

Nhận xét đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và một số yếu tố nguy cơ ở bệnh nhân đái tháo đường khởi phát sau ghép gan từ người hiến sống

Clinical, subclinical characteristics and risk factors of the new-onset diabetes after transplantation (NODAT) in living donor liver transplantation

Lưu Thuý Quỳnh*,
Nguyễn Quang Bảy**

*Bệnh viện Trung ương Quân đội 108,
**Đại học Y Hà Nội

Tóm tắt

Mục tiêu: Nhận xét đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và các yếu tố nguy cơ đái tháo đường khởi phát sau ghép gan từ người hiến sống. **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu hồi cứu kết hợp tiền cứu 122 người (không mắc đái tháo đường trước ghép) được ghép gan từ người hiến sống từ tháng 10/2017 đến tháng 06/2023, tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108. **Kết quả:** Tỷ lệ mắc NODAT là 22,9% với thời gian theo dõi trung bình là 19,1 tháng. 89,2% số bệnh nhân NODAT được chẩn đoán ở thời điểm trong năm đầu sau ghép. Các bệnh nhân NODAT có tuổi trung bình: $53,96 \pm 10,22$ tuổi, 89,2% là nam giới, BMI > 25 kg/m² chiếm 32,2%. HbA1c trung bình: $6,52 \pm 0,78\%$. Các yếu tố: Giới tính người nhận, tình trạng béo phì, tiền sử đái tháo đường của gia đình, tình trạng nhiễm virus viêm gan B, C, CMV, số kiểu gen HLA khác nhau giữa người hiến - người nhận không là yếu tố nguy cơ với NODAT. Việc điều trị bằng lọc máu, thay huyết tương hay Pulse steroid cũng không là yếu tố nguy cơ với NODAT. Tuổi cao (trên 70 tuổi) đối với bệnh nhân nhận gan, thời gian nằm ICU kéo dài (> 15 ngày) làm tăng nguy cơ mắc NODAT. **Kết luận:** Sau ghép gan 6 tháng, gần 1/4 số bệnh nhân có NODAT. Nguy cơ mắc NODAT cao ở người trên 70 tuổi, phải nằm ICU kéo dài. Cần có nhiều nghiên cứu để đánh giá các tác động của NODAT cũng như việc điều trị NODAT ở nhóm bệnh nhân này.

Từ khoá: Đái tháo đường khởi phát sau ghép tạng, ghép gan từ người hiến sống.

Summary

Objective: To investigate the characteristics of post-transplantation diabetes mellitus and analyze its risk factors. **Subject and method:** Retrospective and prospective study of 122 patients who underwent living-donor liver transplantation without pre-transplant diabetes from October 2017 to June 2023 at 108 Military Central Hospital. **Result:** NODAT occurred in 22.9% of liver recipients with a median follow-up time of 19 months. NODAT cases diagnosed within one year after transplantation accounted for 89.2%. Mean age 53.96 ± 10.22 years, 89.2% of patients were male BMI > 25 accounted for 32.2%. The mean HbA1c in NODAT patients was $6.52 \pm 0.78\%$. There was negative correlation between NODAT and patient's gender, obesity, family history of diabetes. Other factors, such as hepatitis B and C virus infection, cytomegalovirus infection, the number of HLA antigen disparities between donor and

Ngày nhận bài: 12/7/2023, ngày chấp nhận đăng: 25/7/2023

Người phản hồi: Lưu Thuý Quỳnh, Email: quynhluuthuy@gmail.com - Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

recipient, dialysis, plasma exchange or pulse steroid were not found to be associated with the incidence of NODAT. Recipient's age more than 70, post-transplant intensive care unit stay > 15 days were risk factors for NODAT. *Conclusion:* Nearly a quarter of the patients had NODAT. The diagnosis and treatment of NODAT plays an important role in the management of patients post-transplantation. More studies are needed to determine the effects of recognition and treatment of hyperglycemia in recent transplant recipients.

Keywords: NODAT, diabetes, living donor liver transplantation.

1. Đặt vấn đề

Ghép gan là phẫu thuật thay thế toàn bộ gan bị bệnh bằng một phần hay toàn bộ gan lành từ người hiến. Trường hợp ghép gan thành công đầu tiên được thực hiện tại Mỹ vào năm 1967 [1]. Tại châu Á, ghép gan từ người hiến sống chiếm ưu thế do liên quan đến vấn đề tín ngưỡng. Tại Việt Nam, trường hợp ghép gan đầu tiên được thực hiện vào năm 2004, người nhận là một bệnh nhi 10 tuổi bị teo đường mật bẩm sinh [1].

Mặc dù ghép gan là phương pháp điều trị hiệu quả nhất đối với một số bệnh lý gan giai đoạn cuối, tuy nhiên sau ghép bệnh nhân (BN) vẫn phải đối mặt với một số biến chứng lâu dài như suy thận, ung thư da, tăng huyết áp, nhiễm nấm, nhiễm virus và đặc biệt là đái tháo đường sau ghép [2, 3]. Trên thế giới đã có nhiều nghiên cứu về các vấn đề này, trong đó đái tháo đường khởi phát sau ghép tạng (NODAT- New Onset Diabetes After Transplantation) được coi là một trong những biến chứng nguy hiểm, tỉ lệ gặp NODAT khoảng 14,3-26,4% ở nhóm BN ghép gan [3-5]. NODAT không chỉ khiến BN phải đối mặt với các biến chứng của đái tháo đường (ĐTĐ), mà còn dẫn đến tăng nguy cơ thải ghép, giảm thời gian sống tạng ghép, tăng tỉ lệ biến chứng và tử vong sau nhận tạng [3].

Ngoài các yếu tố nguy cơ truyền thống của đái tháo đường, ngày càng có nhiều bằng chứng cho thấy NODAT có liên quan đến một số yếu tố nguy cơ như: Tình trạng nhiễm virus viêm gan B, viêm gan C, Cytomegalovirus (CMV), các loại thuốc ức chế miễn dịch BN đang sử dụng, thời gian nằm ICU... [5-7]. Tại Việt Nam, số lượng BN được ghép gan đang ngày càng tăng, đồng nghĩa với số lượng các trường hợp đái tháo đường sau ghép sẽ ngày một nhiều trong tương lai. Tuy nhiên, hiện nay đái tháo đường khởi phát sau ghép tạng - NODAT bị đánh giá thấp trên lâm sàng, bị bỏ sót chẩn đoán do thiếu định nghĩa,

tiêu chuẩn chẩn đoán cho tình trạng bệnh, từ đó chưa có được phác đồ điều trị thích hợp tại các bệnh viện. Vì vậy, trong nghiên cứu này chúng tôi đã phân tích 122 trường hợp ghép gan không mắc đái tháo đường trước đó để đánh giá các đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của BN cũng như các yếu tố nguy cơ đến mắc đái tháo đường sau ghép.

2. Đối tượng và phương pháp

2.1. Đối tượng

Tất cả các bệnh nhân được phẫu thuật ghép gan từ người hiến sống từ tháng 10 năm 2017 đến tháng 6 năm 2023 tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108.

2.2. Phương pháp

Nghiên cứu hồi cứu kết hợp tiến cứu đơn trung tâm.
Cỡ mẫu: Tất cả các bệnh nhân.

Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân

Bệnh nhân sau ghép gan từ người hiến sống được chẩn đoán đái tháo đường khởi phát sau ghép tạng (NODAT), tiêu chuẩn chẩn đoán NODAT dựa trên các khuyến cáo ADA 2022 và WHO 2003 [4, 10] đưa ra, bệnh nhân được chẩn đoán xác định NODAT khi có ít nhất một trong số các tiêu chí sau:

Glucose huyết tương lúc đói $\geq 7,0\text{mmol/l}$ (126mg/dl) ở 2 thời điểm khác nhau sau ghép gan 30 ngày.

HbA1c $\geq 6,5\%$ trong ít nhất một lần sau ghép (HbA1c được chuẩn hoá theo NGSP).

Glucose huyết tương 2 giờ sau uống 75g glucose $\geq 200\text{mg/dl}$ ($11,1\text{mmol/l}$) (nghiệm pháp dung nạp glucose đường uống được thực hiện 01 năm sau ghép).

Phải kiểm soát glucose huyết tương bằng các thuốc uống hạ đường huyết và/hoặc insulin trên 30 ngày liên tục.

Tiêu chuẩn loại trừ

Bệnh nhân đã được chẩn đoán ĐTĐ trước ghép gan; BN đang trong tình trạng thiếu máu, nhiễm khuẩn hoặc nhiễm virus cấp tính; BN dưới 18 tuổi, BN được ghép đa tạng, BN được ghép gan từ người hiến chết não; BN không đồng ý tham gia nghiên cứu hoặc bị thiếu thông tin.

Các chỉ tiêu nghiên cứu

Người nhận gan: Tuổi, giới, BMI, tiền sử ĐTĐ của gia đình, chỉ định ghép gan, điểm Child-Pugh, đặc điểm về kết quả sinh hoá máu, huyết học và đông máu, tình trạng nhiễm virus viêm gan B, C, CMV, MELD score, số kiểu gen HLA khác nhau giữa người hiến - người nhận. Về điều trị: Thời gian nằm ICU, lọc máu, thay huyết tương, pulse steroid, nồng độ đáy tacrolimus tháng thứ 1.

Người hiến gan: Tuổi, giới, BMI, độ nhiễm mỡ gan trên MRI.

2.3. Xử lý số liệu

Các số liệu thu thập, phân tích và xử lý theo phần mềm SPSS 20.0. Các biến số định lượng có

phân bố chuẩn sẽ trình bày giá trị trung bình $\pm$ độ lệch chuẩn ($\pm$ SD), không phân bố chuẩn sẽ trình bày giá trị trung vị. Các biến định tính sẽ trình bày tần số và tỉ lệ phần trăm (%). Nếu các biến số là biến định lượng sẽ kiểm định T-test. Các biến định tính sử dụng tỷ suất chênh để đánh giá mối tương quan của các yếu tố nguy cơ với tình trạng NODAT. Giá trị $p < 0,05$ được coi là sự khác biệt có ý nghĩa thống kê.

3. Kết quả

Nghiên cứu của chúng tôi được thực hiện từ tháng 10/2017 đến 6/2023 tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108, có 178 BN được ghép gan từ người hiến sống trong đó có 136 người không có đái tháo đường trước ghép. Trong số 136 BN này, có 14 người loại khỏi danh sách nghiên cứu: 10 người tử vong trong vòng 1 tháng sau ghép, 4 người dưới 18 tuổi tại thời điểm ghép gan. Mẫu nghiên cứu của chúng tôi có 122 BN thỏa mãn tiêu chí lựa chọn, trong số này 28 BN được chẩn đoán NODAT, vậy tỉ lệ mắc là 22,9%. Thời điểm sau ghép được chẩn đoán NODAT với các mốc: Dưới 6 tháng, từ 6-12 tháng, trên 12 tháng lần lượt là: 25%, 64,2% và 10,8%.

3.1. Đặc điểm của nhóm bệnh nhân NODAT**Bảng 1. Đặc điểm chung của nhóm bệnh nhân NODAT**

Đặc điểm		Số BN (n = 28)	Tỉ lệ %
Giới tính	Nữ	3	10,8
	Nam	25	89,2
Nhóm tuổi	18-39 tuổi	3	10,7
	40-60 tuổi	16	57,1
	Trên 60 tuổi	9	32,2
Tiền sử ĐTĐ của gia đình	Có	7	25,0
	Không	21	75
Chỉ định ghép gan	Xơ gan mất bù	6	21,4
	Suy gan cấp	10	35,7
	Ung thư biểu mô tế bào gan	12	42,9

Nhận xét: Thống kê cho thấy, nam giới chiếm 89,2%, bệnh nhân trên 60 tuổi chiếm 32,2%. Số bệnh nhân có người thân mắc đái tháo đường chiếm 25%. Bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào gan được chỉ định ghép gan có tỉ lệ cao nhất với 42,9%. Các trường hợp NODAT được chẩn đoán trong vòng 1 năm sau ghép chiếm 89,2%.

Bảng 2. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của nhóm BN NODAT

Đặc điểm	Kết quả
Chỉ số BMI (kg/m²), n (%)	
18,5 ≤ BMI < 22,9	14 (50)
23 ≤ BMI ≤ 25	5 (17,8)
BMI > 25	9 (32,2)
Điểm Child-Pugh, n (%)	
Child A	9 (32,2)
Child B	6 (21,4)
Child C	13 (46,6)
Điểm MELD, n (%)	
MELD score < 15	8 (28,5)
15 ≤ MELD score ≤ 34	16 (57,1)
MELD score > 35	4 (14,4)
Số kháng nguyên HLA khác nhau giữa người hiến và người nhận, n (%)	
≤ 3 kháng nguyên	8 (28,5)
4 ≤ kháng nguyên ≤ 5	17 (60,7)
≥ 6 kháng nguyên	3 (10,8)
Glucose, mmol/l ($\bar{X} \pm SD$)	8,17 ± 2,10
HbA1c, %, ($\bar{X} \pm SD$)	6,52 ± 0,78
GOT, u/l, ($\bar{X} \pm SD$)	143,54 ± 156,21
GPT, u/l, ($\bar{X} \pm SD$)	107,92 ± 147,56
Prothrombin, %, ($\bar{X} \pm SD$)	57,64 ± 31,63
Tiểu cầu, G/l ($\bar{X} \pm SD$)	120,5 ± 78,40

Nhận xét: Trong thời gian theo dõi trung bình 19,1 tháng nghiên cứu đã ghi nhận, tỉ lệ thừa cân béo phì trước ghép không cao, đa số bệnh nhân có chỉ số BMI trước ghép trong giới hạn từ 18,5-22,9kg/m² chiếm đa số ở mức 50%, Child C chiếm 46,6%. MELD score > 35 chỉ ghi nhận ở 4 bệnh nhân, chiếm 14,4%. Số kháng nguyên HLA khác nhau giữa người hiến - người nhận phần lớn là dưới 6 kháng nguyên với 89,2%. Glucose máu và HbA1c trung bình ở thời điểm phát hiện NODAT lần lượt là 8,17mmol/l và 6,52%.

Bảng 3. Một số yếu tố liên quan của người nhận và NODAT

Đặc điểm		NODAT (n = 28) n (%)	Không NODAT (n = 94) n (%)	OR (95% CI)	p
Tiền sử ĐTĐ của gia đình	Có	7 (25,0)	18 (19,1)	1,37 (0,5-3,7)	p=0,53
	Không	21 (75,0)	76 (80,9)	1	
Tuổi	≤ 70 tuổi	26 (92,8)	94 (100)	-	p=0,009
	> 70 tuổi	2 (7,2)	0 (0)		
BMI	18,5 ≤ BMI < 22,9	14 (50)	41 (48,8)	-	p=0,34
	23 ≤ BMI ≤ 25	5 (17,8)	25 (29,8)		
	BMI > 25	9 (32,2)	18 (21,4)		

Đặc điểm		NODAT (n = 28) n (%)	Không NODAT (n = 94) n (%)	OR (95% CI)	p
Số kiểu gen HLA # giữa cặp ghép	≤ 3 kiểu gen	8 (28,6)	23 (24,5)	-	p=0,17
	4 ≤ kiểu gen ≤ 5	17 (60,7)	45 (47,9)		
	≥ 6 kiểu gen	3 (10,7)	26 (27,6)		
HbsAg	Âm tính	8 (28,6)	34 (36,2)	0,7 (0,3-1,8)	p=0,46
	Dương tính	20 (71,4)	60 (63,8)	1	
Anti HCV	Âm tính	28 (100)	90 (95,7)	-	p=0,27
	Dương tính	0 (0)	4 (4,3)		
CMV	Âm tính	25 (89,3)	86 (91,5)	1	p=0,72
	Dương tính	3 (10,7)	8 (8,5)	0,77 (0,2-3,2)	

Nhận xét: Kết quả nghiên cứu cho thấy: Tuổi người nhận cao trên 70 tuổi có liên quan đến NODAT với $p=0,009$ ($p<0,05$). Tiền sử ĐTĐ của gia đình, BMI của người nhận gan hoặc tình trạng nhiễm virus viêm gan B, C, virus CMV và số kiểu gen HLA khác nhau giữa cặp ghép khác biệt không có ý nghĩa thống kê giữa 2 nhóm NODAT và không NODAT.

Bảng 4. Một số yếu tố liên quan giữa điều trị và NODAT

Đặc điểm		NODAT (n = 28) n (%)	Không NODAT (n = 94) n (%)	OR (95% CI)	p
Thời gian nằm ICU	< 15 ngày	28 (100)	80 (85,1)	-	p=0,02
	≥ 15 ngày	0 (0)	14 (14,9)		
Lọc máu	Có	3 (10,7)	8 (8,5)	1,3 (0,3-5,3)	p=0,72
	Không	25 (89,3)	86 (91,5)	1	
Thay huyết tương	Có	7 (25)	23 (24,5)	1,02 (0,4-2,7)	p=0,95
	Không	21 (75)	71 (75,5)	1	
Pulse steroid	Có	3 (10,7)	16 (17)	0,58 (0,1-2,2)	p=0,42
	Không	25 (89,3)	78 (83)	1	
Nồng độ đáy tacrolimus ở tháng thứ 1 (ng/ml)		10,16 ± 3,21	10,14 ± 3,83		p=0,83

Nhận xét: Kết quả cho thấy lọc máu, thay huyết tương, điều trị pulse steroid và nồng độ đáy tacrolimus (tháng thứ nhất) không phải là yếu tố nguy cơ gây NODAT trong nghiên cứu. Tuy nhiên, thời gian nằm ICU kéo dài trên 15 ngày là yếu tố nguy cơ gây NODAT với $p=0,02$.

Bảng 5. Một số yếu tố liên quan của người hiến và NODAT

Đặc điểm		NODAT (n = 28) n (%)	Không NODAT (n = 94) n (%)	OR (95%CI)	p
Giới tính	Nữ	8 (28,6)	23 (24,5)	1,2 (0,5-3,2)	p=0,66
	Nam	20 (71,4)	71 (75,5)	1	

Đặc điểm		NODAT (n = 28) n (%)	Không NODAT (n = 94) n (%)	OR (95%CI)	p
Tuổi	≤ 35	23 (82,1)	60 (63,8)	1	p=0,07
	> 35	5 (17,9)	34 (36,2)	0,4 (0,1-1,1)	
BMI	BMI < 18,5	2 (7,1)	15 (16,0)	-	p=0,58
	18,5 ≤ BMI < 22,9	12 (42,8)	43 (45,7)		
	23 ≤ BMI ≤ 25	10 (37,7)	26 (27,6)		
	BMI > 25	4 (14,4)	10 (10,7)		
Độ nhiễm mỡ gan trên MRI	< 10%	27 (96,4)	89 (94,7)	-	p=0,7
	10-20%	1 (3,6)	5 (5,3)		
	> 20%	0 (0)	0 (0)		

Nhận xét: Các yếu tố của người hiến như tuổi, giới tính, độ nhiễm mỡ gan trên MRI không có sự liên quan đến nguy cơ mắc NODAT sau ghép gan.

4. Bàn luận

Đái tháo đường khởi phát sau ghép tạng (NODAT) là một biến chứng chuyển hoá thường gặp sau ghép. NODAT gây tác động bất lợi đến: Sự tồn tại của mảnh ghép, khả năng sống sót của BN và khiến họ phải đối diện với các biến chứng của đái tháo đường. Vì vậy, việc quản lý và điều trị NODAT sau ghép sẽ góp phần làm tăng thời gian cũng như chất lượng cuộc sống của bệnh nhân.

4.1. Tỷ lệ mắc NODAT sau ghép gan

Tỷ lệ NODAT được báo cáo sau khi ghép gan dao động từ 7% đến 30%; sự khác biệt giữa các kết quả nghiên cứu có thể là do sự khác biệt về tiêu chuẩn chẩn đoán, phương pháp thống kê, việc sử dụng thuốc ức chế miễn dịch, thời gian theo dõi và quần thể nghiên cứu [6, 11, 12]. Thời điểm sàng lọc chẩn đoán NODAT cũng rất quan trọng. Hầu như tất cả các BN sẽ bị tăng đường huyết sau phẫu thuật do căng thẳng của cuộc phẫu thuật và việc sử dụng steroid liều cao. Ngoài ra, BN sau ghép có thể bị biến chứng phẫu thuật, nhiễm khuẩn và các bệnh kèm theo khác trong năm đầu tiên, dẫn đến phải nhập viện và bản thân bị "stress" trong thời gian đó [13].

Trong 122 trường hợp được đưa vào nghiên cứu của chúng tôi, chỉ có 28 trường hợp được chẩn đoán

xác định NODAT chiếm 22,9%, các trường hợp được chẩn đoán trong vòng 1 năm sau ghép chiếm 89,2%.

Nghiên cứu của Jong Man Kim và cộng sự cho thấy: NODAT gặp 19,7% người nhận gan với thời gian theo dõi trung bình là 1 năm. Trên thực tế, hầu hết các trường hợp NODAT trong nghiên cứu này (90%) được báo cáo trong vòng 6 tháng sau ghép gan. Một nghiên cứu khác của Wallia dựa trên cơ sở dữ liệu ghép gan tại Mỹ cho thấy: Tỷ lệ mắc NODAT là 26,4% với thời gian theo dõi trung bình khoảng 02 năm và hơn 80% số BN NODAT được chẩn đoán trong năm đầu sau ghép [11].

4.2. Đặc điểm của nhóm bệnh nhân NODAT

Kết quả của nghiên cứu cho thấy, tuổi trung bình của nhóm BN có NODAT trong là 53,9 tuổi, nhỏ nhất là 35 tuổi, lớn nhất là 72 tuổi, đa số là nam giới (89,2%), tỷ lệ BN ung thư biểu mô tế bào gan được ghép chiếm cao nhất là 49,2%.

Nghiên cứu của Qi ling tại Trung Quốc với hơn 10.000 bệnh nhân sau ghép gan trong khoảng thời gian từ năm 2000 đến năm 2013 cho thấy, tuổi trung bình của bệnh nhân là 49,2 tuổi, nam giới chiếm 84%, tỷ lệ ung thư biểu mô tế bào gan được ghép gan là 57,4% [6] kết quả này khá tương đồng với nghiên cứu của chúng tôi.

Một nghiên cứu khác của Jong Man Kim trên 1919 bệnh nhân NODAT sau ghép gan tại Hàn Quốc trong vòng 3 năm từ 2014 đến 2017 cũng đưa ra các chỉ số khá tương đồng như: Tuổi trung bình nhận

gan 54,8 tuổi, tỉ lệ ung thư biểu mô tế bào gan được ghép chiếm 46,4% [5]. Điều này có thể giải thích do các nghiên cứu trên đều được thực hiện tại châu Á nên không có nhiều khác biệt về yếu tố chủng tộc.

4.3. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của nhóm BN NODAT

Trong nghiên cứu của chúng tôi, mức BMI trung bình là $22,83 \pm 2,86 \text{ kg/m}^2$ trong đó 32,2% BN có BMI trước ghép $> 25 \text{ kg/m}^2$. Nghiên cứu của tác giả Abe T tại Nhật Bản với dữ liệu BN sau ghép gan trong 20 năm cũng đưa các số liệu BMI trung bình có giá trị cao hơn với mức $23,4 \pm 2,8 \text{ kg/m}^2$ [7]. Nghiên cứu của Elizabeth tại Mỹ từ năm 1998 đến 2008 cho thấy BMI trung bình rất cao, ở mức $29,2 \pm 5,1 \text{ kg/m}^2$. Như vậy, số liệu BMI trung bình ở BN của chúng tôi thấp hơn, lý giải điều này, có thể do yếu tố chủng tộc và chế độ dinh dưỡng của người Việt Nam.

Thang điểm xơ gan Child Pugh là một công cụ tốt để đo lường mức độ hoạt động của gan, mức độ nghiêm trọng của bệnh gan cũng như là một tiêu chí để xem xét chỉ định ghép gan. Các nghiên cứu kinh điển trước đây đều chỉ ra rằng, xơ gan gây ra tình trạng kháng Insulin, một trong hai bệnh sinh chính của bệnh Đái tháo đường [14]. Theo nghiên cứu của tác giả N. Gulsoy Kirnap thực hiện tại Thổ Nhĩ Kỳ, điểm Child Pugh C chiếm chủ yếu với 53,3% [15]. Nghiên cứu của Jong Man Kim, tỉ lệ bệnh nhân Child-Pugh B và Child-Pugh C gần tương đương (37,4% và 35,5%) [5]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, điểm Child Pugh C chiếm tỉ lệ cao nhất với 46%. Các kết quả này nói lên tình trạng điểm Child-Pugh cao và mức độ nghiêm trọng về bệnh lý gan của các bệnh nhân trước ghép.

Thang điểm bệnh gan giai đoạn cuối (MELD score) có vai trò quan trọng trong việc phân loại BN trong danh sách chờ ghép gan. Đây là một công cụ để ước tính tỉ lệ tử vong của BN và xác định thời điểm phù hợp để ghép. Tại Mỹ, MELD score trung bình để ghép gan là 22 điểm nhưng thay đổi tùy vùng [12]. Trong nghiên cứu của Gulsoy Kirnap N, MELD score trung bình ở nhóm BN ghép gan có NODAT là $15,5 \pm 4$ điểm. Tác giả Jong Man Kim, MELD score trung bình $17,7 \pm 9,3$ điểm. Kết quả

thống kê của chúng tôi cho thấy: MELD score trung bình $22,71 \pm 10,97$ điểm.

Chỉ số glucose máu trung bình trong nghiên cứu của tác giả Elizabeth là $8,2 \pm 2,8 \text{ mmol/l}$, HbA1c trung bình $6,3 \pm 1,3\%$ [3]. Con số này khá tương đồng với kết quả của chúng tôi: Giá trị glucose và HbA1c trung bình tương ứng là $8,17 \pm 2,10 \text{ mmol/l}$ và $6,52 \pm 0,78\%$. Điều này phản ánh, NODAT đã được quan tâm và chẩn đoán từ khá sớm do BN được kiểm tra thường xuyên theo quy trình sau ghép gan nên các giá trị glucose huyết và HbA1c đều ở mức cao không nhiều.

4.4. Một số yếu tố liên quan đến tăng nguy cơ mắc NODAT sau ghép gan

Trên thế giới, các nghiên cứu trước đây có đề cập đến một số yếu tố nguy cơ của NODAT đối với bệnh nhân ghép gan bao gồm: tuổi người nhận cao, BMI cao, tiền sử gia đình có ĐTĐ, nhiễm HCV, CMV, thời gian nằm ICU > 15 ngày, liệu pháp ức chế miễn dịch, các nguy cơ của người hiến (tuổi > 60 , nhiễm mỡ gan).

Một số nghiên cứu chỉ ra rằng, nguy cơ phát triển NODAT tăng lên đối với bệnh nhân trên 40 tuổi [7]. Theo nghiên cứu của tác giả Kim, tuổi của người nhận tăng lên là một yếu tố nguy cơ độc lập đối với NODAT ở bệnh nhân sau ghép gan [5]. Trong nghiên cứu của tác giả Hung Tien Kuo tại Mỹ với hơn 15000 bệnh nhân nhận tạng trong 4 năm từ 2004-2008, tuổi người nhận trên 50 là một yếu tố thúc đẩy NODAT [16]. Kết quả từ nghiên cứu của chúng tôi, cho thấy tuổi cao trên 70 là yếu tố nguy cơ của NODAT với $p=0,009$ có ý nghĩa thống kê.

Chỉ số BMI cao được chứng minh là một yếu tố có thể dẫn đến NODAT [6, 7, 11]. Nghiên cứu Kim cho thấy béo phì (BMI của người nhận $\geq 30 \text{ kg/m}^2$) là một yếu tố nguy cơ độc lập gây NODAT ở bệnh nhân ghép gan [5]. Tuy nhiên, hiệu quả dự đoán của BMI ở người nhận nên được giải thích một cách thận trọng, do cổ trướng mức độ nặng cũng góp phần làm cho chỉ số BMI cao ở một số BN. Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy: BMI thấp hơn các nghiên cứu trên thế giới, sự khác biệt này có thể do đặc điểm về chủng tộc và kết quả phân tích cũng chỉ ra: BMI của

người nhận không phải là yếu tố nguy cơ của NODAT.

Nhiều nghiên cứu cũng đã báo cáo, viêm gan virus là một yếu tố nguy cơ độc lập của NODAT đặc biệt là nhiễm HCV [6, 11, 15]. HCV gây rối loạn chức năng tế bào đảo tụy gây dị thường chuyển hoá glucose và kháng insulin liên quan đến rối loạn chức năng gan. Trong nghiên cứu của Gulsoy N tại Thổ Nhĩ Kỳ, nhiễm HCV trước ghép được coi là một yếu tố nguy cơ gây NODAT [15]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, nhiễm HCV được chỉ ra là không có liên quan với NODAT. Lý giải: Tỷ lệ mắc HCV trong nghiên cứu rất thấp, 0% ở bệnh nhân NODAT và 3,3% ở bệnh nhân không có NODAT. Điều này càng khẳng định, HCV không là nguyên nhân chủ yếu cho ghép gan tại Việt Nam. Hiện tỷ lệ mắc viêm gan C ở Việt Nam thấp hơn so với các nước khác [1], dẫn đến tỷ lệ các BN được chỉ định ghép gan do HCV không cao.

Nhiễm CMV là một yếu tố dự báo mạnh mẽ của NODAT và có liên quan đến nguy cơ mắc NODAT, thậm chí tăng đến gấp 4 lần theo báo cáo của Qi Ling [6]. Giả thuyết được đưa ra là do có sự lây nhiễm virus trực tiếp vào tế bào beta tụy và phản ứng gián tiếp qua trung gian miễn dịch. Tuy nhiên, nhiễm CMV chỉ có thể giải thích trong một số trường hợp chứ không phải tất cả các ca NODAT vì tỷ lệ mắc CMV khá thấp, trong báo cáo của Qi Ling, tỷ lệ mắc CMV trong nhóm NODAT chỉ chiếm 4,8% [6], còn thống kê của chúng tôi cho thấy tỷ lệ này chỉ chiếm 10,7%.

Giới tính, tuổi và độ nhiễm mỡ gan của người hiến cũng được báo cáo trong một số nghiên cứu là yếu tố nguy cơ gây NODAT nhưng không nhiều [6, 11, 15]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, yếu tố giới tính và tuổi người hiến không là nguy cơ của NODAT, kết quả này tương tự tác giả Kim và Elisabeth [3, 5]. Nghiên cứu của Qi Ling cho thấy, giới tính người hiến là nam được coi là một yếu tố nguy cơ của NODAT [6]. Tác giả cho rằng: Nam giới có độ thanh thải tacrolimus chậm hơn, ngoài ra ở gan nam giới, hoạt động của Cytochrom P450 3A4 thấp hơn ở gan nam giới dễ dẫn đến sự bất thường trong chuyển hoá glucose. Tuy nhiên, kết quả cần được kiểm chứng do tỷ lệ giới tính bất bình đẳng tại các nước châu Á, nam nhiều hơn nữ.

Thời gian nằm ICU dài trên 15 ngày được ghi nhận là một yếu tố nguy cơ của NODAT với $p=0,02$ và tương tự nghiên cứu của Qi Ling [6]. Sau ghép gan, BN có thể phải đối mặt với một loạt biến chứng như: Thải ghép, nhiễm khuẩn huyết, nhiễm khuẩn tiết niệu, hô hấp, nhiễm khuẩn đường mật, suy thận, nhiễm nấm và nhiễm virus. Việc nằm hồi sức dài ngày đồng nghĩa với việc bệnh nhân có nhiều biến chứng sau phẫu thuật, có thể phải dùng liều pulse steroid để điều trị thải ghép cấp hoặc phải điều trị nhiễm vi khuẩn, virus hoặc nấm. Tình trạng stress nặng sau phẫu thuật cũng như trong quá trình nằm ICU cũng có thể là một yếu tố làm tăng đường máu do tác động chuyển hoá như tăng cortisol, catecholamine, hormone tuyến giáp và chính bản thân glucose.

Khi NODAT phát triển trong giai đoạn đầu sau ghép gan, việc đánh giá kịp thời các yếu tố rủi ro sẽ giúp cho việc quản lý NODAT một cách chặt chẽ và hiệu quả. Điều chỉnh lối sống, sử dụng các thuốc ức chế miễn dịch phù hợp, điều trị dự phòng CMV có thể là những chiến lược hiệu quả để phòng ngừa NODAT [7]. Nghiên cứu của chúng tôi dù đã đánh giá được một vài yếu tố nguy cơ của NODAT tuy nhiên nghiên cứu còn một số hạn chế như: cỡ mẫu chưa đủ lớn, số lượng BN chỉ giới hạn trong một trung tâm đơn lẻ, thời gian theo dõi chưa đủ dài nên không phân biệt được NODAT tạm thời hay bền vững.

5. Kết luận

Nghiên cứu qua 122 trường hợp được ghép gan từ người hiến sống không mắc ĐTĐ trước ghép, tỷ lệ mắc NODAT sau ghép gan gấp 22,9%. Phân tích với các biến đưa vào nghiên cứu cho kết quả: Tuổi cao trên 70, thời gian bệnh nhân nằm ICU sau phẫu thuật kéo dài là những yếu tố làm tăng nguy cơ mắc NODAT. Cần có thêm các nghiên cứu dài hạn hơn với số lượng BN lớn hơn để đánh giá các yếu tố nguy cơ của NODAT góp phần trong công tác sàng lọc, theo dõi cũng như điều trị đái tháo đường sau ghép nhằm nâng cao chất lượng cuộc sống của bệnh nhân nhận tạng.

Tài liệu tham khảo

1. Nguyễn Tiến Quyết, Nguyễn Quang Nghĩa (2013) *Ghép gan người lớn*. Nhà Xuất bản Y học.
2. Hackl C, Schmidt KM, Süsal C, Döhler B, Zidek M, Schlitt HJ (2018) *Split liver transplantation: Current developments*. World Journal of Gastroenterology 24(47): 5312-5321.
3. Soin AS, Chaudhary RJ, Pahari H, Pomfret EA (2019) *A worldwide survey of live liver donor selection policies at 24 centers with a combined experience of 19 009 adult living donor liver transplants*. Transplantation 103(2): 39-47.
4. Davidson J, Wilkinson A, Dantal J et al (2003) *New-onset diabetes after transplantation: 2003 International consensus guidelines*. Proceedings of an international expert panel meeting. Barcelona, Spain, Transplantation 75(10): 3-24.
5. Man Kim J, Hwang S, Lee KW et al (2020) *New-onset diabetes after adult liver transplantation in the Korean Organ Transplantation Registry (KOTRY) study*. Hepatobiliary Surg Nutr 9(4): 425-439.
6. Ling Q, Xu X, Xie H et al (2016) *New-onset diabetes after liver transplantation: A national report from China Liver Transplant Registry*. Liver Int 36(5): 705-712.
7. Abe T, Onoe T, Tahara H et al (2014) *Risk factors for development of new-onset diabetes mellitus and progressive impairment of glucose metabolism after living-donor liver transplantation*. Transplant Proc 46(3):865-869.
8. Kasiske BL, Snyder JJ, Gilbertson D, Matas AJ (2003) *Diabetes mellitus after kidney transplantation in the united states*. American Journal of Transplantation 3(2): 178-185.
9. Li DW, Lu TF, Hua XW et al (2015) *Risk factors for new onset diabetes mellitus after liver transplantation: A meta-analysis*. World J Gastroenterol 21(20): 6329-6340.
10. American Diabetes Association (2022) *Standards of medical care in diabetes 2022 abridged for primary care providers*. Clinical Diabetes 40(1): 10-38.
11. Wallia A, Illuri V, Molitch ME (2016) *Diabetes care after transplant: Definitions, risk factors, and clinical management*. Med Clin North Am 100(3): 535-550.
12. Carey EJ, Aqel BA, Byrne TJ et al (2012) *Pretransplant fasting glucose predicts new-onset diabetes after liver transplantation*. Journal of Transplantation 2012: 614781.
13. Sgourakis G, Radtke A, Fouzas I et al (2023) *Corticosteroid-free immunosuppression in liver transplantation: A meta-analysis and meta-regression of outcomes*. In: Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE): Quality-Assessed Reviews [Internet]. Centre for Reviews and Dissemination (UK); 2009. Accessed. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK77843/>
14. Hyperarts RM (2023) *Hepatobiliary & Pancreatic Surgery - End-stage Liver Disease (ESLD)*. Accessed [https://hpbsurgery.ucsf.edu/conditions-procedures/end-stage-liver-disease-\(esld\).aspx](https://hpbsurgery.ucsf.edu/conditions-procedures/end-stage-liver-disease-(esld).aspx)
15. Gulsoy Kirnap N, Kirnap M, Alshalabi O, Tutuncu NB, Haberal M (2020) *Posttransplant diabetes mellitus incidence and risk factors in adult liver transplantation recipients*. Acta Endocrinol (Buchar) 16(4): 449-453.
16. Kuo HT, Sampaio MS, Ye X, Reddy P, Martin P, Bunnapradist S (2010) *Risk factors for new-onset diabetes mellitus in adult liver transplant recipients, an analysis of the Organ Procurement and Transplant Network/United Network for Organ Sharing database*. Transplantation 89(9): 1134-1140.