

Сахарный диабет после трансплантации печени: патогенез, факторы риска, верификация, влияние на прогноз

Е.Д.Космачева, А.Э.Бабич✉

ГБУЗ «НИИ–Краевая клиническая больница №1 им. проф. С.В.Очаповского» Минздрава Краснодарского края. 350029, Россия, Краснодар, ул. 1 Мая, д. 16;
ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России. 350063, Россия, Краснодар, ул. Седина, д. 4
✉anna-babich1@yandex.ru

Посттрансплантационный сахарный диабет (ПТСД) связан с повышенной заболеваемостью и смертностью после трансплантации печени. В обзоре представлены литературные данные о современных взглядах на патогенез, факторы риска и верификацию ПТСД в раннем и позднем посттрансплантационном периоде. Особое внимание уделяется механизмам диабетогенного действия цитостатиков и иммуносупрессантов. Понимание механизмов возникновения, управления факторами риска и раннее выявление ПТСД будут способствовать профилактике и своевременному началу лечения заболевания.

Ключевые слова: трансплантация печени, сахарный диабет.

Для цитирования: Космачева Е.Д., Бабич А.Э. Сахарный диабет после трансплантации печени: патогенез, факторы риска, верификация, влияние на прогноз. Consilium Medicum. 2017; 19 (8.2. Гастроэнтерология): 59–63. DOI: 10.26442/2075-1753_19.8.2.59-63

REVIEW

Diabetes mellitus after liver transplantation: pathogenesis, risk factors, verification, impact on prognosis

E.D.Kosmacheva, A.E.Babich✉

Prof. S.V.Ochapovsky Clinical Hospital №1 of the Ministry of Health of the Krasnodar Region. 350029, Russian Federation, Krasnodar, ul. 1 Maia, d. 16;
Kuban State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 350063, Russian Federation, Krasnodar, ul. Sedina, d. 4
✉anna-babich1@yandex.ru

Abstract

Post-transplant diabetes mellitus (PTDM) is associated with increased morbidity and mortality after liver transplantation. The review presents literature data on current views on the pathogenesis, risk factors and verification of DM in the early and late posttransplant period. Particular attention is paid to the mechanisms of the diabetogenic action of cytostatics and immunosuppressants. The understanding of the mechanisms of occurrence, management of risk factors and early diagnosis of PTDM will contribute to prevention and the timely beginning of treatment.

Key words: liver transplantation, diabetes mellitus.

For citation: Kosmacheva E.D., Babich A.E. Diabetes mellitus after liver transplantation: pathogenesis, risk factors, verification, impact on prognosis. Consilium Medicum. 2017; 19 (8.2. Gastroenterology): 59–63. DOI: 10.26442/2075-1753_19.8.2.59-63

В последние годы рядом авторов обсуждаются вопросы профилактики, генеза, терминологии, диагностики и лечения сахарного диабета (СД) после трансплантации внутренних органов, в том числе у реципиентов печени [1–6]. Показано, что после трансплантации печени заболеваемость посттрансплантационным СД (ПТСД) достигает 25% [5]. Уже в 1-й год у 20% больных с пересаженной печенью выявляются маркеры метаболического синдрома [7]. До трансплантации СД сопровождается поражением печени 15% пациентов, после операции впервые диагностируется ПТСД у 7–40% по данным разных авторов [8–12].

И предтрансплантационный СД, и ПТСД являются факторами риска, ассоциированными с высокой заболеваемостью и смертностью реципиентов [13–15]. ПТСД может не только вызвать микрососудистые и макрососудистые осложнения, но и оказать значительное влияние на выживаемость печеночного аллотрансплантата, в частности, у пациентов с гепатитом С. Показано, что между уровнями гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}) в крови и выраженностью васкулопатии в коронарных артериях пересаженного сердца также существует положительная корреляция [16]. Пятилетняя вероятность развития фиброза печени увеличивается у пациентов с СД по сравнению с пациентами с нормальной чувствительностью к инсулину (49 и 20% соответственно) [17, 18]. ПТСД может быть ассоциирован с поздно выявленным тромбозом печеночной артерии, с острым или хроническим отторжением и развитием рецидива или впервые выявленной жировой бо-

лезью печени [19]. В настоящее время диабетологам и трансплантологам недостаточно доказательных данных о корреляции гликемических параметров с долгосрочными макрососудистыми и микрососудистыми осложнениями, поэтому мнение экспертов остается зависимым от выводов исследований, полученных с участием пациентов, не требующих трансплантации [15].

Терминология

Термин ПТСД включает в себя диагностированный СД в посттрансплантационном периоде, независимо от того, был ли он ошибочно не диагностирован до трансплантации или возник de novo у реципиентов [4, 20]. Убежденность в наличии данной патологии основывается на регистрации стойкой посттрансплантационной гипергликемии для клинически стабильных пациентов. В 2017 г. в 8-м актуализированном выпуске Клинических рекомендаций по стандартизации и оптимизации оказания медицинской помощи больным СД о ПТСД имеется указание в разделе «Сахарный диабет, индуцированный лекарственными препаратами или химическими веществами» в подрубрике «Другие (в том числе лечение ВИЧ, ПТСД)» [21].

Факторы риска ПТСД

Недостаточность проспективных хорошо спланированных исследований прогностической продиабетогенной роли разных факторов в зависимости от трансплантированного органа приводит диабетологов и трансплантологов к

необходимости обобщать данные, полученные при наблюдениях за реципиентами разных органов. Итоговые консенсусы, клинические рекомендации основываются на результатах исследований диабета после трансплантации почек, печени, сердца и т.д. В частности, в 2014 г. Международный консенсус по посттрансплантационному диабету [4] не дифференцировал факторы риска в зависимости от трансплантируемого органа и подчеркивал многофакторность развития заболевания. Факторами риска развития ПТТСД у реципиентов внутренних органов являются нарушенная толерантность к глюкозе в предоперационном периоде, возраст, семейная предрасположенность, ожирение, а также прием ингибиторов кальциневрина, кортикостероидов, ингибиторов пролиферативного сигнала в качестве иммуносупрессивной терапии [12, 22–29]. Согласно некоторым исследованиям, развитию ПТТСД способствует низкий уровень магния [30–32].

Наблюдения за динамикой углеводного обмена реципиентов печени показали рост заболеваемости СД:

- а) у больных, перенесших трансплантацию по поводу вирусного гепатита С (отношение шансов – ОР 5,8, 95% доверительный интервал – ДИ 1,9–17,9), при этом эффективность противовирусной терапии коррелирует с улучшением гликемического контроля [4, 33];
- б) при наличии СД до трансплантации (ОР 24,4, 95% ДИ 8,2–73,2);
- в) у лиц мужского пола (ОР 3,57, 95% ДИ 1,2–10) [34–37].

Верификация ПТТСД

Верификация ПТТСД в соответствии с мнением диабетологов и трансплантологов имеет некоторые особенности. В частности, С. Yates и S. Cohnley [38] показали, что пероральный глюкозотолерантный тест (ПГТТ) остается «золотым стандартом» диагностики ПТТСД, в то же время глюкоза крови натощак и случайное определение глюкозы в данном исследовании имели низкую прогностическую чувствительность в течение 1-го года после трансплантации. Ряд авторов постулируют важность «ранней» послеоперационной гипергликемии при случайном определении глюкозы в прогнозировании смертности в отдаленном послеоперационном периоде [39, 40]. Правила проведения ПГТТ не отличаются от таковых при верификации СД другой этиологии. Тест следует проводить утром на фоне не менее чем 3-дневного неограниченного питания (более 150 г углеводов в сутки) и обычной физической активности. Исследованию должно предшествовать ночное голодание в течение 8–14 ч (можно пить воду), последний вечерний прием пищи должен содержать 30–50 г углеводов. После забора крови натощак пациент должен не более чем за 5 мин выпить 75 г безводной глюкозы или 82,5 г моногидрата глюкозы, растворенных в 250–300 мл воды. Для детей нагрузка составляет 1,75 г безводной глюкозы (или 1,925 г моногидрата глюкозы) на 1 кг массы тела, но не более 75 г (82,5 г). В процессе теста исключается курение. Через 2 ч осуществляется повторный забор крови. Для предотвращения гликолиза и ошибочных результатов определение концентрации глюкозы проводится сразу после взятия крови, или кровь должна быть центрифугирована сразу после взятия, или храниться при температуре 0–4°C, или быть взята в пробирку с консервантом [21].

В клинических рекомендациях [3, 6, 41] с целью выявления гипергликемии в 1-й месяц после трансплантации рекомендуется еженедельное измерение глюкозы в плазме крови натощак, последующие измерения на 3, 6 и 12-й месяц, а далее – ежегодно. ПГТТ идентифицирует больше пациентов с ПТТСД, чем только измерение уровня глюкозы натощак [40, 42, 43]. Аналогичная зависимость существует для популяции в целом, но выявление гликемии выше из-за разной патофизиологии между ПТТСД и СД

типа 2 [44, 45]. ПГТТ также позволяет диагностировать нарушенную толерантность к глюкозе, что является независимым фактором риска для долгосрочного развития ПТТСД, сердечно-сосудистых заболеваний и летальности при тестировании либо до [46], либо после трансплантации [39, 47].

Диагноз на основе HbA_{1c} одобрен для диагностики СД в общей популяции [21, 48], авторитетные диабетологические ассоциации рекомендуют использовать повышенный уровень HbA_{1c} для распознавания ПТТСД [4]. В то же время, согласно некоторым авторам, HbA_{1c} не является точным показателем в ранний посттрансплантационный период как минимум вследствие возможной анемии и высокой скорости обновления эритроцитов после операции, поэтому нормальный HbA_{1c} в этот период не исключает диагноз СД [49]. В этот ранний период HbA_{1c} 5,7–6,4% или выше будет указывать на необходимость соответствующей настороженности и дополнительного мониторинга уровня гликемии; в пользу диабета обычно свидетельствует HbA_{1c} > 6,5%. На небольшой выборке (n=71) реципиентов S. Shabir и соавт. [50] предположили оптимальные значения для HbA_{1c} для прогнозирования ПТТСД через 3 и 12 мес – 6,2 и 6,5% соответственно, что требует дальнейшей валидации, так как имеются данные, свидетельствующие о важной роли HbA_{1c} уже спустя 3 мес после трансплантации. Американская диабетологическая ассоциация, основываясь на результатах нескольких исследований, в настоящее время рекомендует использовать определение HbA_{1c} с целью верификации ПТТСД не ранее чем через 1 год после трансплантации [4]. В отдельных работах обсуждается потенциальная роль других гликированных протеинов и продленного мониторинга гликемии [51].

В 2017 г. опубликована работа E. Perito и соавт. [52] о механизмах и факторах риска диабета после трансплантации печени у детей. В проспективный анализ включен 81 ребенок. Предиабет имели 44% обследованных, причем у 27% детей диагноз установлен по ПГТТ (уровень глюкозы более 140 мг/дл), у 14% в пользу предиабета свидетельствовали результаты гликемии натощак (уровень глюкозы более 100 мг/дл). Только у 3% пациентов оба показателя позволяли констатировать нарушение углеводного обмена. Помимо общепринятых традиционных исследований углеводного обмена использовался скорректированный инсулиновый ответ, т.е. показатель секреции инсулина, учитывающий нагрузку глюкозой (CIR30, CIR60, CIR120). Нарушение толерантности к глюкозе коррелировало с пониженной секрецией инсулина. Пациенты с уровнем такролимуса более 6 мкг/мл в начале исследования имели CIR120 ниже, чем те, у кого уровень такролимуса менее 6 мкг/мл или не принимающие ингибиторы кальциневрина. Концентрация такролимуса в начале исследования, через 1 год после пересадки и эпизоды отторжения трансплантата не были значительно связаны с более низкой CIR. Супрессия CIR такролимусом наиболее выражена спустя 6 лет после трансплантации печени. Пациенты с избыточной массой тела и подростки с избыточным весом или ожирением с сохраненной толерантностью к глюкозе имели больше CIR, чем больные, показатели которых свидетельствовали о нарушении толерантности к глюкозе. Таким образом, результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что, во-первых, ПТТСД у детей обусловлен недостаточной секрецией инсулина, во-вторых, ингибиторы кальциневрина подавляют секрецию инсулина у этих больных дозозависимо. Учитывая недавний фокус на долгосрочные результаты и снижение медикаментозной иммуносупрессии у детей, необходимы новые продолжительные исследования с целью выяснения, является ли снижение выработки инсулина обратимым после минимизации приема ингибитора кальциневрина.

Тщательное выявление и мониторинг предтрансплантационных гликемических аномалий, в том числе, если это возможно, по глюкозотолерантному тесту, поможет идентифицировать пациентов с недиагностированным диабетом [53] или предиабетом [46]. Исследования показали полезность диагностических критериев до трансплантации [53], но использование HbA_{1c} чревато трудностями у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью или терминальной стадией заболевания почек.

Интересно отметить, что у ряда пациентов, страдающих СД до трансплантации, операция оказывает благоприятный эффект на чувствительность тканей к инсулину, что особенно хорошо изучено у больных с циррозом. U.Tietge и соавт. показали повышение захвата глюкозы мышцами у реципиентов печени, уменьшение инсулинорезистентности после операции выявлено с помощью позитронно-эмиссионной томографии [54]. Описание отдельных клинических случаев с более чем двукратным снижением суточной дозы инсулина после пересадки печени также связывается исследователями с возможным снижением инсулинорезистентности. Первое клиническое наблюдение снижения дозы инсулина у реципиента печени в отечественной литературе описано в 2011 г. И.А.Бондарь и соавт. [55]. До трансплантации больная получала 42 Ед инсулина в сутки (Лантус 24 Ед в 8 ч, Хумалог 3 раза в день по 6 Ед перед основными приемами пищи), уровень гликемии колебался от 6 до 12 ммоль/л. После пересадки печени, несмотря на иммуносупрессивную терапию (такролимус 10 мг/сут, микофенолата мофетил 720 мг/сут, преднизолон 2,5 мг/сут), гликемия натощак колебалась в пределах 4–7 ммоль/л, после еды – 5–10 ммоль/л на фоне введения Лантуса 7 Ед в 8 ч утра и Хумалога по 4 Ед перед завтраком, обедом и ужином. Таким образом, суточная доза инсулина снизилась с 42 Ед до трансплантации до 19 Ед после трансплантации. Это наблюдение позволяет предполагать, что благоприятный эффект трансплантации печени на чувствительность к инсулину у больных циррозом печени и ПТСД может преобладать над потенциальными негативными эффектами иммуносупрессивной терапии. В то же время нарушения углеводного обмена в большинстве случаев не исчезают после пересадки печени, хотя их выраженность может уменьшаться [54]. Обычно трансплантация внутренних органов сопровождается последующим нарушением липидного и углеводного обмена, особенно на фоне агрессивной иммуносупрессии.

Диабетогенное действие иммуносупрессивной терапии

Зарубежные клинические рекомендации, посвященные диагностике и лечению ПТСД, в основном базируются на исследованиях после трансплантации разных внутренних органов, преимущественно используя литературные данные, посвященные изучению ПТСД у реципиентов почек. Эксперты интерполируют результаты без дифференцирования особенностей течения ПТСД в зависимости от трансплантированного органа. Частично это оправдано с учетом, во-первых, недостаточного количества хорошо спланированных исследований по каждой локализации трансплантата, во-вторых, общности ведущей причины ПТСД, а именно ятрогенной медикаментозной иммуносупрессивной терапии.

Развитию нарушений как углеводного, так и липидного обмена после

трансплантации органов способствует применение глюкокортикоидов, ингибиторов пролиферативного сигнала и ингибиторов кальциневрина [1, 3, 6, 13, 56, 63]. Последовательное проведение биопсии пациентам с гипергликемией и признаками повреждения клеток островков Лангерганса показало обратимость повреждения при отмене такролимуса [57]. Ингибиторы кальциневрина могут оказывать токсический эффект на клетки поджелудочной железы, нарушать секрецию инсулина и усиливать инсулинорезистентность [14, 63, 64]. Ряд авторов постулируют большее диабетогенное действие такролимуса в сравнении с циклоспорином, что не согласуется с выводами других исследователей [58, 59], результаты которых такую зависимость не доказали.

Использование ингибиторов пролиферативного сигнала (сиролимус, эверолимус) инициирует нарушение уг-

леводного обмена путем индукции инсулиновой резистентности, повышения глюконеогенеза, снижения периферической утилизации глюкозы [65].

Согласно выводам многих исследователей, диабетогенное действие глюкокортикоидов опосредуется прежде всего увеличением печеночного глюконеогенеза и уменьшением периферической чувствительности к инсулину [58]. Снижение дозы преднизолона на 1 мг способствует снижению в течение 2 ч уровня глюкозы крови на 0,12 ммоль/л [58], индекс чувствительности к инсулину повышается на 24% при ежедневном снижении дозы преднизолона в среднем с 16 до 9 мг, однако полный отказ от 5 мг в день преднизолона не изменил существенно чувствительность к инсулину [60]. Дозозависимость диабетогенного действия кортикостероидов наблюдали в исследовании P.Pham и соавт. [58], наблюдения J.Hjelmesaeth и соавт. показали улучшение метаболизма глюкозы в течение 1-го года после операции при снижении дозы приема преднизолона по 5 мг ежедневно [61]. Постепенный полный отказ или снижение дозы стероидов в раннем посттрансплантационном периоде уменьшает инсулинорезистентность и улучшает метаболизм глюкозы [60, 61, 63].

Заключение

1. Термин ПТСД применим к реципиентам с впервые выявленным повышенным уровнем глюкозы крови после операции.

2. Заболеваемость СД среди реципиентов печени выше, чем в общей популяции.

3. Ключевой фактор развития ПТСД – ятрогенные нарушения, инициированные иммуносупрессивной терапией.

4. Диагностика ПТСД не является точной в 1-й месяц после операции в связи с транзиторной гипергликемией, связанной с операционным стрессом, высокой нагрузкой иммуносупрессантами, частыми инфекционными процессами и другими осложнениями раннего послеоперационного периода.

5. Верификация ПТСД проводится прежде всего по результатам ПГТТ. Определение HbA_{1c} не информативно в 1-е месяцы после трансплантации.

6. После пересадки печени у пациентов с СД, выявленным до трансплантации, возможно улучшение гликемического профиля, несмотря на проведение иммуносупрессивной терапии.

7. ПТСД, как и предтрансплантационный, ассоциирован с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений, дисфункции печеночного трансплантата и смертностью реципиентов печени, что требует от практического врача высокой информированности по вопросам выявления факторов риска, особенностям верификации и профилактики ПТСД.

Литература/References

- 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 (Suppl. 10): S33–24. DOI: 10.1097/01.TP.0000069952.49242.3E
- Stockmann M, Steinmuller TH, Nolting S, Neuhaus P. Posttransplant diabetes mellitus after orthotopic liver transplantation. *Trans Proceed* 2002; 34 (5): 1571–2.
- Wilkinson A, Davidson J, Dotta F et al. Guidelines for the treatment and management of new-onset diabetes after transplantation. *Clin Transpl* 2005; 19 (3): 291–8. DOI: 10.1111/j.1399-0012.2005.00359.x
- 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 Transpl* 2014; 14 (9): 1992–2000. DOI: 10.1111/ajt.12850
- Baid S, Cosimi AB, 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): 1066–72.
- Lucey MR, Terrault N, Ojo L et al. Long-Term Management of the Successful Adult Liver Transplant: 2012 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the American Society of Transplantation. *Liver Transpl* 2013; 19: 3–26.
- Ruiz-Rebollo ML, Sánchez-Antolín G, García-Pajares F et al. Risk of development of the metabolic syndrome after orthotopic liver transplantation. *Transplant Proc* 2010; 42 (2): 663–5.
- Pageaux GP, Faure S, Bouyabrine H et al. Long-term outcomes of liver transplantation: diabetes mellitus. *Liver Transpl* 2009; 15 (Suppl. 2): 79–82.
- Laura De Luca, Rachel Westbrook, Emmanuel A. Tsochatzis Royal Metabolic and cardiovascular complications in the liver transplant recipient. *Ann Gastroenterol* 2015; 28 (2): 182–92.
- Laish I, Braun M, Mor E. Metabolic syndrome in liver transplant recipients: prevalence, risk factors, and association with cardiovascular events. *Liver Transpl* 2011.
- Laryea M, Watt KD, Molinari M et al. Metabolic syndrome in liver transplant recipients: prevalence and association with major vascular events. *Liver Transpl* 2007; 13 (8): 1109–14.
- Bianchi G, Marchesini G, Marzocchi R et al. Metabolic syndrome in liver transplantation: relation to etiology and immunosuppression. *Liver Transpl* 2008; 14 (11): 1648–54.
- Cole EH, Johnston O, Rose CL, Gill JS. Impact of acute rejection and new-onset diabetes on long-term transplant graft and patient survival. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3: 814–21.
- Watt KD, Pedersen RA, Kremers WK et al. Evolution of causes and risk factors for mortality post-liver transplant: results of the NIDDK long-term follow-up study. *Am J Transplant* 2010; 10 (6): 1420–7.
- John PR, Thuluvath PJ. Outcome of liver transplantation in patients with diabetes mellitus: a case-control study. *Hepatology* 2001; 34 (5): 889–95.
- Kato T. Glucose intolerance, as reflected by hemoglobin A1c level, is associated with the incidence and severity of transplant coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43 (6): 1034
- Veldt BJ, Poterucha JJ, Watt KD et al. Insulin resistance, serum adipokines and risk of fibrosis progression in patients transplanted for hepatitis C. *Am J Transplant* 2009; 9 (6): 1406–13.
- Hanouneh IA, Feldstein AE, McCullough AJ et al. The significance of metabolic syndrome in the setting of recurrent hepatitis C after liver transplantation. *Liver Transpl* 2008; 14 (9): 1287–93.
- Moon JI, Barbeito R, Faradji RN et al. Negative impact of new-onset diabetes mellitus on patient and graft survival after liver transplantation: long-term follow up. *Transplantation* 2006; 82 (12): 1625–8.
- Скляник И.А., Шамхалова М.Ш., Шестакова М.В. Посттрансплантационный сахарный диабет. Обзор литературы. *Сахарный диабет*. 2015; 18 (2): 20–31. / Sklianik I.A., Shamkhalova M.Sh., Shestakova M.V. Posttransplantatsionnyi sakharnyi diabet. Obzor literatury. *Sakharnyi diabet*. 2015; 18 (2): 20–31. [in Russian]
- Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под ред. И.И.Дедова, М.В.Шестаковой, А.Ю.Майорова. Вып. 8. М.: УП ПРИНТ, 2017. / Algoritmy spetsializirovannoi meditsinskoj pomoshchi bol'nym sakharnym diabetom. Pod red. I.I.Dedova, M.V.Shestakovo, A.Iu.Maioirova. Vyp. 8. M.: UP PRINT, 2017. [in Russian]
- Общероссийская общественная организация трансплантологов «Российское трансплантологическое общество». Трансплантация сердца. Национальные клинические рекомендации, 2013 год. / Obshcherossiiskaia obshchestvennaia organizatsiia transplantologov "Rossiiskoe transplantologicheskoe obshchestvo". *Transplantatsiia serdtsa. Natsional'nye klinicheskie rekomendatsii*. 2013 god. [in Russian]
- Bayer N, Philip T, Cochetti P et al. Association of metabolic syndrome with development of new onset diabetes after transplantation. *Transplantation* 2010; 90: 861–6.
- Porrini E, Silva I, Ibernón M et al. The natural history of prediabetes and new onset diabetes after transplantation. Proceedings of the ERA-EDTA 50th Congress; 2013; May 18–21; Istanbul, Turkey. p. Abstract T002.
- Kuo HT, Sampaio MS, Ye X et al. Risk factors for new-onset diabetes mellitus in adult liver transplant recipients, an analysis of the Organ Procurement and Transplant Network/United Network for Organ Sharing database. *Transplantation* 2010; 89 (9): 1134–40.
- Porrini E, Delgado P, Alvarez A et al. The combined effect of pre-transplant triglyceride levels and the type of calcineurin inhibitor in predicting the risk of new onset diabetes after renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 23: 1436–41.
- Hornum M, Jørgensen KA, Hansen JM et al. New-onset diabetes mellitus after kidney transplantation in Denmark. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5: 709–16.
- 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: 1506–14.
- Wissing K, Kuypers, D, Abramowicz, D et al. Conversion from tacrolimus to cyclosporin A improves glucose metabolism in patients with new-onset diabetes after transplantation: Interim analysis of a prospective and randomized study. Presented at the 16th ESOT Congress; September 8–11, 2013; Vienna, Austria. p. Abstract 231475.
- Pham PCT, Pham PMT, Pham SV et al. Hypomagnesemia in patients with type 2 diabetes. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2 (2): 366–73. DOI: 10.2215/cjn.02960906

31. 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. *Am J Transplant* 2009; 9 (9): 2140–9. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2009.02752.x
32. 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): 1155–60.
33. Bloom RD, Lake JR. Emerging issues in hepatitis C virus-positive liver and kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 2006; 6 (10): 2232–7.
34. Bigam DL, Pennington JJ, Carpentier A et al. Hepatitis C-related cirrhosis: a predictor of diabetes after liver transplantation. *Hepatology* 2000; 32: 87–90.
35. Trail KC, McCashland TM, Larsen JL et al. Morbidity in patients with posttransplant diabetes mellitus following orthotopic liver transplantation. *Liver Transpl Surg* 1996; 2: 276–83.
36. Tueche SG. Diabetes mellitus after liver transplant new etiologic clues and cornerstones for understanding. *Transplant Proc* 2003; 35: 1466–8.
37. Chan JC, Cockram CS, Critchley JA. Drug-induced disorders of glucose metabolism. Mechanisms and management. *Drug Saf* 1996; 15: 135–57.
38. Yates CJ, Cohny SJ. Prediction and diagnosis of post transplant diabetes. *Curr Diabetes Rev* 2015; 11 (3): 170–4.
39. Valderhaug TG, Hjeltnes J, Hartmann A et al. The association of early post-transplant glucose levels with long-term mortality. *Diabetologia* 2011; 54: 1341–9.
40. 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: 1667–72.
41. Lane JT, Dagogo-Jack S. Approach to the patient with new-onset diabetes after transplant (NODAT). *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96 (11): 3289–97.
42. Valderhaug TG, Jenssen T, Hartmann A et al. Fasting plasma glucose and glycosylated hemoglobin in the screening for diabetes mellitus after renal transplantation. *Transplantation* 2009; 88: 429–34.
43. Armstrong KA, Prins JB, Beller EM et al. Should an oral glucose tolerance test be performed routinely in all renal transplant recipients? *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1: 100–8.
44. Hecking M, Werzowa J, Haidinger M et al. New-onset diabetes after transplantation: Development, prevention, treatment. *Nephrol Dial Transplant* 2013; 28: 550–66. PubMed: 23328712.
45. Hecking M, Kainz A, Werzowa J et al. Glucose metabolism after renal transplantation. *Diabetes Care* 2013; 36: 2763–71. PubMed: 23656979.
46. Caillard S, Eprinchard L, Perrin P et al. Incidence and risk factors of glucose metabolism disorders in kidney transplant recipients: Role of systematic screening by oral glucose tolerance test. *Transplantation* 2011; 91: 757–64.
47. Valderhaug TG, Hjeltnes J, Jenssen T et al. Early posttransplantation hyperglycemia in kidney transplant recipients is associated with overall longterm graft losses. *Transplantation* 2012; 94: 714–20.
48. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes–2013. *Diabetes Care* 2013; 36 (Suppl. 1): S11–S66.
49. Sharif A, Baboolal K. Diagnostic application of the A assay in renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21: 383–5. PubMed: 20133482.
50. Shabir S, Jham S, Harper L et al. Validity of glycated haemoglobin to diagnose new onset diabetes after transplantation. *Transplant Int* 2013; 26: 315–21.
51. Werzowa J, Hecking M, Haidinger M et al. *Curr Diab Rep* 2015; 15: 27. DOI: 10.1007/s11892-015-0601-x
52. Perito ER, Lustig RH, Rosenthal P. Prediabetes in Pediatric Recipients of Liver Transplant: Mechanism and Risk Factors. *J Pediatr* 2017; 182: 223–31. e3. DOI: 10.1016/j.jpeds.2016.11.070. Epub 2016 Dec 29.
53. Bergrem HA, Valderhaug TG, Hartmann A et al. Undiagnosed diabetes in kidney transplant candidates: A case-finding strategy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5: 616–22. PubMed: 20133490.
54. Tietge UJ, Selberg O, Kreter A et al. Alterations in glucose metabolism associated with liver cirrhosis persist in the clinically stable long-term course after liver transplantation. *Liver Transpl* 2004; 10 (8): 1030–40.
55. Бондарь И.А., Климонтов В.В., Мигуськина Е.И. и др. Трансплантация печени по поводу первичного билиарного цирроза у больного сахарным диабетом. Сахарный диабет. 2011; 3: 113–5. / Bondar' I.A., Klimontov V.V., Migus'kina E.I. i dr. Transplantatsiia pecheni po povodu pervichnogo biliarnogo tsirroza u bol'nogo sakharnym diabetom. Cakharnyi diabet. 2011; 3: 113–5. [in Russian]
56. Sharif A, Baboolal K. Risk factors for new onset diabetes after transplantation. *Nat Rev Nephrol* 2010; 6: 415–23.
57. Hampton T. Diabetes drugs tied to fractures in women. *JAMA* 2007; 297: 1645–7.
58. Pham PT, Pham PC, Lipshutz GE et al. New Onset diabetes mellitus after solid organ transplantation. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2007; 36: 873–90.
59. Valantine H, Rickenbaker P, Kemna M et al. Metabolic abnormalities characteristic of dysmetabolic syndrome predict the development of transplant coronary artery disease. *Circulation* 2001; 103: 2144–52.
60. Bodziak KA, Hricik DE. New-onset diabetes mellitus after solid organ transplantation. *Transplant Int* 2009; 22: 519–30.
61. Hjeltnes J, Hartmann A, Leivestad T et al. The impact of early-diagnosed new-onset post-transplantation diabetes mellitus on survival and major cardiac events. *Kidney Int* 2006; 69: 588–95.
62. Готье С.В., Хомяков С.М., Арзуманов С.В. Трансплантация печени. Национальные клинические рекомендации. (Утверждены решением Координационного Совета общероссийской общественной организации трансплантологов «Российское трансплантологическое общество».) М., 2013. http://transpl.ru/images/cms/data/pdf/nacional_nye_klinicheskie_rekomendacii_po_transplantacii_pecheni.pdf / Got'e S.V., Khomiakov S.M., Arzumanov S.V. Transplantatsiia pecheni. Natsional'nye klinicheskie rekomendatsii. (Utverzhdeny resheniem Koordinatsionnogo Soveta obshcherossiiskoi obshchestvennoi organizatsii transplantologov "Rossiiskoe transplantologicheskoe obshchestvo".) М., 2013. http://transpl.ru/images/cms/data/pdf/nacional_nye_klinicheskie_rekomendacii_po_transplantacii_pecheni.pdf [in Russian]
63. Готье С.В., Мойсюк Я.Г. Трансплантология. Фармакотерапия без ошибок. М., 2014. / Got'e S.V., Moisiuk Ya.G. Transplantologiya. Farmakoterapiia bez oshibok. М., 2014. [in Russian]
64. Государственный реестр лекарственных средств: grls.rosminzdrav.ru / Gosudarstvennyi reestr lekarstvennykh sredstv: grls.rosminzdrav.ru [in Russian]
65. Johnston O, Rose CL, Webster AC, Gill JS. Sirolimus is associated with new-onset diabetes in kidney transplant recipients. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19: 1411–8.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Космачева Елена Дмитриевна – д-р мед. наук, доц., зав. каф. терапии №1 ФПК и ППС ФГБОУ ВО КубГМУ, зам. глав. врача по медицинской части ГБУЗ «НИИ – ККБ№1 им. проф. С.В.Очаповского».
E-mail: anna-babich1@yandex.ru

Бабич Анна Эдуардовна – аспирант каф. терапии №1 ФПК и ППС КубГМУ, врач-гастроэнтеролог ГБУЗ «НИИ – ККБ№1 им. проф. С.В.Очаповского»