

DOI:10.23873/2074-0506-2017-9-4-335-349

Причины развития и методы коррекции посттрансплантационного сахарного диабета

К.Е. Лазарева^{1,2}, О.Н. Ржевская^{1,2}, Н.В. Загородникова¹¹ ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», Москва, Россия;² Кафедра трансплантологии и искусственных органов ФГБОУ ВО МГМСУ
им. А.И. Евдокимова МЗ РФ, Москва, Россия

Контактная информация: Ксения Евгеньевна Лазарева, канд. мед. наук, врач-эндокринолог
отделения трансплантации почки и поджелудочной железы НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского,
Москва, Россия, e-mail: suksenia@yandex.ru

Дата поступления статьи: 27.06.2017

Обзор посвящен проблеме посттрансплантационного сахарного диабета как одного из осложнений после трансплантации почки. Проведен анализ клинических и экспериментальных исследований, описаны механизмы влияния иммуносупрессивных препаратов на углеводный обмен, а также факторы риска посттрансплантационного сахарного диабета и его осложнений, основные препараты, применяемые для коррекции углеводного обмена, и их механизмы действия.

Ключевые слова: посттрансплантационный сахарный диабет, сахарный диабет, нарушение толерантности к глюкозе, такролимус, аллотрансплантация трупной почки, пероральные сахароснижающие препараты

Лазарева К.Е., Ржевская О.Н., Загородникова Н.В. Причины развития и методы коррекции посттрансплантационного сахарного диабета. Трансплантология. 2017;9(4):335–349. DOI:10.23873/2074-0506-2017-9-4-335-349

The causes of development and methods of correction of post-transplant diabetes mellitus

K.E. Lasareva^{1,2}, O.N. Rzhevskaya^{1,2}, N.V. Zagorodnikova¹¹ N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, Moscow, Russia;² Department of Transplantology and Artificial Organs of the Moscow State University of Medicine and
Dentistry n.a. A.I. Evdokimov, Moscow, Russia

Correspondence to: Kseniya E. Lazareva, Cand. Med. Sci., Endocrinologist of the Kidney and Pancreas Transplantation
Department at N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, Moscow, Russia,

e-mail: suksenia@yandex.ru

Received: 27 June 2017

The Review deals with the problem of post-transplant diabetes mellitus as one of the complications after kidney transplantation. The authors have reviewed the clinical and experimental studies, described the mechanisms of immunosuppressive drug effects on carbohydrate metabolism and the risk factors for posttransplant diabetes mellitus and its complications, discussed the main drugs used for the carbohydrate metabolism correction and their mechanisms of action.

Keywords: post-transplant diabetes mellitus, diabetes mellitus, impaired glucose tolerance, tacrolimus, cadaveric kidney allotransplantation, oral hypoglycemic drugs

Lasareva K.E., Rzhevskaya O.N., Zagorodnikova N.V. The causes of development and methods of correction of post-transplant diabetes mellitus. *Transplantologiya*. 2017;9(4):335–349. (In Russian). DOI:10.23873/2074-0506-2017-9-4-335-349

АД – артериальное давление
АТТП – аллотрансплантация трупной почки
ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения (WHO)
ГПП-1 – глюкагоноподобный полипептид-1
ДПП-4 – дипептидилпептидаза-4
ИСП – иммуносупрессивные препараты
ИСТ – иммуносупрессивная терапия
ЛПНП – липопротеиды низкой плотности
ММФ – мофетил микофенолат
НТГ – нарушение толерантности к глюкозе
ОКО – острый криз отторжения
ПАТ – почечный аллотрансплантат

ПССП – пероральные сахароснижающие препараты
ПТСД – посттрансплантационный сахарный диабет
СД – сахарный диабет
СКФ – скорость клубочковой фильтрации
ТАС – такролимус
АДА – Американская ассоциация диабета
(American Diabetes Association)
HbA1c – гликированный гемоглобин
PPAR γ – peroxisome proliferator-activated receptor-gamma
SGLT2 – пероральные ингибиторы натрий-глюкозного
котранспортера 2-го типа

В настоящее время трансплантологические операции выполняют у реципиентов с более высоким риском развития посттрансплантационных осложнений, чем ранее. Между тем трансплантологическое лечение направлено на длительную выживаемость реципиента и трансплантата. В настоящее время интерес к такому осложнению, как посттрансплантационный сахарный диабет (ПТСД), возрастает. Это связано с ростом числа трансплантологических операций во всем мире, однако развитие ПТСД может приводить к снижению выживаемости как пациента, так и трансплантата.

ПТСД – это впервые развившийся после трансплантации органов сахарный диабет (СД), соответствующий клиническим критериям ВОЗ (Всемирная организация здравоохранения) и ADA (American Diabetes Association – Американская ассоциация диабета).

Клинические и экспериментальные наблюдения показали, что риск развития ПТСД увеличился в связи с использованием современных иммуносупрессивных препаратов (ИСП). Большинство статей этого плана в международной печати касается пациентов после трансплантации почки. ПТСД сам по себе является фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и смертности среди реципиентов после трансплантации [1–5].

Гипергликемия, развивающаяся при ПТСД, как и при СД 2-го типа (СД2) связана с дисфункцией β -клеток, а также снижением чувствительности к инсулину [6–9]. В связи с этим эффективным терапевтическим режимом могут быть не только стимуляция выработки инсулина или введение экзогенного инсулина при ПТСД, но и прием препаратов, улучшающих чувствительность рецепторов к инсулину [10, 11].

Большинство иммунодепрессантов, используемых после трансплантации органов, обладает диабетогенным свойством и снижает функцию β -клеток, вызывая центральную и периферическую резистентность тканей к инсулину [1, 7, 9, 12–15]. Не все препараты, рекомендованные для СД2, могут быть однозначно одобрены для ПТСД вследствие ряда особенностей у больных этой группы, так как они могут вызывать такие осложнения, как лактоацидоз при приеме метформина у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью или развитие гипогликемии при приеме препаратов сульфонилмочевины у больных с выраженным атеросклерозом и сниженной скоростью клубочковой фильтрации (СКФ). Оптимальная

сахароснижающая терапия при ПТСД должна уменьшать уровень глюкозы в плазме, избегая эпизодов гипогликемии. Кроме того, сахароснижающая терапия не должна взаимодействовать с другими медикаментами, используемыми у этих пациентов, особенно с ИСП, а также оказывать влияние на функцию нефротрансплантата.

Факторы риска посттрансплантационного сахарного диабета

Относительное влияние различных ИСП на ПТСД трудно оценить количественно, поскольку в различных исследованиях используют разные схемы лечения и дозы препаратов, а также различные критерии ПТСД. Тем не менее, риск появления ПТСД при приеме такролимуса (ТАС) более высок, чем при применении циклоспорина А. Также известно, что большие дозы кортикостероидов, используемых сразу после трансплантации и для лечения острого криза отторжения (ОКО), являются факторами риска для развития ПТСД. Нет убедительных данных о том, что прием азатиоприна или мофетила микофенолата (ММФ) приведет к ПТСД.

ИСП, такие как глюкокортикоиды, циклоспорин или ТАС, могут влиять на изменения уровня глюкозы крови (табл. 1). В доциклоспориновую эпоху рядом авторов описана корреляционная зависимость развития ПТСД от дозы преднизолона, при этом заболеваемость может достигать 46%. С увеличением дозы преднизолона на 0,01 мг/кг/сут риск развития ПТСД возрастает на 5% [1, 15–17]. Главными причинами развития ПТСД, связанной с глюкокортикоидами, являются стимуляция глюконеогенеза и ухудшение усвоения глюкозы мышечной и жировой тканями, что приводит к инсулинорезистентности. С тех пор как в иммуносупрессивной терапии (ИСТ) стали использовать циклоспорин, заболеваемость ПТСД снизилась до 3–20% [18–20].

Циклоспорин может конкурентно ингибировать печеночный метаболизм кортикостероидов, что приводит к увеличению выраженности их побочных эффектов. Ряд исследований показали, что механизм действия циклоспорина, вызывающий гипергликемию, вероятно, влияет на снижение производства инсулина, ингибирование инсулина и уменьшение секреции β -клеток поджелудочной железы [21, 22]. Заболеваемость ПТСД, связанная с применением ТАС, составила 15–29% [20, 21]. Механизмы возникновения гипергликемии при использовании ТАС и цикло-

Таблица 1. Влияние иммуносупрессивных препаратов на углеводный обмен

Иммуносупрессия	Механизм действия
Глюкокортикоиды	Эффект связан с дозой и длительностью лечения. Развивается инсулинорезистентность, которая приводит к увеличению продукции глюкозы печенью и снижению поглощения глюкозы периферическими тканями. Также уменьшается секреция инсулина на пероральный прием глюкозы
Циклоспорин	Приводит к снижению объема β -клеток, что вызывает подавление интенсивности синтеза и секреции инсулина
Такролимус	Вызывает морфологические повреждения β -клеток, ухудшая интенсивность синтеза и секреции инсулина, и приводит к инсулинорезистентности и гиперинсулинемии

спорина схожи и могут быть обусловлены низкой секреторией инсулина и повышением резистентности к инсулину.

Развитие ПТСД на фоне ИСТ гораздо выше у пациентов с факторами риска (рис. 1), например, у афроамериканцев или лиц латиноамериканской этнической принадлежности, при наличии ожирения и у лиц пожилого возраста. Преклонный возраст является фактором риска, имеющим линейную зависимость с риском развития ПТСД, но четкого порога здесь нет [1].



KDIGO Clinical Practice Guideline for the Care of Kidney Transplant Recipients. Am. J. Transplantat. 2009;9(Suppl 3):S1–S155. DOI:10.1111/j.1600-6143.2009.02834.x

Рис. 1. Факторы риска развития посттрансплантационного сахарного диабета (адаптирован)

Другие факторы риска развития ПТСД до настоящего времени еще не были тщательно изучены. Однако есть основания полагать, что они также могут стать факторами риска после трансплантации. К факторам риска относятся следующие: нарушение уровня гликемии натощак, наследственная отягощенность (СД2), гестационный СД, нарушение толерантности к глюкозе и дислипидемия (высокий уровень триглицеридов и/или низкий – липопротеидов низкой плотности – ЛПНП) [1].

Таким образом, подбор ИСТ должен проводиться у каждого пациента индивидуально с учетом всех рисков развития ПТСД. Кроме того, риск его развития необходимо оценивать и со стороны наличия иммунологических проблем, таких как развитие ОКО. ОКО и его лечение глюкокортикоидами может привести к развитию ПТСД. К сожалению, у ряда пациентов для подбора оптимальной схемы ИСТ бывает трудно оценить относительные риски развития отторжения.

Недавний анализ показал, что к концу первого года после пересадки затраты на лечение больных с ПТСД на \$12 000–13 000 выше, чем у пациентов без диабета. Эти расходы увеличиваются на \$19 000–22 000 к концу второго года [23, 24].

Показатели выживаемости у реципиентов с ПТСД достаточно низкие. Cosio et al. [25] показал, что через 8 лет после трансплантации летальность среди больных с ПТСД составила 22% по сравнению с 16% у пациентов без диабета.

Revanur et al. [26] выявили значительную разницу в выживаемости между больными без СД и с ПТСД. Средняя выживаемость пациентов с ПТСД составила 10,3 года, а больных без ПТСД – 12,6 года. Показатель выживаемости у пациентов с ПТСД старше 55 лет не отличался от такового в группе сравнения. Однако у больных моложе 55 лет ПТСД был связан с более высокой летальностью (риск развития – 2,54; $p < 0,001$, статистически значимо). Авторы в своих выводах отметили, что ПТСД влияет на выживаемость пациента, но не оказывает влияния на выживаемость трансплантата, особенно у реципиентов до 55 лет [1].

Однако большинство авторов полагают, что ПТСД оказывает негативное влияние на функцию трансплантата. Thomas et al. [27] отметили, что недостаточный контроль показателей глюкозы до трансплантации может способствовать развитию ОКО, особенно у реципиентов с СД. Однако эти выводы не были подтверждены относительно ПТСД. Возможно, низкая выжи-

ваемость трансплантата в случае ПТСД может быть связана с увеличением риска развития атеросклероза, сердечно-сосудистых заболеваний, частых инфекционных осложнений и хронической нефропатии трансплантата. ПТСД может оказывать свое влияние на развитие хронической нефропатии трансплантата несколькими способами. Артериальная гипертензия у таких пациентов может увеличивать повреждение клубочков [28]. Гипергликемия способна нарушать синтез растворимых медиаторов фиброза в почке и фактора роста β , который участвует в развитии пролиферации мезангия [29]. Эти факторы роста, скорее всего, играют немаловажную роль в развитии хронической нефропатии трансплантата, которая является одной из главных причин потери трансплантата у реципиентов с ПТСД.

Sumrani et al. [30], изучая функцию почечного аллотрансплантата (ПАТ), выяснили, что снижение его функции в двух группах достоверно не различалось; однако 5-летняя выживаемость трансплантата у пациентов с ПТСД составила 70% по сравнению с 90% у больных без СД. Также выявлено, что инфекции были главным осложнением в группе с ПТСД и составили 53% по сравнению с 16% в контрольной группе. Исследователи не смогли установить значительного различия в летальности между этими группами, однако все 5 смертельных случаев в группе с ПТСД были вызваны сепсисом по сравнению с одной смертью от сепсиса в группе без СД.

Аналогичные исследования Miles et al. [31] также выявили незначительное различие в летальности между 40 пациентами с ПТСД, составившими 27%, и 40 реципиентами группы сравнения после аллотрансплантации трупной почки (АТТП) – 20% после 12 лет наблюдения. Однако частота сепсиса как причина смерти была выше в группе с ПТСД, составляя 46%, по сравнению с 12% без нарушения углеводного обмена.

Как сказано выше, сепсис – значительная причина смерти у реципиентов после АТТП с ПТСД, а риск его развития составил 4,8% согласно Miles [31] и 11,6% согласно Lanerolle [32]. Помимо сепсиса были отмечены другие тяжелые инфекции, которые в 2 раза чаще встречаются у пациентов с ПТСД [30]. Среди них имели место инфекции мочевых путей за счет постоянной глюкозурии. У реципиентов с ПТСД частота СМV-инфекций по сравнению с контрольной группой была в 2 раза выше (42% против 21%), но различие не было статистически значимым [33].

Как известно, гиперинсулинемия и гипергликемия способствуют атеросклерозу сосудов и вносят вклад в высокую летальность от сердечно-сосудистой патологии у этой группы пациентов [34, 35].

У больных с ПТСД отмечается более высокий риск развития сердечно-сосудистых осложнений, и это еще одна причина потери трансплантата и роста летальности. ПТСД – это фактор риска развития метаболических отклонений и, как следствие, сердечно-сосудистой патологии [36]. В двух разных исследованиях риск развития инфаркта миокарда и сердечно-сосудистых осложнений был 0,95–3%. Гиперинсулинемия является независимым фактором риска ишемической болезни сердца [37].

У больных с ПТСД также могут развиваться все классические осложнения СД: невропатия, ретинопатия, нефропатия, микро- и макроангиопатия и нарушение фосфорно-кальциевого обмена [1]. Также встречалось осложненное течение, связанное с гиперосмолярной или кетоацидотической комой [38]. Однако большинство исследований, проводимых в отдаленные сроки, не всегда достоверны. Нарушение фосфорно-кальциевого обмена у пациентов с ПТСД является более серьезной проблемой по сравнению с больными с СД, так как у этой категории пациентов состояние может быть отягощено наличием гиперпаратиреоза, приемом стероидов как компонента иммуносупрессивной терапии и возрастом. Также необходимо учитывать, что низкая плотность кости при остеопении увеличивает риск переломов [39].

Лечение и профилактика

Лечение и профилактика ПТСД направлены на своевременное выявление пациентов, входящих в группу риска до АТТП и лечение и коррекцию факторов риска, поддающихся обратному развитию до и после трансплантации. Больные, входящие в группу риска по сердечно-сосудистым заболеваниям, должны быть выявлены до трансплантации с целью проведения им профилактических и лечебных мероприятий для предотвращения летальности в случае развития ПТСД.

Нами показано, что необходимо проводить скрининг на выявление нарушения углеводного обмена до трансплантации с целью его своевременной коррекции.

Диагностика должна быть основана на критериях постановки диагноза СД, описанной ВОЗ

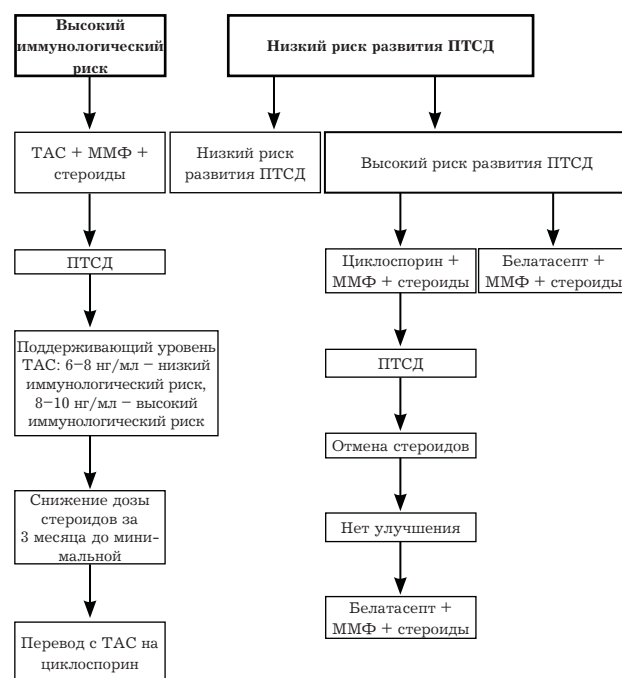
(WHO) (табл. 2) и ADA, которая включает: показатели уровня глюкозы в крови натощак, пероральный тест на толерантность к глюкозе и/или гликированному гемоглобину (HbA1c).

В послеоперационном периоде необходим постоянный контроль уровня гликемии по крайней мере:

- еженедельно в течение 4 недель после трансплантации;
- каждые 3 месяца в течение первого года после трансплантации;
- ежегодно после 1 года после трансплантации.

Главные поддающиеся изменению факторы риска – иммунодепрессивная терапия и масса тела. Как упомянуто выше, иммунодепрессивными средствами с высоким диабетогенным эффектом являются стероиды и ТАС. Как показано ниже, ИСТ следует назначать, учитывая анамнез пациента, возможно даже снижать дозу в раннем посттрансплантационном периоде главным образом у пациентов старше 40 лет и с отягощенным семейным анамнезом или с нарушением толерантности к глюкозе до трансплантации. Если отмена стероидов связана с ОКО, то ММФ может быть препаратом выбора в комбинации с циклоспорином или ТАС. В случае развития у пациента ПТСД при приеме ТАС может быть проведена конверсия на циклоспорин (рис. 2).

Гипергликемия после трансплантации – достаточно частый симптом как основа метаболического синдрома, связанный с ИСТ. Высокий риск развития нарушения метаболизма глюкозы у больных должен быть определен до трансплантации. Пациентам с низким риском развития ПТСД целесообразно назначение ТАС, так



American Diabetes Association (ADA) 72nd Annual Scientific Sessions, Philadelphia, Pennsylvania, June 08–12, 2012.

Рис. 2. Схема иммуносупрессивной терапии в зависимости от риска развития посттрансплантационного сахарного диабета (адаптирована)

как это улучшает кардиоваскулярный профиль и сохраняет функцию нефротрансплантата. У реципиентов с высоким риском имеются две схемы ИСТ: без стероидов с использованием ТАС или с помощью стероидов и циклоспорина. Однако доступных данных, доказывающих предпочтительность выбора назначения ИСТ как оптимальной для пациентов с высоким риском развития нарушения углеводного обмена, в настоящее время нет.

Таблица 2. Диагноз сахарного диабета и другие категории гипергликемии (ВОЗ, 1999)

СД	Концентрация глюкозы, ммоль/л (мг/дл)			
	Цельная кровь		Плазма	
	венозная	капиллярная	венозная	капиллярная
Натощак	> 6,1 (> 110)	> 6,1 (> 110)	> 7,0 (> 126)	> 7,0 (> 126)
Через 2 часа после нагрузки глюкозой или оба показателя	> 10,0 (> 180)	> 11,1 (> 200)	> 11,1 (> 200)	> 12,2 (> 220)
Нарушенная толерантность к глюкозе				
Натощак (если определяется)	< 6,1 (< 110)	< 6,1 (< 110)	< 7,0 (< 126)	< 7,0 (< 126)
Через 2 часа после нагрузки глюкозой	> 6,7 (> 120) и < 10,0 (< 180)	> 7,8 (> 140) и < 11,1 (< 200)	> 7,8 (> 140) и < 11,1 (< 200)	> 8,9 (> 160) и < 12,2 (< 220)
Нарушенная гликемия натощак				
Натощак	> 5,6 (> 100) и < 6,1 (< 110)	> 5,6 (> 100) и < 6,1 (< 110)	> 6,1 (> 110) и < 7,0 (< 126)	> 6,1 (> 110) и < 7,0 (< 126)
Через 2 часа (если определяется)	< 6,7 (< 120)	< 7,8 (< 140)	< 7,8 (< 140)	< 8,9 (< 160)

*WHO Consultation. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Report N. 99.2. - Geneva: World Health Organisation, 1999.

У пациентов после АТТП часто развивается гипертония, обусловленная избыточной массой тела и диабетом, что требует строгого контроля артериального давления (АД). Целевые цифры АД – 130/80 мм рт.ст. или менее. Эти показатели могут быть достигнуты с помощью гипотензивных препаратов и/или тщательного выбора и использования ИСТ. Необходим контроль уровня липидов в крови в связи с тем, что изменения липидограммы увеличивают риск сердечно-сосудистых осложнений, так как пациенты с ПТСД имеют широкий диапазон отклонений содержания липидов. При выраженных нарушениях следует избегать использования эверолимуса, а при высоком уровне триглицеридов и ЛПНП совместно с диетой назначать статины или фибраты. Строгий метаболический контроль необходим у большинства пациентов с ПТСД. Диета – основное лечение для снижения массы тела у тучных больных. Рекомендованная диета для пациентов с ПТСД так же, как и с СД, должна содержать: белки – 16%, жиры – 24%, углеводы – 60% [1]. Мы приводим плюсы и минусы сахароснижающей терапии (табл. 3).

Сахароснижающая терапия

Препараты сульфонилмочевины

Действие производных сульфонилмочевины основано на стимуляции β -клеток поджелудочной железы, что приводит к мобилизации и усилению выброса эндогенного инсулина. На мембране β -клеток производные сульфонилмочевины связываются со специфическими рецепторами, ассоциированными с АТФ-зависимыми калиевыми каналами. В результате этого происходит «закрытие» калиевых каналов β -клеток. Повышение концентрации ионов K^+ внутри клетки способствует деполяризации мембран, открытию потенциал-зависимых Ca^{2+} -каналов и увеличению внутриклеточного содержания ионов кальция. Это приводит к высвобождению запасов инсулина из β -клеток. Глюкозопонижающий эффект сульфонилмочевины не зависит от преобладающей концентрации глюкозы. Уровень глюкозы в плазме понижается, даже когда концентрация глюкозы ниже нормального диапазона, в результате чего развивается гипогликемия. Глибенкламид является одним из первых препаратов сульфонилмочевины с длительным периодом полураспада около 10 часов и продолжительным гипогликемическим эффектом. Последующее поколение препаратов этой группы имеет более короткий

Таблица 3. Таблетированные сахароснижающие препараты (адаптирована)

Лекарственный препарат	Механизм действия	Комментарии
Препараты сульфонилмочевины Глипизид (Glipizide) Глимепирид (Glimepiride)	Стимулируют секрецию β -клеток	Риск развития гипогликемии при сниженной функции почек, усиление гипогликемического эффекта при приеме β -блокаторов
Бигуаниды Метформин (Metformin)	Увеличивая чувствительность ткани к инсулину, угнетает глюконеогенез в печени	Тошнота, диарея, риск развития ацидоза, дискомфорт в животе, затрудненная дифференциальная диагностика с дисфункцией трансплантата
Тиазолидиндионы Росиглитазон (Rosiglitazone) Пиоглитазон (Pioglitazone)	Увеличивают чувствительность ткани к инсулину	Задержка жидкости, гепатотоксичность, могут использоваться при терминальной хронической почечной недостаточности
Глюкагоноподобный полипептид-1 (GLP-Exenatide)	Стимулирует панкреатическую секрецию инсулина β -клетками в зависимости от уровня глюкозы	Препарат метаболизируется почками и не должен использоваться при СКФ ниже 30 мл/мин. Учитывая влияние на желудочную секрецию и потерю массы тела, необходимы тщательный контроль и коррекция ИСТ
Ингибиторы дипептидилпептидазы-4 Ситаглиптин (Sitagliptin)	Селективно ингибирует фермент дипептидилпептидазу-4, улучшение глюкозозависимой секреции инсулина	Регуляция дозы, учитывая почечную дисфункцию
Ингибиторы SGLT2	Снижают концентрацию глюкозы в крови за счет независимого от инсулина снижения реабсорбции глюкозы в проксимальных почечных канальцах	Риск инфекций мочевыводящих путей

Clayton W. Jr., Jagasia S. Case Study: New-Onset Diabetes After Renal Transplantation. Clinical Diabetes. 2009;27(3):123–128.

период полураспада (например, глипизид – 2–4 часа, а глимепирид – 5–8 часов) и меньшую вероятность развития длительной гипогликемии. Сульфонилмочевина метаболизируется в печени, а ее активные метаболиты выводятся с мочой. Полураспад этих препаратов продлевается у больных с почечной недостаточностью, поэтому их не следует использовать у пациентов с СКФ ниже 30 мл/мин. Проведенные исследования у больных СД2 показали увеличение смертности у пациентов, получающих препараты сульфоанилмочевины по сравнению с метформином [40]. Так как рецепторы сульфонилмочевины присутствуют также в миокарде, возникло предположение о том, что закрытие АТФ-зависимых калиевых каналов снижает сократимость миокарда, приводя к гипоксии [41]. Это неблагоприятное воздействие менее выражено у глимепирида – препарата сульфонилмочевины третьего поколения [42].

Глиниды

Глиниды так же, как и препараты сульфонилмочевины, стимулируют синтез инсулина и способны уменьшать гипергликемию после еды, поэтому их называют прандиальными регуляторами. Глиниды имеют очень короткие периоды полураспада (1–1,5 часа). Поэтому эти препараты вводят перед каждым приемом пищи, чтобы ограничить риск гипогликемии [43]. Два препарата – репаглинид и натеглинид – в настоящее время разрешены для клинического применения у пациентов с СД2 в Европе и США и были использованы в краткосрочных исследованиях у больных с ПТСД без существенных побочных эффектов или взаимодействия с ИСП [44, 45].

Бигуаниды

Метформин является производным бигуанидов, который используется для лечения гипергликемии у пациентов с СД2 более 50 лет. Он не стимулирует секрецию инсулина β -клетками поджелудочной железы. Бигуаниды в основном угнетают глюконеогенез в печени (в том числе гликогенолиз) и повышают утилизацию глюкозы периферическими тканями. Они тормозят инактивирование инсулина и улучшают его связывание с инсулиновыми рецепторами (при этом улучшаются утилизация глюкозы и ее метаболизм) [46]. Бигуаниды не снижают уровень глюкозы в крови у здоровых людей и у больных СД2 после

ночного голодания, но существенно ограничивают его возрастание после приема пищи, не допуская при этом гипогликемии [43]. Фенформин – еще один производный бигуанидов. Однако клиническое исследование этого препарата было остановлено из-за развития фатального лактоацидоза у пациентов с почечной недостаточностью [47]. Риск развития лактоацидоза ниже у метформина по сравнению с фенформином. В большинстве случаев развитие лактоацидоза при приеме метформина описывалось, когда он сочетался с ангиотензинпревращающим ферментом или блокатором ангиотензина II рецепторов у пациентов с пониженной СКФ [48]. Метформин был предложен некоторыми исследователями в Европе как безопасный препарат для больных с низкой СКФ (30 мл/мин) под постоянным контролем [48]. Функция почечного трансплантата у реципиентов в течение первых месяцев и во время эпизодов интеркуррентных заболеваний может быть снижена. Метформин следует использовать с осторожностью у пациентов с СКФ в диапазоне 30–45 мл/мин. Применение метформина, однако, не рекомендовано для использования в США у больных с СКФ ниже 60 мл/мин (уровень креатинина менее 1,5 мг/дл). Метформин является недорогим препаратом, но способен приводить к нежелательным побочным эффектам со стороны желудочно-кишечного тракта, которые также часто встречаются при применении иммунодепрессантов, что может представлять большую проблему, особенно в сочетании с ММФ [49]. Клиницисты в целом согласны, что безопасность метформина должна быть проверена в большом контролируемом исследовании, прежде чем его использование может быть рекомендовано в качестве препарата первой линии у пациентов с ПТСД [50–52].

Глитазон

В настоящее время из этой группы применяют два лекарственных средства – пиоглитазон (актос, диаб-норм, пиоглар) и росиглитазон (авандия, роглит).

Тиазолидиндионы (глитазоны) – лекарственные препараты, в основе химической структуры которых лежит тиазолидиновое кольцо. В эту новую группу противодиабетических средств входят пиоглитазон и росиглитазон. Лекарственные средства этой группы повышают чувствительность тканей-мишеней (мышцы, жировая ткань, печень) к инсулину и понижают синтез липидов в

мышечных и жировых клетках. Тиазолидиндионы являются селективными агонистами ядерных рецепторов PPAR γ (peroxisome proliferator-activated receptor-gamma). У человека эти рецепторы находятся в основных для действия инсулина тканях-мишенях: в жировой ткани, скелетной мускулатуре и печени. Ядерные рецепторы PPAR γ регулируют транскрипцию инсулиноответственных генов, вовлеченных в контроль за продукцией, транспортом и утилизацией глюкозы. Кроме того, PPAR γ -чувствительные гены принимают участие в метаболизме жирных кислот. Для того чтобы тиазолидиндионы давали свой эффект, необходимо присутствие инсулина. Эти препараты обладают следующими свойствами: снижают инсулинорезистентность периферических тканей и печени, увеличивают расход инсулинозависимой глюкозы и уменьшают выброс глюкозы из печени; снижают средние уровни триглицеридов, увеличивают концентрацию в крови липопротеидов высокой плотности и холестерина; предотвращают гипергликемию натощак и после приема пищи, а также гликозилирование гемоглобина [53]. Троглитазон был первым препаратом, используемым в клинической практике, но был снят с рынка после 3 лет пребывания на нем из-за сообщений о нарушениях функции печени [54]. Применение росиглитазона было запрещено в Европе и ограничено в США в 2010 г. из-за подозрения в том, что он оказывает негативное влияние на сердечно-сосудистую систему [55]. Только пиоглитазон в настоящее время одобрен и в США, и в Европе. На сегодняшний день проведены лишь небольшие и неубедительные краткосрочные исследования применения этого препарата у реципиентов после пересадки органов [56]. У 10 реципиентов почечных трансплантатов с ПТСД было показано, что пиоглитазон может быть безопасным дополнением к инсулинотерапии или в комбинации с препаратами сульфонилмочевины в среднем в течение 8 месяцев [56]. Аналогичным образом 4 недели монотерапии росиглитазоном не вызвали никаких неблагоприятных последствий или взаимодействия с режимом ИСТ у 10 реципиентов после трансплантации почки с нарушением толерантности к глюкозе (НТГ) [14]. При использовании пиоглитазона также было установлено его безопасное применение в 3-месячном исследовании среди реципиентов почек с НТГ [15]. Использование глитазонов, однако, связано с задержкой жидкости, увеличением массы тела и, в редких случаях, развитием переломов костей и рака мочевого пузыря [52, 53].

Препараты, действующие на систему инкретина (инкретиномиметики)

Инкретины – это гормоны, которые секретируются некоторыми типами клеток тонкого кишечника в ответ на прием пищи и стимулируют секрецию инсулина. Выделены два гормона – глюкагоноподобный полипептид-1 (ГПП-1) и глюкозозависимый инсулиотропный полипептид [52].

К инкретиномиметикам относят две группы препаратов:

- вещества, имитирующие действие ГПП-1 – аналоги ГПП-1 (лираглутид, эксенатид, ликсисенатид);

- вещества, пролонгирующие действие эндогенного ГПП-1 вследствие блокады дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4) – фермента, разрушающего ГПП-1, – ингибиторы ДПП-4 (ситаглиптин, вилдаглиптин, саксаглиптин, линаглиптин, алоглиптин).

Большинство ДПП-4-ингибиторов (ситаглиптин, вилдаглиптин и др.) выводятся почками и, следовательно, требуют коррекции дозы в соответствии с функцией почек. ДПП-4-ингибиторы вводятся перорально и могут рассматриваться в качестве хорошего метода лечения ПТСД, потому что они не вызывают гипогликемию. После лечения ДПП-4-ингибиторами β -клетки реагируют на инкретиновый сигнал только при гипергликемии, а не при нормо- или гипогликемии. Эпизодов гипогликемии не наблюдается, если ингибиторы ДПП-4 не принимали совместно с препаратами сульфонилмочевины или инсулином. ДПП-4-ингибиторы не вызывают увеличения массы тела и не влияют на метаболизм ИСП [57]. Доказана безопасность использования ситаглиптина и вилдаглиптина в краткосрочных исследованиях у больных с ПТСД или НТГ после трансплантации почек [52, 58, 59]. Прием в течение 4 недель ситаглиптина пациентами с ПТСД показал улучшение углеводного обмена и снижение постпрандиальной гликемии [60]. Проведенное двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное исследование у больных с ПТСД показало, что по сравнению с плацебо лечение вилдаглиптином через 3 месяца вызвало снижение уровня гликемии в среднем на 4 ммоль/л через 2 часа после нагрузки глюкозой при проведении глюкозотолерантного теста и снижение уровня HbA $_{1c}$ с 6,5 до 5,5% [58].

ГПП-1 улучшает функцию β -клеток, усиливает глюкозозависимую секрецию инсулина,

подавляет неадекватно повышенную секрецию глюкагона и замедляет опорожнение желудка после попадания их (ГПП-1) в общий кровоток из кишечника. В настоящее время в клинической практике используют: экзенатид, лираглутид и ликсисенатид. Агонисты ГПП-1 вызывают более сильный эффект, чем ингибиторы ДПП-4, а также более выраженную задержку опорожнения желудка, потерю массы тела и тошноту у многих пациентов. Наблюдаемое снижение массы тела, скорее всего, зависит от влияния этих препаратов на опорожнение желудка и в качестве побочного эффекта – на возникновение тошноты. Эти препараты потенциально опасны для пациентов с низкой СКФ вследствие наступления острой тошноты, рвоты и диареи, которые могут привести к гиповолемии и острой почечной недостаточности [61, 62]. Они не должны использоваться при СКФ ниже 30 мл/мин и не были исследованы при ПТСД.

Пероральные ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа

Канаглифлозин и дапаглифлозин – первые представители нового класса сахароснижающих препаратов: пероральных ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (SGLT2), недавно разрешенных к применению в США и Европе. Ингибиторы SGLT2 снижают концентрацию глюкозы в крови за счет независимого от инсулина уменьшения реабсорбции глюкозы в проксимальных почечных канальцах, т.е. стимуляции ее выведения с мочой.

Ингибиторы SGLT2 понижают уровень гликемии, вызывая почечную экскрецию глюкозы, а в долгосрочной перспективе приводят к снижению массы тела за счет потери калорий. Глюкоза свободно фильтруется в клубочках, где в среднем 180 г глюкозы отфильтровывается в плазме каждые 24 часа [39]. Глюкозурия развивается в случае, когда скорость поступления глюкозы в нефрон выше 260–350 мг/мин/1,73 м². Деяносно процентов глюкозы реабсорбируются в начальной части проксимального канальца (S1-сегмент). Основным натрий-зависимым переносчиком глюкозы, ответственным за ее реабсорбцию в S1-сегменте, является SGLT2-белок [48]. При нормогликемии человек с массой тела 70 кг производит около 180 г глюкозы в сутки из эндогенных источников и имеет ежедневное потребление глюкозы из экзогенных источников, составляющее примерно 180 г в день. На канальцевую реабсорбцию глюкозы

приходится около 50% от общего дневного оборота глюкозы. Дапаглифлозин, канаглифлозин и эмпаглифлозин являются ингибиторами SGLT2, которые в настоящее время используют в клинической практике. Эти соединения способствуют частичной реабсорбции глюкозы, приводя к суточной экскреции 70 г глюкозы (что соответствует 280 ккал) и умеренному осмотическому диурезу в объеме 200–300 мл в день. При этом отмечаются уменьшение гипергликемии, потеря массы тела на 2–5 кг и небольшое снижение АД. Стойкий эффект нормализации содержания глюкозы в крови и потери массы тела был показан при СД2 с приемом указанных препаратов в течение 2 лет [63]. Применение SGLT2 у больных с ПТСД еще не было исследовано. Реабсорбция глюкозы зависит от уровня гликемии и СКФ, следовательно, ее скорость будет низкой у пациентов со сниженной СКФ. Поэтому эффективность SGLT2 у реципиентов почечного трансплантата может быть поставлена под сомнение. Кроме того, прием канаглифлозина у больных с почечной недостаточностью сопровождается уменьшением СКФ на 4–6 мл/мин, возможно, вследствие развития гиповолемии [64]. Использование дапаглифлозина при СД2 и СКФ, равной 30–60 мл/мин, не вызывало улучшения HbA1c по сравнению с плацебо в течение 24 недель [65]. Другим препятствием к использованию SGLT2 для лечения ПТСД является склонность этих препаратов вызывать грибковую генитальную инфекцию [63, 64] и инфекцию нижних мочевыводящих путей [63]. Прежде чем эти препараты могут быть рекомендованы после трансплантации почки, должны быть проведены многоцентровые исследования, направленные на оценку эффективности и безопасности SGLT2 [52].

Инсулин

Инсулин является последним способом лечения ПТСД, когда резерв β-клеток сильно истощен и пероральные сахароснижающие препараты (ПССП) не работают. Инсулин является также методом выбора в течение первого месяца после трансплантации, так как ни один из ПССП не обеспечивает адекватный контроль уровня глюкозы в этой клинической ситуации. В последующем при использовании ПССП назначение инсулинотерапии требуется, если при приеме ПССП содержание HbA1c превышает 7%, в то же время перевод на таблетированные сахароснижающие препараты возможен, если доза инсулина для

поддержания нормогликемического контроля составляет менее 20 единиц в сутки [66].

Потенциальный алгоритм лечения ПТСД зависит от ИСТ и СКФ, при этом недостаточное знание безопасности препаратов в настоящее время ограничивает применение ряда сахароснижающих средств, которые могут быть использованы для лечения ПТСД (табл. 3, 4). При лечении гипергликемии в раннем посттрансплантационном периоде препаратом выбора все еще остается инсулин. Выбор режима инсулинотерапии определяется индивидуальной инсулинопотребностью. Если есть возможность, пациент должен быть переведен на таблетированные препараты

через 1–2 месяца после операции, когда дозы иммунодепрессантов снижаются [50, 66, 67]. С осторожностью следует использовать метформин. Глиниды (репаглинид или натеглинид) и некоторые ингибиторы ДПП-4 (ситаглиптин или вилдаглиптин) были зарегистрированы в качестве безопасной и эффективной терапии [44, 45, 58, 59]. Несмотря на отсутствие крупномасштабных исследований, назначение ингибиторов ДПП-4 остается предпочтительным после трансплантации почки отчасти потому, что эти препараты не вызывают гипогликемии и не оказывают влияния на прибавку массы тела. Препараты сульфонилмочевины третьего поколения (глимеперид)

Таблица 4. Принципы назначения сахароснижающих препаратов в зависимости от скорости клубочковой фильтрации (адаптирована)

Сахароснижающие препараты				
Инсулин			Коррекция дозы	
Лираглатид				
Эксенатид		Коррекция дозы		
Ситаглиптин		Коррекция дозы	Коррекция дозы	Коррекция дозы
Линаглиптин				
Саксаглиптин		Коррекция дозы	Коррекция дозы	
Вилдаглиптин				
Глитазон				
Миглитол				
Аскарбоза				
Репаглинид				
Глимеперид			Коррекция дозы	— — — — —
Гликлацид			Коррекция дозы	— — — — —
Метформин				
СКФ	> 60	> 30 < 60	< 30	Гемодиализ

Scherntaner G., Avogaro A., Scherntaner G.H. Glycemic targets and antidiabetic drug treatment in patients with chronic kidney disease (stages 3–5). *Hot Topics Diabetes*. 2013;1:13–24.

Scherntaner G., Ritz E., Scherntaner G.H. Strict glycaemic control in diabetic patients with CKD or ESRD: beneficial or deadly? *Nephrology, Dialysis, Transplantation*. 2010;25(7):2044–2047.

Примечание: стрелки – пределы ПССП в зависимости от показателей СКФ

используют в качестве альтернативного варианта терапевтического лечения [43], хотя этот препарат следует рассматривать как средство второй линии терапии, по крайней мере, у реципиентов после трансплантации почки, и с осторожностью применяют при наличии центральных или периферических атеросклеротических заболеваний.

Нарушение углеводного обмена и развитие ПТСТД могут приводить к преждевременной смерти реципиентов после трансплантации почки. В связи с этим необходимы частый контроль уров-

ня гликемии, а также индивидуальный подбор ИСТ для каждого пациента в зависимости от его особенностей. В настоящее время расширяется спектр фармакологических препаратов, которые могут быть использованы у реципиентов после трансплантации, однако коррекция гипергликемии с назначением таблетированных сахароснижающих препаратов возможна с учетом функции нефротрансплантата и влияния на фармакокинетику ИСТ.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов
The authors state there are no conflicts of interest to declare**

Литература

1. Хубутия М.Ш., Ржевская О.Н., Лазарева К.Е. Нарушение метаболизма глюкозы после трансплантации органов. Трансплантология 2009.(2):9–14.
2. 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):SS3–SS24. PMID:12775942 DOI:10.1097/01.TP.0000069952.49242.3E
3. Wilkinson A., Davidson J., Dotta F., et al. Guidelines for the treatment and management of new-onset diabetes after transplantation. Clin. Transplant. 2005;19(3):291–298. PMID:15877787 DOI:10.1111/j.1399-0012.2005.00359.x
4. Sharif A., Hecking M., de Vries AP., et al. Proceedings from an international consensus meeting on posttransplantation diabetes mellitus: recommendations and future directions. Am. J. Transplant. 2014;14(9):1992–2000. PMID:25307034 DOI:10.1111/ajt.12850
5. Cosio F.G., Kudva Y., van der Velde M., et al. New onset hyperglycemia and diabetes are associated with increased cardiovascular risk after kidney transplantation. Kidney Int. 2005;67(6):2415–2421. PMID:15882287 DOI:10.1111/j.1523-1755.2005.00349.x
6. Hecking M., Kainz A., Werzowa J., et al. Glucose metabolism after renal transplantation. Diabetes Care. 2013;36(9):2763–2771. PMID:23656979 DOI:10.2337/dc12-2441
7. 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):1506–1514. PMID:17359512 DOI:10.1111/j.1600-6143.2007.01749.x
8. Chakker A.H.A., Weil E.J., Pham P.T., et al. Can new-onset diabetes after kidney transplant be prevented? Diabetes Care. 2013;36(10):1406–1412. PMID:24065856
9. Hornum M., Jørgensen K.A., Hansen J.M., et al. New-onset diabetes mellitus after kidney transplantation in Denmark. Clin. J. Am. Soc. Nephrol. 2010;5(4):709–716. PMID:20167685 DOI:10.2215/CJN.05360709
10. Voytovich M.H., Simonsen C., Jenssen T., et al. Short-term treatment with rosiglitazone improves glucose tolerance, insulin sensitivity and endothelial function in renal transplant recipients. Nephrol. Dial. Transplant. 2005;20(2):413–418. PMID:15615809, DOI:10.1093/ndt/gfh641
11. Werzowa J., Hecking M., Haidinger M., et al. Vildagliptin and pioglitazone in patients with impaired glucose tolerance after kidney transplantation: a randomized, placebocontrolled clinical trial. Transplantation. 2013;95(3):456–462. PMID:23380864 DOI:10.1097/TP.0b013e318276a20e
12. Delaunay F., Khan A., Cintra A., et al. Pancreatic beta cells are important targets for the diabetogenic effects of glucocorticoids. J. Clin. Invest. 1997;100(8):2094–2098. PMID:9329975 DOI:10.1172/JCI119743
13. Andrews R.C., Walker B.R. Glucocorticoids and insulin resistance: old hormones, new targets. Clin. Sci. (Lond.). 1999;96(5):513–523. PMID:10209084
14. Hjelmestaeth J., Hagen L.T., Asberg A., et al. The impact of short-term ciclosporin A treatment on insulin secretion and insulin sensitivity in man. Nephrol. Dial. Transplant. 2007;22(6):1743–1749. PMID:17299003 DOI:10.1093/ndt/gfl820
15. Gunnarsson R., Lundgren G., Magnusson G., et al. Steroid diabetes-A sign of overtreatment with steroids in the renal graft recipient? Scand. J. Urol. Nephrol. Suppl. 1980;54:135–138. PMID:7013032
16. Hjelmestaeth J., Hartmann A., Kofstad J., et al. Glucose intolerance after renal transplantation depends upon prednisolone dose and recipient age. Transplantation. 1997;64(7):979–983. PMID:9381545
17. Yang W.C., Chen Y.S., Hsieh W.C., et al. Post-transplant Diabetes Mellitus in Renal Transplant Recipients – Experience in Buddhist Tzu Chi General Hospital. Tzu. Chi. Med. J. 2006;18(3):185–191.
18. Sumrani N.B., Delaney V., Ding Z.K., et al. Diabetes mellitus after renal transplantation in the cyclosporin era: an analysis of risk factors. Transplantation. 1991;51(2):343–347. PMID:1994525

19. Boudreaux J.P., McHugh L., Canafax D.M., et al. The impact of cyclosporine and combination immunosuppression on the incidence of posttransplant diabetes in renal allograft recipients. *Transplantation*. 1987;44(3):376–381. PMID:3307061
20. Von Kiparski A., Fred D., Uhlschmid G., et al. Post-transplant diabetes mellitus in renal allograft recipients: A matched-pair control study. *Nephrol. Dial. Transplant*. 1990;5(3):220–225. PMID:2113651
21. Wahlstrom H.E., Akimoto R., Endres D., et al. Recovery and hypersecretion of insulin and reversal of insulin resistance after withdrawal of shortterm cyclosporine treatment. *Transplantation*. 1992;53(6):1190–1195. PMID:1604471
22. Gillison S.L., Bartlett S.T., Curry D.L. Inhibition by cyclosporine of insulin secretion – a beta cell-specific alteration of islet tissue function. *Transplantation*. 1991;52(5):890–895. PMID:1683035
23. Cosio F.G., Hickson L.J., Griffin M.D., et al. Patient survival and cardiovascular risk after kidney transplantation: the challenge of diabetes. *Am. J. Transplant*. 2008;8(3):593–599. PMID:18294155 DOI:10.1111/j.1600-6143.2007.02101.x
24. Hricik D.E., Bartucci M.R., Moir E.J., et al. Effects of steroid withdrawal on posttransplant diabetes mellitus in cyclosporine-treated renal transplant recipients. *Transplantation*. 1991;51(2):374–377. PMID:1994531
25. Cosio F.G., Pesavento T.E., Kim S., et al. Patient survival after renal transplantation: IV. Impact of post-transplant diabetes. *Kidney Int*. 2002;62(4):1440–1446. PMID:12234317 DOI:10.1111/j.1523-1755.2002.kid582.x
26. Revanur V.K., Jardine A.G., Kingsmore D.B., et al. Influence of diabetes mellitus on patients and graft survival in recipients of kidney transplantation. *Clin. Transplant*. 2001;15(2):89–94. PMID:11264633
27. Thomas M.C., Mathew P.H., Russ G.R., et al. Early perioperative glycemic control and allograft rejection in patients with diabetes mellitus: a pilot study. *Transplantation*. 2001;72(7):1321–1324. PMID:11602863
28. Klahr S., Levey A.S., Beck G.J., et al. The effects of dietary protein restriction and blood-pressure control on the progression of chronic renal disease. Modification of diet in renal disease study group. *N. Engl. J. Med*. 1994;330(13):877–884. PMID:8114857 DOI:10.1056/NEJM199403313301301
29. Noble N.A., Border W.A. Angiotensin II in renal fibrosis. Should TGF-beta rather than blood pressure be the therapeutic target? *Semin Nephrol*. 1997;17(5):455–466. PMID:9316214
30. Sumrani N.B., Delaney V., Ding Z., et al. Diabetes mellitus after renal transplantation in the cyclosporine era : an analysis of risk factors. *Transplantation*. 1991;51(2):343–347. PMID:1994525
31. Miles A.M., Sumrani N., Horowitz R., et al. Diabetes mellitus after renal transplantation. *Transplantation*. 1998;65(3):380–384. PMID:9484755
32. Lanerolle R.D., de Abrew K., Fernando D.J., Sheriff M.H. Post-renal transplant diabetes in Sri Lanka. *Transplant. Proc*. 1996;28(10):1945–1947. PMID:8658956
33. Vesco L., Busson M., Bedrossian J., et al. Diabetes mellitus after renal transplantation. *Transplantation*. 1996;61(10):1475–1478. PMID:8633374
34. Raine A.E.G. Cardiovascular complications after renal transplantation. In: ed. Morris P.J. *Kidney Transplantation: Principles and Practice*. Philadelphia, PA, Saunders, 1988: 575–601.
35. Schneider D.J., Nordt T.K., Sobel B.E. Attenuated fibrinolysis and accelerated atherogenesis in type II diabetic patients. *Diabetes*. 1993;42(1):1–7. PMID:8420806
36. Gruessner R.W. Tacrolimus in pancreas transplantation: A multi-center analysis. Tacrolimus Pancreas Study Group. *Clin. Transplant*. 1997;11(4):299–312. PMID:16298658 DOI:10.1016/j.transproceed.2005.09.020
37. Von Kiparsky A., Frei D., Uhlschmid G., et al. Post-transplant diabetes mellitus in renal allograft recipients: a matched pair control study. *Nephrol. Dial. Transplant*. 1990;5(3):220–225. PMID:2113651
38. Chiu M.Y., Sprague S.M., Bruce D.S., et al. Analysis of fracture prevalence in kidney pancreas allograft recipients. *J. Am. Soc. Nephrol*. 1998;9(4):677–683. PMID:9555671
39. Marchetti P. Strategies for risk reduction and management of post-transplant diabetes mellitus. *Transplant. Proc*. 2001;33(5A Suppl):S27–31. PMID:11498202
40. Roumie C.L., Hung A.M., Greevy R.A., et al. Comparative effectiveness of sulfonylurea and metformin monotherapy on cardiovascular events in type 2 diabetes mellitus: a cohort study. *Ann. Intern. Med*. 2012;157(9):601–610. PMID:2312885
41. Thule P.M., Umpierrez G. Sulfonylureas: a new look at old therapy. *Curr. Diab. Rep*. 2014;14(4):473. PMID:24563333 DOI:10.1007/s11892-014-0473-5
42. Mocanu M.M., Maddock H.L., Baxter G.F., et al. Glimepiride, a novel sulfonylurea, does not abolish myocardial protection afforded by either ischemic preconditioning or diazoxide. *Circulation*. 2001;103(25):3111–3116. PMID:11425777
43. Inzucchi S.E. Oral antihyperglycemic therapy for type 2 diabetes: scientific review. *JAMA*. 2002;287(3):360–372. PMID:11790216
44. Turk T., Pietruck F., Dolff S., et al. Repaglinide in the management of new-onset diabetes mellitus after renal transplantation. *Am. J. Transplant*. 2006;6(4):842–846. PMID:16539642 DOI:10.1111/j.1600-6143.2006.01250.x
45. Voytovich M.H., Haukureid C., Hjelmessaeth J., et al. Nateglinide improves postprandial hyperglycemia and insulin secretion in renal transplant recipients. *Clin. Transplant*. 2007;21(2):246–251. PMID:17425753 DOI:10.1111/j.1399-0012.2006.00634.x
46. Cusi K., Consoli A., DeFronzo R.A. Metabolic effects of metformin on glucose and lactate metabolism in noninsulin-dependent diabetes mellitus. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 1996;81(11):4059–4067. PMID:8923861 DOI:10.1210/jcem.81.11.8923861
47. Kolata G.B. The phenformin ban: is the drug an imminent hazard? *Science*. 1979;203(4385):1094–1096. PMID:424735
48. Shaw J.S., Wilmoth R.L., Kilpatrick E.S. Establishing pragmatic estimated GFR thresholds to guide metformin prescribing. *Diabet. Med*. 2007;24(10):1160–1163. PMID:17672860 DOI:10.1111/j.1464-5491.2007.02221.x
49. Kurian B., Joshi, R., Helmuth A. Effectiveness and long-term safety of thiazolidinediones and metformin in renal transplant recipients. *Endocr Pract*. 2008;14(8):979–984. PMID:19095596, DOI:10.4158/EP.14.8.979
50. Hecking M., Werzowa J., Haidinger M., et al. Novel views on new-onset diabetes after transplantation: development, prevention and treatment. *Nephrol. Dial. Transplant*. 2013;28(3):550–566. PMID:23328712 DOI:10.1093/ndt/gfs583
51. Sharif A. Should metformin be our antiglycemic agent of choice post-transplantation? *Am. J. Transplant*. 2011;11(7):1376–1381. PMID:21564529 DOI:10.1111/j.1600-6143.2011.03550.x
52. Jenssen T., Hartmann A. Emerging treatments for post-transplantation diabetes mellitus. *Nat. Rev. Nephrol*. 2015;11(8):465–477. PMID:25917553 DOI:10.1038/nrneph.2015.59

53. Bajaj M., Suraamornkul S., Pratipanawatr T., et al. Pioglitazone reduces hepatic fat content and augments splanchnic glucose uptake in patients with type 2 diabetes. *Diabetes*. 2003;52(6):1364–1370. PMID:12765945
54. Watkins P.B. Idiosyncratic liver injury: challenges and approaches. *Toxicol. Pathol.* 2005;33(1):1–5. PMID:15805049 DOI:10.1080/01926230590888306
55. Nissen S.E., Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N. Engl. J. Med.* 2007;356(24):2457–2471. PMID:17517853 DOI:10.1056/NEJMoa072761
56. Luther P., Baldwin D.Jr. Pioglitazone in the management of diabetes mellitus after transplantation. *Am. J. Transplant.* 2004;49(12):2135–2138. PMID:15575920 DOI:10.1111/j.1600-6143.2004.00613.x
57. Drucker D.J., Nauck M.A. The incretin system: glucagon-like peptide 1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase 4 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet*. 2006;368(9548):1696–1705. PMID:17098089 DOI:10.1016/S0140-6736(06)69705-5
58. 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. *Am. J. Transplant.* 2014;14(1):115–123. PMID:24279801
59. Lane J.T., Odegaard D.E., Haire C.E., et al. Sitagliptin therapy in kidney transplant recipients with new-onset diabetes after transplantation. *Transplantation*. 2011;92(10):e56–e57. PMID:22067216 DOI:10.1097/TP.0b013e3182347ea4
60. Strom Halden T.A., Asberg A., Vik K., et al. Short-term efficacy and safety of sitagliptin treatment in long-term stable renal recipients with new-onset diabetes after transplantation. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2014;29(4):926–933. PMID:24452849 DOI:10.1093/ndt/gft536
61. Kaakeh Y., Kanjee S., Boone K., Sutton J. Liraglutide-induced acute kidney injury. *Pharmacotherapy*. 2012;32(1):e7–e11. PMID:22392833 DOI:10.1002/PHAR.1014
62. Weise W.J., Sivanandy M.S., Block C.A., Comi R.J. Exenatide-associated ischemic renal failure. *Diabetes Care*. 2009;32(2):e22–e23. PMID:19171732 DOI:10.2337/dc08-1309
63. Nauck M.A., Del Prato S., Durán-García S. et al. Durability of glycaemic efficacy over 2 years with dapagliflozin versus glipizide as add-on therapies in patients whose type 2 diabetes mellitus is inadequately controlled with metformin. *Diabetes Obes. Metab.* 2014;16(11):1111–1120. PMID:24919526 DOI:10.1111/dom.12327
64. Yale J.F. Bakris G., Cariou B., et al. Efficacy and safety of canagliflozin over 52 weeks in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease. *Diabetes Obes. Metab.* 2014;16(10):1016–1027. PMID:24965700 DOI:10.1111/dom.12348
65. Kohan D.E., Fioretto P., Tang W., List J.F. Long-term study of patients with type 2 diabetes and moderate renal impairment shows that dapagliflozin reduces weight and blood pressure but does not improve glycemic control. *Kidney Int.* 2014;85(4):962–971. PMID:24067431 DOI:10.1038/ki.2013.356
66. Hornum M., Lindahl J.P., von Zur-Mühlen B., et al. Diagnosis, management and treatment of glucometabolic disorders emerging after kidney transplantation: a position statement from the Nordic Transplantation Societies. *Transpl. Int.* 2013;26(11):1049–1060. PMID:23634804 DOI:10.1111/tri.12112
67. Yates C. J., Fourlanos S., Hjelmestaeth J., et al. New-onset diabetes after kidney transplantation-changes and challenges. *Am. J. Transplant.* 2012;12(4):820–828. PMID:22123607 DOI:10.1111/j.1600-6143.2011.03855.x

References

1. Khubutiya M.Sh., Rzhetskaya O.N., Lazareva K.E. Impaired glucose metabolism after organ transplantation. *Transplantologiya*. 2009;(2):9–14. (In Russian).
2. 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):SS3–SS24. PMID:12775942 DOI:10.1097/01.TP.0000069952.49242.3E
3. Wilkinson A., Davidson J., Dotta F., et al. Guidelines for the treatment and management of new-onset diabetes after transplantation. *Clin Transplant.* 2005;19(3):291–298. PMID:15877787 DOI:10.1111/j.1399-0012.2005.00359.x
4. Sharif A. Hecking M., de Vries AP., et al. Proceedings from an international consensus meeting on posttransplantation diabetes mellitus: recommendations and future directions. *Am J Transplant.* 2014;14(9):1992–2000. PMID:25307034 DOI:10.1111/ajt.12850
5. Cosio F.G., Kudva Y., van der Velde M., et al. New onset hyperglycemia and diabetes are associated with increased cardiovascular risk after kidney transplantation. *Kidney Int.* 2005;67(6):2415–2421. PMID:15882287 DOI:10.1111/j.1523-1755.2005.00349.x
6. Hecking M., Kainz A., Werzowa J., et al. Glucose metabolism after renal transplantation. *Diabetes Care*. 2013;36(9):2763–2771. PMID:23656979 DOI:10.2337/dc12-2441
7. 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):1506–1514. PMID:17359512, DOI:10.1111/j.1600-

6143.2007.01749.x

8. Chakkeria H.A., Weil E.J., Pham P.T., et al. Can new-onset diabetes after kidney transplant be prevented? *Diabetes Care*. 2013;36(10):1406–1412. PMID:24065856

9. Hornum M., Jørgensen K.A., Hansen J.M., et al. New-onset diabetes mellitus after kidney transplantation in Denmark. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5(4):709–716. PMID:20167685 DOI:10.2215/CJN.05360709

10. Voytovich M.H., Simonsen C., Jenssen T., et al. Short-term treatment with rosiglitazone improves glucose tolerance, insulin sensitivity and endothelial function in renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant*. 2005;20(2):413–418. PMID:15615809 DOI:10.1093/ndt/gfh641

11. Werzowa J., Hecking M., Haidinger M., et al. Vildagliptin and pioglitazone in patients with impaired glucose tolerance after kidney transplantation: a randomized, placebocontrolled clinical trial. *Transplantation*. 2013;95(3):456–462. PMID:23380864 DOI:10.1097/TP.0b013e318276a20e

12. Delaunay F., Khan A., Cintra A., et al. Pancreatic beta cells are important targets for the diabetogenic effects of glucocorticoids. *J Clin Invest*. 1997;100(8):2094–2098. PMID:9329975 DOI:10.1172/JCI119743

13. Andrews R.C., Walker B.R. Glucocorticoids and insulin resistance: old hormones, new targets. *Clin Sci (Lond.)*. 1999;96(5):513–523. PMID:10209084

14. Hjelmsaeth J., Hagen L.T., Asberg A., et al. The impact of short-term cyclosporin A treatment on insulin secretion and insulin sensitivity in man. *Nephrol Dial Transplant*. 2007;22(6):1743–1749. PMID:17299003 DOI:10.1093/ndt/gfl820

15. Gunnarsson R., Lundgren G., Magnusson G., et al. Steroid diabetes—A sign of overtreatment with steroids in the renal graft recipient? *Scand J Urol Nephrol Suppl*. 1980;54:135–138. PMID:7013032

16. Hjelmsaeth J., Hartmann A., Kofstad J., et al. Glucose intolerance after renal transplantation depends upon prednisolone dose and recipient age. *Transplantation*. 1997;64(7):979–983. PMID:9381545

17. Yang W.C., Chen Y.S., Hsieh W.C., et al. Post-transplant Diabetes Mellitus in Renal Transplant Recipients – Experience in Buddhist Tzu Chi General Hospital. *Tzu Chi Med J*. 2006;18(3):185–191.

18. Sumrani N.B., Delaney V., Ding Z.K., et al. Diabetes mellitus after renal transplantation in the cyclosporin era: an

analysis of risk factors. *Transplantation*. 1991;51(2):343–347. PMID:1994525

19. Boudreaux J.P., McHugh L., Canafax D.M., et al. The impact of cyclosporine and combination immunosuppression on the incidence of posttransplant diabetes in renal allograft recipients. *Transplantation*. 1987;44(3):376–381. PMID:3307061

20. Von Kiparski A., Fred D., Uhlschmid G., et al. Post-transplant diabetes mellitus in renal allograft recipients: A matched-pair control study. *Nephrol Dial Transplant*. 1990;5(3):220–225. PMID:2113651

21. Wahlstrom H.E., Akimoto R., Endres D., et al. Recovery and hypersecretion of insulin and reversal of insulin resistance after withdrawal of short-term cyclosporine treatment. *Transplantation*. 1992;53(6):1190–1195. PMID:1604471

22. Gillison S.L., Bartlett S.T., Curry D.L. Inhibition by cyclosporine of insulin secretion – a beta cell-specific alteration of islet tissue function. *Transplantation*. 1991;52(5):890–895. PMID:1683035

23. Cosio F.G., Hickson L.J., Griffin M.D., et al. Patient survival and cardiovascular risk after kidney transplantation: the challenge of diabetes. *Am J Transplant*. 2008;8(3):593–599. PMID:18294155 DOI:10.1111/j.1600-6143.2007.02101.x

24. Hricik D.E., Bartucci M.R., Moir E.J., et al. Effects of steroid withdrawal on posttransplant diabetes mellitus in cyclosporine-treated renal transplant recipients. *Transplantation*. 1991;51(2):374–377. PMID:1994531

25. Cosio F.G., Pesavento T.E., Kim S., et al. Patient survival after renal transplantation: IV. Impact of post-transplant diabetes. *Kidney Int*. 2002;62(4):1440–1446. PMID:12234317 DOI:10.1111/j.1523-1755.2002.kid582.x

26. Revanur V.K., Jardine A.G., Kingsmore D.B., et al. Influence of diabetes mellitus on patients and graft survival in recipients of kidney transplantation. *Clin Transplant*. 2001;15(2):89–94. PMID:11264633

27. Thomas M.C., Mathew P.H., Russ G.R., et al. Early perioperative glycemic control and allograft rejection in patients with diabetes mellitus: a pilot study. *Transplantation*. 2001;72(7):1321–1324. PMID:11602863

28. Klahr S., Levey A.S., Beck G.J., et al. The effects of dietary protein restriction and blood-pressure control on the progression of chronic renal disease. Modification of diet in renal disease study group. *N Engl J Med*. 1994;330(13):877–884. PMID:8114857 DOI:10.1056/

NEJM199403313301301

29. Noble N.A., Border W.A. Angiotensin II in renal fibrosis. Should TGF-beta rather than blood pressure be the therapeutic target? *Semin Nephrol*. 1997;17(5):455–466. PMID:9316214

30. Sumrani N.B., Delaney V., Ding Z., et al. Diabetes mellitus after renal transplantation in the cyclosporine era: an analysis of risk factors. *Transplantation*. 1991;51(2):343–347. PMID:1994525

31. Miles A.M., Sumrani N., Horowitz R., et al. Diabetes mellitus after renal transplantation. *Transplantation*. 1998;65(3):380–384. PMID:9484755

32. Lanerolle R.D., de Abrew K., Fernando D.J., Sheriff M.H. Post-renal transplant diabetes in Sri Lanka. *Transplant Proc*. 1996;28(10):1945–1947. PMID:8658956

33. Vesco L., Busson M., Bedrossian J., et al. Diabetes mellitus after renal transplantation. *Transplantation*. 1996;61(10):1475–1478. PMID:8633374

34. Raine A.E.G. Cardiovascular complications after renal transplantation. In: ed. Morris P.J. *Kidney Transplantation: Principles and Practice*. Philadelphia, PA: Saunders, 1988. 575–601.

35. Schneider D.J., Nordt T.K., Sobel B.E. Attenuated fibrinolysis and accelerated atherogenesis in type II diabetic patients. *Diabetes*. 1993;42(1):1–7. PMID:8420806

36. Gruessner R.W. Tacrolimus in pancreas transplantation: A multi-center analysis. Tacrolimus Pancreas Study Group. *Clin Transplant*. 1997;11(4):299–312. PMID:16298658 DOI:10.1016/j.transproceed.2005.09.020

37. Von Kiparsky A., Frei D., Uhlschmid G., et al. Post-transplant diabetes mellitus in renal allograft recipients: a matched pair control study. *Nephrol Dial Transplant*. 1990;5(3):220–225. PMID:2113651

38. Chiu M.Y., Sprague S.M., Bruce D.S., et al. Analysis of fracture prevalence in kidney pancreas allograft recipients. *J Am Soc Nephrol*. 1998;9(4):677–683. PMID:9555671

39. Marchetti P. Strategies for risk reduction and management of post-transplant diabetes mellitus. *Transplant Proc*. 2001;33(5A Suppl):S27–31. PMID:11498202

40. Roumie C.L., Hung A.M., Greevy R.A., et al. Comparative effectiveness of sulfonylurea and metformin monotherapy on cardiovascular events in type 2 diabetes mellitus: a cohort study. *Ann Intern Med*. 2012;157(9):601–610. PMID:2312885

41. Thule P.M., Umpierrez G. Sulfonylureas: a new look at old therapy. *Curr*

Diab Rep. 2014;14(4):473. PMID:24563333 DOI:10.1007/s11892-014-0473-5

42. Mocanu M.M., Maddock H.L., Baxter G.F., et al. Glimepiride, a novel sulfonylurea, does not abolish myocardial protection afforded by either ischemic preconditioning or diazoxide. *Circulation.* 2001;103(25):3111–3116. PMID:11425777

43. Inzucchi S.E. Oral antihyperglycemic therapy for type 2 diabetes: scientific review. *JAMA.* 2002;287(3):360–372. PMID:11790216

44. Turk T., Pietruck F., Dolf S., et al. Repaglinide in the management of new-onset diabetes mellitus after renal transplantation. *Am J Transplant.* 2006;6(4):842–846. PMID:16539642 DOI:10.1111/j.1600-6143.2006.01250.x

45. Voytovich M.H., Haukerei C., Hjelmsaeth J., et al. Nateglinide improves postprandial hyperglycemia and insulin secretion in renal transplant recipients. *Clin Transplant.* 2007;21(2):246–251. PMID:17425753 DOI:10.1111/j.1399-0012.2006.00634.x

46. Cusi K., Consoli A., DeFronzo R.A. Metabolic effects of metformin on glucose and lactate metabolism in noninsulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81(11):4059–4067. PMID:8923861 DOI:10.1210/jcem.81.11.8923861

47. Kolata G.B. The phenformin ban: is the drug an imminent hazard? *Science.* 1979;203(4385):1094–1096. PMID:424735

48. Shaw J. S., Wilmot R.L., Kilpatrick E.S. Establishing pragmatic estimated GFR thresholds to guide metformin prescribing. *Diabet Med.* 2007;24(10):1160–1163. PMID:17672860 DOI:10.1111/j.1464-5491.2007.02221.x

49. Kurian B., Joshi, R., Helmuth A. Effectiveness and long-term safety of thiazolidinediones and metformin in renal transplant recipients. *Endocr Pract.* 2008;14(8):979–984. PMID:19095596 DOI:10.4158/EP.14.8.979

50. Hecking M., Werzowa J., Haidinger M., et al. Novel views on new-onset diabetes after transplantation: development, prevention and treatment. *Nephrol Dial Transplant.* 2013;28(3):550–566. PMID:23328712 DOI:10.1093/ndt/gfs583

51. Sharif A. Should metformin be our antiglycemic agent of choice post-transplantation? *Am J Transplant.* 2011;11(7):1376–1381. PMID:21564529 DOI:10.1111/j.1600-6143.2011.03550.x

52. Jenssen T., Hartmann A. Emerging treatments for post-transplantation diabetes mellitus. *Nat Rev Nephrol.* 2015;11(8):465–477. PMID:25917553 DOI:10.1038/nrneph.2015.59

53. Bajaj M., Suraamornkul S., Pratipanawatr T., et al. Pioglitazone reduces hepatic fat content and augments splanchnic glucose uptake in patients with type 2 diabetes. *Diabetes.* 2003;52(6):1364–1370. PMID:12765945

54. Watkins P.B. Idiosyncratic liver injury: challenges and approaches. *Toxicol Pathol.* 2005;33(1):1–5. PMID:15805049 DOI:10.1080/01926230590888306

55. Nissen S.E., Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med.* 2007;356(24):2457–2471. PMID:17517853 DOI:10.1056/NEJMoa072761

56. Luther P., Baldwin D.Jr. Pioglitazone in the management of diabetes mellitus after transplantation. *Am J Transplant.* 2004;49(12):2135–2138. PMID:15575920 DOI:10.1111/j.1600-6143.2004.00613.x

57. Drucker D.J., Nauck M.A. The incretin system: glucagon-like peptide 1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase 4 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet.* 2006;368(9548):1696–1705. PMID:17098089 DOI:10.1016/S0140-6736(06)69705-5

58. 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. *Am J Transplant.* 2014;14(1):115–123. PMID:24279801

59. Lane J.T., Odegaard D.E., Haire C.E., et al. Sitagliptin therapy in kidney transplant recipients with new-onset diabetes after transplantation. *Transplantation.* 2011;92(10):e56–e57. PMID:22067216 DOI:10.1097/TP.0b013e3182347ea4

60. Strom Halden T.A., Asberg A., Vik K., et al. Short-term efficacy and safety

of sitagliptin treatment in long-term stable renal recipients with new-onset diabetes after transplantation. *Nephrol Dial Transplant.* 2014;29(4):926–933. PMID:24452849 DOI:10.1093/ndt/gft536

61. Kaakeh Y., Kanjee S., Boone K., Sutton J. Liraglutide-induced acute kidney injury. *Pharmacotherapy.* 2012;32(1):e7–e11. PMID:22392833 DOI:10.1002/PHAR.1014

62. Weise W.J., Sivanandy M.S., Block C.A., Comi R.J. Exenatide-associated ischemic renal failure. *Diabetes Care.* 2009;32(2):e22–e23. PMID:19171732 DOI:10.2337/dc08-1309

63. Nauck M.A., Del Prato S., Durán-García S. et al. Durability of glycaemic efficacy over 2 years with dapagliflozin versus glipizide as add-on therapies in patients whose type 2 diabetes mellitus is inadequately controlled with metformin. *Diabetes Obes Metab.* 2014;16(11):1111–1120. PMID:24919526 DOI:10.1111/dom.12327

64. Yale J.F. Bakris G., Cariou B., et al. Efficacy and safety of canagliflozin over 52 weeks in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease. *Diabetes Obes Metab.* 2014;16(10):1016–1027. PMID:24965700 DOI:10.1111/dom.12348

65. Kohan D.E., Fioretto P., Tang W., List J.F. Long-term study of patients with type 2 diabetes and moderate renal impairment shows that dapagliflozin reduces weight and blood pressure but does not improve glycemic control. *Kidney Int.* 2014;85(4):962–971. PMID:24067431 DOI:10.1038/ki.2013.356

66. Hornum M., Lindahl J.P., von Zur Muhlen B., et al. Diagnosis, management and treatment of glucometabolic disorders emerging after kidney transplantation: a position statement from the Nordic Transplantation Societies. *Transpl Int.* 2013;26(11):1049–1060. PMID:23634804 DOI:10.1111/tri.12112

67. Yates C.J., Fourlanos S., Hjelmsaeth J., et al. New-onset diabetes after kidney transplantation—changes and challenges. *Am J Transplant.* 2012;12(4):820–828. PMID:22123607 DOI:10.1111/j.1600-6143.2011.03855.x