

DEREGLĂRILE METABOLICE LA PACIENȚII CU TRANSPLANT HEPATIC

Natalia TARAN, Iulianna LUPAȘCO,
Inna VENGHER, Tatiana GHELMICI

Laboratorul de cercetare Gastroenterologie,
IP USMF Nicolae Testemițanu

[https://doi.org/10.52556/2587-3873.2025.2\(104\).30](https://doi.org/10.52556/2587-3873.2025.2(104).30)

Rezumat

Supraviețuirea globală în perioada post-transplant hepatic (TH) s-a îmbunătățit semnificativ în ultimele decenii ca urmare a selectării mai eficiente a regimurilor de imunosupresie, a tehnicilor operative îmbunătățite și a managementului perioperator. Morbiditatea și mortalitatea pe termen lung post-TH au rămas semnificative, atribuite incidenței crescute a complicațiilor metabolice și celor maligne. Scopul: sintetizarea datelor din literatura de specialitate referitoare la dereglările metabolice dezvoltate la pacienții cu transplant hepatic. A fost realizată o revizuire narativă a literaturii, utilizând baze de date precum PubMed, Scopus și Web of Science, relevante pentru dereglările metabolice la pacienții cu TH. Tulburările metabolice la primitorii de TH pot fi moștenite din condițiile pre-transplant sau se pot dezvolta ca o consecință sau exacerbare a regimurilor imunosupresoare convenționale (corticosteroizi, inhibitori ai calcineurinei și inhibitori m-TOR), agravate de un stil de viață inadecvat. Este necesară o abordare multidisciplinară a acestor pacienți, cu adaptarea unui mod sănătos de viață, printr-o reducere a riscului de creștere a masei grăsoase, printr-o dietă echilibrată și aport lipidic și proteic limitat. Tulburările metabolice la pacienții supuși TH reprezintă principala provocare datorită impactului asupra rezultatului pe termen lung. Respectarea și monitorizarea unei diete hipocalorice, programele de exerciții fizice structurate trebuie recomandate și implementate pentru toți primitorii de TH atât în prevenirea, cât și în tratamentul tulburărilor metabolice. O abordare personalizată în utilizarea medicamentelor imunosupresoare este un punct principal pentru evitarea riscului de rejeț și riscului metabolic.

Cuvinte-cheie: transplant hepatic, obezitate, dislipidemie, hipertensiune arterială, sindrom metabolic

Summary

Metabolic disorders in liver transplant patients

Overall survival after liver transplantation (LT) has improved significantly in recent decades due to more effective selection of immunosuppressive regimens, improved operative techniques, and perioperative management. Long-term morbidity and mortality after LT remain significant, attributed to the increased incidence of metabolic and malignant complications. Aim: to synthesize data from the specialized literature regarding metabolic disorders developed in patients with liver transplantation. A narrative review of the literature was performed, using databases such as PubMed, Scopus, and Web of Science, relevant to metabolic disorders in LT patients. Metabolic disorders in LT recipients can be inherited from pre-transplant conditions or can develop as a consequence or exacerbation of conventional immunosuppressive regimens (corticosteroids, calcineurin inhibitors, and m-TOR inhibitors), aggravated by an inadequate lifestyle. A multidisciplinary approach to these patients is necessary, with the implementation of a healthy lifestyle, through a reduction in the risk of fat mass increase, balanced diets and limited lipid and protein intake. Metabolic

disorders in patients undergoing LT represent the main challenge due to the impact on the long-term outcome. Compliance and monitoring of a hypocaloric diet, structured physical exercise programs should be recommended and implemented for all LT recipients both for the prevention and treatment of metabolic disorders. A personalized approach in the use of immunosuppressive drugs is a key point for avoiding the risk of rejection and metabolic

Keywords: liver transplantation, obesity, dyslipidemia, hypertension, metabolic syndrome

Резюме

Метаболические нарушения у пациентов с трансплантацией печени

Общая выживаемость после трансплантации печени (ТП) значительно улучшилась за последние десятилетия благодаря более эффективному выбору иммуносупрессивных схем, улучшению оперативных методов и периоперационного ведения. Долгосрочная заболеваемость и смертность после ТП остаются значительными, что объясняется возросшей частотой метаболических и злокачественных осложнений. Цель: синтезировать данные из специализированной литературы относительно метаболических нарушений, развившихся у пациентов с трансплантацией печени. Был выполнен обзор литературы с использованием таких баз данных, как PubMed, Scopus и Web of Science, относящихся к метаболическим нарушениям у пациентов с ТП. Метаболические нарушения у реципиентов ТП могут быть унаследованы от предтрансплантационных состояний или могут развиваться как следствие или обострение обычных иммуносупрессивных схем (кортикостероиды, ингибиторы кальциневрина и ингибиторы m-TOR), усугубленных неадекватным образом жизни. Необходим междисциплинарный подход к этим пациентам с внедрением здорового образа жизни за счет снижения риска увеличения жировой массы, сбалансированного питания и ограниченного потребления липидов и белков. Метаболические нарушения у пациентов, перенесших ТП, представляют собой основную проблему из-за влияния на долгосрочный результат. Соблюдение и мониторинг гипокалорийной диеты, структурированные программы физических упражнений должны быть рекомендованы и реализованы для всех реципиентов ТП как для профилактики, так и для лечения метаболических нарушений. Персонализированный подход к использованию иммунодепрессантов является ключевым моментом для избежания риска отторжения и метаболических нарушений.

Ключевые слова: трансплантация печени, ожирение, дислипидемия, гипертония, метаболический синдром

Introducere

Sindromul metabolic (SM) cuprinde un grup de stări patologice care predispun indivizii la un risc cardiovascular crescut, dezvoltarea DZ, debutul sindromului de apnee obstructivă în somn și dezvoltarea sau progresia BFSMA (boala ficatului steatotic metabolic asociată) [1, 4, 9, 24, 34]. Prevalența SM a crescut de-a lungul anilor atât la populația generală adultă [1, 9, 24, 40], cât și în subpopulații specifice, cum ar fi pacienții supuși TH. Aproximativ 1/2 dintre pacienții supuși TH dezvoltă SM în decurs de 3 ani post-TH [22, 24], iar rata mortalității la pacienții post-TH cu SM este de 4 ori mai mare versus cei fără SM. Dezvoltarea SM la acești pacienți este atribuită unor factori precum: IMC pre-TH, vârsta, DZ, nivelurile de trigliceride. Cu toate acestea, SM poate fi exacerbata prin utilizarea medicamentelor imunosupresoare [1, 4, 9, 14, 24]. Câțiva factori de risc preexistenți facilitează terenul pentru anomalii metabolice post-transplant, fiind exacerbate de imunosupresie. Obezitatea pre-TH și vârsta înaintată la momentul transplantului sunt factori de risc pentru SMPT. Virusul hepatitei C (VHC), BFSMA și MetALD, ca indicații primare pentru TH, sunt asociate cu o rezistență crescută la insulină [1, 4, 24]. DZ, obezitatea, dislipidemia și HTA sunt printre cele mai frecvente efecte adverse ale imunosupresiei, afectând mai mult de 50% dintre primitorii de TH din grupurile de organe. Prevalența obezității pre-transplant, în funcție de nozologie, este de 12%-30% printre primitorii de TH. Aproximativ 13% - 54% dintre candidații la transplant sunt deja cu diabet zaharat (DZ) în momentul transplantului. Dislipidemia, manifestată atât prin hipertrigliceridemie, cât și prin hipercolesterolemie, se dezvoltă în mod obișnuit la 50,0%-70,0% dintre primitorii de TH timp de 1-3 ani post-transplant [1, 24]. În post-TH, prevalența disfuncțiilor metabolice și severitatea lor cresc dramatic datorită inversării stării catabolice pre-transplant, a apetitului crescut, creșterii semnificative în greutate și efectelor metabolice ale medicamentelor imunosupresoare [1, 20, 24]. Această trecere de la catabolism la anabolism accelerează caracteristicile sindromului metabolic, în special la persoanele cu predispoziție genetică și care manifestă factori de risc tradiționali, cum ar fi antecedentele familiale de obezitate sau DZ [1, 4, 10, 24]. Mecanismele patogenetice includ modificări în compoziția grăsimii corporale, expresia adipokinelor și epigenetica. Adipozitatea viscerală este un marker al depunerilor de grăsime ectopică și contribuie la inflamația cronică ce induce rezistența crescută la insulină [1, 5, 7; 14; 24; 33]. Studii recente au demonstrat o asociere puternică între adipozitatea viscerală și dezvoltarea DZPT [1, 14, 15, 24, 39]. Sarcopenia este frecventă la populația pre-transplant (41% - 68% în pre-TH) [3; 6; 22; 24]. Restabilirea depozitelor proteice este lentă și

incompletă în post-TH, iar coexistența sarcopeniei și a obezității, denumită „obezitate sarcopenică”, se crede că exacerbează consecințele sarcopeniei, inclusiv rezistența la insulină [6, 22, 24, 40]. Un studiu pe 82 de primitori de TH, cu o urmărire medie de 24 de luni post-TH, a demonstrat că obezitatea sarcopenică diagnosticată prin impedanță bioelectrică este o constatare comună la această populație (88,0%), iar sindromul metabolic a fost mai frecvent la primitorii cu obezitate sarcopenică versus cei fără (57,0%) [24]. O metaanaliză recentă a demonstrat că obezitatea sarcopenică în pre-transplant a crescut ratele globale de mortalitate la 1 an și la 3 ani post-transplant [24]. Cea mai mare creștere în greutate a avut loc în primul an post-TH. Un studiu prospectiv pe 597 de primitori de TH a constatat că 15,5% dintre pacienții care nu erau obezi la momentul transplantului au devenit obezi la 1 an după, iar 31,0% dintre ei au devenit obezi în decurs de 3 ani de la efectuarea transplantului [24]. Obezitatea post-transplant, DZ, dislipidemia, HTA, imunosupresia pe bază de tacrolimus, steatoza grefei donatorului și boala alcoolică hepatică drept indicație pentru TH sunt cei mai semnificativi factori de risc pentru steatoza post-TH [1; 4; 7; 8; 9]. În concluzie, ratele de incidență la 1 an, 3 ani și peste 5 ani au fost de 59,0%, 57,0% și 82,0% pentru recurența BFSMA și 53,0%, 57,0% și, respectiv, 38,0% pentru recurența NASH [1; 4; 14].

Obezitatea. Factorii de risc pentru debutul obezității includ vârsta înaintată, sexul masculin, etiologia etanolică a bolii hepatice și carcinomul hepatocelular. Studiile anterioare au implicat fumatul, antecedente familiale de obezitate, DZ, dializa în pre-transplant, MELD-ul crescut pentru scorurile de boală hepatică terminală (MELD) [1; 4; 5; 7]. Contribuția polimorfismelor genetice de nucleotide (SNP – single nucleotide polymorphism) legate de obezitate nu a fost semnificativă. Patogenia obezității post-transplant nu este clar definită, dar este evident că o serie de factori socio-demografici, psihologici, comportamentali și biomedicali manifestă un rol semnificativ [1; 13; 24]. Există un șir de motive potențiale pentru aceasta, inclusiv: spitalizarea prelungită, infecția, rejețul de grefă, efectele secundare ale medicamentelor, capacitatea redusă la efort [5; 7; 24]. Obezitatea (IMC > 30 kg/m²) la 1 an post-TH a fost asociată cu un risc de mortalitate globală de 2 ori mai mare după o urmărire de 12,3 ani [1; 7].

Dislipidemia. Dislipidemia este frecventă la pacienții post-TH. Unii autori raportează că 40-71% dintre pacienții post-TH pot prezenta dislipidemie, impunând o sarcină suplimentară de risc cardiovascular [1, 24, 30]. Dezvoltarea dislipidemiei la pacienții post-TH este multifactorială și poate fi exacerbată prin utilizarea agenților imunosupresori, activitate fizică redusă și creștere ponderală. Afec-

tarea profilului lipidic se manifestă în primele 6 luni de la TH și corelează cu administrarea dozelor mari de medicamente imunosupresoare. Dezvoltarea hipercolesterolemiei a fost observată la 13-46% dintre pacienți în decurs de 2 ani post-transplant, iar hipertrigliceridemia a fost documentată la 15-50% dintre pacienți în același interval de timp [1, 9, 21, 24]. Managementul dislipidemiei se bazează pe stratificarea riscului cardiovascular al pacientului, menționat în ghidurile Societății Europene de Cardiologie (ESC). Medicamentele de prima linie recomandate sunt statinele, cu o indicație deosebită interacțiunilor potențiale cu medicamentele imunosupresoare. Statinele recomandate sunt fluvastatina, pravastatina, pitavastatina și rosuvastatina, fiind mai puțin afectate de potențialele interacțiuni cu medicamentele imunosupresoare [1, 24, 25]. Ezetimibul s-a dovedit a fi eficient ca monoterapie în reducerea nivelului de colesterol la pacienții cu TH [9, 14, 15, 24, 27].

Hipertensiunea arterială. Incidența HTA post-TH este remarcabilă, variind între 50%-80%. Prevalența hipertensiunii arteriale (HTA) crește semnificativ la primitorii de TH, variind la 21%-56%. [9, 12, 24]. HTA este parțial atribuită unei creșteri a rezistențelor periferice și reducerii unor substanțe vasodilatatoare în urma TH la pacienții cu ciroză hepatică. Utilizarea dozelor mari de diferite medicamente imunosupresoare pentru prevenirea rejecției acute de greafă contribuie la aceasta în continuare [11; 12; 24; 35]. Având în vedere riscul cardiovascular crescut la acești pacienți, ținta HTA este stabilită cu o limită sub 130/80 mmHg. Ca abordare terapeutică de primă linie, blocantele canalelor de calciu sunt recomandate pentru efectul lor vasodilatator asupra arterei hepatice. În calitate de tratament de linia II, sunt utilizați blocanți selectivi ai receptorilor beta, inhibitori ai enzimei de conversie al angiotensinei, blocanți ai receptorilor angiotensinei II și diuretice de ansă, cu o atenție deosebită a funcției renale [11, 12, 16, 24].

Diabetul zaharat DZPT este o complicație frecventă în post-TH, cu o prevalență generală raportată de 7,0% - 40,0%. DZPT se dezvoltă mai frecvent în primul an post-TH. Dincolo de factorii de risc preexistenți anterior (vârsta beneficiarului > 50 de ani, sexul masculin, rasa afro-americană, VHC, steatohepatita non-alcoolică [NASH], IMC al primitorului, glicemia alterată pre-transplant, antecedentele familiale de DZ), există factori de risc suplimentari pentru DZPT, cum ar fi infecțiile virale și creșterea în greutate. Incidența DZPT în post-TH este estimată la 10%-40% în primul an post-operator [2, 8, 19]. Incidența cumulativă la 5 ani a DZPT este estimată la 30%-40% pentru ficat [2, 8, 24]. Prevalența DZ tip II în pre-TH nu este clar definită. Unii autori raportează o prevalență cuprinsă între 10-30% la pacienții aflați pe lista de așteptare pentru TH, deși acest procent poate fi până la 53%

la pacienții cu NASH care așteaptă transplantul [5, 16, 18, 24]. La pacienții supuși TH, hiperglicemia este frecventă imediat post-TH din cauza stresului indus de volumul operator, a dozelor mari de steroizi și, în unele cazuri, a infecțiilor [19, 24]. În astfel de cazuri, terapia recomandată este infuzia de insulină [8, 24]. Singurul predictor independent al mortalității cardiovasculare a fost prezența DZ pre-TH, fiind asociat cu aproximativ 10% de mortalitate. Factorii de risc pentru dezvoltarea DZPT sunt asociați cu sexul masculin, etiologia TH, în special ciroza datorată NASH, VHC și MetALD, supraponderalitatea/obezitatea și imunosupresia [16, 18, 24, 37]. Leptina și adiponectina sunt adipokine care manifestă un rol important în echilibrul și metabolismul energetic, SNP-urile asociate genelor respective, de asemenea, fiind implicate în DZPT [21, 22, 29]. Un număr de gene proinflamatorii a fost implicat în DZPT, în special IL-1p, IL-2 și IL-4. Virusul hepatitei C (VHC) și citomegalovirusul pot conferi un risc mai mare pentru DZPT [24, 26, 31]. Nivelul-țintă al hemoglobinei glicate (HbA1c) trebuie menținut sub 7% (53 mmol/mol) la pacienții la care riscul de hipoglicemie poate fi evitat sau 8% (64 mmol/mol) la pacienții la care riscurile terapiei pot depăși beneficiile [19, 24, 29, 31, 32]. Metformina este medicamentul de primă linie, demonstrând un efect anticancerigen, dar trebuie utilizată cu prudență la pacienții cu insuficiență renală, deoarece poate declanșa acidoza lactică. Opțiunea terapeutică de ultimă linie este considerată insulina, fiind importantă o evaluare periodică pentru complicațiile micro- și macrovasculare ale diabetului [19, 24, 31].

Recurența BFSMA sau De novo. Dezvoltarea BFSMA de novo sau recurența de greafă steatozică este relativ frecventă la primitorii de TH [5; 9; 16; 18]. Recurența de steatoză a grefei la 5 ani post-TH, inclusiv NASH pot fi prezente la aproximativ 80% și, respectiv, 60% dintre pacienții cu transplant NASH cu evoluție în ciroză [5; 9; 16; 38]. Aceste afecțiuni sunt determinate de factori precum: obezitatea, DZ, sindromul metabolic [16; 32]. Prevalența NASH este de 29% la pacienții supuși TH, cel mai puternic factor de risc fiind prezența BFSMA pre-TH. Dintre medicamentele imunosupresoare, doar sirolimusul a fost asociat cu un risc crescut de steatoză hepatică post-TH [9; 16; 24; 38]. Recurența BFSMA pare a fi o formă mai severă și mai agresivă a bolii versus BFSMA de novo, ceea ce duce la o progresie mai rapidă a fibrozei în ciroză în decurs de 5 ani [15; 16]. În prezent, nu există o terapie specifică pentru aceste afecțiuni. Cu toate acestea, ar trebui urmate programe de exerciții fizice și o dietă adaptată de către medici nutriționiști, concomitent cu managementul factorilor predispozanți la sindromul metabolic [16; 18; 24].

Scopul: sintetizarea datelor din literatura de specialitate referitoare la dereglările metabolice dezvoltate la pacienții cu TH.

Materiale și metode

A fost realizată o revizuire narativă a literaturii, cu utilizarea bazelor de date precum PubMed, Scopus și Web of Science, relevante pentru dereglările metabolice la pacienții cu TH. Selecția s-a bazat pe titlu, rezumat și text integral, cu accent pe studii clinice, meta-analize și articole de sinteză.

Rezultate și discuții

Tulburările metabolice la primitorii de TH pot fi moștenite din condițiile pre-transplant sau se pot dezvolta ca o consecință sau exacerbare a regimurilor imunosupresoare convenționale (corticosteroizi, inhibitori ai calcineurinei și inhibitori m-TOR), agravate de un stil de viață inadecvat. Deși imunosupresoarele sunt vitale pentru evitarea respingerii grefei, expunerea pe termen lung la aceste medicamente implică tulburări metabolice post-TH. Supraviețuirea pe termen lung este afectată de o incidență ridicată a tulburărilor metabolice și a consecințelor acestora, inclusiv boli cardiovasculare (CVD) și afecțiuni maligne. Deficiențele metabolice pre-transplant, în special la cei cu BFSMA, sunt agravate de creșterea ponderală post-transplant, hipodinamie și inversarea stării catabolice la o stare anabolică. BCV, afecțiunile maligne și rejețul grefei au fost menționate drept complicații semnificative ale stărilor metabolice post-TH, care amenință atât supraviețuirea pacientului, cât și a grefei. Supraviețuirea globală în post-transplant (TH) s-a îmbunătățit în ultimele 3 decenii, ca urmare a selecției mai eficiente al regimurilor de imunosupresie, a tehnicilor operative performante și a managementului perioperator. Ratele de supraviețuire pe termen lung (la 1 an) nu au crescut în ultimele 3 decenii, însă morbiditatea și mortalitatea pe termen lung post-TH au rămas semnificative, atribuite incidenței crescute a complicațiilor metabolice și celor maligne. Acest mediu metabolic contribuie la o incidență crescută a bolilor cardiovasculare (CVD) în rândul primitorilor de TH și este asociat cu o rată a mortalității de 2-3 ori mai mare versus populația generală de aceeași vârstă și același sex [1, 4, 9, 11]. Un stil de viață sănătos este considerat elementul-cheie în prevenirea complicațiilor metabolice post-TH. Beneficiarii de TH necesită consultul unui dietetician pe termen scurt în post-TH pentru optimizarea regimului alimentar și evitarea creșterii în greutate. Scăderea ponderală este recomandată la primitorii cu factori de risc metabolic, cu excepția perioadei timpurii post-transplant, când epitelizarea rănilor poate fi întârziată prin pierderea în greutate. Exercițiile fizice ar putea îmbunătăți capacitatea aerobă și forța musculară la primitorii de TH compensați din punct de vedere clinic. Pentru reducerea complicațiilor metabolice și ale imunosupresiei, Consensul Internațional de Transplant de Ficat recomandă o combinație de modificări ale stilului de viață, concomitent cu minimizarea

imunosupresiei și eliminarea precoce a steroizilor. Modificările stilului de viață (diete cu aport scăzut de sodiu, renunțarea la fumat, evitarea consumului de alcool, pierderea în greutate) sunt recomandate. S-a demonstrat că fibroza hepatică la pacienții cu NASH este considerată cel mai robust predictor al mortalității, cuprinzând atât nozologiile hepatice, cât și cele extrahepatice. Bolile cardiovasculare fiind principala cauză a mortalității extrahepatice la acești pacienți, este esențial să se acorde o atenție deosebită sindromului metabolic și componentelor sale la primitorii de TH [1, 13, 15, 18, 23, 24, 26, 30, 32]. În prezent, nu există un consens unanim cu privire la tipul și volumul de activitate fizică adecvată pentru pacienții post-TH. Prin urmare, abordarea recomandată de Organizația Mondială a Sănătății (OMS) de a se angaja (cel puțin 150 de minute pe săptămână) în activitate fizică moderată până la vigoasă, cuplată cu 15-20 de minute de exerciții de rezistență de 2 ori pe săptămână, ar putea fi rezonabilă. Un alt aspect important de luat în considerare la pacienții cu TH este rolul nutriției. În perioada post-TH, cerințele energetice și proteice ale organismului sunt crescute în primele 4 săptămâni. Starea hidroelectrolitică a pacientului trebuie monitorizată în mod constant, deoarece există riscul dezechilibrelor hidroelectrolitice, cu suprasolicitarea lichidelor induse atât de terapiile implementate, cât și de riscul de sindrom de realimentare. Este necesară o abordare multidisciplinară a acestor pacienți, cu implementarea unui mod sănătos de viață, printr-o reducere a riscului de creștere a masei grăsoase, începând cu educarea pacientului, diete echilibrate cu aport lipidic și proteic limitat, abordat de către nutriționist. Dieta mediteraneană este o abordare nutrițională capabilă să reducă riscul cardiovascular chiar și la primitorii de TH [11, 14, 24, 28]. Boala hepatică în stadiu terminal, timpul de așteptare a transplantului de ficat, intervenția chirurgicală de TH, evaluarea ulterioară post-TH cu riscul constant de rejeț, infecțiile și complicațiile expun pacientul la diferite suferințe psihologice. Acest lucru poate afecta negativ calitatea vieții pacientului în toate fazele procesului de transplant [32, 33, 36]. Evaluările psihologice și psihiatrice ale candidaților pentru TH pot ajuta la identificarea precoce a pacienților cu risc crescut de mortalitate post-TH. Aceasta include pacienții care au reluat consumul de alcool [23, 34], cei care se confruntă cu depresie sau indivizii cu aderență scăzută la terapie. Prin urmare, este crucial să avem psihologi și psihiatri ca parte a echipei de TH pentru a ameliora calitatea vieții și perspectivele de supraviețuire pentru acești pacienți [17, 18, 22, 23]. Mai multe studii au demonstrat importanța sprijinului social în obținerea unor rezultate mai bune în supraviețuirea TH și aderența la regimul terapeutic [17, 18, 26, 30, 36].

În concluzie, este esențial să cunoaștem următoarele:

1. Complicațiile metabolice după transplantul de organe solide includ DZ post-transplant, BFSMA, dislipidemia și obezitatea.

2. Factorii de risc care favorizează sindromul metabolic includ: vârsta, creșterea ponderală post-TH, absența exercițiilor fizice, etnia, factorii genetici, infecția virală cu hepatita C, citomegalovirusul.

3. Toate imunosupresoarele de menținere a grefei (glucocorticoizi, inhibitori de calcineurină, inhibitori de mTOR) cresc riscul de boli metabolice, prin diferite mecanisme.

4. Supraviețuirea pe termen lung post-transplant este afectată semnificativ de complicațiile metabolice, care se dezvoltă la majoritatea primitorilor de transplant.

5. Complicațiile metabolice influențează semnificativ atât supraviețuirea grefei, cât și a pacientului, în special cu risc crescut de mortalitate cardiovasculară și malignizare.

6. Exercițiul fizic în perioada post-TH este sigur, fiind recomandată o combinație de antrenament aerobic plus rezistență la un nivel de intensitate moderat până la maximal, de 3-5 ori pe săptămână, conform Ghidurilor Societăților Europene de Transplant [1; 4; 9; 14; 15; 18; 20; 24; 34].

Concluzii

Tulburările metabolice la pacienții supuși TH (în special pentru cei cu BFSMA) reprezintă principala provocare pentru specialiștii în transplant datorită impactului asupra rezultatului pe termen lung. Respectarea și monitorizarea unei diete hipocalorice, recomandate de către nutriționiști, programele de exerciții fizice structurate ar trebui recomandate și implementate în cazul tuturor primitorilor de TH atât pentru prevenirea, cât și pentru tratamentul tulburărilor metabolice. O abordare personalizată în utilizarea medicamentelor imunosupresoare este un punct principal pentru a evita riscul de rejeț și riscurile metabolice. Adoptarea unui stil de viață corect și sprijinul psihosocial pot ajuta beneficiarii de TH să obțină o calitate mai bună a vieții, o morbiditate și mortalitate mai scăzută.

Declarația de finanțare

Lucrarea este publicată în cadrul Proiectului instituțional, Subproiectul „Interacțiuni metabolice, nutriționale și psihosociale în boala ficatului steatotic asociată disfuncției metabolice, rolul principiilor bioetice în managementul bolnavilor”.

Bibliografie

1. AMIRHOSSEIN, AZHIE, SHETH, PRIYA, HAMMAD, AHMED et al. Metabolic Complications in Liver Transplantation Recipients: How We Can Optimize Long-Term Survival. *Liver Transpl.* 2021 Oct;27(10):1468-1478. doi: 10.1002/lt.26219.
2. AHMED, S., H, BIDDLE, K., AUGUSTINE, T., AZMI, S. Post-transplantation diabetes mellitus. *Diabetes Ther.* 2020;11(4):779-801.
3. ANASTACIO, L. R., FERREIRA, L. G., RIBEIRO, H.S. et al. Sarcopenia, obesity and sarcopenic obesity in liver transplantation: a body composition prospective study. *Arq Bras Cir Dig.* 2019 Apr 29;32(2):e1434. doi:10.1590/0102-672020190001e1434
4. ANASTACIO, L.R., LIMA, A. S., TOULSON DAVIS-SON., CORREIA, M.I. Metabolic syndrome and its components after liver transplantation: incidence, prevalence, risk factors, and implications. *Clin Nutr.* 2010;29(2):175-179.
5. ASRANI, S. K., SARACINO, G., O'LEARY, J.G., GONZALEZ, S., KIM, P.T. et al. Recipient characteristics and morbidity and mortality after liver transplantation. *J. Hepatol.* 2018 Jul;69(1):43-50. doi: 10.1016/j.jhep.2018.02.004.
6. BATSIS, J.A., VILLAREAL, D.T. Sarcopenic obesity in older adults: aetiology, epidemiology and treatment strategies. *Nat Rev Endocrinol.* 2018 Sep;14(9):513-537. doi:10.1038/s41574-018-0062-9.
7. BECKMANN, S., DENHAERYNCK, K., STAMPF, S. et al. New-onset obesity after liver transplantation-outcomes and risk factors: the Swiss Transplant Cohort Study. *Transpl Int.* 2018 Nov;31(11):1254-1267. doi: 10.1111/tri.13308.
8. BRODOSI, L., PETTA, S., PETRONI, M.L., MARCHESINI, G. et al. Management of Diabetes in Candidates for Liver Transplantation and in Transplant Recipients. *Transplantation.* 2022 Mar 1;106(3):462-478. doi: 10.1097/TP.0000000000003867.
9. DADLANI, A., LEE, T.-H. Management of metabolic syndrome after liver transplant. *Clin Liver Dis (Hoboken).* 2023 May 16;21(6):155-159. doi:10.1097/CLD.0000000000000040
10. DARENDELILER, F. IUGR: Genetic influences, metabolic problems, environmental associations/triggers, current and future management. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2019 Jun;33(3):101260. doi: 10.1016/j.beem.2019.01.001.
11. DELGADO-LISTA, J., ALCALA-DIAZ, J.F., TORRES-PEÑA, J.D., QUINTANA-NAVARRO et al. Long-term secondary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet and a low-fat diet (CORDIO-PREV): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2022 May 14;399(10338):1876-1885. doi: 10.1016/S0140-6736(22)00122-2.
12. DI STEFANO, C., VANNI, E., MIRABELLA, S. et al. Risk factors for hypertension after liver transplantation. *J. Am. Soc. Hipertens.* 2018, 12, 220-229.[
13. DUNN, M.A., ROGAL, S.H. S., ROJO, A.D., et al. Physical Function, Physical Activity, and Quality of Life After Liver Transplantation. *Liver Transpl.* 2020 May;26(5):702-708. doi:10.1002/lt.25742
14. FILIPPO GABRIELLI, LUCIA GOLFIERI, FABIO NASCIMBENI, PIETRO ANDREONE et al. Metabolic Disorders in Liver Transplant Recipients: The State of the Art J.

- Clin. Med. 2024, 13, 1014. <https://doi.org/10.3390/jcm13041014> <https://www.mdpi.com/journal/jcm>
15. GITTO, S.; FALCINI, M., MARRA, F. MEDITRA Reach Group. Metabolic Disorders After Liver Transplantation. *Metab Syndr Relat Disord*. 2021 Mar;19(2):65-69. doi: 10.1089/met.2020.0068.
 16. GITTO, S., MANNELLI, N., TASSI, A., GABRIELLI, F. et al. Liver transplantation and nonalcoholic steatohepatitis: the state of the art. *Metab Target Organ Damage* 2022;2:7 <https://dx.doi.org/10.20517/mtod.2022>.
 17. GOLFIERI, L., GITTO, S., VUKOTIC, R., ANDREONE, P. et al. Impact of psychosocial status on liver transplant process. *Ann Hepatol*. 2019 Nov-Dec;18(6):804-809. doi: 10.1016/j.aohp.2019.06.011.
 18. HAN, MAT., OLIVO, R., CHOI, C.J., PYRSOPOULOS, N. De novo and recurrence of metabolic dysfunction-associated fatty liver disease after liver transplantation. *World J Hepatol*. 2021 Dec 27;13(12):1991-2004. doi: 10.4254/wjh.v13.i12.1991
 19. JENSSEN, T., HARTMANN, A. Post-transplant diabetes mellitus in patients with solid organ transplants. *Nat Rev Endocrinol*. 2019 Mar;15(3):172-188. doi: 10.1038/s41574-018-0137-7.
 20. JIMÉNEZ-PÉREZ M., GONZÁLEZ-GRANDE, R., OMONTE GUZMÁN, E., AMO TRILLO V. et al. Metabolic complications in liver transplant recipients. *World J Gastroenterol*. 2016 Jul 28; 22(28):6416-6423. doi:10.3748/wjg.v22.i28.6416
 21. KHUSH, K. K., CHERIKH, W.S., CHAMBERS, D.C. et al. International Society for Heart and Lung Transplantation. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-sixth adult heart transplantation report - 2019; focus theme: donor and recipient size match. *J Heart Lung Transplant*. 2019;38(10):1056-1066.
 22. LAISH, I., BRAUN, M., MOR, E., SULKES, J. et al. Metabolic Syndrome in Liver Transplant Recipients: Prevalence, Risk Factors, and Association with Cardiovascular Events. *Liver Transpl. Liver Transpl*. 2011 Jan;17(1):15-22. doi: 10.1002/lt.22198.
 23. MAGISTRI, P., MARZI, L., GUERZONI, S., VANDELLI, M. et al. Impact of a Multidisciplinary Team on Alcohol Recidivism and Survival After Liver Transplant for Alcoholic Disease. *Transplant Proc*. 2019 Jan-Feb;51(1):187-189. doi: 10.1016/j.transproceed.2018.02.212.
 24. MAMATHA, BHAT., SHIRINE, E., USMANI, AMIRHOSSEIN AZHIE. et al. Metabolic Consequences of Solid Organ Transplantation. *Endocr Rev*. 2021 Mar 15;42(2):171-197. doi: 10.1210/endo/bnaa030.
 25. NAIR, S., VERMA, S., THULUVATH, P. J. Obesity and its effect on survival in patients undergoing orthotopic liver transplantation in the United States. *Hepatology*. 2002;35(1):105-109.
 26. ODENWALD, M.A., ROTH, H.F., RETICKER, A., SEGOVIA, M. et al. Evolving challenges with long-term care of liver transplant recipients. *Clin Transplant*. 2023 Oct;37(10):e15085. doi: 10.1111/ctr.15085.
 27. RICHARDS, J., GUNSON, B., JOHNSON, J., NEUBERGER, J. Weight gain and obesity after liver transplantation. *Transpl Int*. 2005 Apr;18(4):461-466. doi: 10.1111/j.1432-2277.2004.00067
 28. ROCCARO, G.A., GOLDBERG, D.S., HWANG, W.-T., JUDY, R. et al. Sustained Posttransplantation Diabetes Is Associated With Long-Term Major Cardiovascular Events Following Liver Transplantation. *Am J Transplant*. 2018 Jan;18(1):207-215. doi: 10.1111/ajt.14401.
 29. ROMANOWSKI, M., DZIEDZIEJKO, V., MACIEJEWSKA-KARLOWSKA, A., et al. Adiponectin and leptin gene polymorphisms in patients with post-transplant diabetes mellitus. *Pharmacogenomics*. 2015;16(11):1243-51. doi: 10.2217/pgs.15.71.
 30. SAVIOL, G., SURBONE, S., GIOV, I. et al. Early development of metabolic syndrome in patients subjected to lung transplantation. *Clin Transplant*. 2013 May-Jun;27(3):E237-43. doi: 10.1111/ctr.12098
 31. SHIVASWAMY, V., BOERNER, B., LARSEN, J. Post-transplant diabetes mellitus: causes, treatment, and impact on outcomes. *Endocr Rev*. 2016 Feb;37(1):37-61. doi: 10.1210/er.2015-1084.
 32. SILVA, A. C., NOGUEIRA, P., MACHADO, M.V. Hepatic steatosis after liver transplantation: a systematic review and meta-analysis. *Liver Transpl*. 2023 Apr 1;29(4):431-448. doi: 10.1097/LVT.000000000000060
 33. SMITH, U. Abdominal obesity: a marker of ectopic fat accumulation. *J Clin Invest*. 2015 May 1;125(5):1790-1792. doi:10.1172/JCI81507
 34. SPIRITOS, Z., ABDELMALEK, M. F. Metabolic syndrome following liver transplantation in nonalcoholic steatohepatitis. *Transl Gastroenterol Hepatol*. 2021 Jan 5;6:13. doi: 10.21037/tgh.2020.02.07
 35. TONG, M.-S., CHAI, H.-T., LIU, W.-H., CHEN, C.-L. et al. Prevalence of hypertension after living-donor liver transplantation: a prospective study. *Transplant Proc*. 2015 Mar;47(2):445-50. doi: 10.1016/j.transproceed.2014.10.05
 36. VARSHNEY, M., DHINGRA, K., CHOUDHURY, A. Psychosocial Assessment and Management-related Issues Among Liver Transplant Recipients. *J Clin Exp Hepatol*. 2024 Jan-Feb;14(1):101261. doi: 10.1016/j.jceh.2023.07.414
 37. VAUGHN, V. M., CRON, D. C., TERJIMANIAN, M. N. et al. Analytic morphomics identifies predictors of new-onset diabetes after liver transplantation. *Clin Transplant*. 2015 May;29(5):458-64. doi: 10.1111/ctr.12537.
 38. VILLERET, F., DHARANCY, S., ERARD, D., ABERGEL, A. et al. Inevitability of disease recurrence after liver transplantation for NAFLD cirrhosis. *JHEP Rep*. 2023 Jan 3;5(3):100668. doi:10.1016/j.jhepr.2022.100668.
 39. VON DÜRING, M. E., JENSSEN, T., BOLLERSLEV, J., ÅSBERG, O., et al. Visceral fat is strongly associated with post-transplant diabetes mellitus and glucose metabolism 1 year after kidney transplantation. *Clin Transplant*. 2017 Jan;31(1). doi: 10.1111/ctr.12869
 40. YANG, C.; JIA, X., WANG, Y., FAN, J. et al. Trends and influence factors in the prevalence, intervention, and control of metabolic syndrome among US adults, 1999-2018. *BMC Geriatr*. 2022 Dec 19;22(1):979. doi: 10.1186/s12877-022-03672-6.

Autor corespondent:

Natalia Taran, cercetător științific superior,
tel: +37379257616,
e-mail: natalia.taran@usmf.md