درصد CI ۰/۲-۲۰ برآورد شد؛ ولی از نظر آماری معنی‌دار نبود. در روز بیست و یکم هیچ‌یک از بیماران رد پیوند شده دیابتی باقی نماندند و تنها یک نفر اختلال تحمل گلوکز (IGT) داشت. سطح ادراری بتادومیکروگلوبولین در روز یازدهم بعد از پیوند در ۷۵ درصد از افراد رد پیوند شده بالا رفت. رابطه‌ی معنی‌دار بین بتادو میکروگلوبولین ادرار روز یازدهم با کراتینین روز بیست و یکم بعد از پیوند پس از حذف اثر مداخله‌ی ای سن و جنس همچنان معنی‌دار باقی ماند ($P=0/03$). سطح سرمی بتادو میکروگلوبولین سه تا پنج روز زودتر از سطح ادراری آن در افراد با رد حاد پیوند کلیه بالا رفت ولی ارتباط معنی‌داری بین سطح سرمی این متغیر و کراتینین روز بیست و یکم یافت نشد.

نتیجه‌گیری: بروز اختلال در تحمل گلوکز و دیابت از عوارض بعد از عمل جراحی پیوند کلیه است که بیشتر در هفته‌ی اول بعد از پیوند دیده می‌شود. بر اساس نتایج این مطالعه هیپرگلیسمی بعد از پیوند بنظر نمی‌رسد نقش پیش‌آگهی دهنده برای رد پیوند حاد کلیه داشته باشد. با این وجود انجام مطالعه در حجم نمونه‌ی بالاتر توصیه می‌شود.

واژگان کلیدی: بتادومیکروگلوبولین، قندخون، رد پیوند، کراتینین سرم، پیوند کلیه

۱- فوق تخصص غدد و متابولیسم، استاد مرکز تحقیقات بیماری‌های متابولیک زنجان، دانشگاه علوم پزشکی زنجان

۲- پزشک عمومی، مرکز تحقیقات بیماری‌های متابولیک زنجان، دانشگاه علوم پزشکی زنجان

۳- متخصص داخلی، مرکز تحقیقات بیماری‌های متابولیک زنجان، دانشگاه علوم پزشکی زنجان

۴- پزشک عمومی، مرکز تحقیقات بیماری‌های متابولیک زنجان، دانشگاه علوم پزشکی زنجان

مقدمه

امروزه بروز دیابت تیپ ۲ در دنیا در حال افزایش است و به همین ترتیب بروز دیابت بعد از پیوند (PTDM) زیاد است. عوامل خطر مستعد کننده به دیابت بعد از پیوند مشابه دیابت معمولی بوده، امروزه در حال تبدیل به یک عامل موثر بر عملکرد پیوند و عوارض و مرگ و میر پس از پیوند است. همچنین این عامل کیفیت زندگی و هزینه‌ی درمان بیماران پس از پیوند را افزایش می‌دهد (۱). علی‌رغم بهبود در نتایج پیوند کلیه به دنبال استفاده از داروهای ایمونوساپرسیو جدید از جمله مهارکننده‌های Calcineurin (CNI) نیمه عمر پیوند در حد قابل پیش‌بینی افزایش نیافته است (۲). عفونت و عوارض قلبی-عروقی دو علت مهم مرگ و میر در کلیه‌های پیوندی هستند. برخی مطالعات ارتباط PTDM و مقاومت به انسولین را با افزایش خطر مرگ و میر و رد پیوند در پیوند کلیه نشان داده‌اند (۳ و ۴). PTDM به معنای بروز دیابت تنها پس از پیوند است و تنها محدود به پیوند کلیه نیست؛ بلکه در کلیه موارد پیوند اعضای جامد دیده می‌شود (۵). مقاومت به انسولین از عوامل مهم این نوع دیابت در نظر گرفته می‌شود و احتمال ایجاد آن به دنبال گلوکوکورتیکوئیدها یا ایمونوساپرسیوها بعد از پیوند مطرح شده است. بتادومیکروگلوبولین یک پروتئین با وزن مولکولی کم است که میزان آن در سرم و ادرار همراه با رد حاد پیوند کلیه و قبل از هرگونه افزایش در سطح سرمی کراتینین بالا می‌رود (۶). از آنجا که ارتباط افزایش گلوکز سرم و نیز افزایش بتادومیکروگلوبولین سرم و ادرار با رد حاد پیوند کلیه مطرح شده است. این مطالعه به منظور بررسی ارتباط احتمالی این دو مارکر با هم و نیز ارتباط آن‌ها با پروگنوز کوتاه مدت پیوند کلیه طراحی شد.

روش بررسی

در این مطالعه کوهورت، کلیه‌ی افرادی که بدون سابقه‌ی

قبلی دیابت تحت عمل جراحی پیوند کلیه قرار گرفته، بعد از آن در بخش پیوند کلیه بیمارستان امام خمینی ارومیه بستری شده بودند به شکل سریال وارد مطالعه شدند. حجم نمونه با در نظر گرفتن $\alpha = 0/05$ و توان آزمون ۸۸ درصد معادل ۴۰ نفر محاسبه شد و از بیماران رضایت نامه گرفته شد. افراد وارد شده به مطالعه سن بالای ۱۸ سال داشتند و افراد با هپاتیت B و C یا سابقه‌ی قبلی دیابت از مطالعه حذف شدند. کلیه‌ی افراد مورد مطالعه قبل از پیوند دارای سطوح سرمی قند ناشتای کمتر از ۱۰۰ میلی‌گرم در دسی لیتر بودند. کلیه‌ی بیماران پس از پیوند تحت درمان با سیکلوسپورین و آزاتیوپورین و پردنیزولون قرار گرفتند. میزان دریافتی سیکلوسپورین با سطح سرمی آن کنترل شد. آزاتیوپورین به میزان روزانه ۱ تا ۲ میلی‌گرم در کیلوگرم و در سه روز اول و متیل پردنیزولون ۱۰ تا ۱۵ میلی‌گرم در کیلوگرم و سپس پردنیزولون خوراکی ۱ میلی‌گرم در کیلوگرم با کاهش دوز تدریجی در طول زمان داده به بیماران تجویز می‌گردید. سطح گلوکز سرم در حالت ناشتا و دو ساعت بعد از خوردن ۷۵ گرم گلوکز خوراکی (OGTT) در روزهای سوم، هفتم و بیست و یکم بعد از پیوند اندازه‌گیری شد. اندازه‌گیری سطح سرمی قند خون با استفاده از دستگاه اتوآنالایزر انجام شد و تشخیص دیابت یا اختلال تحمل گلوکز (IGT) براساس معیار ADA صورت گرفت به طوری که کلیه‌ی افراد با سطح گلوکز سرم بالاتر از ۲۰۰ میلی‌گرم در دسی لیتر بعد از OGTT دیابتی و افراد با قند بین ۱۴۰ تا ۲۰۰ میلی‌گرم در دسی لیتر دارای اختلال در تحمل گلوکز (IGT) و افراد با قند زیر ۱۴۰ میلی‌گرم در دسی لیتر بعد از OGTT نرمال در نظر گرفته می‌شدند. همچنین کلیه‌ی افراد با قند ناشتای زیر ۱۰۰ میلی‌گرم در دسی لیتر نرمال، افراد با قند ناشتای بین ۱۰۰ تا ۱۲۶ میلی‌گرم در دسی لیتر دارای قند ناشتای مختل (IFG) و افراد با قند ناشتای بالاتر از ۱۲۶ میلی‌گرم در دسی لیتر دیابتی در نظر گرفته شدند. میزان بتادومیکروگلوبولین سرم با گرفتن

بعد از پیوند ۱۱ نفر (۲۷/۵ درصد) دچار قند ناشتای مختل (IFG) و ۱۶ نفر (۴۰ درصد) دارای اختلال تحمل گلوکز (IGT) و ۲۰ نفر (۵۰ درصد) دارای دیابت بودند. این میزان در روز بیست و یکم بعد از پیوند به ۶ نفر (۱۵ درصد) IFG، ۱۱ نفر (۷۲/۵ درصد) IGT و ۳ نفر (۵/۷ درصد) دیابت کاهش یافت. در بیماران مورد بررسی ۴ مورد (۱۰ درصد) رد حاد پیوند کلیه مشاهده شد که اکثرا بعد از روز یازدهم بعد از پیوند اتفاق افتاد و تا اتمام زمان مطالعه که روز بیست و یک بعد از پیوند بود به جز تغییر دوز سیکلوسپورین برای یکی از بیماران با سطح سرمی پایین سیکلوسپورین تغییری در رژیم درمانی بیماران وجود نداشت. از چهار مورد رد حاد پیوند کلیه ۳ نفر مرد و ۱ نفر زن بودند. از ۴ مورد افراد با رد پیوند ۳ مورد در روز سوم بعد از بستری دیابتی و یک مورد IGT داشتند. از ۳۶ نفر افراد بدون رد حاد پیوند ۱۳ نفر (۳۵ درصد) در روز سوم دیابتی و یک نفر IGT بود. شانس بروز رد پیوند حاد کلیه در بیماران دیابتی در روز سوم بستری ۱/۹ یا ۹۵ درصد CI ۰/۲ تا ۲ بود که از نظر آماری معنی دار نبود (جدول ۱). در روز هفتم بعد از پیوند از ۴ بیمار با رد حاد پیوند ۳ نفر دیابتی و ۱ نفر قند نرمال داشتند و شانس بروز رد حاد پیوند در افرادی که در روز هفتم پیوند دیابتی بودند ۲/۳ یا ۹۵ درصد CI ۰/۳ تا ۱۸/۳ گزارش شد که از نظر آماری معنی دار نبود. از افراد بدون رد حاد پیوند در روز هفتم چهار نفر دیابتی و سه نفر IGT و بقیه نرمال بودند. در روز بیست و یکم بستری از ۴ بیماری که دچار رد حاد پیوند کلیه شدند ۳ نفر نرمال و ۱ نفر IGT داشتند. در افراد رد پیوند نشده همگی در روز بیست و یکم بعد از پیوند تحمل گلوکز نرمال داشتند. شانس بروز رد حاد پیوند براساس وجود IGT در روز بیست و یکم بعد از پیوند ۱/۴ و ۹۵ درصد CI: ۰/۱۲ تا ۱۵ بود که از نظر آماری معنی دار نبود. سطح ادرای بتادومیکروگلوبولین در روز سوم بعد از پیوند تنها در ۱ نفر از ۴ نفر با رد حاد پیوند بالا گزارش شد که این میزان در روز

۳ سی سی خون لخته در روزهای سوم، هفتم، یازدهم، پانزدهم و بیست و یکم در ۵ نوبت بعد از پیوند با استفاده از روش Chemi-Imunolucence اندازه گیری شد. سطح طبیعی بتادومیکروگلوبولین سرم ۰/۹ تا ۲ میلی گرم در لیتر در نظر گرفته شد. سطح ادراری بتادومیکروگلوبولین نیز همزمان با سطح سرمی آن در ۵ نوبت تعیین شد و مقادیر بالاتر از ۰/۱۵ میلی گرم در لیتر غیرطبیعی در نظر گرفته شد. سطح سرمی کراتینین، همزمان با سطوح بتادومیکروگلوبولین در روزهای سوم، هفتم، یازدهم، پانزدهم و بیست و یکم بعد از پیوند با اتوانالایزر تعیین و میزان فیلتراسیون گلومرولی (GFR) محاسبه شد. سیر بالینی و آزمایشگاهی تمام بیماران در طول ۲۱ روز بعد از پیوند به طور دقیق پایش شد. نمونه ها جهت جلوگیری از احتمال بروز خطا در مطالعه کدگذاری شد و به صورت یک سوکور (Single Blind) انتقال نمونه ها به آزمایشگاه صورت گرفت. در موارد افزایش سطح کراتینین، مسمومیت با سیکلوسپورین با اندازه گیری سطح سرمی آن مورد بررسی قرار گرفت و در موارد لزوم بررسی عفونت های ویرال یا باکتریال انجام شد. در این مطالعه رد حاد کلیه ی پیوندی در بیست روز اول بعد از پیوند، با افزایش Cr بیشتر از ۵۰ درصد پایه در عدم حضور مسمومیت با سیکلوسپورین تعریف شد (۷). برای تجزیه و تحلیل داده ها ابتدا با نمودار کولموگراف وضیت توزیع متغیرها مشخص شد و برای مقایسه ی تغییرات متغیرهای بدون توزیع نرمال بعد از پیوند از آزمون های نان پارامتریک استفاده شد. از آزمون رگرسیون تک متغیره و چند متغیره برای بررسی ارتباط متغیرها باهم استفاده شد و نیز نسبت شانس بروز رد حاد پیوند بر اساس وضعیت قند خون محاسبه شد.

یافته ها

۴۰ بیمار شامل ۲۶ مرد (۶۵ درصد) و ۱۶ زن (۳۵ درصد) با متوسط سنی 1 ± 73 سال وارد مطالعه شدند. در روز سوم

روز هفتم بعد از پیوند در ۳ نفر (۷۵ درصد) آن‌ها افزایش یافت و در روز یازدهم مجدداً به سطح نرمال بازگشت. افزایش سطح سرمی بتادومیکروگلوبولین در افراد با رد حاد پیوند از ۴ تا ۷ روز قبل از افزایش سطح ادراری کراتینین اتفاق افتاد (جدول ۱).

یازدهم بعد از پیوند به ۳ نفر افزایش یافت و تا روز بیست و یکم نیز همچنان ۳ نفر (۷۵ درصد) از افراد با رد حاد پیوند، دچار افزایش سطح ادراری بتادومیکروگلوبولین بودند. (جدول ۲) سطح سرمی بتادومیکروگلوبولین در روز سوم بعد از پیوند در تمامی ۴ نفر با رد حاد پیوند نرمال بود و تنها در

جدول ۱: مقایسه‌ی میانگین بتادو میکروگلوبولین سرم و ادرار در روزهای مختلف بعد از پیوند کلیه در افراد با و بدون رد حاد پیوند

در ۴۰ بیمار بستری در بیمارستان امام خمینی ارومیه

P	افراد با رد پیوند (+)		افراد بدون رد پیوند (-)		بتادو میکروگلوبولین (micg/ml)	
	n:۴	میانگین	n:۳۶	میانگین		
۰/۱	۰/۰۱۲۵	۰/۱۳±۰/۰۴	۰/۰۱۳۸	۰/۱۴۵±۰/۰۵	سرم	روز سوم بعد از پیوند
۰/۷	۰/۹	۱±۰/۵	۰/۸۸	۰/۹±۰/۸	ادرار	
۰/۰۸	۰/۱۴۵	۰/۱۴۲±۰/۰۶	۰/۱۲۸	۰/۱۴±۰/۰۴	سرم	روز هفتم بعد از پیوند
۰/۰۴	۱/۷	۱/۸±۰/۸	۱/۱	۱/۲±۰/۹	ادرار	
۰/۱	۰/۰۱۲۴	۰/۱۳±۰/۰۲	۰/۰۱۳۲	۰/۱۴۱±۰/۰۳	سرم	روز یازدهم بعد از پیوند
۰/۰۹	۱/۵	۱/۷±۰/۹	۱/۳	۱/۵±۱	ادرار	
۰/۱	۰/۰۱۲۵	۰/۱۳±۰/۰۴	۰/۰۱۳	۰/۱۴±۰/۰۵	سرم	روز پانزدهم بعد از پیوند
۰/۲	۱/۴	۱/۶±۰/۹	۱/۳۳	۱/۴±۰/۹	ادرار	
۰/۲	۰/۱۲۴	۰/۱۳۱±۰/۰۷	۰/۱۲۳	۰/۱۳۸±۰/۰۴	سرم	روز بیست و یکم بعد از پیوند
۰/۰۸	۱/۴	۱/۶۵±۰/۴	۱/۴	۱/۵±۰/۸	ادرار	

بیست و یکم بعد از پیوند یافت نشد ولی این ارتباط با قند بعد از OGTT در روز سوم بعد از پیوند معنی‌دار بود ($t=۰/۳۵$, $p=۰/۰۴$) که بعد از حذف اثر سن از بین رفت. رابطه‌ی معنی‌دار بین بتادومیکروگلوبولین ادرار روز یازدهم با کراتینین روز بیست و یکم بعد از پیوند پس از حذف اثر مداخله‌ای سن و جنس همچنان معنی‌دار باقی ماند ($P=۰/۰۳$). میانگین قند ناشتا در بیمارانی بدون رد حاد پیوند در روز سوم بعد از پیوند $۸۷±۱۲$ میلی‌گرم در دسی‌لیتر و میانگین آن ۸۲ میلی‌گرم در دسی‌لیتر بود که نسبت به افراد با رد حاد

با استفاده از تست رگرسیون یک متغیره رابطه‌ی معناداری بین میزان قند ناشتا و نیز قند بعد از OGTT با میزان بتادومیکروگلوبولین سرم و ادرار پیدا نشد. رابطه‌ی معنی‌داری بین میزان بتا دو میکروگلوبولین ادرار در روز یازدهم بعد از پیوند و میزان کراتینین در روز بیست و یکم بعد از پیوند وجود داشت ($t=۰/۴$, $p=۰/۰۳$) ولی چنین رابطه‌ای با مقادیر سرمی بتادو میکروگلوبولین و نیز مقادیر ادراری آن در روزهای دیگر بعد از پیوند یافت نشد. هم چنین رابطه‌ی معنی‌داری بین میزان قند ناشتا بعد از پیوند با کراتینین در روز

پیوند با میانگین 112 ± 18 و میانه 104 میلی گرم در دسی لیتر به طور معنی داری پایین تر بود ($P=0/001$). هم چنین میزان قند بعد از OGTT در روز سوم در گروه با رد پیوند به مراتب بالاتر از گروه بدون رد پیوند بود ($p=0/003$) (جدول ۲).

جدول ۲: مقایسه‌ی میانگین قند خون در روزهای مختلف بعد از پیوند کلیه در افراد با و بدون رد حاد پیوند در ۴۰ بیمار بستری در بیمارستان امام خمینی ارومیه

P	افراد با رد پیوند (+)		افراد بدون رد پیوند (-)		قند خون (mg/dl)	
	n:۴	میانگین	n:۳۶	میانگین		
0/001	104	112 ± 18	82	87 ± 12	قند ناشتا	روز سوم بعد از پیوند
0/003	168	187 ± 22	122	134 ± 14	بعد از OGTT	
0/08	95	104 ± 18	81	86 ± 22	قند ناشتا	روز هفتم بعد از پیوند
0/07	152	167 ± 14	118	122 ± 20	بعد از OGTT	
0/1	89	91 ± 8	76	81 ± 13	قند ناشتا	روز بیست و یکم بعد از پیوند
0/1	130	131 ± 12	120	124 ± 10	بعد از OGTT	

بحث

رترواسپکتیو بزرگ روی ۱۱۶۵۹ بیمار پیوندی با پیوند اعضای مختلف بروز PTDM ۹ درصد در سه ماه اول و ۱۶ درصد در سال اول گزارش شد (۱۳). در ایران در مطالعه‌ی قبلی در اهواز و تهران بروز PTDM را به ترتیب ۸/۶ و ۱۱/۷ درصد گزارش کردند. این مطالعات تنها به گزارش موارد دیابت اکتفا کردند که به مراتب بیش از مطالعه حاضر می باشد (۱۴ و ۱۵). علت این تفاوت می تواند مربوط به زمان بررسی باشد. همچنین در هیچ یک از مطالعات قبلی به اختلال تحمل گلوکز و نقش آن در پیش آگهی بیماران اشاره نشده است. در مطالعه‌ی ما بیش از ۲۵ درصد بیماران اختلال تحمل گلوکز داشتند که البته ارتباطی با رد پیوند حاد و اختلال تحمل گلوکز دیده نشد. این عدم ارتباط می تواند به دلیل تعداد کم موارد مورد بررسی و رد حاد پیوند در مدت بررسی در مطالعه‌ی حاضر باشد. در مورد ارتباط PTDM با عملکرد عضو پیوندی مطالعاتی در گذشته انجام شده است. برخی

نتایج مطالعه‌ی حاضر نشان داد که درصد بالایی از افراد در روزهای اول پس از پیوند کلیه دچار افزایش قند خون می شوند که پس از سه هفته از پیوند اکثرا به حالت نرمال برمی گردند. در این مطالعه تفاوت معنی داری بین افراد با قند نرمال و اختلال تحمل گلوکز از نظر میزان رد حاد پیوند در سه هفته اول بعد از پیوند دیده نشد. بروز دیابت بعد از پیوند (PTDM) در مطالعات مختلف از ۲/۵ درصد (۸) تا ۵۷/۶ (۹) گزارش شده است. این تفاوت در بروز به نظر می رسد بیشتر به دلیل تفاوت در رژیم های درمانی بیماران بعد از پیوند باشد (۱۰). با این وجود تفاوت در کرایتریای تشخیصی، زمان پیگیری بیماران و عدم تشخیص بیماران که از قبل دیابت داشته اند از عوامل دیگر تفاوت در آمارهای بروز PTDM می باشد (۱۱). به نظر می رسد بیشترین موارد PTDM در سال اول پس از پیوند ظاهر می شود (۱۲). در یک بررسی

حساس تر بودن بتادومیکروگلوبولین نسبت به سطح سرمی کراتینین در رد حاد پیوند کلیه در مطالعه‌ای توسط وو و همکاران نیز گزارش شد (۲۰-۲۲). در مطالعه حاضر ارتباطی بین اختلال تحمل گلوکز با بتادومیکروگلوبولین سرم و ادرار یافت نشد. این موضوع می‌تواند بدلیل تعداد کم افراد مورد بررسی باشد. در بررسی متون مطالعه‌ای که مستقیماً ارتباط قند خون و بتادومیکروگلوبولین را بسنجد یافت نشد.

نتیجه گیری

این مطالعه نشان داد که اختلال تحمل گلوکز در درصد بالایی از بیماران بعد از پیوند کلیه ایجاد می‌شود. این مساله به‌خصوص در روزهای اول پس از پیوند وجود دارد. با این وجود ارتباط آماری معنی‌داری بین این مشکل و رد حاد پیوند دیده نشد. همچنین ارتباطی بین قند خون با افزایش سطح بتادومیکروگلوبولین سرم و ادرار وجود نداشت. با این وجود عدم وجود ارتباط آماری معنی‌دار می‌تواند ناشی از تعداد کم بیماران مورد بررسی باشد. لذا به‌نظر می‌رسد برای داشتن تصویر بهتری از این موضوع لازم است مطالعه با تعداد بیشتری از بیماران پیوندی و زمان طولانی‌تری از پیگیری انجام شود.

تقدیر و تشکر

این مقاله از پایان نامه دوره دستیاری استخراج شده است. دست اندرکاران از معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی زنجان به دلیل تصویب پایان نامه فوق کمال تشکر را دارند.

مطالعات تفاوتی را در پیش آگهی پیوند در افراد با و بدون PTDM گزارش نکرده‌اند (۱۴). در یک بررسی هشت ساله بر روی افراد با پیوند اعضا از هر نوعی افراد با PTDM ۲۰ درصد مرگ و میر داشتند که در مقایسه با ۱۶ درصد در گروه بدون PTDM مقداری بیشتر بود (۱۵). البته با توجه به تفاوت رژیم‌های ایمنوساپرسیو انجام شده در پیوند اعضای مختلف شاید نتوان نتایج را به افراد با پیوند کلیه بسط داد. بر اساس نتایج مطالعه‌ی حاضر کلیه‌ی افرادی که در نهایت رد حاد پیوند داشتند، در روز سوم بعد از پیوند دچار اختلال تحمل گلوکز بودند. اگرچه این ارتباط از نظر آماری معنی‌دار نبود ولی به‌نظر می‌رسد شاید در صورت افزایش تعداد بیماران مورد بررسی ارتباط معنی‌داری بین اختلال گلوکز بلافاصله بعد از پیوند با رد حاد پیوند کلیوی یافت شود. اگرچه به‌نظر می‌رسد سن عامل مداخله‌گر مهمی در ایجاد اختلال در تحمل گلوکز بعد از پیوند باشد، در این مطالعه به عوامل خطر دیگر ایجاد PTDM پرداخته نشد. در مطالعات دیگر وجود سابقه‌ی فامیلی دیابت و چاقی بعنوان عوامل خطر ایجاد PTDM مطرح شده‌اند (۱۸ و ۱۷، ۱۴). با توجه به بالاتر بودن میزان اختلال تحمل گلوکز در روزهای اول پس از پیوند نسبت به هفته‌های بعد به‌نظر می‌رسد مصرف گلوکوکورتیکوئیدها با دوز بالا از عوامل مهم بروز PTDM باشد. این مساله در مطالعات قبلی هم‌بیان شده است (۱۱). به‌نظر می‌رسد گلوکوکورتیکوئیدها با افزایش مقاومت به انسولین عامل ایجاد PTDM در افراد مستعد باشند. از نتایج دیگر مطالعه‌ی حاضر یافتن سطح بالای بتادومیکروگلوبولین ادرار در ۷۵ درصد با رد حاد پیوند کلیه بود. همچنین افزایش موقتی سطح سرمی بتادومیکروگلوبولین در هفته‌ی دوم پس از پیوند و یک هفته قبل از افزایش سطح سرمی کراتینین در افراد با رد حاد پیوند دیده شد. در مطالعه‌ی دیگری نیز که بر روی ۳۱ بیمار با پیوند کلیه انجام شد، به اهمیت نقش بتادومیکروگلوبولین در پیش‌بینی رد حاد پیوند کلیه اشاره شده است (۱۹). همچنین

References

- 1- Kasiske BL, Chakkaraha A, Rowal J. Explained and unexplained ischemic heart disease risk after transplantation. *J Am Soc Nephrol.* 2000; 11: 1735-43.
- 2- Levey As. The improving prognosis after kidney transplantation. New strategies to overcome immunologic rejection. *Arch Intern Med.* 1984; 144: 2382-7.
- 3- Cosio FG, Pesavento TE, Osei K, Henry ML, Ferguson RM. Post-transplant diabetes mellitus: increasing incidence in renal allograft recipients transplanted in recent years. *Kidney Int.* 2001; 59: 732-7.
- 4- Miles AM, Sumrani N, Horowitz ZR, et al. Diabetes mellitus after renal transplantation: as deleterious as non-transplant-associated diabetes? *Transplantation.* 1998; 65: 380-4.
- 5- Fernandez LA, Lehmann R, Luzi L, et al. The effects of maintenance doses of FK506 versus Cyclosporin A on glucose and lipid metabolism after orthotopic liver transplantation. *Transplantation.* 1999; 68: 1532-41.
- 6- Hjelmsaeth J, Hartman A, Kofstad I. Glucose intolerance after renal transplantation depends upon prednisolon dose and recipient age. *Transplantation.* 1997; 64: 979-83.
- 7- Vesco L, Busson M, Bedrossian J, Bitker Mo, Hiesse C, Lang P. Diabetes mellitus after renal transplantation: Characteristics, outcome and risk factors. *Transplantation.* 1996; 61: 1475-8.
- 8- Haricak H, Cruz C, Eyler WR, Medraz BI, Romanski RN, Randler MA. Acute post transplantation; renal failure: differential diagnosis by ultrasound. *Radiology.* 1981; 139: 441-9
- 9- Cho YM, Park KS, Jung HS, et al. High incidence of tacrolimus-associated post transplantation diabetes in the Korean renal allograft recipients according to American Diabetes Association Criteria. *Diabetes care.* 2003; 26: 1123-8.
- 10- Montor VM, Basu A, Erwin PJ, et al. Post transplantation diabetes: Asystematic review or the literature. *Diabetes care.* 2002; 25: 583-92.
- 11- Ravindran V, Babool K, Moor R. Post transplant diabetes mellitus after renal transplantation: The emerging clinical challenge. *Yonsei Med J.* 2004; 45: 1059-64.
- 12- Reisaeter AV, Hartmann A. Risk factors and incidence of post transplant diabetes mellitus. *Transplant proc.* 2001; 33: S8-S18.
- 13- Kasiske BL, Snyder JJ, Gilbertson D, Matas AJ. Diabetes mellitus after kidney transplantation in the united states. *Am J Transplant.* 2003; 3: 178-85.
- 14- SHahbazian H, SHahbazian HA. Incidence and risk factors of diabetes mellitus after kidney transplantation. *J Ahwaz Uni Med Sci.* 2006; 5: 633-637.
- 15- Mehrcsay AR, Pourmand Gh.R, Shoari M, Taheri M, Mansouri D. Evaluation of frequency or aggravation of diabetes mellitus after renal transplantation in Sina Hospital. *Iran J Endocrinol Metab.* 2001; 3: 133-137.
- 16- Cosio FG, Pesavento TE, Kim S, Osei K,

Henry M, Ferguson RM. Patient survival after renal transplantation: IV. Impact of post transplant diabetes. *Kidney Int.* 2002; 62: 1440-6.

17- Bergrem HA, Valder TG, Hartmann A, Bergrem H, Hjelmesae J. Glucose tolerance before and after renal transplantation. *Nephrol Dial Trans plant.* 2010; 25: 985-992.

18- Mojahedi MJ, Layegh P, Hami M, Khosravi F. Incidence and risk factors of post-transplan diabetes mellitus among transplanted renal allograft recipients. *ARYA Atheroscler J.* 2008; 3: 233-236.

19- Willy A, Valder haug T, Gretland T, et al. Impaired glucose homeostasis in renal transplant recipients receiving basiliximab. *Nephrology Dial Transplant.* 2010; 25: 1289-1293.

20- Roxe DM, Siddiqui F, Santhanam S, et al. Rational and Application of β_2 -microglobulin

measurement to detect acute transplant rejection. *Nephron.* 1981; 27: 260-4.

21- Woo KT, Lee EJ, Lau, et al. β_2 -microglobulin in the assessment of renal function of the transplanted kidney. *Nephron.* 1985; 39: 223-7.

22- Caillard S, Eprinchard L, Perrin P, et al. Incidence and Risk Factors of Glucose Metabolism Disorders in Kidney Transplant Recipients: Role of Systematic Screening by Oral Glucose Tolerance Test. *Transplantation.* 2011; 91: 757-764.

23- Luan Fu, Stuckey L, Ojo A O. Abnormal Glucose Metabolism and Metabolic Syndrome in Non-Diabetic Kidney Transplant Recipients Early After Transplantation. *Transplantation.* 2010; 89: 1034-1039.

The Relationship of Glucose Tolerance and Urinary β_2 -microglobulin with Short-term Kidney Transplant Prognosis

Sharifi F¹, Pirani S¹, Barzi F¹, Shajari Z¹

¹Metabolic Disease Research Center, Zanajn University of Medial Sciences, Zanajn, Iran

Corresponding Author: Shajari Z, Metabolic Disease Research Center, Zanajn University of Medial Sciences, Zanajn, Iran

Email: adz.shajari@gmail.com

Received: 18 Jul 2012 **Accepted:** 25 Feb 2013

Background and Objective: Post-transplant diabetes mellitus (PTDM) is one of the problems occurring after kidney transplantation. This study was designed to detect the probable relationship between the glucose intolerance and serum and urinary concentrations of β_2 -microglobulin as well as their value to predict acute rejection of the transplant.

Materials and Methods: In this cohort study, 40 patients without previous history of diabetes mellitus were enrolled serially. The glucose tolerance test and measurement of urinary and serum concentration of β_2 -microglobulin were done for all cases on days 3, 7, 11, and 21 after kidney transplantation. The relationship between short-term prognoses of the transplantation with blood glucose was analyzed by odd's ratio and correlations were also calculated.

Results: Acute rejection of renal transplant was detected in 10% of the participants. At the third day after transplantation the rate of DM in subjects with and without transplant rejection was 75% and 35%, respectively (odd's ratio: 1.9, CI 95%: 0.2-20, $p=0.09$). The rate of DM declined and reached to zero 21 days after the transplantation. There was a significant correlation between post glucose blood sugar concentration on day 3 and creatinine concentration on day 22 after the transplantation, which did not remain significant after adjustment for age. However, the significant correlation between the urine concentration of β_2 -microglobulin on day 11 after transplantation, and serum creatinine on day 21 remained constant after adjustments for age and sex. In the patients with transplant rejection, serum level of β_2 -microglobulin increased about four days before rises of creatinine. We did not find any correlation between blood glucose and β_2 -microglobulin concentrations.

Conclusion: High incidence of post-transplantation glucose intolerance and DM was found after kidney transplantation especially at the first week after the transplantation. But we couldn't find any relationship between post transplant diabetes mellitus (PTDM) and short-term prognosis of the kidney transplant.

Keywords: β_2 microglobulin, Blood glucose, Transplant rejection, Kidney transplantation, Serum creatinine