肝移植术后糖尿病的风险因素和预防的研究进展

摘要：肝移植是目前公认的治疗晚期肝病的重要手段，但移植后糖尿病是常见的、仅次于排斥反应的常见并发症。现对国内外有关移植后糖尿病的风险因素和预防进行介绍，以期为肝移植患者提供帮助。

关键词：移植后糖尿病；风险因素；预防

Abstract：Liver transplantation is currently recognized as an important treatment for advanced liver disease, but post-transplantation diabetes is a common and important complication second only to exclusion reactions. The risk factors and prevention of post-transplant diabetes are described both nationally and internationally, with the aim of providing assistance to liver transplant patients.

Key words：Post-transplantation diabetes mellitus; Risk factors; Prevention.

肝移植术后糖尿病（post-transplantation diabetes millitus，PTDM），是一种在器官移植手术后常见的代谢并发症，属于继发性糖尿病，会增加感染性、心血管疾病的发生风险，降低患者的存活率和存活时间，是肝移植患者重要的并发症[1, 2]。据不完全统计，肝移植患者的PTDM发病率能达到15-45%，中国的研究显示，在我国该病的发生率为24.3%，且PTDM患者的术后十年累计病死率显著增加，排斥反应风险也增高[3]。目前，临床上需要早期识别PTDM的高危人群，及时做好预防，降低其的发生率[4]。因此，了解PTDM的风险因素，并做好相应的预防，对减轻发病率和危害性有很大作用[5]，本综述就PTDM的风险因素和预防方法进行介绍，以期有助于临床患者的预防和控制。

1 定义与诊断标准

美国糖尿病协会首先于1997年提出了PTDM的诊治指南[6]，其中定义PTDM为术前没有糖尿病，但是术后排除了急性糖代谢紊乱，仍出现糖尿病的诊断标准之一，并出现持续的高血糖状态。具体标准为：（1）有典型的糖尿病表现，且随机血糖高于11.1 mmol/L；（2）空腹血糖超过7 mmol/L；（3）口服葡萄糖耐量实验，2h后血糖高于11.1 mmol/L；（4）空腹血糖介于5.6-6.9 mmol/L为空腹血糖受损，2h后血糖为7.8-11.1 mmol/L，此为糖耐量受损，满足其中任何一个条件，且不同日均有此现象，即可诊断。

世界卫生组织于2005年就PTDM也提出了类似的定义[7]。诊断标准稍有不同，为空腹血糖超过7 mmol/L，或者糖尿病症状和随机血糖超过11.1 mmol/L，或口服糖耐量实验餐后2h血糖超过11.1 mmol/L。以上标准都为采用静脉血葡萄糖值，空腹定义为采血前至少8h未进食。

2 风险因素

PTDM的风险因素可以分为不可干预的因素和可干预的因素，通常通过前者来识别哪些肝移植患者容易出现PTDM，后者则能够促进患者术后的管理。

2.1 不可干预的风险因素

（1）老年年龄。老龄年纪是PTDM的重要风险因素之一。有研究表示[3, 8]，年龄每增大10岁，PTDM发病的危险性提高约30%，尤其是年龄大于45岁的肝移植病人，该人群中PTDM的发生率是低于45岁人群的2倍。国内一篇研究也显示[9]，年龄每增大一岁，肝移植患者发生PTDM的风险增加1.05倍，45岁以上的高龄组肝移植的病人，术后患PTDM的风险是低龄的移植组患者的2.53倍（95%可信区间为1.70-3.75，风险比存在统计学差异）。

（2）糖尿病家族史。有研究发现[3]，直系亲属曾发生有糖尿病者，较普通患者更容易发生PTDM。

（3）遗传因素。据报道[10]，人类白细胞抗原的HLA-B13和B15的基因型更容易产生PTDM。

（4）其他风险因素。移植前血糖水平、供体和受体错配、尸体供体、供着性别等，被有部分研究发现可能会影响肝移植患者术后发生PTDM并发症的风险[9, 11]。

临床医护人员，通过早期评估这些不可干预的风险因素，有助于提早发现高危病人，并早期加强对高危病人的监测，以期尽早识别PTDM病人。尽管目前很多研究想通过患者的指标准确预测肝移植术后的患者是否处在高位状态，或者根据术前的高危因素进行患者的评分，以期将患者提前划分为高危、中危和低危人群，但令人遗憾的是，目前尚没有较好的随机对照实验做出了较好的结论[3, 9]，仍需进一步开展大规模的临床研究。

2.2 可干预的风险因素

（1）免疫抑制剂。免疫抑制剂是移植手术后常用的一种药物，但也是目前公认的PTDM的重要风险因素之一[12]。国外的一项研究显示[13]，如果将患者术后口服泼尼松的剂量减少至每天5mg，移植手术后1年，患者PTDM的发病率将会出现明显的下降。

（2）患者体重。肥胖可能引起外周血的胰岛素抵抗，增加PTDM的发生风险。国外研究证明[14]，当患者的体重指数BMI为25-30 kg/m2时，PTDM的患病风险增加了1.5倍；若患者的BMI为30 kg/m2以上时，风险系数增加到2倍。欧洲的研究人员也证实了同样的结论，他们发现，在男性腰围超过94 cm或者女性腰围超过80 cm时，患者在肝移植后会增加得PTDM的风险，发现腰围时PTDM的一个独立的危险因素，且患者的腰围越大，PTDM的风险系数也越大。

（3）病毒感染。一项源于美国疾病数据系统的研究显示[15]，丙型肝炎病毒阴性患者，在移植后一年内PTDM的发病率要低于病毒阳性的患者人群，且早期采取抗病毒治疗能明显该站患者术后的胰岛素抵抗，但具体机制目前仍不清楚[16, 17]。同时，无临床表现的巨细胞病毒的感染也会影响患者胰岛素的释放，从而导致患者出现PTDM症状。

（4）基础疾病。脂肪肝、胆囊炎和多囊肾等基础疾病，可能是PTDM的高危因素[18]，目前关注移植前的基础病和糖尿病的相关性的研究还较少，仍需要更多的相关分析研究，进一步证实不同基础疾病对PTDM的风险影响。

（5）其他风险因素。除了上述的几个风险因素，部分研究还发现移植前空腹血糖受损、移植前的高血糖、高血压、高血脂、蛋白尿、低镁血症、维生素缺乏、过度使用生长激素和糖皮质激素等[8, 11, 18]，均可以导致PTDM的发生，但是不同因素对并发症产生的风险比仍需要逐一研究证明。

综上所述，临床上需要严格控制患者免疫抑制剂的使用剂量，在患者不产生免疫排斥的基础上，尽量的降低免疫抑制剂的用量，同时病人术前应该进行完整、详细的检查，告知病人这些可能引起术后PTDM的风险因素，嘱咐患者积极配合治疗和术后护理，告知患者术前术后需要改善原先不良的生活方式、定时定点监测血糖、血压和体重等。PTDM的预防主要通过对可干预的风险因素，进行患者生活的优化管理，但是目前尚未有大样本的前瞻性干预性研究证实具体效果。

3 预防

随着肝移植术后病人存活时间的不断增长，PTDM的出现率呈现逐年增多的趋势。但PTDM等众多相关的并发症是可以被预防或者早期进行干预的。早诊断和早预防，对降低移植后糖尿病的发病率、减少并发症的发生，具有及其重要的意义。

3.1 围手术期的预防性筛查

大量的临床实例表明，在患者移植的早期，及时发现以及积极干预能够增加糖尿病逆转或者缓解的可能性，早期对症状较轻的PTDM进行干预性的治疗，还可以预防糖尿病后期的相关并发症，减少糖尿病带来的其他预后风险。因此，对需要进行肝移植的患者进行常规筛查很有必要，告知患者术前筛查其是否存在PTDM的高风险因素，并且完善各种检查，嘱咐患者形成良好的体检和生活习惯，定期监测血糖指标，精准识别出高风险的病人[19]。若出现第二部分描述的风险因素中任意一项的病人，即可认为是肝移植后发生糖尿病的可能性较高，应该对这些病人进行更加频繁的筛查，尤其是血糖和糖尿病相关表现的监测。临床证据表明，在移植后一年中，尤其是在手术完成后的3个月中，PTDM的发生率最高，因此需要在这个阶段也加强筛查力度。2003年美国糖尿病协会关于移植后糖尿病的指南中指出[6]，无论患者是否是高危人群，都推荐每一个进行移植术的病人，在出院后的3个月、半年和一年都开展关于PTDM方面的定期检测。

3.2 药物预防

若患者在经过运动和饮食等的生活改变后，仍不能很好的控制住血糖，逆转糖尿病的出现，推荐要使用降糖药对其的血糖加以控制[20]。在给予患者口服降糖药进行血糖控制时，也需要给患者个体化的治疗方案，根据患者不同的血糖水平进行药物的选择和剂量的改变，避免患者出现低血糖症状。由于PTDM属于继发性的糖尿病，有部分专家建议最后选择才考虑采用胰岛素的治疗，但是该方案需要进一步的临床实验以进一步证实[21]。在PTDM患者使用胰岛素进行治疗时，应该从小剂量逐渐增加，并连续监测患者的血糖，及时调整患者的使用剂量，有计划的按顺序更换注射部位。医护人员要告知患者和家属不同胰岛素的使用的注意要点和事项，告知病人要严格遵守用药时间，不可随意更改药物剂量或突然停药，学会自主血糖监测以观察药物的疗效和可能发生的不良反应，告知并让患者掌握在出现低血糖时，可能的临床表现和应对方法，多与患者交流沟通，避免紧张等情绪刺激的发生。

3.3 生活方式改变预防

生活方式改变主要是指导患者合理饮食、控制体重和适当增加运动量，大量临床证据表明在糖尿病的前期，通过改变病人的生活方式，能延缓甚至逆转疾病的发生或进展。美国糖尿病协会提出，生活方式的改变和二甲双胍的使用都可以降低肝移植高风险人群术后PTDM的发生率，尤其生活方式的改变更有效[22]。饮食改变是控制血糖的最重要和最容易的治疗方案[21]，推荐采用地中海饮食（以蔬菜瓜果、鱼类、五谷杂粮、豆类和橄榄油为主）以降低糖代谢紊乱，同时推荐患者低热量和低脂肪饮食，并多补充维生素D、镁元素和优质的高蛋白[18, 23]。同时鼓励患者减轻体重，以保持BMI位于正常范围。长期而言，运动是控制患者血糖最关键的非药物的治疗措施，肝移植患者在手术完成后，可以根据各自的身体恢复状态，制定合适的运动方案，进行规律并持续性的锻炼[18]。对PTDM患者也需要定期随访，并适当给予心理安慰，确保患者能长期坚持良好的生活方式。

4 总结

PTDM属于继发性糖尿病，在我国呈现逐年升高的发病率，且该病由多种风险因素共同作用产生。因此，应该患者进行肝移植手术前对其进行全面的相关风险因素的评估，对评估结果为高风险的患者需要加强监测，建立个性化的应对和治疗方案，可提前给予健康教育和生活方式改变的宣教，必要时可以进行降血糖治疗。早监测、早诊断、早预防对降低移植后糖尿病的发生率，并且提高肝移植病人的术后生存率和生活质量，产生了重要的意义。

参考文献

[1] Xu, Xiao, Li, et al. The Origin of New-Onset Diabetes After Liver Transplantation: Liver, Islets, or Gut?[J]. Transplantation: Official Journal of the Transplantation Society, 2016.

[2] Roccaro, G., A., et al. Sustained Posttransplantation Diabetes Is Associated With Long‐Term Major Cardiovascular Events Following Liver Transplantation[J]. American journal of transplantation: official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons, 2018,18(1):207-215.

[3] Ling Q, Xu X, Xie H, et al. New‐onset diabetes after liver transplantation: a national report from China Liver Transplant Registry[J]. Liver International, 2016,36(5):705-712.

[4] Aravinthan A D, Fateen W, Doyle A C, et al. The impact of preexisting and posttransplant diabetes mellitus on outcomes following liver transplantation.[J]. Transplantation, 2019:1.

[5] Tsai J P, Lian J D, Wu S W, et al. Long-Term Impact of Pretransplant and Posttransplant Diabetes Mellitus on Kidney Transplant Outcomes[J]. World Journal of Surgery, 2011,35(12):2818-2825.

[6] Davidson J, Wilkinson A, Dantal J, et al. New-onset diabetes after transplantation: 2003 International Consensus Guidelines[M]. Physics of estuaries and coastal seas : proceedings of the 8th international biennial conference on physics of estuaries and coastal seas The Hague Netherlands 9-12 September 1996, 2003.

[7] Wilkinson A, Davidson J, Dotta F, et al. Guidelines for the treatment and management of new-onset diabetes after transplantation.[J]. Clinical Transplantation, 2010,19(3):291-298.

[8] Shah T, Kasravi A, Huang E, et al. Risk Factors for Development of New-Onset Diabetes Mellitus After Kidney Transplantation[J]. Transplantation, 2006,82(12):1673-1676.

[9] 鲁华鹏, 李津, 王婧, 等. 肝移植术后糖尿病危险因素的Meta分析[J]. 中国循证医学杂志, 2017(02):195-205.

[10] Grancini V, Resi V, Palmieri E, et al. Management of diabetes mellitus in patients undergoing liver transplantation[J]. Pharmacological Research, 2019,141:556-573.

[11] Peracha J, Nath J, Ready A, et al. Risk of post‐transplantation diabetes mellitus is greater in South Asian versus Caucasian kidney allograft recipients[J]. Transplant International, 2016,29(6):727-739.

[12] Wissing K M, Daniel A, Laurent W, et al. Prospective randomized study of conversion from tacrolimus to cyclosporine A to improve glucose metabolism in patients with posttransplant diabetes mellitus after renal transplantation[J]. American journal of transplantation: official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons, 2018.

[13] Sepehri Z, Kiani Z, Afshari M, et al. Inflammasomes and type 2 diabetes: An updated systematic review.[J]. Immunology Letters, 2017:97.

[14] Von Düring M E, Jenssen T, Bollerslev J, et al. Visceral fat is better related to impaired glucose metabolism than body mass index after kidney transplantation[J]. Transplant International Official Journal of the European Society for Organ Transplantation, 2015,28(10):1162-1171.

[15] Huraib S, Iqbal A, Tanimu D, et al. Sustained Virological and Histological Response with Pretransplant Interferon Therapy in Renal Transplant Patients with Chronic Viral Hepatitis C[J]. American Journal of Nephrology, 2001,21(6):435-440.

[16] Russo F P, Zanetto A, Gambato M, et al. Hepatitis C virus eradication with direct‐acting antiviral improves insulin resistance[J]. Journal of Viral Hepatitis, 2020,27.

[17] Jing L, Lv C, Chen M, et al. Effects of preoperative hepatitis B virus infection, hepatitis C virus infection, and coinfection on the development of new‐onset diabetes after kidney transplantation[J]. Journal of Diabetes, 2018,11.

[18] Li D W. Risk factors for new onset diabetes mellitus after liver transplantation: A meta-analysis[J]. World Journal of Gastroenterology, 2015,21(20).

[19] 高鹏骥, 王东, 朱继业, 等. 肝移植围手术期糖尿病防治的初步研究[J]. 中华普通外科杂志, 2006,21(011):783-784.

[20] 罗地来, 傅华群. 肝移植术后免疫抑制剂致糖尿病:从发病机制到防治的认识[J]. 江西医学院学报, 2004,44(003):124-125.

[21] 石炳毅, 贾晓伟, 李宁. 中国移植后糖尿病诊疗技术规范(2019版)[J]. 实用器官移植电子杂志, 2019(3):170-177.

[22] Vijay S, Brian B, Jennifer L. Post-Transplant Diabetes Mellitus: Causes, Treatment, and Impact on Outcomes[J]. Endocrine Reviews, 2016(1):r20151084.

[23] Hartog H, May C J H, Corbett C, et al. Early occurrence of new‐onset diabetes after transplantation is related to type of liver graft and warm ischaemic injury[J]. Liver International, 2015,35(6):1739-1747.