

Иммunosuppressивная терапия как фактор риска посттрансплантационного сахарного диабета

С.С. Аллазова¹, М.С. Новикова², О.Н. Котенко^{3,4}, Е.М. Шилов¹

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

²ГБУЗ «Эндокринологический диспансер» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

³ГБУЗ «Городская клиническая больница №52» Департамента здравоохранения г. Москвы, Московский городской нефрологический центр, Москва, Россия;

⁴ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия

Резюме

Цель. Проанализировать режимы иммуносупрессивной терапии как фактора риска посттрансплантационного сахарного диабета (ПТСД) у реципиентов почки.

Материалы и методы. В ретроспективный анализ включены данные 1367 реципиентов (755 мужчин и 612 женщин), которые прожили более одного года после аллогенной трансплантации почки и наблюдались в Московском городском нефрологическом центре с января 1989 по декабрь 2018 г. ПТСД установлен 178 (13%) пациентам на основании критериев Всемирной организации здравоохранения и Американской диабетической ассоциации (American Diabetes Association). Оценивались режимы иммуносупрессивной терапии с применением циклоспорина А, такролимуса, ингибиторов mTOR (и-mTOR), глюкокортикоидов у пациентов с ПТСД и без ПТСД. Для оценки влияния факторов риска применялись методы описательной статистики, вычислены отношение шансов (ОШ) и 95% доверительный интервал (ДИ).

Результаты. ПТСД диагностирован у 105 мужчин и 73 женщин. ОШ для мужчин составило 1,19 (95% ДИ 0,87–1,64), ОШ для женщин – 0,84 (95% ДИ 0,61–1,15). На момент трансплантации средний возраст реципиентов почки в группе ПТСД был выше, чем в группе без ПТСД: 51 [43; 57] и 43 [32; 52] года соответственно ($p=0,0001$). Большая часть больных с ПТСД (82%) старше 50 лет, в то время как в группе без ПТСД доля больных аналогичного возраста составила 48,5% ($p=0,0001$). Среди пациентов без ПТСД достоверно чаще проводилась трансплантация почки от живого донора по сравнению с группой с ПТСД+ (7,1% против 1,1%; $p=0,001$). Среди реципиентов, получавших схему с циклоспорином А, сахарный диабет развился у 75 (42,1%), получавших такролимус – у 102 (57,3%; $p>0,05$). Шанс (риск развития) ПТСД у пациентов, получающих и-mTOR + такролимус, составил 3,2 (95% ДИ 1,47–6,78; $p=0,032$), а для пациентов, получающих и-mTOR + циклоспорин А, – 1,95 (95% ДИ 0,88–4,35; $p=0,044$).

Заключение. У 13% реципиентов после аллотрансплантации почки de novo развивался сахарный диабет. Возраст на момент аллогенной трансплантации почки, пол, а также применение такролимуса в сочетании с и-mTOR являются наиболее значимыми факторами риска развития ПТСД.

Ключевые слова: посттрансплантационный сахарный диабет, факторы риска, аллотрансплантация почки, инсулинорезистентность, такролимус, циклоспорин А, глюкокортикоиды.

Для цитирования: Аллазова С.С., Новикова М.С., Котенко О.Н., Шилов Е.М. Иммуносупрессивная терапия как фактор риска посттрансплантационного сахарного диабета. *Терапевтический архив.* 2020; 92 (12): 137–141. DOI: 10.26442/00403660.2020.12.200454

Immunosuppressive therapy as a risk factor for new-onset diabetes after transplantation

S.S. Allazova¹, M.S. Novikova², O.N. Kotenko^{3,4}, E.M. Shilov¹

¹Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

²Endocrinology Dispensary, Moscow, Russia;

³Municipal Clinical Hospital №52, Moscow, Russia;

⁴People's Friendship University of Russia, Moscow, Russia

Aim. To analyze the modes of immunosuppressive therapy as a risk factor for new-onset diabetes after transplantation (NODAT) in kidney recipients.

Materials and methods. The retrospective analysis included data from 1367 recipients (755 men and 612 women) who lived more than one year after NODAT and were observed at the Moscow City Nephrology Center from January 1989 to December 2018. NODAT was established for 178 (13%) patients based on criteria from the World Health Organization and the American Diabetes Association. The modes of immunosuppressive therapy using cyclosporin A (CSA), tacrolimus (Tac), mTOR inhibitors, glucocorticoids in patients with NODAT and without NODAT were evaluated. To assess the impact of risk factors, descriptive statistics methods were used, the odds ratio (OR) and the 95% confidence interval (CI) were calculated.

Results. NODAT was diagnosed in 105 men and 73 women. The OR for men was 1.19 (95% CI 0.87–1.64), the OR for women was 0.84 (95% CI 0.61–1.15). At the time of transplantation, the average age of the kidney recipients in the NODAT group was higher than in the group without NODAT: 51 [43; 57] and 43 [32; 52] years, respectively ($p=0.0001$). Most patients with NODAT (82%) were older than 50 years, while in the group without NODAT, the proportion of patients of the same age was 48.5% ($p=0.0001$). Among patients without NODAT, transplantation of a kidney from a living donor was significantly more often compared with the group with NODAT+ (7.1% vs 1.1%; $p=0.001$). Among the recipients who received the regimen with CSA, diabetes developed in 75 (42.1%), those who received Tac in 102 (57.3%; $p>0.05$). The chance (risk of development) of NODAT in patients receiving i-mTOR + Tac was 3.2 (95% CI 1.47–6.78; $p=0.032$), and for patients receiving i-mTOR + cyclosporin A, the chance of development NODAT was 1.95 (95% CI 0.88–4.35; $p=0.044$).

Conclusion. 13% of recipients developed de novo kidney diabetes after allograft. Age at the time of allotransplantation, gender, as well as the use of tacrolimus in combination with i-mTOR are the most significant risk factors for the development of NODAT.

Keywords: new-onset diabetes after transplantation, risk factors, kidney allotransplantation, insulin resistance, tacrolimus, cyclosporin A, glucocorticoids.

For citation: Allazova S.S., Novikova M.S., Kotenko O.N., Shilov E.M. Immunosuppressive therapy as a risk factor for new-onset diabetes after transplantation. *Therapeutic Archive.* 2020; 92 (12): 137–141. DOI: 10.26442/00403660.2020.12.200454

АТП – аллогенная трансплантация почки
 ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
 ГКС – глюкокортикоид
 ДИ – доверительный интервал
 и-mTOR – ингибитор mTOR
 ИСТ – иммуносупрессивная терапия
 НТГ – нарушенная толерантность к глюкозе
 ОШ – отношение шансов

ПТСД – посттрансплантационный сахарный диабет
 СД – сахарный диабет
 Тс – такролимус
 ЦсА – циклоспорин А
 ADA (American Diabetes Association) – Американская диабетическая ассоциация
 HbA_{1c} – гликированный гемоглобин

Введение

Ингибиторы кальциневрина – циклоспорин А (ЦсА) и такролимус (Тс) – являются основой современной иммуносупрессивной терапии (ИСТ), позволяя достичь более 90% односторонней выживаемости почечных трансплантатов. Однако эта терапия сопряжена с развитием сердечно-сосудистых, онкологических, инфекционных осложнений и посттрансплантационного сахарного диабета (ПТСД) [1]. В 2003 г. Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) и Американской диабетической ассоциацией (American Diabetes Association – ADA) приняты и опубликованы принципы диагностики и лечения ПТСД или впервые возникшего сахарного диабета (СД) после трансплантации, основанные на критериях СД и нарушенной толерантности к глюкозе (НТГ) [2].

Показатели заболеваемости ПТСД в значительной степени зависят от продолжительности наблюдения, диагностических критериев и режима иммуносупрессии [3]. Известно, что не только преднизолон обладает мощным диабетогенным эффектом, но также иммуносупрессивный режим на основе Тс приводит к высокой частоте нарушений углеводного обмена у реципиентов почки [4]. Исследование, проведенное В. Маес и соавт., показало, что применение высоких доз Тс, острые отторжения и более высокий индекс массы тела являются наиболее важными факторами риска развития ПТСД [5].

F. Vincenti и соавт. (2007 г.) продемонстрировали, что распространенность ПТСД достигает 20,5% в течение первых 6 мес после аллогенной трансплантации почки (АТП), когда реципиенты получают максимально высокие дозы иммуносупрессантов [6]. Через 6 мес после трансплантации ежегодная заболеваемость СД становится аналогичной, выявляемой у пациентов, которые находятся в листе ожидания на трансплантацию почки, и составляет около 6% в год [7].

У реципиентов с ПТСД развиваются характерные для СД 2-го типа осложнения, которые диагностируют через 500–600 дней после его дебюта. Как следствие, ПТСД ассоциируется с плохим прогнозом из-за повышенного риска сердечно-сосудистых катастроф, потери трансплантата, смерти от потери трансплантата и смерти реципиента [8].

В настоящее время сведения по распространенности ПТСД в Российской Федерации и выявлению среди реципиентов почечного аллотрансплантата групп риска его разви-

тия ограничены данными небольших выборок отдельных трансплантационных центров и отделений. В связи с этим сохраняется актуальность получения и накопления подобных данных из крупных Российских центров, их анализа в сравнении с мировыми показателями, что позволит с учетом полученной информации стратифицировать риск развития СД после АТП, оптимизировать и индивидуализировать тактику ведения пациентов и в конечном итоге минимизировать развитие сердечно-сосудистых осложнений и увеличить выживаемость.

Материалы и методы

В ретроспективный анализ включены данные реципиентов, которые прожили более одного года после АТП и наблюдались в Московском городском нефрологическом центре в период с января 1989 по декабрь 2018 г. Критерием исключения из исследования служил диагноз СД, установленный до проведения АТП. Всего в исследование включены 1367 пациентов: 755 мужчин (55,2%) и 612 женщин (44,8%).

Диагноз ПТСД устанавливался согласно критериям ВОЗ и ADA: глюкоза плазмы крови натощак $\geq 7,0$ ммоль/л (≥ 126 мг/дл); глюкоза плазмы крови при случайном определении 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; уровень гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) $\geq 6,5\%$ [2]. На основании этих критериев ПТСД установлен 178 (13%) пациентам.

В качестве фактора риска оценивалась проводимая ИСТ с применением ЦсА, Тс, ингибиторов mTOR (и-mTOR), глюкокортикоидов (ГКС).

Использовались методы описательной статистики: для качественных признаков данные представлены в виде распределения частот, для количественных – среднее значение и стандартное отклонение. Для сравнения групп с и без ПТСД использовался критерий χ^2 и t-критерий Стьюдента; сила связи между признаками оценивалась с помощью коэффициента корреляции. Критическое значение уровня статистической значимости при проверке нулевых гипотез принималось равным 0,05. Вычислено отношение шансов (ОШ) и 95% доверительный интервал (ДИ). Статистические данные обрабатывались с помощью программы IBM SPSS Statistics 25.0 (IBM Corporation, USA).

Результаты

Общая группа реципиентов почки состояла из 755 (55,2%) мужчин и 612 (44,8%) женщин ($p=0,28$). Распростра-

Сведения об авторах:

Новикова Мария Сергеевна – к.м.н., врач-нефролог ГБУЗ «Эндокринологический диспансер». ORCID: 0000-0003-1320-0565

Котенко Олег Николаевич – к.м.н., зам. глав. врача по нефрологической помощи ГБУЗ ГКБ №52, гл. внештат. специалист-нефролог ДЗМ Московского городского нефрологического центра, доц. каф. госпитальной терапии ФГАОУ ВО РУДН, гл. специалист по нефрологии Департамента здравоохранения г. Москвы. ORCID: 0000-0001-8264-7374

Шилев Евгений Михайлович – д.м.н., проф. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0002-2111-191X

Контактная информация:

Аллазова Сона Саттаровна – аспирант каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). Тел. +7(926)823-96-14; e-mail: tallisato@rambler.ru; ORCID: 0000-0001-9319-8738

Таблица 1. Характеристика реципиентов АТП

Пациенты		ПТСД+ (n=178)	ПТСД- (n=1189)	p
Пол, (n, %)	муж.	105 (59)	650 (54,7)	0,28
	жен.	73 (41)	539 (45,3)	
Возраст на момент трансплантации, лет		51 [43; 57]	43 [32; 52]	0,0001
Возраст на момент исследования, лет		58 [52,75; 65]	50 [39; 59]	0,0001
Срок с момента АТП до исследования, годы		9 [5; 13]	7 [3; 11]	0,0001
	≤30	4 (2,2)	101 (8,5)	0,002
	31–40	11 (6,2)	219 (18,4)	0,0001
	41–50	17 (9,6)	293 (24,6)	0,0001
Возраст, (n, %)	≥51	146 (82,0)	576 (48,5)	0,0001

ПТСД+ - пациенты с ПТСД; ПТСД- – пациенты без ПТСД.

Таблица 2. Вид донорства у реципиентов почки в группах ПТСД+ и ПТСД-

	Живой донор (n=86)	Группная почка (n=1281)	p
ПТСД+	2 (1,1%)	176 (98,8%)	0,001
ПТСД-	84 (7,1%)	1105 (92,9%)	

Таблица 3. Применяемые иммуносупрессивные препараты у реципиентов АТП

Иммуносупрессивная терапия, n (%)	ПТСД+ (n=178)	ПТСД- (n=1189)	p
ЦсА	75 (42,1)	484 (40,7)	>0,05
Тс	102 (57,3)	698 (58,7)	
Без ЦсА/Тс	1 (0,6)	7 (0,6)	
и-мTOR+	19 (10,7)	52 (4,4)	0,002
и-мTOR-	159 (89,3)	1137 (95,6)	
ГКС+	169 (94,9)	1164 (97,9)	0,033
ГКС-	9 (5,1)	25 (2,1)	

Таблица 4. Дозировки иммуносупрессивных препаратов, применяемых у реципиентов почки

ИСТ, мг	ПТСД+ (n=178)	ПТСД- (n=1189)	p
ЦсА	173,7±78,0	184,1±59,6	0,072
Тс	4,4±2,4	5,8±2,8	0,0001
и-мTOR	1,75±0,75	2,2±1,0	0,076
ГКС	5,1±2,7	5,3±2,0	0,083

ненность ПТСД среди пациентов, проживших более одного года с момента АТП, составила 13% (178 из 1367 пациентов).

ПТСД диагностирован у 105 мужчин (13,9% от всех мужчин) и 73 женщин (11,9% от всех женщин). ОШ для мужчин составило 1,19 (95% ДИ 0,87–1,64), ОШ для женщин – 0,84 (95% ДИ 0,61–1,15); **табл. 1**.

На момент трансплантации реципиенты почки в группе ПТСД были статистически значимо старше (**см. табл. 1**): средний возраст составил 51 (43; 57) год против 43 (32; 52) года в группе без ПТСД ($p=0,0001$). Большая часть больных с ПТСД (82%) старше 50 лет, в то время как в группе без ПТСД доля больных аналогичного возраста составила 48,5% ($p=0,0001$).

Частота развития ПТСД ассоциирована с видом донорства у реципиентов почки (**табл. 2**). Так, среди пациентов без ПТСД достоверно чаще проводилась трансплантация

почки от живого донора по сравнению с группой с ПТСД+ (7,1% против 1,1%; $p=0,001$).

Протокол ИСТ включал прием микофенолата мофетила/азатиоприна + ГКС в сочетании с ЦсА или Тс. ГКС применяли у 97,5% реципиентов почечного трансплантата. Схему с ЦсА получали 559 (41%) пациентов, с Тс – 800 (58,5%) реципиентов (**табл. 3**). Концентрации ЦсА и Тс в плазме поддерживались в пределах терапевтических значений в течение всего времени наблюдения. Восемь (0,5%) реципиентов получали ИСТ без применения ингибиторов кальциневрина. Среди реципиентов, получавших схему с ЦсА, СД развился у 75 (42,1%) пациентов, получавших Тс – у 102 (57,3%), разница незначима ($p>0,05$); 71 пациент (5,2%) получал и-мTOR.

Достоверных различий в средних дозах иммуносупрессивных препаратов в группах ПТСД+ и ПТСД- по примене-

Таблица 5. Применение и-mTOR в сочетании с ЦсА и Тс у пациентов с ПТСД и без ПТСД

ИСТ, n (%)	ПТСД+ (n=178)	ПТСД- (n=1189)	p
и-mTOR+Тс+	10 (5,6)	22 (1,9)	0,005
и-mTOR+Тс-	168 (94,4)	1167 (98,1)	
и-mTOR+ЦсА+	8 (4,5)	28 (2,3)	0,097
и-mTOR+ЦсА-	170 (95,5)	1161 (97,7)	

нию ЦсА (173,7±78,0 против 184,1±59,6), и-mTOR (1,75±0,75 против 2,2±1,0) и ГКС (5,1±2,7 против 5,3±2,0) не выявлено ($p>0,05$); табл. 4. Средняя доза Тс в группе ПТСД+ достоверно ниже по сравнению с группой ПТСД- (4,4±2,4 против 5,8±2,8; $p=0,0001$).

При анализе влияния режима ИСТ на частоту развития ПТСД оказалось (табл. 5), что у пациентов с ПТСД в протоколах иммуносупрессии достоверно чаще, чем у реципиентов почечного трансплантата без ПТСД (5,6% против 1,9%; $p=0,005$), использовалось сочетание и-mTOR+Тс. В то же время у больных с ПТСД чаще, чем у пациентов без ПТСД, применяли режимы иммуносупрессии и-mTOR в сочетании с ЦсА (4,5% против 2,3%; $p=0,097$). Шанс развития ПТСД у пациентов, получающих и-mTOR+Тс, составил 3,2 (95% ДИ 1,47–6,78; $p=0,032$), а для пациентов, получающих и-mTOR+ЦсА, – 1,95 (95% ДИ 0,88–4,35; $p=0,044$).

Обсуждение

В наше ретроспективное исследование для оценки факторов риска ПТСД (возраст, пол, режим ИСТ) вошли 178 пациентов с ПТСД, которые анализировались в сравнении с группой из 1189 лиц без ПТСД. По данным зарубежных исследований, ПТСД регистрируется у 4–25% пациентов [9, 10]. В нашем исследовании распространенность ПТСД составила 13% у лиц, проживших более одного года с момента трансплантации почки, что согласуется с зарубежными данными.

ПТСД чаще наблюдался у мужчин, чем у женщин ($n=105$, 59% против $n=73$, 41%; $p>0,05$), что согласуется с мировыми данными [11].

Возраст – важный фактор риска развития ПТСД. Наши данные совпадают с представленными в литературе и демонстрируют корреляцию ПТСД с возрастом. Самая высокая заболеваемость ПТСД – 20,2% ($n=146$) имела у пациентов старше 50 лет, минимальная – 3,8% ($n=4$) и 4,8% ($n=11$) – в группе до 30 и 31–40 лет соответственно. В исследовании F. Cosio и соавт. 2001 г. установлено, что у реципиентов старше 45 лет ПТСД развивается в 2,2 раза чаще, чем у тех, которые на момент трансплантации моложе [12].

Протокол ИСТ включал режимы с ЦсА или Тс. Оба препарата являются ингибиторами кальциневрина с аналогичным механизмом действия, образуя комплексы с FK506-связывающим белком 1В и циклофиллином соответственно, связываются с кальциневроном, ингибируя его и его сигнальный путь [13]. Таким образом, ингибирование кальциневрина может лежать в основе развития ПТСД, вызванного прямым токсическим действием Тс и ЦсА. Тс может ингибировать экспрессию генов, участвующих в ремоделировании цитоскелета, мембранном транспорте, производстве аденозинтрифосфата и регулировании функции митохондрий, что влияет на секрецию инсулина [14]. Исследования

показали, что препараты ингибиторов кальциневрина оказывают токсическое воздействие на β -клетки поджелудочной железы [13, 14], их концентрация тесно коррелирует с НТГ, ПТСД и диабетическими осложнениями после трансплантации органов [15].

В первом открытом мультицентровом рандомизированном исследовании DIRECT (Diabetes Incidence after Renal Transplantation: Neoral C2 monitoring versus Tacrolimus) и представленных метаанализах [16] продемонстрировано, что заболеваемость ПТСД или нарушенная гликемия натощак по определению ВОЗ и ADA через полгода после трансплантации ниже при лечении ЦсА по сравнению с Тс (26% против 33,6%; $p=0,046$). По результатам нашего исследования среди реципиентов, получавших схему с ЦсА, СД развился у 75 (42,1%) пациентов, получавших Тс – у 102 (57,3%), однако достоверной значимости не получено ($p>0,05$).

В своем исследовании F. Vincenti и соавт. показали, что схемы ИСТ, включающие и-mTOR+Тс, приводили к увеличению частоты ПТСД на 33%, а при схеме и-mTOR+ЦсА – на 26% [17]. Полученные нами результаты совпадают: риск развития ПТСД у пациентов, получающих и-mTOR+Тс, составил 3,2 (95% ДИ 1,47–6,78; $p=0,032$), а для пациентов, получающих и-mTOR+ЦсА, – 1,95 (95% ДИ 0,88–4,35; $p=0,044$).

В 1964 г. Т. Starlz впервые описал стимулирующую роль ГКС в развитии ПТСД у реципиентов почки. В настоящее время доказан дозозависимый диабетогенный эффект ГК [12]. По данным F. Tillmann и соавт., исследовавшим 400 пациентов после АТП, включение в режим ИСТ с ЦсА или Тс преднизолона в дозировке 5 мг/сут ассоциировано с повышением уровня HbA_{1c} и развитием НТГ, но не ПТСД [18].

F. Luan и соавт. 2008 г. в ретроспективном анализе базы данных Organ Procurement Transplant Network/Scientific Registry of Transplant Recipient (OPTN/SRTR), состоящей из более чем 25 тыс. реципиентов почечного трансплантата за период с января 2004 по декабрь 2006 г., показали, что иммуносупрессия без ГКС связана со значительным снижением вероятности развития ПТСД по сравнению с применением ГКС: кумулятивная заболеваемость ПТСД в течение 3 лет после трансплантации составила 12,3% среди тех, кто не получал ГКС по сравнению с 17,7% лиц, которым проводилась иммуносупрессия с применением ГКС ($p<0,001$). В целом иммуносупрессия с применением ГКС на момент выписки из стационара связана с 42% увеличением риска развития ПТСД [19]. По результатам нашего исследования ИСТ без применения ГКС достоверно чаще наблюдалась в группе ПТСД+ (5,1% против 2,1%; $p=0,033$), что, по-видимому, в большей степени связано с коррекцией дозы ГКС и последующей отменой вследствие развившегося ПТСД, так как изначально все пациенты получали ГКС.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Данович Габриэль М. Пер. с англ. под ред. Я.Г. Мойсюка. Трансплантация почки. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014; с. 227-60 [Danovitch Gabriel M. Handbook of kidney transplantation. Moscow: GEOTAR-Media, 2014; p. 227-60 (In Russ.)].
2. Davidson J, Wilkinson A, Dantal J. New-onset diabetes after transplantation 2003 International Consensus Guidelines. *Diabetes Care*. 2004;27(3):805-12. doi: 10.2337/diacare.27.3.805
3. Ghisdal L, Van Laecke S, Abramowicz MJ, et al. New-onset diabetes after renal transplantation: risk assessment and management. *Diabetes Care*. 2012;35(1):181-8. doi: 10.2337/dc11-1230
4. Choudhury PS, Mukhopadhyay P, Roychowdhary A, et al. Prevalence and Predictors of "New-onset Diabetes after Transplantation" (NO-DAT) in Renal Transplant Recipients: An Observational Study. *Indian J Endocrinol Metab*. 2019 May-Jun;23(3):273-7. doi: 10.4103/ijem.IJEM_178_19
5. Maes BD, Kuypers D, Messiaen T, et al. Posttransplantation diabetes mellitus in FK-506-treated renal transplant recipients: Analysis of incidence and risk factors. *Transplantation*. 2001;72:1655-61. doi: 10.1097/00007890-200111270-00014
6. Vincenti F, Friman S, Scheuermann E, et al. Results of an international, randomized trial comparing glucose metabolism disorders and outcome with cyclosporine versus tacrolimus. *Am J Transplant*. 2007;7(6):1506-14. doi: 10.1111/j.1600-6143.2007.01749.x
7. 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. *Am J Transplant*. 2003;3:590-8. doi: 10.1034/j.1600-6143.2003.00082.x
8. Burroughs TE, Swindle J, Takemoto S, et al. Diabetic complications associated with new-onset diabetes mellitus in renal transplant recipients. *Transplantation*. 2007;83(8):1027-34. doi: 10.1097/01.tp.0000259617.21741.95
9. Abdulrahman MM, Idris MA, Elhakimi WF, et al. New-onset diabetes after transplantation among renal transplant recipients at a new transplant center. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2018;29(4):863-71. doi: 10.4103/1319-2442.239641
10. Bzoma B, Konopa J, Chamienia A, et al. New-onset Diabetes Mellitus After Kidney Transplantation – A Paired Kidney Analysis. *Transplant Proc*. 2018;50(6):1781-5. doi: 10.1016/j.transproceed.2018.02.119
11. Special Issue: KDIGO Clinical Practice Guideline for the Care of Kidney Transplant Recipients. *Am J Transplant*. 2009;9:S1-S155. doi: 10.1111/j.1600-6143.2009.02834.x
12. Cosio FG, Pesavento TE, Osei K, et al. Posttransplant diabetes mellitus: increasing incidence in renal allograft recipients transplanted in recent years. *Kidney Int*. 2001;59(2):732-7. doi: 10.1046/j.1523-1755.2001.059002732.x
13. Dong M, Parsaik AK, Eberhardt NL, et al. Cellular and physiological mechanisms of new-onset diabetes mellitus after solid organ transplantation. *Diabet Med*. 2012;29(7):e1-e12. doi: 10.1111/j.1464-5491.2012.03617.x
14. Soleimanpour SA, Crutchlow MF, Ferrari AM, et al. Calcineurin signaling regulates human islet β -cell survival. *J Biol Chem*. 2010;285(51):40050-9. doi: 10.1074/jbc.M110.154955
15. Ozbay LA, Smidt K, Mortensen DM, et al. Cyclosporin and tacrolimus impair insulin secretion and transcriptional regulation in INS-1E β -cells. *Br J Pharmacol*. 2011;162(1):136-46. doi: 10.1111/j.1476-5381.2010.01018.x
16. Heisel O, Heisel R, Balshaw R, Keown P. New onset diabetes mellitus in patients receiving calcineurin inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *Am J Transplant*. 2004;4(4):583-95.
17. Vincenti FFS, Scheuermann E, Rostaing L, et al. DIRECT Investigators. Results of an international, randomized trial comparing glucose metabolism disorders and outcome with cyclosporine versus tacrolimus. *Am J Transplant*. 2008;7:1506-14.
18. Tillmann FP, Schmitz M, Rump LC, Quack I. Impact of low-dose steroids on HbA1c levels and development of pre-diabetes and NODAT in non-diabetic renal transplant recipients on long-term follow-up. *Int Urol Nephrol*. 2018;50(4):771-7. doi: 10.1007/s11255-017-1754-0
19. Luan FL, Zhang H, Schaebel DE, et al. Comparative risk of impaired glucose metabolism associated with cyclosporine versus tacrolimus in the late posttransplant period. *Am J Transplant*. 2008;8:1871-7. doi: 10.1111/j.1600-6143.2008.02328.x

Поступила 17.03.2020