

肾移植术后糖尿病的危险因素分析

黄正宇¹, 李敏如¹, 曾芳芳², 洪良庆¹, 缪斌¹, 华学锋¹, 罗云¹

(中山大学 1. 附属第三医院器官移植中心, 2. 公共卫生学院统计学教研室, 广东 广州 510630)

摘要:【目的】探讨引起肾移植术后糖尿病(PTDM)的危险因素。【方法】我们对自 2002 年 1 月到 2006 年 7 月在我院进行肾移植术的 237 例患者进行回顾性分析,并根据术后是否发生 PTDM 将患者分成 PTDM 组(22 例)及对照组(215 例),分别用 t 检验和 χ^2 检验进行单因素分析,用 Logistic 进行多因素回归分析,计算其相对危险度(RR)及 95%可信区间(95%CI)。【结果】有 22 例患者被证实患有 PTDM(9.3%),其中 12 例(54.5%) 在术后第 1 年内发病,PTDM 在术后第 1 年和第 3 年的累积发病率分别为 5.1%和 6.8%;单因素及 Logistic 多因素回归分析表明,年龄 > 40 岁(RR = 1.08; 95% CI 为 1.02 ~ 1.14; $P = 0.007$)、急性排斥的频率(RR = 26.9; 95% CI 为 5.61 ~ 129.8; $P < 0.001$)以及激素的累积使用剂量(RR = 1.54; 95% CI 为 1.21 ~ 1.96; $P < 0.001$)等 3 种因素是发生 PTDM 的危险因素。【结论】PTDM 是肾移植术后一个常见的并发症;年龄 > 40 岁、发生急性排斥及激素累积使用量较大的患者发生 PTDM 的风险增大;急性排斥反应与 PTDM 的关系可能需要在前者所引发的感染机制上作进一步的研究。

关键词: 肾移植术后糖尿病; 危险因素; 因素分析; 统计学

中图分类号:R69 文献标识码:A 文章编号:1672-3554(2008)06-0777-05

Risk Factors for Development of Posttransplant Diabetes Mellitus in Renal Transplant Recipients

HUANG Zheng-yu¹, LI Min-ru¹, ZENG Fang-fang², HONG Liang-qing¹, MIAO Bin¹,
HUA Xue-feng¹, LUO Yun¹

(1. Department of Organ Transplantation, The Third Affiliated Hospital,

2. Department of Statistics, Public Health School, SUN Yat-sen University, Guangzhou 510630, China)

Abstract: 【Objective】 To investigate the risk factors for post transplant diabetes mellitus (PTDM) undergoing renal transplant recipients. 【Methods】 Clinical data of 237 patients undergoing renal transplant from January 2002 to July 2006 were retrospectively analyzed. All patients were divided into 2 groups: PTDM group (22 cases) and control group (215 cases). Variables were analyzed using T-test and chi-square analysis methods. Logistic regression analysis was done to rank the relative risk of potential variables and calculate the 95% CI. 【Results】 Twenty-two (9.3%) PTDM patients were diagnosed, among which 12 cases had their onsets within the first year posttransplant. Cumulative incidence of PTDM at the first and the third year posttransplant were 5.1% and 6.8%, respectively. Univariate and Logistic regression analysis revealed that the risk factors for PTDM were identified as: age over 40 years (RR = 1.08; 95% CI 1.02 ~ 1.14; $P = 0.007$), acute rejection episodes (RR = 26.9; 95% CI 5.61 ~ 129.8; $P < 0.001$) and cumulative dosage of steroids (RR = 1.54; 95% CI 1.21 ~ 1.96; $P < 0.001$). 【Conclusions】 PTDM is a common allograft complication in the renal transplant recipients. Age over 40 years, rejection and subsequent increase of cumulative dosage of steroids were independent risk factors for the development of PTDM. The relationship between acute rejection and PTDM deserves further investigation in order to learn more about the role that inflammatory mechanisms may play in this association.

Key words: post transplant diabetes mellitus; risk factors; factor analysis, statistics

[J SUN Yat-sen Univ(Med Sci), 2008, 29(6): 777-781]

收稿日期: 2008-06-17

基金项目: 广东省科技计划项目(2007B031500014)

作者简介: 黄正宇(1971-), 男, 湖南长沙人, 主治医师, E-mail: hzhengyu@yahoo.cn; 洪良庆, 通讯作者, 副教授, E-mail: horselq@163.com

肾移植术后糖尿病 (post transplant diabetes mellitus, PTDM) 是肾移植术后的一种严重并发症。PTDM 可使移植术后患者心血管疾病的发病率和致死率增高并增加了慢性移植物功能损害的风险^[1]。国外研究揭示引起 PTDM 最常见的危险因素包括:糖尿病家族史、老龄、男性、肥胖、急性排斥、丙肝病毒感染、HLA 状态、种族、以及激素、环孢素和他克莫司的使用等;PTDM 的发病率约为 4%~14%。然而,国内缺乏类似研究。本研究即是通过对我院自 2002 年 1 月到 2006 年 7 月 22 例 PTDM 患者的临床资料进行回顾性分析,以了解 PTDM 的发病率及确定 PTDM 发病的危险因素,并将之与国外同类研究结果做出比较,以了解 PTDM 发病的危险因素在国内与国外的异同。

1 材料和方法

1.1 病例资料

排除术前被证实有糖尿病、术后 1 个月内移植肾丧失的病例后,共有 237 例患者进入该项研究,术后发生 PTDM 的患者共有 22 例(PTDM 组),其中男性 13 例,女性 9 例,平均年龄为 (40.5 ± 14.8) 岁,发病时间从术后第 3 月至第 36 月。选择余下的未发生 PTDM 的 215 例患者作为对照组,其中男性 112 例,女性 103 例,年龄 (39.3 ± 11.8) 岁;患者随访平均时间为 2.7(1~4.5) 年。

1.2 术后免疫抑制治疗

采用环孢素 A(CsA) 或他克莫司、霉酚酸酯及糖皮质激素预防排斥反应。术后第 3 天开始口服 CsA 或他克莫司, CsA 起始量 5~6 mg/(kg·d), 他克莫司起始剂量为 0.10~0.15 mg/(kg·d), 均分 2 次服用, 以后根据血药浓度谷值调整其用量; 术后第 1 天开始服用骁悉, 剂量为 1.0~2.0 g/d。术后静脉应用甲泼尼龙 0.5 g/d, 3 d 后改为口服泼尼松 30 mg/d, 后逐渐递减: 两周后改为 20 mg/d, 持续半年; 6 个月后改为 10 mg/d; 1 年后改为 5~7.5 mg/d 维持。当出现急性排斥反应时静脉给予甲泼尼龙冲击治疗, 0.5 g/d, 连续 3~5 d; 对激素抵抗性排斥反应给予兔抗人淋巴细胞免疫球蛋白 (即复宁, 法国赛达制药) 冲击治疗, 1.5 mg/(kg·d), 连续 5~10 d。

1.3 诊断标准、治疗方法及观测指标

① PTDM 的诊断: 移植前无糖尿病而移植术

后出现持续高血糖, 达到 WHO 或美国糖尿病协会 (ADA) 关于糖尿病的标准 (有典型糖尿病症状如: 多尿、多饮和不能解释的体质量下降者, 任意血糖 ≥ 11.1 mmol/L 或空腹血糖 ≥ 7.0 mmol/L。) ② 治疗方法: 诊断为 PTDM 的患者如其空腹血糖在 6.1~7.8 mmol/L 之间以饮食控制、口服降糖药为主, 空腹血糖 ≥ 7.8 mmol/L 则用胰岛素治疗, 根据血糖测定结果, 调整每日胰岛素用量。 ③ 观测指标包括: 年龄、性别、身体质量指数 (body mass index, BMI)、糖尿病家族史、人类白细胞抗原 (HLA) 配合程度、供者类型 (尸体/活体)、免疫抑制剂的类型、激素累积使用量、急性排斥频率 (临床或活检证实) 以及丙型肝炎病毒 (HCV) 感染状态等 10 项指标。

1.4 统计分析方法

采用 SPSS 统计软件 (13.0 版) 进行统计学分析, 计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 先对两组参数进行单因素分析, 计量资料使用组间比较 t 检验, 计数资料使用 χ^2 检验, 将单因素分析中 P 值 < 0.2 的变量纳入 Logistic 多因素回归分析, $P < 0.05$ 被认为具有统计学差异。记录 Logistic 多因素回归分析后的相对危险度 (RR) 和 95% 可信区间 (95% CI)。

2 结果

2.1 PTDM 的发病率及发病时间

共有 237 例患者进入该项研究, 年龄 (39.4 ± 12.6) 岁, 其中男性患者占 52.7% (125/237); 尸体供肾移植病例占本研究的绝大部分 (232/237, 97.9%); PTDM 患者共 22 例, 发病率为 9.3% (22/237)。22 例 PTDM 患者中有 12 例 (54.5%) 在术后第 1 年内发病, 诊断为 PTDM 的中位时间为术后 8 个月 (3~36 月), 术后第 1 年和第 3 年的累积发病率分别为 5.1% (12/237) 和 6.8% (16/237)。

2.2 发生 PTDM 危险因素的单因素分析

PTDM 组与对照组单因素分析显示: 年龄 (岁) (40.5 ± 14.8 vs. 39.3 ± 11.8 岁; $P = 0.644$); 男性患者比例 (59.1% vs. 52.1%; $P = 0.531$); 活体例数百分比 (0.05% vs. 0.02%; $P = 0.375$); 糖尿病家族史 (9.0% vs. 10.2%; $P = 0.866$); HLA 配合程度: 1~3 位点错配 (45.4% vs. 49.8%; $P = 0.700$)、大于 3 位点错配 (54.6% vs. 50.2%; $P = 0.700$); HCV 感染比例 (0.05% vs. 0.01%; $P = 0.275$); 他克莫司在

两组的使用比例(31.8% vs. 27.0%; $P = 0.628$);术前BMI (21.8 ± 2.5 vs. 20.9 ± 1.9 ; $P = 0.56$)等在PTDM组与对照组差异均无统计学意义,因此年龄、性别、供体类型(活体/尸体)、糖尿病家族史、HLA配合程度、HCV感染、免疫抑制剂类型(CsA/他克莫司)、术前BMI等8项因素均不是PTDM发生的危险因素。

而PTDM组与对照组的急性排斥的发生频率、激素的累积使用量差异则具有统计学意义。尽管PTDM组与对照组的患者总体年龄差异无统计学意义,但对年龄进行分层比较时发现:当移植时年龄大于40岁时,PTDM组年龄比对照组大,但没有统计学意义。术前BMI指数在PTDM组与对照组差异并无统计学意义,但在移植术后第1年,BMI被显示为是PTDM的一个边缘风险因素(表1)。

表1 引起PTDM的潜在危险因素的单因素分析
Table 1 Univariate analysis identifying post-transplant factors that predispose to the development of PTDM

Variables	PTDM	Without PTDM	<i>P</i> value
Age > 40 at the time of transplantation(y)	53.7±11.0	48.7±8.3	0.08
BMI 1(kg/m ²)	23.7±3.4	22.9±1.9	0.1
Graft rejection ≥ 1, episodes(%)	17(77.3%)	76(35.3%)	0.009
Dosage of Steroids(mg)	11.9±1.6	10.1±1.9	0.000

PTDM: post transplant diabetes mellitus; BMI 1: body mass index at the first year post-transplant

2.3 发生PTDM危险因素的多因素分析

我们将在上述单变量分析中 $P < 0.2$ 的变量即:年龄 > 40岁、BMI(术后第1年)、急性排斥发生频率、激素的累积使用量等4项潜在危险因素纳入Logistic多因素回归分析后发现:年龄 > 40岁($RR = 1.08$; 95% CI 1.02 ~ 1.14; $P = 0.007$);急性排斥的频率($RR = 26.9$; 95% CI 5.61 ~ 129.8;

$P = 0.000$)以及激素的累积使用剂量($RR = 1.54$; 95% CI 1.21 ~ 1.96; $P = 0.000$)等3项因素是引起PTDM发生的危险因素,而BMI(术后第1年)则不是引起PTDM的独立风险因素(表2)。

3 讨论

心血管疾病是导致患者移植术后死亡的主要原因,而PTDM则是引起动脉粥样硬化和心血管疾病的重要因素^[2-4]。PTDM在我中心的发病率为9.3%,在文献报道的PTDM的发病率为2%~53%范围之内^[5]。各项研究报道的PTDM的发病率差距如此之大可能是由于其所使用的PTDM的诊断标准不同所致。例如Mathew等^[6]在诊断PTDM时使用了口服葡萄糖耐量试验(OGTT),这就包括了所有显性糖尿病及糖耐量异常(IGT)患者。我们的研究和目前国外大多数同类研究一样使用的是WHO或ADA关于糖尿病的标准,并未对患者进行OGTT检测,因此只计算了显性糖尿病患者的例数,IGT患者并未统计在内。我们的研究也证实36个月的累积发病率分别为9.1%、16%和24%,而我们的研究发现PTDM在移植术后第12、36个月的累积发病率仅为5.1%(12/237)和6.8%(16/237),分析其原因可能是因为Kasiske等^[7]使用他克莫司作为免疫抑制维持的基本药物,我们的研究免疫维持的基本药物以环孢素为主(172/237, 72.6%),而他克莫司已被很多研究证实具有致糖尿病效应^[8-9],因此,我们的资料可能没有反应出他克莫司对PTDM的不良影响。

Montori等^[5]报道PTDM比非PTDM患者的年龄大0~12岁,和国外研究比较起来我们的患者年龄较轻(39.3 ± 11.8)岁,因此我们对患者年龄进一步进行分层分析(≤40岁组和>40岁组)后发现年龄 > 40岁是引起PTDM的一项显著的危险因素。

表2 发生PTDM危险因素的多因素分析

Table 2 Multivariate analysis identifying post-transplantation factors that predispose to the development of PTDM

	<i>B</i>	<i>S_E</i>	Wald	<i>P</i>	RR	95% CI
Age > 40	0.077	0.028	7.400	0.007	1.080	(1.022, 1.142)
Rejection episodes	3.295	0.801	16.900	0.000	26.927	(5.607, 129.758)
Dosage of Steroids	0.434	0.124	12.290	0.000	1.544	(1.211, 1.968)
Constant	-12.021	2.176	30.521	0.000	0.000	

PTDM: post transplant diabetes mellitus

我们的研究显示急性排斥的发生是引起 PTDM 的高危因素($RR = 26.9$; $95\% CI 5.61 \sim 129.8$; $P = 0.000$), 这与 Vesco 等^[10]的报道的出现至少一次急性排斥的患者更容易发生 PTDM ($21 vs 9, P < 0.01$) 的研究结果相同, 然而他们的研究在激素累积剂量上却显示 PTDM 组与对照组无显著差异, 与我们的研究证实激素的累积使用量是引发 PTDM 的危险因素($RR = 1.54$; $95\% CI 1.21 \sim 1.96$; $P < 0.001$) 不同。出现这种差异可能是由于在 Vesco 等的研究中, 激素累积使用剂量指的是术后作为免疫抑制维持方案中泼尼松的累积用量。而通常临床上泼尼松的用量随移植术后时间延长逐渐递减至小剂量并加以维持, 在本研究中泼尼松的用量在 1 年后减至 $5 \sim 7.5 \text{ mg/d}$ 维持, 并且在无排斥反应出现时其后服用的泼尼松剂量亦无需增加。由于激素所引起的糖尿病效应一般是在应用了大剂量和长疗程的甲泼尼龙冲击的情况下发生, 因此 Vesco 等人未能得出泼尼松的累积剂量在两组中有显著性差异; 而我们将用于抗排斥冲击治疗的甲泼尼龙剂量换算成泼尼松的剂量, 从而计算“所有”激素的累积使用量, 并由此得出其在 PTDM 组与对照组中存在显著差异。此结果一方面提示急性排斥反应及由此引发的甲泼尼龙冲击治疗对 PTDM 发生的不良影响; 另一方面也提示 PTDM 的发生率随术后时间延长而逐渐下降, 可能与泼尼松维持剂量的递减有关。另外, 对普通人群的研究发现感染因素也是糖尿病的病因之一^[11]。Nam 等^[12]认为 PTDM 的发生机制主要是胰岛素抵抗, 而近年来, 胰岛素抵抗被认为是一种感染性疾病, 感染的标记物(C-反应蛋白, IL-6)等在糖尿病患者的血清中呈现较高的浓度^[13]。大量激素的使用必然导致较高的感染发生率, 因此, 在评估 PTDM 与急性排斥、激素累积剂量(包含冲击治疗剂量)的关系时, 有必要考虑急性排斥所引发的感染因素所占的比重, 我们也有必要对该领域作进一步的研究。

我们的研究未能证实 HCV 感染和 PTDM 具有某种联系($0.05\% vs. 0.01\%$, $P = 0.275$), 这和近年来大量文献报道^[7,14-15]的 HCV 是发生 PTDM 的危险因素之一结果不同。原因可能是由于我们的研究中 HCV 感染患者的样本量太少($4/237$, 0.02%), 不能揭示出统计学上的显著差异; 另一个原因可能是由于在那些研究中患者的免疫抑制维

持的基础药物为他克莫司, 而我们的研究中免疫抑制基础药物以 CSA 为主。研究证实 HCV 感染的致糖尿病作用能被他克莫司显著增强^[14-15], 特别是在移植术后早期他克莫司使用剂量较大时。

BMI 与 PTDM 的关系曾在肥胖和超重的研究中得到证实: Cosio 等^[16]报道当体质量大于 60 kg 时, 体质量每增加 10 kg 发生 PTDM 的相对危险度为 1.4 , 我们的研究中仅证实 BMI 可能是 PTDM 的一个边缘风险因素($P = 0.08$)。

总的来说, 我们的研究显示急性排斥的发生频率、激素的累积使用量以及年龄 > 40 岁是发生 PTDM 的危险因素; PTDM 与急性排斥、激素的累积使用剂量的关系可能需要更进一步对它们所引发的感染机制进行研究。由于发生 PTDM 的机制多样, 不同个体对糖尿病的发生的敏感性可能也不同, 移植受者需要评估发生 PTDM 的潜在风险因素。

参考文献:

- [1] Kasiske BL, Snyder JJ, Gilbertson D, et al. Diabetes mellitus after kidney transplantation in the United States [J]. *Am J Transplant*, 2003, 3(2):178-185.
- [2] Hariharan S, Johnson CP, Bresnahan BA, et al. Improved graft survival after renal transplantation in the United States, 1988 to 1996 [J]. *N Engl J Med*, 2000, 342(9):605-612.
- [3] Kes P, Brunetta B, Basic-Jukic N. Cardiovascular diseases after kidney transplantation [J]. *Lijec Vjesn*, 2006, 128(7-8):228-232.
- [4] Farmer JA. Diabetic dyslipidemia and atherosclerosis: evidence from clinical trials [J]. *Curr Diab Rep*, 2008, 8(1):71-77.
- [5] Montori VM, Basu A, Erwin PJ, et al. Post-transplantation diabetes: a systematic review of the literature [J]. *Diabetes Care*, 2002, 25(3):583-592.
- [6] Mathew JT, Rao M, Job V, Ratnaswamy S, et al. Post-transplant hyperglycaemia: a study of risk factors [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2003, 18(1):164-171.
- [7] Kasiske BL, Snyder JJ, Gilbertson D, et al. Diabetes mellitus after kidney transplantation in the United States [J]. *Am J Transplant*, 2003, 3(2):178-185.
- [8] Wyzgal J, Paczek L, Sanko-Resmer J, et al. Insulin resistance in kidney allograft recipients treated with calcineurin inhibitors [J]. *Ann Transplant*, 2007, 12(2):26-29.

- [9] Hachem RR, Yusen RD, Chakinala MM, et al. A randomized controlled trial of tacrolimus versus cyclosporine after lung transplantation [J]. *J Heart Lung Transplant*, 2007, 26(10):1012-1018.
- [10] Vesco L, Busson M, Bedrossian J, et al. Diabetes mellitus after renal transplantation: characteristics, outcome, and risk factors [J]. *Transplantation*, 1996, 61(10):1475-1478.
- [11] Ford ES. Leukocyte count, erythrocyte sedimentation rate, and diabetes incidence in a national sample of US adults [J]. *Am J Epidemiol*, 2002, 155(1):57-64.
- [12] Nam JH, Mun JI, Kim SI, et al. Beta-Cell dysfunction rather than insulin resistance is the main contributing factor for the development of postrenal transplantation diabetes mellitus [J]. *Transplantation*, 2001, 71(10):1417-1423.
- [13] Tutone VK, Mark PB, Revanur V, et al. Random blood glucose measurements and survival in nondiabetic renal transplant recipients [J]. *Transplant Proc*, 2004, 36(10):3006-3011.
- [14] Baid S, Tolkoff-Rubin N, Farrell ML, et al. Tacrolimus-associated posttransplant diabetes mellitus in renal transplant recipients: role of hepatitis C infection [J]. *Transplant Proc*, 2002, 34(5):1771-1773.
- [15] Bloom RD, Rao V, Weng F, et al. Association of hepatitis C with posttransplant diabetes in renal transplant patients on tacrolimus [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2002, 13(5):1374-1380.
- [16] Cosio FG, Pesavento TE, Osei K, et al. Post-transplant diabetes mellitus: increasing incidence in renal allograft recipients transplanted in recent years [J]. *Kidney Int*, 2001, 59(2):732-737.

(编辑 徐杰)

(上接第 761 页 from page 761)

(1-3):71-78.

- [9] Xie Z, Dong Y, Maeda U, et al. The common inhalation anesthetic isoflurane induces apoptosis and increases amyloid beta protein levels [J]. *Anesthesiology*, 2006, 104(5):988-994.
- [10] Kobayashi K, Takemori K, Sakamoto A. Circadian gene expression is suppressed during sevoflurane anesthesia and the suppression persists after awakening [J]. *Brain Res*, 2007, 1185(14):1-7.
- [11] Jaliffa CO, Saenz D, Resnik E, et al. Circadian activity of the GABAergic system in the golden hamster retina [J]. *Brain Res*, 2001, 15(2):195-202.
- [12] Kelly EW, Solt K, Raines DE. Volatile aromatic anesthetics variably impact human gamma-aminobutyric acid type A receptor function [J]. *Anesth Analg*, 2007, 105(5):1287-1292.
- [13] Nygård M, Palomba M. The GABAergic network in the suprachiasmatic nucleus as a key regulator of the biological clock: does it change during senescence? [J]. *Chronobiol Int*, 2006, 23(1-2):427-435.
- [14] Tung A, Bergmann BM, Herrera S, et al. Recovery from sleep deprivation occurs during propofol anesthesia [J]. *Anesthesiology*, 2004, 100(6):1419-1426.
- [15] Knill RL, Moote CA, Skinner MI, et al. Anesthesia with abdominal surgery leads to intense REM sleep during the first postoperative week [J]. *Anesthesiology*, 1990, 73(1):52-61.
- [16] Newman S, Stygall J, Hirani S, et al. Postoperative cognitive dysfunction after noncardiac surgery: a systematic review [J]. *Anesthesiology*, 2007, 106(3):572-590.
- [17] Culley DJ, Baxter MC, Yukhananov R, et al. Long-term impairment of acquisition of a spatial memory task following isoflurane-nitrous oxide anesthesia in rats [J]. *Anesthesiology*, 2004, 100(2):309-314.
- [18] Marrosu F, Portas C, Mascia MS, et al. Microdialysis measurement of cortical and hippocampal acetylcholine release during sleep-wake cycle in freely moving cats [J]. *Brain Res*, 1995, 671(2):329-332.

(编辑 徐杰)