

Факторы риска развития впервые возникшего сахарного диабета после трансплантации почки у детей

А.О. Галкина¹, Э.К. Петросян¹, А.Л. Румянцев², Е.А. Молчанова²,
М.С. Молчанова¹, А.Л. Валов², П.В. Шумилов¹

¹ ГБОУ ВПО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Россия, 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1

² ФГБУ Российская детская клиническая больница, Россия, 117997, г. Москва, Ленинский пр-т, 117

Risk factors for new-onset diabetes after transplantation in children

A.O. Galkina¹, E.K. Petrosyan¹, A.L. Rumyantsev², E.A. Molchanova²,
M.S. Molchanova¹, A.L. Valov², P.V. Shumilov¹

¹ Pirogov Russian National Research Medical University, 117997, Ostrovitjanova str., bld. 1, Moscow, Russia

² Russian Children's Clinical Hospital, 117997, Leninsky prospect, bld. 117, Moscow, Russia

Ключевые слова: сахарный диабет после трансплантации почки, ИМТ, метаболический синдром, выживаемость аллотрансплантата

Сахарный диабет после трансплантации органов (СДПТ) – известное осложнение иммуносупрессивной терапии, являющееся фактором, влияющим на выживаемость аллотрансплантата, хорошо исследованное во взрослой популяции, но меньше в педиатрической.

Цель исследования. Определить частоту встречаемости СДПТ и факторы, влияющие на его развитие у детей после аллотрансплантации трупной почки, а также влияние сахарного диабета после трансплантации на выживаемость аллотрансплантата.

Материалы и методы. За период с 2008 по 2013 гг. нами проанализированы данные генеалогического анамнеза, лабораторных показателей: уровень глюкозы, холестерина, триглицеридов, мочевины, креатинина, наличие и степень активности ЦМВ, определенную ПЦР-методом до и после трансплантации, а также массо-ростовые показатели с определением ИМТ у 164 детей с аллотрансплантатом почки.

Результаты. Частота развития СД у детей с аллотрансплантатом почки составила 9,76%. Среди факторов риска СДПТ нами достоверно выявлены наследственная предрасположенность к сахарному диабету (СД), метаболическому синдрому (МС) ($p=0,042$ и $p=0,048$, соответственно), более высокий ИМТ ($p=0,009$). Более того, продемонстрировано, что возникший после трансплантации почки СД у детей снижает выживаемость аллотрансплантата ($p=0,01$).

New-onset diabetes after transplantation (NODAT) is a well-known complication of immunosuppressive therapy after transplantation, being a risk factor of allograft survival. NADAT is well-studied in the adult population, but significantly less studied in the pediatric one.

Aim. To determine the frequency and factors influencing the development of NODAT in children and its impact on the survival rate of the allograft.

Materials and Methods. During 5 year period (2008-2013) we analyzed genealogical data, blood glucose, cholesterol, triglycerides, urea, creatinine, CMV infection using specific PCR before and after transplantation, as well as mass-growth parameters, BMI calculation in 164 children with kidney allograft.

Results. The incidence of diabetes in children with kidney allograft was 9.76%. Among the risk factors NODAT we identified a genetic predisposition to diabetes, metabolic syndrome ($p=0.042$ и $p=0.048$), high BMI ($p=0.009$). We also demonstrated that diabetes in children developed after kidney transplantation reduces allograft survival.

Key words: *New-Onset Diabetes After kidney Transplantation, BMI, metabolic syndrome, allograft survival*

Введение

Сахарный диабет, впервые возникший после трансплантации, по определению ВОЗ – состояние хронической гипергликемии, развивающееся в ранний посттрансплантационный период и обусловленное абсолютным или относительным недостатком инсулина, который приводит к нарушению углеводного, жирового и белкового обмена.

Первой успешной трансплантацией органа была пересадка почки от донора-близнеца в 1954 году. Дальнейшие успехи были связаны с открытием иммуносупрессивных препаратов: глюкокортикостероидов (ГКС), азатиоприна в 50-х гг. прошлого столетия и циклоспорина А в 1972 г. [19]. Однако высокодозные режимы ГКС приводили к «стероидному диабету», который стал возникать реже лишь благодаря появившимся в 70-е гг. ингибиторам кальцинейрина (ИКН).

СДПТ был описан более 50 лет назад, как осложнение после пересадки почки [43]. На протяжении 40 лет он не имел четкого определения. Только в 2003 г. Американская диабетическая ассоциация ввела критерии диагностики СДПТ, которые были приняты Международной комиссией экспертов в области трансплантологии и диабетологии и опубликованы в «International Consensus Guidelines»: содержание в плазме глюкозы натощак 7 ммоль/л, уровень гликозилированного гемоглобина (HbA1C) 6,5% (обновление от 2010 г.) [9]. В связи с введением этих критериев накопленные медицинские данные потребовали пересмотра и дополнения. Поэтому в последнее время проблема СДПТ стала активно исследоваться.

СДПТ у взрослых пациентов, наряду с инфекционными, сердечно-сосудистыми и лимфопролиферативными заболеваниями, является частым осложнением трансплантации органов, варьируя от 13 до 30% в случае использования для диагностики практических критериев, как правило, заключающихся в необходимости терапии инсулином в течение 2 недель [7, 20, 47], или 15-39% при использовании международных критериев, введенных Американской диабетической ассоциацией [8, 12, 17, 25, 36, 46]. Развитие СДПТ связывают с интенсивной терапией ГКС и иммунодепрессантами (такролимус, циклоспорин, сиролимус) в первые 3 месяца после трансплантации [26, 39, 47].

Стоит отметить, что последние исследования показали низкую специфичность (50%) определения уровня глюкозы натощак при инсулинорезистентности, которая встречается в большинстве случаев у больных СДПТ; а повышенный уро-

вень HbA1C является поздним признаком СДПТ и неадекватным критерием после оперативного вмешательства (так как зависит от степени кровопотери) [24, 33]. Т.е. основные диагностические критерии СД часто оказываются ложноотрицательными. Поэтому более важную роль играет выявление факторов, влияющих на развитие СДПТ, и выбор адекватных иммунодепрессивных препаратов. Наиболее доказанными факторами являются возраст (чем старше пациент, тем выше риск развития СДПТ), отягощенная по сахарному диабету наследственность (СД), метаболический синдром (МС), нарушение толерантности к глюкозе и инфицированность цитомегаловирусной (ЦМВ) инфекцией до трансплантации, а также инфицированность вирусом гепатита С (HCV) и гипомagneмиемия после трансплантации [3, 23, 29, 34, 42].

Следует отметить, что по немногочисленным данным о заболеваемости СДПТ в детской популяции частота его колеблется от 3 до 20% [4, 5, 11, 37]. Однако за последние 25 лет отмечается прирост заболеваемости СДПТ в педиатрической популяции. Так, по данным ретроспективного анализа, проведенного группой североамериканских детских трансплантологов (NAPRTCS) у 1365 детей, которым была проведена трансплантация почки в 2001 году, частота СДПТ составляла всего 3% [9]. Уже в 2008-2009 гг. заболеваемость СДПТ по данным Koshy S. и соавт. [21] и Prokai A. и соавт. [37] составила 13% и 8% соответственно. Greenspan L. и соавт. продемонстрировали, что 7% детей в посттрансплантационном периоде нуждаются в антигипергликемической терапии; а заболеваемость СДПТ с течением времени увеличилась с 2,1% (1986-1990 гг.) до 3,7% (1991-1995 гг.), в конечном счете, достигнув 20% (1996-1999 гг.) [11]. При этом частота возникновения СДПТ зависит от возраста: до 13 лет она составляет – 4,4%, у детей 13-18 лет – 10,1% [4, 22].

К факторам, влияющим на развитие СДПТ у детей, относят возраст, МС, отягощенную наследственность по СД, нарушение толерантности к глюкозе до трансплантации [4, 10]. Данные о влиянии СДПТ на выживаемость аллотрансплантата у детей отсутствуют [45].

Цель исследования

Определить частоту встречаемости СДПТ и факторы, влияющие на его развитие у детей после аллотрансплантации трупной почки, а также влияние СДПТ на выживаемость аллотрансплантата.

Материалы и методы

Пациенты

Исследование проводилось на базе отделения по пересадке почки ФГБУ Российской детской клинической больницы.

Нами проанализированы данные историй болезни 164 пациентов, которым была проведена трансплантация или ретрансплантация трупной почки за период между 2007-2013 гг. (6 лет). Основные характеристики пациентов представлены в таблице 1.

Всем пациентам был проведен анализ данных клинического обследования – антропометрии (масса тела, рост) с определением индекса массы тела (ИМТ), генеалогического анамнеза.

В комплекс оценки параклинического обследования входили: показатели глюкозы натощак в плазме, липидного спектра, креатинина крови, суточной потери белка и глюкозурии с интервалами – непосредственно перед трансплантацией, через 1 месяц, 3, 6 месяцев после трансплантации и далее – каждые полгода в течение $2,58 \pm 1,15$ лет. А также оценивалось наличие и степень активности цитомегаловирусной инфекции (ЦМВ) с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) до и в первые 6 месяцев после трансплантации.

Для постановки диагноза СДПТ использовались практические критерии СД – необходимость терапии инсулином в течение 2 недель у детей с уровнем глюкозы натощак ≥ 7 ммоль/л.

Всем детям после трансплантации почки проводилась индукционная (ИТ) и поддерживающая (ПТ) иммуносупрессивная терапия. ИТ состояла из сочетания поликлонального антигитимоцитарного гаммаглобулина – АТГАМ и пульс-терапии метилпреднизолоном – Метипред (МПрн). ПТ проводилась селективными иммунодепрессантами с пероральным приемом преднизолона. Все дети получали микофенолаты (Майфортик или Селлсепт), 67,7% пациентов получали такролимус (Програф, $n=111$) и 32,3% – циклоспорин А (Сандимун-неорал, $n=53$), согласно протоколу учреждения, с учетом риска отторжения трансплантата. Определение концентрации в крови ЦсА проводилось в точке С3, а Так в точке С0. Следует отметить, что мы учитывали 4 случая ранней (первые 9 дней после трансплантации) конверсии между ИКН и приводим данные по второму препарату. Один случай поздней конверсии (более 2 месяцев после трансплантации) не учитывался в связи с существенно меньшим влиянием его на СДПТ. Дети при развитии СДПТ получали инсулины короткого и длительного действия – Новорапид и Лантус.

Таблица 1

Характеристика детей с аллотрансплантатом почки

Признаки	Пациенты $n=164$ (%)	
Возраст (лет)	14,02 \pm 2,74	
Пол (девочки/мальчики)	71/93 (43,29/56,71)	
Так/ЦсА/ММФ	111/53/164 (67,7/32,3/100)	
Пациенты, у которых было отторжение аллотрансплантата	26 (15,85)	
Основные причины, приведшие к терминальной стадии ХПН	Дисплазия почек	22 (13,4)
	Аплазия/гипоплазия почек	19 (11,5)
	Кистозная дисплазия почек	18 (11)
	Обструктивная уропатия	35 (21,3)
	ХГН	16 (9,7)
	ФСГС	9 (5,5)
	Вторичный ХГН(СКВ+васкулиты)	8 (4,8)
	Наследственный нефрит	7 (4,3)
	ГУС(атипичный/типичный)	3/17 (1,8/10,4)
	Пиело/интерстициальный нефрит	4 (2,4)
	Цистиноз	1 (0,6)
	Амилоидоз	1 (0,6)
	Нефронофтиз Фанкони	1 (0,6)
	Опухоль Вильямса	1 (0,6)
	ХПН н/э	2 (1,2)
Исход трансплантации почки:	функция сохранена	75 (45,73)
	функция снижена	71 (43,29)
	нет функции	6 (3,66)
	смерть пациента	12 (7,32)
Отягощенный анамнез	по СД	23 (14,03)
	по МС	14 (8,53)

Таблица 2

Сравнительная характеристика основных параметров в группах пациентов с/без СДПТ

Признаки		Группа А n=16 (%)	Группа В n=148 (%)	P
Возраст реципиента (лет)		14,27±3,198	13,99±2,698	0,7
Возраст донора (лет)		41±15,875	41,8±11,995	0,81
Пол реципиента (м/ж)		10/6 (62,5/37,5)	83/65 (56,1/43,9)	0,62
Пол донора (м/ж)		11/5 (68,8/31,2)	125/23 (84,5/15,5)	0,11
Пациенты, у которых было отторжение аллотрансплантата		2 (12,5)	31 (20,95)	0,33
Прием Так		13 (81,25)	98 (66,22)	0,22
Прием ЦсА		3 (18,75)	50 (33,78)	0,35
Функция трансплантата	удовлетворительная	7 (43,75)	74 (50)	0,63
	отсроченная	9 (56,25)	70 (47,29)	0,49
	неудовлетворительная	0	4 (2,7)	0,50
Исход трансплантации	функция сохранена	6 (37,5)	69 (46,62)	0,48
	функция снижена	9 (56,2)	62 (41,89)	0,27
	нет функции	–	6 (4,05)	0,41
	смерть пациента	1 (6,25)	11 (7,43)	0,86
Продолжительность наблюдения (лет)		2,36±1,06	3,37±1,65	1

Нами рассматривалось влияние на развитие СДПТ таких факторов как возраст и пол реципиента и донора на момент трансплантации, иммуносупрессия такролимусом или циклоспорином А, а также исход трансплантации почки. Для этого были сформированы две группы: группа А – пациенты с СДПТ и группа В – пациенты без СДПТ.

Для проведения более детального сравнительного анализа, с целью определения факторов риска по развитию СДПТ, среди которых мы рассматривали: генеалогический анамнез – наследственная предрасположенность к СД, МС (по родственникам 1-2 линии, метаболический синдром диагностировался на основании его критериев: гипергликемии, дислипидемии, ожирения), индекс массы тела (ИМТ по Кетле), относительные дозы метилпреднизолона за 1-ый месяц после трансплантации, концентрации в плазме Так и ЦсА (на 2-ой и 4-ой неделях), показатели сывороточного креатинина, холестерина, триглицеридов, глюкозы натощак в динамике; нами были сформированы 2 репрезентативные группы по половозрастным критериям: больные СДПТ и контрольная группа (сформированная из пациентов без СДПТ (n=19) таблица 2).

Функция почек после трансплантации была оценена по стандартизованному клиренсу эндогенного креатинина (по формуле Шварца). Неблагоприятный исход трансплантации, при длительности наблюдения за 1-ой и 2-ой группами 2,36±1,06 лет и 3,02±0,97 лет, соответственно, определялся как отсутствие функции трансплантата, если требовалась ретрансплантация или диализ позднее месяца после трансплантации.

Статистика

Статистическая обработка проводилась с помощью программы Statistica 10.0 версии в интерфейсе Windows 7. Для проверки статистической значимости различий частотных и количественных показателей использовали критерий χ^2 по Пирсону и t-критерий Стьюдента, соответственно. Достоверными считали различия при $p \leq 0,05$. Почечную выживаемость оценивали моментным методом Каплана-Мейера, при этом в качестве исходной точки нами взята концентрация креатинина через месяц после аллотрансплантации, а в качестве конечной – суммируемая точка, отражающая прирост креатинина крови в пределах 25% от предыдущего. Такой подход нами выбран для более детализированной оценки влияния СД на выживаемость аллотрансплантата. Кривые выживаемости разных групп больных сравнивали с помощью теста log rank.

Результаты

В результате нашего исследования выявлено, что у 16 из 164 детей (9,76%) в течение первых 3 месяцев после трансплантации развился СДПТ.

При сравнении частоты встречаемости таких факторов, как возраст и пол реципиента и донора, иммуносупрессия ЦсА или Так, функция и выживаемость аллотрансплантата, в группах А и В нами не выявлено достоверных различий ($p > 0,05$) (табл. 3).

Однако при сравнительном анализе ранее перечисленных маркеров у больных СДПТ с контрольной группой, была найдена связь СДПТ с отягощенным генеалогическим анамнезом по СД и МС

Таблица 3

Сравнение различных частотных и количественных показателей факторов риска развития СДПТ в группе детей с СДПТ и контрольной группе

Признаки	Дети с СДПТ n=16 (%)	Контрольная группа n=19 (%)	p
Возраст	14,27±3,198	13,65±3,2	0,22
Пол (девочки/мальчики)	6/10	8/11	0,782
Отягощенный генетический анамнез по СД	5 (31,25)	1 (5,26)	0,0421
Отягощенный генетический анамнез по МС	3 (18,75)	0	0,0484
Инфицированность ЦМВ	3 (18,75)	6 (31,57)	0,75
Доза метилпреднизолона/площадь поверхности тела через 1 мес после трансплантации мг/м ²	1207,9±522,1	1546,03±850,84	0,176
Концентрация ЦСА в плазме через 2 недели после трансплантации нг/мл	620,3±269,2	1098,5±174,154	0,035
Концентрация Так в плазме через 2 недели после трансплантации нг/мл	12,646±5,367	11,25±4,956	0,48
ИМТ до трансплантации	19,19±3,93	15,61±3,73	0,009
ИМТ < 18,5	8 (50)	17(89,5)	
> 18,5	8 (50)	2 (10,5)	0,01
Глюкоза в крови до трансплантации (ммоль/л)	5±0,58	5,3±0,75	0,25
Холестерин в крови до трансплантации (ммоль/л)	4,3±1,3	5,16±1,16	0,08
Триглицериды в крови до трансплантации (ммоль/л)	1,55±0,76	2,15±1,02	0,07
Креатинин в крови до трансплантации (мкмоль/л)	659,3±163,7	538,54±151	0,3
Креатинин в крови после трансплантации (мкмоль/л)	153,3±59,85	91,97±34,5	0,052

($\chi^2=4,13$, $p=0,0421$ и $\chi^2=3,9$, $p=0,0484$, соответственно). К факторам, с высокой вероятностью влияющих на развитие СДПТ, относились более высокие показатели ИМТ ($p=0,009$). Сравнительный анализ относительных доз и концентраций МПРн, Так и ЦСА с развитием СДПТ не подтвердил данные об их взаимосвязи. Более того, наиболее высокая концентрация ЦСА в крови наблюдалась в контрольной группе

на второй неделе после трансплантации ($p=0,0345$). Нами не обнаружено достоверной связи развившегося СДПТ с ЦМВ инфекцией ($p=0,75$, $\chi^2=0,387$). Интересным оказался тот факт, что в контрольной группе концентрация холестерина и триглицеридов в плазме крови была выше по сравнению с группой больных с СДПТ, однако достоверного различия нами не получено (табл. 4).

Кроме того, нами выявлена более низкая выживаемость аллотрансплантата у детей с СДПТ ($F(2, 10)=7,229700$, $p=0,01142$), по сравнению с детьми без СДПТ (рис. 1).

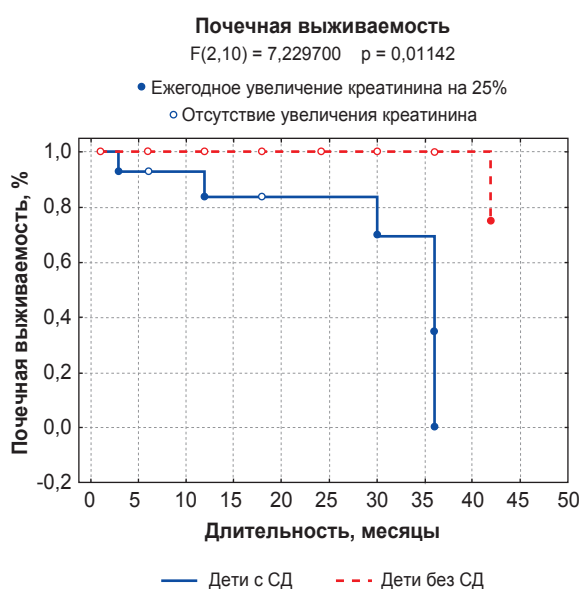


Рис. 1. Выживаемость трансплантата у детей в зависимости от наличия и отсутствия СДПТ

Обсуждение

При анализе влияния иммунодепрессивных препаратов на развитие СДПТ нами не было выявлено связи между величиной относительной дозы ГКС и СДПТ, хотя на данный момент проведено много исследований, свидетельствующих о наличии такого влияния. В зарубежной клинической практике это привело к уменьшению длительности использования ГКС, даже несмотря на их высокую иммуносупрессивную активность [10, 39]. Причем наблюдается парадокс: чем раньше отменяют ГКС после трансплантации (или полностью отказываются от их применения), тем лучше прогноз выживаемости трансплантата. Его объясняют тем, что ГКС стимулируют глюконеогенез, а при избыточном поступлении глюкозы в ткани, чувствительные

к инсулину, происходит наработка и секреция цитокинов и хемокинов. В результате клетки иммунной системы привлекаются в ткани и вносят свой вклад в развитие воспаления. Раннее (до 3 месяцев после трансплантации) завершение терапии ГКС или полное исключение их из комбинированной терапии возможно лишь при использовании моноклональных антител с ИКН и микофенолатом мофетила [1, 10, 39]. К сожалению, в отечественной практике использование моноклональных антител ограничено по экономическим причинам.

Нами не выявлено влияние Так на развитие СДПТ. Аналогичные данные получены в работе Вуан N. и соавт. [5]. Однако результаты других авторов, свидетельствуют об обратном, демонстрируя, что Так несет более высокий риск развития СДПТ по сравнению с ЦсА [1, 20, 35, 47]. Мы также не можем связать развитие СДПТ с приемом ЦсА, поскольку концентрация ЦсА еще до развития СД оказалась достоверно ниже у детей с СДПТ по сравнению с контрольной группой.

Мы не обнаружили связи между наличием позитивной ПЦР на РНК ЦМВ в течение первых 6 месяцев после трансплантации с развитием СДПТ. По поводу влияния ЦМВ на СДПТ окончательной точки зрения у разных авторов нет: одни считают эту гипотезу доказанной [14], другие опровергают ее [31, 44].

Данные о связи уровня глюкозы натощак в плазме и более высокого уровня холестерина до и после трансплантации с СДПТ во взрослой популяции являются высоко достоверными [27]. Однако среди детей эта связь хотя и прослеживается, но не выявляется статистически достоверно [32]. Наши результаты исследования уровня глюкозы натощак до и после трансплантации не выявили ожидаемой корреляции. Возможно, причина в том, что уровень глюкозы у пациентов становится максимальным вечером в связи с дневным введением преднизолона, в то время как в нашем исследовании забор крови на биохимический анализ проводился утром. В связи с этим некоторые авторы предлагают проводить данное исследование перед ужином [13, 38]. Также следует отметить более низкую чувствительность метода измерения глюкозы натощак и толерантности к глюкозе по сравнению с пероральным глюкозотолерантным тестом в преддиабетическом состоянии [2, 5, 16, 41, 46].

Мы оценивали уровень холестерина, триглицеридов в крови и ИМТ в связи с тем, что их повышение по сравнению с нормой, являясь неотъемлемым маркером МС, считается фактором риска СДПТ [3]. Однако достоверно только ИМТ имел ожидаемо более высокие показатели у детей с СДПТ по сравнению с контрольной группой, в то время, как уровни триглицеридов и холестерина имели тенденцию к повышению в контрольной группе. Это частично противоречит данным о МС, как факторе, влияю-

щем на развитие СДПТ среди взрослых [3, 5, 28, 35]. Однако следует помнить, что главным критерием МС является нарушение толерантности к глюкозе, которое не проводилось в нашем исследовании. Исходя из этого, мы не можем делать однозначных выводов о влиянии МС на развитие СДПТ в детской популяции.

Тем не менее, полученные нами результаты, подтверждая накопленные в мире сведения [18], продемонстрировали, что отягощенный генеалогический анамнез по СД является достоверным фактором риска развития СДПТ.

Влияние СДПТ на продолжительность функционирования пересаженной почки, качество и длительность жизни реципиента среди взрослого населения является доказанным [6]. В нашем исследовании также выявлено достоверное негативное влияние СДПТ на выживаемость аллотрансплантата почки.

Заключение

Таким образом, по результатам нашего исследования можно сделать следующие выводы:

1. Распространенность СД у детей с аллотрансплантатом почки составляет 9,76%.
2. Среди факторов риска СДПТ нами достоверно выявлены наследственная предрасположенность к СД и более высокий ИМТ.
3. СД у детей, возникший после трансплантации почки, следует рассматривать как фактор риска снижения выживаемости аллотрансплантата.

Авторы не имеют конкурирующих интересов.

Литература

1. *Araki Motoo, Stuart M. Flechner, Hazem R. Ismail, et al.* Posttransplant Diabetes Mellitus in Kidney Transplant Recipients Receiving Calcineurin or mTOR Inhibitor Drugs. *Transplantation*. 2006. 81: 335-341.
2. *Armstrong, Kirsten A., Johannes B. Prins, Elaine M. Beller, et al.* Should an oral glucose tolerance test be performed routinely in all renal transplant recipients? *Clin J Am Soc Nephrol*. 2006. 1: 100-108.
3. *Bayer Nathaniel D., Philip T. Cochetti, Mysore S. et al.* Association of metabolic syndrome with development of new-onset diabetes after transplantation. *Transplantation*. 2010. 90: 861-866.
4. *Burroughs, Thomas E., Jason P. Swindle, Paolo R. Sahalagio, et al.* Increasing incidence of new-onset diabetes after transplant among pediatric renal transplant patients. *Transplantation*. 2009. 88(3): 367-373.
5. *Bryan N., Bilge I., Turkmen M.A., et al.* Post-transplant glucose status in 61 pediatric renal transplant recipients: preliminary results of five Turkish pediatric nephrology centers. *Pediatr Transplant*. 2010. 14(2): 203-211.
6. *Cole, Edward H., Ohwyn Johnston, Caren L. Rose, and John*

5. Gill. Impact of acute rejection and new-onset diabetes on long-term transplant graft and patient survival. *CJASN*. 2008. 3: 814-821.
7. Cosio, Fernando G., Todd E. Pesavento, Kwame Osei, et al. Posttransplant diabetes mellitus: Increasing incidence in renal allograft recipients transplanted in recent years. *Kidney Int*. 2001. 59: 732-737.
8. David-Neto Elias, Francine C. Lemos, Luciana M. Fadel, et al. The dynamics of glucose metabolism under calcineurin inhibitors in the first year after renal transplantation in nonobese patients. *Transplantation*. 2007. 84: 50-55.
9. Davidson J, Wilkinson A, Dantal J, et al. International Expert Panel. New-onset diabetes after transplantation: 2003 International Consensus Guidelines. *Transplantation*. 2003. 7: SS3-SS24.
10. Grenda R, Watson A, Trompeter R, et al. A randomized trial to assess the impact of early steroid withdrawal on growth in pediatric renal transplantation: The TWIST Study. *Am. J. Transplant*. 2010. 10: 828-836.
11. Greenspan L.C., Gitelman S.E., Leung M.A., et al. Increased incidence in post-transplant diabetes mellitus in children: a case-control analysis. *Pediatr Nephrol*. 2002. 17: 1-5.
12. Hagen, Monica, Joran Hjelmseth, Trond Jenssen, et al. A 6-year prospective study on new onset diabetes mellitus, insulin release and insulin sensitivity in renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant*. 2003. 18: 2154-2159.
13. Hecking M, Haidinger M, Döller D, et al. Early Basal Insulin Therapy Decreases New-Onset Diabetes after Renal Transplantation. *J Am Soc Nephrol*. 2012. 23: 739-749.
14. Hjelmseth, J., Sagedal S., Hartmann A., et al. Asymptomatic cytomegalovirus infection is associated with increased risk of new-onset diabetes mellitus and impaired insulin release after renal transplantation. *Diabetologia*. 2004. 47: 1550-1556. pmid:15338129.
15. Hjelmseth, 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 international*. 2006. 69(3): 88-95.
16. Hoban, Rebecca, Benjamin Giolda, M'Hamed Temkit, et al. Utility of HbA1c in the detection of subclinical post renal transplant diabetes. *Transplantation*. 2006. 81(3): 379-383.
17. Hur KY, Kim MS, Kim YS, et al. Risk factors associated with the onset and progression of posttransplantation diabetes in renal allograft recipients. *Diabetes Care*. 2007. 30: 609-615.
18. Iida S, Ishida H, Tokumoto T, et al. New-onset diabetes after transplantation in tacrolimus-treated, living kidney transplantation: long-term impact and utility of the pre-transplant OGTT. *Int Urol Nephrol*. 2010. 42: 935-945.
19. Jon JK, Stephen DM. Long-term outcomes of children after solid organ transplantation. *CLINICS*. 2014. 69(S1): 28-38.
20. Kasiske BL, Snyder JJ, Gilbertson D, Matas AJ. Diabetes mellitus after kidney transplantation in the United States. *Am J Transplant*. 2003. 3: 178-185.
21. Koshy, Susan M., Astrid Guttman, Diane Hebert, et al. Incidence and risk factors for cardiovascular events and death in pediatric renal transplant patients: A single center long-term outcome study. *Pediatr Transplantation*. 2009. 13: 1027-1033.
22. Kuo Hung-Tien, Neda Poommipanit, Marcelo Sampaio, et al. Risk factors for development of new-onset diabetes mellitus in pediatric renal transplant recipients: an analysis of the OPTN/UNOS database. *Transplantation*. 2010. 27: 434-439.
23. Laecke S, Van Biesen W, Verbeke F, et al. Posttransplantation hypomagnesemia and its relation with immunosuppression as predictors of new-onset diabetes after transplantation. *American Journal of Transplantation*. 2009. 9: 2140-2149.
24. Liao M, Sung C, Hung K, et al. Insulin Resistance in Patients with Chronic Kidney Disease. *Journal of Biomedicine and Biotechnology*. 2012. Article ID 691369: 1-12.
25. Luan FL, Langewisch E, Ojo A. Metabolic syndrome and new onset diabetes after transplantation in kidney transplant recipients. *Clin Transplant*. 2010. 24: 778-783.
26. Luan FL, Steffick DE, Ojo AO. New-Onset diabetes mellitus in kidney transplant recipients discharged on steroid-free immunosuppression. *Transplantation*. 2011. 91: 334-341.
27. Luan FL, Zhang H, Schanbel DE, et al. Comparative risk of impaired glucose metabolism associated with cyclosporine versus tacrolimus in the late posttransplant period. *American Journal of Transplantation*. 2008. 8: 1871-1877.
28. Marrero D, Hernandez D, Tamajón LP, et al. For the Spanish Late Allograft Dysfunction Study Group. Pre-transplant weight but not weight gain is associated with new-onset diabetes after transplantation: a multi-centre cohort Spanish study. *NDT Plus*. 2010. 3: 15-20.
29. McKee M, Segev D, Wise B, et al. Initial experience with FK506 (tacrolimus) in pediatric renal transplant recipients. *J Pediatr Surg*. 1997. 32(5): 688-690.
30. Moxey-Mims MM, Kay C, Light JA, Kher KK. Increased incidence of insulin-dependent diabetes mellitus in pediatric renal transplant patients receiving tacrolimus (FK506). *Transplantation*. 1998. 65(5): 617-619.
31. Numakura K, Satoh S, Tsuchiya N, et al. Clinical and genetic risk factors for posttransplant diabetes mellitus in adult renal transplant recipients treated with tacrolimus. *Transplantation*. 2005. 80: 1419-1424.
32. Pasti K, Szabo AJ, Prokai A, et al. Continuous glucose monitoring system (CGMS) in kidney-transplanted children. *Pediatr Transplantation*. 2013. 17: 454-460.
33. Pham PT, Edling KL, Chakkera HA, et al. Screening strategies and predictive diagnostic tools for the development of new-onset diabetes mellitus after transplantation: an overview. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity*. 2012. 5: 379-387.
34. Porrini E, Delgado P, Bigo C, et al. Impact of metabolic syndrome on graft function and survival after cadaveric renal transplantation. *Am J Kidney Dis*. 2006. 48: 134-142.
35. Porrini E, Moreno JM, Osuna A, et al. Prediabetes in patients receiving tacrolimus in the first year after kidney transplantation: A prospective and multicenter study. *Transplantation*. 2008. 85: 1133-1138.
36. 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*. 2008. 23: 1436-1441.
37. Prokai A, Fekete A, Kis E, et al. Post-transplant diabetes mellitus in children following renal transplantation. *Pediatr Transplant*. 2008. 12: 643-649.

-
38. Räkela A., Karelis A.D. New-onset diabetes after transplantation: Risk factors and clinical impact. *Diabetes & Metabolism*. 2011. 37: 1–14.
39. Schiff J., Cole E.H. Renal transplantation with early steroid withdrawal. *Pediatr Nephrol* 2009. 24: 243–251.
40. Shapiro R. Tacrolimus in pediatric renal transplantation: a review. *Pediatr Transplant* 1998. 2(4): 270–276.
41. 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: 1667–1672.
42. Sharif A., Baboolal K. Risk factors for new-onset diabetes after kidney transplantation. *Nature reviews. Nephrology*. 2010. 6: 415–423.
43. Starzl TE, Marchioro TL, Rijkind D, et al. Factors in successful renal transplantation. *Surgery*. 1964. 56: 296–299.
44. Sulanc E, Lane JT, Puumala SE, et al. New-onset diabetes after kidney transplantation: an application of 2003 International Guidelines. *Transplantation*. 2005. 80: 945–952.
45. Trompeter R, Filler G, Webb NJ, et al. Randomized trial of tacrolimus versus cyclosporine microemulsion in renal transplantation. *Pediatric Nephrol*. 2002. 17: 141–149.
46. 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: 429–434.
47. Vincenti F, Friman S, Scheuermann E, et al. DIRECT (Diabetes Incidence after Renal Transplantation: Neoral C Monitoring Versus Tacrolimus) Investigators. DIRECT Investigators. Results of an international, randomized trial comparing glucose metabolism disorders and outcome with cyclosporine versus tacrolimus. *Am J Transplant* 2008. 7: 1506–1514.
48. Wilkinson A., Davidson J., Dotta F., et al. Guidelines for the treatment and management of new-onset diabetes after transplantation. *Clin Transplant*. 2005. 19: 291–298.

Дата получения статьи: 16.09.2014

Дата принятия к печати: 04.07.2015