



¹ Московский
клинический
научно-практический
центр
им. А.С. Логинова

² Московский
государственный
медико-
стоматологический
университет
им. А.И. Евдокимова

Особенности ведения пациентов с сахарным диабетом после трансплантации печени

М.В. Шинкин¹, Л.А. Звенигородская, д.м.н., проф.¹,
А.М. Мкртумян, д.м.н., проф.^{1,2}, А.О. Акопова¹

Адрес для переписки: Михаил Викторович Шинкин, jendis@yandex.ru

Для цитирования: Шинкин М.В., Звенигородская Л.А., Мкртумян А.М., Акопова А.О. Особенности ведения пациентов с сахарным диабетом после трансплантации печени // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 36. С. 22–30.

DOI 10.33978/2307-3586-2020-16-36-22-30

Сахарный диабет является основой полиморбидности. На его фоне развиваются микро- и макрососудистые осложнения, нередко становящиеся причиной инвалидизации и смерти больных. Сахарный диабет ассоциируется с повышенным риском развития некоторых видов рака. Он также обуславливает тяжелое течение и прогрессирование неалкогольной жировой болезни печени, которая остается недооцененной клинической проблемой. Данная патология, как правило, диагностируется при выраженных клинико-функциональных нарушениях и развитии неалкогольного стеатогепатита и цирроза печени.

В настоящее время цирроз в исходе неалкогольной жировой болезни печени занимает второе место среди причин трансплантации печени после циррозов вирусной этиологии. Наличие сахарного диабета отрицательно влияет на результаты операции и качество жизни больных в послеоперационном периоде.

Посттрансплантационный сахарный диабет протекает более тяжело и приводит к более тяжелым системным микроциркуляторным осложнениям, может вызывать развитие неалкогольной жировой болезни печени у пересаженной печени с быстрым прогрессированием до цирроза. В условиях иммуносупрессивной терапии после трансплантации печени лечение сахарного диабета представляет определенные трудности и не всегда эффективно.

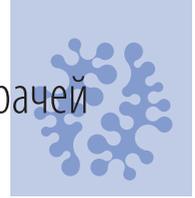
Ключевые слова: сахарный диабет, рак, трансплантация печени, неалкогольная жировая болезнь печени

Согласно данным экспертов Международной федерации диабета (International Diabetes Federation – IDF) и Американской диабетической ассо-

циации, количество пациентов с сахарным диабетом (СД) за последние десять лет увеличилось более чем в два раза. Столь стремительный рост заболеваемости стал

причиной принятия в 2006 г. Организацией Объединенных Наций резолюции о сахарном диабете [1], в 2011 г. – политической декларации [2], призывающей создавать многопрофильные стратегии для профилактики развития неинфекционных заболеваний и борьбы с ними, в частности СД, осложнения которого являются одной из ведущих причин инвалидизации и смерти пациентов [3–5]. В 2017 г. количество больных СД превысило 425 млн [6]. В 2019 г. патология выявлена уже у 463 млн. Если в 2017 г. эксперты IDF к 2045 г. прогнозировали рост заболеваемости до 629 млн человек [6], то в 2019 г. – уже до 700 млн [7].

В Российской Федерации, так же как во всем мире, отмечается увеличение числа больных СД. Согласно данным федерального регистра СД, в 2018 г. на диспансерном учете состояло около 4,6 млн (3,1% населения), из них примерно 4,2 млн (92%) с СД 2 типа, 256 тыс. (6%) с СД 1 типа и 90 тыс. (2%) с другими типами СД, в том числе 8 тыс. с гестационным СД. Однако эти данные не отражают реального количества пациентов, поскольку учитываются только выявленные и зарегистрированные случаи. Так, результаты масш-



табного российского эпидемиологического исследования NATION подтвердили, что диагностируется лишь 54% случаев СД 2 типа. Реальная цифра больных в России – не менее 9 млн (около 6% населения). В долгосрочной перспективе это может представлять чрезвычайную проблему. У значительной части пациентов патология не диагностирована. Следовательно, они не получают лечения и высок риск развития сосудистых осложнений [8–15].

У 90% больных СД имеет место неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) [16, 17]. Еще в 1996 г. эксперты Национального института здоровья США признали ее шестым компонентом метаболического синдрома.

В настоящее время НАЖБП считается самым распространенным заболеванием печени.

Неалкогольная жировая болезнь печени, так же как сахарный диабет, является основой полиморбидности. Прежде всего она ассоциируется с риском развития сердечно-сосудистых заболеваний [16–18].

НАЖБП представляет собой поражение печени, включающее жировую дистрофию с воспалением и повреждением гепатоцитов – неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ) и фиброзом с возможностью перехода в цирроз. В 85–90% случаев патология протекает

на фоне ожирения, дислипидемии, артериальной гипертензии, сахарного диабета 2 типа или нарушения толерантности к глюкозе [16–18].

При НАЖБП смертность в первый месяц после операции по трансплантации печени значительно превышает данный показатель при циррозах печени другой этиологии, также увеличивается риск осложнений. Речь, в частности, идет об отторжении трансплантата, развитии сепсиса и патологии со стороны сердечно-сосудистой системы [19, 20].

На сегодняшний день трансплантация печени остается единственным вариантом лечения, позволяющим улучшить прогноз у пациентов с терминальной стадией заболевания. Улучшение качества ведения больных в предоперационном периоде и иммуносупрессивная терапия позволили увеличить годовую, пятилетнюю и десятилетнюю выживаемость до 90, 85 и 70% соответственно [21–23].

Посттрансплантационная иммуносупрессивная терапия может вызывать ряд побочных эффектов, одним из которых является сахарный диабет.

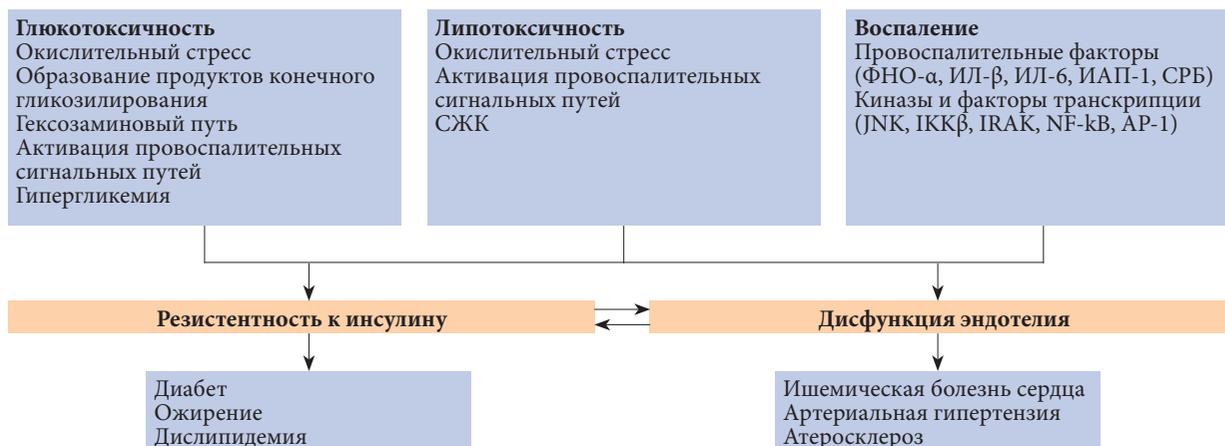
Впервые посттрансплантационный сахарный диабет (ПТСД) был описан более 50 лет назад Т.Е. Starzl и соавт. [24]. Однако только недавно он был признан

На сегодняшний день трансплантация печени остается единственным вариантом лечения, способным улучшить прогноз у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени терминальной стадии. Улучшение качества ведения больных в предоперационном периоде и иммуносупрессивная терапия позволили увеличить годовую, пятилетнюю и десятилетнюю выживаемость до 90, 85 и 70% соответственно

серьезным осложнением послеоперационного периода [25–27]. Частота возникновения ПТСД после трансплантации паренхиматозных органов варьируется от 2 до 53% [27, 28]. После трансплантации печени ПТСД развивается в 7–28% случаев [29].

Ключевую роль в развитии ПТСД может играть инсулинорезистентность (рис. 1). Последняя признана одной из главных причин эндотелиальной дисфункции, приводящей к развитию сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений [30, 31]. Это может утяжелять течение послеоперационного периода.

Инсулинорезистентность приводит к нарушению биологического ответа (метаболического и молекулярно-генетического) на экзогенный и эндогенный инсулин,



Примечание. ИАП-1 – ингибитор активатора плазминогена 1, СРБ – С-реактивный белок, ИЛ – интерлейкин, JNK – N-концевая киназа, IKKβ – киназный комплекс ингибитора ядерного фактора κB, IRAK – киназа, ассоциированная с рецептором интерлейкина, NF-κB – ядерный фактор κB, AP-1 – активаторный белок 1.

Рис. 1. Инсулинорезистентность и дисфункция эндотелия



Рис. 2. Механизм развития инсулинорезистентности в органах и тканях

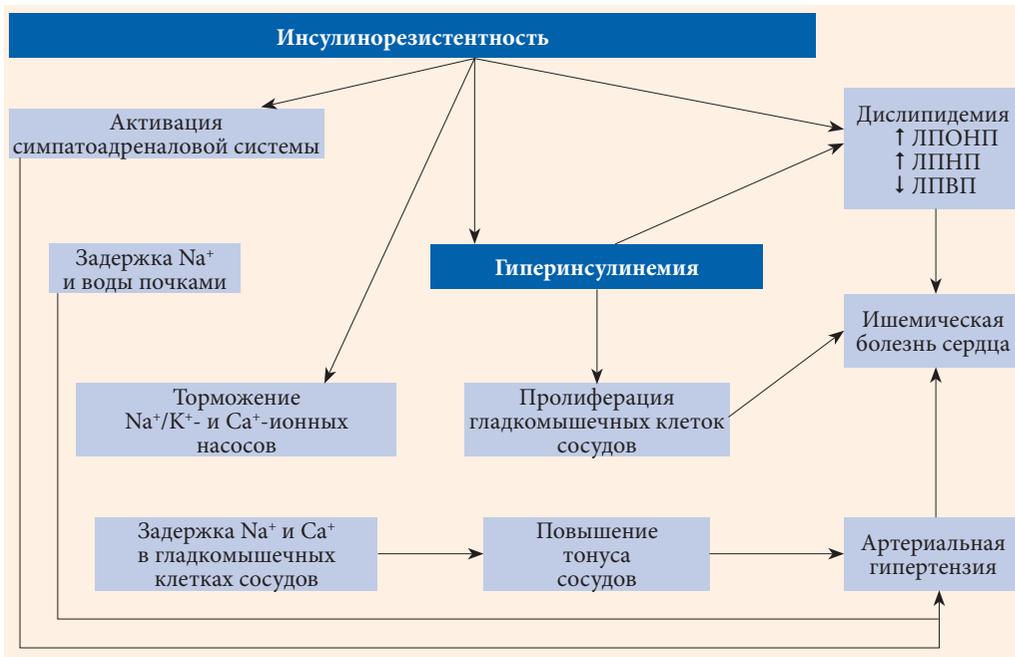
метаболизма углеводов, жиров и белков, а также синтеза ДНК, регуляции транскрипции генов, процессов дифференцировки и роста клеток и тканей организма. В инициации инсулинорезистентности большое значение отводится пострецепторным нарушениям передачи сигнала инсулина, обусловленным, вероятно, повышением уровня фактора некроза опухоли α (ФНО- α), неэстерифицированных жирных кислот. К факторам риска относят малоподвижный образ

жизни, высококалорийную диету, возраст, курение, избыточный вес/ожирение и др. [32]. Причинами инсулинорезистентности клеток поперечнополосатых мышц могут быть дефекты транспорта глюкозы, обусловленные патологией глюкозного транспортера 4 (ГЛЮТ-4) [33] (рис. 2), а также модификация белков переносчиков глюкозы и белково-пептидных комплексов, что осуществляется на уровне гепатоцитов при их повреждении, в том числе при НАЖБП.

Необходимо отметить, что инсулинорезистентность может быть как причиной, так и следствием НАЖБП. Первопричиной она признается в рамках теории липотоксичности. С инсулинорезистентностью связывают поступление в печень большого количества свободных жирных кислот. В свою очередь НАЖБП способна усиливать и потенцировать инсулинорезистентность за счет патологии инсулиновых рецепторов, а также других цепей инсулинорезистентности. Рецептор к инсулину состоит из двух субъединиц – α и β . Субъединица α взаимодействует с инсулином вне клетки. Субъединица β связана со вторичными мессенджерами, субстратами инсулинового рецептора 1 и 2 типов. Рецептор к инсулину представляет собой тирозинкиназу. Посредством аутофосфорилирования активируются различные пути, в частности путь PI-3-K (фосфоинозитол-3-киназа), за счет которого происходит транспорт глюкозы внутрь клетки с помощью ГЛЮТ-4.

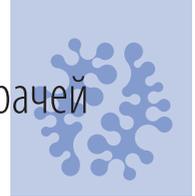
Установлено, что сахарный диабет 2 типа и неалкогольная жировая болезнь печени имеют общие патогенетические механизмы: активный липолиз свободных жирных кислот (СЖК) и синтез провоспалительных цитокинов. В частности, ФНО- α влияет на субстраты инсулинового рецептора, блокируя путь PI-3-K. Как следствие, блокируются эффекты этого пути на обмен глюкозы и глюкоза не может проникнуть внутрь клетки. Развивается инсулинорезистентность. Инсулиновые рецепторы становятся нечувствительны к инсулину, и его биологическая роль извращается. В условиях инсулинорезистентности печень начинает активно синтезировать жирные кислоты, триглицериды, ускоряется липолиз. Кроме того, в печени происходят процессы, приводящие к развитию сахарного диабета: стимулируется глюконеогенез, подавляется гликолиз и синтез гликогена (рис. 3 и 4).

Причинами перегруженности печени жирными кислотами являются синтез активных жирных кислот, снижение окисления жир-



Примечание. ЛПОНП – липопротеины очень низкой плотности, ЛПНП – липопротеины низкой плотности, ЛПВП – липопротеины высокой плотности.

Рис. 3. Проявления инсулинорезистентности



ных кислот и попадание в нее жира в составе хиломикрон. Печень теряет способность метаболизировать СЖК путем β -окисления. Включается перекисное окисление липидов, в результате чего в большом количестве продуцируются активные формы кислорода, возникает оксидативный стресс. Именно эти факторы приводят к фосфорилированию субстрата инсулинового рецептора. Запускается резистентность к инсулину. Возникает порочный круг. И определить, что было первичным, становится сложно.

В настоящее время цирроз в исходе НАЖБП занимает второе место среди причин трансплантации печени после цирроза печени вирусной этиологии [19, 20]. Как было отмечено ранее, смертность в первый месяц после операции значительно превышает данный показатель при циррозах печени другой этиологии. Кроме того, у пациентов с НАЖБП повышен риск других осложнений, таких как сепсис, отторжение трансплантата и развитие патологии со стороны сердечно-сосудистой системы [19, 20]. Проведенный в 2014 г. систематический обзор и метаанализ результатов и исходов трансплантации печени при НАСГ показал, что у таких пациентов достаточно высок риск развития осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы [19, 20].

Согласно данным многочисленных исследований, НАЖБП является неотъемлемым компонентом метаболического синдрома наряду с изменениями углеводного и липидного обмена [34–38], в основе которых также лежит инсулинорезистентность.

Считается, что риск развития ПТСД увеличивают дисфункция β -клеток поджелудочной железы, нарушение секреции инсулина, связанное с использованием ингибиторов кальциневрина и ингибиторов мишени рапамицина на млекопитающих комплекса 1 (mammalian target of rapamycin complex 1 – mTORC1), послеоперационное увеличение веса и гепатит С, ассоциированный с инсулинорезистентностью [39, 40].



Рис. 4. Роль инсулиновых рецепторов в развитии инсулинорезистентности

Влияние ПТСД и ранее существующего СД на течение послеоперационного периода до конца неизвестно. В ряде исследований продемонстрировано негативное влияние ПТСД на выживаемость пациентов [41–46]. Результаты других исследований не подтверждают данного факта [47–49]. В этих исследованиях, как правило, не сравнивали влияние ПТСД и уже существовавшего СД [41, 43, 44, 48]. Кроме того, во многих из них наблюдение было ограничено по времени, что потенциально приводило к недооценке воздействия ПТСД и СД на выживаемость пациентов в послеоперационном периоде [42, 44, 47, 48]. Большинство исследований проводилось в Восточной Азии [41, 43, 44, 47, 48] и, следовательно, не отражало ситуацию в европейских странах [26].

На сегодняшний день исследование A.D. Aravinthan и соавт. – самый крупный нерегистрационный долгосрочный опыт лечения сахарного диабета, предиабета и посттрансплантационного сахарного диабета у пациентов после трансплантации печени [26]. Оно

охватило полиэтничное население Западной Европы, в то время как большинство исследований, как было отмечено ранее, включает моноэтнические когорты из Восточной Азии [41, 43, 44, 47, 49].

Кроме того, в нем изучали факторы риска развития ПТСД, влияние предиабета и ПТСД на почечную и сердечно-сосудистую системы, а также риск развития рака *de novo*. Был сделан вывод, что ни предиабет, ни ПТСД не влияли на выживаемость пациентов, повторную трансплантацию или развитие рака *de novo*. Риск развития терминальной почечной недостаточности и серьезных сердечно-сосудистых осложнений был значительно выше у пациентов с предиабетом, чем у лиц без него. Влияние ПТСД на развитие сердечно-сосудистых осложнений и терминальной почечной недостаточности не различалось у пациентов с предиабетом и без СД, однако данные не получили статистической значимости [26].

У четверти пациентов, не страдавших сахарным диабетом, на мо-



Ни предиабет, ни ПТСД не влияли на выживаемость пациентов, повторную трансплантацию или развитие рака *de novo*. Риск развития терминальной почечной недостаточности и серьезных сердечно-сосудистых осложнений был значительно выше у пациентов с предиабетом, чем у лиц без него. Влияние ПТСД на развитие сердечно-сосудистых осложнений и терминальной почечной недостаточности не различалось у пациентов с предиабетом и без СД, однако данные не получили статистической значимости

мент трансплантации печени развился ПТСД, что соответствовало ранее представленным данным – от 19 до 35% [41, 43, 44, 50–53]. Однако в нескольких исследованиях сообщалось о более низком уровне заболеваемости – от 6 до 8% [47, 54].

Согласно данным A.D. Aravinthan и соавт. [26] и других исследователей, частота развития ПТСД была значительно выше в ранний посттрансплантационный период [44, 48, 52, 53]. Следует подчеркнуть, что демографические и клинические характеристики во время трансплантации печени у пациентов с предиабетом и постоперационным сахарным диабетом были схожими [44, 48, 52, 53].

В связи с риском развития ПТСД сразу после трансплантации печени встает ряд вопросов: является ли ПТСД клиническим проявлением ранее существовавшего субклинического предиабетического состояния, могут ли лица с риском развития ПТСД быть идентифицированы при проведении тщательных исследований?

Согласно результатам ретроспективного исследования, проведенного E.J. Sageu и соавт., двукратное увеличение риска развития ПТСД связано с превышением уровня глюкозы плазмы на каждые 10 мг/дл перед трансплантацией печени [55].

Высказано предположение, что широкий спектр факторов у реципиента и донора, причин и тяжести заболевания печени, а также осо-

бенности и длительность оперативного вмешательства и лечения в посттрансплантационном периоде играют важную роль в развитии ПТСД [41, 43, 44, 50–58].

Метаанализ 19 ретроспективных исследований в отношении более 4500 пациентов, проведенный D.W. Li и соавт., позволил выявить независимые факторы риска развития ПТСД [59]. К таковым были отнесены мужской пол, индекс массы тела, этиология гепатита С, нарушение уровня глюкозы плазмы натощак перед трансплантацией печени и использование такролимуса. В данном метаанализе такие показатели, как возраст реципиента, этиология НАЖБП и факторы донора, не оценивались.

Несмотря на то что A.D. Aravinthan и соавт. включили в свой регистр ряд факторов, которые связаны с развитием ПТСД, для уменьшения разброса данных при множественных сравнениях была использована поправка Холма – Бонферрони (процедура множественных проверок гипотез и групповая вероятность ошибки) [26]. Независимыми факторами риска развития ПТСД ими признаны этиология НАЖБП, а также применение сиролимуса и такролимуса [26].

Сиролимус – иммунодепрессивное средство, механизм действия которого отличается от механизма действия других иммунодепрессантов. Он подавляет активацию Т-клеток за

счет блокирования Ca^{2+} -зависимой и Ca^{2+} -независимой внутриклеточной передачи сигнала. Связывается со специфическим цитозольным белком – иммунофилином (FK-связывающим белком 12 – FKBP-12). Комплекс «FKBP-12 – сиролимус» подавляет активацию мишени рапамицина млекопитающих. Ингибирование mTOR приводит к блокаде нескольких специфических путей преобразования сигнала и в конечном итоге к подавлению активации лимфоцитов и снижению иммунитета. Уменьшает активность Т- и В-лимфоцитов и подавляет отторжение аллогенного трансплантата, подавляет инактивацию гликогенолиза в печени, опосредованную инсулином [60], вызывает снижение количества протоковых клеток поджелудочной железы человека и ингибирует секрецию инсулина, стимулированную глюкозой [61], что потенциально объясняет его роль в развитии ПТСД. Препарат используется для профилактики отторжения трансплантата (у взрослых больных с низким и умеренным иммунологическим риском после трансплантации почки и печени), в комбинации с глюкокортикостероидами и циклоспорином в течение двух-трех месяцев.

В качестве потенциальных механизмов ПТСД, связанного с применением такролимуса, были предложены снижение секреции инсулина и повышение инсулинорезистентности [62].

Такролимус является иммунодепрессантом из группы природных макролидов. Он был открыт в Японии в 1987 г. На молекулярном уровне эффекты и внутриклеточная кумуляция такролимуса обусловлены связыванием с FKBP-12. Комплекс «FKBP-12 – такролимус» специфически и конкурентно ингибирует кальциневрин, что обеспечивает Ca -зависимое блокирование путей передачи Т-клеточных сигналов и предотвращает транскрипцию дискретного ряда лимфокинных генов.

Такролимус активно метаболизируется в печени, главным образом



при участии изофермента СУР3А4. Это один из наиболее важных ферментов, участвующих в метаболизме ксенобиотиков. Преимущественно находится в печени и кишечнике. Метаболизм такролимуса интенсивно протекает в стенке кишечника. В настоящее время идентифицировано несколько метаболитов такролимуса. В экспериментах *in vitro* показано, что только один из метаболитов обладает иммуносупрессивной активностью, близкой к активности такролимуса. Иммуносупрессивная активность других метаболитов слабая или вообще отсутствует. В системном кровотоке обнаружен только один из метаболитов такролимуса, при этом в низких концентрациях. Таким образом, фармакологическая активность такролимуса практически не зависит от метаболитов.

Согласно данным A.D. Aravithan и соавт., НАЖБП и ПТСД могут быть связаны с субклиническим предиабетическим статусом пациентов [26].

Однако ни предиабет, ни ПТСД отрицательно не повлияли на выживаемость пациентов и повторную трансплантацию. Несмотря на оптимальный контроль гликированного гемоглобина после трансплантации печени, предиабет ассоциировался с ухудшением почечных и сердечно-сосудистых исходов. Возможные причины этого – наличие микро- и макрососудистых повреждений органов-мишеней еще до постановки диагноза СД [63] и сомнительная надежность гликированного гемоглобина как маркера гликемического контроля [64].

Данные литературы о влиянии как предиабета, так и ПТСД на исходы при трансплантации других солидных органов ограничены и противоречивы. Так, в южнокорейском исследовании у 176 реципиентов почечного трансплантата без диабета после трансплантации был выявлен ПТСД, что привело к увеличению частоты сердечно-сосудистых заболеваний, но не влияло на выживаемость трансплантата или пациента [65]. В од-

ноцентровом португальском исследовании с участием 648 реципиентов почечного трансплантата было показано, что ПТСД не влиял на почечную функцию, сердечно-сосудистые события, выживаемость трансплантата и пациентов [66].

Аналогичные результаты получены в исследовании, проведенном в Южной Африке [67]. В нем приняли участие 111 реципиентов почечного трансплантата. ПТСД не влиял на выживаемость трансплантата или пациентов.

Однако в многоцентровом исследовании с участием более 2000 реципиентов почечного трансплантата из пяти североамериканских и двух европейских центров установлена независимая связь ПТСД с выживаемостью трансплантата [68]. Необходимо подчеркнуть, что в этом исследовании не удалось изучить влияние ПТСД на выживаемость пациентов и другие исходы.

В реестровом исследовании с участием более 9000 реципиентов трансплантата легких показано, что как предиабет, так и ПТСД отрицательно влияли на выживаемость пациентов [69].

У лиц с транзиторной гипергликемией наиболее частой причиной заболевания печени был гепатит С [70].

Не меньший интерес представляет другой, специфический для гепатита С механизм развития резистентности к инсулину [61]. Убедительно доказана ее связь с инфицированием вирусом гепатита С и развитием гепатита [71–75]. Вирусная инсулинорезистентность обусловлена непосредственным и опосредованным (через провоспалительные цитокины) действием вируса на инсулиновый каскад. Вирус угнетает инсулиновый рецепторный субстрат 1 и 2, провоспалительные цитокины подавляют тирозинкиназное фосфорилирование инсулиновых рецепторов и функции генов, кодирующих белки каскада [76, 77].

Подтверждением участия вируса в развитии инсулинорезистентности при хроническом гепати-

те С служат данные о повышении чувствительности к инсулину у больных с устойчивым ответом на противовирусную терапию и сохранении инсулинорезистентности в отсутствие элиминации вируса [78].

Инсулинорезистентность приводит к развитию гиперинсулинемии, которая является важным механизмом формирования фиброза печени. Гиперинсулинемия стимулирует синтез внеклеточного матрикса звездчатых клетками, что приводит к прогрессированию фиброгенеза [79].

Вопросы о роли гепатита С в развитии транзиторной гипергликемии в период непосредственно после трансплантации печени и причинах отсутствия гипергликемии после первых шести месяцев остаются открытыми.

Необходимым условием благоприятного течения посттрансплантационного периода является своевременная диагностика СД и его адекватная терапия.

Общие подходы к лечению ПТСД пока не разработаны. Пациентам требуется индивидуальная лекарственная коррекция под наблюдением эндокринолога и гепатолога. Безусловно, клеткам печени, обремененным патологически измененным метаболизмом при сахарном диабете, будет труднее справляться с токсическим воздействием, потому что для данного органа характерен пониженный функциональный резерв. Следовательно, при назначении терапии надо отдавать предпочтение препаратам, которые меньше всего метаболизируются в печени.

У пациентов с СД после трансплантации печени необходимо осуществлять не только адекватную иммуносупрессивную терапию, но и сахароснижающую.

При ПТСД есть вероятность повторного развития НАЖБП, гепатита С и токсических поражений печени, что также обуславливает избегание назначения препаратов, которые метаболизируются в печени.

В настоящее время препаратом выбора остается инсулин. ☼



Литература

1. *International Diabetes Federation. Diabetes Atlas, 7th ed., 2015.*
2. *Inzucchi S.E., Bergenstal R.M., Buse J.B. et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes // Diabetes Care. 2015. Vol. 38. № 1. P. 140–149.*
3. *Giovannucci E., Harlan D.M., Archer M.C. et al. Diabetes and cancer: a consensus report // Diabetes Care. 2010. Vol. 33. № 7. P. 1674–1685.*
4. *Garber A.J., Abrahamson M.J., Barzilay J.I. et al. Consensus Statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the Comprehensive Type 2 Diabetes Management Algorithm – 2017 Executive Summary // Endocr. Pract. 2017. Vol. 23. № 2. P. 207–238.*
5. *American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes – 2017 // Diabetes Care. 2017. Vol. 40. Suppl. 1. P. S1–135.*
6. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. Выпуск 9. М., 2019.
7. *International Diabetes Federation. Diabetes Atlas, 9th ed., 2019.*
8. *Kanter J.E., Bornfeldt K.E. Impact of diabetes mellitus // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2016. Vol. 36. № 6. P. 1049–1053.*
9. *Narres M., Claessen H., Droste S. et al. The incidence of end-stage renal disease in the diabetic (compared to the non-diabetic) population: a systematic review // PLoS One. 2016. Vol. 11. № 1. P. e0147329.*
10. *Isomaa B., Almgren P., Tuomi T. et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome // Diabetes Care. 2001. Vol. 24. № 4. P. 683–689.*
11. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. Выпуск 8. М., 2017.
12. *Дедов И.И., Шестакова М.В., Аметов А.С. и др. Инициация и интенсификация сахароснижающей терапии у больных сахарным диабетом 2-го типа: обновление консенсуса совета экспертов Российской ассоциации эндокринологов (2015 г.) // Сахарный диабет. 2015. Т. 18. № 1. С. 5–23.*
13. Осложнения сахарного диабета: лечение и профилактика / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. М.: МИА, 2017.
14. Сахарный диабет типа 1: реалии и перспективы / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. М.: МИА, 2016.
15. Сахарный диабет: многообразие клинических форм / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. М.: МИА, 2016.
16. *Буевров А.О., Бозомолов П.О., Маевская М.В. Патогенетическое лечение неалкогольного стеатогепатита: обоснование, эффективность, безопасность // Терапевтический архив. 2007. № 8. С. 88–92.*
17. *Недосугова Л.В. Место Дибикора в комплексной терапии сахарного диабета // Фарматека. 2008. № 17. С. 22–27.*
18. *Титов В.Н., Дугин С.Ф. Синдром транслокации, липополисахариды бактерий, нарушение биологической реакции воспаления // Клиническая лабораторная диагностика. 2010. № 4. С. 21–37.*
19. *Charlton M.R., Burns J.M., Pederson R.A. et al. Frequency and outcomes of liver transplantation for nonalcoholic steatohepatitis in the United States // Gastroenterology. 2011. Vol. 141. № 4. P. 1249–1253.*
20. *Yalamanchili K., Saadeh S., Klintmalm G.B. et al. Nonalcoholic fatty liver disease after liver transplantation for cryptogenic cirrhosis or nonalcoholic fatty liver disease // Liver Transplant. 2010. Vol. 16. № 4. P. 431–439.*
21. *Adam R., Karam V., Delvart V. et al. Evolution of indications and results of liver transplantation in Europe. A report from the European Liver Transplant Registry (ELTR) // J. Hepatol. 2012. Vol. 57. № 3. P. 675–688.*
22. *Watt K.D. Keys to long-term care of the liver transplant recipient // Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol. 2015. Vol. 12. № 11. P. 639–648.*
23. *Neuberger J. Liver transplantation in the United Kingdom // Liver Transpl. 2016. Vol. 22. № 8. P. 1129–1135.*
24. *Starzl T.E., Marchioro T.L., Rifkind D. et al. Factors in successful renal transplantation // Surgery. 1964. Vol. 56. P. 296–318.*
25. *Younossi Z.M., Gramlich T., Matteoni C.A. et al. Nonalcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes // Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2004. Vol. 2. № 3. P. 262–265.*
26. *Aravinthan A.D., Fateen W., Doyle A.C. et al. The impact of preexisting and post-transplant diabetes mellitus on outcomes following liver transplantation // Transplantation. 2019. Vol. 103. № 12. P. 2523–2530.*
27. *Davidson J.A., Wilkinson A., International Expert Panel on New-Onset Diabetes after Transplantation. New-Onset Diabetes After Transplantation 2003 International Consensus Guidelines: an endocrinologist's view // Diabetes Care. 2004. Vol. 27. № 3. P. 805–812.*
28. *Pham P.-T., Pham P.-M., Pham S.V. et al. New onset diabetes after transplantation (NODAT): an overview // Diabetes Metab. Syndr. Obes. 2011. Vol. 4. P. 175–186.*
29. *Marchetti P. New-onset diabetes after liver transplantation: from pathogenesis to management // Liver Transpl. 2005. Vol. 11. № 6. P. 612–620.*
30. Осложнения сахарного диабета: лечение и профилактика / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. М.: МИА, 2017.
31. *Granberry M.C., Fonseca V.A. Insulin resistance syndrome: options for treatment // South. Med. J. 1999. Vol. 92. № 1. P. 2–15.*
32. *Cree-Creen M., Gupta A., Coe G.V. et al. Insulin resistance in type 2 diabetes youth relates to swrum free fatty acids and muscle mitochondrial dysfunction // J. Diabetes Complications. 2017. Vol. 31. № 1. P. 141–148.*



33. Greenman R.L., Panasyuk S., Wang X. *et al.* Early changes in the skin microcirculation and muscle metabolism of the diabetic foot // *Lancet*. 2005. Vol. 366. № 9498. P. 1711–1717.
34. Younossi Z.M., Koenig A.B., Abdelatif D. *et al.* Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease – meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes // *Hepatology*. 2016. Vol. 64. № 1. P. 73–84.
35. Solga S.F., Diehl A. Non-alcoholic fatty liver disease: lumen-liver interactions and possible role for probiotics // *J. Hepatol*. 2003. Vol. 38. № 5. P. 681–687.
36. Fang S., Suh J.M., Reilly S.M. *et al.* Intestinal FXR agonism promotes adipose tissue browning and reduces obesity and insulin resistance // *Nat. Med*. 2015. Vol. 21. № 2. P. 159–165.
37. Brunzell J.D., Ayyobi A.F. Dyslipidemia in the metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus // *Am. J. Med*. 2003. Vol. 115. Suppl. 8A. P. 24S–28S.
38. Burt A.D., Mutton A., Day C.P. Diagnosis and interpretation of steatosis and steatohepatitis // *Semin. Diagn. Pathol*. 1998. Vol. 15. № 4. P. 246–258.
39. Bloom R.D., Crutchlow M.F. New-onset diabetes mellitus in the kidney recipient: diagnosis and management strategies // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol*. 2008. Vol. 3. Suppl. 2. P. S38–48.
40. Zelle D.M., Corpeleijn E., Deinum J. *et al.* Pancreatic β -cell dysfunction and risk of new-onset diabetes after kidney transplantation // *Diabetes Care*. 2013. Vol. 36. № 7. P. 1926–1932.
41. Song J.L., Gao W., Zhong Y. *et al.* Minimizing tacrolimus decreases the risk of new-onset diabetes mellitus after liver transplantation // *World J. Gastroenterol*. 2016. Vol. 22. № 6. P. 2133–2141.
42. Ling Q., Xu X., Xie H. *et al.* New-onset diabetes after liver transplantation: a national report from China Liver Transplant Registry // *Liver Int*. 2016. Vol. 36. № 5. P. 705–712.
43. Lv C., Zhang Y., Chen X. *et al.* New-onset diabetes after liver transplantation and its impact on complications and patient survival // *J. Diabetes*. 2015. Vol. 7. № 6. P. 881–890.
44. Moon J.I., Barbeito R., Faradji R.N. *et al.* Negative impact of new-onset diabetes mellitus on patient and graft survival after liver transplantation: long-term follow up // *Transplantation*. 2006. Vol. 82. № 12. P. 1625–1628.
45. Younossi Z.M., Stepanova M., Saab S. *et al.* The impact of type 2 diabetes and obesity on the long-term outcomes of more than 85 000 liver transplant recipients in the US // *Aliment. Pharmacol. Ther*. 2014. Vol. 40. № 6. P. 686–694.
46. Bhat V., Tazari M., Watt K.D. *et al.* New-onset diabetes and preexisting diabetes are associated with comparable reduction in long-term survival after liver transplant: a machine learning approach // *Mayo Clin. Proc*. 2018. Vol. 93. № 12. P. 1794–1802.
47. Liu F.C., Lin J.R., Chen H.P. *et al.* Prevalence, predictive factors, and survival outcome of new-onset diabetes after liver transplantation: a population-based cohort study // *Medicine (Baltimore)*. 2016. Vol. 95. № 25. P. e3829.
48. John P.R., Thuluvath P.J. Outcome of patients with new-onset diabetes mellitus after liver transplantation compared with those without diabetes mellitus // *Liver Transpl*. 2002. Vol. 8. № 8. P. 708–713.
49. Yagi S., Kaido T., Iida T. *et al.* New-onset diabetes mellitus after living-donor liver transplantation: association with graft synthetic function // *Surg. Today*. 2017. Vol. 47. № 6. P. 733–742.
50. Hartog H., May C.J., Corbett C. *et al.* Early occurrence of new-onset diabetes after transplantation is related to type of liver graft and warm ischaemic injury // *Liver Int*. 2015. Vol. 35. № 6. P. 1739–1747.
51. Saliba F., Lakehal M., Pageaux G.P. *et al.* Risk factors for new-onset diabetes mellitus following liver transplantation and impact of hepatitis C infection: an observational multicenter study // *Liver Transpl*. 2007. Vol. 13. № 1. P. 136–144.
52. 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. Vol. 29. № 5. P. 458–464.
53. Xue M., Lv C., Chen X. *et al.* Donor liver steatosis: a risk factor for early new-onset diabetes after liver transplantation // *J. Diabetes Investig*. 2017. Vol. 8. № 2. P. 181–187.
54. Abe T., Onoe T., Tahara H. *et al.* Risk factors for development of new-onset diabetes mellitus and progressive impairment of glucose metabolism after living-donor liver transplantation // *Transplant. Proc*. 2014. Vol. 46. № 3. P. 865–869.
55. Carey E.J., Aqel B.A., Byrne T.J. *et al.* Pretransplant fasting glucose predicts new-onset diabetes after liver transplantation // *J. Transplant*. 2012. Vol. 2012. ID 614781.
56. Li Z., Sun F., Hu Z. *et al.* New-onset diabetes mellitus in liver transplant recipients with hepatitis C: analysis of the national database // *Transplant. Proc*. 2016. Vol. 48. № 1. P. 138–144.
57. Cho Y., Lee M.J., Choe E.Y. *et al.* Statin therapy is associated with the development of new-onset diabetes after transplantation in liver recipients with high fasting plasma glucose levels // *Liver Transpl*. 2014. Vol. 20. № 5. P. 557–563.
58. Yadav A.D., Chang Y.H., Aqel B.A. *et al.* New onset diabetes mellitus in living donor versus deceased donor liver transplant recipients: analysis of the UNOS/OPTN database // *J. Transplant*. 2013. Vol. 2013. ID 269096.
59. Li D.W., Lu T.F., Hua X.W. *et al.* Risk factors for new onset diabetes mellitus after liver transplantation: a meta-analysis // *World J. Gastroenterol*. 2015. Vol. 21. № 20. P. 6329–6340.
60. Syed N.A., Khandelwal R.L. Reciprocal regulation of glycogen phosphorylase and glycogen synthase by insulin involving phosphatidylinositol-3 kinase and protein phosphatase-1 in HepG2 cells // *Mol. Cell. Biochem*. 2000. Vol. 211. № 1–2. P. 123–136.
61. Bussiere C.T., Lakey J.R., Shapiro A.M., Korbitt G.S. The impact of the mTOR inhibitor sirolimus on the proliferation and function of pancreatic islets and ductal cells // *Diabetologia*. 2006. Vol. 49. № 10. P. 2341–2349.
62. Weir M.R., Fink J.C. Risk for posttransplant diabetes mellitus with current immunosuppressive medications // *Am. J. Kidney Dis*. 1999. Vol. 34. № 1. P. 1–13.



63. Forbes J.M., Cooper M.E. Mechanisms of diabetic complications // *Physiol. Rev.* 2013. Vol. 93. № 1. P. 137–188.
64. Nusca A., Tuccinardi D., Albano M. et al. Glycemic variability in the development of cardiovascular complications in diabetes // *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2018. Vol. 34. № 8. P. e3047.
65. Park S.C., Yoon Y.D., Jung H.Y. et al. Effect of transient post-transplantation hyperglycemia on the development of diabetes mellitus and transplantation outcomes in kidney transplant recipients // *Transplant. Proc.* 2015. Vol. 47. № 3. P. 666–671.
66. Cotovio P., Neves M., Rodrigues L. et al. New-onset diabetes after transplantation: assessment of risk factors and clinical outcomes // *Transplant. Proc.* 2013. Vol. 45. № 3. P. 1079–1083.
67. Alagbe S.C., Voster A., Ramesar R., Swanepoel C.R. New-onset diabetes after transplant: incidence, risk factors and outcome // *S. Afr. Med. J.* 2017. Vol. 107. № 9. P. 791–796.
68. Israni A.K., Snyder J.J., Skeans M.A. et al. Clinical diagnosis of metabolic syndrome: predicting new-onset diabetes, coronary heart disease, and allograft failure late after kidney transplant // *Transpl. Int.* 2012. Vol. 25. № 7. P. 748–757.
69. Klomjit N., Mehrnia A., Sampaio M., Bunnapradist S. Impact of diabetes mellitus on survival outcome of lung transplant recipients: an analysis of OPTN/UNOS data // *Clin. Transpl.* 2015. Vol. 31. P. 43–55.
70. Антонова Т.В., Романова М.А. Хроническая HCV-инфекция и инсулинорезистентность // *Эффективная фармакотерапия. 2011. Гастроэнтерология.* № 2. С. 66–70.
71. Rubbia-Brandt L., Fabris P., Paganin S. et al. Steatosis affects chronic hepatitis C progression in a genotype specific way // *Gut.* 2004. Vol. 53. № 3. P. 406–412.
72. Monto A., Alonzo J., Watson J.J. et al. Steatosis in chronic hepatitis C: relative contributions of obesity, diabetes mellitus, and alcohol // *Hepatology.* 2002. Vol. 36. № 7. P. 729–736.
73. Adinolfi L.E., Gambardella M., Andreana A. et al. Steatosis accelerates the progression of liver damage of chronic hepatitis C patients and correlates with specific HCV genotype and visceral obesity // *Hepatology.* 2001. Vol. 33. № 6. P. 1358–1364.
74. Lo Iacono O., Venezia G., Petta S. et al. The impact of insulin resistance, serum adipocytokines and visceral obesity on steatosis and fibrosis in patients with chronic hepatitis C // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2007. Vol. 25. № 10. P. 1181–1191.
75. Kawaguchi T., Yoshida T., Harada M. et al. Hepatitis C virus down-regulates insulin receptor substrates 1 and 2 through up-regulation of suppressor of cytokine signaling 3 // *Am. J. Pathol.* 2004. Vol. 165. № 5. P. 1499–1508.
76. Shintani Y., Fujie H., Miyoshi H. et al. Hepatitis C virus infection and diabetes: direct involvement of the virus in the development of insulin resistance // *Gastroenterology.* 2004. Vol. 126. № 3. P. 840–848.
77. Hotamisligil G.S., Murray D.L., Choy L.N., Spiegelman B.M. Tumor necrosis factor alpha inhibits signaling from the insulin receptor // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1994. Vol. 91. № 11. P. 4854–4858.
78. Romero-Gomez M., Del Mar Vilorio M., Andrade R.J. et al. Insulin resistance impairs sustained response rate to peginterferon plus ribavirin in chronic hepatitis C patients // *Gastroenterology.* 2005. Vol. 128. № 3. P. 636–641.
79. Paradis V., Perlemuter G., Bonvoust F. et al. High glucose and hyperinsulinemia stimulate connective tissue growth factor expression: a potential mechanism involved in progression to fibrosis in nonalcoholic steatohepatitis // *Hepatology.* 2001. Vol. 34. № 4. Pt. 1. P. 738–744.

Features of the Management of Patients with Diabetes Mellitus after Liver Transplantation

M.V. Shinkin¹, L.A. Zvenigorodskaya, MD, PhD, Prof.¹, A.M. Mkrtumyan, MD, PhD, Prof.^{1,2}, A.O. Akopova¹

¹ A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific and Practical Center

² A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

Contact person: Mikhail V. Shinkin, jendis@yandex.ru

Diabetes mellitus is a significant problem for patients around the world. It leads to significant morbidity and mortality due to a number of macrovascular and microvascular complications. In addition, diabetes is also associated with an increased risk of developing several types of cancer. It is an important risk factor for the development of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), which is a major cause of cirrhosis, liver cancer and eventually liver transplant (LT). In addition, the presence of diabetes increases the risk of death in patients with liver disease. Liver transplantation in patients with cirrhosis as a result of NAFLD currently occupies the 2nd place after cirrhosis of the liver of viral etiology.

In addition, the presence of diabetes increases the risk of death in patients with liver disease, negatively affects the results of liver transplantation (LT) and the quality of life of patients in the postoperative period.

Post-transplant diabetes mellitus is more severe and leads to more severe systemic microcirculatory complications, can cause the development of NAFLD in the transplanted liver and lead to its rapid progression up to liver cirrhosis.

In the context of immunosuppressive therapy after LT, diabetes treatment presents certain difficulties and is not always effective.

Key words: diabetes mellitus, cancer, liver transplantation, non-alcoholic fatty liver disease