

器官移植后糖尿病研究进展

董芳, 毛军*

同济大学附属东方医院胶州医院内分泌科, 山东 青岛

收稿日期: 2023年12月27日; 录用日期: 2024年1月21日; 发布日期: 2024年1月30日

摘要

移植后糖尿病(PTDM)是器官移植后的常见并发症, 是移植受者生活质量下降、死亡率增加的主要原因。目前对于移植后糖尿病的研究日趋增多, 本文将从引起器官移植后糖尿病的危险因素、并发症及治疗三个方面就最新研究成果进行概述。

关键词

移植后糖尿病, 危险因素, 并发症, 治疗

Research Progress of Diabetes after Organ Transplantation

Fang Dong, Jun Mao*

Department of Endocrinology, Jiaozhou Branch of Shanghai East Hospital, Tongji University, Qingdao Shandong

Received: Dec. 27th, 2023; accepted: Jan. 21st, 2024; published: Jan. 30th, 2024

Abstract

Post-transplant diabetes mellitus (PTDM) is a common complication after organ transplantation. It is the main reason for the decreased quality of life and shorter survival time of transplant recipients. There are a growing number of studies on post-transplant diabetes. This article will summarize the latest research results from three aspects: risk factors, complications and treatment of diabetes after organ transplantation.

Keywords

Diabetes after Transplantation, Risk Factors, Complications, Treatment

*通讯作者。



1. 引言

日渐成熟的器官移植技术使器官移植成为临床治愈患者的重要手段,随之而来的影响患者预后的因素即器官移植后的并发症。所有实体器官移植中,移植后糖尿病(PTDM)的发生率在 2%~53%之间。目前对于移植后糖尿病的研究日趋增多,本文将从危险因素、并发症及治疗三个方面对最新研究进行综述,为早期识别 PTDM 高危患者及治疗提供参考。

2. 危险因素

大量研究表明,年龄、人种、BMI、糖尿病家族史是 PTDM 的危险因素[1],已被大量研究证实,本文不再加以总结,本部分主要针对近年来的新进展进行概述。

2.1. 基因

越来越多的与代谢因子有关的基因被证实与 PTDM 相关[2]。研究发现,CCL2 基因 rs1024611 等位基因可增加 PTDM 的发生风险[3]。对 256 名肝移植患者进行研究,ADIPOQ rs1501299 基因多态性与 PTDM 风险增加有关[4]。此外,STAT4 (rs7574865)、IL-18 (rs1946518) [2]、CYP24A1 A [5]等基因也已证实会使 PTDM 的风险增加。

2.2. 免疫抑制剂的应用

钙调磷酸酶抑制剂(CNIs)通过损害胰岛素的分泌导致高血糖。报告指出,CNIs 与 PTDM 显著相关,且他克莫司比环孢素具有更高的糖尿病潜力。长期使用他克莫司可导致胰岛 β 细胞凋亡,导致糖耐量受损,胰岛分泌功能减低。用环孢素替换他克莫司治疗可显著改善葡萄糖代谢,并在转化后的一年内具有逆转糖尿病的潜力[6]。这提示我们,对于 PTDM 高危人群,可选用环孢素治疗,制定个体化的治疗方案,以降低 PTDM 发生。

2.3. 病毒感染

丙型肝炎病毒(HCV)感染与 PTDM 发生相关。越来越多的证据表明,HCV 与胰岛素抵抗的关联性是导致移植后糖尿病发生的原因[7]。术前 HCV 感染增加了中国肾移植患者术后糖尿病的发生风险,而乙型肝炎病毒(HBV)感染以及 HBV + HCV 合并感染均与 PTDM 无关[8]。研究证实,丙型肝炎病毒通过内质网应激和半胱天冬酶 3 依赖途径诱导胰岛细胞凋亡样死亡,从而起到致高血糖作用。病毒感染作为不可改变的危险因素,可用于识别 PTDM 高危人群,对于已有病毒感染的患者,术后应密切监测血糖变化。

2.4. 低镁血症

血清镁的水平与 PTDM 的相关性目前存在争议。有报道指出,血清镁水平与 PTDM 呈负相关,低镁血症是 PTDM 的独立危险因素[9]。镁水平每增加 0.1 mg/dl, PTDM 发病风险降低 89% [10]。然而韩国一项研究表明,血清镁的水平与 PTDM 发生无关[11]。低镁血症是否会增加 PTDM 的发生风险还需多中心大数据研究进行验证。

2.5. 维生素 D 缺乏、高磷血症

有研究发现, 25(OH)D 缺乏(<10 ng/ml)是 PTDM 的独立危险因素[12]。考虑 25(OH)D 缺乏导致的 PTDM 是胰岛素分泌受损引起的, 然而维生素 D 缺乏导致胰岛素分泌受损的机制尚缺乏研究。Dedindka [13]等人的研究也指出, 维生素 D 缺乏症(<20 ng/ml)和高磷血症(>1.45 mmol/l)是 PTDM 发生的独立危险因素。需要指出的是, 高磷血症与 PTDM 相关性的文献报道数量有限, 对于血清磷水平对血糖的影响及其作用机制还需进一步研究证实。

2.6. 其他

新型抗排斥药白细胞介素 2 受体拮抗剂(IL-2Ra)被广泛应用于器官移植后急性排斥反应, 目前 IL-2Ra 对移植后糖代谢的影响不明[14]。有报道显示使用 IL-2Ra 能降低 PTDM 发生率[14]。还有研究表明其对糖代谢无影响甚至可提高 PTDM 发生率[15]。因此, IL-2Ra 对移植后糖代谢的影响以及通过何种途径发挥作用需进一步研究。此外, 有研究指出, 蛋白尿 > 0.3 g/24h 是 PTDM 的独立危险因素[13]。移植前和移植后蛋白尿升高是否均会对移植后糖代谢产生影响? 蛋白尿是如何应用糖代谢途径? 蛋白尿仅仅是 PTDM 的危险因素吗? 是否也是 2 型糖尿病的危险因素? 上述问题还需要进一步研究解决。

目前大量研究表明多种因素可导致移植后糖尿病, 但是多种因素导致移植后糖尿病的发生机制未明, 为今后的研究提供了思路。同时我们也可根据目前已知的危险因素, 及早筛选高危人群, 在免疫抑制剂的选择上尽可能选择影响较小的药物, 减少移植后糖尿病的发生。

3. 并发症

随着移植存活率的提高, 移植受者对于生活的期望越来越高[16]。而并发症的出现显著影响移植受者的生活质量及远期生存率[17]。来自大型流行病学数据库的证据和单中心研究一致表明, PTDM 与患者的长期生存率受损相关[16]。

3.1. 大血管疾病

研究指出, 肾移植后新发糖尿病可加速动脉硬化[18]。一项单中心队列研究表明, 心血管疾病是肾移植受者死亡的主要原因[19]。Sharif [16]等人的研究却指出, PTDM 与主要心血管事件的风险增加有关, 但在全因死亡率方面没有显著变化。PTDM 通过加速动脉硬化导致的心血管事件的发生, 但心血管疾病的发生是否会影响死亡率还需多中心队列进一步研究。

3.2. 微血管疾病

Miles [20]等在对 40 例 PTDM 患者的前瞻性研究中, 描述了两例出现慢性感觉运动外周神经病变病例, 除了糖尿病外没有发现其他原因。最近的一项纵向研究显示超过 60%的 PTDM 患者患有远端多发神经病[21]。目前对移植后糖尿病的微血管并发症记录较少, 可能与检测不足或大血管并发症相关的死亡率增加有关。

3.3. 移植相关感染

器官移植后常见全身和机会性感染。在 Lv [22]等人的调查中, PTDM 患者因感染而住院的次数和天数均高于非糖尿病患者。Siraj [23]等发现, PTDM 组(52%)出现感染并发症的风险显著高于非 PTDM 组(30%)。

4. 治疗

早期、合理降糖治疗是减少 PTDM 并发症的主要措施。对于 PTDM 的降糖治疗与 2 型糖尿病类似,

但要考虑药物对移植物功能的影响, 因此用药需更加慎重。目前对于降糖药物治疗 PTDM 的研究较少, 新型降糖药物的安全性还有待进一步研究。

最新研究指出, 胰高血糖素样肽-1 (GLP-1)受体激动剂不会影响他克莫司水平和移植结果[24]。在应用度拉鲁肽治疗的移植后糖尿病患者中, 心血管疾病、移植失败或全因死亡率风险没有增加[25]。对 DPP-IV 抑制剂的研究显示, 在 2 型糖尿病移植后患者中, 应用吉格列汀对肾功能和肝酶没有显著影响[26]。SGLT-2 抑制剂在 PTDM 患者中无充分的疗效和安全性证据。对于糖尿病后接受肾移植的患者, 应用恩格列净对肾小球滤过率无明显影响, 尿路感染和其他副作用的发生率较低[27]。在美国, 移植后 6 个月内最常用的降糖药物为胰岛素[28]。有研究指出, 移植后早期应用胰岛素可预防胰岛 β 细胞耗竭, 将 PTDM 发生风险降低 73% [29]。目前不同类型胰岛素是否均可降低 PTDM 发生风险还未可知, 不同降糖药物的单独及联合应用是否具有安全性还需进一步研究验证。

5. 总结

PTDM 是实体器官移植后常见的并发症, 增加了移植受者大血管疾病、微血管疾病和感染的风险。因此, 移植前应仔细筛查 PTDM 的危险因素, 对于 PTDM 的患者应及早进行降糖, 选择安全有效的降糖药物, 提高患者的预后。

参考文献

- [1] Goldmannova, D., Karasek, D., Krystynik, O., *et al.* (2016) New-Onset Diabetes Mellitus after Renal Transplantation. *Biomedical Papers of the Faculty of Medicine of Palacký University, Olomouc Czech Republic*, **160**, 195-200. <https://doi.org/10.5507/bp.2016.005>
- [2] Chen, J., Li, L., An, Y., *et al.* (2018) Multiple Genetic Variants Associated with Posttransplantation Diabetes Mellitus in Chinese Han Populations. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, **32**, e22308. <https://doi.org/10.1002/jcla.22308>
- [3] Dabrowska-Zamojcin, E., Romanowski, M., Dziedziejko, V., *et al.* (2016) CCL2 Gene Polymorphism Is Associated with Post-Transplant Diabetes Mellitus. *International Immunopharmacology*, **32**, 62-65. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2016.01.011>
- [4] Cen, C., Fang, H.X., Yu, S.F., *et al.* (2017) Association between ADIPOQ Gene Polymorphisms and the Risk of New-Onset Diabetes Mellitus after Liver Transplantation. *Hepatobiliary & Pancreatic Diseases International*, **16**, 602-609. [https://doi.org/10.1016/S1499-3872\(17\)60069-9](https://doi.org/10.1016/S1499-3872(17)60069-9)
- [5] Zhang, X., Men, T., Liu, H., *et al.* (2018) Genetic Risk Factors for Post-Transplantation Diabetes Mellitus in Chinese Han Renal Allograft Recipients Treated with Tacrolimus. *Transplant Immunology*, **49**, 39-42. <https://doi.org/10.1016/j.trim.2018.04.001>
- [6] Wissing, K.M., Abramowicz, D., Weekers, L., *et al.* (2018) Prospective Randomized Study of Conversion from Tacrolimus to Cyclosporine A to Improve Glucose Metabolism in Patients with Posttransplant Diabetes Mellitus after Renal Transplantation. *American Journal of Transplantation*, **18**, 1726-1734. <https://doi.org/10.1111/ajt.14665>
- [7] Yagi, S., Kaido, T., Iida, T., *et al.* (2017) New-Onset Diabetes Mellitus after Living-Donor Liver Transplantation: Association with Graft Synthetic Function. *Surgery Today*, **47**, 733-742. <https://doi.org/10.1007/s00595-016-1444-z>
- [8] Liang, J., Lv, C., Chen, M., *et al.* (2019) Effects of Preoperative Hepatitis B Virus Infection, Hepatitis C Virus Infection, and Coinfection on the Development of New-Onset Diabetes after Kidney Transplantation. *Journal of Diabetes*, **11**, 370-378. <https://doi.org/10.1111/1753-0407.12853>
- [9] Huang, J.W., Famure, O., Li, Y., *et al.* (2016) Hypomagnesemia and the Risk of New-Onset Diabetes Mellitus after Kidney Transplantation. *Journal of the American Society of Nephrology*, **27**, 1793-1800. <https://doi.org/10.1681/ASN.2015040391>
- [10] Garg, N., Weinberg, J., Ghai, S., *et al.* (2014) Lower Magnesium Level Associated with New-Onset Diabetes and Pre-Diabetes after Kidney Transplantation. *Journal of Nephrology*, **27**, 339-344. <https://doi.org/10.1007/s40620-014-0072-1>
- [11] Yu, H., Kim, H., Baek, C.H., *et al.* (2016) Risk Factors for New-Onset Diabetes Mellitus after Living Donor Kidney Transplantation in Korea—A Retrospective Single Center Study. *BMC Nephrology*, **17**, Article No. 106. <https://doi.org/10.1186/s12882-016-0321-8>
- [12] Le Fur, A., Fournier, M.C., Gillaizeau, F., *et al.* (2016) Vitamin D Deficiency Is an Independent Risk Factor for PTDM

- after Kidney Transplantation. *Transplant International*, **29**, 207-215. <https://doi.org/10.1111/tri.12697>
- [13] Dedinska, I., Laca, L., Miklusica, J., *et al.* (2018) The Role of Proteinuria, Paricalcitol and Vitamin D in the Development of Post-Transplant Diabetes Mellitus. *Bratislava Medical Journal*, **119**, 401-407. https://doi.org/10.4149/BLL_2018_073
- [14] Xue, M., Zhao, C., Lv, C., *et al.* (2018) Interleukin-2 Receptor Antagonists: Protective Factors against New-Onset Diabetes after Renal Transplantation. *Journal of Diabetes*, **10**, 857-865. <https://doi.org/10.1111/1753-0407.12663>
- [15] 何顺梅, 张尧, 陈显英, 等. 白细胞介素 2 受体拮抗剂对器官移植受体糖代谢的影响[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2013, 29(6): 540-543.
- [16] Sharif, A. and Baboolal, K. (2011) Complications Associated with New-Onset Diabetes after Kidney Transplantation. *Nature Reviews Nephrology*, **8**, 34-42. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2011.174>
- [17] Nadav, M., Marius, B., Tuvia, B.G., *et al.* (2020) Post-Transplant Diabetes Mellitus: Incidence, Predicting Factors and Outcomes. *Endocrine*, **69**, 303-309. <https://doi.org/10.1007/s12020-020-02339-9>
- [18] Borda, B., Lazar, G., Kormanyos, A., *et al.* (2019) New-Onset Diabetes Mellitus Following Successful Kidney Transplantation Facilitates Aortic Stiffening. *Transplantation Proceedings*, **51**, 1239-1243. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2019.04.009>
- [19] Xu, Y., Liang, J.X., Liu, B., *et al.* (2011) Prevalence and Long-Term Glucose Metabolism Evolution of Post-Transplant Diabetes Mellitus in Chinese Renal Recipients. *Diabetes Research and Clinical Practice*, **92**, 11-18. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2010.12.006>
- [20] American Diabetes Association (2012) Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*, **35**, 64-71. <https://doi.org/10.2337/dc12-s064>
- [21] Londero, T.M., Giaretta, L.S., Farenzena, L.P., *et al.* (2019) Microvascular Complications of Posttransplant Diabetes Mellitus in Kidney Transplant Recipients: A Longitudinal Study. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, **104**, 557-567. <https://doi.org/10.1210/je.2018-01521>
- [22] Fiorina, P., Lv, C., Chen, M., *et al.* (2014) Influencing Factors of New-Onset Diabetes after a Renal Transplant and Their Effects on Complications and Survival Rate. *PLOS ONE*, **9**, e99406. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0099406>
- [23] Siraj, E.S., Abacan, C., Chinnappa, P., *et al.* (2010) Risk Factors and Outcomes Associated with Posttransplant Diabetes Mellitus in Kidney Transplant Recipients. *Transplantation Proceedings*, **42**, 1685-1689. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2009.12.062>
- [24] Thangavelu, T., Lyden, E. and Shivaswamy, V. (2020) A Retrospective Study of Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonists for the Management of Diabetes after Transplantation. *Diabetes Therapy*, **11**, 987-994. <https://doi.org/10.1007/s13300-020-00786-1>
- [25] Singh, P., Pesavento, T.E., Washburn, K., *et al.* (2018) Largest Single-Centre Experience of Dulaglutide for Management of Diabetes Mellitus in Solid Organ Transplant Recipients. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, **21**, 1061-1065. <https://doi.org/10.1111/dom.13619>
- [26] Joo, K.W., Kim, S., Ahn, S.Y., *et al.* (2013) Dipeptidyl Peptidase IV Inhibitor Attenuates Kidney Injury in Rat Remnant Kidney. *BMC Nephrology*, **14**, Article No. 98. <https://doi.org/10.1186/1471-2369-14-98>
- [27] Mahling, M., Schork, A., Nadalin, S., *et al.* (2019) Sodium-Glucose Cotransporter 2 (SGLT2) Inhibition in Kidney Transplant Recipients with Diabetes Mellitus. *Kidney & Blood Pressure Research*, **44**, 984-992. <https://doi.org/10.1159/000501854>
- [28] Galindo, R.J., Fried, M., Breen, T., *et al.* (2016) Hyperglycemia Management in Patients with Posttransplantation Diabetes. *Endocrine Practice*, **22**, 454-465. <https://doi.org/10.4158/EP151039.RA>
- [29] Hecking, M., Haidinger, M., Doller, D., *et al.* (2012) Early Basal Insulin Therapy Decreases New-Onset Diabetes after Renal Transplantation. *Journal of the American Society of Nephrology*, **23**, 739-749. <https://doi.org/10.1681/ASN.2011080835>