

# Zaburzenia metaboliczne po przeszczepieniu wątroby

## Metabolic disorders in patients after liver transplantation

Urszula Ołdakowska-Jedynak<sup>1</sup>, Aldona Wierzbicka<sup>2</sup>, Joanna Pawłowska<sup>3</sup>, Leszek Pączek<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Klinika Immunologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych Instytutu Transplantologii, Uniwersytet Medyczny w Warszawie

<sup>2</sup> Zakład Diagnostyki Laboratoryjnej Instytutu „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka” w Warszawie

<sup>3</sup> Klinika Gastroenterologii, Hepatologii i Immunologii Instytutu „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka” w Warszawie

**Summary:** Authors present the most important metabolic disturbances in patients after liver transplantation. Hypertension, hyperlipidemia and hypertriglyceridaemia are risk factors for the development of vascular disease and are a predictor of graft loss and chronic rejection. Obesity and hypertension are generally associated with multiple acquired factors predisposing to insulin resistance including lifestyle, high-fat diet and medications.

**Słowa kluczowe:** transplantacja wątroby • zaburzenia metaboliczne

**Key words:** liver transplantation • metabolic disturbances

Praca powstała w ramach projektu badawczego MNiSW Nr 1977/P01?2007/32 „Ocena czynników ryzyka miażdżycy u pacjentów po transplantacji wątroby”.

**Adres do korespondencji:** Urszula Ołdakowska-Jedynak, Klinika Immunologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych Instytutu Transplantologii, ul. Nowogrodzka 59, 02-006 Warszawa, Polska, e-mail: ula.oldakowska@wp.pl

### Wstęp

Historia medycyny transplantacyjnej notuje dzień 1 marca 1963 r. jako datę pierwszej transplantacji wątroby wykonanej przez pioniera w tej dziedzinie Thomasa E. Starzla. Zabieg przeprowadzono u dziecka z niedrożnością zewnątrzwątrobowych dróg żółciowych. Wprawdzie zakończył się niepowodzeniem, wyznaczył jednak ważny etap rozwoju transplantologii. Pierwsze udane przeszczepienie przeprowadził ten sam zespół w Pittsburghu w 1967 r. u 1,5-letniego dziecka z pierwotnym rakiem wątroby (*hepatoblastoma*). Do nawrotu choroby w przeszczepionym narządzie i rozwoju odległych przerzutów doszło po 13 miesiącach obserwacji.

Współczesny sukces tej dziedziny medycyny transplantacyjnej stał się możliwy dzięki osiągnięciom intensywnych badań naukowych prowadzonych w ostatnim stuleciu, wiele z nich uhonorowanych nagrodą Nobla. Obserwowana znacząca poprawa wyników przeszczepiania, wyrażająca się zmniejszeniem liczby zgonów i częstości występowania poważnych powikłań, zwłaszcza we wczesnym okresie po transplantacji, wynika przede wszystkim z postępu, który dokonał się w za-

kresie techniki chirurgicznej, standardów opieki anestezyjologicznej i internistycznej oraz poznania mechanizmów odpowiedzi immunologicznej i opracowania optymalnych schematów leczenia immunosupresyjnego.

Wraz z wydłużającym się czasem przeżycia pacjentów i ich przeszczepów coraz większego znaczenia nabierają czynniki, które mają kluczowy wpływ nie tylko na odległe wyniki przeszczepiania i losy biorcy przeszczepu ale również na jakość życia pacjenta. W ogólnej populacji na podstawie danych ogólnooświatowych mówi się o zjawisku epidemii otyłości i zespołu metabolicznego, czemu sprzyjają czynniki środowiskowe i styl życia. Stwierdzono, że występowanie zespołu metabolicznego zwiększa ryzyko rozwoju choroby wieńcowej i udaru mózgu oraz ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych [1].

Zaburzenia metaboliczne obserwowane po przeszczepieniu narządów są wieloczynnikowe i zależą między innymi od czynności przeszczepionego narządu, działań ubocznych stosowanej immunosupresji, powikłań narządowych spowodowanych niewydolnością przeszczepianego narządu oraz dotychczasoso-

wego leczenia (immunosupresja, dializoterapia), współistniejących chorób (np. zakażenia HBV i HCV) oraz konsekwencji procesów ostrego i przewlekłego odrzucania. Jak wskazują badania epidemiologiczne, pochodzące z dużych rejestrów transplantacyjnych z Europy i Stanów Zjednoczonych, u biorców przeszczepu wątroby (ltx) obserwuje się zwiększoną częstość występowania czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych (CVD, cardiovascular disease) takich jak: otyłość, hiperlipidemia, zaburzenia gospodarki węglowodanowej, nadciśnienie tętnicze. Odpowiada to wyższej częstości zdarzeń sercowo – naczyniowych w obserwacji po ltx, która wynosi od 9,5% po 5 latach i wzrasta do 25% po 10 latach [2]. CVD stanowią jedną z istotnych przyczyn zgonów po ltx – 21% biorców przeżywających 3 lata umiera z tego powodu [3,4]. Dlatego też choroby zwiększające ryzyko CVD powinny być leczone u biorcy przeszczepu wątroby podobnie jak w ogólnej populacji. Z uwagi jednak na pewne odrębności tej populacji pacjentów, ogólne zasady postępowania muszą uwzględniać specyfikę wynikającą z choroby podstawowej wątroby własnej, funkcji przeszczepu wątroby i jego wpływu na czynniki metaboliczne ryzyka chorób sercowo-naczyniowych, funkcji nerek, stosowanego leczenia immunosupresyjnego oraz potencjalnych interakcji łącznie stosowanych leków.

W opracowaniu zostały omówione najistotniejsze zaburzenia metaboliczne, występujące po przeszczepieniu wątroby.

### Nadciśnienie tętnicze

Nadciśnienie tętnicze jest częstym powikłaniem po ltx. Występuje u 50–70% biorców przeszczepu wątroby i jest czynnikiem ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych [4–6]. Choć patogenezą nie jest do końca wyjaśniona, wymienia się udział kilku czynników: aktywacja układu renina-angiotensyna-aldosteron, wzmoczona odpowiedź wazokonstrykcyjna na działanie noradrenaliny i angiotensyny II, obniżona aktywność czynników wazodylatacyjnych (system kinin, kallikreina i NO). Nadciśnienie tętnicze po ltx charakteryzuje się hemodynamicznie uogólnioną wazokonstrykcją. Ostra czy przewlekła nefrotoksyczność wtórna do cyklosporyny (CsA) i takrolimusu (Tac), upośledzając hemodynamikę nerkową (skurcz tętniczki doprowadzającej) i ustrojową homeostazę sodu odgrywa dodatkową rolę. Choć patomechanizm nie jest do końca poznany uważa się, iż zaburzenia funkcji endotelium naczyń odgrywają istotną rolę w patogenezie nadciśnienia tętniczego po ltx. Potwierdzone zostały nieprawidłowości regulacji wazomotoryki i zaburzenia równowagi krążących wazoaktywnych czynników takich jak prostacykliny i endotelina. Dodatkowo, poza inhibitorami kalcyneuryny może mieć znaczenie sodoretencyjny efekt glikokortykoidów. W trakcie przewlekłej terapii cyklosporyną wykazano również wzmoczoną aktywność układu współczulnego. Cyklosporyna stymuluje uwalnianie reniny i powoduje nasiloną ekspresję receptorów dla angiotensyny II w komórkach mięśni gładkich naczyń. Cyklosporyna i takrolimus zwiększają syntezę endoteliny i uczestniczą w generacji wolnych rodników nadtlenkowych, które utleniają NO i upośledzają NO zależną wazodylatację. Skurcz naczyń nerkowych odpowiada za zmniejszenie filtracji kłębuszkowej i wzrost reabsorpcji sodu w cewkach nerkowych [4,6,7]. Badania doświadczalne i kliniczne dostarczyły dowodów, że ACEI i ARB (blokery receptora dla angiotensyny II) wywierają istotny wpływ na stres oksydacyjny w naczyniach, zmniejszają zwężenie naczyń, zwiększają aktywność biologiczną NO i mogą hamować wytwarzanie ponadtlenku lokalnie w naczyniach.

Antagoniści wapnia również wykazują wpływ na stres oksydacyjny. W badaniach eksperymentalnych stwierdzono zmniejszenie peroksydacji lipidów. Warto podkreślić ochronny kardio- i nefroprotekcyny wpływ tej grupy leków w kontekście działań niepożądanych inhibitorów kalcyneuryny.

W populacji ogólnej u osób z łagodnym nadciśnieniem tętniczym stwierdza się insulinooporność. Wykazano także, iż insulinooporność i hiperinsulinemia zwiększają skłonność do nadciśnienia tętniczego. Zaproponowano w jednej z hipotez, że wzrost ciśnienia tętniczego jest skutkiem bezpośredniego wpływu podwyższonego stężenia insuliny na aktywność układu współczulnego [8].

### Zaburzenia gospodarki węglowodanowej

Cukrzyca potransplantacyjna (post transplant diabetes mellitus – PTDM) należy do stosunkowo częstych powikłań po przeszczepieniu narządów allogenicznym i ma wyraźny związek z rodzajem stosowanego schematu leczenia immunosupresyjnego, przyspieszającego genetyczną predyspozycję do jej wystąpienia.

Wystąpieniu cukrzycy po przeszczepieniu narządów sprzyja obciążający wywiad rodzinny w kierunku cukrzycy typu 2, wiek powyżej 40–45 lat, częściej pojawia się też u rasy czarnej oraz pacjentów z wielotorbielowatością nerek. Czynnikiem ryzyka jest także płeć męska, zakażenie HCV, stosowanie takrolimusu w podstawowej immunosupresji [9,10].

Obserwuje się większą częstość występowania cukrzycy u biorców leczonych prednizonem (Pred) w skojarzeniu z cyklosporyną (7–19%), niż otrzymujących leczenie klasyczne Pred i azatioprynę (6–13%) lub mykofenolan mofetylu. Częstość występowania cukrzycy *de novo* po transplantacji ocenia się w piśmiennictwie na 4–20% a ryzyko jej rozwoju jest największe w pierwszych kilku miesiącach po przeszczepieniu [8–10].

W cukrzycy potransplantacyjnej stwierdza się zwiększenie wątrobowej syntezy glukozy (hiperglikemia na czczo), zaburzenia utylizacji glukozy, jej utleniania i magazynowania w formie glikogenu przez tkanki, głównie mięśnie szkieletowe (insulinooporność obwodowa) oraz zaburzenie wydzielania insuliny. Cukrzyca potransplantacyjna tradycyjnie kojarzona jest jako powikłanie kortykoterapii (GS – glikokortykosteroidy), niemniej jednak szereg doniesień wskazuje także na diabetogenny wpływ inhibitorów kalcyneuryny: takrolimusu i cyklosporyny. Diabetogenne działanie GS wynika z wywołanej przez nie insulinooporności wątrobowej i obwodowej. Przebiega ono dwufazowo jako efekt receptorowy: zmniejszenie liczby i powinowactwa receptorów insulinowych oraz postreceptorowy: zmniejszenie aktywności syntetazy glikogenu, zaburzenia komórkowego transportu glukozy oraz procesu wiązania insuliny z białkami cytoplazmatycznymi. U biorców przeszczepów obserwuje się także zaburzenia wydzielania insuliny.

GS wywierają bezpośredni wpływ na uwalnianie insuliny przez komórki B wysp trzustkowych pod wpływem glukozy. Ma on charakter stymulujący, tłumaczący hiperinsulinemię u osób otrzymujących GS, albo hamujący sekrecję insuliny jako hormonu stresu. Cyklosporyna hamuje syntezę i wydzielanie insuliny przez trzustkę. Bezpośredni toksyczny wpływ CsA na komórki trzustki wykazano na zwierzęcym modelu doświadczalnym, brakuje jednak takich danych u ludzi [11–14].



U pacjentów po transplantacji serca stwierdzono istotną ujemną korelację pomiędzy stężeniem podstawowym C<sub>5</sub>A a stężeniami insuliny, proinsuliny i peptydu C oraz dodatnią korelację pomiędzy stężeniem C<sub>5</sub>A a stężeniem glukozy. Zaburzenia węglowodanowe po przeszczepieniu serca leczonych C<sub>5</sub>A wynikają z supresyjnego wpływu C<sub>5</sub>A na wydzielanie insuliny i jej prekursorów [15].

Pacjenci leczeni takrolimusem znacznie częściej rozwijają cukrzycę *de novo* po przeszczepieniu (12–20%) niż chorzy otrzymujący cyklosporynę (2–4%). Diabetogenny efekt takrolimusu nie jest do końca wyjaśniony i jak się przypuszcza, jest skutkiem zaburzeń sekrecji insuliny względnie obwodowej insulinooporności. Wśród biorców przeszczepu wątroby zaburzenia gospodarki węglowodanowej występują u 4–20% pacjentów zaś insulinoterapii wymaga ok. 40% z nich. Diabetogenny efekt Tac występujący w pierwszym roku po przeszczepieniu, wydaje się być zależny od dawki leku i jego poziomu we krwi, w kolejnych latach obserwacji po ltx jest porównywalny (oznaczano poziom glukozy, HbA<sub>1c</sub>, peptydu C i insuliny) do tego jaki wykazuje C<sub>5</sub>A.

Cukrzyca potransplantacyjna należy do istotnych czynników obciążających rokowanie co do przeżycia pacjentów i funkcji przeszczepów. Insulinooporność, obserwowana w potransplantacyjnych zaburzeniach węglowodanowych, odgrywa ważną rolę w patogenezie miażdżycy i jej następstw. Dominują wśród nich powikłania ze strony układu krążenia i infekcje [9,10,12,14].

Nie podlega zatem dyskusji potrzeba starannego monitorowania kontroli glikemii u biorców przeszczepów. Prewencja, wczesne wykrycie i optymalne leczenie cukrzycy potransplantacyjnej ograniczają zakres jej powikłań u biorców przeszczepu, poprawiają rokowanie i komfort życia pacjentów.

### **Dyslipidemia u biorców alloprzeszczepu wątroby**

Zaburzenia lipidowe są uznanym czynnikiem ryzyka rozwoju miażdżycy w populacji ogólnej, jak też u biorców przeszczepów narządowych. Hipercholesterolemia, hipertriglicydemia, podwyższony współczynnik cholesterolu LDL/HDL, stanowią niezależne czynniki ryzyka wystąpienia powikłań sercowo-naczyniowych i mózgowo-naczyniowych. Lipidy w nadmiarze są także nefrotoksyczne. W badaniach wykazano, że hipercholesterolemia stanowi czynnik ryzyka wystąpienia niewydolności nerek, zarówno w populacji osób zdrowych, jak też u pacjentów z cukrzycą czy nadciśnieniem. Niektóre frakcje lipoprotein (VLDL, LDL) mają działanie prokoagulacyjne: zwiększają generację trombiny oraz zmniejszają aktywność lipolityczną osocza. Wykazano że prawie we wszystkich typach hiperlipidemii wzrasta aktywność PAI-1. Skład lipoprotein osocza wpływa na morfologię i funkcję płytek krwi [16].

Dyslipidemia po przeszczepieniu narządów dotyczy od 17–66% pacjentów, w zależności od czasu jaki upłynął od przeszczepienia. Hipercholesterolemia dotyczy około 60–75% biorców przeszczepu nerki zaś u 35–50% stwierdza się hipertriglicydemie. Etiologia poza dietą uwzględnia między innymi genetyczną predyspozycję, PTDM, dysfunkcję nerek i stosowane leczenie immunosupresyjne [17,18].

Wiele uwagi poświęca się zaburzeniom lipidowym również po transplantacji z uwagi nie tylko na udowodniony etiologiczny związek z rozwojem miażdżycy i jej powikłań ze strony układu sercowo-naczyniowego ale także ze względu na ewidentną korelację z dynamiką procesu przewlekłego odrzucania i postępu przewlekłej waskulopatii przeszczepu. Aterogeneza po transplantacji ma przyspieszony przebieg i już po roku bywa istotna klinicznie. Ryzyko wystąpienia zawału mięśnia sercowego po TPN jest 25 razy wyższe niż w porównywalnej co do wieku i płci generalnej populacji. Raport EDTA (European Dialysis and Transplant Association) podaje, iż zgony z powodu chorób układu sercowo-naczyniowego stanowią 32–52% u pacjentów po TPN z czynnym przeszczepem. Uważa się, iż zmiany histopatologiczne w kłębuszkach nerki przeszczepionej są dostrzegalne już po kilku tygodniach od pojawienia się zaburzeń lipidowych. Komórki mezangium posiadają receptor i zdolność kumulowania frakcji lipoprotein o niskiej gęstości LDL-cholesterolu. W badaniach opublikowanych przez Isonisemi i wsp. poziom cholesterolu i trójglicerydów po 2 latach po TPN był czynnikiem predyktorem przewlekłej nefropatii obserwowanej po 4 latach po TPN [18]. Masy udowodnił iż, poziom trójglicerydów jest niezależnym czynnikiem ryzyka utraty przeszczepu w przebiegu przewlekłej nefropatii [19]. Podobnie, na podstawie retrospektywnych badań, ocenia się cholesterolemię w aspekcie rozwoju chorób układu sercowo-naczyniowego i progresji niewydolności przeszczepu. W badaniach doświadczalnych udokumentowano iż dieta bogatolipidowa powoduje ogniskowe szkliwienie kłębuszków nerkowych zaś redukcja poziomu cholesterolemii i trójglicydemii powoduje zmniejszenie zmian czynnościowych i strukturalnych patologii w nerkach.

Patogeneza dyslipidemii po przeszczepieniu jest złożona. Proponuje się szereg mechanizmów odpowiedzialnych za jej rozwój. Czynnikiem dominującym wydaje się być stosowane leczenie immunosupresyjne przede wszystkim glikokortykoidy, cyklosporyna i od niedawna stosowany ksenobiotyk sirolimus. GS zwiększają stężenie cholesterolu całkowitego, VLDL i trójglicerydów w surowicy w następujących mechanizmach: pobudzanie syntezy trójglicerydów (zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych zaangażowanych w syntezie lipoprotein VLDL i wywoływanie insulinooporności), hamowaniu metabolizmu LDL (zmniejszenie aktywności receptorów wątrobowych dla LDL) zwiększenie syntezy i degradacji apolipoproteiny B, powodowanie niedoboru ACTH, co sprzyja wzrostowi trójglicerydów i cholesterolu. Wykazano również, że GS mogą nasilać ekspresję genu dla ACAT (acylotraansferazy acylo-cholesterolowej, enzymu katalizującego nieodwracalną estyfikację wolnego cholesterolu. Jako inne patogenetyczne mechanizmy należy wymienić także predyspozycje genetyczną, otyłość, współistniejące zaburzenia węglowodanowe, proteinurię oraz stosowane jednocześnie leczenie diuretykami lub b-blokerami.

Cyklosporyna jest lipofilna, aż 50% leku jest transportowana w surowicy głównie przez lipoproteiny. Wiązanie cyklosporyny z LDL i prawdopodobnie z Lp(a) może upośledzać klirens lipoprotein i zwiększać ich poziom. Interakcja C<sub>5</sub>A z receptorem dla LDL może dodatkowo zmniejszyć jego aktywność.

Ponadto C<sub>5</sub>A hamując aktywność 26-hydroksylazy, zmniejsza syntezę kwasów żółciowych z cholesterolu, podwyższa poziom LDL-cholesterolu w surowicy. Cyklosporyna nasi-

la oksydację LDL-cholesterolu. Alternatywny mechanizm dyspilemicznego działania CsA to interferowanie z wątrobowym metabolizmem Lp(a). Odstawienie CsA powoduje zmniejszenie stężenia cholesterolu i trójglicerydów.

Wyłączne stosowanie diety niskocholesterolowej zwykle jest niewystarczające dla normalizacji zaburzeń lipidów. Pacjenci ponadto nie są w stanie przestrzegać jej restrykcyjnych założeń przez dłuższy okres czasu i większość z nich wymaga farmakologicznego leczenia hipolipemizującego. O wyborze leczenia farmakologicznego decyduje profil zaburzeń lipidowych. Największą grupę leków stanowią statyny i im przypada szczególne miejsce w farmakoterapii z uwagi na plejotropowe działanie. Mechanizm działania statyn nie został do końca wyjaśniony. Leki te ograniczają syntezę *de novo* cholesterolu w komórce poprzez blokowanie kluczowego enzymu biosyntezy cholesterolu, katalizującego redukcję 3-hydroksy-3-metylo-koenzymu A (HMG-Co) do mewalonianu. Efekty leczenia statynami nie dają się uzasadnić jedynie redukcją poziomu cholesterolu.

Ostatnio publikowane wyniki badań eksperymentalnych i klinicznych wskazują, że inhibitory reduktazy A (HMG-CoA) poza tradycyjnym hipolipemicznym efektem, mogą hamować proces ostrego i przewlekłego odrzucania przeszczepu serca. Badania wykonane na zwierzętach wykazały terapeutyczny wpływ statyn w glomerulopatiach i miażdżycy. Przypuszcza się, że mogą one wpływać na regulację transkrypcji DNA. Lowastatyna hamuje aktywację czynnika transkrypcyjnego NFκB (nuclear factor κB), biorącego udział w kontroli ekspresji wielu genów kodujących niektóre cytokiny, cząsteczki adhezyjne i czynniki wzrostowe. Wykazano także, iż statyny mogą obniżać poziom białka C-reaktywnego i powstawanie nadtlenków. W badaniach klinicznych podkreśla się efekt stabilizujący płytkę miażdżycową, korygujący funkcję śródbłonna oraz odwracającą zaburzoną w hipercholesterolemii równowagę koagulatoryjno-fibrynolityczną.

Nadto statyny demonstrują pewne właściwości immunomodulacyjne między innymi: hamują cytotoxyczność komórek NK i cytotoxyczność komórkową zależną od przeciwciał. Badania *in vitro* przeprowadzone w Zakładzie Immunologii Klinicznej Instytutu Transplantologii A.M. w Warszawie, oceniające wpływ lowastatyny i simwastatyny na czynność limfocytów T i B wykazały, że obie statyny a szczególnie simwastatyna obniżają odpowiedź proliferacyjną limfocytów T, hamują adhezję aktywowanych PHA limfocytów do elastyny i ich interakcje ze śródbłonkiem naczyńnym [20].

Efekty obserwowane *in vitro* porównywalne są do wyników leczenia pacjentów z hiperlipidemią, kiedy to po 3 miesięcznej terapii lowastatyna obserwowano istotne obniżenie efektu kostymulacyjnego elastyny. Statyny wywierały także hamujący wpływ na odpowiedź humoralną. (MK). Prezentowane wyniki sugerują, że podawanie statyn może mieć istotne znaczenie w prewencji przewlekłego odrzucania alloprzeszczepów narządowych poprzez hamowanie procesów immunologicznych zaangażowanych w ten proces.

Optymalną zatem jest modyfikacja leczenia immunosupresyjnego, zapewniająca adekwatną supresję układu immunologicznego a jednocześnie obciążona minimalnymi powikłaniami metabolicznymi. Wiadomo, że CsA w skojarzeniu z GK może powodować głębokie zaburzenia parametrów gospo-

darki lipidowej. Dość powszechnie relacjonuje się obniżenie stężenia cholesterolu całkowitego po odstawieniu GS.

Stosując statyny, należy pamiętać o potencjalnych działaniach ubocznych, wśród których szczególnie ważna u biorców przeszczepów narządowych jest możliwość wystąpienia hipertransaminazemii i cholestazy a także rhabdomyolizy podczas jednoczesnego podawania z cyklosporyną.

Fibraty mają również swoje miejsce w leczeniu zaburzeń lipidowych po transplantacji. Mechanizm działania fibratów polega na aktywacji czynników transkrypcyjnych PPAR-α (peroxisome proliferator activated receptors-α). Gemfibrozil redukuje hipertriglicydemie i hipercholesterolemie, w sposób znamieny obniża wskaźnik cholesterolu całkowitego do HDL i trójglicerydów, z tendencją 15% obniżania TC i wzrostu 19% frakcji HDL. W kombinacji z dietą ograniczającą podaż węglowodanów, gemfibrozil znacząco koryguje zaburzenia lipoproteinowe u biorców przeszczepu nerki, nie indukując istotnych toksyczności. Nie zaleca się podawania cholestyraminy ze względu na powodowane zaburzenia jelitowej absorpcji cyklosporyny oraz wchłaniania innych leków. Kwas nikotynowy nasila zaburzenia gospodarki węglowodanowej i hiperuricemię u pacjentów z cukrzycą co eliminuje go z listy leków zalecanych po przeszczepieniu szczególnie w tej populacji chorych [16,21,22].

Poza tradycyjnymi testami o ustalonej roli w diagnostyce chorób sercowo-naczyniowych najnowsze metody nieinwazyjne uwzględniają ocenę grubości kompleksu intima-media tętnic szyjnych, sztywność tętnic, rozszerzalność tętnicy ramiennej. Rezonans magnetyczny serca i naczyń wieńcowych wykazują również użyteczność kliniczną. Publikowane ostatnio wyniki badań dokumentują potencjał diagnostyczny nowych nieinwazyjnych metod. Badania nieinwazyjne pozwalają wykrywać zmiany subkliniczne i w efekcie zapobiegać wystąpieniu klinicznych zdarzeń sercowo-naczyniowych. Grubość kompleksu intima-media tętnic szyjnych (cIMT) – parametr oceniany w badaniu ultrasonograficznym tętnic szyjnych w projekcji B-mode, stanowi wartościowe badanie opisujące obecność subklinicznych zmian miażdżycowych. W ostatnim okresie opublikowano kilka badań, w których wykazano związek tych zmian z cukrzycą. W metaanalizie Brohall i wsp. przedstawili dane 24 111 pacjentów z 23 badań w celu porównania cIMT u chorych na cukrzycę typu 2, osób z nieprawidłową tolerancją glukozy i w grupie kontrolnej bez cukrzycy. Analiza ujawniła średni wzrost cIMT o 0,13 mm u chorych na cukrzycę typu 2, co wskazuje na wyższe ryzyko względne wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych u tych chorych [23]. Badania cIMT u dzieci stanowią predyktor wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych w przyszłości. Kilka ostatnich publikacji pomiary cIMT opisywały stopień zaawansowania miażdżycy w populacji dzieci chorych na cukrzycę typu 1. Wartości cIMT wykazywały ujemną korelację ze stężeniem cholesterolu HDL i dodatnią korelację ze stężeniem cholesterolu LDL do HDL [24].

## Otyłość

Otyłość została zdefiniowana jako jeden z niezależnych czynników wpływających na wczesne i odległe wyniki przeszczepienia narządów. Otyły biorca demonstruje więcej poważnych powikłań w bezpośrednim okresie po transplantacji. Po przeszczepieniu istotny wpływ na stan odżywienia ma stosowane leczenie immunosupresyjne. Od 15 do 40% biorców



alloprzeszczepu wątroby rozwija otyłość w pierwszym roku po transplantacji. Wiele czynników ma na to wpływ: nadwaga przed transplantacją, styl życia po ltx. Glikokortykoidy sprzyjają otyłości głównie poprzez zwiększenie apetytu, powodującego dodatni bilans energetyczny. GS zmniejszają wydzielanie kortykoliberyny oraz hamują aktywność układu współczulnego i nasilają wpływ neuropeptydu Y na podwzgórze. Wpływ GS na leptynę, białko odpowiedzialne za powstawanie uczucia sytości, nie jest jednoznacznie ustalony. Nadmiar GS prowadzi do otyłości typu trzewnego w następstwie redystrybucji tkanki tłuszczowej z obwodowych do centralnych części ciała i gromadzenia lipidów w bogatej w receptory dla GS tłuszczowej tkance trzewnej [10].

W patogenezie otyłości trzewnej bierze się pod uwagę lokalną syntezę kortyzolu w tkance tłuszczowej sieci. Otyłość typu trzewnego, nawet niewielka, w istotny sposób wpływa na chorobowość i śmiertelność, związanej głównie z powikłaniami w układzie sercowo-naczyniowym. Zwiększa się ryzyko zachorowania na chorobę wieńcową, nadciśnienie tętnicze, cukrzycę typu II i hiperlipidemię. Otyłość jest istotnym czynnikiem wpływającym na wystąpienie mikroalbuminurii i białkomoczu, także u osób z prawidłowym ciśnieniem tętniczym i bez współistniejącej cukrzycy. Wiadomo także, iż redukcja masy ciała powoduje obniżenie ciśnienia tętniczego, często do wartości prawidłowych, ponadto koryguje zaburzenia lipidowe i poprawia gospodarkę węglowodanową u chorych z cukrzycą typu II(a). Dieta ubogotłuszczowa, niskokaloryczna połączona z wysiłkiem fizycznym jest powszechnie zalecana po przeszczepieniu. Odstawienie GS w ciągu pierwszych 6 miesięcy może mieć korzystny wpływ w tej grupie biorców.

### Hiperhomocysteinemia

Wprawdzie prawidłowy poziom homocysteiny (Hcy) nie został jeszcze dokładnie sprecyzowany to zaobserwowano, iż biorcy przeszczepu nerki wykazują dwukrotnie wyższy jej poziom w surowicy na czczo niż porównywalna wiekiem i płcią grupa kontrolna populacji generalnej. Podwyższone poziomy odwrotnie korelowały ze stężeniem w surowicy kwasu foliowego i witaminy B12. W metabolizmie i klirensie homocysteiny kluczową rolę odgrywają nerki. U pacjentów z nieprawidłową funkcją nerki Hcy był wysoki [25], z tendencją do wyższych wartości u pacjentów leczonych CsA. Homocysteina jest metabolitem metioniny. Już w 1969 roku McCully opisał przypadki nasilonej miażdżycy i zmian zakrzepowych w tętnicach u dzieci z hiperhomocysteinemią i homocysteinurią. Mechanizmem odpowiedzialnym za uszkodzenie naczyń jest proces szybkiej oksydacji homocysteiny w surowicy. Homocysteina jest metabolizowana w procesie metylacji i sulfurylacji. Stąd metaboliczne uzasadnienie efektu obniżającego poziom homocysteiny przez podaż kwasu foliowego. Na podstawie retrospektywnej analizy i prospektywnych badań klinicznych w ogólnej populacji, przybywa dowodów etiopatologicznego związku podwyższonego stężenia homocysteiny a rozwoju choroby sercowo-naczyniowej (CVD) i mózgowo naczyniowej. Brakuje jeszcze doniesień demonstrujących wymierne korzyści z obniżeniem poziomu homocysteiny w postaci znaczącej redukcji ryzyka rozwoju CVD.

W badaniach przeprowadzonych u biorców przeszczepów nerkowych stwierdzono wyższe stężenie Hcy w grupie chorych z CVD niż u biorców bez CVD. Hiperhomocysteinemia, dość często obserwowana u chorych po przeszczepieniu wątroby,

jest także niezależnym czynnikiem ryzyka rozwoju powikłań sercowo-naczyniowych, w tak znaczący sposób kształtujących odległe rokowanie po ltx [26]. Zaburzenie metaboliczne ma związek ze stosowanym leczeniem immunosupresyjnym, w szczególności użyciem inhibitorów kalcyneuryny [27]. W odniesieniu do pacjentów po przeszczepieniu takie obserwacje są dostatecznym powodem do monitorowania poziomu homocysteiny i wyłonienia dzięki temu grupy szczególnego ryzyka rozwoju CVD. Podwyższone poziomy Hcy mogą korygować kwas foliowy, witamina B6 i B12. Wydaje się, że takie leczenie może być korzystne, wskazane są jednak dalsze obserwacje, oceniające wpływ takiego leczenia na częstość CVD i śmiertelności z tego powodu. W ostatnich doniesieniach wskazuje się, że hiperhomocysteinemia może być czynnikiem proonkogenym i postuluje się uznanie homocysteiny jako nowego markera nowotworowego [28].

### Hiperurikemia

Hiperurikemia to jedno z częstszych zaburzeń metabolicznych obserwowanych u biorców przeszczepów nerki (TPN), wątroby (ltx) czy serca (OHT). Obserwuje się hiperuricemię u 30–80% pacjentów po TPN i OHT leczonych cyklosporyną podczas gdy rozwija ją tylko 30% biorców otrzymujących kombinację GS i azatiopryny. Zaburzenia nerkowych mechanizmów wydalania kwasu moczowego zależne od cyklosporyny i wysokie wartości uricemii mogą wystąpić szczególnie często w pierwszych miesiącach po transplantacji. Wskazuje się na pozytywną korelację dawki CsA (CsA mg/kg) z osoczymym stężeniem kwasu moczowego. Mechanizm oddziaływania CsA na klirens kwasu moczowego nie jest ostatecznie wyjaśniony.

Niektórzy badacze wyjaśniają powstawanie hiperurikemii pocyklosporynowej zwiększoną reabsorpcją kwasu moczowego w cewce bliższej (jedynie cewka bliższa bierze udział w procesie nerkowej sekrecji moczanów u człowieka), inni zaś proponują mechanizm pocyklosporynowego spadku kłębuszkowej frakcji filtracji (GFR), wtórnego wzrostu reabsorpcji i obniżonej cewkowej sekrecji w cewce proksymalnej. Zaobserwowano również, iż obniżonemu klirensowi kwasu moczowego towarzyszy wzrost reabsorpcji sodu w cewce bliższej. Jest prawdopodobne, że CsA indukowana hiperurikemia to wyraz wzrostu aktywności cewkowego mechanizmu sodowo-mocznowego kotransportu. Cyklosporyna nie ma wpływu na endogenną syntezę kwasu moczowego.

Hiperurikemię nasila jednoczesne leczenie diuretyczne (wtórnie do hipowolemii i wzrostu reabsorpcji cewkowej). Szereg opublikowanych danych wskazuje na korzystny efekt minimalizowania lub niestosowania diuretyków w hipotensyjnym leczeniu CsA indukowanego nadciśnienia tętniczego. Należy ograniczać stosowanie furosemidu tak dalece jak jest to możliwe. Poziom kwasu moczowego ujemnie koreluje z funkcją nerek, obniżenie wydalania moczanów występuje w przewlekłej niewydolności nerek. Hiperurikemia jest odwracalna po odstawieniu cyklosporyny. Powikłaniami nieprawidłowego klirensu moczanów u biorców wszystkich rodzajów przeszczepów jest dna moczanowa, kamica nerkowa i uropatia moczanowa.

Wytrącanie się kryształów moczanów w tkankach nieunaczynionych (chrząstka) lub słabo unaczynionych (ścięgna, więzadła) stawów dystalnych a w bardziej zaawansowanych postaciach dużych stawach i narządach mięsnych (nefropatia moczanowa, kamica moczowa).

By zapobiec potencjalnym komplikacjom podwyższonego poziomu kwasu moczowego w surowicy powinien być oznaczany przynajmniej raz w ciągu pierwszych 2–3 miesięcy po przeszczepieniu i dodatkowo u pacjentów z upośledzoną funkcją nerek/nerki. Interwencję terapeutyczną należy podjąć u bezobjawowych pacjentów ze znaczącą hiperuricemią.

Leczenie allopurinolem jest dość skuteczne w obniżaniu stężenia kwasu moczowego i zapobieganiu powikłaniom hiperuricemii. Ostrożnie należy kojarzyć allopurinol z azatiopryną, której dawkę należy zredukować o 50–75%. Badania kliniczne wykazały unikalny, urikozuryczny efekt losartanu u pacjentów po OHT. Podanie losartanu może przynieść wymierną korzyść chorym z hiperuricemią i nadciśnieniem tętniczym oraz koniecznością stosowania diuretyków w leczeniu hipotensyjnym [29–32].

### **Odrębności zaburzeń metabolicznych po przeszczepieniu wątroby u dzieci**

U dzieci po transplantacjach narządowych, w tym nerek, wątroby, serca obserwuje się występowanie licznych czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych (hipercholesterolemia, hipertriglicerydemia, otyłość, nadciśnienie tętnicze). U pacjentów dorosłych wstępnie sformułowano hipotezę mechanizmów prowadzących do rozwoju miażdżycy które uwzględniają zaburzenia gospodarki lipidowej, działania wolnych rodników tlenowych, tworzenie nadlenków lipidowych, dietę z nadmiarem wielonienasyconych kwasów tłuszczowych i proces zapalny. W obrazie choroby u dzieci należy brać pod uwagę również takie mechanizmy jak oporność na insulinę, która może zwiększać depozycję lipidów, a zwłaszcza przemianę tlenową kwasów tłuszczowych powodując zmniejszoną wrażliwość na insulinę w hepatocytach. Do oporności tkanek na insulinę, prowadzącej do akumulacji tłuszczów w hepatocytach, dochodzi w dwóch różnych mechanizmach: lipolizy i hiperinsulinemii. Wydaje się, że przyczyną tego może być zwiększone stężenie kwasów tłuszczowych w komórkach wątrobowych. Wyższe stężenie wolnych kwasów tłuszczowych (WKT) związane jest ze zwiększoną ilością tkanki tłuszczowej i nasileniem lipolizy oraz wpływa na pogorszenie insulinowrażliwości zarówno w wątrobie, jak i mięśniach szkieletowych. W wątrobie dopływ WKT prowadzi do zmniejszenia klirensu insuliny, a hiperinsulinemia może sama w sobie prowadzić do insulinoooporności zmniejszając ilość receptorów (zjawisko *down-regulation*) oraz inaktywując drogi postreceptorowe sygnalizacji insuliny [33].

Miażdżycę uważa się za przewlekły proces zapalny. Zaburzenia lipidowe (hipercholesterolemia, hipertriglicerydemia), hiperhomocystynemia oraz zaburzenia syntezy asymetrycznej dimetyloargininy (ADMA), dieta, uwarunkowania genetyczne, cukrzyca i otyłość w konsekwencji przyczyniają się do rozwoju miażdżycy i jej powikłań sercowo-naczyniowych. Obniżone stężenie frakcji HDL i apolipoproteiny – apo AI może przyspieszyć proces arteriosklerozy. Lepszym markerem odzwierciedlającym stężenie frakcji HDL w surowicy jest ocena stężenia apolipoproteiny AI (apo AI), a stężenie apolipoproteiny B (apoB-100) jest lepszym wykładnikiem zawartości frakcji LDL w surowicy krwi.

Istotną rolę w etiopatogenezie miażdżycy odgrywa wzrost sztywności ścian naczyń, gdyż podwyższone stężenie lipoprotein o niskiej gęstości (LDL – low density lipoprotein) sprzyja infiltracji ściany naczyniowej przez te cząstki, dochodzi do

uszkodzenia śródbłonna naczyń krwionośnych, które pojawia się przede wszystkim w wyniku utraty endogennych mechanizmów przeciwdziałających miażdżycy (np. produkcji tlenu azotu) i przepuszczalności naczyń krwionośnych dla krążących lipoprotein o niskiej gęstości (LDL). W procesie miażdżycowym podczas uszkodzenia naczynia dochodzi do wytwarzania w zwiększonej ilości tzw. wolnych rodników tlenowych, które charakteryzują się silnymi właściwościami „utleniającymi” struktury naczynia. Lipoproteiny ulegają licznym modyfikacjom, heterogenność lipoprotein jest pochodną diety, stylu życia oraz wpływów metabolicznych. Niektóre obszary unaczynienia tętniczego (np. miejsca podziału tętnic) są szczególnie podatne na rozwój zmian miażdżycowych. W miejscach tych dochodzi do rozwoju zmian ogniskowych: uszkodzenia śródbłonna naczyń krwionośnych, które pojawia się przede wszystkim w wyniku utraty endogennych mechanizmów przeciwdziałających miażdżycy (np. produkcji tlenu azotu) i przepuszczalności naczyń krwionośnych dla krążących lipoprotein LDL.

W wyniku pobudzenia komórek śródbłonna dochodzi m.in. do wzbudzenia cyklu wtórnego przekaznika (cykliczny adenylo-monofosforan c-AMP), który inicjuje syntezę czynnika chemotaktycznego monocytów (MCP-1), czynnika stymulującego kolonie makrofagów (MCSF) i molekuł adhezyjnych [34]. Śródbłonek staje się przepuszczalny zarówno dla oksydowanego i wolnego LDL, jak i dla przyciąganych leukocytów, co wzmacnia stres oksydacyjny. Leukocyty w ścianie naczynia (makrofagi) pochłaniają zmodyfikowane lipoproteiny LDL, przekształcając się w komórki piankowe oraz uwalniają wiele prozapalnych cytokin, czynników chemotaktycznych i hormonów wzrostu, które między innymi stymulują proliferację i migrację komórek mięśni gładkich, aktywizując w ten sposób głębiej leżące warstwy naczynia.

Wzrost stężenia cholesterolu wewnątrz hepatocytów może prowadzić do uruchomienia cytoprotekcyjnego zjawiska tzw. *down regulation*, chroniącego komórkę przed jej przeładowaniem estrami cholesterolu. U pacjentów w okresie pooperacyjnym mogą wystąpić zwiększone poziomy cholesterolu frakcji LDL [35]. Fosfolipidy zawarte w LDL są bogatsze w nienasycone kwasy tłuszczowe, które z kolei są bardziej podatne na proces utleniania. Modyfikacja LDL-i w procesie oksydacji indukuje zmiany, zarówno w strukturze cząsteczki, jak i ich aktywności biologicznej. Efektem końcowym jest powstanie komórek piankowatych (*foam cells*), w wyniku niekontrolowanej fagocytozy zmodyfikowanych LDL-i drogą receptorową poprzez scavenger makrofagów.

U dzieci po transplantacji wątroby również obserwuje się występowanie cech otyłości, która w istotny sposób wpływa na zmiany w układzie sercowo-naczyniowym, profil metaboliczny i funkcjonowanie układu dokrewnego (hiperinsulinizm, insulinoooporność) i jest składową zespołu metabolicznego. Zaburzenia metaboliczne towarzyszące otyłości związane są z aktywnością metaboliczną i hormonalną tkanki tłuszczowej. Charakter przemian metabolicznych i czynność dokrewna są różne w zależności od rozmieszczenia tkanki tłuszczowej. Zgodnie z tzw. teorią krążenia wrotnego (*portal theory*), wolne kwasy tłuszczowe uwalniane z tkanki tłuszczowej trzewnej przedostają się do wątroby blokując działanie insuliny. Leptyna jest białkiem syntetyzowanym w adipocytach, hormon ten jest odpowiedzialny za regulację równowagi energetycznej – działając ośrodkowo poprzez hamowanie apetytu zmniejsza pobieranie pokarmu, powoduje również zwiększone wydatkowanie energii. Syntezę leptyny pobudzają insulina, TNF- $\alpha$ ,



estrogeny i glikokortykosteroidy a obniżają wolne kwasy tłuszczowe, hormon wzrostu, agonista aktywujący receptor  $\gamma$  proliferatora peroksyosomów (PPAR $\gamma$ ). Wydaje się, że otyłość jest stanem oporności na leptynę. Leptyna hamuje pierwszą fazę wydzielania insuliny poprzez wpływ na ATP-zależny kanał potasowy w komórkach beta wysp trzustkowych. Adiponektyna (APM) wspomaga działanie insuliny w wątrobie poprzez zahamowanie glukoneogenezy i zahamowanie syntezy kwasów tłuszczowych a tym samym syntezy VLDL na skutek zmniejszenia aktywności syntazy kwasów tłuszczowych (FAS – fatty acid synthase). W otyłości wzrasta stężenie TNF i może powodować supresję wydzielania APM z adipocytów. W mięśniach adiponektyna uczestniczy w aktywacji ekspresji białek uczestniczących w  $\beta$ -oksydacji kwasów tłuszczowych.

Wpływ czynnika martwicy nowotworów TNF- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ , *ang. Tumor Necrosis Factor- $\alpha$* ), którego zwiększony poziom obserwuje się u osób otyłych, a który hamuje czynność receptorów insulinowych oraz fosforylację receptora insulinowego, wpływa również bezpośrednio na metabolizm glukozy poprzez obniżanie ekspresji GLUT-4 w komórkach mięśniowych. Czynniki martwicy nowotworów poprzez hamowanie ekspresji receptorów aktywowanych przez proliferatory peroksyosomów (PPAR-gamma) w adipocytach i miocytach zmniejsza pośrednio syntezę trójglicerydów i zwiększa stężenie wolnych kwasów tłuszczowych. TNF-alfa jest cytokiną, której mRNA jest obecny w tkance tłuszczowej i mięśniach szkieletowych. Czynniki martwicy guzów (TNF $\alpha$ ) jest to cytokina, początkowo zidentyfikowana jako produkt makrofagów, mająca znaczenie w obronie organizmu w przypadku procesu zapalnego lub choroby nowotworowej. Uważa się, że tkanka tłuszczowa trzewna wewnątrztrzewnowa w odróżnieniu do podskórnej jest bardzo aktywna metabolicznie i ma znaczenie w patogenezie insulinooporności. Z badań epidemiologicznych wynika, że istotniejsze znaczenie dla ryzyka sercowo-naczyniowego ma rozkład tkanki tłuszczowej powodujące otyłość trzewną a nie otyłość.

Leczenie immunosupresyjne stanowi niezbędną konieczność mającą na celu niedopuszczenie do odrzucenia przeszczepionego narządu i utrzymanie jego czynności przez wiele kolejnych lat. Niestety działanie leków immunosupresyjnych i możliwe interakcje z innymi lekami, mogą powodować wielokierunkowe efekty uboczne łącznie z zaburzeniem funkcji samego przeszczepu. Podczas długoterminowej immunosupresji funkcja przeszczepionej wątroby może ulec znacznemu osłabieniu, co manifestuje się upośledzonym klirensem cholesterolu frakcji VLDL i LDL oraz zwiększonym poziomem cholesterolu całkowitego [36].

W miarę wydłużania się okresu obserwacji dzieci po transplantacji wątroby oraz ciągle pogłębianej wiedzy, dotyczącej stosowania leków immunosupresyjnych i technik przeszczepiania narządowego – zwiększyła się liczba doniesień o możliwych późnych powikłaniach tego sposobu leczenia. Powikłania te mają różny charakter i mogą być związane z objawami ubocznymi immunosupresji, zakażeniami wirusowy-

mi (CMV, HCV, EBV), chorobą limfoproliferacyjną, nawrotem choroby podstawowej, zwichnięciami dróg żółciowych lub powikłaniami naczyniowymi. Badania eksperymentalne wykazały, że rodzaj zastosowanego leku po transplantacji wątroby może mieć wpływ na stan metaboliczny organizmu. Stwierdzono, że u pacjentów leczonych takrolimusem w porównaniu z cyklosporyną A występuje mniej nasilona hiperlipidemia, zaś frakcja LDL-i jest mniej podatna na oksydacyjną modyfikację.

W badaniach Pawłowskiej, Wierzbickiej, Siirtoli A. i wsp [37–39] wykazano ujemną zależność pomiędzy stężeniem cyklosporyny A we krwi a poziomem cholesterolu zawartego we frakcji HDL.

Kolejnym czynnikiem pro-aterogennym, silnie przewidującym możliwość utraty przeszczepu lub wystąpienia procesu jego przewlekłego odrzucania jest stan hipertriglicydemii. Taki stan został stwierdzony w badaniach Siirtola A. i wsp, przeprowadzanych u dzieci po przeszczepie wątroby (3–5 lat po transplantacji). Zgodnie z tymi badaniami zaobserwowano również, stopniowy spadek stężenia triglicerydów w miarę wydłużania się czasu od przeprowadzonego przeszczepu [39].

Podobnym działaniem do cyklosporyny A cechuje się związek makrolidowy, takrolimus, którego działanie wykorzystano w terapii indukującej lub jako leczenie podtrzymujące w prewencji ostrego odrzucania przeszczepów.

Nadrzędnym celem jest zahamowanie syntezy i uwalniania różnych cytokin, np.  $\gamma$ -interferonu oraz IL-1, IL-2, IL-3, IL-6, IL-8. Hamowanie proliferacji oraz różnicowania się limfocytów T i B oraz obniżanie zdolności wytwarzania przeciwciał – to domeny kortykosteroidów. Hamujący efekt wywierają one również na migrację monocytów do miejsca zapalenia oraz na samą aktywność makrofagów. Zastosowanie kortykosteroidów, do niedawna jednego z podstawowych składników protokołów immunosupresyjnych, ma charakter różnokierunkowy. Są one stosowane w leczeniu indukcyjnym i podtrzymującym po przeszczepie wątroby. Aktualnie u pacjentów pediatrycznych preferowane są schematy z szybkim odstawieniem lub całkowicie bez sterydów.

Kolejnym lekiem jest kwas mykofenolowy, zaliczany do grupy antymetabolitów. Jest prolekiem – estrem kwasu mykofenolowego, antybiotyku uzyskanego z pleśni *Penicillium*. Obecnie, posiada zastosowanie w profilaktyce odrzucania, głównie w fazie ostrego odrzucania przeszczepów. Zazwyczaj, podawany jest w kombinacji z cyklosporyną A lub z takrolimusem, ale również i w połączeniu ze sterydami, w zależności od potrzeb klinicznych.

Arteriopatie wyindukowane dyslipidemią, mogą być przyczyną utraty przeszczepu. Wysokie stężenie cholesterolu LDL, triglicerydów oraz niskie stężenie cholesterolu HDL są czynnikami ryzyka zmian chorób sercowo-naczyniowych u dzieci [37–39].

## Piśmiennictwo:

1. Isoma B, Almren P, Tuomi T i wsp: Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care*, 2001; 24: 683–89
2. Mazuelos F, Abril J, Zaragoza C i wsp: Cardiovascular morbidity and obesity in adult liver transplant recipients. *Transplant Proc*, 2003; 35: 1909–11
3. Pruthi J, Medkiff KA, Esrason KT i wsp: Analysis of causes of death in liver transplant recipients who survived more than 3 years. *Liver Transpl*, 2001; 7: 811–15
4. Gonwa TA: Hypertension and renal dysfunction in long term liver transplant recipients. *Liver Transpl*, 2001; 7(Suppl.): S22–26

5. Rabkin JM, Corless CL, Rosen HR i wsp: Immunosuppression impact on long term cardiovascular complications after liver transplantation. *Am J Surg*, 2002; 183: 595–99
6. Johnston SD, Morris JK, Cramb R i wsp: Cardiovascular morbidity and mortality after liver transplantation. *Transplantation*, 2002; 73: 901–6
7. Canzanello VJ, Textor SC, Taler SJ i wsp: Renal sodium handling with cyclosporine A and tacrolimus after liver transplantation. *J Am Soc Nephrol*, 1995; 5: 1910–17
8. Sowers JR, Frohlich ED: Insulin and insulin resistance: impact on blood pressure and cardiovascular disease. *Med Clin North Am*, 2004; 88: 63–82
9. Kasiske BL, Snyder JJ, Gilbertson D i wsp: Diabetes mellitus after transplantation in United States. *Am J Transplant*, 2003; 3: 178
10. Correlá MITD, Rego LO, Lima AS: Post-liver transplant obesity and diabetes. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 2003; 4: 457–60
11. Ekstrand AV, Erikson JG, Gronhagen-Riska C i wsp: Insulin resistance and insulin deficiency in the pathogenesis of posttransplantation diabetes in man. *Transplantation*, 1996; 53: 563–69
12. Miles AM, Sumrani N, Horowitz R i wsp: Diabetes mellitus renal transplantation: As deleterious as non-transplant-associated diabetes? *Transplantation*, 1998; 65: 38–84
13. Jindal RM, Sidner RA, Milgrom ML: Post-transplant diabetes mellitus. *Drug Safety*, 1997; 16: 242–57
14. Zielińska T, Zakliczynski M, Szewczyk M, Zembala M: Rola cyklosporyny w rozwoju cukrzycy u pacjentów po przeszczepie serca. *V Zjazd PTT, Mikołajki*, 2001
15. Nefroprotekcja. Podstawy fizjologiczne i standardy postępowania terapeutycznego. Rutkowski B, Czekalski S, Myśliwiec M (red.) *Wyd Czelej*, 2006; 179–97
16. Kobashigawa JA, Kasiske BL: Hyperlipidemia in solid organ transplantation. *Transplantation*, 1997; 63: 331–38
17. Vaughan CJ, Gotto AM, Basson CT: The evolving role of statins in the management of atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol*, 2000; 35(1): 1–10
18. Isoniemi H, Nurminen M, Tikkanen M, von Willenbrand E i wsp: Risk factors predicting chronic rejection of renal allograft. *Transplantation*, 1994; 57: 68–72
19. Massy ZA, Guijarro C, Wiederkahr MR i wsp: Chronic allograft rejection: Immunologic and nonimmunologic risk factors. *Kidney Int*, 1996; 49: 518–24
20. Górski A, Kasprzycka M, Nowaczyk M i wsp: Statins as immunomodulatory drugs, *Prog Basic Clin Immunol*, wyd. Mackiewicz i wsp. Kluwer Academic/Plenum Publisher, New York, 283–88
21. Knight RJ, Vathsala A, Schoeueberg L i wsp: Treatment of hyperlipidemia in renal transplant recipients with gemfibrozil and dietary modification. *Transplantation*, 1991; 53: 224–25
22. Vergoulas G, Miserlis G, Solonaki F i wsp: Combined treatment of hypercholesterolemia of renal transplant recipients with fluvastatin and gemfibrozil. *Transpl Int*, 2000; 13: S64
23. Brohall G, Oden A, Fagberg B: Carotid artery intima-media thickness in patients with type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance: a systemic review. *Diabet Med*, 2006; 23: 609–16
24. Wadwa P: Nieinwazyjne pomiary zmian zachodzących w układzie sercowo-naczyniowym w przebiegu cukrzycy. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity*, 2007; 14: 263–68
25. Shemin D, Bostom AG, Selhub J: Treatment of hiperhomocysteinemia in end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis*, 2001; 38: S91–94
26. Herrero JI, Quiroga J, Sangro B, Beloqui O i wsp: Hyperhomocysteinemia in liver transplant recipients: Prevalence and Multivariate Analysis of predisposing factors. *Liver Transplant*, 2000; 6(5): 614–18
27. Mehra MR, Uber PA, Scott RL i wsp: Effect of immunosuppressive regimen on novel markers of atherothrombosis in heart transplantation. *Transplant Proc*, 2002; 34: 1866–68
28. Wu LL, Wu JT: Hyperhomocysteinemia is a risk factor for cancer and new potential tumor marker. *Clin Chim Acta*, 2002; 322: 21–28
29. Burack DA, Gryffith BP, Thompson ME i wsp: Hyperuricemia and gout in heart recipients. *Am J Med*, 1992; 42: 141–45
30. Lin HY, Rocher LL, Mc Quillan MA i wsp: Cyclosporine-induced hyperuricemia and gout. *N Engl J Med*, 1989; 321: 287–92
31. Noordzij TC, Leunissen KML, Ven Hoof JP: Renal handling of urate and the incidence of gout arthritis during cyclosporine and diuretic use. *Transplantation*, 1991; 52: 64–66
32. Minghelli G, Seydoux Ch, Goy JJ, Burner M: Urocosuric effect of the angiotensin II receptor antagonist losartan in heart transplant recipients. *Transplantation*, 1998; 66(2): 268–71
33. Shneider BL: Pediatric liver transplantation in metabolic disease: Clinical decision making. *Pediatr Transplantation*, 2002; 6(1): 25–29
34. Moench C: The role of monocyte chemoattractant protein-1 in orthotopic liver transplantation. *Transplant Proc*, 2003; 35(4): 1452–55
35. Neal DA, Tom BD, Luan J i wsp: Is there disparity between risk and incidence of cardiovascular disease after liver transplant? *Transplantation*, 2004; 77(1): 93–99
36. Granot E, Shemesh P, Rivkin L, Kohen R: Plasma and low-density lipoprotein lipid peroxidation in cyclosporine a-treated children after liver transplantation. *Transplant Proc*, 1998, 30: 4057–59
37. Pawłowska J, Wierzbicka A, Socha P i wsp: Lipids metabolism, carbohydrates and antioxidant stress in children after liver transplantation according to immunosuppressive regimen. *Pediatr Transplant*, 2005; 9(Suppl.6): 108
38. Wierzbicka A, Pawłowska J, Socha P i wsp: Lipid, carbohydrate metabolism, and antioxidant status in children after liver transplantation. *Transplant Proc*, 2007; 39: 1523–25
39. Siirtola A, Antikainen M, Ala-Houhala M i wsp: Serum lipids in children 3 to 5 years after kidney, liver and heart transplantation. *Transplant Int*, 2004; 17: 109–19

