

中国器官移植术后糖尿病诊疗指南（2016版）

中华医学会器官移植学分会 中国医师协会器官移植医师分会

【摘要】 实体器官移植术后新发糖尿病(NODAT)增加移植物相关并发症的风险,如排斥反应、移植物功能减退或丧失以及感染,最终影响受者的长期生存。此外,NODAT也是导致移植后心血管并发症的主要原因。本指南组织国内器官移植和糖尿病专家在总结器官移植后血糖异常国内外最新进展的基础上,参考《器官移植术后糖尿病临床诊疗指南(2010版)》并结合我国的临床实践,提出相关的诊疗建议。内容包括NODAT的流行病学、危险因素和发病机制、移植术前筛查和预防措施、术后筛查和治疗策略等。本指南提出早期保护胰腺分泌功能是重要的防治理念,有利于提高NODAT的预防和治疗质量,改善器官移植受者的预后。

【关键词】 器官移植;糖尿病;诊断;治疗;指南

【中图分类号】 R617, R587.1 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1674-7445 (2016) 06-0001-10

1 前言

血糖异常是实体器官移植后常见的并发症。器官移植受者接受免疫抑制剂与移植后新发糖尿病(new onset diabetes after transplantation, NODAT)直接相关。现已明确,NODAT能增加移植物相关并发症的风险,如排斥反应、移植物功能减退或丧失以及感染^[1-2],最终影响受者的长期生存^[3]。此外,NODAT也是导致移植后心血管并发症的主要原因^[4-5]。为了引起我国移植领域临床工作者对这一问题的重视,并规范其诊断和治疗,中华医学会器官移植学分会和中国医师协会器官移植医师分会组织器官移植专家、糖尿病专家在总结器官移植后血糖异常国内外最新进展的基础上,参考《器官移植术后糖尿病临床诊疗指南(2010版)》并结合我国的临床实践,提出相关的诊疗建议。

本指南中所涉及的诊断和治疗策略绝大部分有循证医学证据支持。根据循证医学证据的质量等级标准分为:1级为多个随机对照试验的系统综述,2级为单个随机对照试验,3级为单个队列试验或病例对照试验;4级为多个非试验性研究、专家意见、描述性研究。本指南中的推荐意见的推荐等级分为:A级为高质量循证医学证据支持;B级为中

等质量循证医学证据支持;C级为低质量循证医学证据支持,或该治疗的不良反应大于其疗效。D级为中等质量循证医学证据反对;E级为高质量循证医学证据反对。

2 流行病学

移植后数周内血糖升高非常普遍。美国梅奥医学中心报告的数据显示,肾移植后床旁随机血糖>11.2 mmol/L的发生率为87%^[6]。并非所有术后高血糖的移植受者最终都会转化为NODAT。目前文献报道的肾移植后NODAT发生率为2%~50%。不同研究报道的发生率存在较大差异,这是由于各研究采取的筛查、诊断标准、观察时间以及术后免疫抑制剂方案不同所导致。美国肾脏数据系统(United States Renal Data System, USRDS)2013年报告的成人肾移植后36个月NODAT发生率为41%^[7]。

NODAT在肾移植后早期即可发生,通常发生于术后3~6个月。有研究显示,NODAT的平均诊断时间为4.3个月^[8]。美国一项纳入640例肾移植受者的队列研究显示,NODAT的1年累积发生率为31.4%,而大部分发生于6个月内(总体发生率26.4%),随访5年后累积发生率为46.3%^[9]。

有研究发现移植 1 年后的年发生率下降至 4% ~ 6% (图 1)^[10]。一些研究还发现,随着随访时间的延长,移植后 NODAT 的发生率呈下降趋势,部分 NODAT 患者甚至能逆转病情^[11-12],这可能与胰岛 β 细胞功能恢复有关^[13]。在心脏、肝脏和肺移植受者中,NODAT 的发病情况也具有相似的特点^[14-16]。

在统计 NODAT 发生率数据中,人们发现了一个重要混杂因素——许多患者在移植前已出现血糖异常。有研究针对等待肾移植患者行口服葡萄糖耐量试验 (oral glucose tolerance test, OGTT),结果显示 37.1% 存在血糖异常 [空腹血糖受损 (impaired fasting glucose, IGT) 或糖耐量减低 (impaired glucose tolerance, IFG)], 8.1% 存在糖尿病。研究还发现如果单纯筛查空腹血糖 (fasting plasma glucose, FPG) 则仅能发现其中 22% 的糖尿病患者^[17]。由此提示,对等待移植的患者有必要采取合理的筛查措施以及时发现血糖异常^[18]。

推荐 1: 移植后早期 (1 个月内) 血糖异常是普遍现象。其中一部分最终发展成移植后新发糖尿病 (NODAT), 术后 1 年内是发病高峰期, 1 年后发生率显著下降 (1B)。

推荐 2: 器官移植前等待期患者,尤其是终末期肾病患者,常合并血糖异常甚至糖尿病 (1B)。

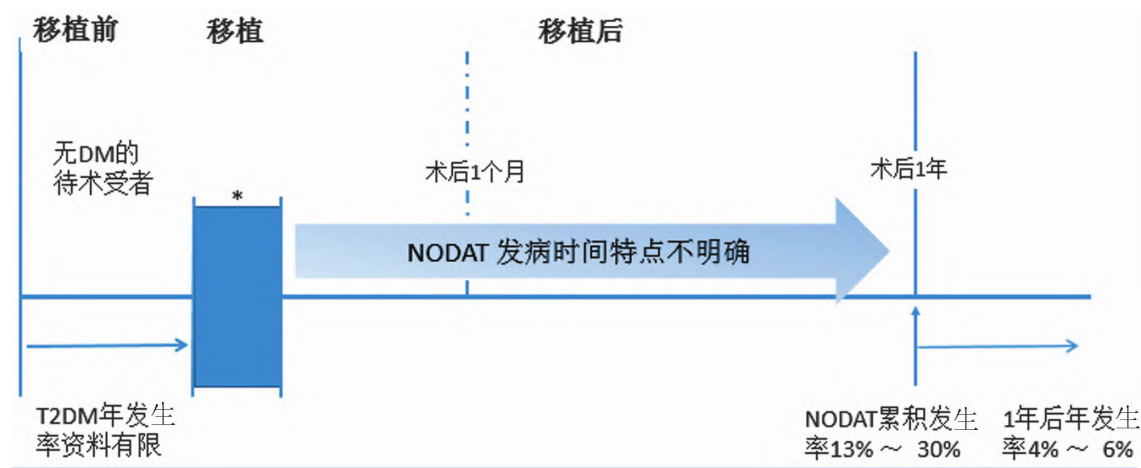
3 定义和诊断标准

血糖升高是器官移植后的普遍并发症^[7]。手

术后早期病情不稳、抗排斥治疗、感染以及其他危险因素的共存是造成血糖普遍升高的原因。这一时期的血糖异常不能作为移植后糖尿病的诊断依据。一部分患者在暂时血糖升高后,最终能恢复正常。

人们曾使用移植后糖尿病 (post transplantation diabetes mellitus, PTDM) 来描述,但缺乏规范的诊断标准^[19]。2003 年国际专家组颁布指南,提出 NODAT 的概念,并沿用世界卫生组织 (World Health Organization, WHO) 和美国糖尿病协会 (American Diabetes Association, ADA) 的标准进行规范化诊断^[20]。近 10 余年来,NODAT 是使用最广泛的诊断名称。NODAT 与普通人群中的 2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 在发病机制、诊断和治疗中存在一定的交叉。此外,很大一部分器官移植受者在接受移植手术前已经存在血糖异常,但由于筛查不充分而未能诊断,故强调“新发”可能会低估实际发病情况。因此,2013 年国际专家小组会议提倡重新使用 PTDM 的诊断,以弱化发病时间,从而强调重视糖尿病本身的监测与管理,但截至目前,更新版的指南尚未发表^[21]。因此,本指南仍然沿用 NODAT 的概念。

另一部分受者血糖高于正常,但未达 NODAT 的诊断标准,则称为糖尿病前期病变 (prediabetes),包括空腹血糖异常 (impaired fasting glucose, IFG) 和糖耐量异常 (impaired glucose tolerance, IGT)。



注: DM 为糖尿病, T2DM 为 2 型糖尿病, 约 66% 术前无 DM 的患者出院时存在血糖升高或需要胰岛素治疗。本图引自 Chakkeria HA, Weil EJ, Pham PT, et al. Can new-onset diabetes after kidney transplant be prevented? [J]. Diabetes Care, 2013, 36 (5): 1406-1412

图 1 NODAT 发病的时间特点

Figure 1 Time characteristics of the occurrence of NODAT

目前认为, 正式诊断 NODAT 应在患者病情稳定, 即服用维持剂量免疫抑制剂、移植物功能稳定且不存在感染等并发症时作出。诊断主要基于空腹血糖 (fasting plasma glucose, FPG)、随机血糖 (random plasma glucose, RPG)、口服葡萄糖耐量试验 (oral glucose tolerance test, OGTT) 2 h 血糖 (2-h plasma glucose, 2HPG) 和糖化血红蛋白 (HbA1c) 的检测值而作出。详见表 1^[21]。

推荐 3: NODAT 的诊断适用于移植前糖代谢正常或处于糖尿病前期病变, 移植后进入稳定期后血糖持续异常, 且符合糖尿病诊断标准的器官移植受者 (2C)。

推荐 4: NODAT 的诊断标准沿用 ADA 对于一般人群的糖尿病诊断标准 (表 1) (1A)。

4 危险因素和发病机制

4.1 危险因素

不同实体器官移植受者发生 NODAT 的危险因素类似, 包括移植相关和非移植相关两大类^[22]。非移植相关的危险因素包括男性、年龄、种族、肥胖、基因易感性或糖尿病家族史、代谢综合征、移植前 IGT 或 IFG、炎症标志物升高、成人多囊肾、间质性肾炎。移植相关性因素包括使用糖皮质激素、钙神经蛋白抑制剂 (calcineurin inhibitor, CNI), 病毒感染、移植后体质量增加。

4.2 发病机制

胰岛素敏感性和胰岛素分泌功能的平衡是维持正常血糖水平的关键。NODAT 与 T2DM 的发病机制有相似性, 即同时出现外周胰岛素抵抗增加、胰岛素分泌功能损害 (图 2)。应用免疫抑制剂是 NODAT 发病的重要相关性因素。此外, 多项研究显示, 肾移植受者术后胰岛素敏感性可改善, 而胰岛素的分泌能力仍受损, 因此提示胰岛 β 细胞功能衰竭可能是 NODAT 发病的更为关键因素^[23-25]。早期使用胰岛素保护 β 细胞功能有助于降低 NODAT 的发病, 也为此提供了新的证据^[26]。

4.2.1 免疫抑制剂的作用 CNI 是移植术后普遍应用的免疫抑制剂, 主要包括他克莫司 (tacrolimus, FK506) 和环孢素 (cyclosporin A, CsA)^[10]。由于钙调磷酸酶/活化 T 细胞核因子 (nuclear factor of activated T cells, NFAT) 通路能调节胰岛 β 细胞的生长和功能^[27], 因此使用 CNI 会不可避免地引起血糖升高, 甚至导致 NODAT。此外, CNI 还具有肾毒性和神经毒性, 能导致高血压和高血脂等代谢障碍。体内和体外研究均已证实这些效应^[28-29], 其中 FK506 的致病效应更强^[30]。

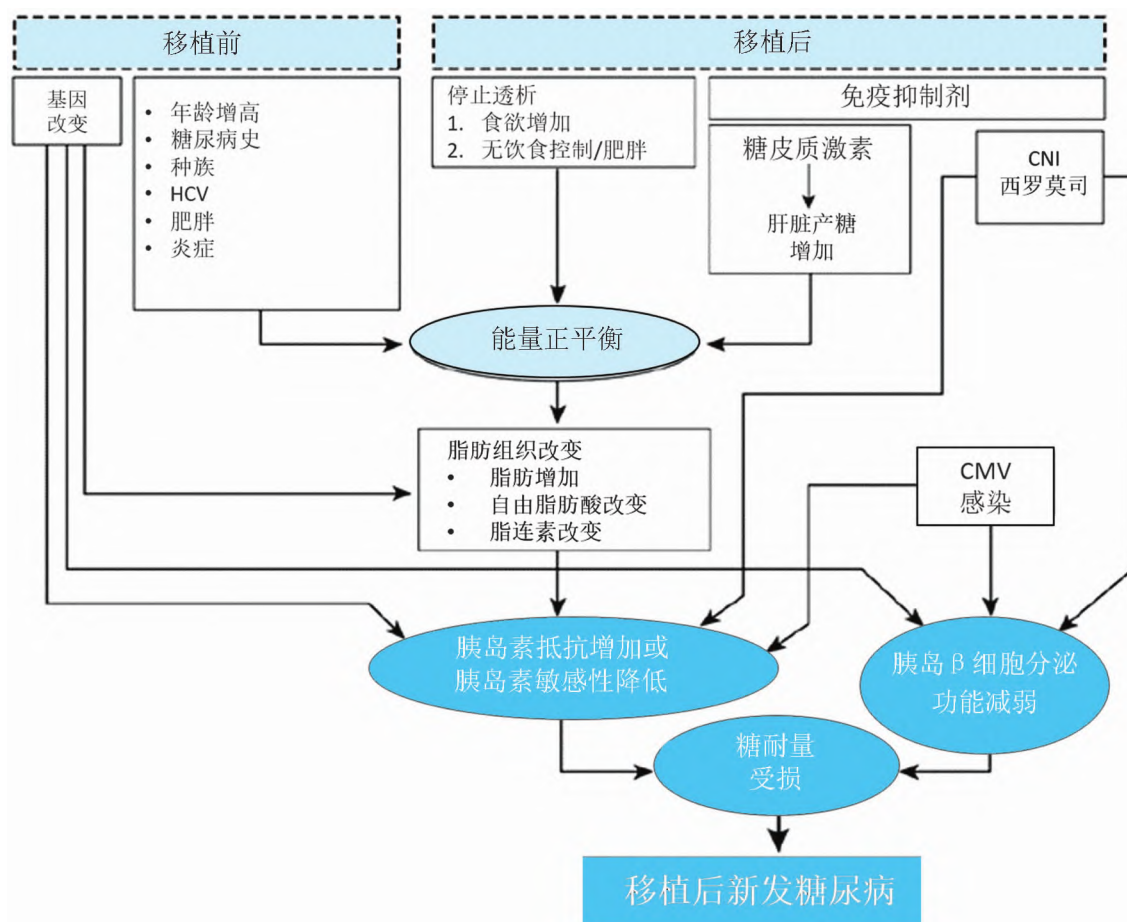
糖皮质激素: 可通过刺激胰高血糖素分泌, 导致肝脏产糖增加, 这一效应具有剂量相关性^[31]。此外, 这类药物也可增加胰岛素抵抗、抑制胰岛素分泌^[32]。剂量进一步增加时, 可诱导胰岛细胞凋

表 1 美国糖尿病协会 (ADA) 2014 年提出的移植后糖尿病和糖尿病前期诊断标准

Table 1 Diagnostic criteria of diabetes after transplantation and prediabetes by American Diabetes Association (ADA) in 2014

诊 断	ADA 标准*
糖尿病 (DM)	糖尿病症状且 RPG ≥ 11.1 mmol/L (200 mg/dl) 或 FPG ≥ 7.0 mmol/L (126 mg/dl) 或 OGTT 2HPG ≥ 11.1 mmol/L (200 mg/dl) 或 HbA1c $\geq 6.5\%$
糖尿病前期病变 (prediabetes)	
空腹血糖异常 (IFG)	FPG 5.6 ~ 6.9 mmol/L (100 ~ 126 mg/dl)
糖耐量异常 (IGT)	FPG 6.1 ~ 7.0 mmol/L 且 2HPG 7.8 ~ 11.0 mmol/L
高危患者	HbA1c 5.7% ~ 6.4%
正常糖耐量	FPG < 5.6 mmol/L (100 mg/dl) 且 2HPG < 7.8 mmol/L (140 mg/dl) 且 HbA1c < 5.7%

注: RPG 为随机血糖; FPG 为空腹血糖; 2HPG 为 OGTT 2 h 血糖; HbA1c 为糖化血红蛋白。* 血糖异常次日必须复查静脉血糖以确认诊断, 任何情况下都必须排除明确的急性代谢异常导致的高血糖。糖尿病症状包括多尿、多饮和不明原因的体质量降低。RPG 定义为日间任何时间的血糖, 不考虑与进食的关系。空腹定义为至少 8 h 内无热量摄入。口服糖耐量试验使用 75 g 无水葡萄糖水溶液后口服进行



注: HCV 为丙型肝炎病毒; CMV 为巨细胞病毒; CNI 为钙神经蛋白抑制剂。本图引自 Chakkeria HA, Weil EJ, Pham PT, et al. Can new-onset diabetes after kidney transplant be prevented? [J]. Diabetes Care, 2013, 36 (5): 1406-1412

图2 NODAT 发病机制示意图

Figure 2 The schematic diagram of pathogenesis of NDDAT

亡^[33]。

其他免疫抑制剂: 如霉酚酸 (mycophenolic acid, MPA)^[34]、硫唑嘌呤 (azathioprine, AZA) 等的致病作用相对较低, 但联合用药可能提高发病风险^[4]。

4.2.2 血糖负荷增加 高血糖本身是 β 细胞的应激因子。体外研究显示, 高血糖可通过氧化应激反应抑制胰岛素分泌, 并导致 β 细胞凋亡^[35]。围手术期应激和麻醉相关的儿茶酚胺和炎症因子能拮抗胰岛素的作用, 导致血糖升高。此外常见的不健康饮食习惯, 如大量摄入快速吸收的碳水化合物和饱和脂肪酸以及围手术期缺乏运动均是导致血糖升高、并发展成 NODAT 的因素^[36]。

4.2.3 疾病状态的影响 胰岛素可通过肾脏清除, 因此终末期肾病 (end-stage renal disease, ESRD) 患者的胰岛素清除减慢^[37], 而同时这些患者的胰岛素抵抗增加, 因而血糖维持相对平衡状态^[34]。

移植后肾功能恢复, 胰岛素清除加快, 而胰岛素抵抗状态未解除, 因而出现胰岛素不足, 机体对胰岛素的需求增加, 这进一步加重了 β 细胞的应激, 导致分泌功能受损, 血糖升高。高血糖本身也是 β 细胞的应激因子, 进一步加重了 β 细胞损伤。这就产生了一种高血糖-低胰岛素的恶性循环, 可能加速 NODAT 的发生, 影响患者的预后^[38]。

4.2.4 其他危险因素的作用 传统的 T2DM 发病因素均已证实与 NODAT 发病密切相关。与 18~44 岁的患者相比, 移植时年龄 > 45 岁患者的 NODAT 发病风险增加 2.2 倍。非白种人发病风险增加 2 倍。移植前肥胖 [体质量指数 (BMI) > 30 kg/m²] 者发病风险显著升高; 移植后体质量自 60 kg 起每增加 10 kg, NODAT 的发病风险增加 1.4 倍。移植前存在代谢综合征也是 NODAT 的独立危险因素。丙型肝炎病毒 (hepatitis C virus, HCV) 和巨细胞病毒 (cytomegalovirus, CMV) 感染均会增加发病

风险, 分别与胰岛素抵抗增加和胰岛细胞损害相关。移植前积极抗病毒治疗能降低发病风险。多种肾脏疾病如间质性肾炎、常染色体显性多囊肾 (autosomal dominant polycystic kidney disease, ADPKD) 等均证实与 NODAT 风险增加有关。

推荐 5: NODAT 发病的主要机制包括胰岛素敏感性降低和 β 细胞功能衰竭 (1B)。

推荐 6: 多种因素与 NODAT 发病相关, 糖皮质激素、CNI 等免疫抑制剂是重要的致病因素 (1B)。

5 NODAT 对预后的影响

在肾移植中, 大型数据库 USRDS 的分析显示, NODAT 患者病死率和移植肾失功风险增加; 此外, 随访 3 年后急性心肌梗死的风险增加^[7]。国际器官移植大会 (International Conference of the Transplantation Society, ICTS) 数据库随访 10 年的分析显示, NODAT 与心血管疾病风险升高相关。OGTT 血糖每升高 1 mmol/L 可导致全因病死率增加 5%、心血管死亡风险增加 6%、全因移植功能丧失风险增加 3%^[39]。其他器官移植受者的结果类似^[14,16,40]。

推荐 7: NODAT 显著增加器官移植患者病死率以及心血管风险, 并可能导致移植植物功能丧失 (1A)。

6 NODAT 的预防与管理

由于目前尚无证据明确特定的血糖指标与预后的相关性, 最理想的筛查手段仍不能确定。同样, 虽然有多项研究探讨了 NODAT 的预测工具, 但其实际效果仍有待进一步研究确定。

6.1 筛查指标

OGTT: 是诊断 NODAT 的金标准。与普通人群相似, OGTT 较 FPG 更敏感, 也能更有效地发现早期血糖异常 (IFG 或 IGT) 的患者。但由于检查所需的时间、人力和物力较高, 限制了 OGTT 的广泛使用^[21]。

HbA1c: 是普通人群的糖尿病诊断标准。但对移植受者而言, 移植后早期 (3 个月内) 骨髓抑制、肾功能不稳定、促红素和输血等因素均会显著干扰 HbA1c 的诊断效能。HbA1c 取 5.7% ~ 6.4% 为阈值时, 其阴性预测值均在 93% 以上, 但其阳性预测值并不理想。因此 HbA1c 是用于后 2 ~ 3 个

月后病情稳定患者的良好筛查工具, 但不能用于确诊 NODAT^[41]。

FPG: 用于移植受者的筛查可能低估实际血糖异常的发生率。这是由于糖皮质激素的应用多在上午, 其致高血糖效应在给药后 7 ~ 8 h 达到高峰。有研究显示, 在肾移植受者术后 6 周内接受含糖皮质激素类药物时, 采用 4 pm (16:00) 毛细血管血糖的午后血糖监测 (afternoon glucose monitoring, AGM) 法发现血糖异常的效果优于 OGTT、FPG 以及 HbA1c^[42]。

综上所述, 术后早期采取 AGM, 术后稳定期采用 HbA1c 进行筛查, 再进行 OGTT 以确诊 NODAT 的策略, 有助于减少 OGTT 的使用负担, 并获得良好的诊断敏感性^[42]。

推荐 8: HbA1c 不适用于移植前和移植后早期血糖异常的筛查。移植后稳定期 (2 ~ 3 个月后) 可以进行 HbA1c 筛查, 正常值范围 5.7% ~ 6.4% (1B)。

推荐 9: AGM 用于移植后早期 (6 周内) 的筛查优于 FPG (2B)。

推荐 10: HbA1c、AGM 筛查联合 OGTT 确诊的方式可能是兼具检查效率和诊断效能的理想方法 (2C)。

6.2 移植前筛查和预防措施

所有接受移植的患者均应接受基线状态评估, 包括完整的病史和家族史, 以应对潜在的糖尿病发病和其他心血管代谢疾病的危险因素, 如高血压、血脂异常和吸烟。应定期查 FPG 或 OGTT 以评估血糖代谢状态, 早期发现糖尿病前期病变 IFG 或 IGT, 诊断标准参见表 1。最佳的筛查时机目前尚未确立。另外, 对于肾移植受者, 由于移植前存在病情和治疗措施的干扰, 不适合用 HbA1c 进行筛查^[43]。

高危患者应立即开始生活方式干预。超重患者应至少减重 7%。必要时应咨询营养师以加强干预。食谱结构应以低饱和脂肪酸和胆固醇、高负荷碳水化合物, 以及膳食纤维为主, 这对于合并血脂异常者尤为重要。鼓励患者进行体育锻炼, 以每周至少 150 min 的活动量为宜。对于 HCV 感染的患者, 应积极采取干扰素等药物进行抗病毒治疗并获得持续的抗病毒效果。研究已证实抗 HCV 治疗有助于减少 NODAT 的发生率。合并高血压和高血脂症者, 应采取相应的措施控制, 以减少整体心血管

事件的风险^[43-44]。

应在完善上述综合性术前评估的基础上,根据患者的个体风险特征,进行前瞻性的个体化免疫抑制剂用药方案设计,这样有利于在移植器官安全最大化的基础上,降低 NODAT 的发病风险^[45]。

推荐 11: 器官移植受者在移植前应进行完整的病史调查,以评估 NODAT 的危险因素。应常规开展定期 FPG、OGTT 检查以明确基础血糖状态 (1B)。

推荐 12: 针对危险因素进行积极生活方式改变、药物治疗病毒感染、控制高血压和高血脂等治疗以降低 NODAT 的发病风险 (1B)。

6.3 移植术后筛查

移植后血糖异常以及糖尿病前期状态是 NODAT 发病的强力预测因素。因此建议所有移植受者每周筛查 FPG,具有多种危险因素的高危患者,可选择 OGTT。筛查频率 (FPG 或 OGTT): 在术后 4 周内,建议每周 1 次,包括 HbA1c; 随后 1 年中每 3 个月 1 次; 此后每年筛查 1 次。此外,治疗过程 CNi、哺乳动物雷帕霉素靶蛋白抑制剂 (mammalian target of rapamycin inhibitor, mTORi) 或糖皮质激素治疗启动或剂量显著增加时,也建议开展高血糖筛查^[45-46]。

由于移植术后高血糖普遍存在,建议所有移植受者开展血糖自我监测。移植后早期 4 pm 毛细血管血糖较 FPG 更敏感,是良好的自我监测指标^[13]。

推荐 13: 器官移植术后应常规开展 FPG、HbA1c 筛查,高危患者加做 OGTT。术后筛查频率为每周 1 次,4 周后改为每 3 个月 1 次,1 年后定期复查 (1B)。

推荐 14: 宣教患者,对高危患者及复查发现血糖异常的患者,鼓励开展血糖自我监测 (1B)。

6.4 NODAT 的治疗策略

NODAT 出现后,患者应该常规接受 FPG 和 HbA1c 复查。可将 HbA1c 7.0% ~ 7.5% 作为治疗目标,每 3 个月复查 1 次。为避免低血糖反应,HbA1c 治疗目标不宜 $\leq 6.0\%$ 。贫血或肾功能不全者,应谨慎解读 HbA1c 值。接受非药物治疗、口服降糖或胰岛素治疗者应鼓励进行自我血糖监测。理想的 FPG 为 5.0 ~ 7.2 mmol/L,而睡前血糖为 6.1 ~ 8.3 mmol/L^[20,46]。

NODAT 患者血糖调控变化频繁,对血脂存在

影响,故应每年检测血脂水平,包括低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C) 以及总胆固醇和甘油三酯。此外,患者还应每年接受糖尿病并发症筛查,如视网膜病变、糖尿病肾病和微量白蛋白尿。早期移植后的生活方式改变措施应继续贯彻执行^[20, 43-44]。

6.4.1 免疫抑制剂方案调整 免疫抑制剂的使用是 NODAT 发病中重要的移植相关性调控因子,因此调整免疫抑制剂方案在 NODAT 的防治策略中占据重要地位。这一策略的实施有赖于充分平衡排斥反应和高血糖的风险。

以减少 NODAT 发生为目的的免疫抑制剂调整必须在确保器官移植安全、不增加排斥反应的前提下进行。调整前首先要评估患者的免疫反应风险和 NODAT 风险^[47]。

推荐 15: 调整免疫抑制剂治疗方案的原则是不增加免疫反应风险,保证移植器官安全,如他克莫司减量或停用 (1B)。

推荐 16: 早期糖皮质激素减量或停药可能会降低 NODAT 的发生率 (2C)。

6.4.2 早期胰岛素治疗的作用 在一般人群中,新诊断的 T2DM 患者接受早期胰岛素治疗有利于长期血糖控制,甚至达到病情缓解^[48-49]。在移植受者中研究发现,以血糖 6.1 ~ 6.7 mmol/L 为治疗目标时,早期使用基础胰岛素治疗既可明显降低 NODAT 的发生率和 HbA1c 水平,又不增加症状性低血糖等不良事件的发生率。进一步分析显示,这种效果与治疗组 OGTT 相关的胰岛 β 细胞功能改善有关^[26]。

糖尿病发病机制中胰岛 β 细胞功能衰竭的关键作用以及基础胰岛素的保护作用可能是这些结果背后的关键机制。而常规降糖治疗中的胰岛素促泌剂反而使 β 细胞损伤进一步恶化。因此,器官移植术后早期胰岛素治疗能够预防 NODAT 的发生,且在后期的治疗中仍居重要地位^[13]。

胰岛素治疗的启动时机、治疗强度和持续时间仍有待明确。根据现有的证据,胰岛素作为预防性治疗策略时,以 FPG、4 pm 毛细血管血糖 > 11.1 mmol/L 为启动阈值、术后第 1 周控制平均血糖 < 10 mmol/L 且 HbA1c $< 8\%$ 是安全的^[50]。NODAT 确诊后的长期治疗策略中,胰岛素既可用于急性高血糖 (血糖 > 13.9 mmol/L) 的快速降糖治疗,也可以作为日常单药或联合治疗手段。

推荐 17: 移植后早期积极启动基础胰岛素预防性治疗策略可能降低 NODAT 的发生率。以 FPG、4 pm 毛细血管血糖 >11.1 mmol/L 为启动阈值、术后第 1 周控制平均血糖 <10 mmol/L 且 HbA1c <8% 可能是安全的控制目标 (2C)。

6.4.3 口服降糖药 口服降糖药不仅是稳定期 NODAT 患者控制血糖的重要手段,也可用于预防 NODAT 的发生。降糖药物的临床使用小结参见表 2。药理特性、降糖效果、药物不良反应以及与免疫抑制剂的药物相互作用是口服降糖药选择的主要依据^[13]。

肾功能不全时需要调整剂量的药物包括磺脲类、双胍类、格列奈类、胰高血糖素样肽 (glucagon like peptide, GLP) -1 受体激动剂或二肽基肽酶 (dipeptidyl peptidase, DDP) -4 抑制剂。需监测肝功能者包括磺脲类和噻唑烷二酮

(thiozolidinediones, TZD) 类。应用 TZD 类药物时还需关注心血管和心力衰竭风险。 α -糖苷酶抑制剂相关的频繁腹泻和腹胀可严重影响患者的依从性^[13]。

二甲双胍是理想的口服降糖药,但其对肾功能的影响应予以关注,一般认为估算肾小球滤过率 > 60 ml/min 时可安全使用^[22]。

结合 β 细胞功能衰竭机制和早期保护 β 细胞功能的治疗理念,建议在权衡不良反应的前提下,优先选择安全性良好、兼具 β 细胞保护作用的二甲双胍和 DDP-4 抑制剂; TZD 类和 α -糖苷酶抑制剂也是合理的选择,但前者存在安全性顾虑,而后的胃肠道不良反应严重影响耐受性;促泌剂,尤其是磺脲类药物可加速 β 细胞功能衰竭,建议避免使用^[13]。

表 2 现有降糖药物的临床使用小结

Table 2 Summary of the clinical use of oral glucose-lowering drugs

制 剂	作用机制	优点	缺点	肾功能不全时的剂量
双胍类 (二甲双胍)	减少肝糖输出; 改善胰岛素抵抗	减轻体质量, 不增加低血糖风险; 降低肥胖 2 型糖尿病患者心血管事件和死亡风险; 价廉	胃肠道反应; 肾功能不全时乳酸酸中毒	减量: CKD3a 期 停用: GFR <45 ml/(min · 1.73 m ²)
磺脲类 (格列吡嗪、格列齐特等)	促进胰岛 β 细胞释放胰岛素	可降低 HbA1c 1% ~ 2%	低血糖、体质量增加、肾功能不全时蓄积	减量: CKD3 期 禁用: CKD4 ~ 5 期
噻唑烷二酮类 (罗格列酮、吡格列酮)	增加胰岛素敏感性	经肝脏代谢并不增加血糖风险	液体潴留、增加心力衰竭风险; 增加骨质疏松、骨折、膀胱癌风险	无需调整: CKD1 ~ 3a 期 慎用: CKD3b ~ 5 期
格列奈类 (瑞格列奈 ¹ 、那格列奈 ²)	促进早时相胰岛素分泌	吸收快、起效快、作用时间短、降低餐后血糖、不加速肾衰竭 ¹	低血糖、体质量增加、肾衰竭时剂量调整 ²	无需调整 ¹ : CKD1 ~ 5 期 无需调整 ² : CKD1 ~ 3a 期 减量 ² : CKD3b ~ 4 期 慎用 ² : CKD5 期
GLP-1 受体激动剂 (依克那肽 ³ 、利拉鲁肽 ⁴)	促进胰岛素分泌、减少胰高血糖素产生、增加饱腹感	不增加体质量 (可能降低)、低血糖风险小、降血压	胃肠道反应、胰腺炎影响药物吸收、价格昂贵、肾功能损害、产生抗体	慎用 ³ : eGFR30 ~ 50ml/min 禁用 ³ : eGFR <30ml/min 禁用 ⁴ : eGFR <60ml/min
α 糖苷酶抑制剂 (阿卡波糖)	延缓胃肠道碳水化合物吸收	低血糖事件少、不增加体质量且有减轻趋势	胃肠道反应	禁用: CKD4 ~ 5 期
DDP-4 抑制剂 (西他列汀 ⁵ 、维格列汀 ⁶ 、利格列汀 ⁶ 、沙格列汀 ⁷)	减慢肠促胰岛素失活	不增加体质量	价格昂贵、胰腺炎风险、可能致癌	禁用 ⁵ : eGFR <50ml/min 6 无需调整剂量 7 减量
胰岛素	外源性降糖激素	有效减少微血管和大血管并发症, 无“封顶效应”, 剂型丰富方便个体化治疗	体质量增加、皮下给药、低血糖、可能致癌	常常需要减量

注: GLP-1 为胰高血糖素样肽-1; DDP-4 为二肽基肽酶-4; eGFR 为估算肾小球滤过率; GFR 为肾小球滤过率; CKD 为慢性肾脏疾病; 相同的上标数字为同一药物

推荐 18: 口服降糖药应根据安全性和耐受性进行个体化选择。二甲双胍和 DDP-4 抑制剂可能是理想的首选药物 (1C)。

推荐 19: 避免磺脲类促泌剂的应用可能对保护胰腺分泌功能有益 (1C)。

6.4.4 整体治疗策略 既往指南推荐按“生活方式改变→口服降糖药→胰岛素治疗”的“阶梯化”策略治疗 NODAT^[20]。近年来随着对 β 细胞功能衰竭在发病中作用的进一步认识, 以及早期胰岛功能保护治疗理念的形成, 这一治疗策略已经过时, 不建议采用。移植器官长期存活是移植术后的核心治疗目标, 不可避免要长期使用糖皮质激素和抗排斥药物以防治急性排斥反应, 而胰岛素是这种临床状态下唯一迅速、安全、有效的降糖药物。目前常用的方案是在密切监测的基础上, 积极使用胰岛素泵中长效基础胰岛素+短效胰岛素应对术后早期高血糖; 稳定后逐步转变成胰岛素、口服降糖药、生活方式改变的综合性治疗策略。保护胰岛素分泌功能是实施这一策略的关键考虑要素^[13, 21]。

推荐 20: 保护胰腺分泌功能是 NODAT 治疗的重要策略。移植后早期治疗可以胰岛素为主, 稳定后逐步采用联合胰岛素、口服降糖药和生活方式改变的综合治疗 (1C)。

6.4.5 控制合并症 血脂异常和高血压是 NODAT 的主要合并症, 与心血管风险相关的病死率和并发症密切相关。临床上应根据患者的病情, 制定个体化的调脂、降压目标。降压药物中, 部分他汀类药物对免疫抑制剂代谢有影响, 应谨慎选用。在各种器官移植中, 降压药物均无明显禁忌, 可根据利弊权衡单药或联合治疗。

推荐 21: 应同时积极预防和治疗高脂血症和高血压, 具体措施和治疗目标参见相应的临床指南 (1A)。

7 小 结

NODAT 是器官移植后的重要并发症。血糖管理是移植后早期和远期管理的重要内容。目前对于 NODAT 的发病机制、危险因素、预防以及管理还存在大量的未知因素。最新研究提示早期胰腺分泌功能保护可能是重要的防治理念。未来有赖于更多的基础和临床研究以提供证据, 提高 NODAT 的预防和治疗质量, 改善器官移植受者的预后。

利益声明: 本指南的发布不存在与任何公司、

机构或个人之间的利益冲突

审稿会: 2016 年 5 月 20 日上海

审稿专家 (按汉语拼音字母排序):

敖建华 解放军总医院

蔡 明 解放军第 309 医院

丰贵文 郑州大学附属第一医院

黄赤兵 第三军医大学附属新桥医院

贾晓伟 解放军第 309 医院

林 涛 四川大学华西医院内分泌科

刘 龙 沈阳军区总医院

彭龙开 湘雅大学附属第二医院

石炳毅 解放军第 309 医院

孙煦勇 解放军第 303 医院

谭建明 福州军区总医院

王祥慧 海交通大学附属瑞金医院

薛武军 西安交通大学附属第一医院

袁建林 第四军医大学西京医院

张小东 首都医科大学附属朝阳医院

赵 明 南方大学附属珠江医院

周江桥 武汉大学人民医院

执笔作者: 石炳毅 解放军第 309 医院

参考文献:

- [1] Valderhaug TG, Hjelmæth J, Jenssen T, et al. Early posttransplantation hyperglycemia in kidney transplant recipients is associated with overall long-term graft losses [J]. Transplantation, 2012, 94 (7): 714-720.
- [2] Siraj ES, Abacan C, Chinnappa P, et al. Risk factors and outcomes associated with posttransplant diabetes mellitus in kidney transplant recipients [J]. Transplant Proc, 2010, 42 (5): 1685-1689.
- [3] Cole EH, Johnston O, Rose CL, et al. Impact of acute rejection and new-onset diabetes on long-term transplant graft and patient survival [J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2008, 3 (3): 814-821.
- [4] 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.
- [5] Hjelmæth J, Hartmann A, Leivestad T, et al. The impact of early-diagnosed new-onset post-transplantation diabetes mellitus on survival and major cardiac events [J]. Kidney Int, 2006, 69 (3): 588-595.
- [6] Chakkera HA, Weil EJ, Castro J, et al. Hyperglycemia during the immediate period after kidney transplantation

- [J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2009, 4 (4): 853-859.
- [7] U. S. Renal Data System. USRDS 2013 annual data report: atlas of chronic kidney disease and end-stage renal disease in the United States [M]. Bethesda: National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 2013.
- [8] Cotovio P, Neves M, Rodrigues L, et al. New-onset diabetes after transplantation: assessment of risk factors and clinical outcomes [J]. Transplant Proc, 2013, 45 (3): 1079-1083.
- [9] Bayer ND, Cochetti PT, Anil Kumar MS, et al. Association of metabolic syndrome with development of new-onset diabetes after transplantation [J]. Transplantation, 2010, 90 (8): 861-866.
- [10] Annual Data Report of the US Organ Procurement and Transplantation Network (OPTN) and the Scientific Registry of Transplant Recipients (SRTR). Introduction. [J]. Am J Transplant, 2013, 13 (Suppl 1): 8-10.
- [11] 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 [J]. Transplantation, 2011, 91 (7): 757-764.
- [12] Hornum M, Jørgensen KA, Hansen JM, et al. New-onset diabetes mellitus after kidney transplantation in Denmark [J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2010, 5 (4): 709-716.
- [13] Hecking M, Werzowa J, Haidinger M, et al. Novel views on new-onset diabetes after transplantation: development, prevention and treatment [J]. Nephrol Dial Transplant, 2013, 28 (3): 550-566.
- [14] Lund LH, Edwards LB, Kucheryavaya AY, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: thirty-second official adult heart transplantation report-2015; focus theme: early graft failure [J]. J Heart Lung Transplant, 2015, 34 (10): 1244-1254.
- [15] Abe T, Onoe T, Tahara H, et al. Risk factors for development of new-onset diabetes mellitus and progressive impairment of glucose metabolism after living-donor liver transplantation [J]. Transplant Proc, 2014, 46 (3): 865-869.
- [16] Hackman KL, Snell GI, Bach LA. Prevalence and predictors of diabetes after lung transplantation: a prospective, longitudinal study [J]. Diabetes Care, 2014, 37 (11): 2919-2925.
- [17] Bergrem HA, Valderhaug TG, Hartmann A, et al. Undiagnosed diabetes in kidney transplant candidates: a case-finding strategy [J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2010, 5 (4): 616-622.
- [18] Chakkera HA, Weil EJ, Pham PT, et al. Can new-onset diabetes after kidney transplant be prevented? [J]. Diabetes Care, 2013, 36 (5): 1406-1412.
- [19] 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.
- [20] Davidson JA, Wilkinson A. New-onset diabetes after transplantation 2003 international consensus guidelines: an endocrinologist's view [J]. Diabetes Care, 2004, 27 (3): 805-812.
- [21] Sharif A, Hecking M, de Vries AP, et al. Proceedings from an international consensus meeting on posttransplantation diabetes mellitus: recommendations and future directions [J]. Am J Transplant, 2014, 14 (9): 1992-2000.
- [22] Tufton N, Ahmad S, Rolfe C, et al. New-onset diabetes after renal transplantation [J]. Diabet Med, 2014, 31 (11): 1284-1292.
- [23] Hagen M, Hjelmæsaeth J, Jenssen T, et al. A 6-year prospective study on new onset diabetes mellitus, insulin release and insulin sensitivity in renal transplant recipients [J]. Nephrol Dial Transplant, 2003, 18 (10): 2154-2159.
- [24] Nam JH, Mun J, Kim S, 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.
- [25] Shimizu M, Iino Y, Terashi A. Improvement of insulin sensitivity after renal transplantation measured by a glucose clamp technique [J]. Nihon Ika Daigaku Zasshi, 1998, 65 (1): 50-54.
- [26] Hecking M, Haidinger M, Döller D, et al. Early basal insulin therapy decreases new-onset diabetes after renal transplantation [J]. J Am Soc Nephrol, 2012, 23 (4): 739-749.
- [27] Heit JJ, Apelqvist AA, Gu X, et al. Calcineurin/NFAT signalling regulates pancreatic beta-cell growth and function [J]. Nature, 2006, 443 (7109): 345-349.
- [28] Redmon JB, Olson LK, Armstrong MB, et al. Effects of tacrolimus (FK506) on human insulin gene expression, insulin mRNA levels, and insulin secretion in HIT-T15 cells [J]. J Clin Invest, 1996, 98 (12): 2786-2793.
- [29] 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 [J]. Transplantation, 1993, 55 (1): 186-192.
- [30] Vincenti F, Friman S, Scheuermann E, Rostaing L, et al. Results of an international, randomized trial comparing glucose metabolism disorders and outcome with cyclosporine versus tacrolimus [J]. Am J Transplant, 2007, 7 (6): 1506-1514.
- [31] Huscher D, Thiele K, Gromnica-Ihle E, et al. Dose-related patterns of glucocorticoid-induced side effects [J]. Ann Rheum Dis, 2009, 68 (7): 1119-1124.
- [32] Qi D, Rodrigues B. Glucocorticoids produce whole body insulin resistance with changes in cardiac metabolism [J]. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2007, 292 (3): E654-E667.
- [33] Ullrich S, Berchtold S, Ranta F, et al. Serum- and glucocorticoid-inducible kinase 1 (SGK1) mediates glucocorticoid-induced inhibition of insulin secretion [J]. Diabetes, 2005, 54 (4): 1090-1099.
- [34] Becker B, Kronenberg F, Kielstein JT, et al. Renal insulin resistance syndrome, adiponectin and cardiovascular events in patients with kidney disease: the mild and moderate kidney disease study [J]. J Am Soc Nephrol, 2005, 16 (4): 1091-1098.
- [35] Ortega-Camarillo C, Guzmán-Grenfell AM, García-Macedo R, et al. Hyperglycemia induces apoptosis and p53 mobilization to mitochondria in RINm5F cells [J]. Mol Cell Biochem, 2006, 281 (1/2): 163-171.
- [36] Smiley DD, Umpierrez GE. Perioperative glucose control in the diabetic or nondiabetic patient [J]. South Med J, 2006, 99 (6): 580-589; quiz 590-591.
- [37] Rabkin R, Ryan MP, Duckworth WC. The renal metabolism of insulin [J]. Diabetologia, 1984, 27 (3): 351-357.
- [38] Clement S, Braithwaite SS, Magee MF, et al. Management of diabetes and hyperglycemia in hospitals [J]. Diabetes Care, 2004, 27 (2): 553-591.
- [39] Opelz G, Döhler B. Cardiovascular death in kidney recipients treated with renin-angiotensin system blockers [J]. Transplantation, 2014, 97 (3): 310-315.
- [40] Hackman KL, Bailey MJ, Snell G, et al. Diabetes is a major risk factor for mortality after lung transplantation [J]. Am J Transplant, 2014, 14 (2): 438-445.
- [41] Langsford D, Dwyer K. Dysglycemia after renal transplantation: definition, pathogenesis, outcomes and implications for management [J]. World J Diabetes, 2015, 6 (10): 1132-1151.
- [42] Yates CJ, Fournalos S, Colman PG, et al. Screening for new-onset diabetes after kidney transplantation: limitations of fasting glucose and advantages of afternoon glucose and glycated hemoglobin [J]. Transplantation, 2013, 96 (8): 726-731.
- [43] Wilkinson A, Davidson J, Dotta F, et al. Guidelines for the treatment and management of new-onset diabetes after transplantation [J]. Clin Transplant, 2005, 19 (3): 291-298.
- [44] Pham PT, Pham PM, Pham SV, et al. New onset diabetes after transplantation (NODAT): an overview [J]. Diabetes Metab Syndr Obes, 2011, 4: 175-186.
- [45] Juan Khong M, Ping Chong Ch. Prevention and management of new-onset diabetes mellitus in kidney transplantation [J]. Neth J Med, 2014, 72 (3): 127-134.
- [46] Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients [J]. Am J Transplant, 2009, 9 (Suppl 3): S1-S155.
- [47] Ghisda L, Van Laecke S, Abramowicz MJ, et al. New-onset diabetes after renal transplantation: risk assessment and management [J]. Diabetes Care, 2012, 35 (1): 181-188.
- [48] Li Y, Xu W, Liao Z, et al. Induction of long-term glycemic control in newly diagnosed type 2 diabetic patients is associated with improvement of beta-cell function [J]. Diabetes Care, 2004, 27 (11): 2597-2602.
- [49] Weng J, Li Y, Xu W, et al. Effect of intensive insulin therapy on beta-cell function and glycaemic control in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: a multicentre randomised parallel-group trial [J]. Lancet, 2008, 371 (9626): 1753-1760.
- [50] Jenssen T, Hartmann A. Prevention and management of transplant-associated diabetes [J]. Expert Opin Pharmacother, 2011, 12 (17): 2641-2655.

(收稿日期: 2016-07-10)

(本文编辑: 邬加佳 朱佩玲)