

ПОСТТРАНСПЛАНТАЦИОННЫЙ САХАРНЫЙ ДИАБЕТ: МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ, ФАКТОРЫ РИСКА, ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ



© М.К. Вагабов^{1*}, М.Ш. Шамхалова¹, И.В. Дмитриев^{2,3}, М.В. Шестакова¹

¹ГНЦ РФ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии им. академика И.И. Дедова», Москва

²Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, Москва

³Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва

Прогрессивное увеличение трансплантационной активности ожидаемо увеличивает частоту посттрансплантационных осложнений, в частности посттрансплантационного сахарного диабета (ПТСД). В обзоре проводится анализ эпидемиологии, факторов риска и ключевых механизмов развития указанного осложнения, таких как инсулинорезистентность, индуцированная иммуносупрессивной терапией, и нарушение секреции инсулина вследствие токсичности ингибиторов кальциневрина. Рассматриваются немодифицируемые и модифицируемые факторы риска. Особое внимание уделено эволюции терминологии и диагностических критериев ПТСД, их специфике в посттрансплантационном периоде, а также роли непрерывного мониторингирования гликемии с целью активного скрининга реципиентов. Представлен сравнительный анализ современных терапевтических подходов, охватывающий модификацию иммуносупрессивных схем лечения, немедикаментозные вмешательства и применение инкретиномиметиков, ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа и других сахароснижающих препаратов в данной популяции. Обсуждаются дальнейшие перспективы в тактике ведения пациентов после трансплантации — замена препаратов на менее диабетогенные, усовершенствование протоколов иммуносупрессии, персонализированный подход, ранняя стратификация риска развития ПТСД. Подчеркивается клиническая значимость ПТСД как фактора, ассоциированного с ухудшением сердечно-сосудистого прогноза, снижением выживаемости трансплантата и реципиента. Обосновывается необходимость междисциплинарного взаимодействия трансплантологов, эндокринологов и терапевтов на всех этапах ведения пациента — от предтрансплантационной оценки метаболического статуса до длительного послеоперационного наблюдения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: Нарушения метаболизма глюкозы; трансплантация; иммуносупрессивная терапия; такролимус; белатацепт; ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа; агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1.

POST-TRANSPLANT DIABETES MELLITUS: MECHANISMS OF DEVELOPMENT, RISK FACTORS, DIAGNOSIS, TREATMENT

© Magomed K. Vagabov^{1*}, Minara S. Shamkhalova¹, Ilya V. Dmitriev^{2,3}, Marina V. Shestakova¹

¹Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

²N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, Moscow, Russia

³N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

The progressive increase in transplant activity is expected to increase the incidence of post-transplant complications, particularly post-transplant diabetes mellitus (PTDM). This review analyzes the epidemiology, risk factors, and key mechanisms for the development of this complication, such as immunosuppressive therapy-induced insulin resistance and impaired insulin secretion due to calcineurin inhibitor toxicity. Non-modifiable and modifiable risk factors are considered. Particular attention is paid to the evolution of terminology and diagnostic criteria PTDM, their specificity in the post-transplant period, and the role of continuous glycemic monitoring for active screening of recipients. A comparative analysis of current therapeutic approaches is presented, covering modifications of immunosuppressive regimens, non-pharmacological interventions, and the use of incretin mimetics, sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors, and other hypoglycemic agents in this population. Further prospects in post-transplant patient management tactics are discussed — replacing drugs with less diabetogenic ones, improving immunosuppression protocols, a personalized approach, and early stratification of the risk of developing PTDM. The clinical significance of PTDM as a factor associated with a worse cardiovascular prognosis and reduced graft and recipient survival is emphasized. The need for interdisciplinary collaboration between transplant surgeons, endocrinologists and internists at all stages of patient management is substantiated — from pre-transplant assessment of metabolic status to long-term postoperative follow-up.

KEYWORDS: Glucose metabolism disorders; transplantation; immunosuppressive therapy; tacrolimus; belatacept; sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors; glucagon-like peptide-1 receptor agonists.

ВВЕДЕНИЕ

Совершенствование хирургических методик и развитие донорских программ наряду с достижениями в медикаментозной терапии привели к увеличению количества трансплантаций в мире и улучшению долгосрочных исходов у реципиентов после трансплантации солидных органов [1]. Согласно данным Глобальной обсерватории по донорству и трансплантации (GODT) за 2024 год было зарегистрировано более 173 тысяч трансплантаций солидных органов в мире (+2% по сравнению с 2023 годом) [2]. Вместе с тем растут и показатели выживаемости трансплантата. Так, по данным Сети по заготовке и трансплантации органов (OPTN — Organ Procurement and Transplantation Network) в США и Научного регистра реципиентов трансплантатов (SRTR — Scientific Registry of Transplant Recipients), за 2016 год отмечено повышение 5-летней выживаемости трансплантата до 80% при пересадке почек [3], 70% при пересадке печени [4], до 67% при пересадке легких [5] и 78% при трансплантации сердца [6]. В Российской Федерации также отмечается тенденция к увеличению количества трансплантаций: по данным регистра Российского трансплантологического общества за период с 2014 по 2024 год число трансплантаций увеличилось на 46% (+1785). На декабрь 2024 года в России число пациентов с трансплантированными органами оценивается в 22 750 [7].

Несмотря на прогресс в области клинической трансплантации, в послеоперационном периоде по-прежнему сохраняется значительный риск ухудшения отдаленных исходов трансплантации и сердечно-сосудистого прогноза. Это в том числе связано с пожизненной иммуносупрессивной терапией, обуславливающей метаболические нарушения. Посттрансплантационный сахарный диабет (ПТСД) встречается у 10–40% пациентов, перенесших трансплантацию органов, и является важным фактором, влияющим на выживаемость этой когорты пациентов [8].

ЭВОЛЮЦИЯ ТЕРМИНОЛОГИИ

ПТСД — частое осложнение, возникающее после трансплантации солидных органов, приводящее к снижению долгосрочной выживаемости, повышенному риску инфекций, сердечно-сосудистых событий и острого отторжения трансплантата [8]. Как и любое другое нарушение углеводного обмена, ПТСД приводит к развитию нефропатии, ретинопатии и нейропатии, однако распространенность этих микрососудистых осложнений после трансплантации органов на настоящий момент недостаточно изучена [9]. Отмечена также связь повышения риска смертности и развития сердечно-сосудистых событий у реципиентов, имеющих нарушенную толерантность к глюкозе (НТГ) и/или нарушенную гликемию натощак (НГН) [10].

Длительное время существовал термин «NODAT» — New Onset Diabetes After Transplantation (впервые выявленный сахарный диабет, возникший после трансплантации), который подчеркивал, что именно трансплантация солидных органов явилась причиной нарушения углеводного обмена. В 2013 году между

народная экспертная группа, включавшая нефрологов, трансплантологов и диabetологов, пересмотрела подход к терминологии. По мнению экспертов, определение «впервые выявленный» предполагает доказанное отсутствие нарушений углеводного обмена до трансплантации, что на практике редко достижимо (непоследовательный дооперационный скрининг, низкая надёжность гликированного гемоглобина у пациентов с терминальной стадией хронической болезни почек (ХБП)), в то время как термин «ПТСД» лишён этого допущения и отражает лишь факт диагностики сахарного диабета (СД) в посттрансплантационном периоде. Таким образом, для пациентов, не имевших нарушений углеводного обмена в анамнезе, при развитии стойкой посттрансплантационной гипергликемии, следует использовать термин «ПТСД». Кроме того, транзиторная (стрессовая) гипергликемия, возникающая в первые месяцы после трансплантации органов в результате послеоперационного стресса и назначения иммуносупрессивной терапии, является частым явлением в посттрансплантационном периоде и выставление диагноза «ПТСД» большинству реципиентов непосредственно в послеоперационном периоде нецелесообразно, хотя гипергликемия остается важным фактором риска последующего возможного развития ПТСД [11]. Согласно современным рекомендациям, диагностировать ПТСД следует не ранее, чем через 45 дней после трансплантации в условиях стабилизации состояния пациента и подбора иммуносупрессивной терапии.

Таким образом, ПТСД — это все случаи впервые выявленной гипергликемии (исключая транзиторную) спустя 45 дней после трансплантации, значения которой находятся в диабетическом диапазоне и соответствуют диагностическим критериям СД. Для постановки диагноза ПТСД нет «срока давности» [1, 11].

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ

Известно, что чаще всего ПТСД развивается у реципиентов в течение первого года после трансплантации на фоне терапии высокими дозами иммуносупрессивных препаратов, тогда как в последующие годы распространенность заболевания сопоставима с распространенностью у пациентов, находящихся в листе ожидания. По данным зарубежной литературы, частота развития ПТСД варьирует в зависимости от типа трансплантированного органа: при трансплантации почки 15–30% [12], печени — 18–50% [13], сердца — 39% [14], легких — 39% [15]. На распространенность также влияют различия в протоколах иммуносупрессивной терапии и исходной коморбидности пациентов, длительность наблюдения за реципиентами и комбинация факторов риска. Отмечено, что в последние годы распространенность ПТСД среди реципиентов почки снижается, а в популяции пациентов после трансплантации сердца и печени — растет [1]. Данные по распространенности ПТСД в России на настоящий момент ограничены.

Отчетливо прослеживается роль ПТСД и в ухудшении отдаленного прогноза в отношении выживаемости пациентов и трансплантата. Отмечено повышение рисков развития и прогрессирования кардиоваскулярных

событий и смертности у реципиентов после трансплантации почки, легких [1], сердца [16] и печени [17]. Все это диктует необходимость контроля за факторами риска, раннего начала терапии и постоянного мониторинга пациентов.

ДИАГНОСТИКА

В настоящее время для постановки диагноза ПТСТ используются критерии, одобренные Всемирной организацией здравоохранения [18] и Американской диабетологической ассоциацией [19] для диагностики СД в общей популяции: подтвержденное как минимум дважды повышение глюкозы плазмы венозной крови натощак более 7,0 ммоль/л и/или гликемия более 11,1 ммоль/л при случайном определении и наличии классических симптомов гипергликемии, а также гликированный гемоглобин (HbA_{1c}) более 6,5% и глюкоза плазмы венозной крови через 2 часа после перорального глюкозотолерантного теста более 11,1 ммоль/л (табл. 1).

В консенсусе 2014 года Sharif и соавт. писали, что значения HbA_{1c} более 6,5% наиболее вероятно указывают на имеющиеся нарушения, тогда как уровень от 5,7% до 6,4% требует проведения дополнительных подтверждающих тестов [11]. Важно отметить, что определение уровня HbA_{1c} часто применяемое в общей популяции для выявления СД, ограничено на ранних стадиях диагностики ПТСТ у реципиентов, что приводит к ложноотрицательным результатам в связи с тяжелым нарушением функции почек и возможным развитием анемии в послеоперационном периоде. В связи с этим в первые 12 месяцев после трансплантации рекомендовано использовать HbA_{1c} совместно с показателями глюкозы плазмы венозной крови натощак и перорального глюкозотолерантного теста [20].

Пероральный глюкозотолерантный тест (ПГТТ) с 75 г безводной глюкозы остается «золотым стандартом» диагностики нарушений углеводного обмена в посттрансплантационном периоде. Выявляемость ПТСТ у реципиентов после трансплантации выше при проведении ПГТТ, по сравнению с определением глюкозы натощак. ПГТТ позволяет также выявлять нарушенную толерантность к глюкозе, которая является предиктором высокого риска развития сердечно-сосудистых заболеваний у реципиентов [10]. Данный метод до сих пор остается трудозатратным, на практике чаще применяется исследование глюкозы плазмы натощак и HbA_{1c} .

В настоящий момент не существует валидированных шкал стратификации риска развития ПТСТ, в связи с чем рекомендовано проводить тотальный скрининг нарушений углеводного обмена всем реципиентам солидных органов. Создание и использование стратегий скрининга должно помочь оптимизировать диагностику ПТСТ путем выявления группы пациентов высокого риска, которым следует провести дальнейшее обследование и профилактику развития нарушений углеводного обмена [11]. За последние 10 лет произошел значительный прогресс в понимании механизма развития ПТСТ, дополненный появлением новых терапевтических возможностей и разработкой алгоритмов ведения таких пациентов. Все это легло в основу пересмотра ранее созданных консенсусных документов в 2003 и 2013 гг. [11] и проведения 3-й международной консенсусной встречи по ПТСТ, прошедшей в 2022 году в Вене [21]. Согласно этому документу, ПГТТ рекомендовано проводить не только в послеоперационном периоде с целью подтверждения диагноза, но и реципиентам, находящимся в листе ожидания трансплантации для ранней диагностики нарушения углеводного обмена [22], поскольку важнейшей задачей остается раннее определение групп риска развития ПТСТ. Согласно этому алгоритму (рис. 1), следует проводить ПГТТ и оценку факторов риска ПТСТ уже на этапе нахождения пациентов в листе ожидания трансплантации, с дальнейшей переоценкой гликемического статуса сразу после трансплантации, через 10–13 недель и 1 год для выявления наиболее уязвимых пациентов и раннего начала лечения [21].

Непрерывный мониторинг глюкозы (НМГ) приобретает все большее значение в управлении дисгликемией. Применение НМГ в посттрансплантационном периоде позволяет с высокой чувствительностью выявлять гипергликемию, но данный метод в настоящее время не включен в критерии диагностики СД. Несмотря на это, он помогает выявлять реципиентов, которым следует в дальнейшем провести дополнительную диагностику для скорейшего обнаружения возможного ПТСТ или НТГ [23].

В недавнем проспективном исследовании Eleftheriadis с соавт. оценили прогностическую ценность НМГ в сравнении с ПГТТ у 46 реципиентов почечного трансплантата. Были показаны сопоставимые результаты чувствительности и специфичности НМГ по сравнению с ПГТТ в отношении диагностики ПТСТ и НТГ на 90-й день после трансплантации. Показатели гипергликемии, зарегистрированные уже на 8-й день после трансплантации,

Таблица 1. Критерии диагностики посттрансплантационного сахарного диабета [20]

Критерий*	Уровень, ммоль/л	Комментарий
Глюкоза натощак (венозная кровь)	$\geq 7,0$	Следует подтверждать повторным определением
Случайное определение глюкозы	$\geq 11,1$	При наличии симптомов метаболической декомпенсации
Глюкоза через 2 часа после ПГТТ	$\geq 11,1$	
HbA_{1c}	$\geq 6,5\%$	В первый год после трансплантации следует использовать совместно с другими критериями.

* Необходимо проводить диагностику через 30–45 дней после трансплантации

Примечание. ПГТТ — пероральный глюкозотолерантный тест; HbA_{1c} — гликированный гемоглобин.

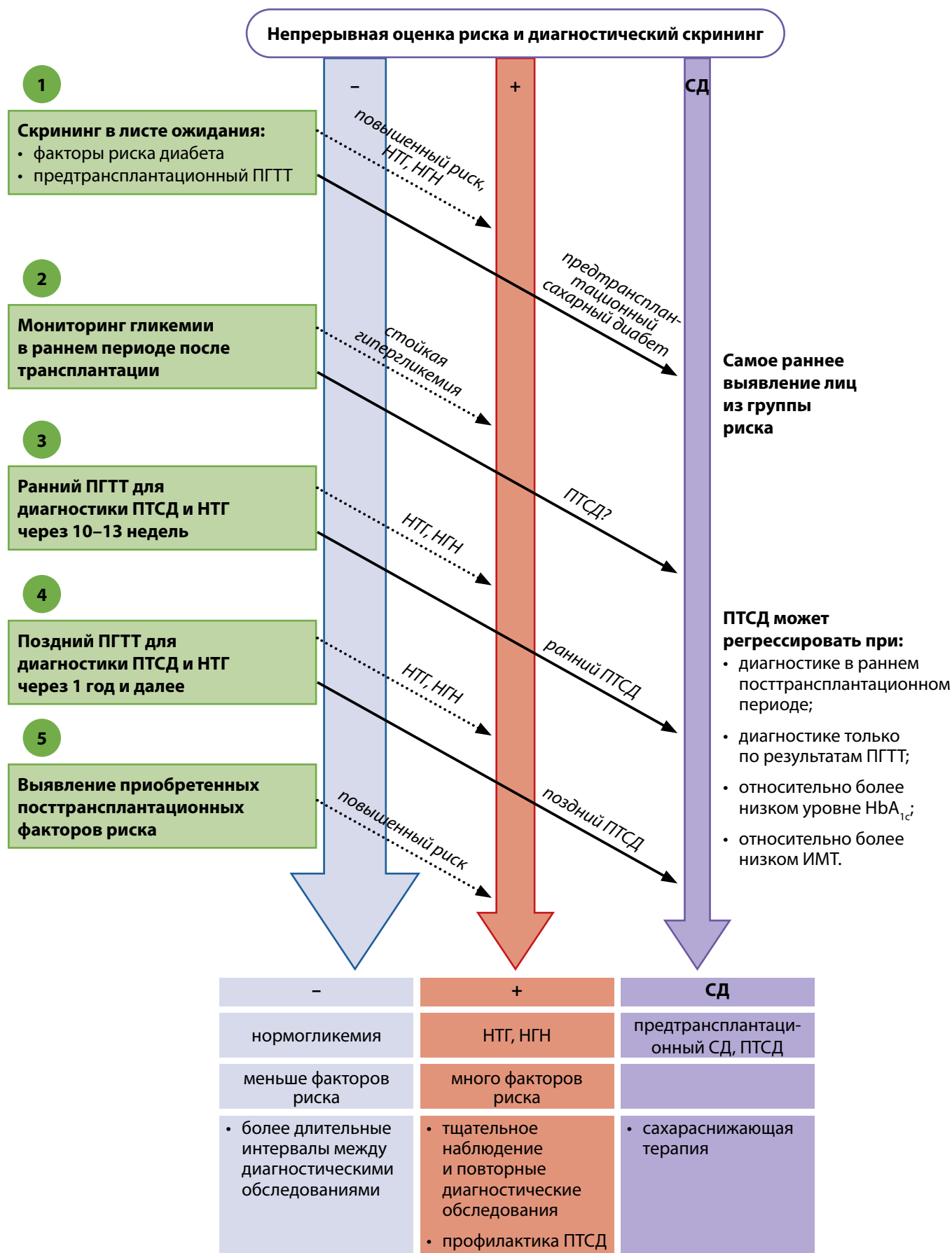


Рисунок 1. Пять аспектов оценки риска и диагностики посттрансплантационного сахарного диабета и нарушенной толерантности к глюкозе [21].

Примечание. СД — сахарный диабет; ПТСД — посттрансплантационный сахарный диабет; ПГТТ — пероральный глюкозотолерантный тест; НТГ — нарушенная толерантность к глюкозе; НГН — нарушенная гликемия натощак; HbA_{1c} — гликированный гемоглобин; ИМТ — индекс массы тела.

значимо ассоциировались с развитием ПТСД к 90-му дню наблюдения. Наиболее информативным оказался показатель времени пребывания гликемии выше целевого диапазона (Time Above Range, TAR >7,8 ммоль/л), для которого площадь под ROC-кривой достигала 0,91. Еще более высокая прогностическая точность была продемонстрирована при проведении НМГ на 30-й день после трансплантации — площадь под ROC-кривой для ряда показателей составила 0,96–0,99 как в отношении ПТСД, так и НТГ. Несмотря на необходимость дальнейших исследований с большими выборками пациентов, становится уже понятно, что НМГ обладает потенциалом скринингового теста и позволяет расширить временное окно, в котором могут быть начаты профилактические меры [24].

ФАКТОРЫ РИСКА И МЕХАНИЗМ РАЗВИТИЯ

Выделяют модифицируемые и немодифицируемые факторы риска развития ПТСД (табл. 2). Их можно разделить на те, которые существовали до трансплантации, возникшие после трансплантации и ассоциированные с ней. Большинство из них могут сочетаться, что обуславливает высокий риск развития нарушений углеводного обмена у таких пациентов [8]. Распознавание этих факторов и своевременная их коррекция позволит врачам различных специальностей (трансплантологам, эндокринологам, нефрологам, кардиологам, пульмонологам, гепатологам) выявлять группу высокого риска, предупреждать дальнейшее развитие ПТСД и улучшать выживаемость трансплантатов [20].

1. Немодифицируемые факторы риска

Этническая принадлежность, возраст и генетическая предрасположенность играют существенную роль в риске возникновения диабета после трансплантации.

Особенности генетических факторов, фармакокинетики иммуносупрессивной терапии и образа жизни у афроамериканцев, выходцев из Южной Азии и латиноамериканцев обуславливают повышенный риск развития ПТСД у этой когорты пациентов. Было показано, что афроамериканцам необходимы более высокие дозы такролимуса [25], что увеличивает вероятность развития ПТСД. В своем исследовании Zielińska и соавт. указали на более высокий риск ПТСД после трансплантации почки у афроамериканцев (RR=1,68, $p<0,0001$) и латиноамериканцев

(RR=1,35, $p<0,0001$) по сравнению с европеоидами [26]. Однако до сих пор имеются неоднозначные данные о влиянии этнической предрасположенности на риски ПТСД, что требует дальнейших исследований [27].

Пациенты старше 45 лет также имеют высокий риск развития ПТСД, хотя многие авторы считают пороговым возрастом 50 лет и более. Исследования показали, что с каждым 10-летним увеличением возраста вероятность развития ПТСД возрастает на 50% [28]. При анализе Национальной Системы Сбора, Анализа и Распространения информации о хронической болезни почек США (USRDS — United States Renal Data System), которая включала более 11 000 пациентов после трансплантации почки, была выявлена статистически значимая связь между пожилым возрастом и развитием ПТСД. По сравнению с группой пациентов в возрасте 18–44 лет, у пациентов в возрасте 45–59 лет относительный риск развития ПТСД был в 1,9 раза больше ($p<0,0001$), в то время как пациенты в возрасте ≥ 60 лет уже имели относительный риск 2,09 ($p<0,0001$) [29].

Полиморфизмы генов *KCNQ1*, *KCNJ11-Kir6.2*, *NFATc4* и *TCF7L2* ассоциированы с глюконеогенезом в печени и нарушением секреции инсулина бета-клетками поджелудочной железы — факторами, приводящими к развитию ПТСД. Кроме того, специфические аллели лейкоцитарного антигена человека (HLA) A28, A30, B27 и B42, а также полиморфизмы генов, кодирующих HNF-4A и субстрат рецептора инсулина 1 предрасполагают к высокому риску ПТСД [8]. По последним данным, в воспалении и повреждении бета-клеток поджелудочной железы принимают также участие и интерлейкины, кодируемые генами *IL-7R*, *IL-17E*, *IL-17R* и *IL-17RB*, наряду с маннозосвязывающим лектином (ген *MBL2*), генетические вариации которых связаны с риском ПТСД. Guad R.M. и соавт. в 2020 г. провели на малазийской популяции исследование, включавшее 168 реципиентов почечного трансплантата без предсуществующего СД, в котором выявили значительную связь между однонуклеотидным полиморфизмом (SNP) генов рецептора интерлейкина-7 (HR=3,15; 95% ДИ=1,26–7,86; $p=0,01$) и маннозосвязывающего лектина (HR=2,57; 95% ДИ 1,07–6,18; $p=0,04$) с риском развития ПТСД [30]. Понимание генетических особенностей в дальнейшем должно способствовать разработке методов раннего выявления пациентов высокого риска и превентивных вмешательств для снижения риска развития ПТСД.

Таблица 2. Факторы риска развития посттрансплантационного сахарного диабета [20]

Немодифицируемые факторы риска	Модифицируемые факторы риска
- пожилой возраст - этническая принадлежность - генетическая предрасположенность - мужской пол - посмертный донор - семейный анамнез сахарного диабета - терапия ГКС в анамнезе - НТГ в анамнезе - поликистозная болезнь почек	- ожирение - метаболический синдром - инфекция вирусом гепатита С - цитомегаловирусная инфекция - ГКС - ингибиторы кальциневрина - ингибиторы mTOR - гипомagneмия

Примечание. ГКС — глюкокортикостероиды; НТГ — нарушенная толерантность к глюкозе; mTOR — Mammalian Target Of Rapamycin / мишень рапамицина у млекопитающих.

У лиц мужского пола отмечена более высокая частота развития ПТСД в связи с преобладающим влиянием метаболического синдрома (МС) и инсулинорезистентности, по сравнению с лицами женского пола, у которых ПТСД чаще развивается по механизму дисфункции бета-клеток поджелудочной железы. По данным литературы, эти гендерные различия обусловлены гормональными влияниями на функцию поджелудочной железы и периферических тканей. Понимание гендерных различий в механизме развития ПТСД должно стимулировать более углубленное изучение патогенеза с целью дальнейших персонализированных вмешательств в управлении рисками ПТСД [31].

Предиабет в анамнезе, гестационный СД и терапия глюкокортикостероидами (ГКС) при лечении аутоиммунных и других заболеваний остаются важнейшими предикторами повышенного риска развития ПТСД, что требует повышенного внимания к таким кандидатам на трансплантацию [8].

Аутосомно-доминантная поликистозная болезнь почек (АДПБП) — одна из распространенных наследственных причин почечной недостаточности. Мутации в генах *PKD1* или *PKD2*, приводящие к развитию АДПБП, могут способствовать активному глюконеогенезу, инсулинорезистентности и нарушению секреции инсулина. Однако данные литературы противоречивы в отношении дальнейшего развития ПТСД [32].

К факторам риска, ассоциированным с трансплантацией, относятся тип трансплантата, возраст и пол донора. Кроме того, относительный риск развития ПТСД в 4 раза выше у реципиентов органов от посмертных доноров, по сравнению с аллотрансплантатом от живого донора, что может быть связано с развитием провоспалительного цитокинового ответа и использованием более агрессивной иммуносупрессивной терапии [8]. Существенную роль также играет более длительная ишемия трансплантата от посмертных доноров, что приводит к повреждению органа и нарушению его метаболической активности. В связи с этим потенциальные преимущества имеет трансплантация органов от живых доноров, которая обычно включает в себя более короткое время холодовой ишемии, что приводит к снижению риска осложнений, таких как ПТСД [27].

2. Модифицируемые факторы риска

К модифицируемым факторам риска относятся ожирение, инфекция вирусом гепатита С (ВГС) и цитомегаловирусом (ЦМВ), а также иммуносупрессивная терапия. Раннее выявление этих факторов, в том числе у пациентов, находящихся в листе ожидания трансплантации, может способствовать выявлению лиц, подверженных токсическому действию иммуносупрессивных препаратов на бета-клетки поджелудочной железы.

Во многом факторы риска развития ПТСД схожи с факторами риска СД 2 типа (СД2), в то же время, имеются существенные различия. В прошлых исследованиях инсулинорезистентность считалась основным звеном в развитии ПТСД, как и при СД2. Тем не менее, появляются новые доказательства того, что и нарушение секреции инсулина вносит большой вклад в патогенез дисгликемии после трансплантации.

Israni A. и соавт. продемонстрировали, что ожирение, процент жировой массы тела и характер распределения жировой ткани приводят к развитию инсулинорезистентности, а МС является независимым фактором риска развития ПТСД и отторжения трансплантата [33]. Избыток жировой ткани приводит к усиленному синтезу фактора некроза опухоли альфа (TNF-α) и интерлейкина-6 (IL-6), что приводит к нарушению фосфорилирования глюкозных рецепторов и уменьшению экспрессии инсулинзависимых транспортеров глюкозы (GLUT-4). Кроме того, снижается выработка «антидиабетического» адипонина — адипонектина, низкий уровень которого является независимым фактором риска развития ПТСД [34]. Само по себе распределение жировой ткани играет значимую роль в развитии инсулинорезистентности, при этом такие показатели, как общая масса и ИМТ, менее чувствительны в отношении риска ПТСД, чем висцеральное ожирение, содержание которого значительно выше у пациентов с ПТСД, чем у пациентов с нормальной толерантностью к глюкозе [35].

Известно также, что инфицирование ВГС увеличивает риск развития не только СД2 в общей популяции [36], но и ПТСД, а дальнейшее лечение улучшало прогноз у таких пациентов [37]. Детальный механизм развития ПТСД при ВГС до конца не изучен, предполагается роль прямого повреждения гепатоцитов, вирусная репликация в бета-клетках поджелудочной железы с дальнейшей их дисфункцией и повреждением, а также потенциальное влияние на сигнальный путь инсулина. Все эти изменения приводят к развитию инсулинорезистентности, недостаточному синтезу и секреции инсулина и нарушению его периферического действия [38].

ЦМВ-инфекция является еще одним независимым фактором риска. Как частая оппортунистическая инфекция, встречающаяся после трансплантации почек, она связана с повышенным риском ПТСД — риск увеличивается в 1,94 раза (95% ДИ 1,26–2,98) по сравнению с неинфицированными [39]. Механизм, по которому нарушается углеводный обмен, до конца не изучен, однако предполагается роль прямого цитотоксического действия ЦМВ на бета-клетки поджелудочной железы и усиленный синтез провоспалительных цитокинов [8]. В то же время в исследовании Khan M.T. статистически значимой связи ЦМВ с развитием ПТСД не наблюдалось, но рекомендованы ранняя диагностика и контроль за инфекцией с целью улучшения выживаемости аллотрансплантата и пациента [40].

Основополагающую роль в успехах трансплантологии сыграло создание эффективных иммуносупрессивных протоколов. Однако, несмотря на это, в посттрансплантационном периоде сохраняется высокая сердечно-сосудистая смертность, ассоциированная с применением этих препаратов вследствие развития побочных эффектов — ПТСД, артериальной гипертензии и дислипидемии [41]. Оставаясь главным модифицируемым фактором риска развития ПТСД, влияющим на множество звеньев патогенеза, иммуносупрессивная терапия состоит из более диabetогенных агентов (ГКС, ингибиторы кальциневрина и мишени рапамицина у млекопитающих (mTOR)) и препаратов с низким риском развития ПТСД (азатиоприн, микофенолата мофетил, белатацепт). Комбинация препаратов с менее диabetогенным потенциалом и снижение

доз до минимально эффективных способствуют минимизации рисков побочного действия терапии, но на другой чаще весов остается риск острого отторжения трансплантата и ранняя дисфункция трансплантированного органа [42]. Выделяют несколько режимов иммуносупрессии: индукционная, поддерживающая и терапия при риске отторжения трансплантата.

ГКС. ГКС играют важнейшую роль в иммуносупрессивных протоколах. Они используются как в раннем посттрансплантационном периоде, так и при лечении эпизодов острого отторжения трансплантата. Их действие осуществляется посредством подавления связывания комплемента и антитела, усиления экспрессии IL-10 и уменьшения экспрессии IL-2, IL-6 и ИФН- γ в Т-лимфоцитах [43]. Несмотря на весь спектр их положительного влияния на успешные исходы трансплантации и выживаемость трансплантата, длительное их применение сопряжено со множеством побочных эффектов, таких как дислипидемия, артериальная гипертензия, ожирение, остеопороз и повышенный сердечно-сосудистый риск [41]. За счет индукции или усугубления уже существующей инсулинорезистентности, снижения секреции инсулина, стимулирования глюконеогенеза в печени и потенцирования апоптоза бета-клеток поджелудочной железы (в больших дозах), стимулирования аппетита и последующего набора веса [34] ГКС увеличивают риски появления ПТСД. Высокие дозы ГКС (≥ 10 мг) особенно связаны с развитием инсулинорезистентности [44]. При крупном ретроспективном анализе более 25 000 реципиентов почечного трансплантата, проведенном Luan F.L. и соавт., было показано увеличение риска ПТСД на 42% при применении ГКС, тогда как протоколы, исключающие ГКС, были связаны со снижением риска развития ПТСД [45]. В то же время ранняя отмена ГКС у пациентов старше 55 лет и реципиентов почечного трансплантата ассоциирована с повышением рисков острого отторжения трансплантата [46]. На степень нарушения углеводного обмена влияет как продолжительность терапии, так и доза ГКС. Снижение суточной дозы преднизолона до 5 мг улучшает толерантность к глюкозе. И наоборот, увеличение дозы преднизолона всего на 0,01 мг/кг/день связано с повышением риска ПТСД на 5% [34]. С другой стороны, полное прекращение приема ГКС не исключает риск развития ПТСД. Таким образом, индукционная терапия высокими дозами ГКС в раннем послеоперационном периоде с последующим переходом на минимальные дозы поддерживающей терапии — эффективная стратегия, снижающая риски ПТСД.

Ингибиторы кальциневрина (ИКН). Кальциневрин является серин/треонин-фосфатазой — кальций- и кальмодулин-зависимым ферментом, играющим ключевую роль в клеточной сигнализации, пролиферации и апоптозе [47]. Присутствуя в бета-клетках поджелудочной железы, он регулирует экспрессию гена инсулина и функционирование бета-клеток поджелудочной железы, что делает его важным звеном в патогенезе ПТСД. Такролимус и циклоспорин, как основные представители ИКН, активно используются в иммуносупрессивных протоколах. Связываясь с иммуофилинами (внутриклеточные ферменты, ускоряющие сворачивание белков — выполняют функции молекулярных шаперонов), они ингибируют кальциневрин, приводя к снижению активности

Т-клеточного иммунного ответа и риска последующего отторжения трансплантата. Известно, что такролимус в 100 раз эффективнее циклоспорина в предотвращении острого отторжения и улучшении выживаемости трансплантата, но в то же время у него и более выражен риск развития ПТСД [43]. Выделяют несколько механизмов диabetогенности ИКН. Снижая количество транспортеров GLUT-4 и экспрессию генов, ответственных за чувствительность к инсулину в мышцах и адипоцитах, ИКН приводят к повышению инсулинорезистентности, а токсическое воздействие на бета-клетки приводит к снижению секреции инсулина поджелудочной железой. Все эти эффекты потенцируются при сочетании с высокими дозами ГКС. Гипомагниемия является частым осложнением в раннем посттрансплантационном периоде и особенно тесно связана с использованием ИКН. Влияние ИКН на концентрацию магния в крови опосредуется снижением экспрессии гена *TRPM6* в дистальных извитых канальцах нефрона, что приводит к нарушению реабсорбции магния в почках и последующей гипомагниемии. В ретроспективном когортном исследовании 254 реципиентов почечного трансплантата Van Laescke и соавт. показали связь развития ПТСД с гипомагниемией в посттрансплантационном периоде при включении в протоколы иммуносупрессии ИКН. Последующая коррекция уровня магния в крови у реципиентов была ассоциирована с нормализацией углеводного обмена, что подтверждает вклад гипомагниемии в диabetогенный эффект ИКН [48].

Ингибиторы mTOR. Mammalian Target Of Rapamycin (mTOR, мишень рапамицина у млекопитающих) — это серин/треониновая протеинкиназа, участвующая в регуляции клеточного роста и выживания. Основными препаратами этой группы являются сиролимус (рапамицин) и эверолимус. Сиролимус имеет схожее структурное строение с такролимусом, однако их механизмы иммуносупрессивного действия отличаются. Селективно блокируя комплекс mTOR, сиролимус ведет к нарушению сигнального пути рецептора IL-2, что ухудшает пролиферацию В- и Т-лимфоцитов, снижая иммунный ответ. Известно, что комбинация сиролимуса с ИКН увеличивает риск острого отторжения, нефротоксичности, ПТСД, дислипидемии и тромботической микроангиопатии [41]. В некоторых исследованиях сообщалось о повышенном риске тромбоза печеночной артерии, но в других это не было подтверждено. Точный механизм развития ПТСД при терапии ингибиторами mTOR неясен, однако известно, что они повышают инсулинорезистентность, нарушая клеточные сигнальные пути. Кроме того, сиролимус влияет на секрецию инсулина бета-клетками поджелудочной железы и способствует глюконеогенезу в печени [49]. Тем не менее, хотя он и не одобрен FDA, сиролимус используется многими трансплантационными центрами в мире в составе схем иммуносупрессивной терапии, особенно для пациентов с непереносимостью ИКН [43].

Антиметаболиты. Азатиоприн и микофенолата мофетил блокируют ИМФ-дегидрогеназу, нарушая синтез пуринов и пиримидинов. Отсутствие альтернативных путей синтеза нуклеотидов в лимфоцитах приводит к нарушению пролиферации В- и Т-лимфоцитов, тем самым ограничивая иммунный ответ и отторжение

трансплантата [34]. Важнейшим преимуществом этой группы препаратов является отсутствие диабетогенного эффекта. Использование антиметаболитов в комбинированной иммуносупрессивной терапии позволяет использовать более низкие дозы ИКН, ГКС и ингибиторов mTOR, тем самым снижая связанные с ними побочные эффекты, включая риск ПТСД [34, 43].

Белатацепт. Белатацепт — это селективный блокатор ко-стимуляции Т-лимфоцитов. Иммуносупрессивный эффект опосредован связыванием с трансмембранными гликопротеинами CD80 и CD86 на антигенпрезентирующих клетках и блокированием их взаимодействия с гликопротеином CD28 на Т-лимфоцитах. Это предотвращает ко-стимуляцию, необходимую для активации Т-лимфоцитов и иммунного ответа. Главными преимуществами данного препарата являются улучшение липидного профиля, функции почек, контроля артериального давления и низкая частота ПТСД [41]. Одним из недостатков белатацепта является более высокая частота острого отторжения трансплантата по сравнению с ИКН, в связи с чем его использование в качестве монотерапии возможно у пациентов с низким иммунологическим риском отторжения. Для остальных реципиентов рекомендована комбинация белатацепта с низкими дозами ИКН, что обеспечивает сохранение метаболических преимуществ белатацепта и эффективный контроль над отторжением трансплантата [50].

Коррекция протоколов иммуносупрессивной терапии (путем снижения дозы или заменой препаратов на менее диабетогенные) является общей профилактической и терапевтической мерой. Тем не менее, необходимо соблюдать осторожность в связи с риском развития острого отторжения трансплантата, что может представлять больший риск для пациента по сравнению с самим ПТСД.

Таким образом, механизмы, по которым развивается ПТСД, обусловлены взаимодействием факторов риска и иммуносупрессивной терапии, что проявляется повреждением бета-клеток поджелудочной железы, нарушением секреции инсулина и повышенной резистентностью к действию инсулина (рис. 2).

ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ПТСД

Лечение ПТСД требует персонализированного подхода и сочетает в себе управление факторами риска, модификацию образа жизни, подбор иммуносупрессивной и сахароснижающей терапии. В настоящее время стандартных протоколов ведения пациентов с ПТСД не существует, в связи с чем применяются подходы к управлению заболеванием как при СД2. На ранних этапах заболевания нормализация гликемии может наступить при коррекции иммуносупрессивной терапии,

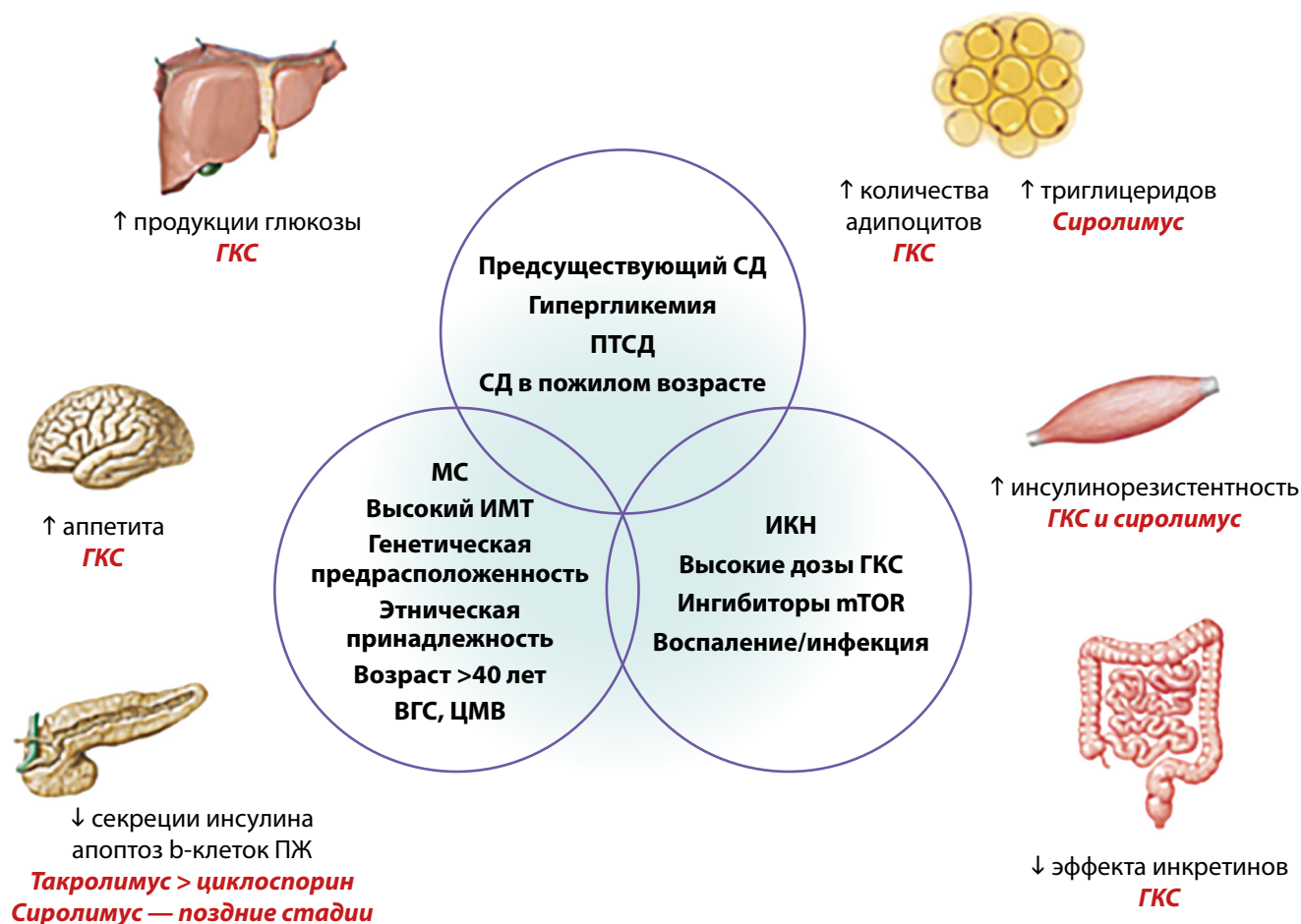


Рисунок 2. Патогенез посттрансплантационного сахарного диабета [51].

Примечание. ГКС — глюкокортикостероиды; СД — сахарный диабет; ПТСД — посттрансплантационный сахарный диабет; ПЖ — поджелудочная железа; МС — метаболический синдром; ИМТ — индекс массы тела; ВГС — вирус гепатита С; ЦМВ — цитомегаловирус; ИКН — ингибиторы кальциневрина; mTOR — Mammalian Target Of Rapamycin / мишень рапамицина у млекопитающих.

увеличении физической активности и сбалансированном рациональном питании. При невозможности достижения гликемического контроля к терапии добавляются пероральные сахароснижающие препараты и/или инсулин. Как было сказано выше, стрессовая гипергликемия в первый месяц после трансплантации является фактором риска развития ПТСД, в связи с чем в раннем послеоперационном периоде предпочтительно использование инсулинотерапии [52].

Метформин. Метформин является эффективным препаратом у реципиентов с сохранной функцией почек и имеет некоторые преимущества перед другими сахароснижающими препаратами, поскольку не метаболизируется ферментами цитохрома P450 и, таким образом, не взаимодействует с большинством иммуносупрессивных препаратов. Однако применение метформина может быть спорным, что связано с риском острого повреждения почек (ОПП) и лактат-ацидоза во время приема препарата, особенно когда расчетная скорость клубочковой фильтрации (pСКФ) составляет <30 мл/мин/1,73 м². Метформин следует отметить перед планируемым внутривенным контрастным исследованием или при снижении pСКФ менее 30 мл/мин/1,73 м², а также при гипоксии или резком снижении функции почек (например, от сепсиса, гипотензии или нефротоксичных препаратов), которые увеличивают риск лактатацидоза [53], вероятность которого наиболее высока в раннем периоде после трансплантации почки.

Производные сульфонилмочевины (ПСМ). Рекомендуется проявлять особую осторожность при терапии ПСМ у реципиентов в связи с высокими рисками гипогликемий, которые могут возникнуть в результате передозировки или лекарственного взаимодействия с другими ингибиторами цитохрома P2C9, ответственного за метаболизм ПСМ. Кроме того, повреждение бета-клеток поджелудочной железы на фоне иммуносупрессивной терапии делает применение ПСМ нерациональным [21]. При этом ПСМ не изменяют фармакокинетику циклоспорина А у пациентов с ПТСД.

Тиазолидиндионы (ТЗД). Тиазолидиндионы имеют доказанную эффективность в лечении ПТСД. В то же время известные побочные эффекты (отеки, застойная сердечная недостаточность, увеличение веса и повышенный риск переломов) этой группы препаратов ограничивают их применение у реципиентов солидных органов [54]. В связи с этим, учитывая множественные факторы высокого кардиометаболического риска у реципиентов, ТЗД не следует применять в этой когорте пациентов.

Ингибиторы дипептидилпептидазы 4 типа (идПП-4). Данная группа препаратов является основной составляющей сахароснижающей терапии ПТСД в связи с такими преимуществами, как эффективность, отсутствие эпизодов гипогликемии, простота применения и хорошая переносимость пациентами с минимальными побочными эффектами [55]. Кроме того, нет данных о лекарственном взаимодействии идПП-4 с какими-либо иммуносупрессивными препаратами. Как было сказано выше, риск развития ПТСД наиболее высок в начальном послеоперационном периоде, в связи с чем Delos Santos и соавт. в своем

исследовании попытались оценить, может ли раннее применение идПП-4 в течение первой недели после трансплантации почки у пациентов с гипергликемией предотвратить последующее развитие ПТСД. Однако результаты не показали статистической значимости. У пациентов, получавших ситаглиптин в раннем посттрансплантационном периоде, уровень глюкозы в крови через 2 месяца после прекращения приема препарата составлял $174,38 \pm 77,93$ мг/дл (в переводе на ммоль/л: $9,7 \pm 4,3$), тогда как у пациентов в группе плацебо этот показатель составлял $171,86 \pm 83,69$ мг/дл (в переводе на ммоль/л: $9,6 \pm 4,7$) ($p=0,918$). Кроме того, не было никаких различий в HbA_{1c} через 3 и 6 месяцев между группами ситаглиптина и плацебо [56]. В настоящий момент изучается дальнейшая роль идПП-4 в профилактике развития ПТСД в многоцентровом, двойном слепом, плацебо-контролируемом рандомизированном клиническом исследовании с использованием вилдаглиптина — PRODIG (Prevention Of new onset Diabetes after transplantation by a short term treatment of vildagliptin in the early renal post-transplant period) [57].

Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (НГЛТ-2). Как и в случае с другими сахароснижающими препаратами, имеется мало доказательств эффективности ингибиторов НГЛТ-2 у пациентов после трансплантации почки, и необходимы дальнейшие исследования, прежде чем можно будет рекомендовать их рутинное применение у реципиентов с ПТСД. Их малая эффективность у реципиентов с ПТСД по сравнению с другими группами пациентов, вероятно, может быть связана с более низкими значениями pСКФ после трансплантации [54]. Проведенные исследования не выявили значимых лекарственных взаимодействий между канаглифлозином и циклоспином. А значительное снижение массы тела, артериального давления и дозы фуросемида у пациентов с пересадкой сердца, получающих эмпаглифлозин, не сопровождалось значительными побочными эффектами терапии [51]. Аналогичные результаты эффективности были получены при использовании канаглифлозина у 24 реципиентов почечного трансплантата с СД [58]. Несмотря на все преимущества, применение ингибиторов НГЛТ-2 у реципиентов вызывает опасения, особенно у пациентов с ослабленным иммунитетом на фоне иммуносупрессивной терапии, в связи с повышенным риском инфекций мочеполовой системы. Кроме того, существует повышенный риск обезвоживания и гипотонии. В связи с этим их следует применять с осторожностью у пациентов с ПТСД [59, 60].

Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (арГПП-1). В настоящее время данные о применении арГПП-1 при ПТСД ограничены. В ретроспективном исследовании с участием реципиентов после трансплантации почек, печени и сердца показано, что эффективность арГПП-1 в снижении веса и контроле гликемии аналогична таковой у нетрансплантационных пациентов с СД. Кроме того, нет данных о влиянии на уровень такролимуса или исходы трансплантации в течение 12 месяцев наблюдения [61, 62]. В другом исследовании 118 пациентов с пересадкой почек, печени и легких, Sweiss и соавт. подтвердили

эффективность и безопасность терапии арГПП-1 у реципиентов солидных органов — было отмечено снижение уровней HbA_{1c} , глюкозы плазмы венозной крови натощак, а также значительное снижение веса [63]. Согласно проекту рекомендаций KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) 2026 года по ведению пациентов с СД и ХБП, арГПП-1 рассматриваются как препараты с доказанными кардио- и нефропротективными свойствами, обеспечивающие эффективный гликемический контроль при низком риске гипогликемии и способствующие клинически значимому снижению массы тела. Эти эффекты представляют особый интерес для реципиентов трансплантатов, поскольку ожирение и сердечно-сосудистые заболевания являются важными факторами риска развития и прогрессирования ПТСД. Кроме того, результаты наблюдательных исследований у реципиентов почечного трансплантата свидетельствуют о возможном благоприятном влиянии арГПП-1 на функцию трансплантата и выраженность альбуминурии без увеличения частоты острого отторжения или необходимости коррекции доз иммуносупрессивной терапии. Терапия арГПП-1 может быть инициирована или продолжена у пациентов с терминальной стадией ХБП, получающих диализную терапию, с целью снижения массы тела и включения в лист ожидания трансплантации почки. Вместе с тем применение препаратов данной группы требует осторожности в раннем посттрансплантационном периоде в связи с возможными желудочно-кишечными побочными эффектами (тошнота, рвота, снижение аппетита, гастростаз), которые могут приводить к дегидратации и проблемам контроля иммуносупрессивной терапии. В настоящее время отсутствуют крупные рандомизированные исследования, посвященные применению арГПП-1 при ПТСД, поэтому их использование должно основываться на индивидуальной оценке соотношения пользы и риска [60].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ПТСД — осложнение, развивающееся после трансплантации солидных органов, имеющее сложный мультифакторный генез, что требует персонализированного и междисциплинарного ведения таких пациентов как на этапе до трансплантации, так и в послеоперационном периоде. С целью улучшения долгосрочных исходов у реципиентов следует проводить своевременную диагностику ПТСД, а также оптимизацию режимов иммуносупрессии и раннее начало патогенетически обоснованной сахароснижающей терапии, что требует междисциплинарного взаимодействия трансплантологов, эндокринологов и терапевтов на всех этапах ведения пациента. Учитывая стремительный рост числа трансплантаций в мире, необходимо длительное наблюдение за реципиентами и дальнейшие исследования для разработки алгоритмов ведения таких пациентов, что обуславливает высокую клиническую значимость проблемы.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Работа выполнена по инициативе авторов без привлечения финансирования.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.

Участие авторов. Вагабов М.К. — поиск и анализ научной литературы, написание текста обзора; Шамхалова М.Ш., Дмитриев И.В. — разработка концепции, дизайна, анализ литературных данных, внесение существенных правок в текст статьи, окончательное утверждение для публикации рукописи; Шестакова М.В. — концепция статьи, окончательное редактирование текста и утверждение для публикации рукописи.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Jenssen T, Hartmann A. Post-transplant diabetes mellitus in patients with solid organ transplants. *Nat Rev Endocrinol*. 2019;15(3):172–188. doi: <https://doi.org/10.1038/s41574-018-0137-7>
- Martin F, Carmona M, Mahillo B, et al. Organ Donation and Transplantation Worldwide: The Global Observatory on Donation and Transplantation 2024 Report. *Transplantation*. 2026;110(3):e655–e669. doi: <https://doi.org/10.1097/TP.00000000000005657>
- Hart A, Smith JM, Skeans MA, et al. OPTN/SRTR 2016 Annual Data Report: Kidney. *Am J Transplant*. 2018;18(Suppl 1):18–113. doi: <https://doi.org/10.1111/ajt.14557>
- Kim WR, Lake JR, Smith JM, et al. OPTN/SRTR 2016 Annual Data Report: Liver. *Am J Transplant*. 2018;18(Suppl 1):172–253. doi: <https://doi.org/10.1111/ajt.14559>
- Valapour M, Lehr CJ, Skeans MA, et al. OPTN/SRTR 2016 Annual Data Report: Lung. *Am J Transplant*. 2018;18(Suppl 1):363–433. doi: <https://doi.org/10.1111/ajt.14562>
- Colvin M, Smith JM, Hadley N, et al. OPTN/SRTR 2016 Annual Data Report: Heart. *Am J Transplant*. 2018;18(Suppl 1):291–362. doi: <https://doi.org/10.1111/ajt.14561>
- Готье С.В., Хомяков С.М. Донорство и трансплантация органов в Российской Федерации в 2024 году. XVII сообщение регистра Российского трансплантологического общества // *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. — 2025. — Т. 27. — № 3. — С. 8–32. [Gautier SV, Khomyakov SM. Organ donation and transplantation in the Russian Federation in 2024. 17th Report from the Registry of the Russian Transplant Society. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2025;27(3):8–32. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2025-3-8-32>
- Ahmed SH, Biddle K, Augustine T, Azmi S. Post-Transplantation Diabetes Mellitus. *Diabetes Ther*. 2020;11(4):779–801. doi: <https://doi.org/10.1007/s13300-020-00790-5>
- Londero TM, Giaretta LS, Farenzena LP, et al. Microvascular Complications of Posttransplant Diabetes Mellitus in Kidney Transplant Recipients: A Longitudinal Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104(2):557–567. doi: <https://doi.org/10.1210/je.2018-01521>
- Porrini E, Díaz JM, Moreso F, et al. Prediabetes is a risk factor for cardiovascular disease following renal transplantation. *Kidney Int*. 2019;96(6):1374–1380. doi: <https://doi.org/10.1016/j.kint.2019.06.026>
- Sharif A, Hecking M, de Vries APJ, et al. Proceedings from an international consensus meeting on posttransplantation diabetes mellitus: recommendations and future directions. *Am J Transplant*. 2014;14(9):1992–2000. doi: <https://doi.org/10.1111/ajt.12850>
- Rossi MR, Mazzali M, de Sousa MV. Post-transplant diabetes mellitus: risk factors and outcomes in a 5-year follow-up. *Front Clin Diabetes Healthc*. 2024;5:1336896. doi: <https://doi.org/10.3389/fcdhc.2024.1336896>
- Lawendy B, Srinathan S, Kotha S, et al. Systematic review and meta-analysis of post-transplant diabetes mellitus in liver transplant recipients. *Clin Transplant*. 2021;35(7):e14340. doi: <https://doi.org/10.1111/ctr.14340>

14. Muir CA, Kuang W, Muthiah K, et al. Association of early post-transplant hyperglycaemia and diabetes mellitus on outcomes following heart transplantation. *Diabet Med*. 2025;42(1):e15441. doi: <https://doi.org/10.1111/dme.15441>
15. Du W, Wang X, Zhang D, Zuo X. Retrospective analysis on incidence and risk factors of post-transplant diabetes mellitus after lung transplantation and its association with clinical outcomes. *Transpl Immunol*. 2024;83:102008. doi: <https://doi.org/10.1016/j.trim.2024.102008>
16. Newman JD, Schlendorf KH, Cox ZL, et al. Post-transplant diabetes mellitus following heart transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2022;41(11):1537–1546. doi: <https://doi.org/10.1016/j.healun.2022.07.011>
17. Roccaro GA, Goldberg DS, Hwang WT, et al. Sustained Posttransplantation Diabetes Is Associated With Long-Term Major Cardiovascular Events Following Liver Transplantation. *Am J Transplant*. 2018;18(1):207–215. doi: <https://doi.org/10.1111/ajt.14401>
18. World Health Organization. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycaemia: report of a WHO/IDF consultation. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2006. 50 p.
19. American Diabetes Association Professional Practice Committee for Diabetes. 2. Diagnosis and Classification of Diabetes: Standards of Care in Diabetes—2026. *Diabetes Care*. 2026;49(Suppl 1):S27–S49. doi: <https://doi.org/10.2337/dc26-S002>
20. Bashier AMK, Kumar D, Alalawi FJ, et al. Post-Transplant Diabetes: Prevalence, Risk, and Management Challenges. *Dubai Diabetes Endocrinol J*. 2022;28(3):79–92. doi: <https://doi.org/10.1159/000522092>
21. Sharif A, Chakkeri H, de Vries APJ, et al. International consensus on post-transplantation diabetes mellitus. *Nephrol Dial Transplant*. 2024;39(3):531–549. doi: <https://doi.org/10.1093/ndt/gfad258>
22. Singer J, Aouad LJ, Wyburn K, et al. The Utility of Pre- and Post-Transplant Oral Glucose Tolerance Tests: Identifying Kidney Transplant Recipients With or at Risk of New Onset Diabetes After Transplant. *Transpl Int*. 2022;35:10078. doi: <https://doi.org/10.3389/ti.2022.10078>
23. Shin J, Jo EA, Woo HY, et al. Perioperative glucose monitoring with continuous glucose monitors identifies risk factors for post-transplant diabetes mellitus in kidney transplant recipients. *Sci Rep*. 2024;14(1):21240. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-024-72025-7>
24. Eleftheriadis G, Naik MG, Osmanodja B, et al. Continuous glucose monitoring for the prediction of posttransplant diabetes mellitus and impaired glucose tolerance on day 90 after kidney transplantation—A prospective proof-of-concept study. *Am J Transplant*. 2024;24(12):2225–2234. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajt.2024.07.016>
25. Thomas EC, Randall DW, Khurram MA, Yaqoob MM. Ethnic differences in early blood tacrolimus concentrations after kidney transplantation: a retrospective observational study. *BMC Nephrol*. 2025;26(1):436. doi: <https://doi.org/10.1186/s12882-025-04326-6>
26. Zielińska K, Kukulski L, Wróbel M, et al. Prevalence and Risk Factors of New-Onset Diabetes After Transplantation (NODAT). *Ann Transplant*. 2020;25:e926556. doi: <https://doi.org/10.12659/AOT.926556>
27. Chin YH, Tan HQM, Ng CH, et al. A Time-Based Meta-Analysis on the Incidence of New Onset Diabetes after Liver Transplantation. *J Clin Med*. 2021;10(5):1045. doi: <https://doi.org/10.3390/jcm10051045>
28. Bulum T, Prkačin I, Duvnjak L. New-Onset Diabetes after Kidney Transplantation: Diagnosis, Risk Factors, and Management. *Acta Clin Croat*. 2021;60(Suppl 1):86–95. doi: <https://doi.org/10.20471/acc.2021.60.s1.13>
29. Pham PT, Pham PM, Pham SV, et al. New onset diabetes after transplantation (NODAT): an overview. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2011;4:175–186. doi: <https://doi.org/10.2147/DMSO.S19027>
30. Quad RM, Taylor-Robinson AW, Wu YS, et al. Clinical and genetic risk factors for new-onset diabetes mellitus after transplantation (NODAT) in major transplant centres in Malaysia. *BMC Nephrol*. 2020;21(1):388. doi: <https://doi.org/10.1186/s12882-020-02052-9>
31. Dedinská I, Graňák K, Vnučák M, et al. Role of sex in post-transplant diabetes mellitus development: Are men and women equal? *J Diabetes Complications*. 2019;33(4):315–322. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2018.12.017>
32. Culliford A, Phagura N, Sharif A. Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease Is a Risk Factor for Posttransplantation Diabetes Mellitus: An Updated Systematic Review and Meta-analysis. *Transplant Direct*. 2020;6(5):e553. doi: <https://doi.org/10.1097/TXD.0000000000000989>
33. Israni AK, Snyder JJ, Skeans MA, Kasiske BL; PORT Investigators. Clinical diagnosis of metabolic syndrome: predicting new-onset diabetes, coronary heart disease, and allograft failure late after kidney transplant. *Transpl Int*. 2012;25(7):748–757. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1432-2277.2012.01488.x>
34. Solhjoo M, Kumar SC. New Onset Diabetes After Transplant. [Updated 2023 Aug 28]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2026 Jan-. Accessed June 10, 2026.
35. von Düring ME, Jenssen T, Bollerslev J, et al. Visceral fat is strongly associated with post-transplant diabetes mellitus and glucose metabolism 1 year after kidney transplantation. *Clin Transplant*. 2017;31(1):e12869. doi: <https://doi.org/10.1111/ctr.12869>
36. Ambachew S, Eshetie S, Geremew D, et al. Prevalence of type 2 diabetes mellitus among hepatitis C virus-infected patients: a protocol for systematic review and meta-analysis. *Syst Rev*. 2019;8(1):60. doi: <https://doi.org/10.1186/s13643-019-0976-x>
37. Roccaro GA, Mitrani R, Hwang WT, et al. Sustained Virological Response Is Associated with a Decreased Risk of Posttransplant Diabetes Mellitus in Liver Transplant Recipients with Hepatitis C-Related Liver Disease. *Liver Transpl*. 2018;24(12):1665–1672. doi: <https://doi.org/10.1002/lt.25351>
38. Burra P, Becchetti C, Germani G. NAFLD and liver transplantation: Disease burden, current management and future challenges. *JHEP Rep*. 2020;2(6):100192. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2020.100192>
39. Einollahi B, Motalebi M, Salehi M, et al. The impact of cytomegalovirus infection on new-onset diabetes mellitus after kidney transplantation: a review on current findings. *J Nephropathol*. 2014;3(4):139–148. doi: <https://doi.org/10.12860/jnp.2014.27>
40. Khan MT. Cytomegalovirus infection and risk of new-onset diabetes after transplantation: a retrospective analysis. *Korean J Transplant*. 2020;34(Suppl 1):S71–S71. doi: <https://doi.org/10.4285/ATW2020.OP-1221>
41. Bamgbola O. Metabolic consequences of modern immunosuppressive agents in solid organ transplantation. *Ther Adv Endocrinol Metab*. 2016;7(3):110–127. doi: <https://doi.org/10.1177/2042018816641580>
42. Wojciechowski D, Wiseman A. Long-Term Immunosuppression Management: Opportunities and Uncertainties. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2021;16(8):1264–1271. doi: <https://doi.org/10.2215/CJN.15040920>
43. Di Maira T, Little EC, Berenguer M. Immunosuppression in liver transplant. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2020;46–47:101681. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2020.101681>
44. Axelrod DA, Cheungpasitporn W, Bunnapradist S, et al. Posttransplant Diabetes Mellitus and Immunosuppression Selection in Older and Obese Kidney Recipients. *Kidney Med*. 2022;4(1):100377. doi: <https://doi.org/10.1016/j.xkme.2021.08.012>
45. Luan FL, Steffek DE, Ojo AO. New-onset diabetes mellitus in kidney transplant recipients discharged on steroid-free immunosuppression. *Transplantation*. 2011;91(3):334–341. doi: <https://doi.org/10.1097/TP.0b013e318203c25f>
46. Ahn JB, Bae S, Schnitzler M, et al. Effect of Early Steroid Withdrawal on Posttransplant Diabetes Among Kidney Transplant Recipients Differs by Recipient Age. *Transplant Direct*. 2022;8(1):e1260. doi: <https://doi.org/10.1097/TXD.0000000000001260>
47. Creamer TP. Calcineurin. *Cell Commun Signal*. 2020;18(1):137. doi: <https://doi.org/10.1186/s12964-020-00636-4>
48. Van Laecke S, Desideri F, Geerts A, et al. Hypomagnesemia and the risk of new-onset diabetes after liver transplantation. *Liver Transpl*. 2010;16(11):1278–1287. doi: <https://doi.org/10.1002/lt.22146>
49. Ponticelli C, Favi E, Ferrareso M. New-Onset Diabetes after Kidney Transplantation. *Medicina (Kaunas)*. 2021;57(3):250. doi: <https://doi.org/10.3390/medicina57030250>
50. Gallo E, Abbasciano I, Mingozzi S, et al. Prevention of acute rejection after rescue with Belatacept by association of low-dose Tacrolimus maintenance in medically complex kidney transplant recipients with early or late graft dysfunction. *PLoS One*. 2020;15(10):e0240335. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0240335>
51. Cehic MG, Nundall N, Greenfield JR, Macdonald PS. Management Strategies for Posttransplant Diabetes Mellitus after Heart Transplantation: A Review. *J Transplant*. 2018;2018:1025893. doi: <https://doi.org/10.1155/2018/1025893>
52. Iqbal A, Zhou K, Kashyap SR, Lansang MC. Early Post-Renal Transplant Hyperglycemia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2022;107(2):549–562. doi: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgab697>

53. Alnasrallah B, Goh TL, Chan LW, et al. Transplantation and diabetes (Transdiab): a pilot randomised controlled trial of metformin in impaired glucose tolerance after kidney transplantation. *BMC Nephrol.* 2019;20(1):147. doi: <https://doi.org/10.1186/s12882-019-1321-2>
54. Rudzki G, Knop-Chodyla K, Piasecka Z, et al. Managing Post-Transplant Diabetes Mellitus after Kidney Transplantation: Challenges and Advances in Treatment. *Pharmaceuticals (Basel).* 2024;17(8):987. doi: <https://doi.org/10.3390/ph17080987>
55. Lin WQ, Cai ZJ, Chen T, et al. Cost-Effectiveness of Dipeptidylpeptidase-4 Inhibitors Added to Metformin in Patients With Type 2 Diabetes in China. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021;12:684960. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.684960>
56. Delos Santos RB, Hagopian JC, Chen L, et al. Sitagliptin Versus Placebo to Reduce the Incidence and Severity of Posttransplant Diabetes Mellitus After Kidney Transplantation—A Single-center, Randomized, Double-blind Controlled Trial. *Transplantation.* 2023;107(5):1180–1187. doi: <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000004373>
57. Gaiffe E, Crepin T, Bamoulid J, et al. PRODIG (Prevention of new onset diabetes after transplantation by a short term treatment of Vildagliptin in the early renal post-transplant period) study: study protocol for a randomized controlled study. *Trials.* 2019;20(1):375. doi: <https://doi.org/10.1186/s13063-019-3392-6>
58. Shah M, Virani Z, Rajput P, Shah B. Efficacy and Safety of Canagliflozin in Kidney Transplant Patients. *Indian J Nephrol.* 2019;29(4):278–281. doi: https://doi.org/10.4103/ijn.IJN_2_18
59. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med.* 2020;383(15):1436–1446. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2024816>
60. KDIGO Diabetes Work Group. KDIGO 2026 Clinical Practice Guideline for Diabetes and Chronic Kidney Disease (CKD), Chapter 1, Chapter 2, & Chapter 4 Update: Public Review Draft. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO); March 2026. Accessed June 20, 2026.
61. 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. *Diabetes Obes Metab.* 2020;22(5):879–884. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.13964>
62. Thangavelu T, Lyden E, Shivaswamy V. A Retrospective Study of Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonists for the Management of Diabetes After Transplantation. *Diabetes Ther.* 2020;11(4):987–994. doi: <https://doi.org/10.1007/s13300-020-00786-1>
63. 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. *Prog Transplant.* 2022;32(4):357–362. doi: <https://doi.org/10.1177/15269248221122867>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Вагабов Магомед Камилевич [Magomed K. Vagabov, MD];** адрес: Россия, 117292, г. Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dmitriy Ulyanova street, 117292 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-6555-4536>; e-mail: maga-2000@inbox.ru

Шамхалова Минара Шамхаловна, д.м.н. [Minara S. Shamkhalova, MD, PhD];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3433-0142>; eLibrary SPIN: 4942-5481; e-mail: shamkhalova@mail.ru

Дмитриев Илья Викторович, д.м.н., доцент [Ilya V. Dmitriev, PhD, Associate Professor];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5731-3310>; eLibrary SPIN: 3916-6591; e-mail: ildmi@mail.ru

Шестакова Марина Владимировна, д.м.н., профессор, академик РАН [Marina V. Shestakova, MD, PhD, Professor, Academician of the RAS]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5057-127X>; Scopus Author ID: 7004195530; eLibrary SPIN: 7584-7015; e-mail: shestakova.mv@gmail.com

ЦИТИРОВАТЬ:

Вагабов М.К., Шамхалова М.Ш., Дмитриев И.В., Шестакова М.В. Посттрансплантационный сахарный диабет: механизмы развития, факторы риска, диагностика, лечение // *Сахарный диабет.* — 2026. — Т. 29. — №4. — С. 374–385. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13540>

TO CITE THIS ARTICLE:

Vagabov MK, Shamkhalova MS, Dmitriev IV, Shestakova MV. Post-transplant diabetes mellitus: mechanisms of development, risk factors, diagnosis, treatment. *Diabetes Mellitus.* 2026;29(4):374–385. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13540>