

· 指南与共识 ·

实体器官移植后糖尿病患者降糖药物应用专家共识 (2024版)

中国研究型医院学会糖尿病学专业委员会 中华医学会糖尿病学分会 北京医学会糖尿病学分会

【摘要】 近年来有关器官移植后糖尿病（PTDM）诊治的临床证据日益增多，尤其是新型降糖药和血糖监测新技术的不断问世，进一步推动了PTDM的诊治进展。为详细阐述降糖药物在PTDM中的应用，中国研究型医院学会糖尿病学专业委员会、中华医学会糖尿病学分会与北京医学会糖尿病学分会共同组织专家编写了《实体器官移植后糖尿病患者降糖药物应用专家共识（2024版）》，共识主要围绕降糖药物的降糖作用机制、推荐强度、临床应用注意事项及其与免疫抑制剂的相互作用等方面展开，以期进一步提高临床对PTDM患者的管理水平，改善其结局。该共识的发布将有助于规范PTDM的临床诊疗。

【关键词】 糖尿病；器官移植后；降糖药物；共识；治疗

【中图分类号】 R617, R587.1 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1674-7445 (2024) 03-0003-19

Expert consensus on the use of hypoglycemic drugs in post transplantation diabetes mellitus (2024 edition) *Diabetology Committee of Chinese Research Hospital Association, Chinese Diabetes Society, Diabetes Branch of Beijing Medical Association.*

Corresponding authors: Xu Chun, Department of Endocrinology, the Third Medical Center of People's Liberation Army General Hospital, Beijing 100039, China, Email: xuchh2000-1@163.com

Xiao Xinhua, Department of Endocrinology, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Key Laboratory of Endocrinology, National Health Commission, Beijing 100730, China, Email: xiaoxh2014@vip.163.com

Dou Jingtao, Department of Endocrinology, the First Medical Center of People's Liberation Army General Hospital, People's Liberation Army Key Laboratory of Endocrinology and Metabolic Diseases, Beijing 100853, China, Email: jingtaodou@163.com

Guo Lixin, Department of Endocrinology, Beijing Hospital, National Center of Gerontology, Institute of Geriatric Medicine, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China, Email: glx1218@163.com

【Abstract】 In recent years, increasing clinical evidence has been accumulated to support the diagnosis and treatment of post transplantation diabetes mellitus (PTDM), especially the advent of novel hypoglycemic drugs and glucose monitoring technologies, which further promotes the advancement of diagnosis and treatment of PTDM. To elaborate the use of hypoglycemic drugs in PTDM, Diabetology Committee of Chinese Research Hospital Association, Chinese Diabetes Society and Diabetes Branch of Beijing Medical Association jointly organized relevant experts to

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2024111

通信作者单位：100039 北京，解放军总医院第三医学中心内分泌科（徐春）；中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院内分泌科 国家卫生健康委员会内分泌重点实验室（肖新华）；解放军总医院第一医学中心内分泌科 全军内分泌代谢病重点实验室（窦京涛）；北京医院内分泌科 国家老年医学中心 中国医学科学院老年医学研究院（郭立新）

通信作者：徐春，Email: xuchh2000-1@163.com；肖新华，Email: xiaoxh2014@vip.163.com；窦京涛，Email: jingtaodou@163.com；郭立新，Email: glx1218@163.com

compile Expert consensus on the use of hypoglycemic drugs in post transplantation diabetes mellitus (2024 Edition), which mainly focuses on the hypoglycemic mechanism, recommended intensity, cautions in clinical application and the interaction with immunosuppressants, aiming to further enhance clinical management level for PTDM patients and improve clinical outcomes. The release of this expert consensus will contribute to standardizing clinical diagnosis and treatment of PTDM.

【Key words】 Diabetes mellitus; Post transplantation; Hypoglycemic drug; Consensus; Treatment

器官移植后糖尿病 (post transplantation diabetes mellitus, PTDM) 指实体器官移植后稳定状态下, 血糖升高达到糖尿病诊断标准, 是实体器官移植后常见并发症。2016 年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发布的《中国器官移植术后糖尿病诊疗指南》及 2023 年中国康复医学会器官移植康复专业委员会发布的《成人实体器官移植后糖尿病管理专家共识》为规范 PTDM 的诊治与管理发挥了积极指导作用。近年来, 随着新型降糖药物二肽基肽酶 IV 抑制剂 (dipeptidyl peptidase IV inhibitor, DPP-4i)、钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂 (sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor, SGLT2i) 和胰高糖素样肽-1 受体激动剂 (glucagon-like peptide-1 receptor agonist, GLP-1RA) 及新的血糖监测技术不断涌现, 国内外有关 PTDM 诊治的临床研究与实践都取得了重要进展, 新的临床证据持续积累, 迫切需要将这些证据用于指导 PTDM 患者的规范化管理。为此, 中国研究型医院学会糖尿病学专业委员会、中华医学会糖尿病学分会与北京医学会糖尿病学分会共同组织专家编写了《实体器官移植后糖尿病患者降糖药物应用专家共识 (2024 版)》, 供临床实践参考, 以期进一步改善 PTDM 患者的临床结局。

1 组织结构与注册

共识制定过程遵循 2014 年《世界卫生组织指南制订手册》及 2016 年发布的《制订/修订<临床诊疗指南>的基本方法及程序》, 参照《中国制订/修订临床诊疗指南的指导原则 (2022 版)》编写。由中国研究型医院学会糖尿病学专业委员会、中华医学会糖尿病学分会与北京医学会糖尿病学分会的主任委员牵头成立学术指导委员会、共识编写专家组与审阅专家组, 上述委员会成员包括内分泌科、移植内科、移植外科、泌尿外科、肝胆外科等涉及器官移植随访管理的相关专家。国际实践指南注册号: PREPARE-2023CN948。

2 内容与目标人群

本共识适合器官移植科、内分泌科、泌尿外科、肝胆外科等参与器官移植受者随诊管理的医务工作者阅读参考。共识推荐意见的目标人群是并发 PTDM 的移植受者, 共识主要内容包括 PTDM 的流行病学、危害、筛查、诊断、血糖监测、降糖药物的应用等, 重点阐述了降糖药物在不同种类器官移植 (肾移植、肝移植、心脏移植、肺移植) 中的推荐意见、安全性 (对肝肾功能的影响) 及其与免疫抑制剂的相互作用等。

3 证据检索与系统评价

共识编写组在共识工作启动会后, 严格进行文献检索、文献筛选与评价。采用“PTDM, New onset diabetes after transplantation (NODAT), Kidney transplantation, Liver transplantation, Heart transplantation, Lung transplantation, Lifestyle intervention, Anti-hyperglycaemic drugs, Metformin, Acarbose, Pioglitazone, Thiazolidinediones, rosiglitazone, repaglinide, nateglinide, sulfonylurea compounds, DPP-4 inhibitors, GLP1 receptor agonist, SGLT2 inhibitor, insulin”和“移植后糖尿病、移植后新发糖尿病、肾移植、肝移植、心脏移植、肺移植、生活方式干预、抗高血糖药物、二甲双胍、阿卡波糖、吡格列酮、罗格列酮、噻唑烷二酮、瑞格列奈、那格列奈、磺脲类、DPP4 抑制剂、GLP1 受体激动剂、SGLT2 抑制剂、胰岛素”等检索词, 系统检索 PubMed、Cochrane Library、Elsevier/ScienceDirect、Wiley Online Library、SpringerLink、中国生物医学文献服务系统、万方知识数据服务平台和中国知网数据库等国内外主要数据库, 纳入 PTDM 相关指南、Meta 分析、系统评价、随机对照试验、观察研究、病例报告和意见共识等。共识编写组严格按照方法学要求, 坚持以患者问题为导向、服

务临床为宗旨,收集证据并对证据进行质量分级。按照英国牛津大学循证医学中心证据分级和推荐强度标准,根据所采纳证据的可靠性由强至弱,将证据级别分为1~5级,根据证据的性质将证据推荐强度分为A~D共4级,其中A为推荐,B为应当考虑,C为可以考虑,D为不推荐(表1)^[1]。

表1 英国牛津大学循证医学中心证据分级与推荐标准^[1]

Table 1 Evidence classification and recommendation criteria of Oxford Center of Evidence-Based Medicine

推荐强度	证据级别	描述
A	1a	同质RCT的SR
	1b	单个RCT研究
	1c	“全或无”证据(有治疗以前,所有患者都死亡;有治疗之后,有患者能存活。或者在有治疗之前,一些患者死亡;有治疗之后,无患者死亡)
B	2a	基于队列研究的SR(有同质性)
	2b	单个队列研究(包括低质量RCT,如<80%随访)
	3a	基于病例对照研究的SR(有同质性)
	3b	单个病例对照研究
C	4	病例报告(低质量队列研究)
D	5	专家意见或评论

注:RCT为随机对照试验;SR为系统评价;推荐强度中,A为推荐,B为应当考虑,C为可以考虑,D为不推荐。

基于文献复习和数据分析,参考国内外指南的相关推荐意见,由执笔者形成推荐意见(表2),编写专家对有意见分歧的核心问题及证据级别进行讨论,确定各项推荐意见,由审阅专家、顾问进行二审、三审,均由执笔者汇总修改审核意见,最终由通信作者审核定稿。

4 利益冲突声明与管理

本共识执笔者、编写专家、审核专家、顾问、通信作者均填写利益声明表,声明相关的经济利益冲突与学术利益冲突。收集汇总后的利益声明经秘书组讨论判定,若任一成员声明的利益关系对共识的内容构成利益冲突,则根据利益冲突的程度限制其参与核心工作或将其排除在本次共识的制订过程之外。

5 共识发布形式与推广

共识的全文和简化版将以期刊文章、书籍和多媒体资料等形式发布,同时结合线上和线下的学术会议形式在全国范围内广泛推广,以供参与器官移植随诊管理的临床医师和科研人员学习和参考。尽管编写人员付出了极大努力,共识仍然难免存在不足和局限,例如有些推荐意见尚无高级别证据,有些临床证据尚缺乏国人资料等,均需继续研究以提供证据,并在未来对共识进一步修订完善。

6 PTDM 的流行病学特点和危害

推荐意见1: PTDM 患病率高,危害严重,增加移植物功能丧失及感染风险,严重影响移植受者的长期生存,需要高度关注。应注重筛查,及时诊断,全程随访管理(A级推荐,2a类证据)。

推荐意见2: PTDM 常合并多重心血管疾病危险因素,包括高血压、血脂紊乱、高尿酸血症、肥胖、慢性肾功能不全等,应对PTDM患者易并发的动脉粥样硬化性心血管疾病(atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD)多重危险因素进行筛查、评估及综合管理,以提高其长期生存率及生活质量(A级推荐,2a类证据)。

随着器官移植受者人数的增加,PTDM患病人数逐年增加,移植受者PTDM的患病率因诊断标准不一致和移植器官种类不同而略有差异,肾移植受者为2%~50%^[2],心脏移植受者为20%~30%^[3-4],肝移植受者为20%~40%^[5],肺移植受者为20%~40%^[6]。PTDM患病的高危因素,除肥胖、年龄、易感基因、糖尿病家族史等传统危险因素外,还存在移植特有的相关危险因素,包括免疫抑制剂(如糖皮质激素、钙调磷酸酶抑制剂、哺乳动物雷帕霉素靶蛋白抑制剂)的应用、病毒感染、移植后体重增加等^[7]。

PTDM导致移植受者感染及移植器官功能丧失风险增加,罹患ASCVD风险升高及移植受者生存率下降,严重影响其预后^[8-10]。此外,器官移植受者中血糖异常合并其他心血管疾病危险因素情况如高血压、血脂异常、肥胖等显著高于血糖正常人群。肾移植受者高血压患病率>70%,血脂异常患病率超过60%,肥胖患病率在30%以上(病态肥胖为10%),严重影响移植受者的预后^[11]。肾移植受者的心血管死亡风险是一般人群的10倍,而致死性或非致死性心血管

表 2 本共识推荐意见汇总一览表

Table 2 Summary table of recommended opinions in this consensus

推荐意见序号	推荐内容	推荐强度	证据级别
1	PTDM患病率高, 危害严重, 增加移植物功能丧失及感染风险, 严重影响移植受者的长期生存, 需要高度关注。应注重筛查, 及时诊断, 全程随访管理	A	2a
2	PTDM常合并多重心血管疾病危险因素, 包括高血压、血脂紊乱、高尿酸血症、肥胖、慢性肾功能不全等, 应对PTDM患者易并发的ASCVD多重危险因素进行筛查、评估及综合管理, 以提高其长期生存率及生活质量	A	2a
3	PTDM的诊断需在免疫抑制剂维持治疗阶段、无应激、移植物功能稳定状态(>术后45 d)下进行, 不包括术前已诊断的糖尿病及术后一过性高血糖。诊断标准同WHO糖尿病诊断标准, 不建议单独使用HbA _{1c} 诊断PTDM, 特别是移植术后1年内	B	2a
4	建议所有成人移植受者在移植前与移植后均进行糖代谢筛查, 筛查方式有AGM(糖皮质激素服药后7~8 h)、FPG、HbA _{1c} 、OGTT等	A	2b
5	建议应用SMBG作为器官移植受者糖代谢常规筛查手段。尤其应重视AGM的检测, 在移植术后早期(≤术后45 d), AGM用于筛查糖代谢异常的灵敏度优于FPG。HbA _{1c} 不适用于血红蛋白异常的移植受者。OGTT是诊断糖代谢异常的金标准, 尤其适用于其他筛查方法提示的糖代谢异常患者或者可疑PTDM患者	A	1b
6	血糖筛查频率: 建议在移植术后早期(≤术后45 d)每日至少进行1次SMBG, 优先推荐AGM检测, 术后3、6、12个月各进行1次SMBG联合HbA _{1c} 筛查。此后每年进行至少1次上述筛查, 对于高危受者应增加血糖监测频次, 必要时进行OGTT筛查	A	2b
7	移植后稳定期(>术后45 d)血糖控制目标如下, 在避免低血糖的情况下, FPG<7.0 mmol/L, 2hPG<10.0 mmol/L, HbA _{1c} <7.0%; 控制目标应考虑受者年龄、糖尿病并发症/并发症、低血糖发生风险、预期寿命和主观意愿等	B	1c
8	PTDM患者均需进行SMBG, 监测频次参考成人2型糖尿病监测原则; 根据个体情况, 每3~6个月对HbA _{1c} 进行检测	B	2b
9	CGM可应用于血糖波动大、存在无法解释的高血糖、反复发作低血糖或降糖方案/抗排斥方案调整阶段的移植受者	B	1c
10	生活方式干预是PTDM管理的基础, 对单纯生活方式干预后血糖仍不达标者, 应当考虑联合降糖药物治疗	A	2b
11	二甲双胍可用于PTDM的治疗, 包括肾移植受者、心脏移植受者和肝移植受者	肾移植B; 心脏移植A; 肝移植A	肾移植2a; 心脏移植2a; 肝移植2b
12	二甲双胍应用于PTDM患者可降低肾移植受者移植物功能丧失风险、全因死亡率和急性排斥反应的发生, 可降低心脏移植受者移植心脏血管病变和恶性肿瘤的发生风险, 且不增加乳酸酸中毒的风险	A	2a
13	瑞格列奈可用于PTDM患者的治疗, 包括肾移植受者、肝移植受者	B	肾移植1b; 肝移植2b
14	DPP-4i可用于肾移植受者PTDM的治疗, 如西格列汀、维格列汀、利格列汀	A	西格列汀1a; 维格列汀1b; 利格列汀2a
15	SGLT2i可用于PTDM患者的治疗, 包括肾移植受者、心脏移植受者、肝移植受者和肺移植受者	肾移植B; 心脏移植B; 肝移植B; 肺移植C	肾移植1a; 心脏移植2a; 肝移植2b; 肺移植4

续表2

推荐意见序号	推荐内容	推荐强度	证据级别
16	GLP-1RA可用于PTDM患者的治疗,包括肾移植受者、心脏移植受者、肝移植受者和肺移植受者	肾移植B; 心脏移植B; 肝移植B; 肺移植C	肾移植2a; 心脏移植2a; 肝移植2b; 肺移植4
17	存在以下情况时建议起始胰岛素治疗,在生活方式和非胰岛素降糖药治疗的基础上,血糖仍未达标者;合并应激状态,如重症感染、手术等;诊断PTDM时HbA _{1c} ≥9.0%或FPG≥11.1 mmol/L,同时伴明显高血糖症状者;PTDM合并消瘦或营养不良者	B	1c
18	胰岛素的治疗必须高度个体化,包括不同胰岛素治疗方案的选择、起始剂量、剂量调整等	B	1c

注: ASCVD为动脉粥样硬化性心血管疾病; HbA_{1c}为糖化血红蛋白; AGM为午后血糖监测; FPG为空腹血糖; OGTT为口服葡萄糖耐量试验; SMBG为自我血糖监测; 2hPG为餐后2 h血糖; CGM为持续葡萄糖监测; DPP-4i为二肽基肽酶IV抑制剂; SGLT2i为钠-葡萄糖共转运蛋白2抑制剂; GLP-1RA为胰高糖素样肽-1受体激动剂。

事件的患病率高出一般人群 50 倍^[10]。

由于 PTDM 患病率高、常合并多重心血管疾病危险因素,给器官移植受者的预后带来诸多不良影响,因此临床亟须早期筛查和诊断 PTDM,并进行综合规范管理,以提高器官移植受者长期生存率及生活质量。

7 PTDM 的诊断和筛查

推荐意见 3: PTDM 的诊断需在免疫抑制剂维持治疗阶段、无应激、移植物功能稳定状态(>术后 45 d)下进行,不包括术前已诊断的糖尿病及术后一过性高血糖。诊断标准同 WHO 糖尿病诊断标准,不建议单独使用糖化血红蛋白(glycated hemoglobin A_{1c}, HbA_{1c})诊断 PTDM,特别是移植术后 1 年内(B 级推荐, 2a 类证据)。

PTDM 既往被命名为器官移植后新发糖尿病(new-onset diabetes mellitus after transplantation, NODAT),由于存在部分移植受者在移植前已患糖尿病,但未在术前得到有效筛查及诊断,因此应用 NODAT 进行命名并不准确。因此 2014 年移植后糖尿病国际共识会议建议,由于在移植前无法做到有效筛查糖尿病,以 NODAT 定义并不准确,应将其更名为 PTDM,指器官移植后新诊断的糖尿病,包括在移植前存在但未被诊断的糖尿病^[11]。PTDM 的诊断需在免疫抑制剂维持治疗阶段、无应激、移植物功能稳定状态(>术后 45 d)下进行,包括移植前未被诊断的糖尿病,不包括术前已诊断的糖尿病及术后一过性高

血糖。诊断标准同 WHO 糖尿病诊断标准,即具有糖尿病典型症状(包括烦渴多饮、多尿、多食、不明原因体重下降)且存在以下 4 项指标之一即可诊断为 PTDM。

(1) 随机血糖≥200 mg/dL (11.1 mmol/L); (2) 空腹血糖(fasting plasma glucose, FPG)≥126 mg/dL (7.0 mmol/L); (3) 口服葡萄糖耐量试验(oral glucose tolerance test, OGTT)糖负荷后 2 h 血糖≥200 mg/dL (11.1 mmol/L); (4) HbA_{1c}≥6.5%。推荐在采用标准化检测方法且有严格质量控制(美国国家糖化血红蛋白标准化计划、中国糖化血红蛋白一致性研究计划)的医疗机构可应用 HbA_{1c}作为诊断标准,合并影响 HbA_{1c}检测结果的疾病时,应仅使用血糖标准诊断糖尿病。另外,由于移植后红细胞代谢加快、免疫抑制剂使骨髓红细胞增殖受抑制等,导致早期 HbA_{1c}水平不能反映血糖情况。因此不建议单独使用 HbA_{1c}来诊断 PTDM,特别是移植术后 1 年内。无糖尿病典型症状者,诊断需要在同一时间或在两个不同时间点测得两个异常测试结果(如 HbA_{1c}和 FPG)作为诊断依据^[12]。

推荐意见 4: 建议所有成人移植受者在移植前与移植后均进行糖代谢筛查,筛查方式有午后血糖监测(afternoon glucose monitoring, AGM)(糖皮质激素服药后 7~8 h)、FPG、HbA_{1c}、OGTT 等(A 级推荐, 2b 类证据)。

所有器官移植受者应在移植前和移植后接受完整的糖代谢异常风险评估,包括病史、年龄、是否存在肥胖和糖尿病家族史、移植供体类型、使用免疫抑制

剂的种类、是否发生过排斥反应、是否存在病毒感染和代谢综合征等,以筛查 PTDM 的危险因素,并应定期进行 AGM、FPG、OGTT 检查以明确基础血糖状态,及时发现糖代谢异常^[6,13-17]。

推荐意见 5: 建议应用自我血糖监测 (self-monitoring of blood glucose, SMBG) 作为器官移植受者糖代谢常规筛查手段。尤其应重视 AGM 的检测,在移植术后早期 (\leq 术后 45 d), AGM 用于筛查糖代谢异常的灵敏度优于 FPG (A 级推荐, 1b 类证据)。HbA_{1c} 不适用于血红蛋白异常的移植受者 (A 级推荐, 1b 类证据)。OGTT 是诊断糖代谢异常的金标准,尤其适用于其他筛查方法提示的糖代谢异常患者或者可疑 PTDM 患者 (A 级推荐, 1b 类证据)。

常规用于器官移植受者糖代谢筛查的方法或指标有 AGM、FPG、OGTT、HbA_{1c}。(1) AGM: 对服用糖皮质激素的患者通过持续葡萄糖监测 (continuous glucose monitoring, CGM) 发现,高血糖效应在给药后 7~8 h 达到高峰。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 AGM 发现血糖异常的效果优于 OGTT、FPG 和 HbA_{1c}^[18-19]。使用糖皮质激素的肾移植受者移植早期可采用毛细血管 AGM 进行自我监测,以早期发现高血糖。移植后早期高血糖状态是 PTDM 发生的高危因素^[20-21]。(2) FPG: 推荐 FPG 作为 PTDM 的筛查手段,但仅使用 FPG 筛查 PTDM 容易漏诊,故对于 PTDM 高危人群不宜单一选用 FPG 进行筛查。(3) HbA_{1c}: HbA_{1c} 可以反映过去 2~3 个月的平均血糖水平,是目前评估糖尿病患者长期血糖控制状况的公认标准。由于移植早期常出现贫血、输血、红细胞代谢加快、免疫抑制剂抑制骨髓红细胞增殖等,故 HbA_{1c} 水平不能真实反映移植受者的血糖情况。因此血红蛋白异常者不建议应用 HbA_{1c} 作为 PTDM 的诊断指标。(4) OGTT: 是诊断 PTDM 的金标准,且可以筛查出糖代谢异常人群,以对其进行有针对性的干预^[22]。

推荐意见 6: 血糖筛查频率: 建议在移植术后早期 (\leq 术后 45 d) 每日至少进行 1 次 SMBG, 优先推荐 AGM 检测, 术后 3、6、12 个月各进行 1 次 SMBG 联合 HbA_{1c} 筛查。此后每年进行至少 1 次上述筛查,对于高危受者应增加血糖监测频次,必要时进行 OGTT 筛查 (A 级推荐, 2b 类证据)。

8 PTDM 的管理

8.1 血糖控制目标

推荐意见 7: 移植后稳定期 (> 术后 45 d) 血糖控制目标如下,在避免低血糖的情况下, FPG < 7.0 mmol/L, 餐后 2 h 血糖 (2 h-postprandial plasma glucose, 2hPG) < 10.0 mmol/L, HbA_{1c} < 7.0%; 控制目标应考虑受者年龄、糖尿病合并症/并发症、低血糖发生风险、预期寿命和主观意愿等 (B 级推荐, 1c 类证据)。

血糖的控制目标应遵循个体化原则。移植受者血糖控制目标与其他类型糖尿病血糖控制目标相似,应考虑年龄、糖尿病合并症/并发症、低血糖发生风险、预期寿命和患者主观意愿等^[23]。目前不同指南、共识及专家意见对移植受者的血糖控制目标尚未统一,大多推荐 FPG < 7.0 mmol/L、2hPG < 10.0 mmol/L。《中国肝移植后代代谢性疾病管理共识》中建议肝移植血糖控制目标为 FPG < 6.7 mmol/L, 血糖峰值 < 8.88 mmol/L, 或 HbA_{1c} < 7.0%^[24]。《中国 2 型糖尿病防治指南 (2020 年版)》建议类固醇糖尿病患者的血糖控制目标为餐前血糖 < 7.0 mmol/L, 2hPG < 10.0 mmol/L, HbA_{1c} < 7.0%。重症及临终患者可放宽为随机血糖 < 15.0 mmol/L^[25]。也有建议在移植后早期控制目标为: FPG < 7.0 mmol/L, 2hPG < 10.0 mmol/L; HbA_{1c} 的长期控制目标 < 7.5%^[6]。

8.2 血糖监测

推荐意见 8: PTDM 患者均需进行 SMBG, 监测频次参考成人 2 型糖尿病监测原则; 根据个体情况, 每 3~6 个月对 HbA_{1c} 进行检测 (B 级推荐, 2b 类证据)。

推荐意见 9: CGM 可应用于血糖波动大、存在无法解释的高血糖、反复发作低血糖或降糖方案/抗排斥方案调整阶段的移植受者 (B 级推荐, 1c 类证据)。

血糖监测是 PTDM 管理的重要内容, 血糖监测结果可以反映 PTDM 受者糖代谢紊乱的程度。临床常用的血糖监测方法包括 SMBG、HbA_{1c}、糖化白蛋白 (glycated albumin, GA) 和 CGM 等。

8.2.1 SMBG SMBG 是 PTDM 管理的重要组成部分, 在方案与频率的选择上, 需根据病情和治疗的实际需求制定相应的个体化方案。血糖监测可以选择 1 d 中的不同时间点, 包括三餐前、三餐后 2 h、16:00、睡前及夜间 (一般为凌晨 2:00~3:00)。

8.2.2 HbA_{1c} HbA_{1c} 能反映糖尿病患者检测前 2~3 个

月的平均血糖水平,用于评估长期血糖控制情况,也是调整降糖方案的重要依据。在镰状细胞病、妊娠期、葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏症、艾滋病、血液透析、近期失血或输血、接受促红细胞生成素治疗、贫血及肾功能不全等血红蛋白异常情况下,HbA_{1c}结果不可靠。

8.2.3 CGM CGM可以发现不易被传统监测方法所探测到的隐匿性高血糖和低血糖,能够更全面反映患者的血糖变化情况,尤其是餐后高血糖和夜间无症状性低血糖。推荐CGM应用于血流动力学稳定的PTDM患者,尤其是血糖波动大、无法解释的高血糖或降糖方案/抗排斥方案调整阶段的患者。葡萄糖在目标范围内时间(time in range, TIR)是指24 h内葡萄糖在目标范围(成人非妊娠状态通常为3.9~10.0 mmol/L)内的时间(用min表示)或其所占的百分比(用%表示),CGM对TIR的评估最为准确、可靠。目前尚缺乏PTDM人群的TIR控制目标。推荐绝大多数的PTDM患者TIR的控制目标参考成人2型糖尿病TIR目标值范围(TIR>70%),此外,血糖低于目标范围时间占比(血糖<3.9 mmol/L)<4%,血糖高于目标范围时间占比(血糖>10 mmol/L)<25%,特殊情况下患者实行个体化控制目标^[26-30]。

8.2.4 GA GA是血液中葡萄糖与白蛋白发生非酶糖化反应的早期糖基化产物,是反映糖尿病患者近2~3周内平均血糖水平的指标,且不受血清蛋白量、抗凝剂、非特异性还原物质等影响,是评价糖尿病患者短期糖代谢控制情况的有效指标。但一些影响白蛋白更新速度的疾病如甲状腺疾病、肾病综合征、肝硬化等可导致GA水平偏高或偏低,此外,由于GA检测尚未标准化,导致其临床应用受到一定程度限制。

8.3 降糖药物治疗

推荐意见 10:生活方式干预是PTDM管理的基础,对单纯生活方式干预后血糖仍不达标者,应当考虑联合降糖药物治疗(A级推荐,2b类证据)。

降糖药物有口服制剂和注射制剂。口服制剂包括二甲双胍、噻唑烷二酮类(thiazolidinedione, TZD)、 α -糖苷酶抑制剂(alpha-glycosidase inhibitor, AGI)、磺脲类、格列奈类、DPP-4i、SGLT2i。注射制剂包括GLP-1RA及胰岛素。降糖药物应根据患者情况及药物与所用免疫抑制剂有无相互

作用等特点进行个体化选择,建议内分泌专科就诊,由专科医师根据病情制定用药方案并随诊。对于病情复杂的患者必要时需采取联合会诊。

8.3.1 二甲双胍 二甲双胍通过减少肝糖输出、改善胰岛素抵抗降低血糖,是2型糖尿病降糖治疗的一线用药和联合治疗的基础用药。二甲双胍在心脏、肝脏、肾脏移植人群中的应用均有研究,近年来的临床研究着重在二甲双胍与移植受者预后的关系,比较普遍的结论是二甲双胍降低肝脏、肾脏、心脏移植受者的心血管事件发生风险和移植物功能丧失风险及全因死亡率,在心脏移植受者中有二甲双胍降低肿瘤发生风险的临床证据;总体安全性好,不增加乳酸酸中毒的风险。

推荐意见 11:二甲双胍可用于PTDM的治疗,包括肾移植受者(B级推荐,2a类证据)、心脏移植受者(A级推荐,2a类证据)、肝移植受者(A级推荐,2b类证据)。

推荐意见 12:二甲双胍应用于PTDM患者可降低肾移植受者移植物功能丧失风险、全因死亡率和急性排斥反应的发生,可降低心脏移植受者移植心脏血管病变和恶性肿瘤的发生风险,且不增加乳酸酸中毒的风险(A级推荐,2a类证据)。

证据摘要:来自美国国家移植数据库的14 144例肾移植受者的研究显示,服用二甲双胍(占4.7%)的PTDM受者全因死亡率、恶性肿瘤相关死亡率和感染相关死亡率降低,未增加不良结局^[31]。一项多中心回顾性研究发现,二甲双胍降低移植肾功能丧失的风险,未发现二甲双胍相关的乳酸酸中毒^[32]。一项对心脏移植受者随访20年的前瞻性研究显示,服用二甲双胍的PTDM受者移植心脏血管病变发生风险降低90%,死亡风险降低91%^[33]。一项纳入497例心脏移植受者的回顾性研究(随访15年)显示,服用二甲双胍者生存率增加、恶性肿瘤发生率明显降低^[34]。一项纳入237例心脏移植受者随访15年的前瞻性研究显示,接受二甲双胍的PTDM受者,恶性肿瘤发生率较非二甲双胍治疗者明显下降(分别为4%和62%),并且明显低于非糖尿病的移植受者(27%)^[35]。

二甲双胍应用注意事项:单用二甲双胍低血糖风险小,但与其他降糖药联用时可增加低血糖风险。二甲双胍常见不良反应为胃肠道不适,小剂量起始,逐渐加量可减少胃肠道不适。二甲双胍禁用于肾功能不

全 [估算肾小球滤过率 (estimated glomerular filtration rate, eGFR) <45 mL/(min·1.73 m²)]、肝功能不全 [丙氨酸转氨酶 (glutamic pyruvic transaminase, ALT) 或天冬氨酸转氨酶 (glutamic oxaloacetic transaminase, AST) 大于正常值上限 3 倍]、严重感染、缺氧或接受大手术的移植受者。在含碘造影检查前或检查时必须停止服用二甲双胍, 在检查完成至少 48 h 后且仅在再次检查肾功能稳定的情况下才可以恢复用药。虽然有文献表明二甲双胍对肾脏疾病有临床益处^[36-37], 但是有研究显示, 即使是低剂量的二甲双胍, 也会加剧实验诱导的小鼠发生急性肾损伤并增加其死亡率^[38]。一项队列研究也得出了与此一致的结论^[39]。因此, 在 PTDM 治疗中应注意个体化选择, 同时注意监测肾功能。乳酸酸中毒虽然发生率, 但也应予以注意, 如临床表现为呕吐、腹痛、过度换气、神志障碍, 血液中乳酸浓度增加而不能用尿毒症、酮症酸中毒或水杨酸中毒解释时就需注意是否有乳酸酸中毒。

二甲双胍与免疫抑制剂的相互作用: 他克莫司 (tacrolimus, TAC)、环孢素 (cyclosporin, CsA) 和西罗莫司 (sirolimus, SRL) 主要经肝脏细胞色素 P450 3A4 酶 (cytochrome P450 3A4 enzyme, CYP3A4) 代谢, 二甲双胍不经肝代谢, 以原型通过肾脏排泄, 理论上二甲双胍不影响 TAC、CsA 和 SRL 的血浆浓度。目前研究尚未见二甲双胍对免疫抑制剂血浆浓度影响的相关报道。

8.3.2 噻唑烷二酮类 TZD 通过增加胰岛素敏感性降低血糖。应用治疗 PTDM 的临床研究主要源自肾移植受者 (近 10 年无新增证据)。研究显示, TZD 单药或联合其他降糖药物均能明显降低血糖, 与胰岛素联用可减少胰岛素剂量, 安全性良好, 不增加心衰风险, 对钙调磷酸酶抑制剂浓度无明显影响^[40-41]。

TZD 类药物应用注意事项: 与增加胰岛素浓度的药物联合使用时, 需注意低血糖风险。TZD 常见不良反应有下肢水肿、体重增加、骨折风险增加。禁用于心力衰竭 (美国纽约心脏病学会心功能分级 II 级以上)、活动性肝病或 ALT 超过正常上限 2.5 倍、严重骨质疏松、有骨折病史的患者。

TZD 类药物与免疫抑制剂的相互作用: TZD 不经过 CYP3A4 的代谢, 对 TAC 和 CsA 血药浓度无明显影响。

8.3.3 α -糖苷酶抑制剂 AGI 通过抑制小肠 α 葡萄糖

苷酶, 抑制食物中多糖的分解, 减缓糖吸收, 降低餐后血糖。目前仅有国内文献报道了阿卡波糖用于治疗肝移植受者 PTDM 有效性和安全性的研究。阿卡波糖口服后, 仅有 1%~2% 被肠道直接吸收, 另有约 34% 被消化酶和肠道细菌分解, 其降解产物在小肠下段吸收, 被吸收的阿卡波糖及其降解产物完全自尿中排出, 一般不影响其他药物的代谢。阿卡波糖应用于 PTDM 患者的疗效及安全性尚无确凿证据。

阿卡波糖使用注意事项: 阿卡波糖常见不良反应为胃肠道反应, 如腹胀、排气增多等。单独使用通常不会发生低血糖, 但与增加胰岛素浓度的药物联合使用有低血糖风险, 使用阿卡波糖出现低血糖需用葡萄糖或蜂蜜纠正, 蔗糖或淀粉类食物纠正低血糖的效果差^[25]。以下情况禁用阿卡波糖: (1) 有明显消化和吸收障碍的慢性胃肠功能紊乱, 尤其是炎症性肠病; (2) 有肠胀气且可能恶化的疾病 (如胃心综合征、严重的疝气、肠梗阻或有肠梗阻倾向、肠溃疡等); (3) 严重肾功能损害 [eGFR<25 mL/(min·1.73 m²)]; (4) 严重肝功能不全和肝硬化。

阿卡波糖与免疫抑制剂的相互作用: 无证据说明 TAC、CsA、SRL、吗替麦考酚酯、咪唑立宾与阿卡波糖之间有需要关注的药物间相互作用。

8.3.4 胰岛素促泌剂 (磺脲类和格列奈类) 胰岛素促泌剂主要包括磺脲类和格列奈类。磺脲类药物主要有格列本脲、格列美脲、格列齐特、格列吡嗪和格列喹酮。磺脲类药物经过 CYP3A4 代谢, 与免疫抑制剂 (TAC、CsA、SRL) 存在药物相互作用。关于其在 PTDM 治疗中的临床研究很少。格列奈类药物主要有瑞格列奈、那格列奈和米格列奈。此类药物通过刺激胰岛素的早时相分泌降低餐后血糖, 也有一定降 FPG 作用。

推荐意见 13: 瑞格列奈可用于 PTDM 患者的治疗, 包括肾移植受者 (B 级推荐, 1b 类证据)、肝移植受者 (B 级推荐, 2b 类证据)。

证据摘要: 一项在肾移植受者中的前瞻性研究显示, 服用瑞格列奈的疗效确切, 对免疫抑制剂 (CsA、TAC、SRL) 浓度以及肝肾功能均无显著影响^[42]。Niu 等^[43] 开展的前瞻性研究证实肝移植后糖尿病患者服用瑞格列奈的疗效肯定, 对肝肾功能没有明显影响。

格列奈类药物使用注意事项: 格列奈类药物需在餐前即刻服用, 可单独使用或与其他降糖药物联合应

用(磺脲类除外);瑞格列奈、那格列奈可用于慢性肾脏病5期患者;禁用于严重肝功能不全者;服用吉非贝齐时避免服用格列奈类药物^[44]。

格列奈类药物与免疫抑制剂的相互作用:瑞格列奈由细胞色素P450 2C8和3A4代谢,CsA属于3A4抑制剂,对瑞格列奈药代动力学和药效学均有影响。瑞格列奈(0.25 mg)与CsA(100 mg/次)合用,可使瑞格列奈的血药浓度峰值及血药浓度曲线下面积升高,尿中瑞格列奈及其代谢产物排泄量增加^[45]。应尽量避免两者合并应用,确需合用时需密切监测血糖和血药浓度。

8.3.5 二肽基肽酶IV抑制剂 DPP-4i 延长内源性胰高糖素样肽-1(glucagon-like peptide-1, GLP-1)的作用,促进胰岛素分泌,减少胰高糖素分泌,无体重增加或低血糖风险。目前临床证据显示DPP-4i对PTDM安全有效,被认为是一种新的治疗选择。

推荐意见 14: DPP-4i可用于肾移植受者PTDM的治疗,如西格列汀(A级推荐,1a类证据)、维格列汀(A级推荐,1b类证据)、利格列汀(A级推荐,2a类证据)。

证据摘要:多项研究显示,肾移植受者应用西格列汀单药或联合治疗PTDM^[46-49],疗效肯定,不良反应少,对TAC或SRL血药浓度无明显影响,对肾功能无显著影响。一项在肾移植受者中进行的随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)研究显示,应用维格列汀治疗PTDM,HbA_{1c}降低0.4%,不良事件发生率与安慰剂组相似,TAC血药浓度无显著变化,对肾功能无明显影响^[50]。两项肾移植病例对照研究显示,应用利格列汀单药治疗PTDM,HbA_{1c}降低0.6%~0.8%,TAC血药浓度、肾功能无显著变化,不良反应轻微^[51-52]。一项荟萃分析评价了DPP-4i(西格列汀、利格列汀、维格列汀)治疗肾移植受者PTDM的疗效和安全性,结果显示与安慰剂或其他口服降糖药物相比,DPP-4i具有良好的降糖作用,且没有eGFR和TAC水平的显著变化^[53]。证实了DPP-4i治疗肾移植受者PTDM的短期有效性和安全性。

DPP-4i类药物应用注意事项:(1)严重高甘油三酯血症(甘油三酯>5.7 mmol/L)或有急性胰腺炎病史者慎用。(2)西格列汀大约80%以原型通过尿液排出,轻度肾功能不全[eGFR>50 mL/(min·1.73 m²)]无须调整剂量,中度[eGFR 30~50 mL/(min·1.73 m²)]或重度[eGFR<30 mL/(min·1.73 m²)]肾功能不全,

推荐应用半剂量(每日50 mg)或1/4剂量(每日25 mg)^[54]。(3)维格列汀主要由肝脏代谢,部分(27%)由肾脏代谢。ALT或AST大于正常值上限3倍时禁用维格列汀。对于中度、重度肾功能不全或终末期肾病(end-stage renal disease, ESRD)患者,推荐半剂量(每日50 mg)^[55]。(4)利格列汀主要在粪便中排泄(>84%),对肝肾功能无影响,在肝肾功能不全的患者中无须调整剂量。

DPP-4i类药物与免疫抑制剂的相互作用:个别研究显示西格列汀增加CsA血药浓度,维格列汀、利格列汀对CsA血药浓度没有明显影响^[56]。

8.3.6 钠-葡萄糖共转运蛋白2抑制剂 SGLT2i 选择性地作用于肾小管钠-葡萄糖共转运蛋白2,抑制肾脏近曲小管对葡萄糖的重吸收(降低肾糖阈)、促进尿糖排泄,进而降低血糖。多项心血管结局研究显示,SGLT2i可降低2型糖尿病患者主要的心血管不良事件风险和心血管死亡风险,降低心力衰竭住院风险。肾脏研究表明,SGLT2i能显著降低伴或不伴2型糖尿病慢性肾脏疾病患者的ESRD发生风险,减少大量蛋白尿,并延缓肾功能下降速度。SGLT2i在PTDM的临床证据主要来自肾移植和心脏移植受者。

推荐意见 15: SGLT2i可用于PTDM患者的治疗,包括肾移植受者(B级推荐,1a类证据)、心脏移植受者(B级推荐,2a类证据)、肝移植受者(B级推荐,2b类证据)和肺移植受者(C级推荐,4类证据)。

证据摘要:研究显示,SGLT2i降低肾移植和心脏移植受者的血糖水平、体重、血压及胰岛素需求量,不显著增加糖尿病酮症酸中毒及泌尿生殖系统感染风险。有两项关于肾移植受者中应用SGLT2i的荟萃分析(包括一项随机对照试验)^[57-58],其中一项荟萃分析纳入8项研究132例研究对象,其结果显示SGLT2i可降低患者HbA_{1c}(0.57%)和体重(2.15 kg),且eGFR、血清肌酐、尿白蛋白/肌酐比值均无显著变化。亚组分析显示,恩格列净降低体重更明显,达格列净降低HbA_{1c}和收缩压更显著。在安全性方面,14例患者出现尿路感染,其中急性肾损伤、下肢溃疡、蜂窝织炎各1例,未见血糖正常的酮症酸中毒或急性排斥反应。一项安慰剂对照的、纳入49例肾移植后糖尿病患者的RCT研究,证明了SGLT2i降低HbA_{1c}、体重的疗效以及安全性^[59]。多项小样本临床试验和观察性研究显示,SGLT2i在肾移植受者中应

用是安全有效的^[57-62]。一项纳入 22 例应用恩格列净的心脏移植受者的研究显示, 恩格列净治疗 12 个月, 患者体重降低 2.0 kg, 体重指数 (body mass index, BMI) 下降 1.3 kg/m², HbA_{1c} 降低 2.75%^[63]。一项关于心脏移植后糖尿病的回顾性研究显示, 联合 GLP-1RA 和 SGLT2i 的治疗方案, 患者耐受性良好, 显著降低了患者胰岛素需求量、HbA_{1c} 和体重, 近 1/3 的患者能够完全停止胰岛素治疗^[64]。但是也有报道显示, 心脏移植围术期应用达格列净的患者出现血糖正常的酮症酸中毒^[65]。一项纳入 49 例 PTDM 受者 (26 例肝移植、18 例肾移植、4 例肺移植和 1 例肝肾联合移植) 的回顾性研究显示, SGLT2i 可降低患者血糖和体重, 应用 SGLT2i 3~12 个月, 仍未出现心肌梗死、移植体丢失或死亡, 最常见的不良反应为低血压和低血糖, 尿路感染和脑卒中各 1 例^[66]。SGLT2i 在器官移植人群中应用是否有心血管获益, 仍需更大样本量及更长随访时间的研究来证实。

SGLT2i 在 PTDM 中应用注意事项: SGLT2i 主要不良反应包括糖尿病酮症酸中毒、血容量不足、脓毒症和肾盂肾炎、会阴坏死性筋膜炎、生殖器真菌感染及下肢截肢, 与胰岛素和胰岛素促泌剂合用会引起低血糖。开始用药 2 周内可见血清肌酐小幅升高和 eGFR 降低, 此后变化缓慢, 与基线肾功能无关。对药物有严重超敏反应史及透析患者禁用。由于移植患者的特殊性 & SGLT2i 常见的不良反应, 建议 eGFR ≥ 45 mL / (min · 1.73 m²) 的移植受者, 在移植体功能稳定、免疫抑制方案稳定、无反复泌尿生殖系统感染、无胰岛功能绝对缺乏的前提下, 可以选择 SGLT2i, 需告知其服药注意事项并注意监测肾功能、尿常规、血压等。对潜在不良反应出现风险较大、需要禁食及急性疾病期间应谨慎使用, 同时避免在围术期使用。

SGLT2i 与免疫抑制剂的相互作用: 目前临床研究尚未发现应用 SGLT2i 导致免疫抑制剂需要调整用量的报道。

8.3.7 胰高糖素样肽-1 受体激动剂 GLP-1RA 模拟天然 GLP-1 激活 GLP-1 受体, 以葡萄糖浓度依赖的方式促进胰岛素分泌、抑制胰高糖素分泌, 延缓胃排空, 通过中枢性的食欲抑制来减少进食量, 达到降低血糖、减重、降压、改善血脂谱等作用。GLP-1RA 降低 HbA_{1c} 1.0%~1.5%。LEADER、SUSTAIN-6、REWIND 研究分别为利拉鲁肽、司美格鲁肽、度拉

糖肽提供了独立于降糖之外的心血管保护作用的证据。GLP-1RA 通过增强肠促胰岛素分泌, 改善免疫抑制剂对胰岛素分泌的干扰^[67]。器官移植受者往往需长期服用糖皮质激素, 体重增加是较普遍现象, 由于 GLP-1RA 通过抑制食欲、减缓肠蠕动减轻体重, 因此在 PTDM 患者中应用更有优势。GLP-1RA 在肾移植、肝移植、心脏移植、肺移植受者中的应用均有临床证据, 尤其以肾移植居多。

推荐意见 16: GLP-1RA 可用于 PTDM 患者的治疗, 包括肾移植受者 (B 级推荐, 2a 类证据)、心脏移植受者 (B 级推荐, 2a 类证据)、肝移植受者 (B 级推荐, 2b 类证据) 和肺移植受者 (C 级推荐, 4 类证据)。

证据摘要: 目前关于 GLP-1RA (包括度拉糖肽、利拉鲁肽、司美格鲁肽、艾塞那肽等) 在器官移植受者中的应用研究主要为回顾性研究^[58,67-75], 研究结果显示 GLP-1RA 可降低肾移植受者、心脏移植受者和肝移植受者的血糖水平、体重及胰岛素需求量。GLP-1RA 可有效降低 PTDM 患者 HbA_{1c}, 平均降幅为 0.41%~0.75%, 12 个月体重平均降幅 4.86 kg, 并可减少胰岛素需求, 长期应用低血糖风险低^[68-73]。移植受者大多对其耐受性良好, 无严重不良事件, 1.5%~3.0% 受者有恶心、呕吐、腹泻或腹痛, 未发现胰腺炎、胆结石或甲状腺癌的发病率增加^[67]。其与免疫抑制药物无相互作用, 不影响 TAC 药物浓度或移植体功能^[70]。但是否带来心血管获益尚不明确。

GLP-1RA 应用注意事项: GLP-1RA 主要的不良反应为恶心、呕吐、腹泻、腹胀、便秘等胃肠道不良反应, 也可见头晕、头痛。单独应用 GLP-1RA 者低血糖发生风险较低, 与促泌剂及胰岛素联合时低血糖风险增加。GLP-1RA 禁用于有甲状腺髓样癌病史或家族史、多发性内分泌腺瘤病 2 型、急性胰腺炎病史及对 GLP-1RA 过敏者。在轻度、中度或重度肾功能损害或轻中度肝功能损害的移植受者中无须进行剂量调整, 但不推荐在 ESRD 患者或重度肝功能受损患者中使用。因此, 在 PTDM 患者中使用 GLP-1RA 需结合移植受者既往胃肠道病史及 GLP-1RA 禁忌证的评估结果, 应小剂量起始治疗, 且依据血糖及胃肠道反应调整用量。此外, 由于该类物质可导致呕吐、腹泻等, 可能因胃肠道反应影响免疫抑制剂吸收, 从而引起排斥反应, 应用时应密切监测药物浓度的变化, 以防止急性排斥反应发生。如胃肠道反应较大,

应注意及时停用药物。同时避免在急性疾病治疗期间使用。

GLP-1RA 与免疫抑制剂的相互作用：GLP-1RA 通过蛋白水解消除，其代谢不涉及细胞色素酶 P450 或转运体介导，理论上与免疫抑制药物无相互作用。目前尚未发现应用 GLP-1RA 导致免疫抑制剂需要调整用量的临床研究报道。

8.3.8 胰岛素 PTDM 患者使用胰岛素治疗有诸多优点，如降糖效果肯定、很少与免疫抑制剂发生相互作用、强化胰岛素治疗可降低移植排斥反应等。同时也需关注长期应用胰岛素的不良反应，如体重增加等，因此要严格掌握胰岛素使用适应证。关于移植后糖尿病患者应用胰岛素治疗的疗效及安全性研究证据极少，本共识推荐依据我国 2 型糖尿病胰岛素应用相关指南共识意见。

推荐意见 17：存在以下情况时建议起始胰岛素治疗，在生活方式和非胰岛素降糖药治疗的基础上，血糖仍未达标者；合并应激状态，如重症感染、手术等；诊断 PTDM 时 $HbA_{1c} \geq 9.0\%$ 或 $FPG \geq 11.1 \text{ mmol/L}$ ，同时伴明显高血糖症状者；PTDM 合并消瘦或营养不良者（B 级推荐，1c 类证据）。

推荐意见 18：胰岛素的治疗必须高度个体化，包括不同胰岛素治疗方案的选择、起始剂量、剂量调整等（B 级推荐，1c 类证据）。

证据摘要：一项纳入 50 例肾移植合并 2 型糖尿病患者的 RCT 研究分为 2 组，其中德谷胰岛素组 28 例，甘精胰岛素组 22 例。观察 52 周后结果显示，两组患者 FPG、2hPG 和 HbA_{1c} 下降幅度相当（ $P > 0.05$ ），但德谷胰岛素组总体低血糖发生率和夜间低血糖发生率显著低于甘精胰岛素组（ $P < 0.01$ ）^[76]。

（1）胰岛素分类：根据来源和化学结构的不同，胰岛素可分为动物胰岛素、人胰岛素和胰岛素类似物。胰岛素类似物与人胰岛素相比控制血糖的效能相似，但在模拟生理性胰岛素分泌和减少低血糖发生风险方面优于人胰岛素。按作用特点，胰岛素（包括其类似物）分为餐时胰岛素（即短效/超短效胰岛素）、基础胰岛素（即中效/长效胰岛素）、预混胰岛素和双胰岛素。预混人胰岛素是指将重组人胰岛素（短效）与精蛋白锌重组人胰岛素（中效）按一定比例混合而成的胰岛素制剂，预混胰岛素类似物是指将速效胰岛素类似物（赖脯胰岛素或门冬胰岛素）与精蛋白锌速效胰岛素类似物按一定比例混合而成的胰岛

素制剂。双胰岛素制剂（德谷门冬双胰岛素 70/30）含 70% 德谷胰岛素和 30% 门冬胰岛素。常用胰岛素制剂的分类和作用时间见表 3^[25]。在维持血糖稳态的生理过程中，基础胰岛素的主要作用是调节空腹和餐前血糖水平，餐时胰岛素的主要作用是控制餐后血糖。给药途径与生理胰岛素分泌的差异、残留胰岛功能的差别、病理生理状况的不同（如胰岛素抵抗）、患者生活方式的差异（饮食量和食物种类、运动等），以及伴随的其他疾病和药物（感染增加胰岛素抵抗、某些药物影响胰岛素降糖效果）等均可影响人体对胰岛素的需求。因此，胰岛素的治疗必须高度个体化，包括胰岛素初始剂量、分配和调整的个体化。

（2）起始胰岛素治疗方案及胰岛素剂量的调整：

①**基础胰岛素：**适用于 FPG 不达标者，可在原有药物基础上直接加用，胰岛素起始剂量根据体重计算，通常为 $0.1 \sim 0.3 \text{ U}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ 。 $HbA_{1c} > 8.0\%$ 者， $0.2 \sim 0.3 \text{ U}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ ； $BMI \geq 25 \text{ kg}/\text{m}^2$ 起始甘精胰岛素时，可考虑按照 $0.3 \text{ U}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ 起始。起始基础胰岛素治疗后，在尽量避免低血糖的情况下，根据 FPG 及时调整胰岛素剂量，每周调整 2~6 U 或每 3 天调整 2 U 或每天调整 1 U 基础胰岛素直至 FPG 达标^[77]。

②**预混胰岛素/预混胰岛素类似物：**适用于整体血糖较高者，更适用于使用糖皮质激素治疗的移植受者，预混人胰岛素应在餐前 30 min 皮下注射，预混胰岛素类似物可在餐前即刻注射或餐后立即注射。每日 1 次的方案，起始剂量一般为 $0.2 \text{ U}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ ，于晚餐前注射；每日 2 次的方案，起始剂量一般为 $0.2 \sim 0.4 \text{ U}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ 或 $10 \sim 12 \text{ U}/\text{d}$ ，按 1:1 分配到早餐前和晚餐前；每日 3 次的方案，建议选择预混胰岛素类似物，起始剂量一般为 $0.2 \sim 0.4 \text{ U}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ ，午餐前胰岛素剂量占每日总量的 10% 左右。根据早餐前血糖调整晚餐前剂量，根据晚餐前血糖调整早餐前剂量，根据午餐后或晚餐前血糖调整午餐前剂量^[78]。肾功能受损的移植受者宜小剂量起始胰岛素，小剂量调整，以避免低血糖发生。

③**双胰岛素：**目前仅有德谷门冬双胰岛素，起始剂量为每日 $0.1 \sim 0.2 \text{ U}/\text{kg}$ ，每日 1~2 次主餐前注射。德谷胰岛素达稳态需要 48~72 h，在未达到稳态之前不建议进行剂量调整^[79]。

④**胰岛素强化治疗：**采用基础胰岛素（长效）联合餐时胰岛素（超短效或短效）或胰岛素泵持续皮下胰岛素输注的方案，起始剂量一般为每日

表 3 常用胰岛素及其作用特点^[25]

Table 3 Common insulin and its characteristics of action

类别	胰岛素制剂	起效时间	峰值时间	作用持续时间 (h)
餐时胰岛素	短效人胰岛素 (RI)	15~60 min	2~4 h	5~8
	超短效胰岛素类似物			
	门冬胰岛素	10~15 min	1~2 h	4~6
	赖脯胰岛素	10~15 min	1~1.5 h	4~5
	谷赖胰岛素	10~15 min	1~2 h	4~6
基础胰岛素	中效人胰岛素 (NPH)	2.5~3 h	5~7 h	13~16
	长效胰岛素 (PZI)	3~4 h	8~10 h	20
	长效胰岛素类似物			
	地特胰岛素	3~4 h	3~14 h	24
	甘精胰岛素U100	2~3 h	无峰	30
	超长效胰岛素类似物			
	德谷胰岛素	1 h	无峰	42
	甘精胰岛素U300	6 h	无峰	36
预混胰岛素	预混人胰岛素 (30R, 70/30)	0.5 h	2~12 h	14~24
	预混人胰岛素 (40R)	0.5 h	2~8 h	24
	预混人胰岛素 (50R)	0.5 h	2~3 h	10~24
	预混胰岛素类似物			
	门冬胰岛素30	10~20 min	1~4 h	14~24
	门冬胰岛素50	15 min	30~70 min	16~24
	赖脯胰岛素25	15 min	30~70 min	16~24
	赖脯胰岛素50	15 min	30~70 min	16~24
双胰岛素	德谷门冬双胰岛素70/30	10~15 min	1.2 h	> 24

注：甘精胰岛素U100是指胰岛素含量100 U/mL，甘精胰岛素U300指胰岛素含量300 U/mL；预混人胰岛素（30R, 70/30）含30%短效胰岛素和70%中效胰岛素；预混人胰岛素（40R）含40%短效胰岛素和60%中效胰岛素；预混人胰岛素（50R）含50%中效胰岛素和50%短效胰岛素；门冬胰岛素30含30%门冬胰岛素和70%精蛋白门冬胰岛素；门冬胰岛素50含50%精蛋白门冬胰岛素和50%门冬胰岛素；赖脯胰岛素25含25%赖脯胰岛素和75%精蛋白赖脯胰岛素；赖脯胰岛素50含50%赖脯胰岛素和50%精蛋白赖脯胰岛素；德谷门冬双胰岛素70/30含70%德谷胰岛素和30%门冬胰岛素。因受胰岛素剂量、吸收、降解等多种因素的影响，且个体差异大，表中胰岛素作用时间仅供参考。

0.2~0.4 U/kg，肥胖或血糖较高者可适当增加起始剂量。胰岛素种类推荐应结合移植受者血糖特点，由于移植受者普遍使用糖皮质激素，以午餐后、晚餐后血糖升高为主，故基础和餐时分配最好按3：7，根据血糖水平逐步调整剂量^[80]。⑤经治疗若血糖仍然不能控制，应建议专科就诊。

胰岛素应用注意事项：与口服药相比，胰岛素治疗涉及更多环节，如药物选择、治疗方案、注射装置、注射技术、SMBG、CGM和根据血糖监测结果所采取的行动等。与口服药治疗相比，胰岛素治疗需要医务人员与患者间更多的合作，并且需要患者本人及其照顾者掌握更多的自我管理技能。开始胰岛素治

疗后,患者应坚持饮食控制和运动、进行 SMBG,并掌握根据血糖监测结果来调节胰岛素剂量的技能,以控制高血糖并预防低血糖的发生。开始胰岛素治疗的患者均应接受有针对性的教育以掌握胰岛素治疗相关的自我管理技能,了解低血糖发生的危险因素、症状并掌握自救措施^[25]。

胰岛素与免疫抑制剂的相互作用:目前无证据表明胰岛素与免疫抑制剂之间存在相互作用。

9 小结与展望

PTDM 的发生风险、危害及筛查、诊断、管理与普通糖尿病基本一致,但存在其特殊性,主要体现在免疫抑制剂对血糖的影响及降糖药物对免疫抑制剂的影响,因此在选择降糖药物时除了要考虑其降糖疗效、对肝肾功能影响外,同时也要考虑与免疫抑制剂之间的相互作用。几乎所有种类的降糖药物都有应用

于 PTDM 的报道和研究,且大多数研究证实其在保证适应证的情况下均安全有效。但 TZD、AGI 和胰岛素促泌剂近 10 年来的新增临床研究证据极少。近年来二甲双胍对移植后受者远期获益的证据逐渐增多,大量数据显示,二甲双胍降低肝脏、肾脏、心脏移植受者的心血管事件发生风险、移植物功能丧失风险及全因死亡率,在心脏移植受者中还可降低肿瘤发生风险。新型降糖药物 DPP-4i、SGLT2i 和 GLP-1RA 应用于 PTDM 取得了一些临床证据,但大多数研究样本量较小,观察时间较短,尚存在许多问题需要回答,如不同类型的器官移植降糖药物的优选方案是什么,降糖药物治疗 PTDM 的长期获益如何等,尚需要大规模、长期随访的临床证据。此外,尚未检索到复方制剂和刚上市的降糖药物(如过氧化物酶体增殖物激活受体全激动剂、葡萄糖激酶激动剂等)在 PTDM 中应用的临床研究。

附录 1 非胰岛素降糖药物在 PTDM 应用的临床研究及证据等级汇总

降糖药物种类	研究出处	代表药物	移植器官	患者数	研究设计	证据等级
双胍类	Vest等 ^[31] (2018年)	二甲双胍	肾移植	14 144	回顾性队列研究	2a
	Kwon等 ^[32] (2023年)	二甲双胍	肾移植	1 193	回顾性队列研究	2b
	Ram等 ^[33] (2019年)	二甲双胍	心脏移植	103	前瞻性队列研究	2a
	Bedanova等 ^[34] (2021年)	二甲双胍	心脏移植	497	回顾性队列研究	2b
	Peled等 ^[35] (2017年)	二甲双胍	心脏移植	237	前瞻性队列研究	2a
TZD	Kharazmkia等 ^[40] (2014年)	吡格列酮	肾移植	62	随机对照试验	1b
	Arashnia等 ^[41] (2015年)	吡格列酮	肾移植	58	随机对照试验	1b
非磺脲类促泌剂	闫赋琴等 ^[42] (2016年)	瑞格列奈	肾移植	32	回顾性队列研究	2b
	Niu等 ^[43] (2013年)	瑞格列奈	肝移植	86	前瞻性队列研究	2b
DPP-4i	Lane等 ^[46] (2011年)	西格列汀	肾移植	15	回顾性队列研究	3b
	Sanyal等 ^[51] (2013年)	利格列汀	肾移植	21	回顾性队列研究	3b
	Attallah 和 Yassine ^[52] (2021年)	利格列汀	肾移植	42	回顾性队列研究	2b
	Boerner等 ^[47] (2014年)	西格列汀	肾移植	22	回顾性队列研究	3b
	Haidinger等 ^[50] (2014年)	维格列汀	肾移植	32	随机对照试验	1b
	Strøm Halden等 ^[48] (2014年)	西格列汀	肾移植	19	随机对照研究	1b
	Bae等 ^[56] (2016年)	维格列汀、西格列汀、利格列汀	肾移植	65	回顾性队列研究	3b
	Soliman等 ^[49] (2013年)	西格列汀	肾移植	45	随机对照研究	1b

续附录 1

降糖药物种类	研究出处	代表药物	移植器官	患者数	研究设计	证据等级
SGLT2i	Chewcharat等 ^[57] (2020年)	恩格列净、卡格列净、达格列净	肾移植	132	系统评价和荟萃分析	1b
	Oikonomaki等 ^[58] (2021年)	卡格列净、恩格列净、达格列净	肾移植	310	系统评价和荟萃分析	1b
	Halden等 ^[59] (2019年)	恩格列净	肾移植	44	随机对照试验	1b
	Lim等 ^[60] (2022年)	SGLT2i ^a	肾移植	2 083 (使用 SGLT2i者226例, 未用者1 857例)	回顾性队列研究	2b
	Sánchez Fructuoso等 ^[61] (2023年)	恩格列净、达格列净、卡格列净	肾移植	339	多中心队列研究	2b
	Hisadome等 ^[62] (2021年)	SGLT2i	肾移植	89	回顾性队列研究	2b
	Cehic等 ^[63] (2019年)	恩格列净	心脏移植	22	回顾性队列研究	2b
	Sammour等 ^[64] (2021年)	恩格列净、卡格列净、达格列净	心脏移植	21	回顾性队列研究	2b
	Cha等 ^[65] (2021年)	达格列净	心脏移植	1	病例报告	4
	Sweiss等 ^[66] (2023年)	SGLT2i	肝、肾、肺、肝-肾联合移植	49	回顾性队列研究	2b
GLP-1RA	Halden等 ^[67] (2016年)	GLP-1	肾移植	24	随机对照试验	1b
	Singh等 ^[68] (2020年)	度拉糖肽、利拉鲁肽	肾、肝、肝-肾联合移植、心脏移植	88	回顾性队列研究	2b
	Kim等 ^[69] (2021年)	度拉糖肽	肾移植	36	回顾性队列研究	2b
	Thangavelu等 ^[70] (2020年)	GLP-1RA	肾、肝、心脏移植	19	回顾性队列研究	2b
	Singh等 ^[71] (2019年)	度拉糖肽	肾、肝、肝-肾联合移植、心脏移植	63	回顾性队列研究	2b
	Sweiss等 ^[72] (2022年)	GLP-1RA	肾、肝、肺移植	118	回顾性队列研究	2b
	Kukla等 ^[73] (2020年)	利拉鲁肽、度拉糖肽、艾塞那肽	肾移植	17	回顾性病例系列研究	4
	Yugueros González等 ^[74] (2021年)	司美格鲁肽、利拉鲁肽、度拉糖肽	肾移植	15	回顾性病例系列研究	4
	Sato等 ^[75] (2023年)	GLP-1RA	肾移植	73	回顾性队列研究	2b
	Oikonomaki等 ^[58] (2021年)	SGLT2i (卡格列净、恩格列净、达格列净)/DPP4/GLP-1RA (利拉鲁肽、艾塞那肽、度拉糖肽)	肾移植	310	系统评价和荟萃分析	1b

注: PTDM为器官移植后糖尿病; TZD为噻唑烷二酮类; DPP-4i为二肽基肽酶IV抑制剂; SGLT2i为钠-葡萄糖共转运蛋白2抑制剂; GLP-1RA为胰高糖素样肽-1受体激动剂; GLP-1为胰高糖素样肽-1; DPP4为二肽基肽酶IV。

共识执笔者:

申晶 解放军总医院第八医学中心内分泌科
肖建中 清华大学附属北京清华长庚医院内分泌与代谢科
李宁 山西省第二人民医院肾移植中心
牛玉坚 解放军总医院第三医学中心器官移植科

共识顾问:

沈中阳 天津市第一中心医院 南开大学移植研究院
母义明 解放军总医院第一医学中心内分泌科
薛武军 西安交通大学第一附属医院肾移植科
武小桐 山西省第二人民医院肾移植中心
王毅 海南医学院第二附属医院器官移植科 海南移植医学研究所

金海龙 解放军总医院第三医学中心器官移植科

共识编写专家(按姓氏拼音排序):

边志颖 解放军总医院第三医学中心内分泌科
陈一梅 解放军总医院第八医学中心内分泌科
程海梅 临沂正直医院内分泌科
窦京涛 解放军总医院第一医学中心内分泌科
方佳丽 广州医科大学附属第二医院器官移植科
傅松波 兰州大学第一医院内分泌科
郭辉 西安交通大学第一附属医院内分泌代谢科
郭立新 北京医院内分泌科 国家老年医学中心
侯新国 山东大学齐鲁医院内分泌与代谢病科
李岚 解放军总医院第八医学中心内分泌科
李宁 山西省第二人民医院肾移植中心
刘师伟 山西白求恩医院内分泌科
刘洋 解放军总医院第八医学中心内分泌科
宁媛 山西省第二人民医院肾移植中心
牛玉坚 解放军总医院第三医学中心器官移植科
潘建勇 深圳市第三人民医院肾移植科
潘琦 北京医院内分泌科 国家老年医学中心
饶伟 青岛大学附属医院器官移植中心
申晶 解放军总医院第八医学中心内分泌科
王宏宇 解放军总医院第三医学中心内分泌科
王晓晶 清华大学附属北京清华长庚医院内分泌与代谢科
吴绮楠 重庆医科大学附属大足医院内分泌科
肖建中 清华大学附属北京清华长庚医院内分泌与代谢科
肖新华 中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院内分泌科

徐春 解放军总医院第三医学中心内分泌科

移植相关专业审阅专家(按姓氏拼音排序):

敖建华 解放军总医院第一医学中心泌尿外科
陈文慧 中日友好医院呼吸与危重症医学科、肺移植科
陈正 广州医科大学附属第二医院器官移植科
程颖 中国医科大学附属第一医院器官移植/肝胆外科
丁晨光 西安交通大学第一附属医院肾移植科
范铁艳 清华大学附属北京清华长庚医院肝移植科
付迎欣 深圳市第三人民医院肾移植科
宫念樵 华中科技大学同济医学院附属同济医院器官移植
郭文治 郑州大学第一附属医院肝胆胰与肝移植外科
韩文科 北京大学第一医院泌尿外科
黄洁 中国医学科学院阜外医院心力衰竭和心脏移植病区
蒋鸿涛 海南医学院第二附属医院肾移植科
李威 海南医学院第二附属医院肝移植科
李莹 兰州大学第一医院普外科、器官移植与门脉高压
林俊 首都医科大学附属北京友谊医院泌尿外科
刘航 首都医科大学附属北京朝阳医院泌尿外科
马麟麟 首都医科大学附属北京友谊医院泌尿外科
莫春柏 天津市第一中心医院移植中心肾移植科
孙丽莹 首都医科大学附属北京友谊医院重症肝病科
王树森 天津市第一中心医院移植中心细胞移植科
殷浩 海军军医大学第二附属医院上海长征医院器官移植科
岳扬 南京鼓楼医院肝胆与肝移植外科
曾强 河北医科大学第三医院肝胆外科
张更 空军军医大学唐都医院泌尿外科
张明 上海交通大学医学院附属仁济医院泌尿外科
张庆 解放军总医院第三医学中心器官移植科
张雅敏 天津市第一中心医院移植中心
赵洪雯 陆军军医大学西南医院肾科

内分泌专业审阅专家(按姓氏拼音排序):

毕艳 南京大学医学院附属鼓楼医院内分泌科
陈慧 兰州大学第二医院内分泌代谢科
陈晓平 中日友好医院内分泌科
高珊 首都医科大学宣武医院内分泌科
高天舒 辽宁中医药大学附属医院 辽宁省中心医院内分泌科

贾晓炜 解放军总院第八医学中心干部诊疗科
 鞠海兵 解放军联勤保障部队第九二〇医院内分泌科
 廖 涌 武警重庆总队医院内分泌科
 齐 林 北京燕化医院内分泌科
 徐焱成 武汉大学中南医院内分泌科
 阎德文 深圳市第二人民医院 深圳大学第一附属医院内分泌科
 姚合斌 解放军总医院第六医学中心内分泌科
 于明香 复旦大学附属中山医院内分泌科

利益冲突: 所有作者声明无利益冲突

本共识由《器官移植》《中华糖尿病杂志》《中华内分泌外科》于 2024 年 4 月同步发表, 为保持一致性, 文章内容未作改动。

参考文献:

- [1] Oxford centre for evidence-based medicine levels of evidence[EB/OL].[2024-01-10].<https://www.docin.com/p-776102919.html>.
- [2] MONTORI VM, BASU A, ERWIN PJ, et al. Posttransplantation diabetes: a systematic review of the literature[J]. *Diabetes Care*, 2002, 25(3): 583-592. DOI: 10.2337/diacare.25.3.583.
- [3] CHAMBERS DC, PERCH M, ZUCKERMANN A, et al. The international thoracic organ transplant registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: thirty-eighth adult lung transplantation report—2021; focus on recipient characteristics[J]. *J Heart Lung Transplant*, 2021, 40(10): 1060-1072. DOI: 10.1016/j.healun.2021.07.021.
- [4] NEWMAN JD, SCHLENDORF KH, COX ZL, et al. Post-transplant diabetes mellitus following heart transplantation[J]. *J Heart Lung Transplant*, 2022, 41(11): 1537-1546. DOI: 10.1016/j.healun.2022.07.011.
- [5] LINDER KE, BAKER WL, ROCHON C, et al. Evaluation of posttransplantation diabetes mellitus after liver transplantation: assessment of insulin administration as a risk factor[J]. *Ann Pharmacother*, 2016, 50(5): 369-375. DOI: 10.1177/1060028015627662.
- [6] JENSSEN T, HARTMANN A. Post-transplant diabetes mellitus in patients with solid organ transplants[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2019, 15(3): 172-188. DOI: 10.1038/s41574-018-0137-7.
- [7] AHMED SH, BIDDLE K, AUGUSTINE T, et al. Post-transplantation diabetes mellitus[J]. *Diabetes Ther*, 2020, 11(4): 779-801. DOI: 10.1007/s13300-020-00790-5.
- [8] BEE YM, TAN HC, TAY TL, et al. Incidence and risk factors for development of new-onset diabetes after kidney transplantation[J]. *Ann Acad Med Singap*, 2011, 40(4): 160-167. DOI: 10.47102/annals-acadmedsg.V40N4.p160.
- [9] YEH H, LIN C, LI YR, Et al. Temporal trends of incident diabetes mellitus and subsequent outcomes in patients receiving kidney transplantation: a national cohort study in Taiwan[J]. *Diabetol Metab Syndr*, 2020, 12: 34. DOI: 10.1186/s13098-020-00541-3.
- [10] LIM WH, LOK CE, KIM SJ, et al. Impact of pretransplant and new-onset diabetes after transplantation on the risk of major adverse cardiovascular events in kidney transplant recipients: a population-based cohort study[J]. *Transplantation*, 2021, 105(11):2470-2481.DOI:10.1097/TP.0000000000003639.
- [11] 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. DOI: 10.1111/ajt.12850.
- [12] American Diabetes Association Professional Practice Committee. 2. Diagnosis and classification of diabetes: standards of care in diabetes—2024[J]. *Diabetes Care*, 2024, 47(Suppl 1): S20-S42. DOI: 10.2337/dc24-S002.
- [13] SENIOR PA, ALMEHTHEL M, MILLER A, et al. Diabetes and transplantation[J]. *Can J Diabetes*, 2018, 42(Suppl1): S145-S149. DOI: 10.1016/j.jcjd.2017.10.017.
- [14] XIA M, YANG H, TONG X, et al. Risk factors for new-onset diabetes mellitus after kidney transplantation: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Diabetes Investig*, 2021, 12(1): 109-122. DOI: 10.1111/jdi.13317.
- [15] SUAREZ O, PARDO M, GONZALEZ S, et al. Diabetes mellitus and renal transplantation in adults: is there enough evidence for diagnosis, treatment, and prevention of new-onset diabetes after renal transplantation?[J]. *Transplant Proc*, 2014, 46(9): 3015-3020. DOI: 10.1016/j.transproceed.2014.07.011.
- [16] CHEUNGASITPORN W, THONGPRAYOON C, VIJAYVARGIYA P, et al. The risk for new-onset diabetes mellitus after kidney transplantation in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease: a systematic review and meta-analysis[J]. *Can J Diabetes*, 2016, 40(6): 521-528. DOI: 10.1016/j.jcjd.2016.03.001.
- [17] DAVIDSON J, WILKINSON A, DANTAL J, et al. New-onset diabetes after transplantation: 2003 international consensus guidelines[J]. *Transplantation*, 2003, 75(10 Suppl): SS3-SS24. DOI: 10.1097/01.TP.0000069952.49242.3E.
- [18] YATES CJ, FOURLANOS 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. DOI: 10.1097/TP.0b013e3182a012f3.
- [19] YATES CJ, FOURLANOS S, COLMAN PG, et al. Divided dosing reduces prednisolone-induced hyperglycaemia and glycaemic variability: a randomized trial after kidney transplantation[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2014, 29(3): 698-705. DOI: 10.1093/ndt/gft377.
- [20] SCHWAIGER E, KRENN S, KURNIKOWSKI A, et al. Early postoperative basal insulin therapy versus standard of care for the prevention of diabetes mellitus after kidney transplantation: a multicenter randomized trial[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2021, 32(8): 2083-2098. DOI: 10.1681/ASN.2021010127.
- [21] DOS SANTOS Q, HORNUM M, TERRONES-CAMPOS C, et al. Posttransplantation diabetes mellitus

- among solid organ recipients in a danish cohort[J]. *Transpl Int*, 2022, 35: 10352. DOI: 10.3389/ti.2022.10352.
- [22] SHARIF A, CHAKKERA H, DE VRIES APJ, et al. International consensus on post-transplantation diabetes mellitus [EB/OL]. [2024-01-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38171510/>.
- [23] INZUCCHI SE, BERGENSTAL RM, BUSE JB, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD)[J]. *Diabetes Care*, 2012, 35(6): 1364-1379. DOI: 10.2337/dc12-0413.
- [24] SHEN T, ZHUANG L, SUN XD, et al. Expert consensus on management of metabolic disease in Chinese liver transplant recipients[J]. *World J Gastroenterol*, 2020, 26(27): 3851-3864. DOI: 10.3748/wjg.v26.i27.3851.
- [25] 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南(2020年版)[J]. *中华糖尿病杂志*, 2021, 13(4): 315-409. DOI: 10.3760/cma.j.cn115791-20210221-00095. Branch of Diabetes of Chinese Medical Association. Guideline for the prevention and treatment of type 2 diabetes mellitus in China (2020 edition)[J]. *Chin J Diabetes*, 2021, 13(4): 315-409. DOI: 10.3760/cma.j.cn115791-20210221-00095.
- [26] LU J, MA X, ZHOU J, et al. Association of time in range, as assessed by continuous glucose monitoring, with diabetic retinopathy in type 2 diabetes[J]. *Diabetes Care*, 2018, 41(11): 2370-2376. DOI: 10.2337/dc18-1131.
- [27] BECK RW, BERGENSTAL RM, RIDDLESWORTH TD, et al. Validation of time in range as an outcome measure for diabetes clinical trials[J]. *Diabetes Care*, 2019, 42(3): 400-405. DOI: 10.2337/dc18-1444.h.
- [28] KRISTENSEN K, ÖGGE LE, SENGPIEL V, et al. Continuous glucose monitoring in pregnant women with type 1 diabetes: an observational cohort study of 186 pregnancies[J]. *Diabetologia*, 2019, 62(7): 1143-1153. DOI: 10.1007/s00125-019-4850-0.
- [29] LU J, WANG C, SHEN Y, et al. Time in range in relation to all-cause and cardiovascular mortality in patients with type 2 diabetes: a prospective cohort study[J]. *Diabetes Care*, 2021, 44(2): 549-555. DOI: 10.2337/dc20-1862.
- [30] 中华医学会糖尿病学分会. 中国血糖监测临床应用指南(2021年版)[J]. *中华糖尿病杂志*, 2021, 13(10): 936-948. DOI: 10.3760/cma.j.cn115791-20210810-00436. Branch of Diabetes of Chinese Medical Association. Clinical application guideline for blood glucose monitoring in China (2021 edition)[J]. *Chin J Diabetes*, 2021, 13(10): 936-948. DOI: 10.3760/cma.j.cn115791-20210810-00436.
- [31] VEST LS, KORAI SHY FM, ZHANG Z, et al. Metformin use in the first year after kidney transplant, correlates, and associated outcomes in diabetic transplant recipients: a retrospective analysis of integrated registry and pharmacy claims data[J]. *Clin Transplant*, 2018, 32(8): e13302. DOI: 10.1111/ctr.13302.
- [32] KWON S, KIM YC, KWON H, et al. Metformin use and long-term clinical outcomes in kidney transplant recipients[J]. *Am J Kidney Dis*, 2023, 82(3): 290-299. DOI: 10.1053/j.ajkd.2023.01.446.
- [33] RAM E, LAVEE J, TENENBAUM A, et al. Metformin therapy in patients with diabetes mellitus is associated with a reduced risk of vasculopathy and cardiovascular mortality after heart transplantation[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2019, 18(1): 118. DOI: 10.1186/s12933-019-0925-y.
- [34] BEDANOVA H, HORVATH V, ONDRASEK J, et al. Metformin therapy and risk of cancer in patients after heart transplantation[J]. *Bratisl Lek Listy*, 2021, 122(5): 305-309. DOI: 10.4149/BLL_2021_051.
- [35] PELED Y, LAVEE J, RAICHLIN E, et al. Metformin therapy reduces the risk of malignancy after heart transplantation[J]. *J Heart Lung Transplant*, 2017, 36(12): 1350-1357. DOI: 10.1016/j.healun.2017.06.009.
- [36] CROWLEY MJ, DIAMANTIDIS CJ, MCDUFFIE JR, et al. Clinical outcomes of metformin use in populations with chronic kidney disease, congestive heart failure, or chronic liver disease: a systematic review[J]. *Ann Intern Med*, 2017, 166(3): 191-200. DOI: 10.7326/M16-1901.
- [37] WEN YK. Impact of acute kidney injury on metformin-associated lactic acidosis[J]. *Int Urol Nephrol*, 2009, 41(4): 967-972. DOI: 10.1007/s11255-009-9549-6.
- [38] CAI Z, WU X, SONG Z, et al. Metformin potentiates nephrotoxicity by promoting NETosis in response to renal ferroptosis[J]. *Cell Discov*, 2023, 9(1): 104. DOI: 10.1038/s41421-023-00595-3.
- [39] LEE MC, LEE CH, CHANG LY, et al. Association of metformin use with end-stage renal disease in patients with type 2 diabetes mellitus: a nationwide cohort study under the pay-for-performance program[J]. *J Clin Pharmacol*, 2019, 59(11): 1443-1452. DOI: 10.1002/jcph.1452.
- [40] KHARAZMKIA A, AHMADPOOR P, ZIAEI S, et al. Effects of pioglitazone on blood glucose and inflammatory markers of diabetic kidney transplant patients: a randomized controlled trial[J]. *Iran J Kidney Dis*, 2014, 8(5): 408-416.
- [41] ARASHNIA R, ROOHI-GILANI K, KARIMI-SARI H, et al. Effect of pioglitazone therapy on high sensitive C-reactive protein and lipid profile in diabetic patients with renal transplantation; a randomized clinical trial[J]. *J Nephropathol*, 2015, 4(2): 48-53. DOI: 10.12860/jnp.2015.10. DOI: 10.12860/jnp.2015.10.
- [42] 闫赋琴, 徐春, 程海梅, 等. 瑞格列奈治疗肾移植后糖尿病的疗效和安全性[J]. *武警医学*, 2016, 27(5): 449-451. DOI: 10.3969/j.issn.1004-3594.2016.05.006. YAN FQ, XU C, CHENG HM, et al. A clinical study on repaglinide therapy of diabetes mellitus after renal transplantation[J]. *Med J China People's Armed Police Forces*, 2016, 27(5): 449-451. DOI: 10.3969/j.issn.1004-3594.2016.05.006.
- [43] NIU YJ, SHEN ZY, XU C, et al. Establishment of tacrolimus-induced diabetes in rat model and assessment of clinical treatments for post-transplant diabetes mellitus in liver transplant recipients[J]. *Clin Lab*, 2013, 59(7/8): 869-874. DOI: 10.7754/clin.lab.2012.120913.
- [44] 非磺脲类胰岛素促泌剂瑞格列奈临床应用共识[J]. *中国全科医学*, 2010, 13(16): 1804.

- Consensus on the clinical application of non sulfonylurea insulin secretagogue regagliptin[J]. *Chin Gen Pract*, 2010,13(16): 1804.
- [45] KAJOSAARI LI, NIEMI M, NEUVONEN M, et al. Cyclosporine markedly raises the plasma concentrations of repaglinide[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2005, 78(4): 388-399. DOI: 10.1016/j.clpt.2005.07.005.
- [46] LANE JT, ODEGAARD DE, HAIRE CE, et al. Sitagliptin therapy in kidney transplant recipients with new-onset diabetes after transplantation[J]. *Transplantation*, 2011, 92(10): e56-e57. DOI: 10.1097/TP.0b013e3182347ea4.
- [47] BOERNER BP, MILES CD, SHIVASWAMY V. Efficacy and safety of sitagliptin for the treatment of new-onset diabetes after renal transplantation[J]. *Int J Endocrinol*, 2014: 617638. DOI: 10.1155/2014/617638.
- [48] STRØM HALDEN TA, ÅSBERG A, VIK K, et al. Short-term efficacy and safety of sitagliptin treatment in long-term stable renal recipients with new-onset diabetes after transplantation[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2014, 29(4): 926-933. DOI: 10.1093/ndt/gft536.
- [49] SOLIMAN AR, FATHY A, KHASHAB S, et al. Sitagliptin might be a favorable antiobesity drug for new onset diabetes after a renal transplant[J]. *Exp Clin Transplant*, 2013, 11(6): 494-498. DOI: 10.6002/ect.2013.0018.
- [50] HAIDINGER M, WERZOWA J, HECKING M, et al. Efficacy and safety of vildagliptin in new-onset diabetes after kidney transplantation--a randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Am J Transplant*, 2014, 14(1): 115-123. DOI: 10.1111/ajt.12518.
- [51] SANYAL D, GUPTA S, DAS P. A retrospective study evaluating efficacy and safety of linagliptin in treatment of NODAT (in renal transplant recipients) in a real world setting[J]. *Indian J Endocrinol Metab*, 2013, 17(Suppl 1): S203-S205. DOI: 10.4103/2230-8210.119572.
- [52] ATTALLAH N, YASSINE L. Linagliptin in the management of type 2 diabetes mellitus after kidney transplant[J]. *Transplant Proc*, 2021, 53(7): 2234-2237. DOI: 10.1016/j.transproceed.2021.07.035.
- [53] ABDELAZIZ TS, ALI AY, FATHY M. Efficacy and safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in kidney transplant recipients with post-transplant diabetes mellitus (PTDM)-a systematic review and meta-analysis[J]. *Curr Diabetes Rev*, 2020, 16(6): 580-585. DOI: 10.2174/1573399815666190321144310.
- [54] BERGMAN AJ, COTE J, YI B, et al. Effect of renal insufficiency on the pharmacokinetics of sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor[J]. *Diabetes Care*, 2007, 30(7): 1862-1864. DOI: 10.2337/dc06-2545.
- [55] HE YL, SABO R, CAMPESTRINI J, et al. The influence of hepatic impairment on the pharmacokinetics of the dipeptidyl peptidase IV (DPP-4) inhibitor vildagliptin[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2007, 63(7): 677-686. DOI: 10.1007/s00228-007-0312-6.
- [56] BAE J, LEE MJ, CHO EY, et al. Effects of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors on hyperglycemia and blood cyclosporine levels in renal transplant patients with diabetes: a pilot study[J]. *Endocrinol Metab (Seoul)*, 2016, 31(1): 161-167. DOI: 10.3803/EnM.2016.31.1.161.
- [57] CHEWCHARAT A, PRASITLUMKUM N, THONGPRAYOON C, et al. Efficacy and safety of SGLT-2 inhibitors for treatment of diabetes mellitus among kidney transplant patients: a systematic review and meta-analysis[J]. *Med Sci (Basel)*, 2020, 8(4): 47. DOI: 10.3390/medsci8040047.
- [58] OIKONOMAKI D, DOUNOUSI E, DUNI A, et al. Incretin based therapies and SGLT-2 inhibitors in kidney transplant recipients with diabetes: a systematic review and meta-analysis[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2021, 172: 108604. DOI: 10.1016/j.diabres.2020.108604.
- [59] HALDEN T, KVITNE KE, MIDTVEDT K, et al. Efficacy and safety of empagliflozin in renal transplant recipients with posttransplant diabetes mellitus[J]. *Diabetes Care*, 2019, 42(6): 1067-1074. DOI: 10.2337/dc19-0093.
- [60] LIM JH, KWON S, JEON Y, et al. The efficacy and safety of SGLT2 inhibitor in diabetic kidney transplant recipients[J]. *Transplantation*, 2022, 106(9): e404-e412. DOI: 10.1097/TP.0000000000004228.
- [61] SÁNCHEZ FRUCTUOSO AI, BEDIA RABA A, BANEGAS DERAS E, et al. Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor therapy in kidney transplant patients with type 2 or post-transplant diabetes: an observational multicentre study[J]. *Clin Kidney J*, 2023, 16(6): 1022-1034. DOI: 10.1093/ckj/sfad007.
- [62] HISADOME Y, MEI T, NOGUCHI H, et al. Safety and efficacy of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in kidney transplant recipients with pretransplant type 2 diabetes mellitus: a retrospective, single-center, inverse probability of treatment weighting analysis of 85 transplant patients[J]. *Transplant Direct*, 2021, 7(11): e772. DOI: 10.1097/TXD.0000000000001228.
- [63] CEHIC MG, MUIR CA, GREENFIELD JR, et al. Efficacy and safety of empagliflozin in the management of diabetes mellitus in heart transplant recipients[J]. *Transplant Direct*, 2019, 5(5): e450. DOI: 10.1097/TXD.0000000000000885.
- [64] SAMMOUR Y, NASSIF M, MAGWIRE M, et al. Effects of GLP-1 receptor agonists and SGLT-2 inhibitors in heart transplant patients with type 2 diabetes: initial report from a cardiometabolic center of excellence[J]. *J Heart Lung Transplant*, 2021, 40(6): 426-429. DOI: 10.1016/j.healun.2021.02.012.
- [65] CHA BM, DAVOUDI R, DIVITA MC, et al. Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor-associated euglycemic diabetic ketoacidosis after orthotopic heart transplant in a prediabetic patient: a case report[J]. *Transplant Proc*, 2021, 53(8): 2636-2639. DOI: 10.1016/j.transproceed.2021.08.017.
- [66] SWEISS H, SELZNICK L, CONTRERAS J, et al. Safety and efficacy of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors in solid organ transplant recipients[J]. *Prog Transplant*, 2023, 33(3): 261-265. DOI: 10.1177/15269248231189880.
- [67] HALDEN TA, EGELAND EJ, ÅSBERG A, et al. GLP-1 restores altered insulin and glucagon secretion in posttransplantation diabetes[J]. *Diabetes Care*, 2016, 39(4): 617-624. DOI: 10.2337/dc15-2383.
- [68] SINGH P, TAUFEEQ M, PESAVENTO TE, et al. Comparison of the glucagon-like-peptide-1 receptor

- agonists dulaglutide and liraglutide for the management of diabetes in solid organ transplant: a retrospective study[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2020, 22(5): 879-884. DOI: 10.1111/dom.13964.
- [69] KIM HS, LEE J, JUNG CH, et al. Dulaglutide as an effective replacement for prandial insulin in kidney transplant recipients with type 2 diabetes mellitus: a retrospective review[J]. *Diabetes Metab J*, 2021, 45(6): 948-953. DOI: 10.4093/dmj.2020.0180.
- [70] THANGAVELU T, LYDEN E, SHIVASWAMY V. A retrospective study of glucagon-like peptide 1 receptor agonists for the management of diabetes after transplantation[J]. *Diabetes Ther*, 2020, 11(4): 987-994. DOI: 10.1007/s13300-020-00786-1.
- [71] SINGH P, PESAVENTO TE, WASHBURN K, et al. Largest single-centre experience of dulaglutide for management of diabetes mellitus in solid organ transplant recipients[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2019, 21(4): 1061-1065. DOI: 10.1111/dom.13619.
- [72] SWEISS H, HALL R, ZEILMANN D, et al. Single-center evaluation of safety & efficacy of glucagon-like peptide-1 receptor agonists in solid organ transplantation[J]. *Prog Transplant*, 2022, 32(4): 357-362. DOI: 10.1177/15269248221122867.
- [73] KUKLA A, HILL J, MERZKANI M, et al. The use of GLP1R agonists for the treatment of type 2 diabetes in kidney transplant recipients[J]. *Transplant Direct*, 2020, 6(2): e524. DOI: 10.1097/TXD.0000000000000971.
- [74] YUGUEROS GONZÁLEZ A, KANTER J, SANCHO A, et al. Institutional experience with new antidiabetic drugs in kidney transplant[J]. *Transplant Proc*, 2021, 53(9): 2678-2680. DOI: 10.1016/j.transproceed.2021.08.042.
- [75] SATO T, AZUMA Y, OZONE C, et al. Possible advantage of glucagon-like peptide 1 receptor agonists for kidney transplant recipients with type 2 diabetes[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2023, 108(10): 2597-2603. DOI: 10.1210/clinem/dgad177.
- [76] SOLIMAN AR, SOLIMAN H, AHMED RM. Effect of insulin degludec versus insulin glargine on glycemic variability in patients with renal transplantation with pre-existing type 2 diabetes mellitus; a 1-year, randomized, treat-to-target pilot trial[J]. *Iran J Kidney Dis*, 2021, 15(5): 385-390.
- [77] 冉兴无, 母义明, 朱大龙, 等. 成人2型糖尿病基础胰岛素临床应用中国专家指导建议(2020版)[J]. *中国糖尿病杂志*, 2020, 28(10): 721-728. DOI: 10.3969/j.issn.1006-6187.2020.10.001.
- RAN XW, MU YM, ZHU DL, et al. Chinese expert recommendations on basal insulin treatment in adult type 2 diabetes mellitus[J]. *Chin J Diabetes*, 2020, 28(10): 721-728. DOI: 10.3969/j.issn.1006-6187.2020.10.001.
- [78] 中华医学会内分泌学分会. 预混胰岛素临床应用专家共识(2016年版)[J]. *药品评价*, 2016, 13(9): 5-11. DOI: 10.3969/j.issn.1672-2809.2016.09.002.
- Chinese Society of Endocrinology. Chinese experts consensus statement on premixed insulin in the clinical practice[J]. *Drug Eval*, 2016, 13(9): 5-11. DOI: 10.3969/j.issn.1672-2809.2016.09.002.
- [79] 朱大龙, 赵维纲, 匡洪宇, 等. 德谷门冬双胰岛素临床应用专家指导意见[J]. *中华糖尿病杂志*, 2021, 13(7): 695-701. DOI: 10.3760/cma.j.cn115791-20210506-00247.
- ZHU DL, ZHAO WG, KUANG HY, et al. Expert consensus on clinical application of insulin degludec/insulin aspart[J]. *Chin J Diabetes*, 2021, 13(7): 695-701. DOI: 10.3760/cma.j.cn115791-20210506-00247.
- [80] 母义明, 朱大龙, 李焱, 等. 速效胰岛素类似物临床应用专家指导意见[J]. *药品评价*, 2016, 13(21): 13-17, 53. DOI: 10.3969/j.issn.1672-2809.2016.21.002.
- MU YM, ZHU DL, LI Y, et al. Experts opinion of rapid-acting insulin analogs on clinical applications[J]. *Drug Eval*, 2016, 13(21): 13-17, 53. DOI: 10.3969/j.issn.1672-2809.2016.21.002.

(收稿日期: 2024-04-02)

(本文编辑: 方引超 邬加佳)