

腎臟移植後高血糖

林育玲¹ 尤英覽²

¹行政院衛生署豐原醫院 內科部內分泌新陳代謝科

²童綜合醫療社團法人童綜合醫院 內科部腎臟內科

摘要

隨著醫療科技的日新月異，慢性腎衰竭病人可以接受腎移植而改善生活品質，然而付出的代價除了急慢性排斥的問題之外，移植後高血糖也是已知腎臟移植後的常見合併症。同時，血糖升高導致代謝紊亂，增加高血脂症和高血壓的發病率，加重腎功能損害且易於發生感染，也是移植腎失去功能的重要原因之一。本文回顧國內外對於腎臟移植術後高血糖相關論文，針對腎臟移植後高血糖的定義與盛行率，病理機轉，及腎臟移植後高血糖的影響，以至於如何早期偵測及處理腎臟移植後高血糖做一整理。

關鍵詞：移植術後糖尿病(Post-transplantation diabetes mellitus, PTDM)
腎臟移植後高血糖(Renal transplantation-associated hyperglycemia)
糖尿病(Diabetes mellitus)
腎臟移植(Renal transplantation)

前言

隨著台灣社會的老年化及肥胖盛行率的提高，糖尿病的盛行率逐年增加且位居國人十大死因的第四位。傳統糖尿病的危險因子有肥胖、高血壓、高血脂等，但隨著醫療科技的日新月異，也有一些新的醫療相關的糖尿病危險族群出現，值得臨床醫師多加注意，如非典型精神科藥物造成的代謝症候群，及本文所要探討的移植後高血糖等。中央健康保險局統計國內全民健康保險給付臟器移植之個案中以腎臟移植最多，肝臟移植其次。移植後糖尿病的相

關文獻也以腎移植的最多，故本文著重於腎臟移植後高血糖之機轉探討。

糖尿病是心血管疾病的獨立危險因素，病程超過12年，心血管疾病死亡的危險性增加2~3倍。腎臟移植後糖尿病是已知腎臟移植後的一常見合併症，同時，血糖升高導致代謝紊亂，增加高血脂症和高血壓的發病率，加重腎功能損害且易於發生感染，也是移植腎失去功能的重要原因之一。

追溯移植手術的歷史，1960年代免疫抑制劑開始被用於術後的抗排斥藥物，1983年環孢

靈 (cyclosporine, CsA) 及之後普樂可複 (tacrolimus, FK506) 的問世及器官保存的進步，讓器官移植成功率提高。移植腎失去的主因也不再是慢性排斥，取而代之的是，心血管疾病已躍居病人在移植腎仍有功能時便死亡的主因¹。肥胖，高血壓，高血脂及移植術後糖尿病 (post-transplantation diabetes mellitus, PTDM) 等代謝異常也被視為與移植術後併發症之間有密切相關。

病患的生活品質在移植後有顯著改善的同時，伴隨移植後的相關問題也應運而生，如急性或慢性排斥，移植後高血糖及糖尿病等。本文就國內外對於腎臟移植術後高血糖相關論文作一整理，特別針對腎臟移植後高血糖的病理機轉及免疫抑制劑對血糖影響的部分作討論，並對如何早期偵測及處理腎臟移植後高血糖目前的共識做一回顧。

腎臟移植後高血糖的定義與盛行率

移植術後糖尿病 (Post-transplantation diabetes mellitus, PTDM) 是器官移植術後與免疫抑制治療有關的最為嚴重的併發症之一。移植術後糖尿病的臨床定義與美國糖尿病協會 (American Diabetes Association, ADA³) 所訂定的一般糖尿病診斷標準相同，只是時間的定義上須在病患接受移植術3個月後，有兩次以上符合下列三個條件之一即可診斷為移植術後糖尿病：

一、空腹8小時的靜脈血漿血糖值大於等於126 mg/dL。

二、任意時間靜脈血漿血糖值大於等於200 mg/dL且有典型糖尿病症狀 (多吃、多喝、多尿及體重減輕)。

三、2小時75公克口服葡萄糖耐受試驗靜脈血漿血糖值高於200 mg/dL。

值得注意的是，在移植術後3個月的急性期內的高血糖不足以作為移植術後糖尿病的診斷，必須在移植術後3個月之後仍持續存在才符合PTDM的診斷。而被視為糖尿病前期的空腹血糖偏高 (Impaired fasting glucose, IFG)-空腹8小時的靜脈血漿血糖值介於100-125 mg/dL及葡萄糖失耐 (Impaired glucose tolerance, IGT)-2小時75公克

口服葡萄糖耐受試驗靜脈血漿血糖值介於140-199 mg/dL也會增加之後糖尿病^{3,5}及心血管疾病^{6,8}的危險，不能視為正常血糖處理。

PTDM的發生率會隨著時間增加，在等候移植病人身上的研究發現每年有6%會產生糖尿病，而移植後的研究⁹⁻¹²顯示移植後第一年新產生糖尿病的機率為14-16%，之後會下降至約每年4-6%接近移植前的機率，整體移植術後糖尿病的三年累積發生率增高為24%。而被視為糖尿病前期的IFG及IGT在移植後第一年的盛行率約為33-46%。腎臟移植後糖尿病的發病和嚴重程度原因複雜且與多種免疫抑制劑有關，如環孢靈 (cyclosporin)，普樂可複 (tacrolimus) 和皮質類固醇 (corticosteroids)，特別是後者的作用更為明顯。若能早期偵測及介入處理，也會減少之後糖尿病及心血管疾病的危險。

腎臟移植後高血糖的病理機轉

當胰島素阻抗增加而胰臟的 β 細胞分泌胰島素能力又不足以負擔時便產生了高血糖的臨床表現。傳統糖尿病的危險因子包括了年齡大、肥胖、男性、種族、家族史等不可改變的因子。而腎臟移植後高血糖的危險因子則又多了移植相關的因素，以下討論與移植相關者：

一、免疫抑制劑的使用：研究顯示免疫抑制劑的使用約可解釋74%移植後糖尿病的產生¹³

(一). 皮質類固醇 (glucocorticoids)：

皮質類固醇會刺激糖質新生 (gluconeogenesis)，增加肝糖製造而增加胰島素阻抗，這是以往大家所認為皮質類固醇引發糖尿病的主要機轉。然而近來的研究顯示出皮質類固醇也對胰島素分泌具有負面效果，曾在動物實驗觀察到的現象包括透過 β 細胞細胞膜上GLUT2 protein減少^{14,15}，cAMP減少¹⁶，增加鉀離子通道 (voltage-gated K^+ channel) 的活性¹⁷而抑制胰島素分泌的現象，還有活化皮質類固醇受體使得 β 細胞凋亡增加¹⁸，同時在同一研究中也觀察到此一 β 細胞凋亡的現象可被GLP-1 analogue (exendin-4) 所抑制，未來GLP-1 analogue的使用是否可以避免或減少皮質類固醇引發糖尿病的嚴重度及後續合併症值得大家注意。

除了皮質類固醇本身造成的胰島素阻抗增加及抑制胰島素分泌的作用之外，腎臟移植後高血糖與皮質類固醇使用的累積劑量與治療時間均有相關，高劑量皮質類固醇所併發的移植後糖尿病甚至有報導達56%之多，然隨著皮質類固醇劑量的減少，移植後糖尿病的機率也伴隨下降。

(二). Calcineurin inhibitors(CNI)

自1983年環孢靈及之後普樂可複的問世讓器官移植成功率提高。前後對比，腎臟移植的一年存活率從64%提高到78%。然而長期來看，1981年之前的腎臟移植10年存活率為27%，而1983年應用環孢靈之後的10年生存率為34%，僅提高了7%，比起短期療效的大幅提高，確實不如預期。其中免疫抑制劑的使用所伴隨的副作用-高血糖即是其中原因之一，特別是普樂可複。根據研究顯示環孢靈及普樂可複引發PTDM的風險分別為2.7%及9.8%。

Calcineurin inhibitors(CNI)導致移植術後糖尿病的機轉有很多研究提出相關的解釋，包括造成胰島素基因轉錄調控受損¹⁹，干擾 β 細胞的粒線體功能¹⁹，同時透過回饋抑制抗凋亡因子及累積促凋亡因子來減少 β 細胞的生存能力²⁰等。而2006年發表於Nature雜誌²²中的研究也顯示calcineurin phosphatase中的calcineurin b1可調節許多因子而控制 β 細胞的生長及作用，如果少了cnb1會造成 β 細胞增生能力下降，體積減少，同時胰島素分泌減少的現象。有趣的是，在D'Amico E等人的研究中顯示GLP-1可在使用免疫抑制劑的老鼠身上具有保存 β 細胞功能及減少細胞凋亡的作用²³。然而同為calcineurin inhibitors，為何普樂可複比環孢靈更易引發移植術後糖尿病？可能的解釋是普樂可複特殊的結合蛋白(FKBP-12)在 β 細胞量多，使得其藥物濃度在 β 細胞也相對高。而環孢靈特殊的結合蛋白(ciclophilin)則廣泛存在於 β 細胞之外的地方如肝臟、腎臟及心臟等。

在臨床研究中顯示普樂可複對胰島素分泌的負面效果，Boots等人²⁴在非糖尿病接受腎移植患者的研究中以IVGTT的方式去探討普樂可複濃度與 β 細胞分泌能力之相關性，發現當普樂

可複的谷底濃度(trough level)由9.5 ng/mL減到6.4 ng/mL時，胰臟 β 細胞分泌能力有改善，同時糖化血色素也由5.9%進步到5.3%($P=0.002$)。而van Duijnhoven EM等人在一個腎移植後長達3年的研究中²⁵比較普樂可複與環孢靈對 β 細胞功能的長期影響，發現最有意義的差異是在移植後的第三個星期，接受普樂可複的病患比接受環孢靈的病患在胰島素分泌能力上低50%。而到移植後的第六個月，兩者在葡萄糖代謝的各項指標上則無統計上的差異，顯示不論普樂可複或環孢靈對葡萄糖代謝的干擾通常在術後短期出現，對病患的胰臟功能並不會造成長期慢性的毒性。類似的研究也顯示了CNI對胰島素 β 細胞分泌的負面效果與劑量相關且隨著劑量的調降可逆轉。

移植病患接受免疫抑制療程，在急性排斥與葡萄糖代謝的干擾之間要取得一適當的平衡，急性排斥有立即的生命威脅，而移植術後糖尿病伴隨的心血管危險則屬較長期的影響，魚與熊掌要能兼得，需要未來醫療同仁更大的努力。

二、移植後重建腎臟的胰島素代謝

胰島素是一種蛋白質激素，由胰臟內的胰島 β 細胞分泌。胰島素參與調節糖代謝，控制血糖平衡，而其代謝分解主要是透過腎臟。臨床上在糖尿病合併腎衰竭的患者常見胰島素的需求量反而因此減少²⁶，故當接受移植後腎臟機能的恢復反而會使得胰島素的代謝增加，需求隨之增加，臨床上表現出不等程度的移植後高血糖。

三、體重增加與肥胖

移植後因著尿毒狀態的改善，使得病人的精神狀態及食慾變好，再加上免疫抑制劑如類固醇的使用使得移植後的體重增加臨床上相當常見，特別在移植後的前二年^{27,28}。然而移植後的體重增加卻也伴隨著胰島素阻抗增加進一步增加胰臟內胰島細胞的負擔，甚而表現出移植後高血糖。移植後的體重控制雖然不是件容易的事，但對改善葡萄糖代謝及胰島素敏感度以至臨床血糖的調控具有絕對正面影響^{29,30}，特別是如果移植前就已過重或肥胖的病人，是值得

鼓勵與努力的方向。

四、C型肝炎感染

在一般人的臨床研究中C型肝炎感染與高血糖間具有相關性³¹，在美國第三次全國健康與營養調查(NHANES III)中顯示大於40歲以上的族群中有C型肝炎者合併第二型糖尿病的機率為沒有C型肝炎者的三倍之多³²。而C型肝炎與糖尿病相關的機轉有許多可能的方向³³：

(一).C型肝炎病毒有部分的氨基酸序列與GAD抗體(一種主要的胰島細胞抗原)類似，故曾有研究提出C型肝炎感染可能誘發免疫反應攻擊胰島細胞而導致糖尿病³⁴。然而目前的研究顯示C型肝炎感染與貝他細胞的自體免疫反應之關聯性不強，並非C型肝炎感染與高血糖間之重要機轉。

(二).此外，C型肝炎病毒亦存在於肝外組織，包括胰臟，而病毒本身也可能直接造成 β 細胞的傷害而使得胰島素的分泌能力受損。

(三).C型肝炎的肝臟脂肪浸潤現象相當常見，在慢性C型肝炎患者身上幾乎有一半以上均可觀察到。有部分肝臟脂肪浸潤現象很可能是病毒本身直接引起的，特別是基因型第三型(genotype 3 virus)。而肝臟脂肪浸潤會導致肝糖製造減少同時也可能導致肝臟纖維化。

(四).C型肝炎患者身上的TNF- α system被活化也被認為是其產生胰島素阻抗的一個原因。第二型糖尿病與發炎反應及胰島素阻抗有密切關係，細胞激素如tumor necrosis factor (TNF)- α and interleukin (IL)-6均有被報導過。而許多橫斷面研究³³均發現在第二型糖尿病族群中C型肝炎的盛行率比一般人來得高，在移植後病人的研究中甚至發現C型肝炎感染會增加約33%的移植後糖尿病機會，而這些病人大多使用普樂可複，究竟是C型肝炎感染或免疫抑制劑-普樂可複的使用造成移植後糖尿病增加？目前尚無定論。但C型肝炎感染是移植後糖尿病的危險因子，而在此類病人身上免疫抑制劑的選擇也與移植後糖尿病的產生有所關連。另有些報告指出在移植前若以干擾素治療其效應可持續到移植後，或許可以減少移植後糖尿病機會。

五、其他

除了C型肝炎病毒之外，Cytomegalovirus (CMV)的感染被認為與第一型糖尿病的發生有關。然而，Hjelmsaeth 等人的研究也發現CMV感染也會增加移植後糖尿病的危險，但目前其他研究並未證實此一發現。

腎臟移植後高血糖的影響

一、心血管疾病

末期腎病變病人的心血管疾病危險是一般族群的10-30倍，腎臟移植也被認為比持續透析治療更可減少心血管疾病危險，但儘管如此，心血管疾病仍是接受腎臟移植病人的頭號殺手，而其中最顯著的獨立危險因子便是是否合併糖尿病。在Lentine 等人的腎移植術後的研究³⁵中顯示不管是腎移植術前已有的糖尿病或腎移植術後新產生的糖尿病都是腎移植術後36個月內產生心肌梗塞的獨立危險因子。

糖尿病人本身就是心血管疾病的高危險群，但為何腎移植術後新產生的糖尿病也會增加心血管疾病風險？推究其原因，接受腎移植術的病人若術前雖沒有糖尿病，但大多已合併其他的危險因子多年，如高血脂、高血壓等。而術後新產生的高血糖本身對人體也會增加炎症反應，加重原已存在的粥狀血管硬化程度或質地，使其不穩定而更進一步產生臨床的心血管疾病，如心肌梗塞。事實上，在 Bjornholt 在 Diabetes Care 發表的文章³⁶中已知在正常血糖範圍內，隨著空腹血糖的增加(86-110 mg/dL)，也增加了長期心血管疾病的死亡率。而國內台大的本土研究⁴⁶也發現，非糖尿病人心血管疾病死亡風險與飯後血糖值最高的那組(≥ 134 mg/dL)相關性最高。也就是說在一般"健康人"身上未達糖尿病程度的血糖偏高本身就是心血管疾病的危險因子，值得大家注意並提早防範，並不能視為完全"健康"。在接受腎移植術的病人身上也得到同樣的驗證，Cosio的研究³⁷追蹤超過3年，發現空腹血糖90 mg/dL以上即增加心血管疾病風險，且隨著血糖偏高的程度：正常血糖 \rightarrow 空腹血糖偏高(IFG) \rightarrow 糖尿病，心血管疾病的風險也隨之增加。

二、移植腎失去 (Graft lost)

腎臟移植後新產生糖尿病被認為是接受腎臟移植者早發性移植腎失去的一個獨立危險因子³⁸，可能的原因包括糖尿病腎病變病程的進展，加速血管的惡化，及合併高血壓，另外為了減緩高血糖的傷害而調整免疫抑制劑的使用所導致的慢性免疫抑制不全也有人提出是移植腎失去的原因之一，相對的，因排斥造成免疫抑制劑的增量對移植腎的傷害也有可能。

如何早期偵測及處理腎臟移植後高血糖

一、移植前的準備

在移植前了解每位病人的家族史及過去病史以評估未來腎臟移植後高血糖風險是基本而必須的。除了定期監測空腹血糖值外，2005年移植後糖尿病指引³⁹更建議要幫空腹血糖值正常的病人作兩小時的75公克口服葡萄糖耐受試驗，因為相關研究已指出兩小時的75公克口服葡萄糖耐受試驗對心血管疾病危險的預測比空腹血糖來得更好。藉著耐糖試驗篩選出移植後高血糖的高危險病人，予以積極的介入與生活方式乃至體重控制的指導或可減少移植後高血糖的產生。但臨床會遇到的問題是，移植腎臟的到來時機是不可預期的，而且常有手術時間壓力的問題，故而何時做耐糖試驗及多久追蹤一次目前仍無定論。

二、移植後的急性期處置

移植後的急性高血糖相當常見，研究顯示在移植前沒有糖尿病的病人，移植後第一週有高達66%的機會產生高血糖。這個現象與術後高劑量的類固醇使用有很大的關係，所以不管病人是否有糖尿病史，在移植後密切追蹤血糖變化是必要的。

三、移植後的長期追蹤

台灣長庚與高雄醫學大學團隊發表於2008年Transplant Proc的文章⁴⁷中指出有一半PTDM發生於移植後一年內，因此病患即使在出院後仍建議須密切追蹤血糖的變化。2005年移植後糖尿病指引³⁹中建議接受腎移植術後第一個月每周追蹤空腹血糖，之後一年內每季追蹤，一年後

至少每年追蹤一次。但這樣的追蹤是有缺陷的，在Armstrong的研究⁴⁰中發現空腹血糖要診斷葡萄糖失耐(IGT)或新產生的糖尿病(PTDM)的敏感度還是比口服葡萄糖耐受試驗(OGTT)來得差。所以目前的建議是：在接受腎移植術而沒有糖尿病的病人，術後3到6個月應做一次2小時75公克口服葡萄糖耐受試驗，之後每年做一次以確定血糖異常的程度。一旦確診為新產生的糖尿病(PTDM)則配合飲食藥物積極控制。

四、藥物治療的選擇

(一).免疫抑制劑的調整

臨床的考量常是因每個病例個別情況去做最佳利益的考慮與選擇的，但盡可能避免過度使用免疫抑制劑以減少其相對應的毒性及副作用還是臨床用藥時要注意的。

(二).高血糖藥物治療的選擇

接受腎移植術後病患高血糖的用藥指引在目前已有的資料仍是相當有限，但在既有的藥物中仍有一些對腎移植術後新產生的糖尿病可能有潛在助益的選擇。

1. Thiazolidinedione(TZD) 類藥物可提升胰島素敏感度，改善 β 細胞功能。第一代TZD，troglitazone透過cytochrome p450 isoenzyme CYP3A4的作用會減少環孢靈的濃度⁴¹，但此一缺點在目前所用的TZD，rosiglitazone及pioglitazone身上並未發現，且此兩種藥物使用於移植後糖尿病的效果與安全性均已被認同，但缺點是其水腫的副作用在移植後的病人身上須與其他原因做鑑別。

2. Meglitinides(repaglinide and nateglinide)可以促進胰島素分泌，但因其作用時間短，安全性比sulfonlurea來得高，較少低血糖的風險。Turk⁴²發表此類藥物用於腎移植術後病患的效果與安全性也已證實。

3. 新發展的腸促胰島素分泌素(incretin)相關用藥，如glucagon-like peptide-1受體促進劑(GLP-1 receptor agonist)及分解GLP-1的酵素dipeptidyl peptidase-IV之抑制劑(DPP-4 inhibitor)是未來可以期待的藥物，特別是在動物實驗中觀察到的保存 β 細胞功能及減少細胞凋亡的作用²³，是否在人體上也同樣適用值得觀察。

(三).降血脂藥物

除了高血糖之外，腎移植受者常見的高血脂也可造成動脈硬化、血栓形成和腎功能損害，是導致腎移植受者死亡的另一重要因素。降血脂藥物配合飲食調整療法能夠有效地降低血清三酸甘油酯和膽固醇水平。Statin類降血脂藥物也可以改善胰島素敏感度，在Prasad的回溯性研究⁴³中甚至發現，腎移植術後病患接受statin治療者可減少70% PTDM的產生。Statin類降血脂藥物對血糖的改善程度需更多前瞻性研究來證實，但腎移植術後血脂異常的病患應積極用藥治療是目前所建議的。

另外用藥上要注意的是，statin類藥物的生物利用度(bioavailability)在使用環孢靈時會被大幅提升⁴⁴，故建議使用環孢靈的移植病人在使用statin類藥物時須"減量"，此一現象在普樂可復則沒有被發現到。

(四).腎素-血管張力素阻斷劑

高血壓是進一步加重心血管疾病和造成移植腎功能損害的重要因素，臨床上應採取積極措施控制高血壓。在Scheen的統合分析(meta-analysis)⁴⁵中發現腎素-血管張力素阻斷劑(包括angiotensin-converting enzyme inhibitor及angiotensin receptor blockers)的使用可以減少糖尿病的發生。同樣的，此類藥物對血糖的改善程度需更多前瞻性研究來驗證，在腎移植術後病患使用上的疑慮也須未來大型研究的證實，但已知腎素-血管張力素阻斷劑除降血壓外的保護腎臟及心臟的好處，目前早期使用是被建議的。

結語

移植科技進步的同時，除了移植後抗排斥的治療之外，葡萄糖代謝的干擾及相關血壓血脂的控制都與病人預後習習相關，目前糖尿病藥物在移植病人身上使用的相關研究仍不夠多，特別是與抗排斥藥物之間交互作用的影響，需要未來醫療同仁更大的努力。

參考文獻

1. Davidson J, Wilkinson A, Dantal J, et al. International Expert Panel: New-onset diabetes after transplantation: 2003 International consensus guidelines. Proceedings of an international expert panel meeting. Barcelona, Spain, 19 February 2003. *Transplantation* 2003; 75: SS3-SS24.
2. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2006. *Diabetes Care* 2006; 29: S4-S42.
3. Gerstein HC, Yusuf S, Bosch J, et al. Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: A randomized controlled trial. *Lancet* 2006; 368: 1096-105.
4. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002; 346: 393-403.
5. Buchanan TA, Xiang AH, Peter RK, et al. Preservation of pancreatic beta-cell function and prevention of type 2 diabetes by pharmacological treatment of insulin resistance in high-risk Hispanic women. *Diabetes* 2002; 51: 2796-803.
6. Bjornholt JV, Erikssen G, Aaser E, et al. Fasting blood glucose: An underestimated risk factor for cardiovascular death. Results from a 22-year follow-up of healthy nondiabetic men. *Diabetes Care* 1999; 22: 45-9.
7. Tominaga M, Eguchi H, Manaka H, et al. Impaired glucose tolerance is a risk factor for cardiovascular disease, but not impaired fasting glucose. The Funagata Diabetes Study. *Diabetes Care* 1999; 22: 920-4.
8. Saydah SH, Loria CM, Eberhardt MS, et al. Subclinical states of glucose intolerance and risk of death in the US. *Diabetes Care* 2001; 24: 447-53.
9. Kasiske BL, Snyder JJ, Gilbertson D, Matas AJ. Diabetes mellitus after kidney transplantation in the United States. *Am J Transplant* 2003; 3: 178-85.
10. Woodward RS, Schnitzler MA, Baty J, et al. Incidence and cost of new onset diabetes mellitus among US waited-listed and transplanted renal allograft recipients. *Am J Transplant* 2003; 3: 590-8.
11. Cosio FG, Kudva Y, van der Velde M, et al. New onset hyperglycemia and diabetes are associated with increased cardiovascular risk after kidney transplantation. *Kidney Int* 2005; 67: 2415-21.
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. *Transplantation* 2001; 71: 1417-23.
13. Montori VM, Erwin PJ, Velosa JA, et al. Posttransplantation diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25: 583-92.
14. Ohneda M, Johnson JH, Inman LR, et al. GLUT-2 function in glucose-unresponsive β cells of dexamethasone-induced diabetes in rats. *J Clin Invest* 1993; 92: 1950-6.
15. Gremlich S, Roduit R, Thorens B. Dexamethasone induces posttranslational degradation of GLUT2 and inhibition of insulin secretion in isolated pancreatic β cells: comparison with the effects of fatty acids. *J Biol Chem* 1997; 272: 3216-22.
16. Philippe J, Giordano E, Gjinovci A, et al. Cyclic adenosine monophosphate prevents the glucocorticoid-mediated inhibition of insulin gene expression in rodent islet cells. *J Clin Invest* 1992; 90: 2228-33.

17. Ullrich S, Berchtold S, Ranta F, et al. Serum- and glucocorticoid-inducible kinase 1 (SGK1) mediates glucocorticoid-induced inhibition of insulin secretion. *Diabetes* 2005; 54: 1090-9.
18. Ranta F, Avram D, Berchtold S, et al. Dexamethasone induces cell death in insulin-secreting cells, an effect reversed by exendin-4. *Diabetes* 2006; 55: 1380-90.
19. Herold KC, Nagamatsu S, Buse JB, et al. Inhibition of glucose-stimulated insulin release from beta TC3 cells and rodent islets by an analog of FK506. *Transplantation* 1993; 55: 186-92.
20. Dufer M, Krippeit-Drews P, Lambert N, et al. Diabetogenic effect of cyclosporin A is mediated by interference with mitochondrial function of pancreatic B-cells. *Mol Pharmacol* 2001; 60: 873-9.
21. Hui H, Khoury N, Zhao X, et al. Adenovirus-mediated XIAP gene transfer reverses the negative effects of immunosuppressive drugs on insulin secretion and cell viability of isolated human islets. *Diabetes* 2005; 54: 424-33.
22. Heit JJ, Apelqvist AA, Gu X, et al. Calcineurin/NFAT signalling regulates pancreatic beta-cell growth and function. *Nature* 2006; 443: 345-9.
23. D'Amico E, Hui H, Khoury N, et al. Pancreatic beta-cells expressing GLP-1 are resistant to the toxic effects of immunosuppressive drugs. *J Mol Endocrinol* 2005; 34: 377-90.
24. Boots JM, van Duijnhoven EM, Christiaans MH, et al. Glucose metabolism in renal transplant recipients on tacrolimus: the effect of steroid withdrawal and tacrolimus trough level reduction. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 221-7.
25. van Duijnhoven EM, Christiaans MH, Boots JM, et al. Glucose metabolism in the first 3 years after renal transplantation in patients receiving tacrolimus versus cyclosporine-based immunosuppression. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 213-20.
26. Snyder RW, Berns JS. Use of insulin and oral hypoglycemic medications in patients with diabetes mellitus and advanced kidney disease. *Semin Dial* 2004; 17: 365-70.
27. Pfeiffer T, Albrecht KH, Wagner K, et al. The effect of obesity on outcome of kidney transplantation. *Med Klin* 1994; 89: 635-9.
28. Thoma B, Grover VK, Shoker A. Prevalence of weight gain in patients with better renal transplant function. *Clin Nephrol* 2006; 65: 408-14.
29. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, et al. Finnish Diabetes Prevention Study Group: Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001; 344: 1343-50.
30. Dengel DR, Kelly AS, Olson TP, et al. Effects of weight loss on insulin sensitivity and arterial stiffness in overweight adults. *Metabolism* 2006; 55: 907-11.
31. Mehta SH, Brancati FL, Sulkowski MS, et al. Prevalence of type 2 diabetes mellitus among persons with hepatitis C virus infection in the United States. *Ann Intern Med* 2000; 133: 592-9.
32. Mehta SH, Brancati FL, Sulkowski MS, et al. Prevalence of type 2 diabetes mellitus among persons with hepatitis C virus infection in the United States. *Hepatology* 2001; 33: 1554.
33. Lecube A, Hernández C, Genesà J, et al. Glucose abnormalities in patients with hepatitis C virus infection: Epidemiology and pathogenesis. *Diabetes Care* 2006; 29: 1140-9.
34. Honeyman MC, Stone NL, Harrison LC. T-cell epitopes in type 1 diabetes autoantigen tyrosine phosphatase IA2: potential for mimicry with rotavirus and other environmental agents. *Mol Med* 1998; 4: 231-9.
35. Lentine KL, Brennan DC, Schnitzler MA. Incidence and predictors of myocardial infarction after kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 496-506.
36. Bjornholt JV, Erikssen G, Aaser E, et al. Fasting blood glucose: An underestimated risk factor for cardiovascular death. Results from a 22-year follow-up of healthy nondiabetic men. *Diabetes Care* 1999; 22: 45-9.
37. Cosio FG, Kudva Y, van der Velde M, et al. New onset hyperglycemia and diabetes are associated with increased cardiovascular risk after kidney transplantation. *Kidney Int* 2005; 67: 2415-21.
38. Michael FC, Roy DB. Transplant-associated hyperglycemia: a new look at an old problem. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2: 343-55.
39. Wilkinson A, Davidson J, Dotta F, et al. Guidelines for the treatment and management of new-onset diabetes after transplantation. *Clin Transplant* 2005; 19: 291-8.
40. Armstrong KA, Prins JB, Beller EM, et al. Should an oral glucose tolerance test be performed routinely in all renal transplant recipients? *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1: 100-8.
41. Kaplan B, Friedman G, Jacobs M, et al. Potential interaction of troglitazone and cyclosporine. *Transplantation* 1998; 65: 1399-400.
42. Turk T, Pietruck F, Dolff S, et al. Repaglinide in the management of new-onset diabetes mellitus after renal transplantation. *Am J Transplant* 2006; 6: 842-6.
43. Prasad GV, Kim SJ, Huang M, et al. Reduced incidence of new-onset diabetes mellitus after renal transplantation with 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase inhibitors (statins). *Am J Transplant* 2004; 4: 1897-903.
44. Kasiske B, Cosio FG, Beto J, et al. National Kidney Foundation: clinical practice guidelines for managing dyslipidemias in kidney transplant patients: A report from the managing dyslipidemias in chronic kidney disease work group of the national kidney foundation kidney disease outcomes quality initiative. *Am J Transplant* 2004; 4: 13-53.
45. Scheen AJ. Renin-angiotensin system inhibition prevents type 2 diabetes mellitus. Part 2. Overview of physiological and biochemical mechanisms. *Diabetes Metab* 2004; 30: 498-505.
46. Chien KL, Lee BC, Lin HJ, Hsu HC, Chen MF. Association of fasting and post-prandial hyperglycemia on the risk of cardiovascular and all-cause death among non-diabetic Chinese. *Diabetes Res Clin Pract* 2009; 83: e47-50.
47. Chien YS, Chen YT, Chuang CH, Cheng YT, Chuang FR, Hsieh H. Incidence and risk factors of new-onset diabetes mellitus after renal transplantation. *Transplant Proc* 2008; 40: 2409-11.

Renal Transplantation-Associated Hyperglycemia

Yu-ling Lin¹, and Ying-lan Yu²

*¹Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine,
Fong-Yuan Hospital, Department of Health Executive Yuan, Taiwan, R.O.C;*

*²Division of Nephrology, Department of Internal Medicine,
Tung's Taichung Metroharbor Hospital*

Immunotherapeutic advancements let the patients with chronic renal failure have a chance to receive the renal transplantation and to be relieved from the chronic dialysis. However, some problems couple with the improving recipient's life quality, and one of them is the post-transplantation diabetes mellitus (PTDM). Aggressive pre- and post-renal transplantation screenings will effectively detect the glucose dysregulation. Furthermore, through modifications of lifestyles and risk factors, drug adjustments and drug interventions may decrease its serious impacts, especially the cardiovascular morbidity and mortality. We reviewed articles about the renal transplantation-associated hyperglycemia: the definition and prevalence of hyperglycemia after renal transplantation, the underlying pathogenesis, clinical impacts and the way of early detection and managements. (J Intern Med Taiwan 2009; 20: 417-424)