

移植后糖尿病的发病机制及诊疗进展

陈一梅¹ 石炳毅² 申晶¹

¹解放军总医院第八医学中心内分泌科,北京 100093;²解放军总医院第八医学中心器官移植研究所 北京市器官移植和免疫调节重点实验室,北京 100093
通信作者:申晶,Email:shenjingshenhua@126.com

【摘要】 移植后糖尿病(PTDM)是器官移植后常见的并发症之一,可使术后感染发生率增加,心脑血管不良事件发生增加,严重影响移植物功能和移植受者的生活质量及预期寿命,因此我们应该对移植后糖尿病予以高度重视。本文中,我们对 PTDM 发生及其相关危险因素,诊治进展(重点是治疗方式及控制目标)进行综述。

【关键词】 器官移植;移植后糖尿病;危险因素;治疗方式

基金项目: 解放军总医院第八医学中心(原解放军第三〇九医院)院内面上课题(2016MS-012)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1785.2019.11.012

器官移植是治疗器官终末期疾病的最佳方式,糖尿病是严重危害人类公共健康的重大疾病之一。对接受器官移植的受者而言,血糖水平异常与器官移植物功能之间关系密切。手术应激、术后免疫抑制剂的长期应用及大剂量糖皮质激素冲击治疗一方面可使器官移植术后糖尿病(PTDM)的发生风险显著升高,另一方面会加重术前合并糖尿病患者的糖代谢紊乱,而术后高血糖最终会导致各种急、慢性并发症的发生,影响移植物的功能和受者存活^[1]。因此,本文中我们旨在探讨器官移植后糖尿病的发病危险因素与治疗措施。

一、PTDM 的诊断

PTDM 又称移植后新发糖尿病(NODAT),2018 年美国糖尿病协会(ADA)指南中对移植后糖尿病的定义有不同描述:一是 PTDM 指移植后持续的高血糖状态,与糖尿病发病时间无关;另一说法是指术前未合并糖尿病,术后因各种因素导致新发的糖尿病^[2]。2014 年国际共识指南中建议命名为移植后糖尿病更为合理,关于 PTDM 的诊断时机建议在受者使用免疫药物剂量稳定,移植肾功能稳定及无感染应激情况进行,排除一过性血糖升高。PTDM 的诊断标准同 2 型糖尿病一致,包含典型糖尿病症状和空腹血糖 ≥ 7.0 mmol/L 或随机血糖 ≥ 11.1 mmol/L,或口服葡萄糖耐量试验(OGTT):空腹血浆葡萄糖 ≥ 7.0 mmol/L,服糖后 2 h 血糖 ≥ 11.1 mmol/L^[3],不推荐应用糖化血红蛋白(HbA1c)作为诊断标准。PTDM 的筛查在移植术后第 1~4 周期间,每周至少查一次空腹血糖,术后 5~8 周每 2 周查一次,术后 3、6、9 和 12 个月各查一次,随后每年至少筛查一次;糖化血红蛋白每 3~6 个月检查一次^[4]。

二、PTDM 的发病率

随着移植人群的逐年增加以及对 PTDM 认识的提高,PTDM 发病率呈上升趋势,且在移植后的不同时期中具有显著差异。文献报道,肾移植术后 PTDM 发病率约为 2%~52%^[4]。发病率差异大主要与各个研究中应用 PTDM 诊断

标准不一致、随访时间长短不同、纳入研究人群危险因素不同以及应用免疫抑制剂方案不同有关。来自美国肾脏病数据库(USRD)的数据显示,成人肾移植受者术后 PTDM 发生率较高,在术后 36 个月时为 41%,而儿童受者仅为 13%^[5]。据观察,PTDM 发病率在移植术后 6 个月内最高。Abdulrahman 等^[6]对 311 例肾移植受者进行回顾性研究发现,NODAT 的 1 年和 5 年累计发生率分别为 14.1%和 27.5%。另一项研究将 PTDM 区分为早期 PTDM 和晚期 PTDM,早期 PTDM 指移植术后 1 年内出现糖尿病,据统计发病率为 39%,依据血糖异常持续时间分为持续性 PTDM 和一过性 PTDM,一过性 PTDM 是指术后 1 年内出现血糖异常,但在后续随访 7 年间血糖自行转归正常,发病率为 15.6%,持续性 PTDM 发病率为 23.4%^[7]。而晚期 PTDM 是指糖尿病在移植 1 年后出现,发病率为 11.7%。造成术后早期 PTDM 发病率高及转归正常的原因可能与术后应激因素撤除、移植后肾功能恢复、糖皮质激素及免疫抑制剂用量逐渐减少或调整相关,因此 2014 年国际共识指南着重指出,PTDM 的诊断应注重时机选择^[3]。

三、PTDM 对器官移植预后的影响

研究表明,PTDM 出现急、慢性并发症的风险同 2 型糖尿病大致相同。手术应激和大剂量糖皮质激素冲击可使血糖急剧升高,造成糖尿病急性并发症发生率明显增加,同时感染发生、伤口愈合延迟及排斥反应发生等不良事件显著增加,从而使移植物功能恢复期延长、存活率下降、术后死亡率增加,最终导致移植受者的长期存活率下降^[8]。

通过 PTDM 相关研究发现,未合并 PTDM 的受者在术后 1 年的存活率为 98%,而合并 PTDM 仅为 83%。对 PTDM 受者长达 12 年的术后随访发现,非 PTDM 受者的移植物存活率约为 70%,而 PTDM 受者仅为 48%,PTDM 受者的移植物功能丧失风险较非 PTDM 受者增加 3.72 倍^[9]。PTDM 同时也是降低受者存活率的独立危险因素^[10]。另

外,糖尿病的发生可以导致术后各种感染出现,PTDM 已被证实是败血症发生的危险因素,可显著增加败血症相关的死亡风险,同时 PTDM 也是巨细胞病毒感染的危险因素^[11]。

目前尚无充足数据表明 PTDM 增加糖尿病微血管并发症发生。然而一项大样本数据的回顾性研究发现,从肾移植受者诊断 PTDM 随访 2 年期间,观察到 PTDM 受者出现肾脏、眼部、神经及周围血管并发症的发病率分为 31.3%、8.3%、16.2% 和 4.1%,循环微血管并发症常见,提示 PTDM 受者的并发症较普通 T2DM 或移植前合并糖尿病受者的发生及进展更快^[12]。

四、PTDM 发病的危险因素

1. 非特异性因素:

(1)年龄:年龄是 PTDM 的独立危险因素。研究表明,年龄 >45 岁的器官移植受者发生 PTDM 的风险更高,是年龄 <45 岁受者的 2.9 倍;对年龄进行分层,发现与年龄在 18~44 岁之间器官移植受者相比,年龄在 45~59 岁和 ≥60 岁受者的 PTDM 发生相对危险度分别增加 90% 和 160%,年龄每增加 10 岁,PTDM 发病风险增加 1.5 倍^[5-6]。

(2)种族:相较于白种人,非洲裔美国人和西班牙人的基因多态性更多,因此 PTDM 的发病风险更高^[13],这与 2 型糖尿病在不同种族人群发病率不一致相同。

(3)家族史:与 2 型糖尿病一样,糖尿病的阳性家族史也是 PTDM 的危险因素。有糖尿病家族史的器官移植受者,其 PTDM 发病风险是无糖尿病家族史受者的 7 倍,特别是一级亲属中患有糖尿病的患者更应特别关注血糖状况^[13]。

(4)遗传背景:HLA 表型不匹配已被认为与 PTDM 发病相关,多项研究证实 1 型糖尿病和 2 型糖尿病的易感基因的单核苷酸多态性(SNPs)同样与 PTDM 相关,包括青年人中的成人发病型糖尿病(MODY)的发病基因。此外,PTDM 也与另一些 2 型糖尿病易感基因相关,包括 TCF7L2, KCNJ11-Kir6.2, 变异的 KCNQ1^[14],以及多个 IL 基因及转录因子 NFATc4 和脂联素的 SNPs 相关^[15]。

(5)体重:肥胖或超重是 PTDM 发病的独立危险因素,PTDM 的发病风险随着体重增长呈线性升高,体重指数为 25~30 kg/m² 和 >30 kg/m² 的器官移植受者,PTDM 发生的相危险度分别为 1.4 和 1.8。究其原因,脂肪组织产生瘦素、TNF-α、白细胞介素和脂联素,TNF-α 活化使胰岛素敏感性葡萄糖转运蛋白表达降低,胰岛素抵抗明显增加;而脂联素每降低 1 μg/ml,PTDM 风险增加 13%^[7]。

(6)病毒感染:HCV 感染可以增加器官移植受者发生 PTDM 的风险。一项近期研究发现,感染 HCV 的移植受者的 PTDM 发病率明显高于未感染 HCV 者,且 HCV 是 PTDM 的独立危险因素,使 PTDM 风险增加 3.03 倍^[16]。巨细胞病毒(CMV)是另一个与 PTDM 相关的感染危险因素,一项包含 1389 例肾移植受者的荟萃分析表明,CMV 感染增加 PTDM 发病风险^[17],可能机制为 CMV 介导促炎症因子产生,破坏了胰岛 B 细胞功能。

2. 与移植相关的特异危险因素:

(1)糖皮质激素:糖皮质激素是导致 PTDM 发病的主要

因素,糖皮质激素主要通过增加糖原原生,抑制胰岛素分泌,诱导胰岛素细胞凋亡,以及增加胰岛素抵抗致使血糖升高^[7]。糖皮质激素对血糖的影响呈剂量依赖性。而大剂量糖皮质激素作为器官移植围手术期常规治疗方式,比长期小剂量应用对血糖的影响更大。然而一项前瞻性随机对照研究却发现,肾移植术后尽早撤除激素的移植受者与术后 5 年内长期应用低剂量糖皮质激素(5 mg/d)者相比,两者 PTDM 发病率无显著差异^[18]。

(2)钙调神经磷酸酶抑制剂(CNI):CNI 是器官移植后最常用的免疫抑制剂,如他克莫司和环孢素 A。他克莫司较环孢素 A 更易引起血糖代谢异常。动物研究结果显示,他克莫司短期内通过增加胰岛素分泌拮抗高血糖,并呈现剂量依赖性,这表明在他克莫司应用早期即出现胰岛素抵抗。但随着治疗时间延长,由他克莫司诱导的高胰岛素血症消失,随即出现胰岛素分泌减少,胰岛 B 细胞数量减少和胰岛 B 细胞凋亡增加,但并不影响胰岛素信号通路^[7,19]。基于美国肾移植数据库对肾移植后 2 年内 PTDM 的发病研究显示,他克莫司导致 PTDM 相较于环孢素 A 风险更高,PTDM 发生风险分别为 18% 和 8%^[20],另一项随机对照研究进一步证实了该结论,他克莫司也增加了肾移植后糖尿病前期状态的发病率(术后 1 年发病率 33%)^[21]。

CNI 类药物同时导致低镁血症,低镁血症已被证明可影响胰岛素信号通路,增加 PTDM 风险。在一项 254 例的肾移植研究中,PTDM 受者在术后 1 个月较非 PTDM 受者的血镁水平更低,而血镁水平越低,进展为 PTDM 的速度越快^[22]。

(3)哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)抑制剂:西罗莫司和依维莫司对葡萄糖代谢的影响呈剂量依赖,其影响血糖的机制可能包含:减少胰岛 B 细胞数量和增加胰岛 B 细胞凋亡;对多种细胞有抗增殖作用,在怀孕小鼠模型中,西罗莫司抑制胰岛 B 细胞增殖,也可能抑制成人胰岛 B 细胞复制;胰腺导管细胞可能为胰岛细胞的前体细胞,但西罗莫司也影响胰腺导管细胞的增殖^[23]。

五、器官移植后高血糖的治疗方式

PTDM 治疗方式包括改善生活方式、去除发病诱因(糖皮质激素撤离和选择性使用免疫抑制剂)及降糖药物治疗。虽然积极改善生活方式可一定程度改善血糖,但其程度及可持续性有限,而撤除糖皮质激素及选择性应用免疫抑制药物需根据受者病情而定,很难应用于所有 PTDM 受者,因此使用药物控制血糖是极其必要的。选用降糖药物需遵循最大限度地提高疗效和减少对机体以及移植物的损害和负担。目前治疗高血糖的药物包括口服降糖药物和胰岛素,然而针对 PTDM 的治疗方式选择的相关研究较少,缺乏高等级证据,尚未形成规范化流程。

1. 口服降糖药物:口服降糖药物可分为双胍类、磺脲类、格列奈类、DPP-4 抑制剂及 α 葡萄糖苷酶抑制剂以及 SGLT-2 抑制剂。二甲双胍是 2 型糖尿病患者的一线用药,也被用于治疗 PTDM^[24]。动物研究表明,二甲双胍可以降低免疫抑制剂诱导的胰岛 B 细胞凋亡,可以持续改善胰岛素敏感性,同时可以预防癌症^[25],因此二甲双胍被推荐为肾功能正

常的 PTDM 一线用药^[26]。但是需注意其胃肠道反应及乳酸酸中毒的风险。磺脲类药物应用于 PTDM 的安全性和有效性数据较少^[7,27],肾功能不全时可显著增加低血糖风险。瑞格列奈虽然与磺脲类药物相同,但由于半衰期较短,在肾功能异常受者可做为首选药物。一项小样本观察性研究证明瑞格列奈应用于肾移植受者是安全、有效的。DPP-4 抑制剂通过抑制二肽基肽酶 4 的灭活,延长 GLP-1 的作用降糖,DPP-4 抑制剂的低血糖风险相对较低,对体重的影响是中性的,轻度肾功能不全可以安全使用,在中度肾功能不全中需调整剂量。越来越多证据表明,DPP-4 抑制剂不影响免疫抑制剂水平,用于治疗 PTDM 很安全^[27-28]。在一项随机、双盲、对照实验中,维格列汀能够降低 PBG 及 HbA1C 水平^[28-29],重要的是,对照组和维格列汀治疗组间在移植物功能和免疫抑制药物代谢方面并无差异。在一系列回顾性研究中,西格列汀治疗 PTDM 的安全性和有效性也得到了证实^[28]。利格列汀不经过肾脏代谢,因此也可作为 PTDM 受者治疗用药。同样,最新的一类药物 SGLT-2 抑制剂在 PTDM 受者中应谨慎使用,SGLT-2 可致使体内脱水和增加泌尿系感染发生风险^[30],从而可能影响肾功能。糖尿病酮症酸中毒是影响该药在移植受者中应用的原因之一^[31]。

2. GLP-1 受体激动剂:关于 GLP-1 受体激动剂用于治疗 PTDM 的研究较少,有小样本研究表明在肾移植受者中应用 GLP-1 受体激动剂可有效改善血糖紊乱,降低 HbA1C 水平,但并不影响他克莫司的药物浓度,也不影响肾功能^[32]。有人认为,GLP-1 受体激动剂较 DPP-4 抑制剂对胃排空的影响更大,PTDM 受者不宜耐受。

3. 胰岛素:2003 年国际共识指南建议使用阶梯疗法治疗 PTDM,首先是生活方式干预,其次是口服药物单一疗法,口服药物联合疗法,然后胰岛素±口服药物和最终应用胰岛素单药治疗^[33]。然而这个推荐随着研究进展逐渐被淘汰,其原因在于:(1)移植后 6 个月内 PTDM 发病率最高,因此治疗应该以尽快恢复正常的血糖水平为目标,而不是完全集中在生活方式干预。(2)目前的证据表明胰岛素分泌缺陷是 PTDM 发病的主要机制,而口服降糖药物,特别是磺脲类药物甚至可能加重 B 细胞衰退,并未针对 PTDM 发病机制。(3)目前 2 型糖尿病的治疗以保护残存 B 细胞功能为主要目标。而器官移植高血糖受者联合用药复杂、血糖水平更高,血糖变化规律也与一般 2 型糖尿病患者不同。综上所述,对于 PTDM 治疗,2003 年国际指南阶梯的管理方法似乎不合理,胰岛素治疗可能是保护和恢复 B 细胞功能最好的治疗方法。Hecking 等^[34]将 50 例肾移植后高血糖受者随机分为干预组(术后血糖>7.8 mmol/L 时予以胰岛素治疗)和对照组(术后血糖 10~13.9 mmol/L 时予以短效胰岛素或者口服降糖药物),结果发现对照组在移植后 3、6 和 12 个月的发病率更高($P<0.05$),HbA1c 水平也更高,1 年后干预组均不需要任何降糖治疗,而对照组中有 32% 的受者仍需要 1 种降糖药物。

器官移植受者中低血糖风险增加是胰岛素使用受限的最主要原因之一。而胰岛素泵治疗(CSII)作为一种新型治

疗方法,可根据血糖变化随时调整胰岛素用量,实现对机体持续、稳定、精确的给予胰岛素,而实时动态血糖监测(CGM)可实时监测血糖,记录血糖变化规律,达到对血糖的精细严格控制,减少血糖波动,有效避免低血糖的发生。目前 CSII 联合 CGM 治疗在 1 型糖尿病和 2 型糖尿病中得到广泛应用,然而目前尚未有较高质量的关于 PTDM 受者使用的研究,其是否为 PTDM 受者最优控制血糖策略仍缺乏相关证据,对器官移植存活及受者长期存活的影响也缺乏相关报道。

六、器官移植后血糖控制目标

移植受者的血糖控制目标与其他类型糖尿病患者类似,应综合考虑病程、并发症、低血糖发生风险和患者预期寿命。2018 年 ADA 糖尿病指南推荐移植受者的 HbA1c 应<7%^[35]。KDIGO 指南由于考虑低血糖可降低肾功能和诱发心血管不良事件,推荐肾移植受者 HbA1C 控制在 7%~7.5%之间^[36]。然而,由于肾性贫血和术后失血,糖化血红蛋白并不能准确评估部分 PTDM 血糖控制情况,特别是肾移植术后第一年。因而多点自我血糖监测对 PTDM 受者非常重要。2017 年中国成人住院患者高血糖管理目标专家共识^[37]推荐,器官移植受者采用一般的血糖控制目标:空腹血糖或餐前血糖为 6.1~7.8 mmol/L;餐后 2h 血糖或不能进食时任意时点血糖为 7.8~10 mmol/L,然而证据级别为 E 级。总之对肾移植受者而言,控制血糖时应尽量避免低血糖的发生,另外,由于肾移植受者术后有很长的存活时间,因此,在合理选择降糖方案的同时,仍应尽可能使血糖控制达标以预防糖尿病各种慢性并发症发生发展。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Schachtner T, Stein M, Reinke P. Diabetic kidney transplant recipients: Impaired infection control and increased alloreactivity [J]. Clin Transplant, 2017, 31(7): e12986. DOI: 10.1111/ctr.12986.
- [2] American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes; Standards of Medical Care in Diabetes—2018 [J]. Diabetes Care, 2018, 41(Supplement 1): S13-S27. DOI: 10.2337/dc18-S002.
- [3] Sharif A, Hecking M, Vries APJD, et al. Proceedings From an International Consensus Meeting on Posttransplantation Diabetes Mellitus: Recommendations and Future Directions [J]. Am J Transplant, 2015, 14(9):1992-2000. DOI: 10.1111/ajt.12850.
- [4] Juan KM, Ping CC. Prevention and management of new-onset diabetes mellitus in kidney transplantation [J]. Neth J Med, 2014, 72(3):127-134.
- [5] Woodward R, Schnitzler MA, Baty JD, et al. Incidence and cost of new onset diabetes mellitus among U. S. wait-listed and transplanted renal allograft recipients [J]. Am J Transplant, 2003, 3(5):590-598. DOI:10.1034/j.1600-6143.2003.00082.x.
- [6] Abdulrahman MM, Idris MA, Elhakimi WF, et al. New-onset diabetes after transplantation among renal transplant recipients at a new transplant center; King Fahad Specialist Hospital-Dammam, Saudi Arabia [J]. Saudi J Kidney Dis Transpl, 2018, 29(4):863-871. DOI: 10.4103/1319-2442.239641.
- [7] Madhav D, Ram R, Dakshinamurthy KV. Posttransplant Diabetes

- Mellitus; Analysis of Risk Factors, Effects on Biochemical Parameters and Graft Function 5 Years after renal transplantation [J]. *Transplant Proc*, 2010, 42(10):4069-4071. DOI: 10.1016/j.transproceed.2010.09.077.
- [8] Shivaswamy V, Boerner B, Larsen J. Post-transplant diabetes mellitus: Causes, treatment, and impact on outcomes[J]. *Endocr Rev*, 2016, 37(1):37-61. DOI: 10.1210/er.2015-1084.
- [9] Dienemann T, Fujii N, Li Y, et al. Long-term patient survival and kidney allograft survival in post-transplant diabetes mellitus: a single-center retrospective study [J]. *Transpl Int*, 2016, 29(9): 1017-1028. DOI: 10.1111/tri.12807.
- [10] Sheu A, Depczynski B, O'Sullivan AJ, et al. The Effect of Different Glycaemic States on Renal Transplant Outcomes [J]. *J Diabetes Res*, 2016, 2016:8735782. DOI: 10.1155/2016/8735782.
- [11] Erdbrügger U, Scheffner I, Mengel M. Long-term impact of CMV infection on allografts and on patient survival in renal transplant patients with protocol biopsies [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2015, 309(11):F925-F932. DOI: 10.1152/ajprenal.00317.2015.
- [12] Burroughs TE, Swindle J, Takemoto S, et al. Diabetic complications associated with new-onset diabetes mellitus in renal transplant recipients [J]. *Transplantation*, 2007, 83: 1027-1034. DOI: 10.1097/01.tp.0000259617.21741.95.
- [13] Peev V, Reiser J, Alachkar N. Diabetes mellitus in the transplanted kidney. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2014, 5: 141. DOI: 10.3389/fendo.2014.00141.
- [14] Quaglia M, Terrazzino S, Musetti C, et al. The Role of TCF7L2 rs7903146 in Diabetes After Kidney Transplant: Results From a Single-Center Cohort and Meta-Analysis of the Literature [J]. *Transplantation*, 2016, 100(8): 1750-1758. DOI: 10.1097/TP.0000000000000978.
- [15] Romanowski M, Domanski L, Pawlik A, et al. Interleukin-17 gene polymorphisms in patients with post-transplant diabetes mellitus [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2015, 19(17):3152-3156.
- [16] Liang J, Lv C, Chen M, et al. Effects of preoperative hepatitis B virus infection, hepatitis C virus infection, and co-infection on the development of new-onset diabetes after kidney transplantation [J]. *J Diabetes*, 2018, 11. DOI: 10.1111/1753-0407.12853.
- [17] Dedinská I, Laca P, Miklušica J, et al. Correlation between CMV Infection and Post-transplantation New-onset Diabetes Mellitus [J]. *Int J Organ Transplant Med*, 2016, 7(3):173-182.
- [18] Pirsch JD, Henning AK, First MR, et al. New-onset diabetes after transplantation; results from a double-blind early corticosteroid withdrawal trial [J]. *Am J Transplant*, 2015, 15: 1982-1990. DOI: 10.1111/ajt.13247.
- [19] Song JL, Li M, Yan LN, et al. Higher tacrolimus blood concentration is related to increased risk of post-transplantation diabetes mellitus after living donor liver transplantation [J]. *Int J Surg*, 2018, 51:17-23. DOI: 10.1016/j.ijsu.2017.12.037.
- [20] Wojtusiszyn A, Mourad G, Bringer J, et al. Continuous glucose monitoring after kidney transplantation in non-diabetic patients; early hyperglycaemia is frequent and may herald posttransplantation diabetes mellitus and graft failure [J]. *Diabetes Metab*, 2013, 39: 404-410. DOI: 10.1016/j.diabet.2012.10.007.
- [21] 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: 1079-1083. DOI: 10.1016/j.transproceed.2013.03.009.
- [22] Huang JW, Famure O, Li Y, et al. Hypomagnesemia and the Risk of New-Onset Diabetes Mellitus after Kidney Transplantation [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2016, 27(6): 1793-800. DOI: 10.1681/ASN.2015040391.
- [23] Rovira J, Ramirez-Bajo MJ, Banon-Maneus E, et al. mTOR Inhibition: Reduced Insulin Secretion and Sensitivity in a Rat Model of Metabolic Syndrome [J]. *Transplant Direct*, 2016, 22;2(2):e65. DOI: 10.1097/TXD.0000000000000576.
- [24] American Diabetes Association. Approaches to glycemic treatment [J]. *Diabetes Care*, 2015, 38(suppl 1):S41-S48. DOI: 10.2337/dci15-1773.
- [25] Mayer MJ, Klotz LH, Venkateswaran V. Metformin and prostate cancer stem cells; a novel therapeutic target [J]. *Prostate Cancer Prostatic Dis*, 2015, 18(4): 303-309. DOI: 10.1038/pcan.2015.35.
- [26] Haidinger M, Antlanger M, Kopecky C, et al. Post-transplantation diabetes mellitus; evaluation of treatment strategies [J]. *Clin Transplant*, 2015, 29: 415-424. DOI: 10.1111/ctr.12541.
- [27] Vanhove T, Remijsen Q, Kuypers D. Drug-drug interactions between immunosuppressants and antidiabetic drugs in the treatment of post-transplant diabetes mellitus [J]. *Transplant Rev (Orlando)*, 2017, 31(2): 69-77. DOI: 10.1016/j.trre.2016.09.001.
- [28] Werzowa J, Hecking M, Haidinger M, et al. Vildagliptin and pioglitazone in patients with impaired glucose tolerance after kidney transplantation; a randomized, placebocontrolled clinical trial [J]. *Transplantation*, 2013, 95: 456-462. DOI: 10.1097/TP.0b013e318276a20e.
- [29] Haidinger M, Antlanger M, Kopecky C, et al. Post-transplantation diabetes mellitus; evaluation of treatment strategies [J]. *Clin Transplant*, 2015, 29(5):415-424. DOI: 10.1111/ctr.12541.
- [30] Li D, Wang T, Shen S, et al. Urinary tract and genital infections in patients with type 2 diabetes treated with sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors: A meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2017, 19(3): 348-355. DOI: 10.1111/dom.12825.
- [31] Peters AL, Buschur EO, Buse JB, et al. Euglycemic diabetic ketoacidosis; a potential complication of treatment with sodium-glucose cotransporter 2 inhibition [J]. *Diabetes Care*, 2015, 38: 1687-1693. DOI: 10.2337/dci15-0843.
- [32] Halden TA, Egeland EJ, Åsberg A. GLP-1 Restores Altered Insulin and Glucagon Secretion in Posttransplantation Diabetes [J]. *Diabetes Care*, 2016, 39(4):617-624. DOI: 10.2337/dci15-2383.
- [33] Davidson J, Wilkinson A, Dantal J, et al. New-onset diabetes after transplantation; 2003 International consensus guidelines. Proceedings of an international expert panel meeting [J]. *Transplantation*, 2003, 75:SS3-S24.
- [34] Hecking M, Haidinger M, Döller D, et al. Early basal insulin therapy decreases new-onset diabetes after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol*, 2012, 23: 739-749. DOI: 10.1681/ASN.2011080835.
- [35] American Diabetes Association. 6. Glycemic targets. *Diabetes Care*, 2018, 41(Suppl 1):S55-S64. DOI: 10.2337/dci18-S006.
- [36] Kasiske BL, Zeier MG, Chapman JR, et al. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients; a summary [J]. *Kidney Int*, 2010, 77:299-311. DOI: 10.1038/ki.2009.377.
- [37] 中华医学会内分泌学分会. 中国住院患者血糖管理专家共识 [J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2017, 33(01): 1-10. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1000-6699.2017.01.001.