

Посттрансплантационный сахарный диабет. Обзор литературы

Скляник И.А.¹, Шамхалова М.Ш.¹, Шестакова М.В.^{1,2}

¹ФГБУ Эндокринологический научный центр, Москва
(директор — академик РАН И.И. Дедов)

²ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва
(ректор — член-корр. РАН П.В. Глыбочко)

Обзор представляет анализ клинических и экспериментальных исследований, посвященных проблеме посттрансплантационного сахарного диабета (ПТСД) — специфического осложнения после трансплантации солидных органов.

Поиск литературных источников проведен по ключевым словам «посттрансплантационный диабет», «впервые выявленный сахарный диабет», «трансплантация», «иммуносупрессия», «posttransplantation diabetes mellitus», «new onset diabetes after transplantation», «transplantation», «immunosuppression» в реферативных базах данных eLibrary, PubMed, Scopus: 523 результата, в том числе 4 — в отечественной литературе (1 оригинальное исследование). В анализ вошли оригинальные исследования, обзоры и мета-анализы, а также монографии, опубликованные на русском и английском языке не ранее 2005 г. В обзоре актуализировано более 60 актуальных на сегодняшний день оригинальных исследований и обзорных статей.

Рассмотрены диагностические критерии, факторы риска возникновения заболевания, возможные пути патогенеза. Анализируются механизмы диабетогенного эффекта современных иммуносупрессивных препаратов. Обсуждаются принципы пре- и посттрансплантационного скрининга заболевания, оптимального ведения пациентов. Оцениваются существующие на сегодняшний день спорные вопросы, касающиеся различных аспектов ПТСД.

Ключевые слова: посттрансплантационный сахарный диабет; трансплантация; впервые выявленный; иммуносупрессивные препараты; цитохром P-450; сахароснижающие препараты

Post-transplantation diabetes mellitus: an overview

Sklyanik I.A.¹, Shamkhalova M.Sh.¹, Shestakova M.V.^{1,2}

¹Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

This review presents an analysis of clinical and experimental studies related to post-transplantation diabetes mellitus (PTDM) — a specific complication after solid organ transplantation.

A search of the databases eLibrary, PubMed and Scopus using the keywords «posttransplantation diabetes mellitus», «new onset diabetes after transplantation», «transplantation» and «immunosuppression» yielded in 523 results, including four from Russian literature (one original research manuscript). The analysis included original research, reviews, meta-analyses and monographs published not before 2005 in Russian and English. A total of 60 relevant original researches and reviews were included in this review.

Diagnostic criteria, disease risk factors and potential pathogenic mechanisms were all considered. The mechanisms of the diabetogenic effect of modern immunosuppressive drugs were analysed. The principles of pre- and post-transplantation screening for PTDM and optimal management strategies for patients with PTDM are presented. The current controversial issues concerning the various aspects of PTDM are discussed.

Keywords: post-transplantation diabetes mellitus; transplantation; new onset diabetes; immunosuppressive agents; cytochrome P-450; hypoglycaemic agents

DOI: 10.14341/DM2015220-31

Посттрансплантационный сахарный диабет (ПТСД) — частое осложнение после трансплантации солидных органов. Пациенты с развившимся ПТСД имеют повышенный риск острого отторжения, инфекций, кардиоваскулярных событий, снижения долгосрочной выживаемости [1]. В США медицинские затраты на реципиента почечного трансплантата с развившимся ПТСД увеличиваются на \$21 500 [2].

До 2003 г. «diabetes de novo», который развивался после трансплантации, называли ПТСД. Заболевание диагностировали, если уровень глюкозы крови в любой момент времени был $\geq 11,1$ ммоль/л или уровень глюкозы натощак $\geq 7,8$ ммоль/л, либо в случае необходимости применения инсулина или пероральных сахароснижающих препаратов в течение более чем 1 мес после трансплантации [3].

Таблица 1

Критерии диагностики нарушений углеводного обмена после трансплантации

ПТСД (диагностируется через 30–45 дней после трансплантации)	Симптомы диабета плюс случайное определение гликемии $\geq 11,1$ ммоль/л (≥ 200 мг/дл) или глюкоза плазмы натощак $\geq 7,0$ ммоль/л (≥ 126 мг/дл), или $\geq 11,1$ ммоль/л (≥ 200 мг/дл) через 2 ч после ПГТТ, или $HbA_{1c} \geq 6,5\%$.
Предиабет - Нарушение гликемии натощак - Нарушение толерантности к глюкозе - Повышенный риск развития диабета	Глюкоза плазмы натощак 5,6–6,9 ммоль/л (100–126 мг/дл) Глюкоза плазмы натощак $< 7,0$ ммоль/л и 7,8–11,1 ммоль/л через 2 ч после ПГТТ HbA_{1c} 5,7–6,4%

В 2003 г. международная группа экспертов, в которую входили диabetологи и трансплантологи, выпустила международное руководство [4, 5]. ПТСД с этого момента начали называть «Впервые выявленным диабетом после трансплантации (ВВДПТ), и его диагностика должна была быть основана на критериях постановки диагноза «сахарный диабет», описанных Всемирной Организацией Здравоохранения (World Health Organization, WHO) и Американской диабетологической ассоциацией (American Diabetes Association, ADA). Сюда входят глюкоза плазмы крови натощак $\geq 7,0$ ммоль/л (≥ 126 мг/дл), случайное определение глюкозы плазмы крови в любое время суток вне зависимости от приема пищи $\geq 11,1$ ммоль/л (≥ 200 мг/дл), либо $\geq 11,1$ ммоль/л (≥ 200 мг/дл) через 2 ч после перорального глюкозотолерантного теста (ПГТТ). В 2010 г. Американская Диабетическая Ассоциация (ADA) добавила гликированный гемоглобин (HbA_{1c}) $\geq 6,5\%$ как критерий постановки диагноза [6]. В 2014 г. международная группа экспертов выпустила рекомендации [7], в которых говорится о том, что термин ВВДПТ может ввести в заблуждение, поскольку подразумевает исключение СД до трансплантации, однако далеко не всегда проводится должная диагностика, то есть СД может иметь место и до трансплантации. Вследствие этого, рекомендуется вернуться к термину ПТСД, который устраняет этот недостаток. Термин «предиабет» должен быть использован для пациентов с посттрансплантационной гипергликемией, значения которой не достигают пороговых значений для постановки диагноза ПТСД (нарушение гликемии натощак и/или нарушение толерантности к глюкозе) (табл. 1).

Эпидемиология

У реципиентов почечного трансплантата встречаемость ПТСД достигает 25%, у реципиентов с трансплантированной печенью – 25%, при трансплантации легких – 30–35% и при трансплантации сердца – 40% [8–11].

Регистрируемая заболеваемость ПТСД зависит от продолжительности наблюдения, наличия факторов

риска, типа трансплантации, а также режима иммуносупрессивной терапии. Достоверное увеличение заболеваемости происходит в основном в течение первого года после трансплантации. После этого срока ежегодная заболеваемость СД такая же, как и у пациентов, включенных в лист ожидания (примерно 6% в год) [2]. Таким образом, в позднем периоде сложно отличить ПТСД от истинного СД 2 типа (СД2).

Факторы риска развития посттрансплантационного сахарного диабета

Факторы риска ПТСД обычно классифицируются на немодифицируемые, модифицируемые и условно модифицируемые (табл. 2).

НЕМОДИФИЦИРУЕМЫЕ ФАКТОРЫ РИСКА

Возраст

Это важный фактор риска развития ПТСД. Реципиенты старше 45 лет имеют в 2,2 больше шансов на развитие ПТСД, чем более молодые реципиенты на момент трансплантации ($p < 0,0001$) [3].

Кроме того, при анализе базы USRDS (United States Renal Data System), состоящей из более чем 11 000 человек, получивших почечный трансплантат с 1996 по 2000 гг., Kasiske B.L. и соавт. показали сильную связь между возрастом и ПТСД. По сравнению с контрольной группой в возрасте 18–44 года, реципиенты в возрасте 45–59 лет имели относительный риск (RR, Relative risk) развития ПТСД 1,9 ($p < 0,0001$), в то время как у реципиентов старше 60 лет относительный риск был равен 2,09 ($p < 0,0001$) [13].

Этническая принадлежность

В одноцентровом ретроспективном исследовании, состоящем из 122 реципиентов с почечным трансплантатом, риск развития ПТСД был в 2 раза выше у афро-

Таблица 2

Факторы риска развития ПТСД (адаптирована [12])

Немодифицируемые	Условно модифицируемые	Модифицируемые
Этническая принадлежность Возраст более 45 лет Мужской пол донора Отягощенная наследственность по сахарному диабету HLA A28, A30, B42 и др. Несовместимость по HLA-антигенам Имеющееся отторжение в анамнезе Поликистоз почек?	HSV-инфекция ЦМВ-инфекция Гипомагниемия Нарушение углеводного обмена до или после трансплантации	Иммуносупрессивная терапия: - ингибиторы кальциневрина - ингибиторы mTOR - кортикостероиды - индукционная терапия? Ожирение или другие компоненты метаболического синдрома

Гены в исследованиях, оценивающих генетическую предрасположенность к ПТСД (адаптирована [18])

Название гена	Полиморфизм	N	Исследования	Связь с ПТСД
Аполипопротеин С-III (APOC3)	SstI	110	Rodrigo et al.	Нет
Аполипопротеин Е (APOE)	ε2/ ε3/ ε4	110	Rodrigo et al.	Нет
Интерферон-гамма (IFNG)	+874	278	Babel et al.	AA генотип связан с ПТСД
Интерлейкин 10 (IL10)	-1082	278	Babel et al.	Нет
Рецептор витамина D (VDR)	TaqI	70	Numakura et al.	ПТСД связан с TaqI
	ApaI			Нет
	BsmI			Нет
	G866A			Нет
Цитохром P450 (CYP3A5)	A6986G	70	Numakura et al.	Нет
Ангиотензинпревращающий фермент (ACE)	I/D	70	Numakura et al.	Нет
		42	Rodríguez-Moreno et al.	Нет
Ангиотензиноген (AGT)	M235T	42	Rodríguez-Moreno et al.	TT генотип связан с ПТСД
Интерлейкин 6 (IL6)	-174 (G>C)	349	Bamouli et al.	CC генотип: снижение риска развития ПТСД
		335	Sánchez-Velasco et al.	Нет
		278	Babel et al.	Нет
Фактор некроза опухоли (TNF)	G-238A	61	Gençtoy et al.	(AA+GA) генотипы G-238A: высокий уровень инсулина натощак и HOMA-IR
	-308	278	Babel et al.	Нет
T-специфичнотранскрипционный фактор 7 (TCF7L2)	rs7903146	589	Kang et al.	OR CT генотипа: 1,71
		1076	Ghisal et al.	OR CT генотипа: 1,7; TT генотипа: 2,42
		234	Kurzawski et al.	Нет
		303	Yang et al.	Нет
Семейство транспортеров растворенных веществ 30, член 8 (SLC30A8)	rs13266634	589	Kangetal.	OR CC генотипа: 1,96
Рекомбинантный белок человека (HHEX)	rs1111875	589	Kang et al.	OR CC генотипа: 1,81
	rs7923837			OR GG генотипа: 1,84
	rs5015480			OR CC генотипа: 1,97
Регуляторная субъединица-1 циклинзависимой киназы типа 5 (CDKAL1)	rs10946398	589	Kang et al.	OR CC генотипа: 2,02
Ингибитор циклинзависимой киназы 2A/2B (CDKN2A/B)	rs10811661	589	Kang et al.	OR TT генотипа: 1,66
Потенциал-зависимый калиевый канал 1, подсемейство KQT (KCNQ1)	rs2237892	589	Kang et al.	OR TT генотипа: 1,61
Кальпин 10 (CAPN10)	rs5030952	372	Kurzawski et al.	OR CT генотипа: 2,45
Ядерный фактор гепатоцита 4a (HNF4A)	rs2144908	303	Yang et al.	OR AA генотипа: 1,96
	rs1884614			OR TT генотипа: 2,44
Субстрат инсулинового рецептора-1 (IRS1)	rs1801278	303	Yang et al.	OR AA+AG генотипов: 2,71

Примечание. N – число пациентов, включенных в исследование; HOMA-IR – homeostasis model assessment of insulinresistance (гомеостатическая модель оценки резистентности к инсулину)

американцев по сравнению с белыми [14]. Данные USRDS показали, что ПТСД более распространен среди афроамериканцев (относительный риск 1,68, $p < 0,0001$) и латиноамериканцев (относительный риск 1,35, $p < 0,0001$) по сравнению с европеоидной расой [13].

Разница во встречаемости ПТСД у пациентов разных этнических групп отчасти объясняется разными фармакокинетическими и диабетогенными эффектами иммуносупрессивных препаратов. Установлено, что афроамериканцам требуется увеличение дозы такролимуса на 37% по сравнению с белыми для достижения сравнимых концентраций препарата в крови [15].

Также развитию заболевания могут способствовать различия в образе жизни этих групп.

Наследственность

Существуют убедительные доказательства, что реципиенты с отягощенным семейным анамнезом по СД имеют повышенный риск развития ПТСД [16]. Семейный анамнез играет роль при трансплантации любого солидного органа. В многоцентровом перекрестном исследовании, проведенном в Испании, включающем 1410 реципиентов почечного трансплантата, 489 операций по пересадке печени, 207 пересадок сердца и 72 трансплантации легких, показано, что при отягощенном семейном анамнезе риск развития ПТСД увеличивался на 50% (отношение шансов (OR, odds ratio) – 1,51) [17].

Ранние исследования, оценивающие ассоциацию ПТСД с однонуклеотидным полиморфизмом различных

генов, были ограничены небольшим размером выборки и отсутствием контрольной группы, что исключало какие-либо надежные выводы.

После 2007 г. генетическая связь между ПТСД и СД2 была установлена во множестве исследований (табл. 3) [18]. С момента первого полногеномного поиска ассоциаций (genome-wide association study – GWAS) было найдено более 40 локусов, ассоциированных с развитием СД2 в общей популяции. Сила связи обнаруженных генетических вариантов была достаточно мала (отношение шансов от 1,10 до 1,20 для большинства из них). Одно из самых больших значений было 1,55 и наблюдалось у пациентов с генетическим полиморфизмом rs7903146 (Т-аллеля), основного варианта в гене *TCF7L2* (transcription factor 7-like 2) [19]. Этот аллель связан с нарушением секреции инсулина, инкретинового эффекта и повышением скорости продукции глюкозы в печени человека. В исследовании Ghisda L. и соавт. была показана связь полиморфизма гена *TCF7L2* с развитием ПТСД на достаточно большой группе (n=1076) [20].

Более высокая частота развития ПТСД связана с HLA-фенотипом, в том числе включающим HLA-A28, A30, B42 и др. Несовместимость по HLA-антигенам, предшествующее отторжение трансплантата, мужской пол донора также являются факторами риска развития заболевания [12].

Поликистоз почек у реципиента повышает риск развития ПТСД по данным одних исследований [21], что противоречит данным других исследований [22].

Условно модифицируемые факторы риска

НСV-ассоциированный ПТСД

Связь между гепатитом С и СД2 в общей популяции давно известна. Потенциальные механизмы диабетогенного эффекта НСV-инфекции включают снижение поглощения глюкозы печенью, усиление глюконеогенеза, прямое цитопатическое действие вируса на бета-клетки поджелудочной железы, развитие инсулинорезистентности [23]. Как и в общей популяции, связь между гепатитом С и развитием ПТСД была выявлена у реципиентов солидных органов. Тем не менее, патогенез НСV-ассоциированного ПТСД еще недостаточно изучен. Клинические исследования реципиентов, которым была проведена ортотопическая трансплантация печени, показали, что преобладающим фактором в развитии заболевания является инсулинорезистентность, связанная с активной НСV-инфекцией. Показана взаимосвязь между рецидивирующим гепатитом и повышением вирусной нагрузки и развитием ПТСД [7, 23]. Кроме того, у реципиентов с хорошим ответом на противовирусную терапию наблюдалось улучшение гликемического контроля [7].

В небольшом исследовании, состоявшем из 16 пациентов, включенных в лист ожидания на трансплантацию почки, со стойко положительным ответом на лечение НСV-инфекции интерфероном в претрансплантационный

период, ни у кого из них не развился ПТСД (наблюдение за реципиентами длилось от 2 до 88 мес, в среднем 22,5 мес) [24]. Вероятно, успешное лечение гепатита С перед пересадкой потенциально может снизить риск развития ПТСД.

Цитомегаловирус-ассоциированный ПТСД

Впервые связь между цитомегаловирусной (ЦМВ) инфекцией и развитием ПТСД была выявлена в 1985 г. у реципиентов почечного трансплантата. В исследовании, состоящем из 160 реципиентов с трансплантацией почки, которые мониторировались на наличие ЦМВ-инфекции в течение 3 мес, было установлено, что бессимптомная ЦМВ-инфекция повышает риск развития ПТСД в 4 раза (RR=4,00, P=0,025) [25]. Пациенты с активной формой ЦМВ имели сниженную секрецию инсулина по сравнению с неинфицированными пациентами, в связи с чем можно предположить, что нарушение секреции инсулина бета-клетками может играть роль в патогенезе ЦМВ-ассоциированного ПТСД. Вероятно, ЦМВ-индуцированный выброс провоспалительных цитокинов может привести к апоптозу и функциональному нарушению бета-клеток поджелудочной железы [26].

Гипомагниемия

Многочисленные исследования показывают обратную связь между уровнем магния крови и гликемическим контролем [27].

Так же, как и в общей популяции, гипомагниемия является независимым предиктором ПТСД у реципиентов с трансплантациями почки и печени. В одноцентровом ретроспективном исследовании, включавшем в себя 254 реципиентов с трансплантацией почки, van Laecke S. и соавт. показали, что гипомагниемия на протяжении первого месяца трансплантации была связана с развитием ПТСД независимо от используемого протокола иммуносупрессивной терапии [28].

В недавнем исследовании Augusto J-F. и соавт. было показано, что гипомагниемия и в претрансплантационном периоде является фактором риска развития ПТСД [29].

Модифицируемые факторы риска

Метаболический синдром

Во многих исследованиях показано, что избыточный вес и ожирение связаны с развитием ПТСД [30]. Анализ базы USRDS показал, что индекс массы тела более 30 кг/м² является одним из самых значимых факторов риска развития ПТСД (относительный риск 1,85, p<0,0001), для реципиентов с ИМТ от 25 до 29,9 кг/м² относительный риск равен 1,39, p<0,0001 [31].

В ретроспективном исследовании, включавшем 640 реципиентов, было показано, что развитие ПТСД в первый год коррелирует с числом компонентов метаболического синдрома: 0 – 0%, 1 – 24,2%, 2 – 29,3%, 3 – 31,0%, 4 – 34,8% и 5 – 73,7% (p=0,001). Многофакторный анализ, включающий отдельные компоненты

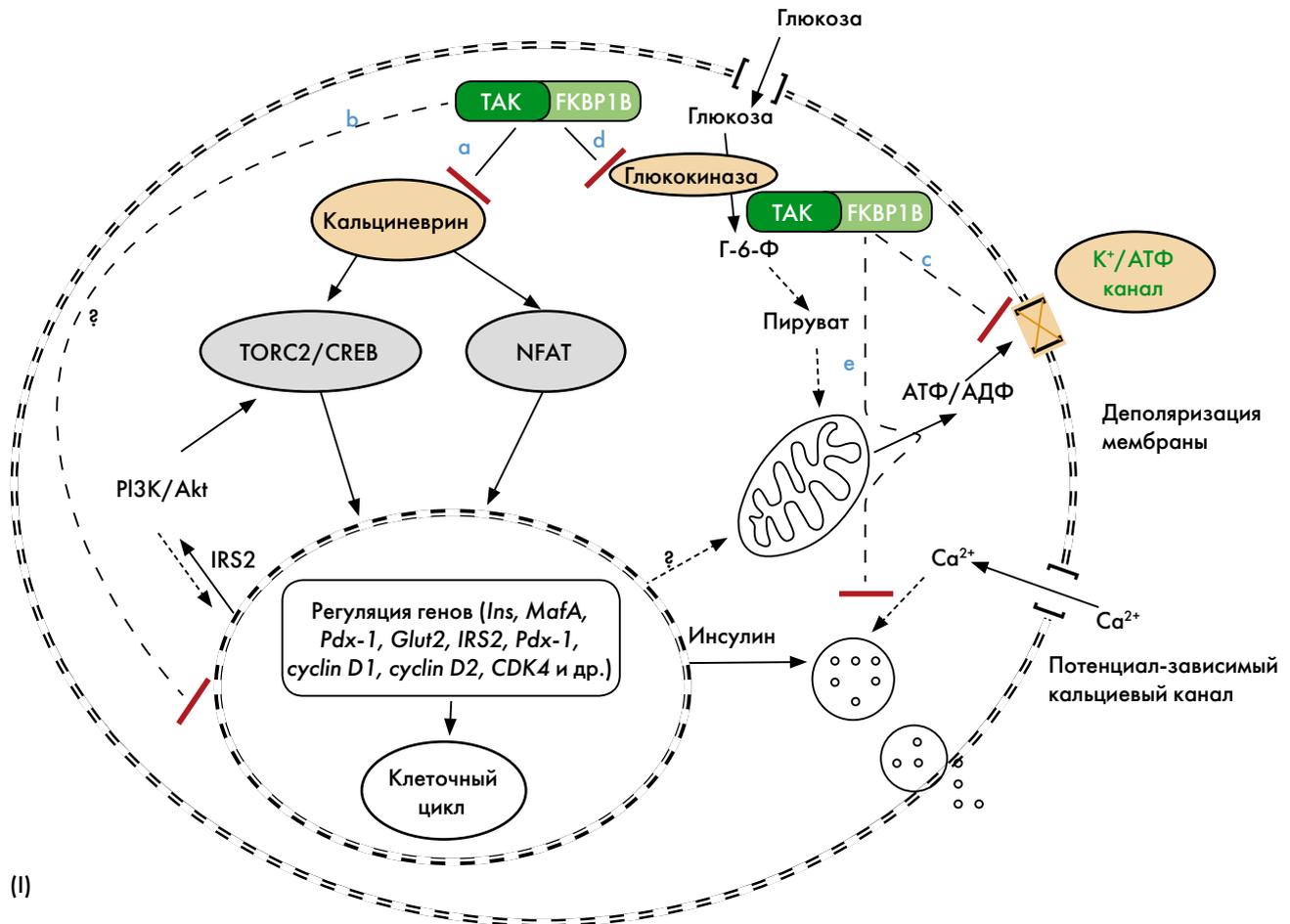


Рис. 1. Влияние ингибиторов кальциневрина на работу бета-клетки (схема адаптирована [41]).

TAK – такролимус; FKBP1B – FK-связывающий белок 1B; ЦсА – циклоспорин А; mTORC2 – mTOR комплекс 2; CREB – транскрипторный фактор; NFAT – ядерный фактор активированных Т-лейкоцитов; Г-6-Ф – глюкозо-6-фосфатаза; PI3K – фосфоинозитид-3-киназа I – Такролимус.

- 1) Кальциневрин дефосфорилирует ядерный фактор активированных Т-лейкоцитов (NFAT) и CREB. Дефосфорилирование этих белков регулирует экспрессию нескольких генов-мишеней, которые влияют на развитие, репликацию и функцию бета-клеток. Такролимус, образуя комплекс с цитоплазматическим рецептором FK-связывающим белком 1B, ингибирует кальциневрин и тем самым снижает репликацию и выживаемость бета-клеток.
- 2) Такролимус может ингибировать экспрессию генов, участвующих в ремоделировании цитоскелета, мембранном транспорте, производстве АТФ и регулировании функции митохондрий, что влияет на секрецию инсулина.
- 3) Такролимус препятствует закрытию АТФ-чувствительных калиевых каналов, что подавляет глюкозозависимую секрецию инсулина.
- 4) Такролимус снижает активность глюкокиназы, уменьшая тем самым продукцию АТФ, что также влияет на глюкозозависимую секрецию инсулина.
- 5) Такролимус оказывает влияние на повышение уровня внутриклеточного кальция, что нарушает экзоцитоз инсулина.

метаболического синдрома, показал, что из всех предтрансплантационных компонентов метаболического синдрома только уровень липопротеинов низкой плотности независимо связан с риском развития ПТСД [32].

В недавнем исследовании Israni А.К. и соавт. также показали, что метаболический синдром является независимым фактором риска развития ПТСД [33].

Кортикостероид-ассоциированный ПТСД

Впервые роль глюкокортикостероидов в развитии ПТСД описал Starzl в 1964 г. у реципиентов с трансплантацией почки [3].

Глюкокортикоиды дозозависимо повышают продукцию глюкозы печенью (стимулированием глюконеогенеза), увеличивают инсулинорезистентность, подавляют секрецию инсулина, а также индуцируют апоптоз бета-клеток при высоких дозах [34].

В одноцентровых исследованиях, проведенных в Норвегии, показано, что снижение дозы преднизолона до 5 мг в день значительно улучшает толерантность к глюкозе в течение первого года после трансплантации [35], в то время как увеличение дозы на 0,01 мг на килограмм веса в день увеличивает риск развития ПТСД на 5%. В небольшом исследовании с участием 57 реципиентов с трансплантатом почки обнаружено, что снижение

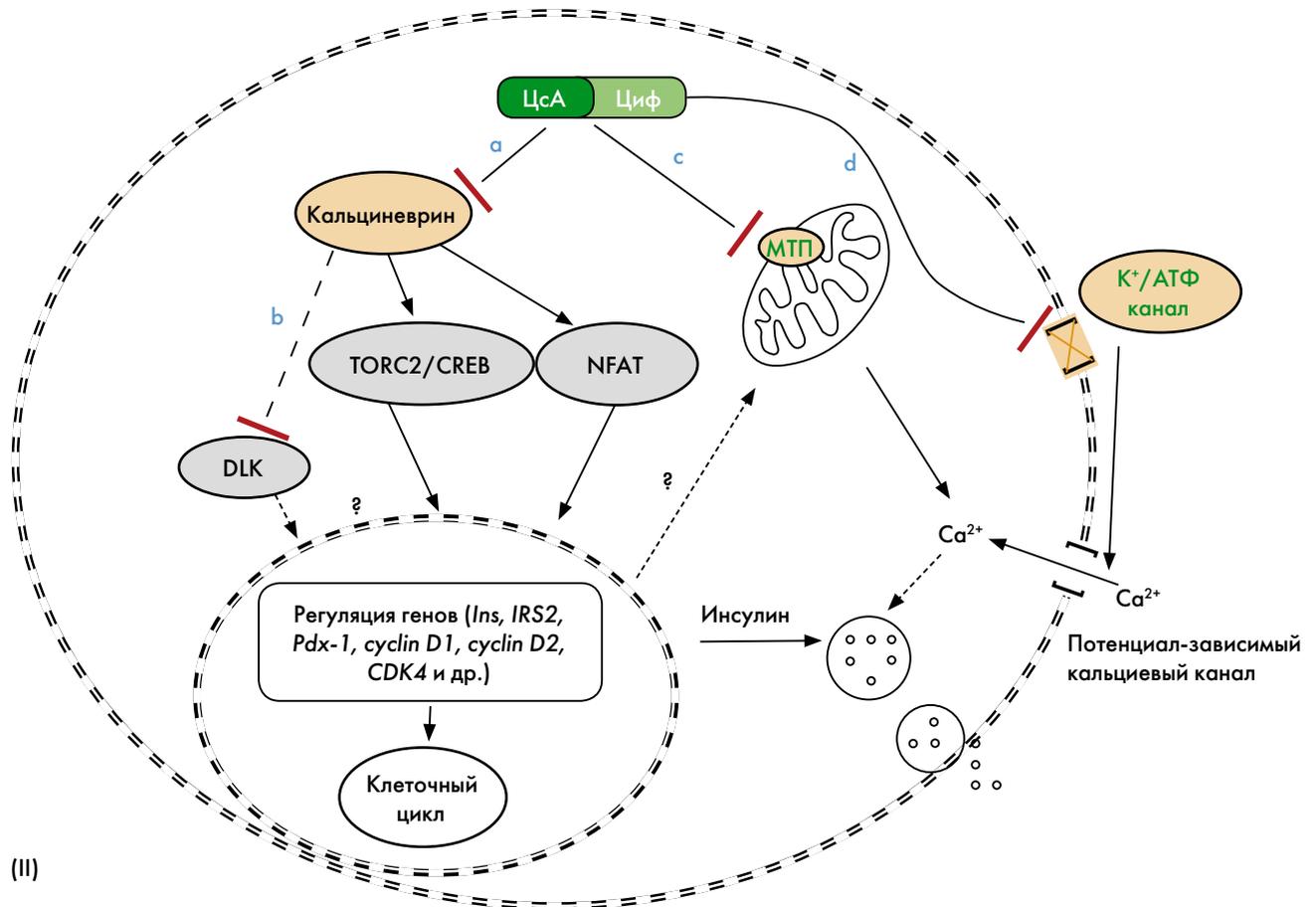


Рис. 1 (продолжение). Влияние ингибиторов кальциневрина на работу бета-клетки (схема адаптирована [41]). ЦсА – циклоспорин А; ЦиФ – циклофилин; DLK – киназа, несущая двойную лейциновую застежку-молнию; mTORC2 – mTOR комплекс 2; CREB – транскрипторный фактор; МТП – митохондриальные транзитные поры; NFAT – ядерный фактор активированных Т-лейкоцитов

II – Циклоспорин А.

- 1) Циклоспорин А (ЦсА) связывается с цитоплазматическим рецептором циклофилином. Комплекс циклоспорина А с циклофилином ингибирует кальциневрин.
- 2) Вследствие ингибирования кальциневрина активируется киназа DLK (dualleucine-zipper-bearing kinase), индуцирующая апоптоз бета-клетки.
- 3) ЦсА связывается с циклофилином Д в митохондриальных транзитных порах и блокирует открытие этих каналов, уменьшая концентрацию свободного цитоплазматического кальция, и тем самым нарушает глюкозо-стимулированную секрецию инсулина.
- 4) ЦсА препятствует закрытию АТФ-чувствительных калиевых каналов, что подавляет глюкозозависимую секрецию инсулина.

дозы преднизолона в среднем с 16 мг в день (в диапазоне от 10 мг до 30 мг) до 9 мг в день (в диапазоне от 5 мг до 12,5 мг) приводит к увеличению индекса чувствительности к инсулину на 24% [36]. В ретроспективном анализе базы данных Organ Procurement Transplant Network/Scientific Registry of Transplant Recipient (OPTN/SRTR), состоящей более чем из 25 000 реципиентов с трансплантациями почки, выполненными в период с 2004 по 2006 гг., Luan F.L. и соавт. показали, что при иммуносупрессивной терапии, не включающей стероиды, наблюдалось значительное снижение вероятности развития ПТСД по сравнению с протоколами иммуносупрессии, включающими стероиды. Общая заболеваемость ПТСД в течение трех лет после трансплантации без употребления стероидов была 12,3% против 17,7% при употреблении стероидов ($p < 0,001$) [37]. В ретроспективном исследовании, включавшем 88 реципиентов с трансплантацией сердца,

обнаружено, что пациенты с развившимся ПТСД получали более высокие средние дозы преднизолона по сравнению с реципиентами без диабета ($0,21 \pm 0,03$ против $0,19 \pm 0,03$ мг/кг/день, $p < 0,01$) [38].

ПТСД, ассоциированный с ингибиторами кальциневрина

Ингибиторы кальциневрина (циклоспорин А, такролимус) являются основой современной иммуносупрессивной терапии. Но также хорошо известен их диабетогенный эффект, при этом диабетогенный эффект такролимуса выражен сильнее, чем у циклоспорина [39, 40].

На рисунке 1 схематично показаны возможные пути диабетогенного действия такролимуса (I) и циклоспорина А (II).

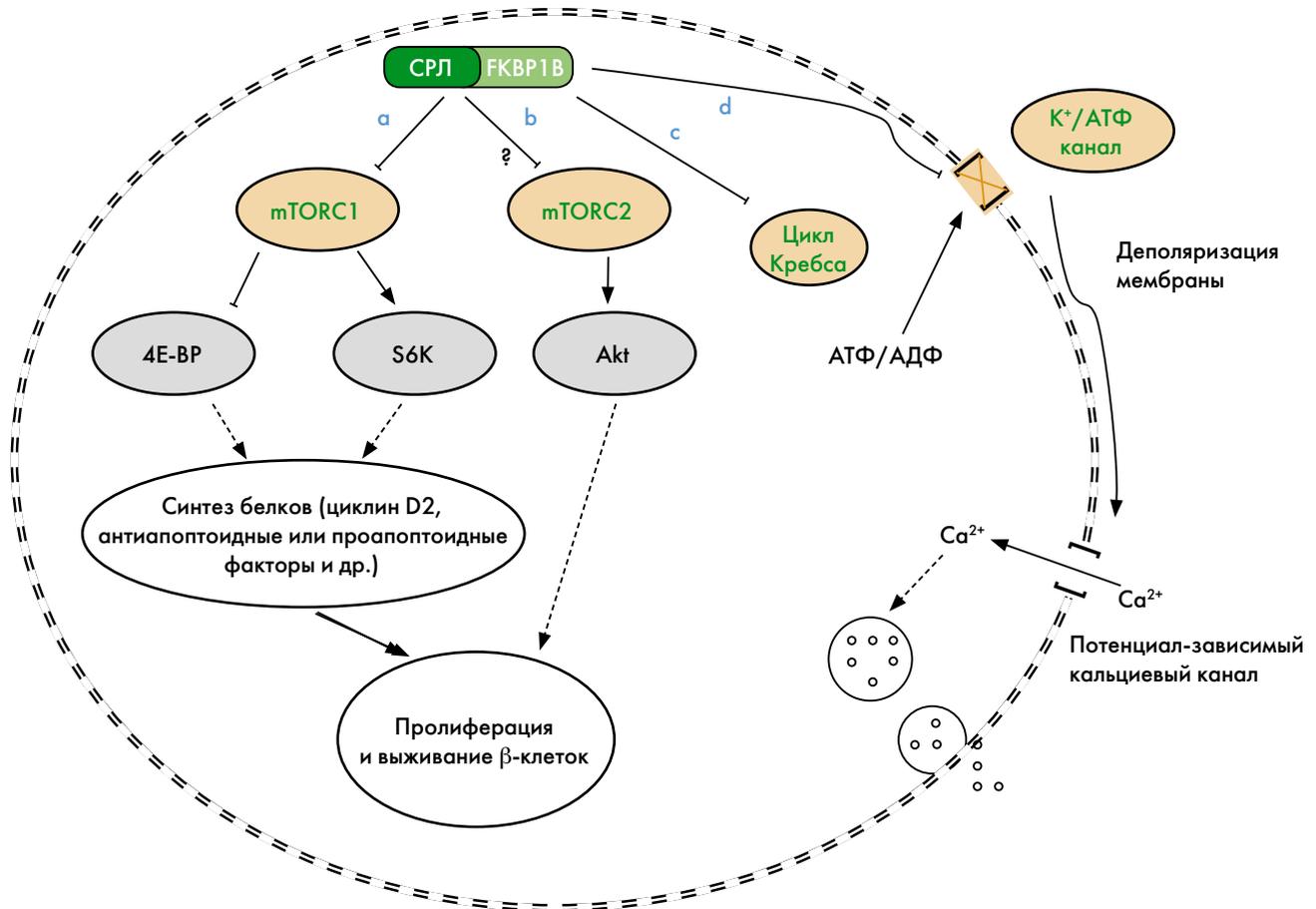


Рис. 2. Влияние ингибиторов mTOR на работу бета-клетки (схема адаптирована [41]).

mTOR – мишень рапамицина млекопитающих; СРЛ – сиролимус; S6K – рибосомная S6 киназа; FKBP1B, FK-506 – связывающий белок 1B; 4EBP, 4E – связывающий белок; mTORC1 – mTOR комплекс 1; mTORC2 – mTOR комплекс 2.

Сигнальный путь mTORC1 регулирует трансляцию 4EBP1-связывающего белка (4EBP1 – eukaryotic translation initiation factor 4E binding protein) и S6K-рибосомной киназы (S6K1 – ribosomal S6 kinase), участвующих в пролиферации и росте бета-клеток. mTORC2 участвует в фосфорилировании и активации Akt и тем самым также играет важную роль в выживании клеток. Сиролимус нарушает регенерацию и пролиферацию бета-клеток в основном за счет ингибирования mTORC1 (a) и, вероятно, mTORC2 (b). Также сиролимус уменьшает митохондриальное производство АТФ путем подавления цикла Кребса (c) и ингибирует закрытие АТФ-зависимых калиевых каналов (d), тем самым ослабляя глюкозозависимую секрецию инсулина.

Влияние на выживание и репликацию бета-клеток

Кальциневрин и его сигнальный путь биологически значимы во многих тканях. В бета-клетках фосфатазная активность кальциневрина имеет по меньшей мере 2 хорошо известные мишени: ядерный фактор активированных Т-лейкоцитов (nuclear factor of activated T-cell, NFAT) и ко-активатор cAMP-зависимого транскрипционного фактора (cAMP response element-binding protein, CREB) – белок TORC2 (transducer of regulated CREB activity 2). Такролимус и циклоспорин А, образуя комплексы с FK506-связывающим белком 1В и циклофиллином соответственно, связываются с кальциневрином, ингибируя его и его сигнальный путь [41]. Таким образом, ингибирование кальциневрина может лежать в основе развития ПТДС, вызванного прямым токсическим действием такролимуса и циклоспорина А.

Plautmann S. и соавт. показали, что циклоспорин, ингибируя кальциневрин, активирует киназу, несущую двойную лейциновую застежку-молнию (dual leucine-zipper-bearing kinase, DLK), что ведет к апоптозу бета-клеток [42].

Такролимус снижает фосфорилирование киназы Akt сигнального пути PI3K/AKT, тем самым влияя на рост и пролиферацию бета-клеток. Также снижается количество мРНК и белка субстрата инсулинового рецептора (insulin receptor substrate-2, Irs2), что, вероятно, опосредовано ингибированием кальциневрина, т.к. NFAT, дефосфорилированный кальциневрином, активирует транскрипцию Irs2 [43].

Влияние на секрецию инсулина и его действие

In vitro и in vivo показано, что фармакологическое ингибирование кальциневрина подавляет секрецию инсулина и является дозозависимым [41].

Клиническое исследование показало, что эффект такролимуса на секрецию инсулина может быть связан с высокой концентрацией препарата в крови. Снижение концентрации улучшает функционирование бета-клеток. При снижении концентрации такролимуса с 9,5 до 6,4 нг/мл уровень С-пептида вырос с 49,0 до 66,6 нМоль/л, $p=0,04$ [41]. В опубликованном исследовании секреторная активность бета-клеток оставалась

нормальной у реципиентов с трансплантатом почки или сочетанной трансплантацией, которые получали низкую дозу глюкокортикоидов (5 мг ежедневно) и умеренную дозу такролимуса (концентрация в крови была в пределах от 6 до 10 мкг/л) [44].

Митохондрии играют ключевую роль в секреции инсулина. Циклоспорин связывается с циклофилином D в митохондриальных транзитных порах (МТП) и блокирует открытие этих каналов, уменьшая концентрацию свободного цитоплазматического кальция, и тем самым нарушает глюкозостимулированную секрецию инсулина [41]. Rostambeigi N. и соавт. продемонстрировали, что такролимус может ингибировать экспрессию генов, участвующих в построении цитоскелета, мембранном транспорте, производстве АТФ и регулировании функции митохондрий, что влияет на секрецию инсулина [45]. Как такролимус, так и циклоспорин А нарушают глюкозостимулированную секрецию инсулина ингибированием закрытия АТФ-зависимых калиевых каналов. Такролимус также снижает активность глюкокиназы и экзоцитоз инсулина путем влияния на уровень внутриклеточного кальция [41].

Некоторые исследования показывают, что ингибиторы кальциневрина увеличивают инсулинорезистентность. Ингибирование кальциневрина препятствует активации генов, участвующих в мышечном ремоделировании: ингибирование гена *MEF-2* (myocyte enhancer factor 2, фактор, стимулирующий миоциты 2) ведет к увеличению инсулинорезистентности в мышечных волокнах, уменьшению экспрессии гена ко-активатора PGC-1 (perisome proliferator activated receptor gamma activator-1, коактиватор 1 альфа рецептора, активируемого пролифераторами пероксисом, гамма) снижает чувствительность к инсулину в скелетных мышцах [46]. Впрочем, механизмы развития инсулинорезистентности еще предстоит изучить.

ПТСД, ассоциированный с ингибиторами mTOR

Мишень рапамицина млекопитающих (mammalian target of rapamycin, mTOR) – протеинкиназа серин-треониновой специфичности, состоящая из двух комплексов (mTOR комплекс 1 (mTORC1) и mTOR комплекс 2 (mTORC2)), участвует в регуляции клеточного роста и выживания. Сиролимус (рапамицин) – макролид, который ингибирует T-клеточную активацию, связываясь с FK506-связывающим белком 1B (FK506-BP1B); образовавшийся комплекс ингибирует mTOR.

Все больше данных свидетельствует о том, что сиролимус имеет диабетогенный эффект. По данным USRDS, показана связь между использованием сиролимуса и развитием ПТСД среди 20 124 реципиентов с трансплантацией почки [47].

По сравнению с пациентами, получающими циклоспорин в комбинации с микофенолата мофетилем либо азатиоприном, у пациентов, получающих сиролимус в комбинации с циклоспорином, такролимусом, мико-

фенолата мофетилем или азатиоприном, риск развития ПТСД был выше.

Исследования на животных показали, что действие сиролимуса на функцию бета-клеток носит парадоксальный характер. Сиролимус в терапевтических дозах значительно усиливает как базальную (на 50%), так и глюкозоиндуцированную (на 40%) секрецию инсулина у карликовых свиней [41].

Сиролимус также увеличивает содержание инсулина в островках Лангерганса у человека [41].

Однако также сообщается о подавлении секреции инсулина сиролимусом в дозах, превышающих терапевтические. Исследование показало, что, как и ингибиторы кальциневрина, сиролимус может также подавлять секрецию инсулина путем ингибирования закрытия АТФ-зависимых калиевых каналов [48].

В другом исследовании, проведенном на крысах, установлено, что сиролимус подавляет глюкозостимулированную секрецию инсулина, ингибируя цикл Кребса, и тем самым снижая митохондриальное производство АТФ [49].

Также существуют убедительные доказательства, что сиролимус может нарушать регенерацию бета-клеток и их пролиферацию. Вследствие ингибирования mTORC1 и его сигнального пути, который регулирует трансляцию 4E-связывающего белка (4EBP – eukaryotic translation initiation factor 4E binding protein) и S6-рибосомной киназы (S6K – ribosomal S6 kinase) [50] нарушается пролиферация бета-клеток. Кроме того, сигнальный путь mTORC2, включающий фосфорилирование и активацию Akt, также играет важную роль в функционировании бета-клеток [51].

На рисунке 2 схематично показаны возможные пути диабетогенного действия сиролимуса.

Эффект других иммуносупрессивных препаратов

Диабетогенный эффект антимаболита азатиоприна и ингибитора инозинмонофосфатдегидрогеназы микофенолата мофетила (ММФ) выявлен не был. Напротив, предложено одновременное применение ММФ, чтобы смягчить диабетогенное влияние такролимуса [13]. Использование азатиоприна и ММФ позволяет применять более низкие дозы других иммуносупрессантов с диабетогенным эффектом.

Скрининг реципиентов с трансплантацией солидных органов

Скрининг до трансплантации

При оценке рисков развития заболевания нужно опираться на медицинскую историю и семейный анамнез, включающий данные о нарушениях углеводного обмена [5]. Оценка уровня глюкозы натощак и ПГТТ должны проводиться на регулярной основе. Пациенты с нарушением гликемии натощак или с нарушением толерантности к глюкозе должны быть ориентированы,

если это возможно, на изменение образа жизни, включающее снижение веса, диету, физические нагрузки [4].

Скрининг после трансплантации

Согласно международному руководству 2003 г. [4], у всех реципиентов после трансплантации должен регулярно определяться уровень глюкозы плазмы крови натошак со следующими интервалами: по крайней мере раз в неделю на протяжении месяца после трансплантации; на 3, 6 и 12 мес после трансплантации; далее ежегодно. Уровень глюкозы плазмы крови должен регулярно контролироваться, предпочтительно во время определения уровня концентрации иммуносупрессоров в крови. Также необходимо проведение ПГТТ, в настоящее время являющегося золотым стандартом диагностики ПТСД. С помощью ПГТТ выявляется больше пациентов с ПТСД, чем при помощи определения гликемии плазмы натошак [52].

После трансплантации чрезвычайно распространена транзиторная гипергликемия (например, у реципиентов с почечным трансплантатом наблюдается приблизительно в 90% случаев) [53]. Стресс во время операции может привести к гипергликемии с помощью различных механизмов, таких как увеличение секреции катехоламинов и воспалительных цитокинов, оказывающих контринсулярное действие [54]. Также гипергликемия может возникать в связи с высокими дозами иммуносупрессантов в первые недели после трансплантации [55].

Исходя из этого, скрининг-тесты для выявления ПТСД целесообразно проводить после первого месяца трансплантации, так как после этого срока пациенты достаточно стабильны и находятся на относительно постоянных дозах иммуносупрессивной терапии. Однако следует иметь в виду, что, хотя транзиторная гипергликемия, выявленная в первый месяц после трансплантации, согласно международным рекомендациям, не может служить критерием для постановки диагноза ПТСД [7], она является важным фактором риска развития ПТСД в первый год [56].

Для постановки диагноза ПТСД может использоваться определение уровня гликированного гемоглобина ($HbA_{1c} \geq 6,5\%$) [6, 7]. Уровень HbA_{1c} 5,7–6,4% в ранний период после трансплантации указывает на необходимость проведения дополнительных диагностических тестов. Кроме того, следует учитывать, что анемия различного генеза, часто встречающаяся при трансплантации, может занижать значения HbA_{1c} , тем самым маскируя диагноз.

Алгоритмы посттрансплантационного скрининга ПТСД до сих пор обсуждаются.

Ведение пациентов с ПТСД

Иммуносупрессивный режим

Иммуносупрессивная терапия – наиболее значимый модифицируемый фактор риска в развитии ПТСД. Изменение иммуносупрессивной терапии может улучшить течение ПТСД или даже способствовать его регрессу. Однако требуется осторожность при модификации иммуно-

супрессивного режима. В настоящий момент консенсуса по этому вопросу нет.

В соответствии с рекомендациями KDIGO (Clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients) [12], изменение режима иммуносупрессии может включать:

- снижение дозы такролимуса, циклоспорина А или кортикостероидов;
- прекращение терапии такролимусом, либо циклоsporином А, либо кортикостероидами;
- замена такролимуса на циклоспорин А, ММФ или азатиоприн;
- замена циклоспорина А на ММФ или азатиоприн.

Комбинированное лечение блокаторами кальциневрина и ингибиторами mTOR [57], а также замена такролимуса на сиролимус не рекомендуются по причине усиления инсулинорезистентности [58]. Снижение дозы такролимуса [58] и сиролимуса [57] до нижней границы терапевтической дозы не рекомендуется ввиду риска развития отторжения, особенно у пациентов с высоким иммунологическим риском.

Также в настоящее время ограничены данные о влиянии индукционной терапии на развитие ПТСД. В ретроспективном одноцентровом исследовании 264 реципиентов с трансплантатом почки индукционная терапия базиликсимабом была ассоциирована с более высоким риском развития ПТСД (51,5%) по сравнению с пациентами без индукционной терапии (36,9%), $p=0,017$ [59].

Сахароснижающая терапия

В рекомендациях международного консенсуса 2003 г. предлагается ступенчатый подход к лечению ПТСД. На первом этапе показана немедикаментозная терапия, включающая изменение образа жизни. Второй этап – монотерапия пероральными сахароснижающими препаратами (ПССП). Третий этап – комбинированная терапия ПССП. Четвертый этап – комбинированная терапия ПССП+инсулин. И, наконец, монотерапия инсулином [4].

Однако поэтапный подход может быть нерациональным, в связи с чем данные рекомендации были дополнены международным консенсусом 2014 г. [7]. Известно, что в первые 6 мес после трансплантации ПТСД имеет гораздо более выраженное начало, чем СД2. Соответственно, лечение должно быть более агрессивным с тем, чтобы нормализовать углеводный обмен, и не должно быть сфокусировано только на изменении образа жизни. Кроме того, как было сказано выше, гипергликемия в первый месяц после трансплантации является фактором риска развития ПТСД. Таким образом, быстрая коррекция гипергликемии необходима для снижения риска развития заболевания. В рандомизированном исследовании Hecking M. и соавт. у реципиентов, которым базальный инсулин был назначен при гликемии выше 7,8 ммоль/л (140 мг/дл), риск развития ПТСД был ниже на 73%, чем в контрольной группе, где реципиенты получали сахароснижающую терапию

Таблица 4

Пероральные сахароснижающие препараты в терапии ПТСД (адаптировано [12, 18])

Класс	Препарат	Лекарственное взаимодействие
Первое поколение препаратов сульфонилмочевины	Все препараты	↑ концентрацию ЦсА
Второе поколение препаратов сульфонилмочевины	Глипизид, Гликлазид, Глибенкламид, Глимепирид	↑ концентрацию ЦсА
	Гликвидон	Нет
Глиниды	Репаглинид	↑ концентрацию как репаглинида, так и ЦсА
	Натеглинид	↑ концентрацию как натеглинида, так и ЦсА
Ингибиторы α-глюкозидазы	Акарбоза	Нет
Бигуанидины	Метформин	Нет
Тиазолидиндионы	Пиоглитазон	Нет
	Розиглитазон	Нет
Агонисты рецепторов ГПП-1	Эксенатид	Нет
Ингибиторы ДПП-4	Ситаглиптин	Метаболизируется цитохромом P450*
	Вилдаглиптин	Нет
	Саксаглиптин	Метаболизируется цитохромом P450*

Примечание. ЦсА – циклоспорин А; ГПП-1 – глюкагоноподобный пептид 1; ДПП-4 – дипептидилпептидаза 4; *возможно повышают концентрацию циклоспорина, такролимуса и ингибитора mTOR

в соответствии с рекомендациями международного руководства 2003 г. [53].

Выбор в пользу того или иного ПССП должен быть сделан исходя из специфических побочных действий, функции трансплантата, а также взаимодействия с иммуносупрессивными препаратами (табл. 4) [12]. Метформин показал свою безопасность в исследовании, состоящем из 32 реципиентов в течение 16 мес терапии [60]. Возможным ограничивающим фактором применения метформина является потенциальное усугубление желудочно-кишечных побочных эффектов, возникающих при использовании ММФ или микофеноловой кислоты. Несколько исследований свидетельствуют о том, что применение тиазолидиндионов является безопасным и эффективным после трансплантации, однако побочные эффекты этих препаратов, такие как задержка жидкости, прибавка массы тела, ухудшение сердечной недостаточности, рак мочевого пузыря, ограничивают показания к их применению.

Препараты, стимулирующие секрецию инсулина (секретогоги), а именно препараты сульфонилмочевины и глиниды, могут быть использованы в лечении ПТСД, когда преобладающим механизмом является нарушение секреции инсулина, опосредованное ингибиторами кальциневрина или mTOR.

Гликвидон не влияет на концентрацию иммуносупрессоров в крови и, вероятно, является предпочтительным при назначении пациентам с ПТСД [18].

В настоящее время нет убедительных исследований о безопасности и эффективности применения аналогов ГПП-1 (глюкагоноподобного пептида 1). Что касается ингибиторов ДПП-4 (дипептидилпептидазы 4), в недавнем рандомизированном контролируемом исследовании Haidinger M. и соавт. впервые показали значительное улучшение как постпрандиальной гликемии, так и HbA_{1c} при лечении ПТСД вилдаглиптином [61]. Кроме того, в сравнении с ситаглиптином и саксаглиптином, вилдаглиптин не метаболизируется цитохромом P450 и не влия-

ет на концентрацию иммуносупрессоров в крови [12], что, вероятно, делает его препаратом выбора при лечении ПТСД.

Дальнейшее изучение патогенеза ПТСД, а также большее количество клинических исследований необходимы с целью выработки адекватных схем лечения ПССП.

Заключение

ПТСД – частое осложнение после трансплантации солидных органов. Его развитие ассоциировано с увеличением риска кардиоваскулярных событий, развития инфекций и отторжения трансплантата. Помимо факторов риска, связанных с СД2, с развитием ПТСД ассоциированы факторы риска, непосредственно связанные с трансплантацией, такие, как наличие отторжения в анамнезе, несовместимость по HLA-антигенам, посттрансплантационная гипергликемия и ключевой фактор риска – иммуносупрессивная терапия, назначаемая после трансплантации. Определение факторов риска развития ПТСД у конкретного пациента должно стать неотъемлемой частью его ведения как до, так и после трансплантации. Лечение пациентов с развившимся ПТСД либо с высоким риском развития заболевания должно быть основано на международных рекомендациях, однако, в то же время, носить индивидуальный характер. Выбор иммуносупрессивного протокола и его модификацию с целью предотвращения или смягчения течения ПТСД необходимо проводить с учетом индивидуального иммунологического риска пациента. В целом, множество вопросов, связанных с диагностикой ПТСД, его патогенезом, ведением пациентов с высоким риском или с уже развившимся заболеванием, является на сегодняшний день не до конца решенным и требует дальнейшего углубленного изучения. Отдельной темой для дискуссии является внесение диагноза «Посттрансплантационный сахарный диабет» в классификацию сахарного диабета. В настоящий момент такого диагноза

нет, единственная формулировка, правомочно примененная к данной ситуации, — «сахарный диабет, индуцированный лекарственными препаратами или химическими веществами». По нашему мнению, эта формулировка не отражает в полной мере весь комплекс факторов риска развития заболевания, а также его патогенеза, хоть и указывает на ключевой механизм развития заболевания.

Вероятно, дальнейшее изучение заболевания даст окончательный ответ на этот вопрос.

Информация о конфликте интересов

Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов, связанных с рукописью.

Список литературы

- Cosio FG, Pesavento TE, Kim S, et al. Patient survival after renal transplantation: IV. Impact of post-transplant diabetes. *Kidney Int.* 2002;62(4):1440-1446. doi: 10.1046/j.1523-1755.2002.00582.x
- Woodward RS, Schnitzler MA, Baty J, et al. Incidence and cost of new onset diabetes mellitus among U.S. Wait-listed and transplanted renal allograft recipients. *American Journal of Transplantation.* 2003;3(5):590-598. doi: 10.1034/j.1600-6143.2003.00082.x
- Cosio FG, Pesavento TE, Osei K, et al. Post-transplant diabetes mellitus: Increasing incidence in renal allograft recipients transplanted in recent years. *Kidney Int.* 2001;59(2):732-737. doi: 10.1046/j.1523-1755.2001.059002732.x
- Davidson J, Wilkinson A, Dantal J, et al. New-onset diabetes after transplantation: 2003 International consensus guidelines. Proceedings of an international expert panel meeting. Barcelona, Spain, 19 February 2003. *Transplantation.* 2003;75(10 Suppl):S33-24. doi: 10.1097/01.TP.0000069952.49242.3E
- Wilkinson A, Davidson J, Dotta F, et al. Guidelines for the treatment and management of new-onset diabetes after transplantation. *Clinical Transplantation.* 2005;19(3):291-298. doi: 10.1111/j.1399-0012.2005.00359.x
- Association AD. Standards of Medical Care in Diabetes-2014. *Diabetes care.* 2014;37(Supplement 1):S14-S80. doi: 10.2337/dc14-S014
- Sharif A, Hecking M, de Vries APJ, et al. Proceedings from an international consensus meeting on posttransplantation diabetes mellitus: recommendations and future directions. *American journal of transplantation.* 2014;14(9):1992-2000. doi: 10.1111/ajt.12850
- Baid S, Cosimi A, Farrell ML, et al. Posttransplant diabetes mellitus in liver transplant recipients: risk factors, temporal relationship with hepatitis C virus allograft hepatitis, and impact on mortality. *Transplantation.* 2001;72(6):1066-1072. doi: 10.1097/00007890-200109270-00015
- Knobler H, Stagnaro-Green A, et al. Higher incidence of diabetes in liver transplant recipients with hepatitis C. *J Clin Gastroenterol.* 1998;26(1):30-33. doi: 10.1097/00004836-199801000-00009
- Ye X, Kuo HT, Sampaio MS, et al. Risk factors for development of new-onset diabetes mellitus after transplant in adult lung transplant recipients. *Clinical Transplantation.* 2011;25(6):885-891. doi: 10.1111/j.1399-0012.2010.01383.x
- Miller L. Heart transplantation in patients with diabetes. *Circulation.* 2006;114(21):2206-2207. doi: 10.1161/circulationaha.106.660902
- Special Issue: KDIGO Clinical Practice Guideline for the Care of Kidney Transplant Recipients. *American Journal of Transplantation.* 2009;9:S1-S155. doi: 10.1111/j.1600-6143.2009.02834.x
- Kasiske BL, Snyder JJ, Gilbertson D, et al. Diabetes Mellitus after Kidney Transplantation in the United States. *American Journal of Transplantation.* 2003;3(2):178-185. doi: 10.1034/j.1600-6143.2003.00010.x
- Sulanc E, Lane JT, Puumala SE, et al. New-Onset diabetes after kidney transplantation: An Application of 2003 International Guidelines. *Transplantation.* 2005;80(7):945-952. doi: 10.1097/01.TP.0000176482.63122.03
- Neylan JF. Racial differences in renal transplantation after immunosuppression with tacrolimus versus cyclosporine. *FK506 Kidney Transplant Study Group. Transplantation.* 1998;65(4):515-523. doi: 10.1097/00007890-199802270-00011
- Chakkeri HA, Hanson RL, Raza SM, et al. Pilot Study: Association of traditional and genetic risk factors and new-onset diabetes mellitus following kidney transplantation. *Transplantation proceedings.* 2009;41(10):4172-4177. doi: 10.1016/j.transproceed.2009.08.063
- Martínez-Castelao A, Hernández MD, Pascual J, et al. Detection and treatment of post kidney transplant hyperglycemia: A Spanish multicenter cross-sectional study. *Transplantation Proceedings.* 2005;37(9):3813-3816. doi: 10.1016/j.transproceed.2005.10.035
- Ghisdal L, Van Laecke S, Abramowicz MJ, et al. New-onset diabetes after renal transplantation: risk assessment and management. *Diabetes care.* 2012;35(1):181-188. doi: 10.2337/dc11-1230
- Voight BF, Scott LJ, Steinthorsdottir V, et al. Twelve type 2 diabetes susceptibility loci identified through large-scale association analysis. *Nature genetics.* 2010;42(7):579-589. doi: 10.1038/ng.609
- Ghisdal L, Baron C, Le Meur Y, et al. TCF7L2 polymorphism associates with new-onset diabetes after transplantation. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN.* 2009;20(11):2459-2467. doi: 10.1681/ASN.2008121314
- Hamer RA, Chow CL, Ong ACM, et al. Polycystic kidney disease is a risk factor for new-onset diabetes after transplantation. *Transplantation.* 2007;83(1):36-40. doi: 10.1097/01.tp.0000248759.37146.3d
- Hjeltnesæth J, Hartmann A. Insulin resistance in patients with adult polycystic kidney disease. *Nephrology Dialysis Transplantation.* 1999;14(10):2521-2522. doi: 10.1093/ndt/14.10.2521
- Bloom RD, Lake JR. Emerging issues in hepatitis C virus-positive liver and kidney transplant recipients. *American Journal of Transplantation.* 2006;6(10):2232-2237. doi: 10.1111/j.1600-6143.2006.01457.x
- Kamar N, Toupance O, Buchler M, et al. evidence that clearance of hepatitis C virus RNA after α -Interferon therapy in dialysis patients is sustained after renal transplantation. *Journal of the American Society of Nephrology.* 2003;14(8):2092-2098. doi: 10.1097/01.asn.0000079613.81511.3c
- Hjeltnesæth J, Sagedal S, Hartmann A, et al. Asymptomatic cytomegalovirus infection is associated with increased risk of new-onset diabetes mellitus and impaired insulin release after renal transplantation. *Diabetologia.* 2004;47(9):1550-1556. doi: 10.1007/s00125-004-1499-z
- Hjeltnesæth J, Müller F, Jenssen T, et al. Is there a link between cytomegalovirus infection and new-onset posttransplantation diabetes mellitus? Potential mechanisms of virus induced β -cell damage. *Nephrology Dialysis Transplantation.* 2005;20(11):2311-2315. doi: 10.1093/ndt/gfi033
- Pham PCT, Pham PMT, Pham SV, et al. Hypomagnesemia in patients with type 2 diabetes. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology.* 2007;2(2):366-373. doi: 10.2215/cjn.02960906
- Van Laecke S, Van Biesen W, Verbeke F, et al. Posttransplantation hypomagnesemia and its relation with immunosuppression as predictors of new-onset diabetes after transplantation. *American Journal of Transplantation.* 2009;9(9):2140-2149. doi: 10.1111/j.1600-6143.2009.02752.x
- Augusto JF, Subra JF, Duveau A, et al. Relation between pretransplant magnesemia and the risk of new onset diabetes after transplantation within the first year of kidney transplantation. *Transplantation.* 2014;97(11):1155-1160. doi: 10.1097/01.TP.0000440950.22133.a1
- Bonato V, Barni R, Cataldo D, et al. Analysis of Posttransplant Diabetes Mellitus Prevalence in a Population of Kidney Transplant Recipients. *Transplantation Proceedings.* 40(6):1888-1890. doi: 10.1016/j.transproceed.2008.05.045
- Shah T, Kasravi A, Huang E, et al. Risk factors for development of new-onset diabetes mellitus after kidney transplantation. *Transplantation.* 2006;82(12):1673-1676. doi: 10.1097/01.tp.0000250756.66348.9a
- Bayer ND, Cochetti PT, Anil Kumar MS, et al. Association of metabolic syndrome with development of new onset diabetes after transplantation. *Transplantation.* 2010;90(8):861-866. doi: 10.1097/TP.0b013e3181f1543c
- Israni AK, Snyder JJ, Skeans MA, et al. Clinical diagnosis of metabolic syndrome: predicting new-onset diabetes, coronary heart disease, and allograft failure late after kidney transplant. *Transplant International.* 2012;25(7):748-757. doi: 10.1111/j.1432-2277.2012.01488.x
- Huscher D, Thiele K, Gromnica-Ihle E, et al. Dose-related patterns of glucocorticoid-induced side effects. *Annals of the Rheumatic Diseases.* 2009;68(7):1119-1124. doi: 10.1136/ard.2008.092163
- Hjeltnesæth J, Hartmann A, Kofstad J, et al. Tapering off prednisolone and cyclosporin the first year after renal transplantation: the effect on glucose tolerance. *Nephrology Dialysis Transplantation.* 2001;16(4):829-835. doi: 10.1093/ndt/16.4.829
- Midtvedt K, Hjeltnesæth J, Hartmann A, et al. Insulin resistance after renal transplantation: the effect of steroid dose reduction and withdrawal. *Journal of the American Society of Nephrology.* 2004;15(12):3233-3239. doi: 10.1097/01.asn.0000145435.80005.1e

37. Luan FL, Steffick DE, Ojo AO. New-onset diabetes mellitus in kidney transplant recipients discharged on steroid-free immunosuppression. *Transplantation*. 2011;91(3):334-341. doi: 10.1097/TP.0b013e318203c25f
38. Depczynski B, Daly B, Campbell LV, et al. Predicting the occurrence of diabetes mellitus in recipients of heart transplants. *Diabetic Medicine*. 2000;17(1):15-19. doi: 10.1046/j.1464-5491.2000.00206.x
39. Vincenti F, Friman S, Scheuermann E, et al. Results of an international, randomized trial comparing glucose metabolism disorders and outcome with cyclosporine versus tacrolimus. *American Journal of Transplantation*. 2007;7(6):1506-1514. doi: 10.1111/j.1600-6143.2007.01749.x
40. Ким И.Г., Столяревич Е.С., Артюхина Л.Ю., и др. Влияние режима поддерживающей иммуносупрессивной терапии на отдаленные результаты трансплантации почки. // *Нефрология и диализ*. – 2012. – Т. 14. – №2 – С. 41–47. [Kim IG, Stolyarevich ES, Artuhina LY, et al. The influence of maintaining immunosuppressive regimen on late results of kidney transplantation. *Nephrology and dialysis*. 2012;14(1):41-47.]
41. Dong M, Parsaik AK, Eberhardt NL, et al. Cellular and physiological mechanisms of new-onset diabetes mellitus after solid organ transplantation. *Diabetic Medicine*. 2012;29(7):e1-e12. doi: 10.1111/j.1464-5491.2012.03617.x
42. Plaumann S, Blume R, Börschers S, et al. Activation of the dual-leucine-zipper-bearing kinase and induction of β -cell apoptosis by the immunosuppressive drug cyclosporin A. *Molecular Pharmacology*. 2008;73(3):652-659. doi: 10.1124/mol.107.040782
43. Soleimanpour SA, Crutchlow MF, Ferrari AM, et al. Calcineurin signaling regulates human islet β -cell survival. *The Journal of biological chemistry*. 2010;285(51):40050-40059. doi: 10.1074/jbc.M110.154955
44. Rickels MR, Mueller R, Teff KL, Naji A. β -cell secretory capacity and demand in recipients of islet, pancreas, and kidney transplants. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2010;95(3):1238-1246. doi: 10.1210/jc.2009-2289
45. Rostambeigi N, Lanza IR, Dzeja P, et al. Unique cellular and mitochondrial defects mediate FK506-induced islet β -cell dysfunction. *Transplantation*. 2011;91(6):615-623. doi: 10.1097/TP.0b013e3182094a33
46. Chakkerla HA, Mandarino LJ. Calcineurin inhibition and new-onset diabetes mellitus after transplantation. *Transplantation*. 2013;95(5):647-652. doi: 10.1097/TP.0b013e31826e592e
47. Johnston O, Rose CL, Webster AC, et al. Sirolimus is associated with new-onset diabetes in kidney transplant recipients. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2008;19(7):1411-1418. doi: 10.1681/ASN.2007111202
48. Fuhrer DK, Kobayashi M, Jiang H. Insulin release and suppression by tacrolimus, rapamycin and cyclosporin A are through regulation of the ATP-sensitive potassium channel. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2001;3(6):393-402. doi: 10.1046/j.1463-1326.2001.00150.x
49. Shimodahira M, Fujimoto S, Mukai E, et al. Rapamycin impairs metabolism-secretion coupling in rat pancreatic islets by suppressing carbohydrate metabolism. *Journal of Endocrinology*. 2010;204(1):37-46. doi: 10.1677/joe-09-0216
50. Inoki K, Ouyang H, Li Y, Guan K-L. Signaling by target of rapamycin proteins in cell growth control. *Microbiol Mol Biol Rev*. 2005;69(1):79-100. doi: 10.1128/MMBR.69.1.79-100.2005.
51. Sarbassov DD, Ali SM, Sengupta S, et al. Prolonged rapamycin treatment inhibits mTORC2 assembly and Akt/PKB. *Mol Cell*. 2006;22(2):159-168. doi: 10.1016/j.molcel.2006.03.029.
52. Sharif A, Moore RH, Baboolal K. The use of oral glucose tolerance tests to risk stratify for new-onset diabetes after transplantation: An underdiagnosed phenomenon. *Transplantation*. 2006;82(12):1667-1672. doi: 10.1097/01.tp.0000250924.99855.42.
53. 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(4):739-749. doi: 10.1681/ASN.2011080835.
54. Hotamisligil GS, Murray DL, Choy LN, Spiegelman BM. Tumor necrosis factor alpha inhibits signaling from the insulin receptor. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1994;91(11):4854-4858. doi: 10.1073/pnas.91.11.4854.
55. Chakkerla H a., Weil EJ, Castro J, et al. Hyperglycemia during the immediate period after kidney transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009;4(4):853-859. doi: 10.2215/CJN.05471008.
56. Inoki K, Ouyang H, Li Y, Guan K-L. Signaling by Target of Rapamycin Proteins in Cell Growth Control. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*. 2005;69(1):79-100. doi: 10.1128/MMBR.69.1.79-100.2005
57. Flechner SM, Glyda M, Cockfield S, et al. The ORION Study: comparison of two sirolimus-based regimens versus tacrolimus and mycophenolate mofetil in renal allograft recipients. *American Journal of Transplantation*. 2011;11(8):1633-1644. doi: 10.1111/j.1600-6143.2011.03573.x
58. Jessen T, Hartmann A. Prevention and management of transplant-associated diabetes. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 2011;12(17):2641-2655. doi: 10.1517/14656566.2011.628936
59. Aasebø W, Midtvedt K, Valderhaug TG, et al. Impaired glucose homeostasis in renal transplant recipients receiving basiliximab. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2010;25(4):1289-1293. doi: 10.1093/ndt/gfp617
60. Pilmore HL. Review: Metformin: Potential benefits and use in chronic kidney disease. *Nephrology*. 2010;15(4):412-418. doi: 10.1111/j.1440-1797.2010.01328.x
61. 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. *American Journal of Transplantation*. 2014;14(1):115-123. doi: 10.1111/ajt.12518

Скляник Игорь Александрович

клинический ординатор, ФГБУ Эндокринологический научный центр, Москва, Российская Федерация

E-mail: sklyanik.igor@gmail.com

Шамхалова Минара Шамхаловна

д.м.н., зав. отделением диабетической нефропатии и гемодиализа, ФГБУ Эндокринологический научный центр, Москва, Российская Федерация

Шестакова Марина Владимировна

член-корр. РАН, директор Института диабета ФГБУ Эндокринологический научный центр; зав. кафедрой эндокринологии и диабетологии педиатрического факультета Первого МГМУ им. И.М.Сеченова, Москва, Российская Федерация