

肾移植术后新发糖尿病：危险因素的回溯性分析

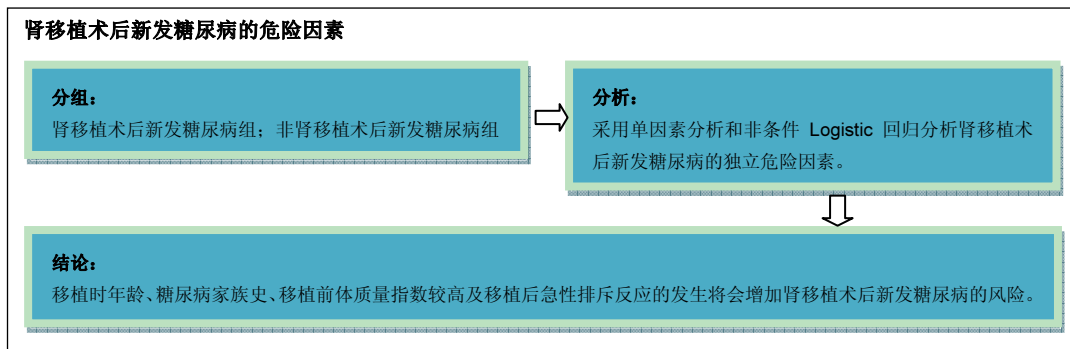
杨进¹, 方芳², 杨富² (¹上海交通大学护理学院, 上海市 200080; ²上海市第一人民医院, 上海市 200080)

引用本文: 杨进, 方芳, 杨富. 肾移植术后新发糖尿病: 危险因素的回溯性分析[J]. 中国组织工程研究, 2017, 21(20):3275-3280.

DOI:10.3969/j.issn.2095-4344.2017.20.025

ORCID: 0000-0002-3578-1252(杨进)

文章快速阅读:



杨进, 女, 1988年生, 河南省卢氏县人, 汉族, 上海交通大学在读硕士, 主要从事危重症肾移植方向研究。

通讯作者: 方芳, 硕士, 主任护师, 上海市第一人民医院, 上海市 200080

中图分类号: R318

文献标识码: B

文章编号: 2095-4344

(2017)20-03275-06

稿件接受: 2017-03-29

文题释义:

移植术后新发糖尿病: 是肾移植后一种常见的代谢并发症, 于1964年由Starlz等在肾移植术后的患者中首先发现。肾移植术后新发糖尿病的发病机制尚未明确, 可能与胰岛素抵抗和胰岛素分泌不足有关。移植术后新发糖尿病可以直接或者间接地导致不良的临床结果, 对移植肾和患者均产生长期不良影响, 增加感染性疾病和心血管并发症的发生率, 降低人/肾存活率, 近年来已经被认为成为仅次于急慢性排斥反应的第二大影响长期生存的因素。

肾移植: 是将健康者的肾脏移植给有肾脏病变并丧失肾脏功能的患者, 是治疗慢性肾功能衰竭的一项有效手段。肾移植因其供肾来源不同分为自体肾移植、同种肾移植和异种肾移植, 习惯把同种肾移植简称为肾移植。其他两种肾移植则冠以“自体”或“异种”肾移植以资区别。

摘要

背景: 肾移植后代谢紊乱对预后的影响, 尤其是新发糖尿病开始引起学者的重视。

目的: 了解肾移植术后新发糖尿病的危险因素, 为识别肾移植术后新发糖尿病的高危患者, 以及采取相应的预防措施提供参考依据。

方法: 回顾性病例分析365例同种异体肾移植患者的临床资料, 根据是否发生肾移植术后新发糖尿病, 将患者分为肾移植术后新发糖尿病组(71例)和非肾移植术后新发糖尿病组(294例), 采用单因素分析和非条件Logistic回归分析肾移植术后新发糖尿病的危险因素。

结果与结论: ①1年内肾移植术后新发糖尿病的累积发病率为19.45%; ②非条件Logistic回归中分析结果显示, 年龄 ≥ 45 岁、体质量指数 $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ 、糖尿病家族史、急性排斥反应是肾移植术后新发糖尿病发生的独立危险因素; ③结果提示, 移植时年龄、糖尿病家族史、移植前体质量指数较高及移植后急性排斥反应的发生将会增加肾移植术后新发糖尿病的风险。

关键词:

组织构建; 组织工程; 肾移植; 新发糖尿病; 危险因素

主题词:

肾移植; 糖尿病; 危险因素; 组织工程

Risk factors for new-onset diabetes mellitus after kidney transplantation: a retrospective study

Yang Jin¹, Fang Fang², Yang Fu² (¹School of Nursing, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200080, China; ²Shanghai General Hospital, Shanghai 200080, China)

Abstract

BACKGROUND: Effect of metabolic disorders after kidney transplantation on prognosis, especially new-onset diabetes after transplantation (NODAT), has aroused concerns.

OBJECTIVE: To investigate the risk factors for NODAT in renal transplant recipients, thus providing reference for identifying high-risk patients and taking active prevention measures.

METHODS: Clinical data of 365 patients undergoing allograft renal transplantation were analyzed retrospectively. According to whether NODAT occurred or not, all the patients were assigned to NODAT ($n=71$) and non-NODAT ($n=294$) groups. The independent risk factors for NODAT were determined using univariate

Yang Jin, Studying for master's degree, School of Nursing, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200080, China

Corresponding author: Fang Fang, Master, Chief nurse, Shanghai General Hospital, Shanghai 200080, China

and non-conditional multivariate logistic regression analysis.

RESULTS AND CONCLUSION: The cumulative incidence of NODAT in renal transplant recipients within year postoperatively was 19.45%. Non-conditional multivariate logistic regression analysis showed that age ≥ 45 years old, body mass index ≥ 25 kg/m², family history of diabetes mellitus and acute rejection were associated with NODAT in renal transplant recipients. To conclude, the age, family history of diabetes mellitus, high body mass index and acute rejection can increase the incidence of NODAT in renal transplant recipients.

Subject headings: Kidney Transplantation; Diabetes Mellitus; Risk Factors; Tissue Engineering

Cite this article: Yang J, Fang F, Yang F. Risk factors for new-onset diabetes mellitus after kidney transplantation: a retrospective study. *Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu*. 2017;21(20):3275-3280.

0 引言 Introduction

近年来, 随着器官保存方法、免疫抑制剂等的发展, 器官移植的短期生存率有了很大的改善, 然而肾移植受者远期生存率的提高并不明显。导致肾移植远期失败、影响肾移植长期存活的最主要原因是慢性移植肾功能丢失和带有移植肾功能患者死亡, 其中, 肾移植后代谢紊乱对预后的影响, 尤其是新发糖尿病开始引起学者的重视。

移植术后新发糖尿病(new-onset diabetes mellitus after transplantation, NODAT)是肾移植后一种常见的代谢并发症, 于1964年由Starlz等^[1]在肾移植术后的患者中首先发现。肾移植术后新发糖尿病的发病机制尚未明确, 可能与胰岛素抵抗和胰岛素分泌不足有关。移植术后新发糖尿病可以直接或者间接地导致不良的临床结果, 对移植肾和患者均产生长期不良影响, 增加感染性疾病和心血管并发症的发生率, 降低人/肾存活率, 近年来已经被认为成为仅次于急性排斥反应的第二大影响长期生存的因素^[2-3]。美国肾脏数据库(United States Renal Data System, USRDS)对21 000例肾移植受者3年随访调查结果显示, 4 105例发展成了糖尿病, 且其中超过一半的新发糖尿病患者会有一种或一种以上糖尿病相关的并发症, 31%的患者发生了肾损害^[4]。尽管已有研究发现, 高龄、糖尿病家族史、肥胖、病毒感染(丙肝和巨细胞病毒)、免疫抑制剂的应用等都是其危险因素^[5], 但目前关于移植术后新发糖尿病危险因素的分析结果尚未有一致的意见。

研究通过对上海市第一人民医院泌尿外科接受同种异体肾移植患者的临床资料进行回顾性分析, 以探讨影响移植术后新发糖尿病发生的危险因素, 为移植术后新发糖尿病的预防和控制提供参考依据, 从而降低移植术后新发糖尿病的发生率。

1 对象和方法 Subjects and methods

1.1 设计 回顾性病例分析

1.2 时间及地点 于2004年12月至2014年12月在上海市第一人民医院泌尿外科肾移植中心完成。

1.3 对象 同期上海市第一人民医院泌尿外科行同种异体肾移植患者。

1.3.1 纳入标准 ①首次行肾移植手术的成年患者; ②汉族人群; ③符合本研究移植术后新发糖尿病诊断标准; ④随访时间 ≥ 12 个月。

1.3.2 排除标准 ①2次及以上肾移植者; ②联合器官移植者; ③资料不完整者; ④肾移植前有糖尿病史或使用糖皮质激素; ⑤随访时间 < 12 个月; ⑥肾移植后12个月内移植物失活; ⑦肾移植后12个月内恢复透析; ⑧肾移植受者死亡。

最终纳入365例肾移植患者, 按照是否发生移植术后新发糖尿病, 分为移植术后新发糖尿病组和非移植术后新发糖尿病组, 其中移植术后新发糖尿病组71例, 非移植术后新发糖尿病组294例。

1.3.3 诊断标准 本研究采用美国糖尿病协会(American Diabetes Association, ADA)对糖尿病的定义和诊断标准^[6]。移植术后新发糖尿病是指术前无糖尿病, 术后排除急性糖代谢紊乱后仍达到糖尿病诊断标准、持续高血糖状态或血糖正常但正在使用胰岛素或口服降糖药。由于收集的临床病例资料大部分没有进行口服葡萄糖耐量试验(oral glucose tolerance test, oGTT), 故本研究以空腹血糖作为判定移植术后新发糖尿病的依据。

1.4 方法

1.4.1 免疫抑制剂方案 ①环孢素A方案组: 环孢素A+吗替麦考酚酯/硫唑嘌呤+糖皮质激素; ②他克莫司方案组: 他克莫司+吗替麦考酚酯/硫唑嘌呤+糖皮质激素。

1.4.2 主要指标 通过查阅文献及专家咨询, 确定纳入分析的危险因素, 包括年龄、性别、术前空腹血糖、体质量指数、免疫抑制剂用药方案、急性排斥反应等。收集并记录患者在肾脏移植术后1年内这些相关指标。资料主要来自于纸质病历和电子病例数据库。

1.5 统计学分析 数据采用SPSS 22.0软件进行分析。计数资料采用 χ^2 检验, 正态分布的计量资料采用 t 检验, 非正态分布计量资料采用非参数检验。筛选出单因素分析中 $P < 0.1$ 的变量, 纳入多因素非条件Logistic回归中进行分析, 确定移植术后新发糖尿病的独立危险因素。检验水准为 $\alpha=0.05$ 。

2 结果 Results

2.1 参与者数量分析 纳入患者365例, 按意向性处理分析, 全部进入结果分析。

2.2 两组患者一般资料 分析符合研究筛选标准有365例, 移植术后新发糖尿病组共71例, 其中男45例, 女26例; 平均年龄(46.73 \pm 10.11)岁; 原发病为IgA肾病6例, 慢性肾小球肾炎10例, 多囊肾8例, 其他47例。

表 1 两组患者危险因素的比较

Table 1 Comparison of the risk factors for the renal transplant recipients between two groups

因素	移植术后新发糖尿病组(71 例)	非移植术后新发糖尿病组(294 例)	$\chi^2/t/Z$	<i>P</i>	
年龄(岁)	46.73±10.11	38.33±10.96	5.884	< 0.05	
	年龄 ≥ 45	42	88	21.298	< 0.05
	年龄 < 45	29	206		
性别(<i>n</i>)					
	男	45	185	0.005	> 0.1
	女	26	109		
体质量指数 (kg/m ²)	22.94±3.33	20.81±3.27	4.093	< 0.05	
	≥25	54	29	142.622	< 0.05
	<25	17	265		
高血压(<i>n</i>)					
	有	50	208	0.003	> 0.1
	无	21	86		
糖尿病家族史(<i>n</i>)					
	有	20	10	46.505	< 0.05
	无	51	284		
吸烟(<i>n</i>)					
	有	4	11	0.15	> 0.1
	无	67	283		
移植空腹血糖(mmol/L)	5.469±0.853	5.196±0.918	2.683	< 0.05	
	异常	25	60	7.015	< 0.05
	正常	46	234		
移植前血脂(<i>n</i>)					
	正常	61	264	0.882	> 0.1
	异常	10	30		
多囊肾(<i>n</i>)					
	有	8	34	0.005	> 0.05
	无	63	260		
移植前透析(<i>n</i>)					
	有	68	277	0.268	> 0.1
	无	3	17		
透析方式(<i>n</i>)					
	血液透析	58	241	0.138	> 0.1
	腹膜透析	10	36		
透析时间(年)	2.66±2.63	1.81±2.04	3.036	< 0.05	
	t ≥ 1 年	51	160	7.106	< 0.05
	t < 1 年	20	134		
供肾来源(<i>n</i>)					
	尸体供肾	56	231	0.003	> 0.1
	活体供肾	15	63		
免疫抑制方案(<i>n</i>)					
	他克莫司	55	188	4.697	< 0.05
	环孢素 A	16	106		
免疫抑制剂(<i>n</i>)					
	吗替麦考酚酯	50	203	0.051	> 0.1
	硫唑嘌呤	9	24	1.416	> 0.1
血药浓度(<i>n</i>)	他克莫司(μg/L)	7.73±2.96	7.05±1.86	1.035	> 0.1
糖皮质激素(<i>n</i>)	累积剂量(g)	2.10±0.45	2.02±0.45	1.05	> 0.1
急性排斥反应(<i>n</i>)					
	发生	18	29	137.795	< 0.05
	未发生	53	265		
乙肝感染(<i>n</i>)					
	阳性	19	12	37.847	< 0.05
	阴性	52	282		
巨细胞病毒感染(<i>n</i>)					
	阳性	19	51	88.2	< 0.05
	阴性	52	243		

表注: 他克莫司血药浓度及糖皮质激素累积剂量时间截点为移植后 1 个月。

表 2 肾移植术后新发糖尿病多因素非条件 logistic 回归分析结果

Table 2 Non-conditional multivariate logistic regression analysis of new-onset diabetes mellitus after kidney transplantation

危险因素	β	SE	Wald	OR	OR(95% CI)	<i>P</i>
年龄 ≥ 45 岁	0.998	0.319	9.775	2.713	1.451-5.070	< 0.05
急性排斥反应	1.162	0.388	8.951	3.195	1.493-6.839	< 0.05
糖尿病家族史	2.149	0.463	21.580	8.579	3.464-21.244	< 0.05
体质量指数 ≥ 25 kg/m ²	1.034	0.403	6.581	2.812	1.276-6.195	< 0.05

非移植术后新发糖尿病组共 294 例, 其中男 185 例, 女 109 例; 平均年龄(38.33±10.96)岁; 慢性肾小球肾炎 80 例,

IgA 肾病 22 例, 多囊肾 34 例, 其他 158 例。具体见表 1。

2.3 移植术后新发糖尿病的发病率 根据本研究采用的移植术后新发糖尿病的诊断标准, 共有 71 例发生了移植术后新发糖尿病, 肾移植后 1 年内移植术后新发糖尿病的累积发病率为 19.45%。

2.4 肾移植术后新发糖尿病危险因素的单因素分析比较结果 2 组患者相关的临床资料, 结果显示, 影响移植术后新发糖尿病发生有 9 个危险因素, 包括移植前年龄、体质量指数、空腹血糖、透析时间、糖尿病家族史、乙肝感染、巨细胞病毒感染和术后免疫抑制方案、急性排斥反应 ($P < 0.05$), 而性别、高血压、吸烟、术前血脂、有无透析

及透析方式、移植后1个月他克莫司血药浓度、糖皮质激素累积剂量等差异无显著性意义($P > 0.1$), 具体见表1。

2.5 肾移植后糖尿病多因素非条件Logistic回归分析结果 将上述单因素分析中 $P < 0.1$ 的变量, 即年龄、体质质量指数、急性排斥反应、免疫抑制方案等9项潜在危险因素纳入非条件logistic回归中进行分析, 结果显示, 移植时年龄 ≥ 45 岁($OR: 2.713, 95\%CI 1.451-5.070, P < 0.05$)、移植前体质质量指数 $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ ($OR: 2.812, 95\%CI 1.276-6.195, P < 0.05$)、糖尿病家族史($OR: 8.579, 95\%CI 3.464-21.244, P < 0.05$)、急性排斥反应($OR: 3.195, 95\%CI 1.493-6.839, P < 0.05$)是影响移植术后新发糖尿病发生的独立危险因素, 具体见表2。

3 讨论 Discussion

肾移植术后新发糖尿病, 是引起移植物丢失、增加患者死亡率的重要危险因素之一。国外文献报道移植术后新发糖尿病发病率差异较大, 2%~50%^[7], 国内一项9 732例肾移植患者的荟萃分析显示, 移植术后新发糖尿病的发病率为12.79%^[8]。研究的结果显示, 移植术后新发糖尿病在肾移植术后一年内的累积发病率为19.45%。发病率报道的差异, 可能与所采用的诊断标准、随访制度、免疫抑制剂的种类等因素有关。

鉴于移植术后新发糖尿病的危害性和高发性, 国内外学者做了大量的研究, 发现移植术后新发糖尿病的发生发展与多种危险因素有关。通常分为可干预和不可干预两类危险因素, 前者可以方便的识别高风险人群, 后者则有助于优化管理移植术后新发糖尿病^[9]。

3.1 肾移植术后新发糖尿病的危险因素分析 本研究发现, 糖尿病家族史和移植时年龄 ≥ 45 岁, 是影响移植术后新发糖尿病发生的不可干预的独立危险因素。

(1)肾移植受者年龄 ≥ 45 岁是移植术后新发糖尿病的危险因素, 其机制可能与胰岛 β 细胞功能随年龄的增加而进行性下降有关^[10]。Shah等^[11]研究表明, 年龄每增加10岁, 移植术后新发糖尿病发生的危险性增加29%。余爱荣等^[12]的研究显示, 年龄 ≥ 45 肾移植受者移植术后新发糖尿病发生的风险增加2.528倍($OR: 2.528, 95\%CI 1.706-3.746, P < 0.001$)。国外研究亦显示, 年龄 ≥ 45 岁的肾移植受者移植术后新发糖尿病发生的风险是小于45岁患者的2倍^[13]。这提示临床上要重点监测年龄较大的患者, 密切监测血糖, 以便尽早发现移植术后新发糖尿病。

(2)糖尿病家族史是影响移植术后新发糖尿病的一个独立危险因素($OR: 8.579, 95\%CI 3.464-21.244, P < 0.05$)。Chakker等^[14]的一项队列研究显示, 糖尿病家族史与移植术后新发糖尿病发生具有显著相关性($RR: 6.89, 95\%CI 1.32-35.8$), 并且在移植术后新发糖尿病的研究领域中, 遗传学中基因方面的研究已证实相关结论^[15]。国内研究亦显示, 糖尿病家族史和移植术后新发糖尿病的发生有关^[16]。

这提示肾移植患者入院时, 应关注既往史, 对有糖尿病家族史的患者需严密监测血糖, 从而能够预防移植术后新发糖尿病的发生。通过移植术后新发糖尿病不可干预的危险因素, 便于术前对肾移植等待名单进行筛选, 以识别移植术后新发糖尿病高危受者, 对于这类人群, 应加强对患者的监测, 从而能早期发现移植术后新发糖尿病, 以便及早采取预防措施, 以降低移植术后新发糖尿病的发病率。

本研究分析发现, 急性排斥反应、术前体质质量指数 $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ 均为移植术后新发糖尿病的可干预的独立危险因素。

(1)急性排斥反应是公认的引发糖尿病的危险因素之一, 本研究亦发现急性排斥反应是影响移植术后新发糖尿病发生的独立危险因素($OR: 3.195, 95\%CI 1.493-6.839, P=0.0001$), 这与王英吉等研究结果一致^[17]。

移植术后新发糖尿病发生的机制, 可能与糖皮质激素冲击治疗有关, 因为大剂量糖皮质激素冲击治疗可能会降低移植肾功能, 对胰岛素清除能力下降, 导致外周胰岛素的抵抗, 发生糖代谢异常^[18]。

黄正宇等^[19]研究显示, 急性排斥反应会显著增加移植术后新发糖尿病发生的风险($OR: 26.9, 95\%CI 5.61-129.8$)。

此外, Siraj等^[20]采用1:1配对病例对照研究亦显示, 急性排斥反应与移植术后新发糖尿病的发生存在显著相关性。这提示, 肾移植术后在急性排斥反应高发期内, 应密切观察病情变化, 准确有效地对移植肾功能进行监测, 早期发现急性排斥反应, 及时采取有效的措施控制急性排斥反应, 对降低移植术后新发糖尿病有重要意义。

(2)体质质量指数 $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ 是移植术后新发糖尿病发生的一个独立危险因素, 可使移植术后新发糖尿病发生的风险增加2.812倍。移植术后新发糖尿病发生的机制, 可能是肥胖刺激 β 细胞, 使胰岛素抵抗, 而导致葡萄糖清除减慢有关^[20]。

陈敏灵等^[21]研究显示, 体质质量指数每增加一个单位, 移植术后新发糖尿病发生的风险会增加1.05倍($OR: 1.05, 95\%CI 1.04-1.14, P < 0.05$)。一项韩国的研究表明^[22], 当体质质量指数 $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ 时, 肾移植受者发生移植术后新发糖尿病的风险会增加3.46倍($OR: 3.46, 95\%CI 1.55-7.73, P=0.002$)。Gaynor等^[23]对481肾移植患者进行57个月的随访的前瞻性队列研究发现, 体质质量指数 $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ 是移植术后新发糖尿病的危险因素, 与本研究结论相似。

波兰的一项研究中发现, 体质质量指数和移植术后新发糖尿病发病风险有关, 但是大部分的肾移植患者并没有关注自己体质质量指数的变化^[24]。因此, 应指导肾移植受者改善生活方式, 合理膳食, 适当运动, 维持体质质量指数在合理的范围内。

3.2 其他危险因素 免疫抑制剂是目前公认导致移植术后新发糖尿病发生的主要原因, 有报道免疫抑制剂对移植术后新发糖尿病的影响占到了74%^[25-26], 虽然单因素

分析中显示应用他克莫司受者发生移植术后新发糖尿病的发生率高于应用环孢素A者,但在多因素分析中未能证实免疫抑制方案和移植术后新发糖尿病的关系,原因可能是样本量太小,未能显示出统计学上的显著差异,另外,可能是由于回顾性研究本身的缺陷所致。

除上述因素外,还有一些危险因素,如国内外均有报道,丙型肝炎病毒感染与移植术后新发糖尿病的发生具有相关性^[21, 27]。一项关于丙型肝炎病毒感染和移植术后新发糖尿病的Meta分析显示,丙型肝炎病毒感染是移植术后新发糖尿病发生的独立危险因素^[28]。但本研究结果显示,尽管单因素分析有统计学意义,但代入回归并无意义,可能与样本量不够大等有关。同时,术前空腹血糖、透析时间、糖皮质激素累积剂量等因素也是单因素分析有意义,但代入回归模型无意义,这提示未来要加大样本量进行探讨、分析。

3.3 肾移植术后新发糖尿病预防控制建议

(1)加强移植前后的筛查早期危险因素的筛查是预防肾移植术后新发糖尿病的第一步,因此,在肾移植前应该筛查移植术后新发糖尿病发生的高危因素,仔细询问病史,完善各项检查,进行严格的危险因素的基线评估。如伴有一种或多种危险因素的肾移植受者发生移植后糖尿病的概率更高,应对这类患者增加筛查频率^[29]。在移植后第一年内,尤其在前3个月内移植术后新发糖尿病发生率最高^[30],此阶段内需加强对肾移植受者的筛查。国外KDIGO的临床实践指南推荐对所有既往无糖尿病史的肾移植受者进行筛查,至少移植4周内每周一次,在移植后1年内每3个月1次,之后每年1次^[31]。

(2)防治急性排斥反应注意患者尿量及生命体征的变化,了解患者有无心慌不适、移植肾触痛、胀大发硬等情况,早期发现急性排斥反应。如发生急性排斥反应,应及时进行抗排斥治疗,以便及早有效控制急性排斥反应,随着免疫抑制剂剂量的减少,肾功能会逐渐恢复,胰岛素的清除力会增强,有利于稳定血糖^[32]。

(3)改善生活方式移植术后新发糖尿病属于继发性糖尿病,而生活方式的干预是预防的基础。生活方式的干预主要包括合理饮食、控制体重和适量运动,肾移植人群生活方式改变能防止或延缓移植术后新发糖尿病的发生。

美国糖尿病预防计划(Diabetes Prevention Program, DPP)研究指出,生活方式干预比降糖药降低高危人群中糖尿病的发生率更有效^[33]。但同时由于不运动和过度饮食造成的肥胖在胰岛细胞功能受损和胰岛素抵抗发生发展中也起了重要作用^[34]。有研究发现,经过6年积极生活方式干预的个体其预防或者延缓糖尿病效应可长达14年^[35]。

2013年一项关于移植术后新发糖尿病的专家共识推荐,应在调节免疫抑制方案的基础上,遵循调整生活方式、口服降糖药物、胰岛素治疗的阶梯治疗方案^[34]。因此,应指导肾移植受者改善生活方式,养成良好的习惯。

综上所述,移植术后新发糖尿病属于继发性糖尿病,是肾移植术后常见并发症之一,年龄 ≥ 45 岁、体质指数 $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ 、糖尿病家族史和急性排斥反应是移植术后新发糖尿病发生的独立危险因素。因此,应密切关注具有危险因素的肾移植受者,对筛选出的高危患者,尽早做好早期预防。积极控制可干预的危险因素,对降低移植术后新发糖尿病的发生率,提高肾移植受者的生存率和生活质量有重要意义。

3.4 局限性及建议 本研究为回顾性研究,这类研究中多存在混杂因素。同时,本研究仅统计了肾移植受者在1年内的发病情况,样本量也不够大,且以空腹血糖作为移植术后新发糖尿病的标准,可能一定程度上低估了移植术后新发糖尿病的发生率。尽管本研究具有一定的局限性,但是还是能一定程度上客观地反映危险因素和移植术后新发糖尿病的关系,为临床上防治移植术后新发糖尿病提供一些参考依据。

目前,大多数的研究主要集中在关于肾移植术后新发糖尿病的危险因素单中心回顾性研究上,同时尽管很多研究试图确定有没有能预测移植术后新发糖尿病指标或在术前处于是否处于高危状态,但目前还没有将受者分为高危和低危个体进行干预的随机对照试验,建议以后进一步开展关于肾移植术后新发糖尿病风险预测以及危险因素干预效果的大样本研究。

作者贡献: 第一作者参与了研究设计及实施。

利益冲突: 所有作者共同认可文章无相关利益冲突。

伦理问题: 临床试验研究的实施符合《赫尔辛基宣言》和医院对人体研究的相关伦理要求。文章的撰写与编辑修改后文章遵守了《随机对照临床试验报告指南》(CONSORT 指南)或《观察性临床研究指南》(STROBE 指南)。参与实验的患病个体及其家属为自愿参加,所有供者、受者均对实验过程完全知情同意,在充分了解本治疗方案的前提下签署“知情同意书”。

文章查重: 文章出版前已经过 CNKI 反剽窃文献检测系统进行 3 次查重。

文章外审: 文章经国内小同行外审专家双盲外审,符合本刊发稿宗旨。

作者声明: 第一作者对研究和撰写的论文中出现的不良行为承担责任。论文中涉及的原始图片、数据(包括计算机数据库)记录及样本已按照有关规定保存、分享和销毁,可接受核查。

文章版权: 文章出版前杂志已与全体作者授权人签署了版权相关协议。

开放获取声明: 这是一篇开放获取文章,文章出版前杂志已与全体作者授权人签署了版权相关协议。根据《知识共享许可协议》“署名-非商业性使用-相同方式共享3.0”条款,在合理引用的情况下,允许他人以非商业性目的基于原文内容编辑、调整和扩展,同时允许任何用户阅读、下载、拷贝、传递、打印、检索、超级链接该文献,并为之建立索引,用作软件的输入数据或其它任何合法用途。

4 参考文献 References

- [1] Sato T, Inagaki A, Uchida K, et al. Diabetes mellitus after transplant: relationship to pretransplant glucose metabolism and tacrolimus or cyclosporine A-based therapy. *Transplantation*. 2003;76(9): 1320-1326.

- [2] Wiesbauer F, Heinze G, Regele H, et al. Glucose control is associated with patient survival in diabetic patients after renal transplantation. *Transplantation*. 2010; 89(5):612-619.
- [3] Cosio FG, Pesavento TE, Kim S, et al. Patient survival after renal transplantation: IV. Impact of post-transplant diabetes. *Kidney International*. 2002; 62(4): 1440-1446.
- [4] Burroughs TE, Swindle J, Takemoto S, et al. Diabetic complications associated with new-onset diabetes mellitus in renal transplant recipients. *Transplantation*. 2007;83(8): 1027-1034.
- [5] Goldmannova D, Karasek D, Krystynik O, et al. New-onset diabetes mellitus after renal transplantation. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*. 2016;160(2): 195-200.
- [6] American Diabetes Association. *Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus*. *Diabetes Care*. 2010;33(Suppl 1): S42-S47.
- [7] Uitterlinden AG, Fang Y, VanMeurs JB, et al. Genetics and biology of vitamin D receptor polymorphisms. *Gene*. 2004; 338(2): 143-156.
- [8] 闫娜娜, 姚斌, 王宇, 等. 中国人群肾移植术后糖尿病危险因素 Meta分析[J]. *中华临床医师杂志: 电子版*, 2013, 7(10): 4395-4404.
- [9] Maskey R. New-Onset Diabetes after Transplant (NODAT). *Kathmandu Univ Med J (KUMJ)*. 2014;12(48):301-305.
- [10] 陈雄, 姚斌, 董婷婷, 等. 肾移植术后糖尿病临床特点及相关危险因素分析[J]. *中华内科杂志*, 2009, 48(7):547-551.
- [11] Shah T, Kasravi A, Huang E, et al. Risk factors for development of new-onset diabetes mellitus after kidney transplantation. *Transplantation*. 2006; 82(12):1673-1676.
- [12] 余爱荣, 范星, 辛华雯, 等. 肾移植术后糖尿病发病率与危险因素[J]. *药物流行病学杂志*, 2011(4):169-172.
- [13] 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. *Transplantation*. 2011; 91(7): 757-764.
- [14] Chakkeria HA, Hanson RL, Raza SM, et al. Pilot Study: Association of Traditional and Genetic Risk Factors and New-Onset Diabetes Mellitus Following Kidney Transplantation. *Transplantation Proceedings*. 2009;41(10): 4172-4177.
- [15] Kurzawski M, Dziewanowski K, Drozdziak M. Analysis of type 2 diabetes mellitus genetic risk factors in relation to new onset diabetes after transplantation in renal transplant recipients medicated with tacrolimus. *Pharmacological Reports Pr*. 2013;65(1):1-11.
- [16] 贺春燕, 毕会民. 肾移植术后糖尿病的临床特点及危险因素分析[J]. *实用老年医学*, 2012, 26(1):50-52.
- [17] 王英吉, 狄文佳, 孙勤, 等. 肾移植术后糖尿病相关危险因素[J]. *肾脏病与透析肾移植杂志*, 2015, 24(1):21-25.
- [18] Hjelmæsæth J, Hartmann A, Kofstad J, et al. Tapering off prednisolone and cyclosporin the first year after renal transplantation: the effect on glucose tolerance. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2001;16(4):829-835.
- [19] 黄正宇, 李敏如, 曾芳芳, 等. 肾移植术后糖尿病的危险因素分析[J]. *中山大学学报: 医学科学版*, 2008, 29(6):777-781.
- [20] Siraj ES, Abacan C, Chinnappa P, et al. Risk factors and outcomes associated with posttransplant diabetes mellitus in kidney transplant recipients. *Transplantation Proceedings*. 2010;42(5):1685-1689.
- [21] 陈敏灵, 张尧, 于明香, 等. 肾移植术后糖尿病的发病及其危险因素分析[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2013, 29(9):750-755.
- [22] Yu H, Kim H, Baek C H, et al. Risk factors for new-onset diabetes mellitus after living donor kidney transplantation in Korea - a retrospective single center study. *BMC Nephrol*. 2016;17(1):106.
- [23] Gaynor JJ, Ciancio G, Guerra G, et al. Multivariable risk of developing new onset diabetes after transplant results from a single center study of 481 adult, primary kidney transplant recipients. *Clinical Transplantation*. 2015;29(4):301-310.
- [24] Mucha K, Foronczewicz B, Ryter M, et al. Weight gain in renal transplant recipients in a Polish single centre. *Ann Transplant*. 2015, 20:16-20.
- [25] Roland M, Gatault P, Al-Naijar A, et al. Early pulse pressure and low grade proteinuria as independent long-term risk factors for new-onset diabetes after kidney transplantation. *Am Transplant*. 2008;8(8):1719-1728.
- [26] 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 Transpl*. 2004;4(11):1897-1903.
- [27] Abbas MH, Ismail MI, El Deeb SA, et al. Effect of pretransplant hepatitis C virus on the development of new-onset diabetes mellitus after transplant in Egyptian living-donor renal allotransplant recipients at Mansoura urology and nephrology center. *Exp Clin Transplant*. 2015; 13(1):26-34.
- [28] Fabrizio F, Paul M, Vivek D, et al. Post-Transplant Diabetes Mellitus and HCV Seropositive Status After Renal Transplantation: Meta-Analysis of Clinical Studies. *Am J Transplant*. 2005;5(10):2433-2440.
- [29] 卢一平. 肾移植受者糖尿病、高血压和血脂异常防治策略[J]. *中华移植杂志: 电子版*, 2010, 4(3):5-9.
- [30] Wissing KM, Pipeleers L. Obesity, metabolic syndrome and diabetes mellitus after renal transplantation: Prevention and treatment. *Transplantation Reviews*. 2014; 28(2):37-46.
- [31] 蒋婉洁, 卢一平. KDIGO临床实践指南: 肾移植受者的诊治[J]. *中华移植杂志: 电子版*, 2010, 4(2):156-164.
- [32] 倪雪峰, 程东瑞. 肾移植术后糖尿病的诊治进展[J]. *肾脏病与透析肾移植杂志*, 2015, 24(3):284-288.
- [33] Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, et al. Reduction in the incidence of T2DM with lifestyle intervention or metformin. *New Eng J Med*. 2002; 346(6):393-403.
- [34] Sharif A, Hecking M, de Vries AP, et al. Proceedings from an international consensus meeting on posttransplantation diabetes mellitus: recommendations and future directions. *Am J Transplant*. 2014;14(9):1992-2000.
- [35] 詹珊珊, 贾伟平. 生活方式与糖尿病[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2011, 27(8):692-695.