

## عوامل ریسک برای شروع جدید مرض قند پس از پیوند کلیه (TADON)؛ (در یک مرکز برزیلی)

کارکرد فیزیولوژی پاتولوژی NODAT بسان نوع ۲ DM (دیابت نوع ۲) است: مقاومت نسبت به انسولین و اندازه‌ی پایین ترشح انسولین در هر دو بیماری مشترک است. با اینحال، در NODAT، میزان پایین ترشح انسولین می‌تواند عامل مهمتر به شمار آید (۴).

چندین ریسک فاکتور وابسته به NODAT شناخته شده‌اند، مانند زمینه نژادی، سابقه خانوادگی دیابت، سبک زندگی غیرمتحرک، شاخص جرم بدن (BMI) بالا، ابتلا به ویروس هپاتیت C. دوز بالای گلوکوکورتیکوئیدها و استفاده از رژیم غذایی خاص (۶-۸). Numakura و cols پی بردند که عوامل ژنتیکی مانند هاپلوتیپ‌های گیرنده ویتامین D نیز منجر به افزایش ریسک NODAT می‌شوند. Kim و cols پی بردند که گیرنده‌های TLR-4 (TOLL LIKE RECEPTOR-4) و پلی مورفیسم ژن TLR-6 به طور چشمگیری با NODAT مرتبط هستند که نشان می‌دهد سیستم ایمنی و التهاب از طریق فعالسازی TLR می‌توانند یک نقش مهم در پاتوژنز بیماری داشته باشند. زمینه ژنتیکی می‌تواند روی شیوع NODAT در افراد مختلف تأثیر بگذارد (۶). افزایش طول عمر بیماران پیوند کلیه ای مستلزم توجه کافی به عوارض ایجاد شده بعد از پیوند است که به نوبه خود در بقاء و کیفیت زندگی بیماران تأثیر گذار است (۱۷ و ۱۶).

### افراد و روش‌ها

بیماران زیر ۱۸ سال، آنهایی که پیش از پیوند کلیه دیابت داشتند، آنهایی که اقوام درجه یک آنها دیابت داشتند، و کسانی که از داروهای ایمونوبیولوژیکی استفاده کردند و یا رد پیوند داشتند مستثنی شده‌اند.

این نمونه تحقیق شامل ۲۵۸ بیمار است (۲۶۸/۱۴ یا ۵۲.۶ درصد مرد، با سن میانگین ۴۳ سال؛ در محدوده ۱۸ تا ۷۵ سال). تمام بیماران روی درمان استاندارد بودند.

این پژوهش که در یک مرکز در برزیل انجام شده، در باره‌ی آغاز تازه‌ی دیابت (مرض قند) پس از پیوند کلیه (NODAT) در دریافت کنندگان پیوند در مدت یک سال پس از پیوند کلیه است. روش کار: این یک بررسی و پژوهش گذشته نگر است که روی ۲۵۸ بیمار پیوند کلیه ای انجام شده است. داده‌های جمعیتی (جنسیت، سن، زمینه نژادی) و بالینی (منشأ پیوند، عفونت‌های مرتبط، شاخص جرم بدن (BMI) در زمان پیوند و ۶ و ۱۲ ماه بعد، علل نقص کلیه) آنالیز شده‌اند. تمام بیماران تحت درمان با داروی prednisone و mycophenolate mofetil و Tacrolimus بودند. بیماران با و بدون NODAT مقایسه شدند. نتایج: یک وقوع ۳۱.۲ درصدی NODAT یک سال پس از پیوند کلیه ذکر شده است. در آنالیز تک متغیری، بیماران با NODAT مسن تر بودند ( $p=0.001$ )، اساساً زمینه نژاد آفریقایی-آمریکایی داشتند ( $p=0.02$ ) و نقص کلیه‌ی ثانویه با فشار خون بالا ( $p=0.001$ ) (HBP) داشتند. گروه بیماران با NODAT همچنین شیوع بیشتر فشار خون بالا پس از پیوند کلیه ( $p=0.001$ )، نارسایی قلبی ( $p=0.02$ ) و دیس لیپیدمیا ( $p=0.001$ ) را تجربه کردند. بررسی‌های آماری داده‌ها نشان داده است که زمینه نژاد آفریقایی-آمریکایی، فشار خون بالا پس از پیوند کلیه، و دیس لیپیدمیا بطور مستقل با NODAT ارتباط داشتند. نتیجه‌گیری: این مطالعه، شیوع بیشتر NODAT در بیماران با زمینه نژادی آفریقایی-آمریکایی و ارتباط با فشار خون بالا و دیس لیپیدمیا را نشان داده است.

آغاز تازه‌ی مرض قند پس از پیوند کلیه، یا NODAT، یکی از پیامدهای عمده پس از پیوند اندام به شمار می‌آید. یک شیوع پنج تا شش برابر بالاتر مرض قند (DM) در سال نخست پس از پیوند کلیه، در مقایسه با بیماران در لیست انتظار وجود دارد (۳). این ناهنجاری به نقض عملکردی بافت پیوندی و بیماری قلبی عروقی می‌انجامد که به نوبه خود یکی از علل اصلی مرگ و میر در دریافت کنندگان پیوند کلیه انگاشته می‌شود. یک متا-آنالیز بزرگ نشان داده است که NODAT در ۲ الی ۵۰ درصد بیماران، یک سال پس از فرایند پیوند کلیه، روی می‌دهد (۵).

داده های زیر وابسته به همه بیماران به گونه‌ی گذشته نگر در مدت ۱۲ ماه بررسی شدند: BMI پیش از پیوند کلیه و شش و دوازده ماه پس از پیوند، علل نقص کلیوی پیش از پیوند و وقوع عفونت های هپاتیت C و CMV. تشخیص DM مطابق معیارهای پذیرفته شده انجمن دیابت آمریکا انجام شده است و در سابقه پزشکی بیمار تا ۱۲ ماه پس از پیوند کلیه ثبت شده است (۱۸).

داده های به دست آمده در جداول خاص ثبت شدند. پروفایل های بالینی و اپیدمیولوژیک بین بیماران با و بدون NODAT با استفاده از آزمون دقیق Fisher و آزمون های کای دو برای داده های اسمی و آزمون تی جفت نشده و آزمون Mann-Whitney برای داده های عددی مقایسه شدند. سطح معناداری اکتباس شده ۵ درصد بود.

### دستاوردها

توصیف داده های بالینی و اپیدمیولوژیک و درمانی بیماران پیوند کلیه ای بررسی شده در جدول ۱ نشان داده شده اند. تنها سه بیمار دارای عفونت HCV بودند و میزان شیوع NODAT نیز معادل ۳۱/۲ درصد بود.

جدول ۲ نتایج بدست آمده ی مقایسه ی بیماران با و بدون NODAT را نشان می دهد. دیده می شود که بیماران مسن تر، بیماران با زمینه آفریقایی- آمریکایی و گروه با فشار خون بالا و دیس لیپیدمیا، میزان شیوع NODAT بالاتری داشته اند. بررسی های آماری تایید شده نشان داده اند که زمینه نژادی آفریقایی- آمریکایی (OR = 2.08; p = 0.03) (95% CI = 1.05-4.14) ، دیس لیپیدمیا (OR = ۰.۰۳; p = ۰.۰۳) و فشار خون بالا (OR = ۴.۷; p = ۰.۰۴) (95% CI = ۱.۰۴-۲۱.۵) به طور مستقل و جداگانه با NODAT ارتباط داشتند.

### بحث

در پژوهش جاری که شامل ۲۵۸ گیرنده پس از پیوند کلیوی، همگی با رژیم غذایی و درمانی یکسان، است میزان شیوع NODAT در سال نخست پس از فرایند پیوند کلیه ۳۱.۲ درصد بود (البته افراد با DM در اقوام درجه یک در این نمونه مستثنی شده اند) به علاوه، NODAT ارتباط مستقل با عواملی مانند زمینه آفریقایی- آمریکایی، فشار خون بالای شریانی و دیس لیپیدمیا داشته است. سایر نویسندگان پی برده اند که عوامل متعددی روی

متغیر	n	(یا گرایش مرکزی) %
زمینه نژادی (بطور خودکار اعلان شده)	209	78.6؛ 35
قفقازی	1	0.3
آسیایی	53	20.9
نسل آفریقایی	125	51.9
علل نقص کلیوی	43	16.6
گلو مرونفریتیس مزمن	21	8.1
فشار خون بالا	12	4.6
بیماری کلیه پلی سیستیک	11	4.2
Pyelonephritis and litiasis	37	14.6
نفروپاتی IgA		
بقیه		
ماه پس از پیوند کلیه 6		(28.5-22.2) 24.2
ماه پس از پیوند کلیه 12		(23.1-29.7) 26.1
نوع پیوند	121	46.8
لاشه ای	98	37.9
اعطاکننده حیات (خویشاوند)	37	14.2
اعطاکننده حیات (غیر خویشاوند)	2	0.7
نامعلوم	229	87.5
شیوع امراض باهم	38	14.3
فشار خون بالای شریانی	10	3.8
دیس لیپیدمیا	3	1.1
ناراحتی قلبی ایسکمی		
نقص و نارسائی قلبی		

جدول ۱. داده های درمان، بالینی و همه گیری شناختی بیماران با پیوند کلیه (n=۲۵۸) / BMI: شاخص جرم بدن؛ CMV: یاخته کلان ویروس

P	بدون NODAT 68.8%	با NODAT 31.2%	
0.001	41(51-26)	48 (56-37)	سن میانگین (سال)
0.02	نسل آفریقایی-17.5%	نسل آفریقایی-30.2%	زمینه قومی- نژادی
	قفقازی-82.4%	قفقازی-69.7%	
0.17	52.8%	62%	جنسیت مذکر
0.001	گلو مرونفریت-56.6%	گلو مرونفریت-35.8%	علل نقص کلیه ای
	فشار خون بالا-12%	فشار خون بالا-28.2%	
	سایر موارد-31.3%	سایر موارد-35.8%	
	مرحوم-44.7%	مرحوم-53.1%	دهنده پیوند
	خویشاوند زنده-15.6%	خویشاوند زنده-36.7%	
	غیر خویشاوند زنده-39.2%	غیر خویشاوند زنده 10.1% -	
0.49	24.5 (28.1- 21.5)	24.9 (27.9-22.0)	شاخص جرم بدن میانه (kg/m <sup>2</sup> ) از پیش پیوند زده
0.89	4.5±26.3	4.7±26.4	شاخص جرم بدن وسط یا میانگین (kg/m <sup>2</sup> ) 12 ماه پس از پیوند کلیه
0.01	85.6%	97.4%	فشار خون بالای شریانی
0.001	9.7%	25.3%	دیسلیدمیای وابسته
0.2		3.7%	نارسائی قلبی وابسته
0.50	9.7%	5.06%	نارسائی انسداد شریانی اکلیلی قلب
0.44	4.02%	1.2%	عفونت CMV

جدول ۲. مقایسه بیماران پیوند کلیوی مطابق با حضور یا عدم حضور NODAT (شروع جدید دیابت پس از پیوند کلیوی)  
BMI: شاخص جرم بدن؛ CMV: یاخته کلان ویروس

شده با tacrolimus شاهد شیوع بالاتر NODAT در مقایسه با افراد درمان شده با سیکلوسپورین هستند (۱ و ۲۴). با اینحال، tacrolimus در مقایسه با سیکلوسپورین مرگ و میر، رد پیوند، و افزایش فشار خون بالاتری را دارا است (۲۴). مکانیزم درگیر در NODAT القاء شده بواسطه tacrolimus شامل کم شدن ترشح انسولین است. این دارو، نفوذپذیری میتوکندری را مختل می کند (۳). به علاوه، مانع از به کار گیری گلوکز از طرف سلول های عضلانی و آدیپوسیت ها (سلول های چربی) می شود (۳). Hypomagnesemia یکی از مکانیزم های پیشنهاد شده برای عدم تحمل گلوکز است، به علت اینکه منیزیومی برای انتقال گلوکز و ترشح انسولین لوزالمعده ضروری است و در سیگنالینگ انسولین پس از گیرنده درگیر است (۲۵).

NODAT مایه ی کاهش زندگی در دریافت کنندگان پیوند کلیوی بوده و یک عامل مستقل ریسک برای نقص پیوند است (۲۲). همچنین، عوارض DM کلاسیک در بیماران با NODAT مانند بیماری اعصاب محیطی (نوروپاتی)، کمای دیابتی و حتی نفروپاتی دیابتی اثبات شده (با بافت برداری)

افزایش ابتلا به NODAT تأثیر می گذارند، مانند BMI بالا و کورتیکواستروئیدها، سن بالا، و ابتلا به ویروس هپاتیت C و CMV. این موضوع می تواند تنوع نتایج یافت شده را توضیح بدهد. از طرفی، عفونت CMV با ملاحظه شیوع بسیار پایین عفونت در بیماران مورد مطالعه نمی تواند عامل تأثیر گذار بر NODAT در این تحقیق باشد. در انتخاب بیماران نیز دقت شده بود که افراد چاق وارد مطالعه نشوند. پس چاقی نیز جزو فاکتور های موثر در این مطالعه نبوده است. در مورد ابتلا به عفونت HCV گفتنی است هنوز ارتباط قطعی و ثابت شده مربوط به عفونت HCV و NODAT وجود ندارد. برخی نویسندگان از شیوع بالای این یافته ها حمایت می کنند (۱۹) و سایر نویسندگان نیز آن را رد می کنند (۲۰ و ۲۱).

وابستگی NODAT با زمینه آفریقایی- آمریکایی از سوی دیگر نویسندگان نیز گزارش شده است (۱۹). این وابستگی همچنین در نمونه برزیلی، که دارای یک زمینه قومی- نژادی بسیار مختلط دارند، نیز دیده شده است.

Tacrolimus به عنوان یکی از علل اصلی شناخته شده (۲۲)، بعضی بررسی ها نشان داده اند که بیماران درمان

a systematic review of the literature. *Diabetes Care*. 2002;25(3):583-92.

6. Kurzawski M, Dziewanowski K, Łapczuk J, Wajda A, Drożdżik M. Analysis of common type 2 diabetes mellitus genetic risk factors in new-onset diabetes after transplantation in kidney transplant patients medicated with tacrolimus. *Eur J Clin Pharmacol*. 2012;68(12):1587-94

7. Kasiske BL, Snyder JJ, Gilbertson D, Matas AJ. Diabetes mellitus after kidney transplantation in the United States. *Am J Transplant*. 2003;3(2):178-85.

8. Van Hooff JP, Christiaans MH, van Duijnhoven EM. Tacrolimus and posttransplant diabetes mellitus in renal transplantation. *Transplantation*. 2005;79(11):1465-9.

9. Numakura K, Satoh S, Tsuchiya N, Horikawa Y, Inoue T, Kakinuma H, et al. Clinical and genetic risk factors for posttransplant diabetes mellitus in adult renal transplant recipients treated with tacrolimus. *Transplantation*. 2005;80(10):1419-24.

10. Kim JS, Kim SK, Park JY, Kim YG, Moon JY, Lee SH, et al. Significant association between toll-like receptor gene polymorphisms and posttransplantation diabetes mellitus. *Nephron*. 2016;133(4): 279-86.

11. Bamoulid J, Courivaud C, Deschamps M, Mercier P, Ferrand C, Penfornis A, et al. IL-6 promoter polymorphism-174 is associated with new-onset diabetes after transplantation. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17(8):2333-40.

12. Kim YG, Ihm CG, Lee TW, Lee SH, Jeong KH, Moon JY, et al. Association of genetic polymorphisms of interleukins with new-onset diabetes after transplantation in renal transplantation. *Transplantation*. 2012 May 15;93(9):900-7.

13. Kang ES, Kim MS, Kim YS, Kim CH, Han SJ, Chun SW, et al. A polymorphism in the zinc transporter gene SLC30A8 confers resistance against post-transplantation diabetes mellitus in renal allograft recipients. *Diabetes*. 2008;57(4):1043-7.

14. Jeong K, Moon J, Chung J, Kim YH, Lee TW. Significant associations between CCL5 gene polymorphisms and post-transplantational diabetes mellitus in Korean renal allograft recipients. *Am J Nephrol*. 2010;32(4):356-61.

یافت شده است (۲۲ و ۲۶). میزان کراتینین سرم به گونه ی چشمگیری در بیماران با NODAT در مقایسه با بیماران بدون آن پس از ۵ سال از پیوند کلیوی بالاتر هستند (۲۲ و ۲۶).

همه ی این ناهنجاری ها به مرگ و میر بیشتر به علت پیشامدهای قلبی-عروقی می انجامد (۲۲ و ۲۶). Cosio و cols (۲۷)

نشان دادند که شیوع بالای حوادث قلبی-عروقی با اندازه ی گلوکز ناشتا در بیماران پیوندی مرتبط است. آنها پی بردند که میزان بالاتر فشار خون و دیس لیپیدمیا در نمونه NODAT به عنوان یک ریسک فاکتور برای حوادث قلبی-عروقی و بیماری تصلب شریان شناخته شده است.

نیاز به یادآوری است که می تواند نسبت بروز NODAT در دوره های زمانی طولانی تر، بالاتر باشد.

در نتیجه، این تحقیق یک شیوع بالاتر NODAT را در گیرنده های پیوند کلیه با زمینه نژاد آفریقایی-آمریکایی نشان می دهد. همچنین، NODAT همراه با میزان فشار خون بالاتر و دیس لیپیدمیا در تمام گیرنده های پیوند کلیه، صرف نظر از زمینه قومی-نژادی آنها است. بررسی های چندمرکزی و مربوط به آینده می تواند برای درک بهتر و پیشگیری از NODAT مفید باشند.

## منابع

1. Yu H, Kim H, Baek CH, Baek SD, Jeung S, Han DJ, et al. Risk factors for new-onset diabetes mellitus after living donor kidney transplantation in Korea – A retrospective single center study. *BMC Nephrol*. 2016;17(1):106.

2. Råkel A, Karelis AD. New-onset diabetes after transplantation: risk factors and clinical impact. *Diabetes Metab*. 2011;37(1):1-14.

3. Chakkerla HA, Kudva Y, Kaplan B. Calcineurin Inhibitors: Pharmacologic mechanisms impacting both insulin resistance and insulin secretion leading to glucose dysregulation and diabetes mellitus. *Clin Pharmacol Ther*. 2017;101(1):114-20.

4. Davidson J, Wilkinson A, Dantal J, Dotta F, Haller H, Hernández D, et al. New-onset diabetes after transplantation: 2003 International consensus guidelines. Proceedings of an international expert panel meeting. Barcelona, Spain, 19 February 2003. *Transplantation*. 2003 May 27;75(10 Suppl):S3-24.

5. Montori VM, Basu A, Erwin PJ, Velosa JA, Gabriel SE, Kudva YC. Posttransplantation diabetes: