

**POMORSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY W SZCZECINIE**

**Wydział Medycyny i Stomatologii**



**Lek. Marta Pokorska**

**Ocena kardiologiczna pacjentów poddawanych transplantacji wątroby**

*Rozprawa doktorska w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu*

*Dyscyplina nauki medyczne*

*Promotor: prof. dr hab. n. med. Marta Wawrzynowicz-Syczewska*

**Szczecin 2021 r.**



**Podziękowania dla Pani Profesor dr hab. n. med.  
Marty Wawrzynowicz-Syczewskiej  
za zaangażowanie, przekazaną wiedzę i życzliwość.**

## Spis treści

<b>SPIS SKRÓTÓW</b> .....	<b>6</b>
<b>1. WSTĘP</b> .....	<b>8</b>
<b>1.1 Funkcja wątroby</b> .....	<b>8</b>
<b>1.2 Marskość wątroby</b> .....	<b>8</b>
<b>1.3 Epidemiologia marskości wątroby</b> .....	<b>9</b>
<b>1.4 Niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby</b> .....	<b>9</b>
<b>1.5 Ryzyko chirurgiczne LTx</b> .....	<b>13</b>
<b>1.6 Kardiomiopatia wątrobowa (CCM, <i>cirrhotic cardiomyopathy</i>)</b> .....	<b>13</b>
<b>1.7 Diagnostyka przedoperacyjna</b> .....	<b>14</b>
1.7.1 Ocena wydolności fizycznej pacjentów .....	15
1.7.2 Diagnostyka nieinwazyjna choroby wieńcowej .....	16
1.7.3 Diagnostyka inwazyjna choroby wieńcowej .....	19
<b>1.8 Powikłania sercowo – naczyniowe u biorców wątroby</b> .....	<b>19</b>
1.8.1 Miażdżycy .....	19
1.8.2 Choroba wieńcowa (CAD, coronary artery disease) .....	20
<b>1.9 Leki immunosupresyjne</b> .....	<b>21</b>
1.9.1 Inhibitory kalcyneuryny .....	22
1.9.2 Mykofenolan mofetylu (MM) .....	22
<b>1.10 Pooperacyjne czynniki ryzyka CVD</b> .....	<b>23</b>
1.10.1 Cukrzyca potransplantacyjna.....	23
1.10.2 Pogorszenie funkcji nerek .....	24
1.10.3 Dyslipidemia .....	24
1.10.4 Hiperurykemia.....	25
1.10.5 Otyłość.....	25
1.10.6 Zespół metaboliczny (MetS, <i>metabolic syndrome</i> ) .....	25
<b>2 CEL PRACY</b> .....	<b>32</b>
<b>3 MATERIAŁ I METODY</b> .....	<b>33</b>
<b>3.1 Charakterystyka grupy badanej</b> .....	<b>33</b>
<b>3.2 Metodologia</b> .....	<b>35</b>
3.2.1 EKG .....	37
3.2.2 USG serca.....	37
3.2.3 Stress-echo z podaniem leku .....	37
<b>3.3 Analiza statystyczna</b> .....	<b>38</b>
<b>4 WYNIKI</b> .....	<b>40</b>
<b>4.1 Odchylenia w badaniu USG serca</b> .....	<b>40</b>
<b>4.2 Wyniki DSE</b> .....	<b>42</b>
<b>4.3 Wczesne powikłania sercowo-naczyniowe</b> .....	<b>43</b>
<b>4.4 Odległe powikłania sercowo-naczyniowe</b> .....	<b>43</b>
<b>4.5 Rodzaj zastosowanej immunosupresji</b> .....	<b>46</b>
<b>4.6 Nowe czynniki ryzyka CVD po transplantacji</b> .....	<b>46</b>
4.6.1 Przyrost masy ciała.....	47
4.6.2 Zwiększenie stężenia cholesterolu całkowitego .....	49
4.6.3 Podwyższenie stężenia triglicerydów .....	51

4.6.4	Nowe przypadki cukrzycy .....	54
4.6.5	Podwyższenie parametrów nerkowych .....	55
4.6.6	Nowe przypadki nadciśnienia tętniczego .....	57
4.6.7	Zespół metaboliczny .....	58
4.7	Występowanie choroby wieńcowej w grupie badanej .....	59
5	<b>DYSKUSJA</b> .....	60
5.1	Rola badania echokardiograficznego .....	60
5.2	Rola hiperglikemii w powstawaniu powikłań sercowo-naczyniowych.....	60
5.3	Pozostałe czynniki modyfikujące ryzyko sercowo-naczyniowe .....	61
5.4	MetS a powikłania sercowo-naczyniowe.....	63
5.5	Wątpliwości dotyczące występowania CAD w grupie pacjentów z przewlekłą chorobą wątroby .....	64
5.6	Wpływ NAFLD na ocenę chorych kwalifikowanych do LTx.....	64
5.7	Metodologia przedoperacyjnych badań przesiewowych w celu redukcji powikłań sercowo-naczyniowych.....	65
5.8	Ograniczenia badania .....	66
5.9	Strategia profilaktyki CVD .....	66
6	<b>WNIOSKI</b> .....	69
7	<b>STRESZCZENIE</b> .....	70
8	<b>SUMMARY</b> .....	73
9	<b>PIŚMIENNICTWO</b> .....	76
10	<i>Spis tabel</i> .....	90
11	<i>Spis Rycin</i> .....	91

## SPIS SKRÓTÓW

- ABI** – wskaźnik kostka-ramię
- ACEI** – inhibitory konwertazy angiotensyny
- AIH** – autoimmunologiczne zapalenie wątroby
- ALT** – aminotransferaza alaninowa
- ARB** – antagonist receptoru angiotensyny
- AST** – aminotransferaza asparaginianowa
- BMI** – wskaźnik masy ciała
- CACS** – wskaźnik kalcyfikacji tętnic wieńcowych
- CAD** – choroba wieńcowa
- CCM** – kardiomiopatia wątrobowa
- CI** – przedział wiarygodności
- CKD** – przewlekła choroba nerek
- CMR** – rezonans magnetyczny serca
- CNI** – inhibitory kalcyneuryny
- CV** – sercowo – naczyniowe
- CVD** – choroba sercowo – naczyniowa
- DM** – cukrzyca
- DSE** – stress-echo z podaniem dobutaminy
- eGFR** – oszacowany współczynnik przesączania kłębuszkowego
- EKG** – elektrokardiografia
- ESLD** – schyłkowa choroba wątroby
- FFA** – wolne kwasy tłuszczowe
- GKS** – glikokortykosteroidy
- HA** – nadciśnienie tętnicze
- HbA1c** – hemoglobina glikowana
- HBV** – wirus zapalenia wątroby typu B
- HCC** – rak wątrobowokomórkowy
- HCV** – wirus zapalenie wątroby typu C
- HDL** – lipoproteina o wysokiej gęstości
- HIRI** – niedokrwienie wątrobowe i uszkodzenie reperfuzyjne wątroby
- HR<sub>max</sub>** – tętno maksymalne

**LDL** – lipoproteina o małej gęstości  
**LTx** – przeszczepienie wątroby  
**LV** – lewa komora serca  
**LVEF** – frakcja wyrzutowa lewej komory  
**MetS** – Zespół metaboliczny  
**METs** – ekwiwalenty metaboliczne  
**MI** – zawał mięśnia sercowego  
**MM** – mykofenolan mofetylu  
**NAFL** – niealkoholowe stłuszczenie wątroby  
**NAFLD** – niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby  
**NASH** – niealkoholowe stłuszczeniowe zapalenie wątroby  
**NPV** – wartość predykcyjna ujemna  
**oxyLDL** – oksydowane LDL  
**PAD** – choroba tętnic obwodowych  
**PBC** – pierwotne zapalenie dróg żółciowych  
**PPV** – wartość predykcyjna dodatnia  
**PSC** – pierwotne stwardniejące zapalenie dróg żółciowych  
**PWV** – prędkość fali tętna  
**RA** – prawy przedsionek serca  
**RVSP** – skurczowe ciśnienie w prawej komorze  
**ROS** – wolne rodniki tlenowe  
**SPECT** – tomografia emisyjna pojedynczego fotonu  
**Tg** – triglicerydy  
**VLDL** – lipoproteina o bardzo małej gęstości

# 1. WSTĘP

## 1.1 Funkcja wątroby

Wątroba, będąc największym gruczołem w organizmie człowieka, spełnia wiele zadań niezbędnych do jego prawidłowego funkcjonowania. Warunkuje metabolizm większości substancji egzogennych dostarczanych do ustroju z przewodu pokarmowego, odgrywa kluczową rolę w gospodarce węglowodanowej i tłuszczowej, a poprzez produkcję żółci, emulguje tłuszcze i ułatwia ich trawienie. Odpowiada za syntezę większości białek osocza, a także licznych czynników krzepnięcia i hormonów. Ponadto, bierze udział w magazynowaniu zapasów witamin, przemianach hemu, jak również spełnia funkcję detoksykacyjną, neutralizując toksyny. Wątrobowe komórki Browicza-Kupffera mają właściwości immunologiczne, poprzez fagocytozę różnorodnych cząstek, w tym drobnoustrojów.<sup>1</sup> Dodatkowo, z uwagi na duże ukrwienie oraz liczne przemiany metaboliczne zachodzące w narządzie, ma znaczenie w termoregulacji, ogrzewając przepływającą przez gruczoł krew.<sup>2,3</sup>

## 1.2 Marskość wątroby

Utrzymanie stanu zdrowia organizmu jest niemożliwe bez prawidłowo funkcjonującej wątroby. Marskość wątroby, czyli postępujący proces włóknienia narządu, będący końcowym etapem wielu przewlekłych chorób wątroby, w początkowym etapie przebiega podstępnie, jako że w tej fazie funkcja wątroby jest skompensowana, a chorzy pozostają bezobjawowi. Za dekompensację choroby uznaje się pierwsze wystąpienie wodobrzusza, krwawienia z żyłaków przełyku bądź encefalopatii wątrobowej. Mediana przeżycia u chorych ze zdekompensowaną marskością wątroby według różnych badań i w zależności od przyczyny choroby wynosi od 2 do 4,5 lat<sup>4-6</sup>, a z uwagi na szereg powikłań w przebiegu choroby podstawowej, wskaźnik jakości życia chorych (QOL, *Quality of life*) jest zdecydowanie niższy niż w populacji ogólnej bez względu na etiologię niewydolności wątroby.<sup>7</sup> W opublikowanym przez Sepanlou i wsp. wielośrodkowym i międzynarodowym zestawieniu statystycznym widoczny jest globalny wzrost liczby zgonów z powodu marskości wątroby w ostatnich dziesięcioleciach.<sup>8</sup> Jedyną skuteczną



możliwością leczenia schyłkowej choroby wątroby (ESLD, *end stage liver disease*) jest transplantacja narządu.

### 1.3 Epidemiologia marskości wątroby

W 2017 roku marskość wątroby była odpowiedzialna aż za 1,32 mln zgonów na świecie, co stanowiło 2,4% wszystkich zgonów. Z roku na rok rośnie liczba transplantacji narządu, również w Polsce, ponieważ jest to jedyna skuteczna metoda lecznicza nieodwracalnego włóknienia i współistniejącej z tym niewydolności narządu. W Polsce przeprowadza się rocznie ponad 300 przeszczepień wątroby (LTx, *liver transplantation*), a na liście oczekujących stale widnieje około 150 chorych. Najczęstszymi wskazaniami do zabiegu są powikłania wirusowego zapalenia wątroby oraz alkoholowa choroba wątroby. Wirus przewlekłego zapalenia wątroby typu C (HCV, *Hepatitis C Virus*) stanowi wiodącą etiologię marskości w Polsce. Szacuje się, że obecność przeciwciał anti-HCV stwierdza się u 1,9% populacji ogólnej.<sup>9</sup> Należy jednak zauważyć, że epidemiologia marskości wątroby podlega w ostatnich latach wyraźnym zmianom. Istotnym osiągnięciem jest znaczny postęp w eradykacji wirusa HCV, dzięki nowym lekom, bezpośrednio hamującym replikację wirusa.<sup>10</sup> Wraz ze wzrostem długości życia oraz szerzeniem się otyłości wisceralnej, zespołu metabolicznego i cukrzycy typu 2, zauważalny jest wyraźny wzrost liczby przeszczepień z powodu niealkoholowej stłuszczeniowej choroby wątroby (NAFLD, *Non-alcoholic fatty liver disease*), która w Stanach Zjednoczonych stanowi już drugą z przyczyn marskości u pacjentów oczekujących na przeszczepienie<sup>11</sup> oraz drugą z wiodących etiologii przeszczepienia wątroby z powodu raka wątrobowokomórkowego (HCC, *hepatocellular carcinoma*) – HCC związany z NAFLD.

### 1.4 Niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby

NAFLD to jednostka chorobowa o kilku postaciach klinicznych, obejmująca łagodne stłuszczenie wątroby (NAFL, *Non-alcoholic fatty liver*), stłuszczeniowe zapalenie (NASH, *Non-alcoholic steatohepatitis*) aż do zaawansowanego włóknienia, marskości oraz HCC. Szacuje się, że niealkoholowa choroba wątroby występuje u 90% osób otyłych ze wskaźnikiem masy ciała (BMI, *Body mass index*) > 30 kg/m<sup>2</sup> i około 60% chorych na cukrzycę. NAFLD charakteryzuje się stłuszczeniem co najmniej 5% hepatocytów,

rozpoznawanym po wykluczeniu pozostałych przyczyn, mogących powodować nagromadzenie tłuszczu w komórkach wątrobowych, takich jak inne przyczyny marskości, nadużywanie alkoholu (konsumpcja dzienna etanolu powyżej 20 g/dobę u kobiet i > 30 g/dobę u mężczyzn), stosowanie leków indukujących stłuszczenie (np. glikokortykosteroidy, metotreksat, żywienie pozajelitowe) czy choroby dziedziczne (np. choroba Wilsona bądź lipodystrofia).<sup>12</sup> Rozpoznanie przez wykluczenie często dostarcza problemów z uwagi na możliwe współistnienie różnych przyczyn, np. otyłości i nadużywania alkoholu, przez co dane o chorobowości mogą być zaniżone.

NAFL to najczęstsza i najłagodniejsza postać choroby, stanowiąca około 80% przypadków NAFLD, do której dochodzi w konsekwencji nadmiernej akumulacji triglicerydów (Tg, *triglycerides*) w wątrobie. Niestety, mimo łagodnego charakteru, długotrwałe NAFL może ulec konwersji do NASH. Każda z powyższych postaci może prowadzić do włóknienia, jednak w przypadku stłuszczeniowego zapalenia dochodzi do niego znacznie szybciej, aniżeli w przypadku łagodnego stłuszczenia. Rozbieżności w częstości rozpoznawania NAFLD w badaniach naukowych mogą wynikać z zastosowanych metod diagnostycznych, nawyków żywieniowych i stylów życia badanych populacji. NAFL nie daje swoistych objawów, a identyfikowane jest najczęściej przypadkowo, podczas USG jamy brzusznej, wykonywanego z innych wskazań. Cechuje się zwiększeniem echogeniczności mięszu wątroby z charakterystycznym mniejszym stłuszczeniem w okolicy pęcherzyka żółciowego. Jako złoty standard diagnostyczny NASH uznaje się biopsję wątroby, w której stwierdza się stłuszczenie komórek mięszowych, z towarzyszącym przewlekłym stanem zapalnym pod postacią balonowania hepatocytów z lub bez współtowarzyszącego włóknienia.<sup>13</sup> Niewątpliwą zaletą badania jest możliwość oceny stopnia progresji oraz ciężkości uszkodzenia wątroby, jednak testy nieinwazyjne mają coraz większe znaczenie, stanowiąc bezpieczniejszą alternatywę w rozpoznawaniu NASH. Opierają się one na badaniach obrazowych wątroby oraz ocenie parametrów biochemicznych krwi. Szerokie zastosowanie ma ultrasonograficzna elastografia, wykorzystująca pomiar sztywności jako biomarkera postępującego zwłóknienia wątroby.<sup>14</sup> Czulość i swoistość powyższej metody rośnie wraz ze wzrostem stopnia zwłóknienia wątroby (Tabela 1), osiągając w czwartym stopniu średnio około 90% zarówno czulości jak i swoistości.<sup>15</sup> W przypadku mniej zaawansowanego zwłóknienia, dzięki wysokiej ujemnej wartości predykcyjnej (NPV, *negative predictive value*) elastografia służy do wykluczenia choroby. Zastosowanie tzw. przystawki CAP (*controlled*

*attenuation parameter*) w urządzeniu *Fibroscan*, pozwala dodatkowo ocenić ilościowo stopień stłuszczenia hepatocytów i z dużym prawdopodobieństwem odróżnić dopuszczalne stłuszczenie (< 5 % hepatocytów) od NAFL. Baek i wsp. w swoim badaniu wykazali istotną zgodność pomiędzy wynikami biopsji wątroby a metodą diagnostyczną z użyciem elastografii z przystawką CAP, osiągając czułość i swoistość nieinwazyjnej metody odpowiednio 91,9% i 85,7% oraz dodatnią wartość predycyjną (PPV, *positive predictive value*) 85% i NPV 92,3%.<sup>16</sup>

*Tabela 1. Stopnie zwłóknienia wątroby*

0	Brak zwłóknienia
1	Łagodne zwłóknienie
2	Znaczne zwłóknienie
3	Zaawansowane zwłóknienie
4	Marskość wątroby

Wartość diagnostyczna rozpoznawania NAFLD przy zastosowaniu metody rezonansu magnetycznego wynosi 90% czułości i 91% swoistości<sup>17</sup>, jednak ze względu na duży koszt badania i mniejszą dostępność, jest to badanie rzadziej wykorzystywane.

W badaniach biochemicznych najczęściej stwierdza się hipertriglicydemie oraz podwyższenie aktywności aminotransferaz wątrobowych z przewagą aminotransferazy alaninowej (ALT) nad asparaginianową (AST). Zostały stworzone kalkulatory, oceniające prawdopodobieństwo choroby. Wskaźnikami powszechnie wykorzystywanymi do oceny zwłóknienia wątroby są m.in. FIB-4 (*Fibrosis-4*) oraz APRI (*AST to Platelet Ratio Index*).<sup>18</sup> Podwyższona wartość wskaźnika nie pozwala na postawienie rozpoznania, jednak upoważnia do poszerzenia diagnostyki w kierunku przewlekłej choroby wątroby.

Prognozuje się dalszy przyrost zachorowań na NAFLD<sup>19</sup>, co z pewnością wymusi zmiany w kwalifikacji chorych do transplantacji, gdyż schorzenie to stanowi niezależny czynnik ryzyka choroby sercowo-naczyniowej (CVD, *cardiovascular disease*).<sup>20,21</sup> Dodatkowo, NAFLD cechuje się wysokim wskaźnikiem nawrotu w przeszczepionym narządzie<sup>22</sup> oraz skłonnością do pogarszania współistniejących zaburzeń metabolicznych, takich jak insulinooporność czy cukrzyca. Należy podkreślić, że choć NAFLD może prowadzić do niewydolności wątroby i HCC, to CVD stanowi główną przyczynę zgonów

w tej grupie chorych poprzez nasilony rozwój blaszek miażdżycowych i kalcyfikację ścian naczyń wieńcowych.<sup>23-25</sup> Zwapnienia naczyń wskazują na późne stadium subklinicznej choroby wieńcowej (CAD, *coronary artery disease*). Tomizawa i wsp. wykazali zależność między ciężkością stłuszczenia wątroby a zwapnieniem naczyń wieńcowych i obecnością blaszek wysokiego ryzyka pęknięcia.<sup>26</sup> Do oceny stopnia uwapnienia tętnic wieńcowych służy wskaźnik kalcyfikacji (CACS, *coronary artery calcium score*), oceniany na podstawie badania tomografii komputerowej wg skali Agatsona. Do kalcyfikacji naczyń u pacjentów z NASH dochodzi niezależnie od obecności czynników ryzyka CVD<sup>27</sup>, a wraz ze wzrostem CACS rośnie ryzyko wystąpienia epizodów sercowo-naczyniowych<sup>28</sup>. Wartość CACS > 400 oznacza wysokie ryzyko przyszłych zdarzeń sercowo-naczyniowych (Tabela 2). Należy jednak podkreślić, iż nie zaleca się rozpoznawania CAD na podstawie samych zwapnień tętnic wieńcowych, uwidoczniionych w obrazach tomografii komputerowej. CACS służy do szacowania ryzyka, natomiast do rozpoznania CAD konieczne jest wykonanie nieinwazyjnych badań czynnościowych, bądź inwazyjnej koronarografii, w zależności od klinicznego prawdopodobieństwa choroby.<sup>29</sup>

Jak dotąd, mimo wielu badań, nie wykryto leku swoiście zmniejszającego stłuszczeniowe zapalenie hepatocytów, a ze względu na kluczową rolę otyłości w patogenezie choroby działania terapeutyczne w pierwszej kolejności skierowane są na redukcję masy ciała. Biorąc pod uwagę powyższe, podkreśla się również istotność regularnej aktywności fizycznej w obniżaniu ryzyka powikłań. Radford i wsp. zbadali, że zwiększenie aktywności fizycznej o jeden ekwiwalent metaboliczny (MET, *metabolic equivalent*) wiązało się z obniżeniem występowania zdarzeń sercowych o 11%.<sup>30</sup>

**Tabela 2.** Szacowane ryzyko obecności zwężeń w naczyniach i przyszłych incydentów wieńcowych na podstawie CACS

<b>Wskaźnik CACS wg skali Agatsona</b>	<b>Szacowane ryzyko obecności zwężeń i przyszłych incydentów wieńcowych</b>
1 – 10	Minimalne
11 – 100	Łagodne
101 – 400	Umiarkowane
>400	Wysokie

## 1.5 Ryzyko chirurgiczne LTx

Przeszczepienie wątroby należy do operacji wysokiego ryzyka chirurgicznego, co oznacza, że szacowane 30-dniowe ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, wynikające jedynie z samej interwencji chirurgicznej, wynosi powyżej 5%. Uwarunkowane jest to gwałtownymi zmianami krążeniowymi, do których dochodzi po operacji, takimi jak wzrost oporu obwodowego, spadek rzutu serca oraz wzrost ciśnienia zaklinowania w kapilarach płucnych.<sup>31,32</sup> W przeszłości uważano, że marskość wątroby niejako chroni przed CVD<sup>33</sup> z powodu powstających niedoborów odżywczych i zmian hemodynamicznych, prowadzących do wytworzenia krążenia hiperkinetycznego, jednak nowsze badania zdecydowanie zaprzeczają tej hipotezie.

## 1.6 Kardiomiopatia wątrobowa (CCM, *cirrhotic cardiomyopathy*)

Do powstania krążenia hiperkinetycznego dochodzi w przebiegu nadciśnienia wrotnego, w wyniku nadprodukcji tlenu azotu, indukującego rozszerzenie naczyń obwodowych, co w efekcie doprowadza do zmniejszenia oporu obwodowego i zwiększenia rzutu serca. Zmiany w układzie krążenia tworzą się bez względu na etiologię marskości i doprowadzają do powstania kardiomiopatii wątrobowej, a ich występowanie pogłębia się wraz z postępem choroby podstawowej (wg skali Child-Pugh'a – Tabela 3).<sup>34,35</sup>

W skład CCM wchodzi zaburzenia funkcji skurczowej z upośledzeniem reakcji ino- i chronotropowej w odpowiedzi na stres<sup>36</sup>, dysfunkcja rozkurczowa w spoczynku oraz liczne zmiany elektrofizjologiczne. Szacuje się, że zaburzenia repolaryzacji występują u około połowy pacjentów cierpiących na marskość wątroby, często stanowiąc pierwszy objaw CCM i mogą mieć wpływ na przeżycie okołozabiegowe.<sup>37</sup> Biorąc pod uwagę ten fakt należy uważnie analizować leki przyjmowane przez pacjentów z marskością wątroby, gdyż wiele z nich może dodatkowo wydłużać odstęp QT, np. antybiotyki (makrolidy), leki przeciwgrzybicze czy antydepresanty, prowadząc tym samym do groźnych dla życia zaburzeń rytmu.<sup>38</sup> Uszkodzenie mięśnia sercowego indukowane chorobą wątroby może pozostawać bezobjawowe przez długi czas, dzięki występującej w ESLD wazodylatacji i obniżeniu obciążenia następczego (*afterload*), czyli ciśnienia generowanego przez komory serca w momencie otwarcia zastawek tętniczych. Pierwsze symptomy mogą pojawić się dopiero po stymulacji układu krążenia wysiłkiem fizycznym bądź czynnikiem stresowym,

jakim niewątpliwie jest zabieg operacyjny.<sup>22,23</sup> CCM może przyjmować różne postaci, w tym manifestować się jako niewydolność serca, obrzęk płuc, hipotensja i wstrząs, zespół sercowo-nerkowy bądź arytmie. Do powrotu prawidłowej funkcji serca dochodzi po upływie 6 do 12 miesięcy od LTx.

*Tabela 3. Skala Child-Pugha niewydolności wątroby*

Parametry	Punktacja wg stopnia nieprawidłowości		
	1	2	3
<b>Encefalopatia</b>	Nie występuje	Stopień 1 – 2	Stopień 3 – 4
<b>Wodobrzusze</b>	Nie występuje	Umiarkowane	Napięte
<b>Bilirubina [mg/dl]</b>	<2	2 – 3	>3
<b>w PBC*</b>	<4	4 – 10	>10
<b>Albumina [g/dl]</b>	>3,5	2,8 – 3,5	<2,8
<b>Czas protrombinowy (w sek. ponad normę)</b>	1 – 4	5 – 10	>10
<b>Punktacja ogółem</b>	5 – 6	7 – 9	10 – 15
<b>Wynik w skali Childa-Pugha</b>	A	B	C
A – marskość wątroby wyrównana (nie wymaga LTx)			
B i C – marskość wątroby niewyrównana, istnieją wskazania do przeszczepienia			
*PBC ( <i>primary biliary cirrhosis</i> ) – pierwotna marskość żółciowa			

## 1.7 Diagnostyka przedoperacyjna

Z uwagi na zmieniające się w ostatnich latach przyczyny ESLD oraz poszerzenie wiedzy na temat kardiomiopatii wątrobowej, a także okołooperacyjne zmiany niedokrwiennie-reperfuzyjne i udokumentowane powstawanie nowych czynników ryzyka CV po transplantacji, zwrócono uwagę na konieczność diagnostyki kardiologicznej u biorców wątroby pod kątem występowania CVD. W piśmiennictwie istnieją duże rozbieżności na temat jej rozpowszechnienia wśród pacjentów z ESLD, a podkreślić należy, iż schorzenia układu krążenia są istotnym problemem w tej grupie chorych, ponieważ

stanowią trzecią co do częstości przyczynę zgonu wśród biorców wątroby i pierwszą z przyczyn pozawątrobowych, odpowiedzialną za ponad 20% wszystkich zgonów.<sup>41</sup>

Zgodnie z wytycznymi Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC, *European Society of Cardiology*)<sup>42</sup>, pacjenci podczas kwalifikacji do przeszczepienia wątroby powinni mieć wykonane następujące badania: 12-odprowadzeniową elektrokardiografię (EKG) ze szczególną analizą odcinka ST, obecności załamek Q i identyfikacją występujących arytmii, ultrasonografię przezklatkową z oceną czynności skurczowej i rozkurczowej lewej komory, zastawek oraz z oszacowaniem ciśnienia skurczowego w prawej komorze (RVSP, *right ventricular systolic pressure*), a także badania biochemiczne, z uwzględnieniem poziomu glikemii na czczo, lipidogramu oraz kreatyniny.

### 1.7.1 Ocena wydolności fizycznej pacjentów

Na podstawie badania podmiotowego ocenia się wydolność fizyczną pacjenta, która jest szacowana przy użyciu ekwiwalentów metabolicznych (METs, *metabolic equivalents of task*). Jeden MET to zużycie 3,5 ml tlenu/kg masy ciała w ciągu jednej minuty przez osobę pozostającą w spoczynku. Aktywność fizyczna jest określana poprzez wielokrotność METs (Tabela 4).<sup>43</sup> Podczas wywiadu identyfikuje się także występujące u chorego czynniki ryzyka CVD, przedstawione w Tabeli 5<sup>44</sup>. Spośród poniżej wymienionych najistotniejsze dla szacowania ryzyka zdarzeń są wchodzące w skład wskaźnika Lee.

**Tabela 4.** Uzyskiwane ekwiwalenty metaboliczne podczas przykładowych aktywności

<b>Liczba METs</b>	<b>Aktywność</b>
1	czytanie, oglądanie telewizji, jedzenie, ubieranie się
2 – 3	Chodzenie po równym terenie z prędkością 3 – 4 km/h, lekkie prace domowe
4	Wchodzenie po schodach, chodzenie po równym terenie z prędkością 6 km/h, bieganie (krótkie dystanse), jazda na rowerze, taniec
>10	Sporty intensywne – piłka nożna, tenis

Prawidłowa wydolność fizyczna (tzn. powyżej 4 METs), nawet przy istniejących czynnikach ryzyka CVD, nie wymaga dodatkowych badań obciążeniowych, gdyż udowodniono dobre rokowanie okołoperacyjne u takich chorych.<sup>45,46</sup> Badanie 420 pacjentów populacji amerykańskiej z ESLD wykazało, że brak czynników ryzyka CVD pozwala z dużym prawdopodobieństwem wykluczyć obecność angiograficznie istotnej choroby wieńcowej (stenoza naczyń wieńcowych  $\geq$  70% bądź zwężenie pnia lewej tętnicy wieńcowej  $\geq$  50%) i charakteryzowało się czułością testu od 97–100% w zależności od przyczyny ESLD.<sup>47</sup>

*Tabela 5. Czynniki ryzyka chorób sercowo-naczyniowych*

Niemodyfikowalne	Modyfikowalne
Wiek (mężczyźni > 45 r.ż., kobiety > 55 r.ż.)	Nadciśnienie tętnicze
Płeć męska	Palenie papierosów
Wywiad rodzinny (rozpoznana choroba wieńcowa w pierwszym stopniu pokrewieństwa u mężczyzny <55 r.ż. lub u kobiety <60 r.ż.)	Cukrzyca typu 2
Przebyty epizod sercowo-naczyniowy	Dyslipidemia
	Otyłość (BMI > 30 kg/m <sup>2</sup> )
	Ograniczona aktywność ruchowa
	Przewlekła choroba nerek (CKD, <i>chronic kidney disease</i> ) (eGFR < 60ml/min/1,73m <sup>2</sup> )
	Choroby naczyń obwodowych (miażdżyca tętnic szyjnych, tętnic kończyn dolnych)

### 1.7.2 Diagnostyka nieinwazyjna choroby wieńcowej

Gdy wydolność pacjenta wynosi poniżej 4 METs, co w praktyce oznacza niezdolność do wejścia po schodach na drugie piętro lub gdy obraz kliniczny sugeruje obecność CAD oraz gdy badany obarczony jest co najmniej dwoma czynnikami ryzyka wchodzącymi w skład wskaźnika Lee (Tabela 6), przeprowadzane są dodatkowe testy czynnościowe, do których należą: próba obciążeniowa z podaniem dobutaminy (stress-



echo, DSE, *dobutamine stress echocardiogram*), tomografia emisyjna pojedynczego fotonu (SPECT, *single-photon emission computed tomography*) i rezonans magnetyczny serca (CMR, *cardiovascular magnetic resonance*).<sup>48</sup> Najpopularniejsze, stress-echo i SPECT, pomimo małej czułości w przewidywaniu okołoperacyjnych zdarzeń sercowych, charakteryzują się dużą swoistością oraz NPV, pozwalającą z wysokim prawdopodobieństwem wykluczyć chorobę wieńcową u potencjalnych biorców i ze względu na swój nieinwazyjny charakter mają szerokie zastosowanie w diagnostyce przedoperacyjnej.

*Tabela 6 Wskaźnik Lee, służący do przewidywania zdarzeń CV w związku z zabiegiem operacyjnym*

1. Choroba niedokrwienność serca
2. Niewydolność serca
3. Choroba naczyń mózgowych (przebyty udar mózgu / TIA)
4. Przewlekła choroba nerek (kreatynina > 2mg/dL lub eGFR < 60 ml/min)
5. Cukrzyca leczona insuliną

Podanie dobutaminy podczas stress-echo ma na celu wywołanie rozbieżności pomiędzy zapotrzebowaniem a zaopatrzeniem mięśnia sercowego w tlen i składniki odżywcze, imitując tym samym niedokrwienie podczas wysiłku fizycznego u osób z CAD. Metoda z podaniem leku jest alternatywą dla wysiłku fizycznego, którego pacjenci z ESLD często nie są w stanie wykonać, a ponadto, w przeciwieństwie do elektrokardiograficznej próby wysiłkowej, pozwala na określenie obszaru niedokrwienia mięśnia lewej komory i przewidywanie lokalizacji istotnych czynnościowo zmian miażdżycowych w tętnicach wieńcowych. Należy podkreślić, że wysoka skuteczność DSE w wykluczeniu choroby wieńcowej występuje wówczas, gdy w trakcie badania osiągnięte zostanie tętno docelowe, odpowiadające 85% tętna maksymalnego ( $HR_{max}$ , *maximum heart rate*) przewidzianego dla wieku. W przypadku pacjentów z marskością wątroby może być to trudne do osiągnięcia, nie tylko ze względu na powszechne stosowanie  $\beta$ -blokerów w terapii nadciśnienia wrotnego, w celu prewencji krwawienia z żyłaków przełyku oraz zapobiegania dekompensacji choroby<sup>49</sup>, ale również z uwagi na współistniejącą kardiomiopatię wątrobową i upośledzoną odpowiedź chronotropową. Gdy stan kliniczny chorego jest stabilny,

wskazane jest odstawienie  $\beta$ -bloкера przynajmniej na 2 dni przed DSE, aby zwiększyć szansę uzyskania wyniku diagnostycznego.

SPECT pozwala uwidocznic obrazy regionalnego pobierania radioznacznika przez zdrowy mięsień sercowy, umożliwiając tym samym bezpośrednią ocenę żywotności miocytów i analizę perfuzji mięśnia sercowego w spoczynku i podczas wysiłku lub obciążenia farmakologicznego. Prowokowany odwracalny ubytek perfuzji  $\geq 10\%$  całkowitej objętości mięśnia lewej komory (LV, *left ventricle*) wiąże się z dużym ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych.

CMR umożliwia ocenę perfuzji myocardium i zmian w kurczliwości mięśnia LV po zastosowaniu dobutaminy bądź leków naczyniorozszerzających, a także rozpoznanie blizny pozawałowej na podstawie późnego wzmocnienia kontrastowego. Dobutamina, podobnie jak w DSE, działa poprzez zwiększenie zapotrzebowania mięśnia sercowego na tlen i składniki odżywcze, natomiast leki naczyniorozszerzające wykorzystując efekt podkradania, indukują różnice w perfuzji w przypadku obecności CAD. Dodatkowo w przypadku wątpliwości co do etiologii uszkodzenia mięśnia LV stwierdzanego podczas echokardiografii, CMR stanowi nieinwazyjną metodę odniesienia, cechując się dużą czułością i swoistością w diagnostyce CAD – odpowiednio 90% i 80%, jednak mała dostępność, wysoki koszt badania oraz niewielka liczba wysoko wykwalifikowanych specjalistów do oceny wyników ograniczają zastosowanie tej metody.<sup>50</sup> Dodatkowo u pacjentów z grupy badanej, występujące krążenie hiperkinetyczne z przyspieszeniem rytmu serca zmniejszają możliwości diagnostyczne CMR.

W badaniach naukowych w diagnostyce przedoperacyjnej przeważa wybór stress-echo nad SPECT<sup>51</sup> z uwagi na powszechną dostępność, niższe koszty ekonomiczne badania, brak ekspozycji na promieniowanie oraz, co najważniejsze, mniej wyników fałszywie dodatnich, przy jednocześnie wyższej swoistości testu diagnostycznego.<sup>31</sup> Wykonując SPECT, poza standardowymi atenuacjami utrudniającymi ocenę wychwytu radioznacznika (np. gruczoł piersiowy u kobiet), występują również charakterystyczne dla pacjentów z marskością wątroby, wynikające chociażby z obecności żyłaków przełyku.

### 1.7.3 Diagnostyka inwazyjna choroby wieńcowej

Koronarografię, czyli angiograficzną ocenę tętnic wieńcowych z podaniem kontrastu i użyciem promieniowania X, będącą złotym standardem w diagnostyce choroby wieńcowej, ze względu na swój inwazyjny charakter obecnie przeprowadza się stosunkowo rzadko, biorąc pod uwagę wysoką swoistość testów nieinwazyjnych. Podczas zabiegu u pacjentów ze schyłkową chorobą wątroby, w porównaniu do populacji ogólnej, występuje zwiększone ryzyko komplikacji pod postacią krwawień, wiążących się z koniecznością transfuzji preparatów krwiopochodnych (z powodu występującej małopłytkowości i nadciśnienia wrotnego)<sup>52</sup> oraz pogorszenia funkcji nerek (nefropatia pokontrastowa). Przewidując jednak dalszy wzrost zachorowań na NAFLD należy liczyć się ze zmianą tych wytycznych w przyszłości, gdyż swoistość testów nieinwazyjnych jest w przypadku tej choroby niższa, a występowanie subklinicznej CAD częstsze.<sup>48,51</sup> U pacjentów z ESLD w celu minimalizacji ryzyka powikłań, preferowanym dostępem naczyniowym podczas koronarografii jest dostęp promieniowy<sup>53</sup>, a przed zabiegiem należy wyrównać zaburzenia w układzie krzepnięcia.

## 1.8 Powikłania sercowo – naczyniowe u biorców wątroby

Pomimo szczegółowej diagnostyki przedoperacyjnej powikłania sercowo-naczyniowe stanowią trzecią z przyczyn zgonu wśród biorców wątroby oraz pierwszą wśród etiologii, niezwiązanych z chorobą wątroby.<sup>31,54</sup> Transplantacja wątroby nie leczy współistniejących schorzeń metabolicznych, a wręcz przeciwnie, może zwiększać ich potencjał miażdżycowy. Incydenty kardiologiczne mogą manifestować się jako: zawał mięśnia sercowego (MI, *myocardial infarction*), nagły zgon sercowy, ostra niewydolność serca, zagrażające życiu arytmie oraz incydenty naczyniowo-mózgowe, w tym udar mózgu lub przemijający atak niedokrwienny (TIA, *transient ischemic attack*).

### 1.8.1 Miażdżycyca

Miażdżycyca, leżąca u podłoża CAD, to przewlekły, wieloletni proces, rozpoczynający się już w życiu płodowym.<sup>55,56</sup> Doprowadza do twardnienia i kalcyfikacji ścian dużych i średnich tętnic poprzez tworzenie się blaszek miażdżycowych w ich świetle. Pasma tłuszczowe, będące najwcześniejszą postacią

miażdżycy możliwą do wykrycia w badaniach autopsyjnych to tworzące się między śródbłonkiem a intimą naczyniową złogi makrofagów, lipoprotein o małej gęstości (LDL, *low-density lipoprotein*), komórek piankowatych (makrofagów obciążonych oksydowanymi LDL) oraz pozakomórkowych skupisk cholesterolu. Podwyższony poziom LDL w osoczu oraz lipoprotein zawierających białko apo-B, mogących przekraczać barierę śródbłonkową, szczególnie w przypadku dysfunkcji śródbłonka, umożliwia zwiększoną migrację cząstek LDL do pasm tłuszczowych<sup>57</sup>, co nasila proces miażdżycowy. Z czasem dochodzi do otorbienia pasm tłuszczowych przez elementy włókniste tkanki łącznej, czyli powstania blaszek miażdżycowych, odseparowanych od reszty naczynia.

### **1.8.2 Choroba wieńcowa (CAD, coronary artery disease)**

Choroba wieńcowa, będąca postacią sercową CVD i najczęstszą jej manifestacją, to schorzenie wynikające z upośledzenia dopływu krwi do mięśnia sercowego, powstałe na skutek zwężenia światła naczynia wieńcowego w konsekwencji tworzących się blaszek. Przewlekłe, postępujące zwężanie naczynia poprzez wpuklenie się blaszki miażdżycowej do jego światła, doprowadza do zmniejszenia rezerwy wazodylatacyjnej, co manifestuje się podczas wysiłku bądź stresu, np. operacyjnego.<sup>58</sup> Do zawału mięśnia sercowego dochodzi, gdy blaszka miażdżycowa ulega uszkodzeniu w wyniku pęknięcia lub erozji, co uruchamia kaskadę krzepnięcia, prowadzącą do embolizacji w łożysku naczyniowym, zablokowania dopływu krwi i niedokrwienia mięśnia sercowego.<sup>59</sup>

Choroba niedokrwienna serca stanowi większość stwierdzanych okołooperacyjnie powikłań sercowo-naczyniowych u biorców wątroby. W badaniach naukowych obserwuje się duże rozbieżności w częstości CAD u chorych z marskością wątroby. W zależności od badania naukowego jej częstość waha się od 2 – 28%.<sup>21,60</sup> Patomechanizm ostrego zespołu wieńcowego u chorych z ESLD polega na obecności przewlekłego stanu zapalnego przy współistniejącym obniżonym oporze obwodowym, z jednocześnie przyspieszonym przepływem naczyniowym, co predysponuje do uszkodzenia istniejących blaszek miażdżycowych.

## 1.9 Leki immunosupresyjne

Tabela 7. Powikłania metaboliczne stwierdzane w przebiegu leczenia immunosupresyjnego po LTx

Rodzaj immunosupresji	Efekty metaboliczne
Glikokortykosteroidy	Hiperfagia Otyłość Zwiększenie glukoneogenezy Spadek obwodowego zużycia glukozy Zmniejszenie produkcji insuliny przez komórki $\beta$ trzustki Zwiększenie oporu obwodowego Zwiększenie konwersji VLDL do LDL
CNI	Spadek obwodowego zużycia glukozy (T > C)* Zmniejszenie produkcji insuliny przez komórki $\beta$ trzustki (T > C) Spadek produkcji kwasów żółciowych (C > T) Spadek wydalania cholesterolu z żółcią (C > T) Zwężenie naczyń nerkowych (C > T) Upośledzenie wazodylatacji naczyń nerkowych (C > T) Zmniejszenie filtracji kłębuszkowej ze zwiększeniem retencji sodu
Inhibitory mTOR	Spadek proliferacji adipocytów Spadek wychwytu FFA Dyslipidemia Spadek ilości komórek $\beta$ trzustki Zwiększenie glukoneogenezy Spadek aktywności lipazy lipoproteinowej
MM	Hipertonia Hiperwolemia Hiperurykemia Wzrost poziomu kreatyniny
* T – takrolimus, C – cyklosporyna A	

Do leków stosowanych w protokołach immunosupresyjnych po przeszczepieniu wątroby należą: inhibitory kalcyneuryny (CNI, *calcineurin inhibitors*) – takrolimus i cyklosporyna A, inhibitory kinazy mTOR (*mammalian target of rapamycin kinase*) – sirolimus i ewerolimus, glikokortykosteroidy (GKS), leki hamujące podziały komórkowe (azatiopryna, mykofenolan mofetylu (MM)) oraz preparaty biologiczne. Powikłania metaboliczne najczęściej stosowanych leków immunosupresyjnych zostały zawarte w Tabeli 7.<sup>61</sup>

### 1.9.1 Inhibitory kalcyneuryny

Głównymi przedstawicielami CNI, mającymi szerokie zastosowanie po LTx są takrolimus i cyklosporyna A. CNI stanowią podstawę leczenia immunosupresyjnego po LTx. Takrolimus ma największe zastosowanie w protokołach potransplantacyjnych, ze względu na większą skuteczność w prewencji odrzucania graftu oraz mniejsze ryzyko nowotworzenia w stosunku do cyklosporyny.<sup>62</sup> Jego mechanizm działania polega na hamowaniu tworzenia cytotoksycznych limfocytów, odpowiedzialnych za odrzucenie przeszczepu, zapobieganiu proliferacji komórek B, zależnej od wspomagających limfocytów T, a ponadto takrolimus przeciwdziała tworzeniu się limfokin i ekspresji receptora interleukiny-2. Takrolimus wymaga indywidualnego dostosowania dawki ze względu na wąski zakres terapeutyczny. Poziom leku jest zależny od wielu czynników, w tym obecności chorób dodatkowych, zastosowania mono- bądź politerapii w protokole, a także od czasu, który upłynął od LTx. Zazwyczaj skuteczna dawka leku u biorców wątroby mieści się w przedziale 5 – 10 ng/ml.<sup>63,64</sup> Leczenie zapobiegające odrzuceniu graftu wiąże się z licznymi działaniami niepożądanymi, wobec czego dąży się do uzyskania jak najniższych skutecznych dawek w terapii przewlekłej oraz znając możliwe efekty uboczne leków, dobiera się je indywidualnie do pacjenta.<sup>65</sup>

### 1.9.2 Mykofenolan mofetylu (MM)

MM uważany jest za lek immunosupresyjny pozbawiony bezpośredniego wpływu na metabolizm i dzięki temu wykorzystywany w politerapii do zmniejszenia dawek pozostałych leków takich jak glikokortykosteroidy, CNI czy sirolimus. W badaniach *in vitro* nie wykazano toksycznego wpływu MM na komórki  $\beta$  trzustki<sup>66</sup>, natomiast istnieją bardzo skąpe dane z badań klinicznych. Wpływ MM na gospodarkę

lipidową jest nierozstrzygnięty, gdyż z jednej strony istnieją doniesienia o związku leku z hiperlipidemią natomiast dotychczas nie udowodniono jego wpływu na metabolizm lipoprotein, a u biorców narządu nie odnotowano pogorszenia profilu lipidowego.<sup>67</sup>

## **1.10 Pooperacyjne czynniki ryzyka CVD**

U biorców narządu, wraz z powrotem funkcji metabolicznej wątroby po operacji oraz w wyniku zastosowanej immunosupresji, dochodzi do powstania nowych czynników ryzyka CVD, takich jak wzrost masy ciała<sup>68</sup>, cukrzyca potransplantacyjna, dyslipidemia i pogorszenie funkcji nerek, które ostatecznie często doprowadzają do rozwoju zespołu metabolicznego. Najwięcej nowych schorzeń metabolicznych powstaje w pierwszym roku po transplantacji.<sup>48,69</sup>

### **1.10.1 Cukrzyca potransplantacyjna**

Do wystąpienia cukrzycy u biorców wątroby dochodzi zarówno z powodu upośledzonego wydzielania insuliny przez komórki  $\beta$  trzustki jak i w wyniku zwiększonej oporności tkanek na jej działanie.

Ryzyko cukrzycy potransplantacyjnej<sup>70</sup> zwiększają: reinfekcja HCV, płeć męska, stosowanie glikokortykosteroidów<sup>71</sup> oraz inhibitorów kalcyneuryny. Wśród CNI takrolimus silniej indukuje zaburzenia gospodarki węglowodanowej, aniżeli cyklosporyna.<sup>72</sup> U osób z cukrzycą rozpoznaną w okresie przedtransplantacyjnym, istnieje ryzyko podwyższenia poziomów glikemii i wartości hemoglobiny glikowanej (HbA<sub>1c</sub>) po LTx.<sup>73</sup>

Słabo wyrównana cukrzyca predysponuje do powstania mikro- i makroangiopatii, przez co może również prowadzić do uszkodzenia przeszczepionego narządu i w związku z tym odpowiadać za gorsze wyniki odległe.<sup>74</sup> Zachorowalność i śmiertelność jest wyższa w grupie chorych na cukrzycę, nawet jeśli hiperglikemia występowała tylko przejściowo po operacji.<sup>75</sup> Powikłania makroangiopatyczne odpowiadają za około 80% zgonów u chorych na cukrzycę.<sup>76</sup>

### 1.10.2 Pogorszenie funkcji nerek

Przewlekła choroba nerek przed operacją, współistniejąca cukrzyca typu 2, nadciśnienie tętnicze i leczenie CNI są głównymi determinantami pogorszenia filtracji kłębuszkowej w obserwacji długoterminowej po przeszczepieniu.

Ponad połowa biorców wątroby doświadcza krótkotrwałego zaburzenia czynności nerek we wczesnym okresie pooperacyjnym.<sup>77</sup> Dobrym parametrem do oceny ostrej dysfunkcji nerek jest wzrost AST, ponieważ stanowi on niezależny wskaźnik ich wczesnego uszkodzenia po LTx i jest markerem niedokrwienia wątrobowego i uszkodzenia reperfuzyjnego wątroby (HIRI, *hepatic ischemia/reperfusion injury*) – Tabela 8.<sup>78</sup>

*Tabela 8. Nasilenie HIRI, oceniane na podstawie poziomu AST*

<b>Stopień nasilenia HIRI</b>	<b>Poziom AST [IU/L]</b>
Niewielkie	< 1000
Umiarkowane	1000 – 5000
Ciężkie	> 5000

W badaniach naukowych przebadano liczne czynniki, które mogą mieć wpływ na okołoperacyjne uszkodzenie nerek. Wiesen i wsp. wykazali, że BMI, poziom kreatyniny przed transplantacją<sup>79</sup>, stosowanie wazopresorów, maksymalne stężenie bilirubiny i niedokrwistość po transplantacji stanowią czynniki ryzyka wczesnej dysfunkcji nerek po LTx.<sup>77</sup>

### 1.10.3 Dyslipidemia

W ESLD występują zazwyczaj niskie poziomy lipidów z powodu upośledzonej syntezy wątrobowej, natomiast po transplantacji, gdy dochodzi do powrotu czynności metabolicznej narządu oraz w wyniku zastosowanej immunosupresji, obserwuje się wzrost poziomów cholesterolu i triglicerydów u biorców wątroby. Stężenie lipidów zwiększają inhibitory mTOR, GKS oraz inhibitory kalcyneuryny, przy czym cyklosporyna działa silniej hiperlipemizująco w porównaniu z takrolimusem.



#### 1.10.4 Hiperurykemia

Leki immunosupresyjne (CNI i MM) indukując hiperurykemię przyczyniają się do rozwoju miażdżycy poprzez produkcję wolnych rodników tlenowych (ROS, *reactive oxygen species*), przyspieszających rozwój blaszek miażdżycowych. ROS, poprzez tworzenie oksydacyjnie zmodyfikowanych cząsteczek LDL (oxyLDL), zapoczątkowują uszkodzenie śródbłona naczyniowego, przez co zwiększają jego przepuszczalność oraz indukują proces tworzenia komórek piankowatych, wchodzących w skład blaszki miażdżycowej. Kwas moczowy odgrywa znaczącą rolę w uszkodzeniu śródbłona, zmniejszeniu produkcji tlenu azotu, indukcji glukoneogenezy oraz zmniejszeniu oksydacji kwasów tłuszczowych, co w konsekwencji prowadzi do rozwoju takich czynników ryzyka CVD jak nadciśnienie tętnicze, cukrzyca i otyłość.<sup>80,81</sup>

#### 1.10.5 Otyłość

Na przyrost wagi po LTx wpływ ma usunięcie przyczyny nasilonego katabolizmu obserwowanego w marskości, niewielka aktywność fizyczna po zabiegu operacyjnym oraz zwiększenie apetytu po zastosowaniu GKS. Najwyższy przyrost masy ciała obserwuje się w okresie pierwszego roku po LTx.<sup>82</sup>

#### 1.10.6 Zespół metaboliczny (MetS, *metabolic syndrome*)

Powyżej opisane zaburzenia prowadzą do powstania zespołu metabolicznego, który jest silnie związany z rozwojem miażdżycy i występowaniem CVD. Ponadto MetS indukuje szybszą progresję do marskości u pacjentów z nawracającym zapaleniem wątroby typu C po LTx.<sup>83</sup> Usystematyzowane w 2009 roku przez *National Heart, Lung and Blood Institute* (IHLBI), *International Diabetes Federation* (IDF) oraz *American Heart Association* (AHA) kryteria rozpoznania zespołu metabolicznego zakładają do rozpoznania spełnienie 3 z 5 składowych, podanych w Tabeli 9.<sup>84</sup> Czynniki predysponujące do rozwoju zespołu metabolicznego po przeszczepieniu zostały przedstawione w Tabeli 10.<sup>85</sup> Uzasadnieniem do wyróżnienia MetS jako jednostki chorobowej jest fakt, że koincydencja poniższych składowych implikuje wyższe ryzyko sercowo-naczyniowe, aniżeli wynikałoby to z sumowania poszczególnych odsetków ryzyka, przypisanych do każdego z tych zaburzeń z osobna.

**Tabela 9. Kryteria rozpoznania MetS**

1. Obwód talii $\geq 80\text{cm}$ u kobiet, $\geq 94\text{cm}$ u mężczyzn i/lub BMI $> 30 \text{ kg/m}^2$
2. Stężenie triglicerydów $\geq 150\text{mg/dl}$ lub stosowanie leków obniżających ich poziom
3. Poziom cholesterolu HDL $< 40\text{mg/dl}$ u mężczyzn lub $< 50\text{mg/dl}$ u kobiet bądź leczenie hipolipemizujące
4. Ciśnienie tętnicze skurczowe $\geq 130\text{mmHg}$ lub rozkurczowe $\geq 85\text{mmHg}$ bądź leczenie nadciśnienia tętniczego
5. Glikemia na czczo $\geq 100\text{mg/dl}$ lub stosowanie leków przeciwcukrzycowych

**Tabela 10. Czynniki ryzyka potransplantacyjnego MetS**

<b>Przedtransplantacyjne czynniki ryzyka</b>	<b>Potransplantacyjne czynniki ryzyka</b>
Waga	Zwiększenie wskaźnika BMI
Podwyższone BMI	Cukrzyca potransplantacyjna
Marskość kryptogenna/NAFLD	Hiperurykemia <sup>80</sup>
Marskość alkoholowa	Hiperlipidemia
Marskość indukowana HCV	Nadciśnienie tętnicze
Cukrzyca t. 2	
Wiek	
Podwyższony poziom triglicerydów	
Obniżony poziom frakcji HDL cholesterolu	

### 1.10.6.1 Epidemiologia MetS u chorych z marskością wątroby

Zespół metaboliczny, wg różnych danych, dotyczy średnio około 50% pacjentów po LTx.<sup>86,87</sup> W ESLD od 5 – 29% chorych<sup>61</sup> jest obciążonych MetS, ze szczególną predyspozycją wśród pacjentów cierpiących na NASH bądź z postacią kryptogenną choroby, która często stanowi tzn. wypaloną postać NASH (*burnt out steatohepatitis*), z dominującymi zmianami włóknistymi i jednoczesnym cofaniem się

typowych zmian histologicznych, jak stłuszczenie i zwyrodnienie balonowate hepatocytów.

#### 1.10.6.2 Patogeneza MetS

Uważa się, że kluczową rolę w patogenezie MetS odgrywa zależny od insulinooporności wzrost stężenia wolnych kwasów tłuszczowych (FFA, *free fatty acids*). Oporność na insulinę w tkance tłuszczowej zmniejsza hamowaną przez nią lipolizę, prowadząc do zwiększenia krążących we krwi FFA. Dodatkowo, wolne kwasy tłuszczowe działają lipotoksycznie na komórki  $\beta$  trzustki, przez co zmniejszają wydzielanie insuliny.<sup>88</sup>

Liczne badania dowodzą także wpływu siedzącego trybu życia na występowanie MetS, który również jest powiązany z insulinoopornością. Whaley i wsp. udowodnili na dużej grupie badanej odwrotny związek między uprawianiem regularnego wysiłku fizycznego a obecnością zaburzeń metabolicznych związanych z zespołem metabolicznym.<sup>89</sup> Natomiast Clausen i wsp. wykazali związek pomiędzy maksymalnym zużyciem tlenu ( $VO_2$  max) podczas wysiłku a wskaźnikiem wrażliwości na insulinę. Osoby z największą insulinoopornością, oprócz najniższego  $VO_2$  max, były bardziej otyłe, miały wyższe poziomy Tg, a z kolei niższe wartości HDL oraz cechowały się większym skurczowym ciśnieniem tętniczym.<sup>90</sup>

U biorców wątroby patogeneza MetS jest wieloczynnikowa. W ESLD często występuje znaczne niedożywienie białkowo-kaloryczne w wyniku przewlekłego stanu hipermetabolicznego, chronicznego zmęczenia, wyniszczenia oraz kumulacji takich zjawisk jak sarkopenia i wodobrzusze. Po LTx, dzięki usunięciu przyczyny hiperkatabolizmu oraz poprawie apetytu, często dochodzi do wzrostu masy ciała oraz otyłości bez względu na wyjściową przyczynę marskości wątroby, choć wiadomo, że pacjenci obciążeni NAFLD mają do tego największe predyspozycje z uwagi na współistnienie u nich schorzeń metabolicznych już przed LTx. Nie bez znaczenia jest obserwowany brak zmiany stylu życia i niepodejmowanie aktywności fizycznej po LTx. Dodatkowo przewlekłe stosowanie leków immunosupresyjnych – CNI, stanowiących podstawę leczenia gwarantującego wydolność graftu oraz inhibitorów mTOR, prowadzi do promowania zaburzeń metabolicznych, takich jak insulinooporność, dyslipidemia i nadciśnienie tętnicze. Glikokortykosteroidy, z uwagi na najczęstsze indukowanie

zaburzeń metabolicznych, są zazwyczaj stosowane krótkoterminowo we wczesnym okresie pooperacyjnym, lecz stanowią również podstawę terapii w przypadkach ostrego odrzucania przeszczepu.<sup>91</sup>

### 1.10.6.3 Leczenie MetS

Leczenie MetS obejmuje dwojakié podejście, które łączy zmianę stylu życia i interwencje farmakologiczne, mające na celu zmniejszenia ryzyka CVD.

Zalecana jest redukcja masy ciała i zmniejszenie ilości spożywanycy kalorii, z modyfikacją diety poprzez ograniczenie przyjmowania nasyconycy kwasów tłuszczowycy (do < 10% całkowitego spożycia kalorii), nienasyconycy kwasów typu „trans” (do < 1% całkowitego spożycia kalorii), soli (< 5 g/dobę), cukrów prostycy oraz stosowanie diety bogatej w błonnik (35 – 45 g/dzień) i wielonienasycone kwasy tłuszczowe, co łącznie wpływa na zmniejszenie stężenia lipidów, poziomu glikemii we krwi i obniżenie ciśnienia tętniczego. Dodatkowo modyfikacja siedzącego trybu życia z regularną aktywnością fizyczną przez ok. 30-60 minut dziennie wspomaga dalszą redukcję masy ciała. Istnieją doniesienia naukowe, potwierdzające istotną statystycznie regresję włóknienia oraz remisję NASH u chorych, którzy zredukowali swoją masę ciała o ponad 10%.<sup>92</sup> Ponadto udowodniono, że większa aktywność fizyczna i wyższy poziom sprawności wiążą się ze zmniejszoną śmiertelnością z jakiegokolwiek przyczyny oraz z niższymi wskaźnikami zapadalności na CVD.<sup>93</sup> Regularna aktywność fizyczna dodatkowo wspomaga dalsze obniżanie wartości ciśnienia tętniczego, stężeń cholesterolu i glikemii. Podkreśla się konieczność kontroli wagi już w okresie przedtransplantacyjnym, jednak wraz z nasileniem ESLD możliwości zmiany stylu życia stają się ograniczone przez niedożywienie, utratę masy mięśniowej i zmniejszoną wydolność fizyczną, a ponadto pacjenci z marskością wątroby już przy niewielkim obciążeniu wysiłkiem rozwijają metabolizm beztlenowy.

Niestety, badania naukowe dowodzą małej skuteczności zmiany stylu życia i diety w istotnej redukcji masy ciała u otyłych biorców narządu. Z uwagi na to Cassiman i wsp. zbadali wpływ orlistatu na redukcję masy ciała u chorych po LTx. Lek ten jest inhibitorem lipaz w przewodzie pokarmowym i ma zastosowanie w leczeniu otyłości, poprzez zmniejszenie wchłaniania tłuszczów, a tym samym ilości dostarczanych kalorii.

Wykazano dobrą tolerancję leku u pacjentów, lecz odnotowano jedynie istotne zmniejszenie obwodu talii bez redukcji wagi i bez spadku BMI.<sup>94</sup>

Farmakoterapia obejmuje leczenie poszczególnych składowych MetS, poprzez włączenie leków o działaniu hipolipemizującym, hipotensyjnym i przeciwcukrzycowym. Wśród tych ostatnich podkreśla się istotne znaczenie pochodnej biguanidu czyli metforminy. Jest to lek o działaniu plejotropowym, który poza podstawowym działaniem przeciwcukrzycowym poprawia przeżycie, działając kardioprotekcyjnie, a dodatkowo poprzez promowanie katabolizmu i utleniania kwasów tłuszczowych oraz wychwyty glukozy, korzystnie wpływa na redukcję masy ciała.<sup>95,96</sup> Metformina wykazuje działanie przeciwmiażdżycowe, hamując apoptozę komórek śródbłonna i zwiększając produkcję tlenku azotu, przez co działa przeciwzapalnie i obniża stres oksydacyjny, a w konsekwencji zmniejsza tworzenie się blaszek miażdżycowych w ścianach naczyń tętniczych.<sup>97</sup> W piśmiennictwie podkreśla się, iż korzystne działanie metforminy występuje nawet u pacjentów z niewydolnością nerek bądź serca, pomimo zwiększonego ryzyka kwasicy mleczanowej w tej grupie chorych. Ponadto istnieją doniesienia naukowe o korzystnym wpływie metforminy u pacjentów bez cukrzycy, nawet w podeszłym wieku, na zmniejszanie przerostu mięśnia lewej komory, dlatego włączenie leku wskazane jest już w stanie przedcukrzycowym.<sup>98</sup> Najnowsze doniesienia skupiają się na ocenie bezpieczeństwa stosowania metforminy u pacjentów z marskością wątroby. Smith i wsp. w swoim badaniu oceniali stężenia metforminy i mleczanów u pacjentów z przewlekłą chorobą wątroby, u których zastosowano biguanid. Wykazali, że stężenie leku oraz poziom mleczanów pozostawały w granicach normy oraz nie udowodnili związku pomiędzy stężeniem mleczanów a poziomem leku we krwi.<sup>99</sup> Badanie niespełna 75-tysięcznej populacji z marskością wątroby wykazało zmniejszoną śmiertelność ogólną, niezwiązaną z chorobą wątroby, zarówno u chorych przyjmujących metforminę przed rozpoznaniem marskości, jak i u pacjentów, u których lek włączono po diagnozie.<sup>100</sup> Podkreślić należy, że powyższe badania obejmowały chorych ze skompensowaną postacią przewlekłej choroby wątroby, a stosowania biguanidu należy unikać u pacjentów z ciężką i niewyrównaną ESLD. Nie zmienia to jednak faktu, że metformina odgrywa istotną rolę w terapii powstającego po transplantacji MetS.

Nowe leki przeciwcukrzycowe – inhibitory kotransportera sodowo-glukozowego 2 (SGLT-2), występującego w kanaliku proksymalnym nefronu, sprzyjają

wydalaniu zarówno sodu jak i glukozy z moczem. Inhibitory SGLT-2 mają udowodnione działanie w redukcji ryzyka sercowo-naczyniowego oraz zmniejszaniu częstości hospitalizacji z powodu niewydolności serca u pacjentów chorych na cukrzycę typu 2. Dotychczas jednak nie udowodniono w dużych badaniach prospektywnych bezpieczeństwa w zastosowaniu tych leków u pacjentów z marskością wątroby<sup>101</sup>, a podkreślić należy, że wśród chorych cierpiących na NASH można by uzyskać najwięcej korzystnych efektów z terapii. Niemniej jednak należy rozważyć ich zastosowanie po LTx, gdy chorych na cukrzycę przybywa oraz pojawiają się nowe, metaboliczne czynniki ryzyka CVD.

Metaanalizy dużych badań populacyjnych wykazały, że redukcja skurczowego ciśnienia tętniczego o 10 mmHg oraz rozkurczowego o 5 mmHg wiąże się z ograniczeniem występowania udarów mózgu o 35%, incydentów wieńcowych o około 20% oraz niewydolności serca o około 40%<sup>102,103</sup>, dlatego w wytycznych ESC z 2018 roku dotyczących postępowania w nadciśnieniu tętniczym<sup>104</sup> (HA, *arterial hypertension*) podkreśla się istotę terapii hipotensyjnej, prowadzącej do normalizacji wartości HA, szczególnie u pacjentów wysokiego i bardzo wysokiego ryzyka CVD, do których należą chorzy obciążeni MetS. W leczeniu HA zaleca się unikania połączenia  $\beta$ -blokerów i leków moczopędnych z grupy tiazydów, ze względu na niekorzystne implikacje metaboliczne oraz zwiększone ryzyko cukrzycy (DM, *diabetes mellitus*).<sup>105</sup> Zastosowanie tych leków ma udowodnione konsekwencje w postaci zwiększania stężeń kwasu moczowego i cholesterolu oraz insulinooporności. Jeśli istnieje konieczność terapii  $\beta$ -blokerami, włączenie nebiwololu, będącego beta-adrenolitykiem III generacji, powinno być postępowaniem z wyboru, ze względu na dowody naukowe o braku jego wpływu na insulinowrażliwość.<sup>106</sup> U chorych z HA bądź DM wskazane jest wdrożenie inhibitora układu renina-angiotensyna, tzn. inhibitora konwertazy angiotensyny (ACEI, *angiotensyn-converting-enzyme inhibitors*) bądź antagonisty receptora angiotensyny (ARB, *angiotensin receptor blocker*), w celu prewencji nefropatii oraz innych powikłań narządowych, jak na przykład przerostu mięśnia lewej komory. Niskanen i wsp. w swoim badaniu porównywali terapię w oparciu o ACEI do terapii diuretykami w połączeniu lub bez  $\beta$ -blokerów u pacjentów obciążonych HA i DM typu 2. Wykazali znacząco niższą zachorowalność i śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych w grupie chorych leczonych ACEI.<sup>107</sup> Co ważne, ACEI mają również udowodnione

działanie normalizujące poziomy glikemii u pacjentów ze stanem przedcukrzycowym.<sup>108</sup>

Zastosowanie statyn, będących podstawową grupą leków w terapii hipercholesterolemii, ma udowodnione działanie w zmniejszaniu ryzyka sercowo-naczyniowego. W metaanalizie *Cholesterol Treatment Trialists*, uwzględniającej ponad 170 000 uczestników z 26 randomizowanych badań odnotowano, że każde zmniejszenie stężenia LDL o 40 mg/dl, dzięki zastosowaniu leków o właściwościach hamujących enzym reduktazy HMG-CoA (*3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase*) czyli statyn, powodowało spadek ryzyka poważnych incydentów sercowo-naczyniowych o ponad 20%, a śmiertelności całkowitej o 10%.<sup>109</sup> CNI, a szczególnie cyklosporyna, metabolizowane są przez cytochrom CYP3A4, podobnie jak część statyn, które powszechnie stosuje się w leczeniu hiperlipidemii, dlatego należy w miarę możliwości wybierać leki hipolipemizujące metabolizowane przez inne szlaki CYP, np. fluwostatynę, prawastatynę, pitawastatynę bądź rozuwastatynę.

Niektórzy autorzy zauważają korzyści z zastosowania operacji bariatrycznej u pacjentów z otyłością olbrzymią (BMI > 40 kg/m<sup>2</sup>) w zmniejszeniu ryzyka CAD. Operacyjne zmniejszenie pojemności żołądka może stanowić opcję terapeutyczną u chorych, którzy nie reagują na zmianę stylu życia. Istnieją doniesienia o korzystnym wpływie tej formy leczenia nie tylko na redukcję masy ciała, ale i na remisję NASH nawet w 85% przypadków.<sup>110</sup>

Pomimo różnych możliwości leczniczych MetS, ze względu na przewlekły charakter składowych zespołu, zarówno terapia farmakologiczna jak i nefarmakologiczna powinny być stosowane długoterminowo, co przekłada się na trudności w przestrzeganiu zaleceń lekarskich przez pacjentów.<sup>85</sup>

## **2 CEL PRACY**

- I.** Analiza częstości występowania choroby wieńcowej w grupie badanej
- II.** Weryfikacja istnienia korelacji pomiędzy wystąpieniem incydentów sercowo-naczyniowych u biorców a obecnością czynników ryzyka CVD
- III.** Zbadanie częstości powstawania nowych czynników ryzyka CVD po LTx
- IV.** Analiza wpływu zastosowanej immunosupresji na wystąpienie nowych czynników ryzyka CVD po LTx
- V.** Ocena częstości występowania zespołu metabolicznego w grupie badanej



### 3 MATERIAŁ I METODY

#### 3.1 Charakterystyka grupy badanej

Tabela 11. Charakterystyka grupy badanej

<i>Okres przedtransplantacyjny</i>	<i>n = 120</i>
<b>Wiek w momencie kwalifikacji</b>	
Średnia arytmetyczna [ $\pm$ SD]	57 [ $\pm$ 6,91]
Mediana [przedział]	59 [40-70]
<b>Płeć żeńska n [%]</b>	45 (37,5%)
<b>Płeć męska n [%]</b>	75 (62,5%)
<b>Etiologia marskości wątroby</b>	
HCV	46 (38,33%)
Alkoholowa choroba wątroby	31 (25,83%)
HBV	15 (12,5%)
PBC/PSC	12 (10,0%)
AIH	6 (5,0%)
Kryptogenna	3 (2,5%)
Inna	7 (5,83%)
<b>Czynniki ryzyka CAD</b>	
Nadciśnienie tętnicze	46 (38,33%)
Cukrzyca	37 (30,83%)
Palenie papierosów	33 (27,5%)
Otyłość	28 (23,33%)
Hiperlipidemia	24 (20,0%)
Przewlekła choroba nerek	11 (9,17%)
Choroba naczyń obwodowych / przebyty epizod zakrzepowo- zatorowy	6 (5,0%)

Tabela 12 Charakterystyka pacjentów, którzy zostali poddani LTx

<b>Okres potransplantacyjny</b>	<b>n = 94</b>
<b>Płeć żeńska n [%]</b>	32 (34,04 %)
<b>Płeć męska n [%]</b>	62 (65,96 %)
<b>Nowe czynniki ryzyka CAD</b>	
Przewlekła choroba nerek <i>de novo</i>	36 (38,3 %)
Wzrost BMI (> 25 kg/m <sup>2</sup> )	32 (34,04 %)
Hiperlipidemia <i>de novo</i>	31 (32,98 %)
Cukrzyca <i>de novo</i>	30 (31,91 %)
Nadciśnienie tętnicze <i>de novo</i>	11 (11,7 %)
Incydenty sercowo-naczyniowe	5 (5,32 %)
<b>Rodzaj zastosowanej immunosupresji</b>	
Takrolimus	91 (96,8 %)
Mykofenolan mofetylu	65 (69,15 %)
Inhibitory mTOR	21 (22,34 %)
GKS	21 (22,34 %)

Grupę badaną stanowiło 141 pacjentów z przewlekłą niewydolnością wątroby w przedziale wiekowym od 40 do 70 lat, kwalifikowanych kolejno do elektywnego przeszczepienia wątroby w latach 2017-2018 w Klinice Hepatologii, Chorób Zakaźnych i Transplantacji Wątroby PUM w Szczecinie. Z analizy wykluczono kandydatów poniżej 40 roku życia, ze względu na incydentalne występowanie CAD w tym przedziale wiekowym<sup>111,112</sup> oraz nie uwzględniono przypadków ostrej niewydolności wątroby.

Podstawowa charakterystyka pacjentów wstępnie zakwalifikowanych do transplantacji wątroby została przedstawiona w Tabeli 11. Nie zawarto w niej informacji o pacjentach wykluczonych z transplantacji z przyczyn niekardiologicznych. W Tabeli 12 przedstawiono dane dotyczące chorych, którzy ostatecznie przebyli LTx. Dysproporcja pomiędzy chorymi zakwalifikowanymi i przeszczepionymi wynikała z tego, że u części wstępnie zakwalifikowanych do transplantacji, operacja nie została przeprowadzona, co wynikało z przyczyn wymienionych w Tabeli 13.

*Tabela 13 Przyczyny odstąpienia od LTx u części chorych wstępnie zakwalifikowanych do operacji*

<b>Przyczyna</b>	<b>Liczba chorych</b>
Brak wznowy HCC po resekcji miejscowej	6
Nawrót uzależnienia od alkoholu	4
Poprawa wydolności narządu w trakcie abstynencji alkoholowej	4
Dyskwalifikacja po przebytej diagnostyce kardiologicznej	4
Zgon w trakcie oczekiwania na LTx	2
Zgon w wyniku krwawienia z żyłaków przełyku	1
Inne	5

### **3.2 Metodologia**

Przeprowadzono retrospektywną analizę występowania choroby wieńcowej w grupie badanej oraz obecności u pacjentów czynników ryzyka CVD na podstawie wywiadu zawartego w dokumentacji pacjenta oraz badań dodatkowych, w skład których wchodziły badania biochemiczne i obrazowe. Z historii choroby pacjentów uzyskano informacje na temat schorzeń współistniejących i masy ciała. Wśród wielu przeprowadzanych badań, którym podlegają kandydaci do transplantacji wątroby, analizowano wyniki poziomu glikemii na czczo, lipidogramu oraz stężenia kreatyniny. Normy powyższych parametrów podano w Tabeli 14. W zakresie badań obrazowych skupiono uwagę na wynikach EKG, echokardiografii przekłatkowej oraz, jeśli istniały wskazania do wykonania - DSE. Badania USG zostały przeprowadzone przez jednego operatora z wieloletnim doświadczeniem, celem minimalizacji rozbieżności w ocenie chorych.

*Tabela 14. Normy parametrów biochemicznych ocenianych u pacjentów z grupy badanej*

Glikemia na czczo [mg/dl]	60 – 100
Lipidogram [mg/dl]	
Cholesterol całkowity	< 200
HDL	> 40 u mężczyzn i > 50 u kobiet
LDL	≤ 115
Tg	< 150
Kreatynina [mg/dl]	< 1,0

Po przeszczepieniu biorców wątroby monitorowano w przyklinicznej poradni transplantacyjnej. Dane kliniczne i laboratoryjne zaczerpnięto z dokumentacji medycznej poradni z okresu pierwszych 12 miesięcy po LTx. Przeanalizowano wyniki pomiarów masy ciała oraz ciśnienia tętniczego, a w wykonanych badaniach biochemicznych, podobnie jak przed przeszczepieniem, brano pod uwagę wyniki lipidogramu, glikemii na czczo oraz parametrów nerkowych. Uzyskane dane na temat zmiany powyższych parametrów w okresie potransplantacyjnym analizowano w skojarzeniu z zastosowaną immunosupresją oraz porównywano z wartościami występującymi w okresie przedtransplantacyjnym. Na podstawie tych wyników identyfikowano pojawiające się czynniki ryzyka CVD po LTx. W kartach informacyjnych poszukiwano również informacji odnośnie wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych. Pacjenci z grupy badanej poddani byli rocznej obserwacji pod kątem wystąpienia nowych czynników ryzyka CVD jak i pojawienia się zdarzeń sercowo-naczyniowych zarówno wczesnych (do 30 dni od LTx) jak i późnych (od 2. do 12. miesiąca po LTx). Roczny okres obserwacji potransplantacyjnej, analizowany w pracy, był tożsamy z najbardziej newralgicznym czasem po LTx, ponieważ z danych naukowych wynika, że największe ryzyko wystąpienia powikłań występuje właśnie w pierwszym roku po operacji.

Znając schorzenia metaboliczne i wartości ciśnienia tętniczego u chorych z grupy badanej oraz posiadając informację na temat BMI przed i po LTx przeanalizowano pacjentów pod kątem obciążenia MetS i sprawdzono, jaki przyrost przypadków zespołu metabolicznego odnotowano w pierwszym roku po operacji.

### 3.2.1 EKG

12-odprowadzeniowe EKG analizowano pod kątem cech przebytego zawału mięśnia sercowego, zmian niedokrwiennych oraz występowania arytmii.

### 3.2.2 USG serca

W USG serca oceniano funkcję skurczową i rozkurczową LV, ciśnienie skurczowe w prawej komorze oraz czynność zastawek serca. Funkcja skurczowa analizowana była w oparciu o następujące parametry: wielkość i grubość jam serca oraz kurczliwość globalną i odcinkową mięśnia lewej komory. Parametrem rutynowo stosowanym do oceny czynności skurczowej LV była frakcja wyrzutowa (LVEF, *left ventricular ejection fraction*), określająca jaki odsetek objętości końcoworozkurczowej LV stanowi objętość wyrzutowa.<sup>113</sup> Za normę uznano wartość  $EF \geq 50\%$ .<sup>114</sup> Badanie funkcji rozkurczowej LV zawierało analizę stosunku E/A przepływu mitralnego metodą Dopplera fali pulsacyjnej, ocenę przegrodowego i bocznego  $e'$  metodą Dopplera tkankowego oraz wskaźnika  $E/e'$  przepływu mitralnego (wartość prawidłowa  $E/e' \leq 8$ ), analizę objętości lewego przedsionka oraz szczytowej prędkości fali niedomykalności trójdzielnej.<sup>115</sup> RVSP czyli ciśnienie skurczowe w prawej komorze, odpowiadające skurczowemu ciśnieniu w tętnicy płucnej, badane było poprzez pomiar skurczowego gradientu ciśnienia między prawą komorą a prawym przedsionkiem, powiększonego o wartość oszacowanego ciśnienia w prawym przedsionku (RA, *right atrium*) na podstawie szerokości i zmienności oddechowej żyły głównej dolnej.<sup>116</sup> Za prawidłową wartość RVSP przyjęto ciśnienie  $< 35$  mmHg, przy prawidłowym ciśnieniu w RA (3 – 5 mmHg) oraz  $< 40$  mmHg w populacji osób starszych i otyłych, gdyż wartość ta rośnie wraz z wiekiem i wzrostem BMI.

### 3.2.3 Stress-echo z podaniem leku

Stress-echo z podaniem dobutaminy zostało przeprowadzone u pacjentów z co najmniej 2 czynnikami ryzyka, wchodzącymi w skład wskaźnika Lee oraz u chorych z niską wydolnością fizyczną ( $< 4$  METs), stwierdzaną na podstawie badania podmiotowego. Podczas wywiadu zbierano informacje na temat codziennej aktywności fizycznej, możliwości poruszania się po schodach, dystansu, który pacjent potrafił

przebieg i objawów, które towarzyszyły tym wysiłkom. Do DSE kwalifikowano też chorych z kliniczną manifestacją choroby wieńcowej, np. w przypadku zmian niedokrwiennych w EKG lub odcinkowych zaburzeń kurczliwości w USG serca przezklatkowym.<sup>117</sup>

DSE polegała na wyjściowej echokardiograficznej dwuwymiarowej ocenie serca z następowym podawaniem rosnących dawek dobutaminy, wykazującej działanie adrenergiczne na receptory  $\beta_1$ ,  $\alpha_1$  i  $\beta_2$  w kardiomiocytach. W tej metodzie wykorzystano dodatni efekt inotropowy i chronotropowy leku, powodujący zwiększenie przepływu krwi w mięśniu sercowym w łożyskach zaopatrywanych przez prawidłowe tętnice wieńcowe, przy jednocześnie nieznacznym jego zwiększeniu w przypadku naczyń stenotycznych. W trakcie badania pacjent był podłączony do kardiomonitora, oceniano jego parametry życiowe – ciśnienie tętnicze, tętno oraz monitorowano zapis EKG. Test przeprowadzano po odstawieniu  $\beta$ -bloкера na trzy dni przed badaniem, jeśli był stosowany oraz gdy pozwalał na to stan kliniczny pacjenta, tak aby zwiększyć szansę na uzyskanie wyniku diagnostycznego. Protokół badania obejmował wlew dożylny leku od 5 do 40  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ , z podwojeniem dawki co 3 minuty. Gdy po maksymalnej dawce nie osiągnięto 85%  $\text{HR}_{\text{max}}$ , w przypadku braku przeciwwskazań, podawano bolus 0,25 mg atropiny. Po każdym etapie badania rejestrowano obrazy echokardiograficzne, które następnie porównywano z poprzednio uzyskanymi.

Za dodatni wynik testu przyjęto pojawienie się nowych zaburzeń kurczliwości lub nasilenie wyjściowych w minimum 2 segmentach bądź wystąpienie bólu wieńcowego i/lub zmian odcinka ST-T w EKG o co najmniej 2mm.<sup>118–120</sup>

### **3.3 Analiza statystyczna**

Analizy statystyczne i niezbędne operacje na danych wykonano za pomocą środowiska statystycznego R 4.02 (R Core Teams 2019). Wszystkie parametry zostały przedstawione jako średnie arytmetyczne z odchyleniem standardowym lub, jeśli to właściwe, wartości procentowe. Porównania zmian w parametrach przed i po operacji dokonano za pomocą testu t-Studenta dla danych zależnych w przypadku parametrów ilościowych oraz za pomocą testów Fishera i McNemara w przypadku parametrów dychotomicznych. Siłę efektu dla testu t-Studenta stanowiła statystyka d Cohena,

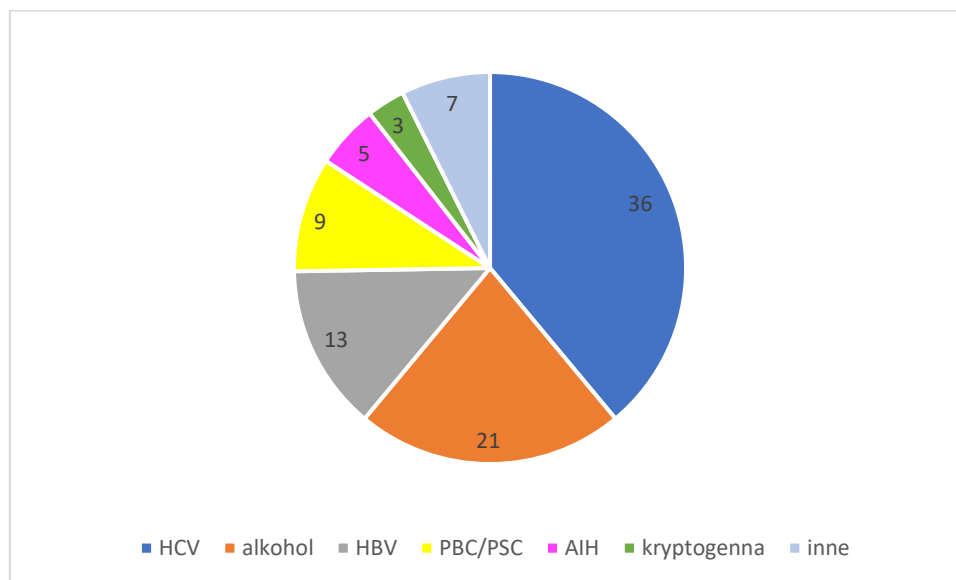
natomiast dla testu McNemara siłę efektu oceniano na podstawie ilorazu szans (OR, *odds ratio*). Wpływ zastosowanej immunosupresji na pojawienie się nowych czynników ryzyka CVD przeanalizowano za pomocą regresji logistycznej. Analizy mające na celu sprawdzenie czy podanie danego leku mogło wpływać na zmiany parametrów przed i po operacji, wykonano za pomocą regresji hierarchicznych z efektem losowym dla osoby badanej. Ocenę z użyciem regresji hierarchicznych wykonano w ujęciu Bayesowskim z wykorzystaniem pakietu brms.<sup>121</sup> Wnioskowanie o statystycznej wiarygodności parametru wykonano poprzez wyliczenie średniej oraz 95% przedziału wiarygodności rozkładu (CI, *Credibility Interval*).

## 4 WYNIKI

Spośród 141 pacjentów, kwalifikowanych do elektywnego LTx w latach 2017-2018 w Klinice Chorób Zakaźnych, Hepatologii i Transplantacji Wątroby PUM, w trakcie diagnostyki przedoperacyjnej zdyskwalifikowano 21 chorych (14,9%) z przyczyn niekardiologicznych oraz 4 osoby (2,84%) z przyczyn kardiologicznych. W przeprowadzonej analizie statystycznej nie uwzględniono pacjentów wykluczonych z kwalifikacji do LTx z przyczyn niekardiologicznych oraz poniżej 40 roku życia.

Spośród 120 pacjentów, 62 (51,67%) obarczonych było co najmniej dwoma czynnikami ryzyka CVD. Tę grupę stanowiło 42 mężczyzn (67,74%) oraz 20 kobiet (32,26%). Najczęstsze czynniki ryzyka w grupie badanej to nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, palenie papierosów oraz otyłość. Głównym wskazaniem do przeszczepienia u pacjentów poddanych operacji były powikłania wirusowego zapalenie wątroby typu C – Rycina 1. Ostatecznie przeszczepiono 94 pacjentów z grupy badanej.

*Rycina 1. Etiologia marskości wątroby u pacjentów zoperowanych*



### 4.1 Odchylenia w badaniu USG serca

Jedynie u 3 pacjentów (2,5%) rozpoznano kardiomiopatię. Wśród nich, u jednego zdiagnozowano kardiomiopatię rozstrzeniową z LVEF 40%, mogącą stanowić obraz



kardiomiopatii wątrobowej, u drugiego stwierdzono kardiomiopatię niedokrwinną (z LVEF 45%) po przebytych zawale mięśnia sercowego. Chory ten był obciążony 5 czynnikami ryzyka CVD, dlatego został skierowany do dalszej diagnostyki, którą poszerzono o DSE. Z uwagi na dodatni wynik stress-echo, zakwalifikowano go do wykonania koronarografii. U trzeciego kandydata rozpoznano kardiomiopatię przerostową z zachowaną czynnością skurczową lewej komory, a diagnozę potwierdzono przy pomocy CMR. Stwierdzone parametry echokardiograficzne pozwoliły na dalszą kwalifikację chorego do LTx.

Dysfunkcję rozkurczową zdiagnozowano u 9 pacjentów (7,5%) jednak nie przełożyła się ona na występowanie powikłań sercowo-naczyniowych, gdyż u żadnego z tych chorych nie wystąpił taki epizod w trakcie obserwacji.

U 63 pacjentów (52,5%) stwierdzono wady zastawkowe (Tabela 15), najczęściej pod postacią łagodnych niedomykalności zastawek trójdzielnej i mitralnej. Jedynie u jednej chorej stwierdzono wadę, wymagającą leczenia operacyjnego (ciężka stenoza aortalna), która zdyskwalifikowała chorą z LTx. Pozostałe wady nie miały wpływu na dalszą kwalifikację kandydatów do transplantacji wątroby.

Podwyższone RVSP uwidoczniło jedynie u 2 chorych (1,67%), lecz nie miało ono wpływu na dalsze postępowanie przedoperacyjne oraz wyniki odległe.

*Tabela 15. Klasyfikacja wad zastawkowych, stwierdzanych u kandydatów*

Niedomykalności zastawkowe	Stopień wady (liczba przypadków)		
	+	++	+++
	(łagodna)	(umiarkowana)	(ciężka)
z. mitralna	26	4	0
z. trójdzielna	55	2	0
z. aortalna	5	0	0
<b>Zwężenia zastawek</b>			
	+	++	+++
z. mitralna	3	0	0
z. aortalna	2	0	1

## 4.2 Wyniki DSE

*Tabela 16. Charakterystyka pacjentów zdyskwalifikowanych z LTx z przyczyn kardiologicznych w toku diagnostyki przedoperacyjnej*

	<b>Pacjent 1</b>	<b>Pacjent 2</b>	<b>Pacjent 3</b>	<b>Pacjent 4</b>
<b>Wiek w momencie kwalifikacji do LTx</b>	64	56	63	67
<b>Przyczyna marskości wątroby</b>	HBV	Alkoholowa choroba wątroby	Alkoholowa choroba wątroby	HCV
<b>Czynniki ryzyka CVD</b>	- DM 2	- DM 2 - Palenie papierosów	- DM 2 - HA - CKD - Przebyty MI - Otyłość	- DM 2 - Przebyty MI - Palenie papierosów
<b>Wynik DSE</b>	Dodatnia	Nie wykonano ze względu na ciasną stenozę aortalną, stwierdzoną podczas spoczynkowego echo serca	Dodatnia	Ujemna pod kątem niedokrwienia mięśnia sercowego, jednak w echo serca obecne nowe odcinkowe zaburzenia kurczliwości mięśnia LV
<b>Wynik koronarografii</b>	Choroba wieńcowa wielonaczyniowa	Bez zmian miażdżycowych w naczyniach wieńcowych	Nie wykonano (decyzja pacjenta)	Choroba wieńcowa wielonaczyniowa
DM 2 – cukrzyca typu 2, HA – nadciśnienie tętnicze, CKD – przewlekła choroba nerek, MI – zawał mięśnia sercowego				

W toku diagnostyki kardiologicznej wykonano 24 DSE (20%). Wśród czterech pacjentów (3,33%) zdyskwalifikowanych z przyczyn kardiologicznych, których średnia wieku wynosiła 62,5 roku ( $\pm 4,0$ ), były dwie kobiety i dwóch mężczyzn. U dwóch potencjalnych biorców stwierdzono dodatni wynik próby obciążeniowej z dobutaminą, u jednego – odcinkowe zaburzenia kurczliwości mięśnia lewej komory w przezklatkowej

echokardiografii spoczynkowej, a u jednej pacjentki rozpoznano ciasną stenozę aortalną wymagającą leczenia kardiochirurgicznego. Szczegółowa charakterystyka powyższych pacjentów została przedstawiona w Tabeli 16. Podkreślenia wymaga fakt, iż wszyscy ci pacjenci chorowali na cukrzycę typu 2.<sup>122</sup>

### 4.3 Wczesne powikłania sercowo-naczyniowe

U żadnego pacjenta, który został poddany transplantacji wątroby, nie stwierdzono zdarzeń sercowo-naczyniowych podczas operacji oraz powikłań we wczesnym okresie pooperacyjnym (w ciągu 30 dni od LTx).

### 4.4 Odległe powikłania sercowo-naczyniowe

Dziewięćdziesięciu czterech biorców narządu zostało przebadanych pod kątem powikłań sercowo-naczyniowych po LTx oraz wystąpienia nowych metabolicznych czynników ryzyka CVD w trakcie rocznej obserwacji po operacji. U 5 mężczyzn (5,32%), których średnia wieku wynosiła 64,6 lat ( $\pm 3,6$ ), stwierdzono późne powikłania sercowo-naczyniowe pod postacią zawału mięśnia sercowego (MI, *myocardial infarction*), pomimo prawidłowego wyniku DSE, bądź dobrej tolerancji wysiłku w okresie przedoperacyjnym (Tabela 17). Zdarzenia sercowe wystąpiły u pacjentów z różną etiologią ESLD. U płci żeńskiej nie obserwowano epizodów kardiologiczno-naczyniowych. Poza zawałem mięśnia sercowego, w dokumentacji biorców nie odnotowano innych postaci CVD w trakcie rocznego okresu obserwacji.

Średni okres od LTx do wystąpienia MI wynosił 4 i pół miesiąca ( $\pm 3,5$ ). Do zawału mięśnia sercowego doszło u pacjentów obciążonych co najmniej dwoma czynnikami ryzyka CVD, a ponadto u 4 z 5 chorych obserwowano pojawienie się nowych czynników ryzyka po transplantacji.

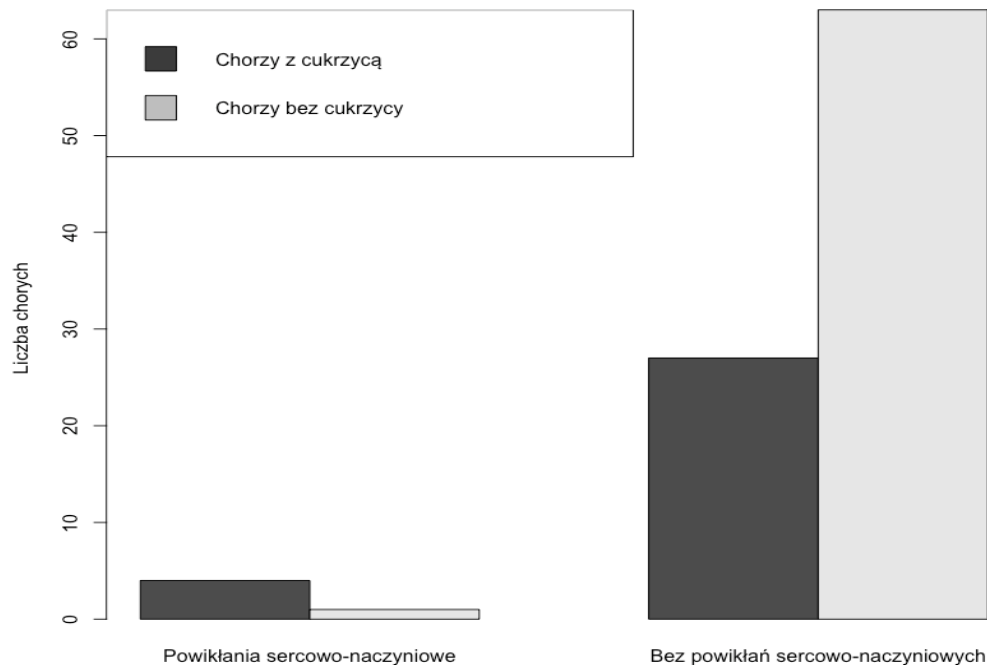
*Tabela 17. Charakterystyka pacjentów z powikłaniami kardiologicznymi po LTx*

	<b>Pacjent 1</b>	<b>Pacjent 2</b>	<b>Pacjent 3</b>	<b>Pacjent 4</b>	<b>Pacjent 5</b>
<b>Wiek w momencie kwalifikacji do LTx</b>	66	64	59	70	64
<b>Etiologia choroby wątroby</b>	HBV	HCV	Alkoholowa choroba wątroby	Inna (hemochromatoza)	HCV
<b>Czynniki ryzyka CVD</b>	- Palenie Papierosów - CKD	- DM 2 - HA - Palenie papierosów Hiperlipidemia - PAD - MetS	- DM 2 - CKD	- DM 2 - HA	- DM 2 - HA - PAD
<b>Wynik DSE w okresie przedoperacyjnym</b>	Ujemna	Ujemna	Nie wykonywano, ze względu na dobrą tolerancję wysiłku	Nie wykonywano, ze względu na dobrą tolerancję wysiłku	Ujemna
<b>Czas od LTx do zdarzenia sercowo-naczyniowego</b>	42 dni	6 m-cy	3 m-ce	10 m-cy	2,5 m-ca
<b>Nowe czynniki ryzyka po LTx</b>	Nie odnotowano	- Przyrost wagi o 3,5kg - ↑ Ch <sub>cał</sub> o 81 mg/dL - MetS	- Przyrost wagi o 11kg - ↑ Ch <sub>cał</sub> o 70 mg/dL - ↑ Tg o 138 mg/dL - HA - MetS	- ↑ poziomów glikemii	- Przyrost wagi o 9,9kg - MetS
DM 2 – cukrzyca typu 2, HA – nadciśnienie tętnicze, CKD – przewlekła choroba nerek, PAD – choroba tętnic obwodowych, MetS – Zespół metaboliczny					

Spośród wielu czynników ryzyka obecnych u pacjentów z odległymi powikłaniami, występowanie cukrzycy było szczególnie istotne, ponieważ wśród 5 chorych aż 4 cierpiało

na cukrzycę (80%). Cukrzyca istotnie zwiększała ryzyko sercowo-naczyniowe u biorców narządu po przebytej transplantacji wątroby (p-value = 0.038) – Rycina 2.

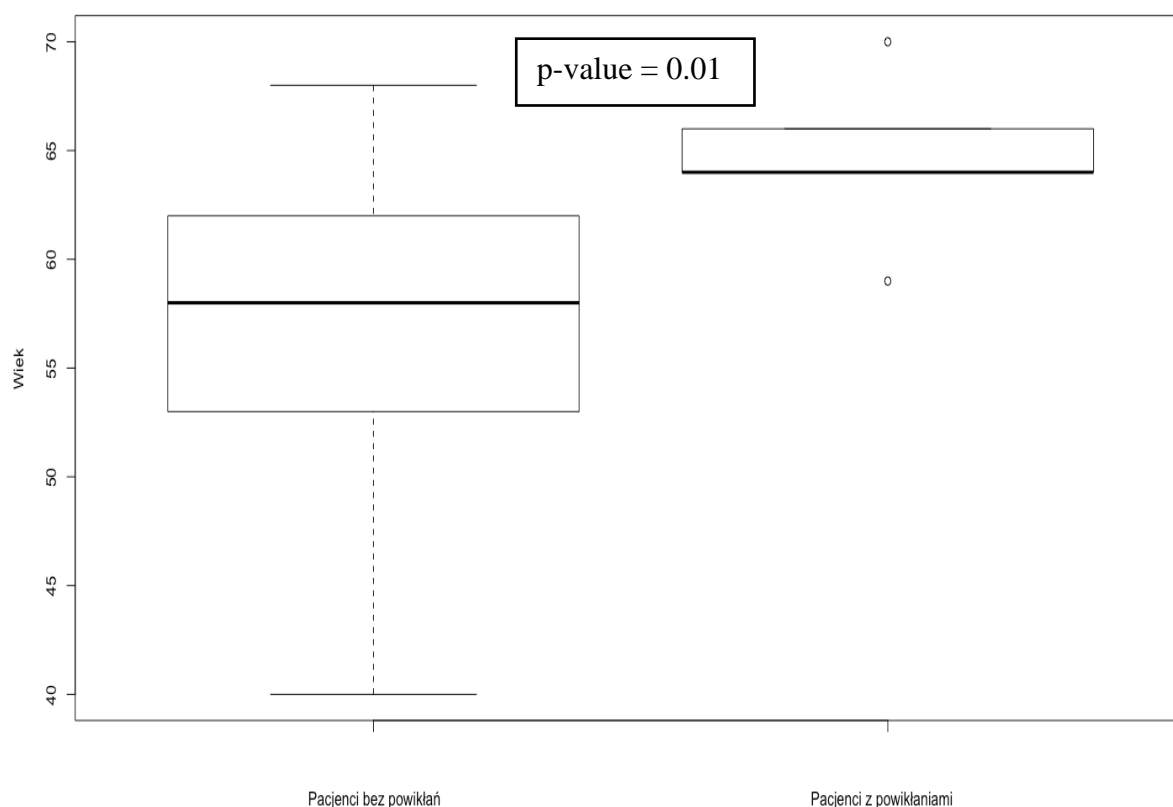
*Rycina 2. Wpływ cukrzycy na występowanie powikłań sercowo-naczyniowych*



Nie stwierdzono wiarygodnych statystycznie różnic w występowaniu powikłań odległych w przypadku obciążenia jednym z poniższych czynników ryzyka: nadciśnieniem tętniczym, nikotynizmem, hipercholesterolemią, chorobą tętnic obwodowych bądź przewlekłą chorobą nerek, natomiast kumulacja kilku czynników ryzyka ( $\geq 2$ ) wiązała się z istotnie częstszym występowaniem MI (p-value = 0.017).

Pacjenci, u których wystąpiły powikłania odległe, byli istotnie statystycznie starsi, w porównaniu do biorców bez powikłań (p-value = 0.01) – Rycina 3.

**Rycina 3.** Zależność pomiędzy wiekiem pacjentów a występowaniem powikłań sercowo-naczyniowych



#### 4.5 Rodzaj zastosowanej immunosupresji

Podstawę terapii immunosupresyjnej po LTx stanowił inhibitor kalcyneuryny – takrolimus. W grupie badanej nie odnotowano zastosowania cyklosporyny A. Dodatkowo u części pacjentów włączono leki z pozostałych grup – Tabela 18.

**Tabela 18** Rodzaj zastosowanej immunosupresji u pacjentów z grupy badanej po LTx

Lek	Liczba pacjentów, u których zastosowano dany lek
Takrolimus	91 (96,8 %)
MM	65 (69,15 %)
Inhibitor mTOR	21 (22,34 %)
GKS	21 (22,34 %)

#### 4.6 Nowe czynniki ryzyka CVD po transplantacji

Nowe czynniki ryzyka chorób sercowo-naczyniowych w obserwacji odległej zidentyfikowano u 78 biorców wątroby (82,98%), zostały one przedstawione w Tabeli 12.

Nie wykazano, aby zastosowanie danego typu immunosupresji miało wpływ na częstsze pojawianie się nowych czynników ryzyka CVD w okresie pooperacyjnym – Tabela 19. W badaniu analizowano wszystkie leki immunosupresyjne z wyłączeniem takrolimusu, gdyż stanowił on podstawę terapii u prawie wszystkich (96,8%) pacjentów.

**Tabela 19** Rezultaty analizy regresji logistycznej z nowymi czynnikami CVD jako zmienną zależną

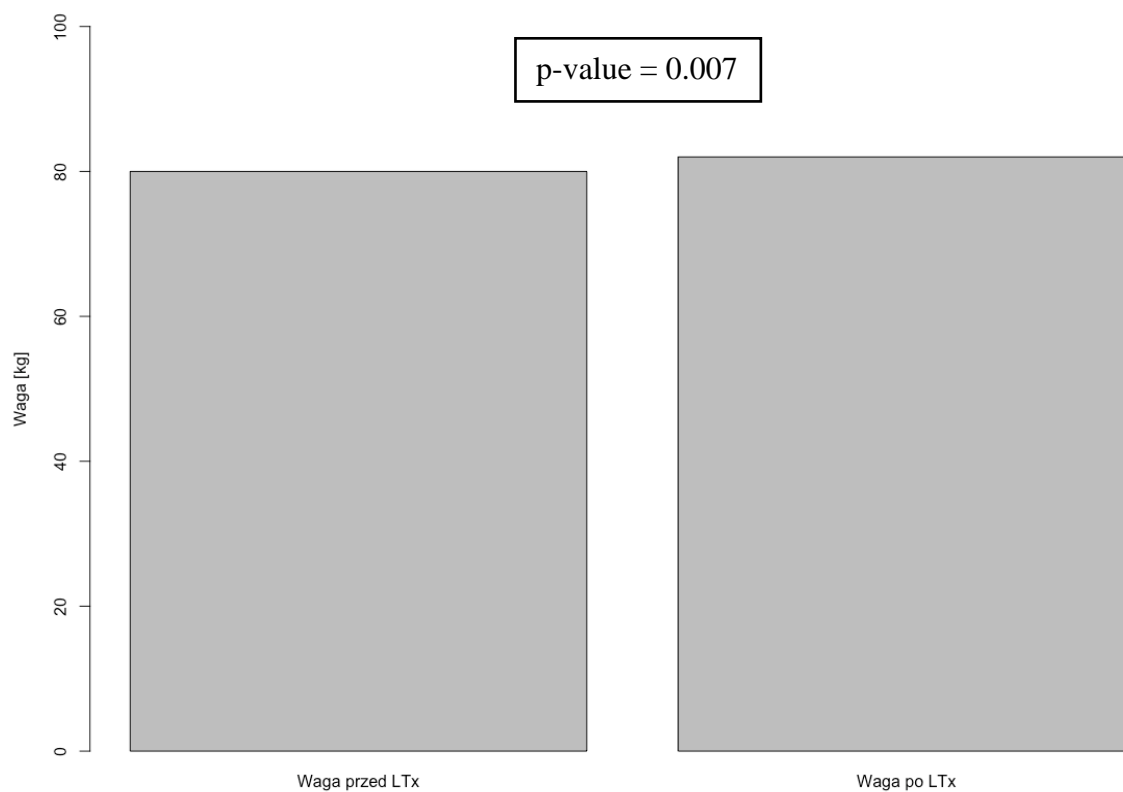
	OR	LI	UI	$\beta$	SE	Z	p
mTOR	1.07	0.44	3.07	0.07	0.48	0.14	0.886
MM	0.72	0.32	1.98	-0.33	0.45	-0.73	0.464
GKS	1.22	0.65	2.17	0.20	0.30	0.65	0.518

Nota: OR – iloraz szans; LI i UI – dolny i górny zakres 95% przedziału ufności OR;  $\beta$  – współczynnik regresji; SE – błąd standardowy  $\beta$ ; Z statystyka testowa  $\beta$ ; p – poziom istotności Z.

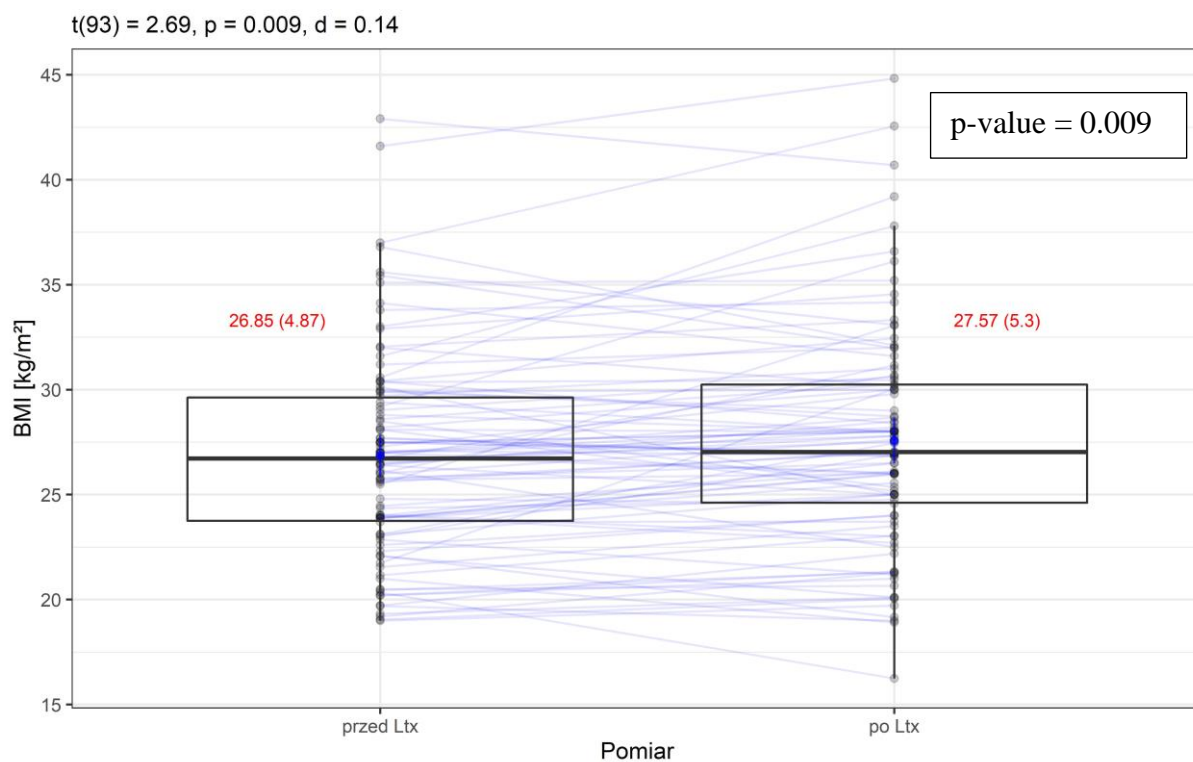
#### 4.6.1 Przyrost masy ciała

W trakcie kontroli chorych w poradni transplantacyjnej doszło do przyrostu wagi u 56 (59,57%) badanych w stosunku do wagi wyjściowej przed LTx. Średni wzrost masy ciała wyniósł 7,3 kg ( $\pm$  5,92). Średnia waga chorych w ESLD wynosiła 79,88 kg ( $\pm$  19,34) ze średnim BMI 26,85, natomiast po LTx – odpowiednio 81,83 kg ( $\pm$  20,24) i 27,57. Zarówno waga jak i BMI były istotnie statystycznie wyższe po LTx (p-value odpowiednio: 0.007 i 0.009) – Rycina 4 i 5.

**Rycina 4.** Porównanie średniej wagi [kg] pacjentów przed i po transplantacji



**Rycina 5** Porównanie wartości BMI u pacjentów przed i po LTx





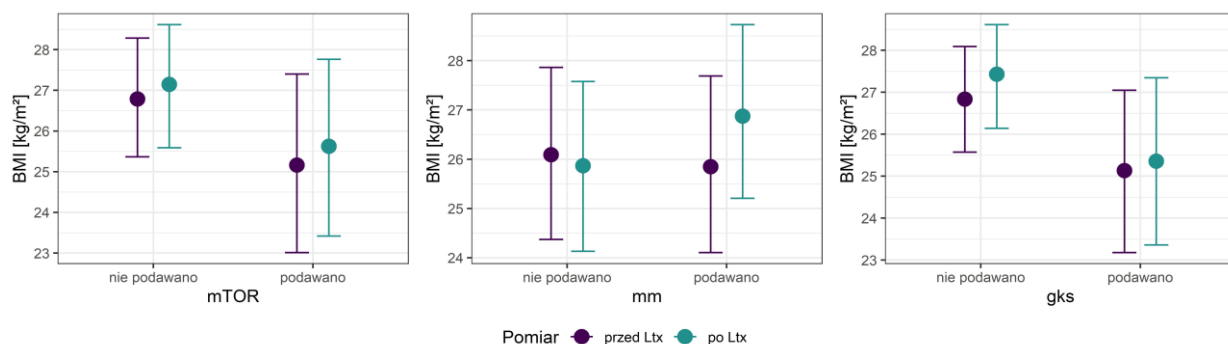
Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w wartości BMI u biorców wątroby w zależności od zastosowanej terapii immunosupresyjnej. Pod uwagę wzięto protokoły z użyciem inhibitorów mTOR, MM bądź GKS – Tabela 20 i Rycina 6.

**Tabela 20** Rezultaty Bayesowskiej liniowej regresji hierarchicznej z BMI jako zmienną zależną

		Me	SE	LI	UI
$\beta$	Stała	25.8	0.66	24.5	27.06
	mTOR	1.4	0.98	-0.47	3.29
	Pomiar	-0.22	0.18	-0.56	0.12
	MM	0.16	0.89	-1.5	1.87
	GKS	1.24	0.61	0.13	2.45
	mTOR $\times$ Pomiar	0.06	0.27	-0.46	0.6
	Pomiar $\times$ MM	0.33	0.25	-0.16	0.82
	Pomiar $\times$ GKS	-0.09	0.16	-0.42	0.22
	$\sigma$	1.86	0.14	1.6	2.15
$\tau$	Stała	4.6	0.39	3.9	5.42
	$R^2$ Efekty stałe	0.12	0.05	0.03	0.22
	Całkowite	0.87	0.02	0.83	0.89

Nota: Me, SE, LI i UI to mediana, odchylenie standardowe oraz dolny i górny 95% przedział wiarygodności rozkładu a posteriori.  $\beta$  – współczynnik regresji,  $\sigma$  – odchylenie standardowe reszt,  $\tau$  – efekt losowy pacjenta.

**Rycina 6** Zmiana wartości BMI u pacjentów przed i po LTx w zależności od zastosowanej immunosupresji



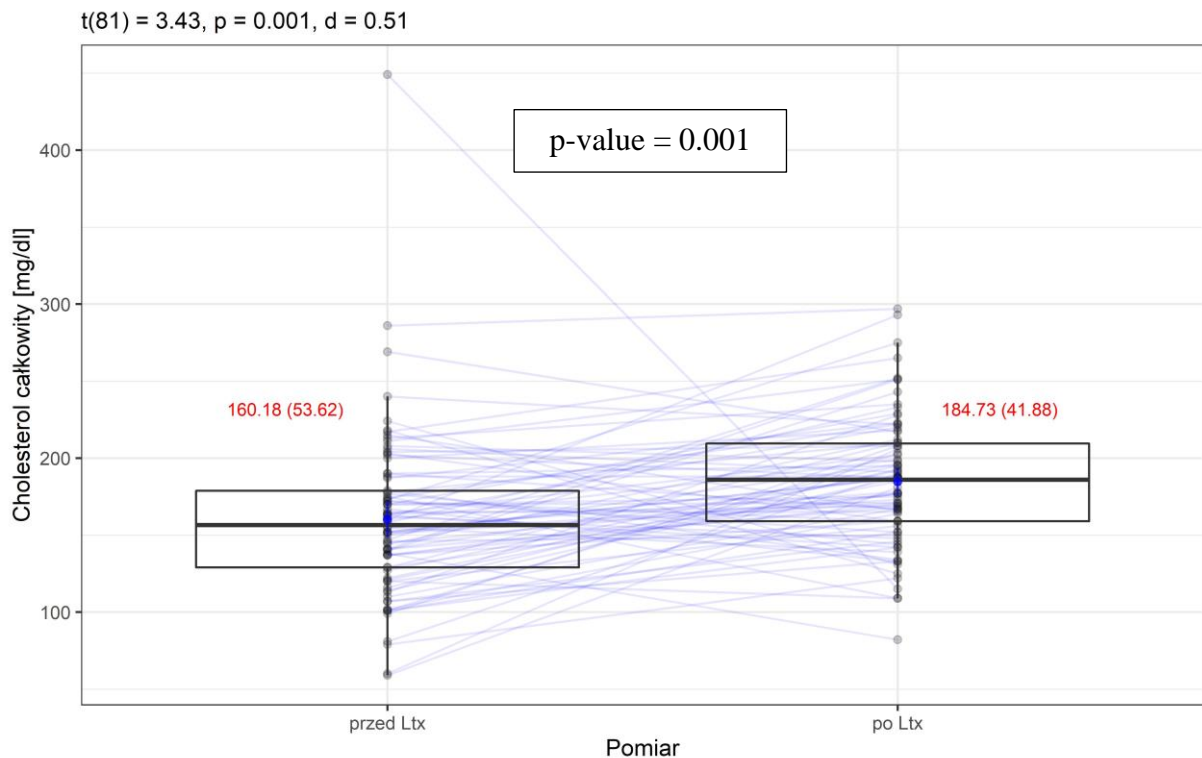
#### 4.6.2 Zwiększenie stężenia cholesterolu całkowitego

Po LTx obserwowano wiarygodny statystycznie wzrost poziomu cholesterolu całkowitego u 31 (32,98%) biorców (p-value = 0.001). Średni poziom cholesterolu całkowitego po przeszczepieniu wynosił 184,73 mg/dL, podczas gdy przed przeszczepieniem – 160,18 mg/dL – Rycina 7.

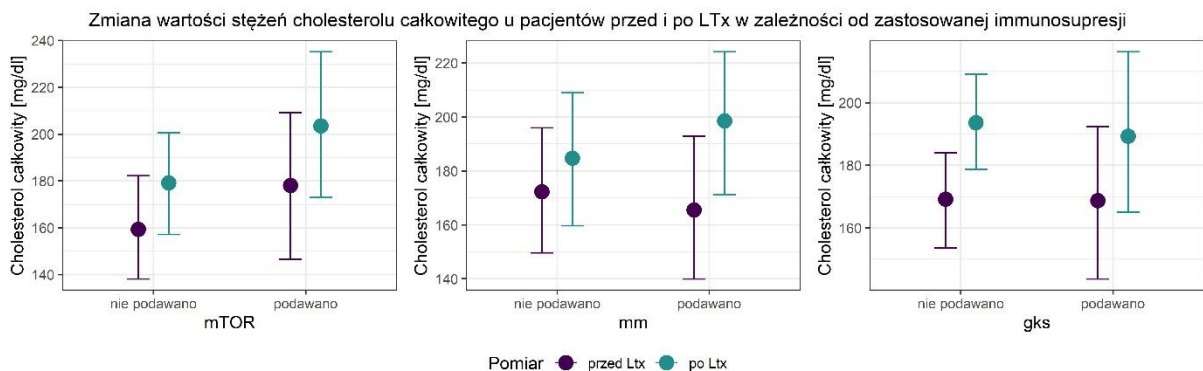
Hipercholesterolemię, czyli stężenie cholesterolu całkowitego powyżej 200 mg/dl, stwierdzono u 15 chorych (12,5%) z grupy pacjentów kwalifikowanych do operacji, natomiast w obserwacji długofalowej po transplantacji występowała ona u 32 chorych (34,04 %).

W rezultacie Bayesowskiej liniowej regresji hierarchicznej (Tabela 21) nie wykazano wpływu leków immunosupresyjnych na zmianę stężenia cholesterolu całkowitego po LTx. Wyniki potwierdziły jedynie powyższe analizy, które uwidocznily wiarygodnie statystycznie niższą średnią wartość cholesterolu całkowitego przed LTx – Rycina 8.

*Rycina 7. Porównanie wartości cholesterolu całkowitego u pacjentów przed i po transplantacji*



*Rycina 8 Różnica stężeń cholesterolu całkowitego u pacjentów przed i po LTx w zależności od zastosowanej immunosupresji*



**Tabela 21** Rezultaty Bayesowskiej liniowej regresji hierarchicznej ze stężeniem cholesterolu całkowitego jako zmienną zależną

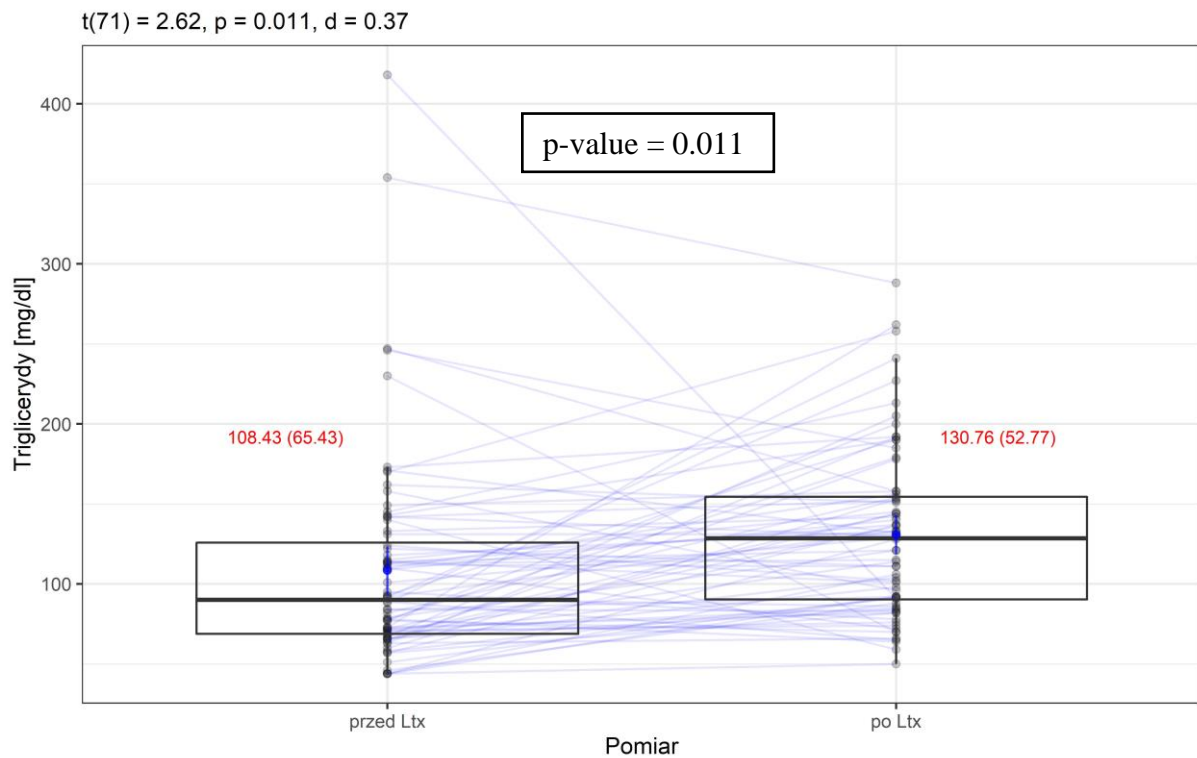
		Me	SE	LI	UI
$\beta$	Stała	180.13	6	168.07	192.23
	mTOR	-10.76	8.26	-26.6	4.84
	<b>Pomiar</b>	<b>-11.3</b>	<b>5.3</b>	<b>-21.91</b>	<b>-1.05</b>
	MM	-1.84	7.53	-16.48	12.3
	GKS	1.25	5.11	-9.1	11.12
	mTOR $\times$ Pomiar	1.47	7.73	-12.91	17.22
	Pomiar $\times$ MM	5.02	6.89	-8.33	18.29
	Pomiar $\times$ GKS	-1.06	4.58	-9.91	7.76
$\sigma$		51.36	3.55	44.38	58.26
$\tau$	Stała	14.83	8.95	0.75	31.33
	$R^2$				
	Efekty stałe	0.11	0.04	0.05	0.19
	Całkowite	0.19	0.08	0.07	0.35

Nota: Me, SE, LI i UI to mediana, odchylenie standardowe oraz dolny i górny 95% przedział wiarygodności rozkładu a posteriori.  $\beta$  – współczynnik regresji,  $\sigma$  – odchylenie standardowe reszt,  $\tau$  – efekt losowy pacjenta.

### 4.6.3 Podwyższenie stężenia triglicerydów

Po LTx u 19 chorych (20,21%) zanotowano istotny wzrost stężenia triglicerydów (p-value = 0.011). W ESLD średni poziom Tg wynosił 108,43 mg/dl, a u biorców w trakcie rocznej obserwacji wzrósł do średniego poziomu 130,76 – Rycina 9. Wyjściowo 11 pacjentów (9,17%) obciążonych było hipertriglicerydemią, a podczas kontroli biorców poziom triglicerydów powyżej górnej granicy normy odnotowano u 25 pacjentów (26,6%).

**Rycina 9.** Porównanie stężenia triglicerydów u pacjentów przed i po transplantacji



Ponadto odnotowano słabą pod względem istotności statystycznej relację pomiędzy wzrastającym stężeniem Tg a rosnącym BMI u biorców wątroby ( $r = 0.21$ ,  $p$ -value = 0.055 czyli bliskie 0.05) – Rycina 10.

Analiza z użyciem Bayesowskiej lognormalnej regresji hierarchicznej (Tabela 22) nie stwierdziła wiarygodnych statystycznie efektów interakcji pomiędzy zastosowaną immunosupresją a podwyższeniem stężenia Tg po LTx. Wyniki natomiast wykazały istotnie statystycznie niższe wartości stężenia Tg u pacjentów z ESLD (Rycina 11) i potwierdziły rezultaty prostszej analizy przedstawionej powyżej.

Rycina 10 Zależność stężenia triglicerydów od BMI

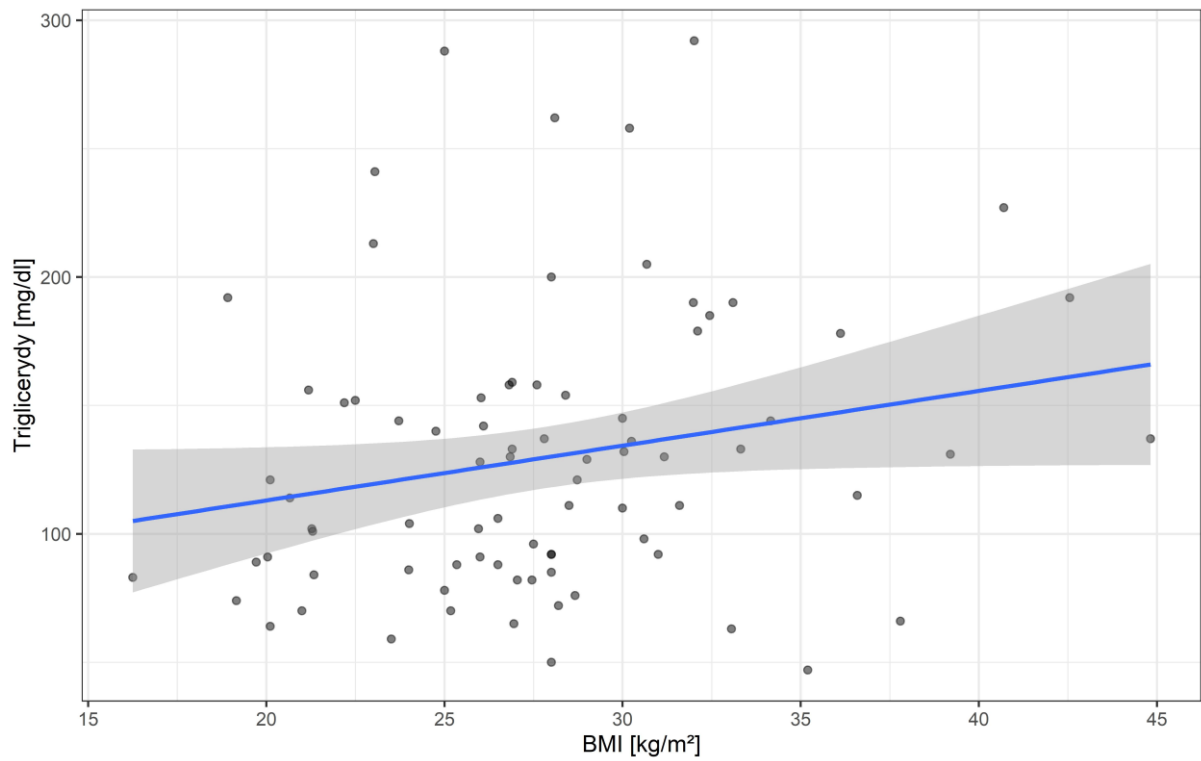
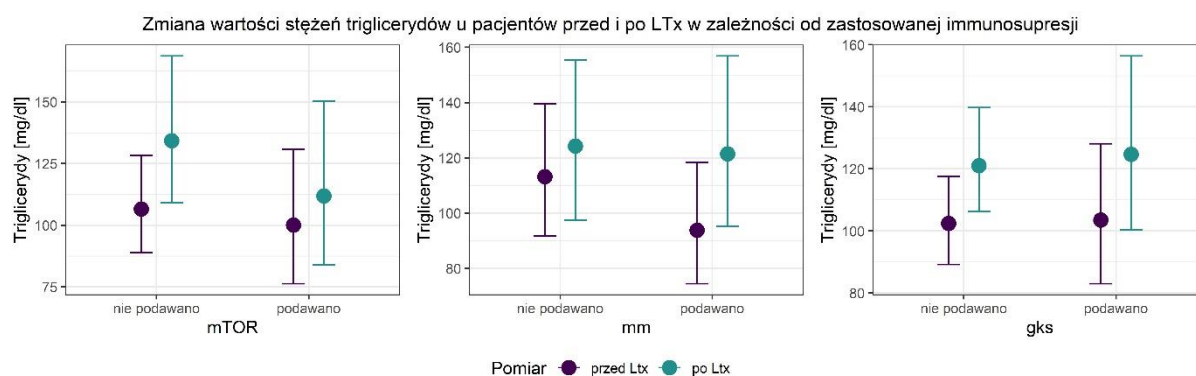


Tabela 22 Rezultaty Bayesowskiej lognormalnej regresji hierarchicznej z wartościami stężenia triglicerydów jako zmienną zależną

		Me	SE	LI	UI
$\beta$	Stała	4.65	0.05	4.54	4.75
	mTOR	0.06	0.08	-0.1	0.21
	<b>Pomiar</b>	<b>-0.09</b>	<b>0.04</b>	<b>-0.17</b>	<b>-0.01</b>
	MM	0.05	0.07	-0.1	0.19
	GKS	-0.01	0.05	-0.11	0.08
	mTOR × Pomiar	-0.03	0.06	-0.16	0.09
	Pomiar × MM	0.04	0.06	-0.07	0.15
	Pomiar × GKS	0	0.04	-0.07	0.08
$\sigma$		0.38	0.03	0.32	0.46
$\tau$	Stała	0.23	0.06	0.08	0.34
	$R^2$				
	Efekty stałe	0.09	0.03	0.04	0.17
	Całkowite	0.31	0.1	0.11	0.48

Nota: Me, SE, LI i UI to mediana, odchylenie standardowe oraz dolny i górny 95% przedział wiarygodności rozkładu a posteriori.  $\beta$  – współczynnik regresji,  $\sigma$  – odchylenie standardowe reszt,  $\tau$  – efekt losowy pacjenta.

**Rycina 11** Zmiana wartości stężenia triglicerydów u pacjentów przed i po LTx w zależności od zastosowanej immunosupresji



#### 4.6.4 Nowe przypadki cukrzycy

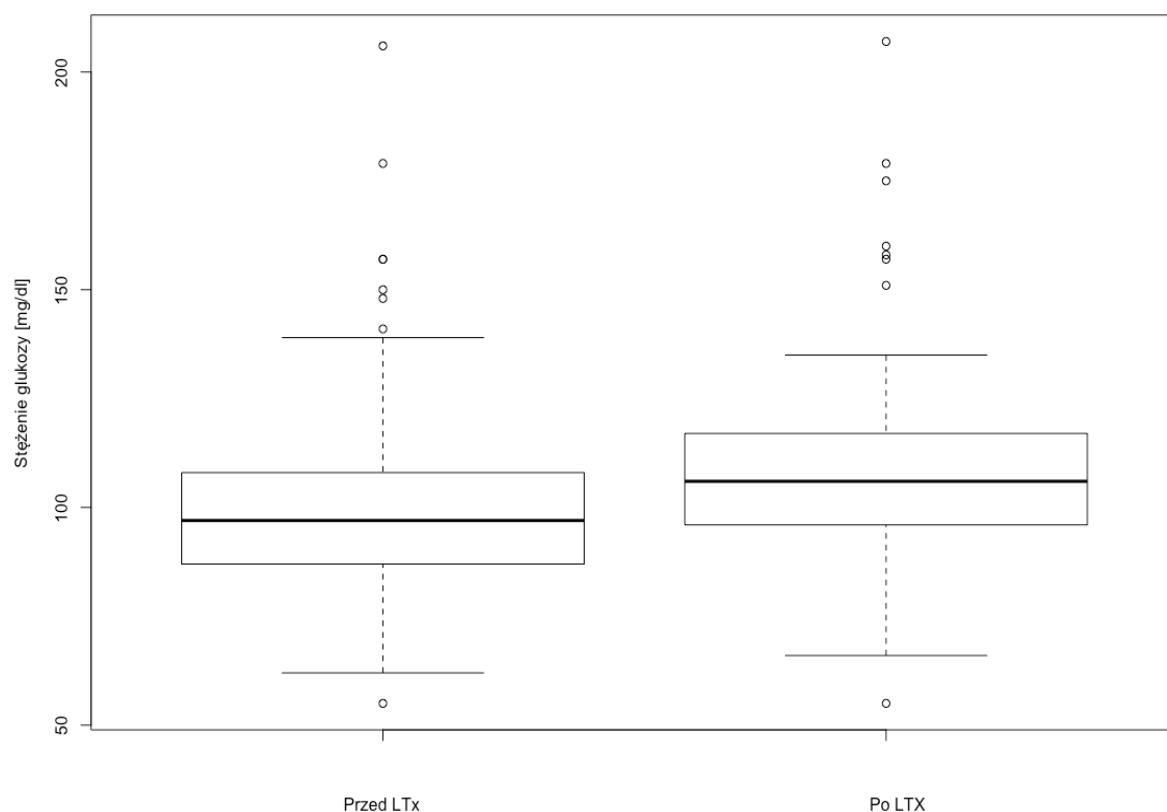
Wykazano istotny statystycznie wzrost przypadków DM po transplantacji ( $p$ -value < 0.001). Cukrzyca *de novo* pojawiła się u 30 badanych (31,91%). Średnie stężenie glikemii na czczo u chorych z marskością wątroby wynosiło 100,95 mg/dL ( $\pm$  22,37), podczas gdy po operacji wzrosło do 108,34 mg/dL ( $\pm$  23,02) – Rycina 12. Na występowanie nowych przypadków DM nie miał wpływu rodzaj zastosowanej immunosupresji – Tabela 23.

**Tabela 23** Rezultaty Bayesowskiej logistycznej regresji hierarchicznej z DM jako zmienną zależną

	Me	SE	LI	UI
$\beta$ Stała	-0.61	0.22	-1.05	-0.19
mTOR	0.41	0.33	-0.28	1.06
Pomiar	0.15	0.22	-0.28	0.6
MM	0.31	0.3	-0.28	0.91
GKS	-0.1	0.19	-0.46	0.27
mTOR $\times$ Pomiar	0.17	0.34	-0.49	0.84
Pomiar $\times$ MM	0.21	0.31	-0.38	0.87
Pomiar $\times$ GKS	0.06	0.19	-0.34	0.41
$\tau$ Stała	0.25	0.18	0.01	0.69
Trafność	0.52	0	0	0

Nota: Me, SE, LI i UI to mediana, odchylenie standardowe oraz dolny i górny 95% przedział wiarygodności rozkładu a posteriori.  $\beta$  – współczynnik regresji,  $\tau$  – efekt losowy pacjenta.

**Rycina 12** Porównanie stężenia glukozy na czczo u pacjentów przed i po transplantacji



#### 4.6.5 Podwyższenie parametrów nerkowych

W obserwacji odległej po transplantacji narządu podwyższenie parametrów nerkowych powyżej górnej granicy normy obserwowano u 36 chorych (38,3%) (p-value = 0.003). Średnie stężenie kreatyniny przed zabiegiem wynosiło 0,91 mg/dl, a u biorców wątroby – 1,05 mg/dl – Rycina 13. Niewątpliwie na te wyniki wpływ ma zastosowanie CNI jako podstawy terapii immunosupresyjnej.

Przeprowadzając analizę z użyciem regresji hierarchicznej odnotowano wiarygodny statystycznie efekt interakcji GKS na wynik stężenia kreatyniny ( $\beta = -0.05$ , 95% CI: [-0.1, -0.01]) – Tabela 24. Analiza średnich przewidywanych (Rycina 14) wskazuje, że wartość kreatyniny w grupie chorych otrzymujących GKS była porównywalna przed i po operacji, podczas gdy przy zastosowaniu inhibitorów mTOR bądź MM obserwowano wzrost parametrów nerkowych po LTx. Zarejestrowano również, iż grupa chorych otrzymujących GKS miała wyjściowo wiarygodny statystycznie wyższy poziom kreatyniny niż pozostali pacjenci.

Rycina 13. Porównanie stężenia kreatyniny u pacjentów przed i po transplantacji

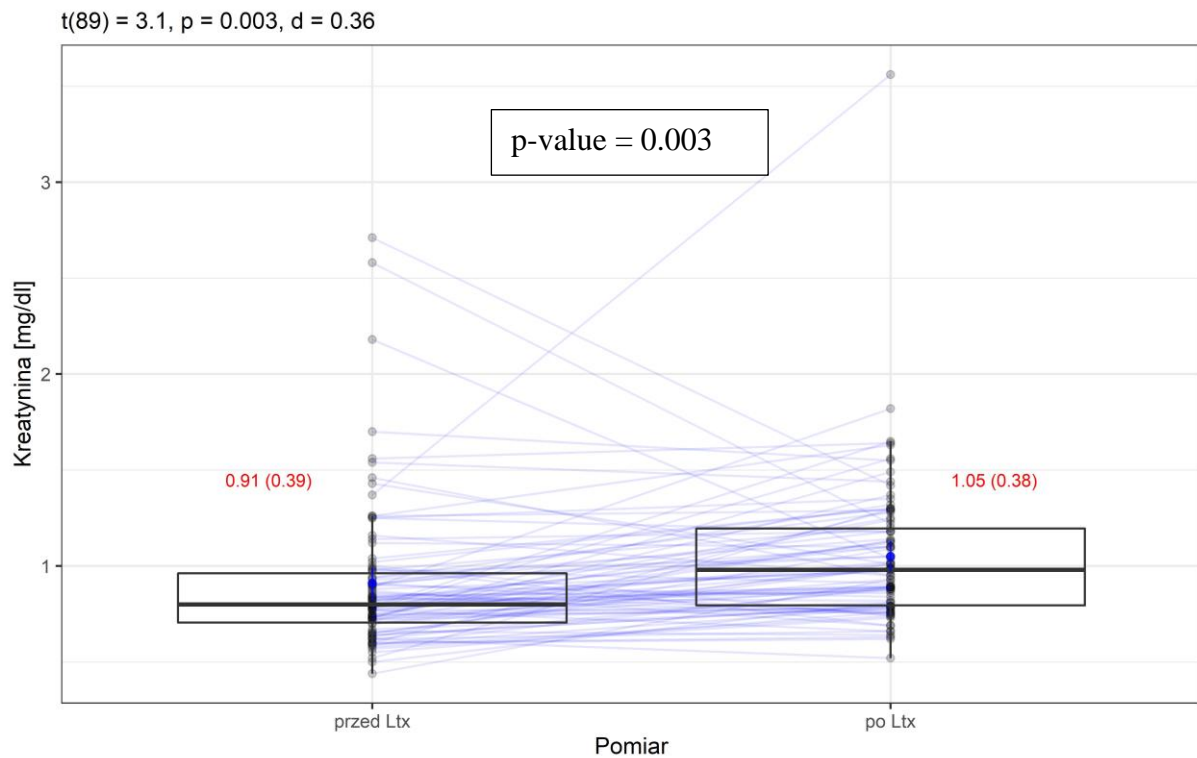


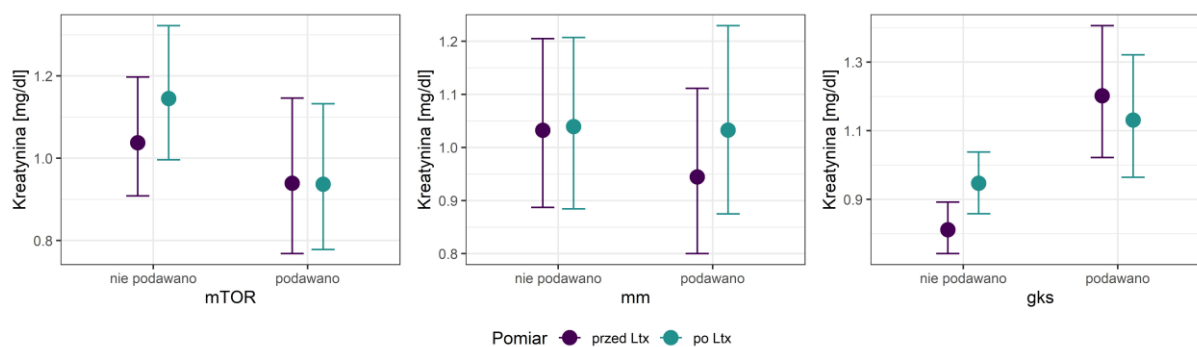
Tabela 24 Rezultaty Bayesowskiej lognormalnej regresji hierarchicznej z kreatyniną jako zmienną zależną

		Me	SE	LI	UI
$\beta$	Stała	-0.02	0.04	-0.1	0.06
	mTOR	0.08	0.06	-0.04	0.2
	Pomiar	-0.02	0.02	-0.07	0.02
	MM	0.03	0.06	-0.09	0.13
	GKS	-0.14	0.04	-0.22	-0.07
	mTOR $\times$ Pomiar	-0.02	0.03	-0.09	0.04
	Pomiar $\times$ MM	0.02	0.03	-0.04	0.08
	<b>Pomiar <math>\times</math> GKS</b>	<b>-0.05</b>	<b>0.02</b>	<b>-0.1</b>	<b>-0.01</b>
$\sigma$		0.23	0.02	0.2	0.27
$\tau$	Stała	0.25	0.03	0.19	0.31
	$R^2$				
	Efekty stałe	0.08	0.03	0.04	0.14
	Całkowite	0.41	0.11	0.21	0.65

Nota: Me, SE, LI i UI to mediana, odchylenie standardowe oraz dolny i górny 95% przedział wiarygodności rozkładu a posteriori.  $\beta$  – współczynnik regresji,  $\sigma$  – odchylenie standardowe reszt,  $\tau$  – efekt losowy pacjenta.



Rycina 14 Przewidywane wartości kreatyniny jako funkcja podania leku i pomiaru przed i po LTx



#### 4.6.6 Nowe przypadki nadciśnienia tętniczego

Wyjściowo 41 kandydatów obciążonych było nadciśnieniem tętniczym. Po LTx w pierwszym roku obserwacji zarejestrowano pojawienie się HA u 11 biorców, stwierdzając istotny statystycznie przyrost (p-value = 0.003).

W następstwie wykonanej Bayesowskiej logistycznej regresji hierarchicznej nie stwierdzono wpływu różnych leków immunosupresyjnych na wystąpienie HA *de novo* po LTx – Tabela 25.

Tabela 25 Rezultaty Bayesowskiej lognormalnej regresji hierarchicznej z HA jako zmienną zależną

	Me	SE	LI	UI
$\beta$ Stała	-3.56	4	-13.1	2.57
mTOR	2.87	6.5	-7.67	17.83
Pomiar	-2.95	1.86	-7.92	-0.58
MM	3.85	5.89	-6.04	18.07
GKS	5.8	4.74	-0.51	17.5
mTOR $\times$ Pomiar	0.77	2.8	-4.26	6.85
Pomiar $\times$ MM	1.39	2.56	-3.44	7.1
Pomiar $\times$ GKS	1.03	1.61	-0.94	5.02
$\tau$ Stała	21.4	11.12	7.92	49.96
Trafność	0.99	0	0	0

Nota: Me, SE, LI i UI to mediana, odchylenie standardowe oraz dolny i górny 95% przedział wiarygodności rozkładu a posteriori.  $\beta$  – współczynnik regresji,  $\sigma$  – odchylenie standardowe reszt,  $\tau$  – efekt losowy pacjenta.

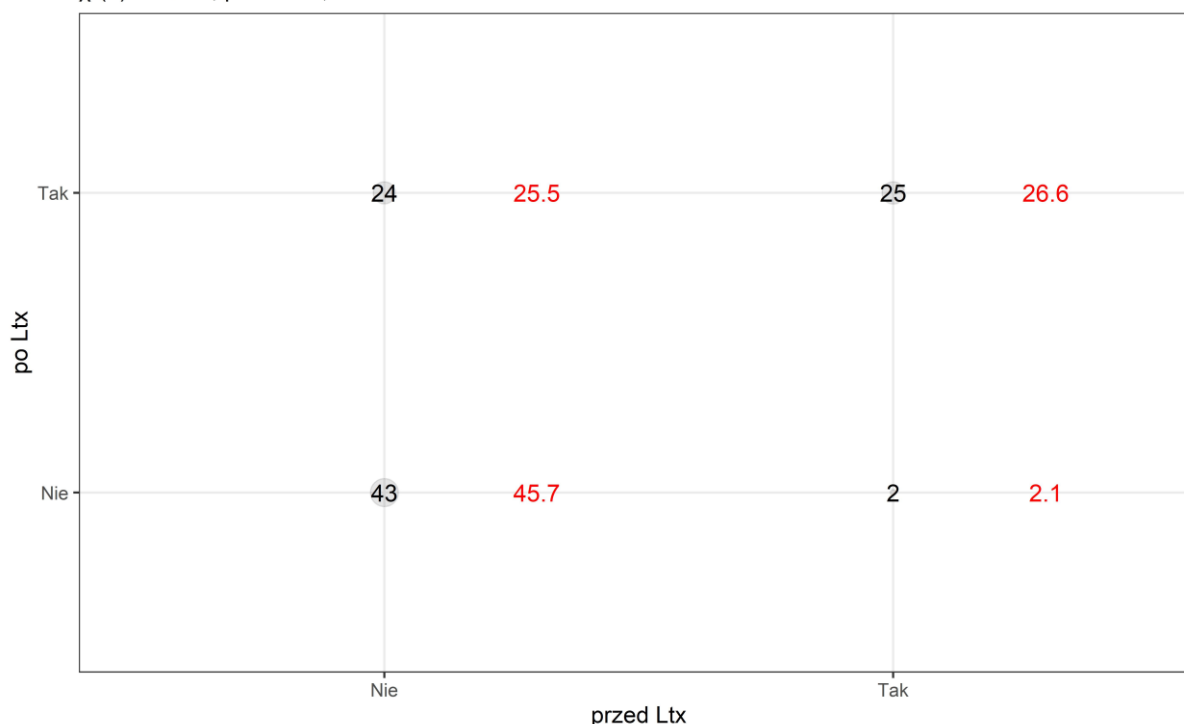
#### 4.6.7 Zespół metaboliczny

Analizując schorzenia wchodzące w skład zespołu metabolicznego stwierdzono, że na MetS cierpiało 27 kandydatów do transplantacji wątroby (22,5%). Z uwagi na niedostępność danych na temat obwodu brzucha oraz przypadki wodobrzusza w ESLD jako parametr otyłości przyjęto BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>. W pierwszym roku po LTx, oceniając pacjentów wg takich samych kryteriów jak przed operacją, doszło do wiarygodnego statystycznie przyrostu liczby przypadków MetS (p-value < 0.001), który łącznie rozpoznano u 49 biorców (52,13%). Zarejestrowano 2 przypadki pacjentów (2,12%), którzy w wyniku redukcji masy ciała przestali spełniać kryteria rozpoznania MetS – Rycina 15.

Wśród 5 pacjentów, którzy przebyli MI, jeden był obciążony MetS przed LTx, natomiast po operacji MetS dotyczył 3 z 5 biorców z powikłaniami sercowo-naczyniowymi.

*Rycina 15 Występowanie zespołu metabolicznego w grupie badanej przed i po transplantacji*

$\chi^2(1) = 16.96, p < 0.001, OR = 12$



#### **4.7 Występowanie choroby wieńcowej w grupie badanej**

U 7 % chorych z grupy badanej stwierdzono CAD. W obliczeniach uwzględniono przypadki zdyskwalifikowane w toku diagnostyki przedoperacyjnej, kandydatów po przebytych wcześniej ostrych zespołach wieńcowych oraz chorych z powikłaniami odległymi po transplantacji.

## 5 DYSKUSJA

W wyniku przeprowadzonej przedoperacyjnej diagnostyki kardiologicznej i rozpoznania schorzeń kardiologicznych zdyskwalifikowano 4 potencjalnych biorców z LTx. Nie stwierdzono zdarzeń sercowo-naczyniowych we wczesnym okresie pooperacyjnym, co może sugerować skuteczność wykonanej diagnostyki w przewidywaniu wczesnych incydentów sercowo-naczyniowych, jednak ze względu na brak grupy kontrolnej nie można jednoznacznie tego stwierdzić.

### 5.1 Rola badania echokardiograficznego

U większości kwalifikowanych pacjentów pomimo ryzyka rozwoju kardiomiopatii wątrobowej, w badaniu echokardiograficznym stwierdzono jedynie łagodne niedomykalności bądź stenozy zastawkowe, wymagające kontrolnego echo za 5 lat. Umiarkowane wady, z uwagi na to, że na ich wielość mogło mieć wpływ występujące krążenie hiperkinetyczne w ESLD, wymagają kontroli w przeciągu 1 – 2 lat. U pacjentów z obniżoną frakcją wyrzutową (LVEF < 50 %) wskazane jest wykonanie badania kontrolnego w pierwszym roku po LTx.

### 5.2 Rola hiperglikemii w powstawaniu powikłań sercowo-naczyniowych

Powikłania sercowo-naczyniowe w obserwacji odległej pojawiły się u kilku pacjentów, pomimo prawidłowego wyniku oceny przedoperacyjnej – dobrej tolerancji wysiłku bądź ujemnej próby obciążeniowej z podaniem dobutaminy.<sup>123</sup> Świeży zawał mięśnia sercowego wystąpił u pacjentów obciążonych licznymi schorzeniami, z których szczególnie istotna okazała się cukrzyca, gdyż zwiększała ryzyko zdarzeń niepożądanych w grupie badanej. Zaznaczyć należy, iż w powyższej grupie chorych, wszyscy pacjenci cierpieli na cukrzycę już w okresie przedoperacyjnym, więc byli narażeni na co najmniej kilkuletnie hiperglikemie, a wiadomo, że częstość występowania powikłań wzrasta wraz z czasem trwania choroby.<sup>124,125</sup> Ponadto podkreślić należy, że metaanaliza ponad 100 prospektywnych badań wykazała, że do wzrostu ryzyka choroby wieńcowej dochodzi już poniżej punktu odcięcia dla rozpoznania cukrzycy (tj. przy stężeniu glikemii < 126 mg/dl) i obserwuje się dalszą zależność wraz ze wzrostem poziomów glukozy we krwi.<sup>126</sup>

Pooperacyjne schematy immunosupresji, zawierające inhibitory kalcyneuryny, glikokortykosteroidy oraz inhibitory kinazy mTOR dodatkowo niekorzystnie wpływają na profil glikemii pacjentów. W grupie badanej w obserwacji odległej, obciążenie DM dotyczyło ponad 60% chorych.

Długotrwanie utrzymująca się hiperglikemia we krwi przyspiesza rozwój mikro- oraz makroangiopatii.<sup>127,128</sup> Długofalowe wyrównanie cukrzycy stwierdzone jest na podstawie wartości HbA<sub>1c</sub>, odzwierciedlającej poziomy glukozy we krwi z ostatniego kwartału. W wytycznych Canadian Journal of Diabetes z 2018 roku autorzy podkreślają, że intensywne kontrole glikemii z utrzymywaniem poziomu HbA<sub>1c</sub> poniżej 7,0 % ma udowodnione znaczenie w ograniczeniu występowania powikłań odległych, szczególnie jeśli działania zostaną podjęte we wczesnym etapie choroby.<sup>129</sup> Tzw. pamięć metaboliczna (*legacy effect*) to zjawisko zwiększonego ryzyka odległych powikłań i zgonu u chorych z cukrzycą, którzy w pierwszym roku po zdiagnozowaniu choroby utrzymywali wysokie poziomy glikemii we krwi.<sup>130</sup>

### 5.3 Pozostałe czynniki modyfikujące ryzyko sercowo-naczyniowe

Wykazano, że innym czynnikiem ryzyka, wpływającym na występowanie powikłań odległych był wiek, będący istotnie statystycznie wyższy w grupie chorych, u których wystąpił zawał mięśnia sercowego.

Pozostałe czynniki ryzyka sprzyjały wystąpieniu zdarzeń sercowo-naczyniowych tylko jeśli były skumulowane, tzn. gdy występowały jednocześnie co najmniej dwa z poniższych: nadciśnienie tętnicze, nikotynizm, hipercholesterolemia, choroba tętnic obwodowych bądź przewlekła choroba nerek.

Podkreślić jednak należy, że grupę pacjentów, u których wystąpił MI stanowiło jedynie 5 chorych, dlatego wskazane byłyby badania na większej populacji, aby potwierdzić powyższe wyniki. Ponadto nie udało się ocenić czy etiologia ESLD ma wpływ na występowanie zdarzeń niepożądanych, gdyż liczba przypadków MI jest na tyle mała, a etiologia choroby wątroby różnorodna, iż niemożliwe było uzyskanie wiarygodnych statystycznie wyników.

Nowe czynniki ryzyka CVD pojawiły się u większości chorych z grupy badanej w pierwszym roku po transplantacji. Nadwaga bądź otyłość dotyczyła ponad połowy chorych.

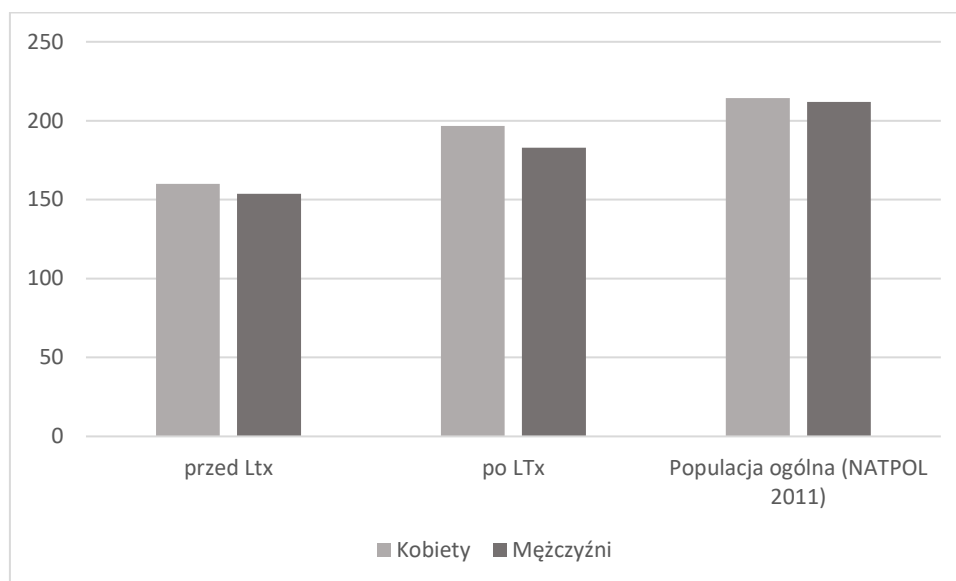
U ponad 1/3 biorców zanotowano wzrost stężenia składowych profilu lipidowego oraz podwyższenie parametrów nerkowych powyżej górnej granicy normy. Immunosupresja z zastosowaniem GKS przyczyniła się do utrzymania wartości kreatyniny z okresu przedoperacyjnego, pomimo tego, iż ci chorzy otrzymywali również takrolimus o udowodnionym wpływie na pogorszenie funkcji nerek.

Zarówno nadwaga jak i otyłość związane są ze zwiększonym ryzykiem zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych jak i śmiertelności ogólnej. Na podstawie metaanalizy wielu prospektywnych badań naukowych dotyczących łącznie ponad 900 tysięcy pacjentów wykazano, że BMI > 25 kg/m<sup>2</sup> wiązało się z około 30% wyższą ogólną śmiertelnością oraz 40% większą śmiertelnością z przyczyn naczyniowych w stosunku do respondentów, których BMI mieściło się w granicach 22,5 – 25 kg/m<sup>2</sup>. Przy otyłości pierwszego stopnia (BMI 30 – 34,9) mediana przeżycia zmniejsza się o 2 – 4 lat, natomiast w przypadku otyłości olbrzymiej (BMI > 40) – aż o 8 – 10 lat życia.<sup>131</sup>

W piśmiennictwie istnieją duże rozbieżności co do częstości przewlekłej choroby nerek po transplantacji wątroby. Wg różnych autorów odsetek ten waha się od 8-58%<sup>132-134</sup>. W grupie badanej w obserwacji długofalowej podwyższenie poziomu kreatyniny obserwowano u ponad 38% chorych. Niedawno opublikowane badanie wykazało, że gwałtowne zmiany filtracji kłębuszkowej we wczesnym okresie pooperacyjnym korelują ze zwiększonym ryzykiem powikłań ze strony układu krążenia.<sup>135</sup> Na pogorszenie funkcji nerek w okresie potransplantacyjnym niewątpliwie wpływ ma stosowanie CNI, których działanie doprowadza do pogorszenia filtracji kłębuszkowej. Niezależnymi czynnikami ryzyka przewlekłej choroby nerek po LTx opisywanymi przez badaczy są wydłużony czas operacji oraz mały stosunek masy przeszczepu do masy biorcy.<sup>133</sup> Nowe przypadki CKD wymagają szczególnej uwagi, gdyż stanowią zwiększone ryzyko CVD, a dodatkowo istnieją dowody naukowe zwiększonej umieralności wśród chorych z CVD obciążonych CKD.<sup>136</sup>

W ESLD, w wyniku upośledzenia wątrobowej produkcji cholesterolu, dominuje hipolipidemia. W grupie badanej stężenia cholesterolu całkowitego u kandydatów do transplantacji były znacząco niższe niż u biorców narządu oraz w porównaniu do populacji ogólnej, na podstawie wyników badania statystycznego populacji polskiej – NATPOL 2011<sup>137</sup> – Rycina 16.

*Rycina 16. Porównanie wartości cholesterolu całkowitego [mg/dl] grupy badanej w stosunku do polskiej populacji ogólnej*



W każdej z tych grup płeć żeńska osiągnęła wyższe wartości cholesterolu w stosunku do płci męskiej, jednakże nie przełożyło się to na występowanie zdarzeń sercowo-naczyniowych, gdyż nie stwierdzono powikłań wśród kobiet z grupy badanej. Jest to tożsame z otrzymanymi wynikami badania, które nie udowodniły jakoby sama hipercholesterolemia była niezależnym czynnikiem ryzyka występowania incydentów sercowo-naczyniowych po LTx.

#### **5.4 MetS a powikłania sercowo-naczyniowe**

Zespół metaboliczny, poprzez skupienie specyficznych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego u jednej osoby – otyłości brzusznej, dyslipidemii aterogennej, insulinooporności i podwyższonego ciśnienia tętniczego, sprzyja rozwojowi stanu prozakrzepowego w wyniku uszkodzenia śródbłonna naczyniowego, co wiąże się z wyższą śmiertelnością ogólną i z przyczyn sercowo-naczyniowych. W metaanalizach szczególnie wysoką śmiertelność odnotowano w przypadku obciążenia cukrzycą i niskim poziomem HDL.<sup>138</sup>

W grupie badanej odnotowano wiarygodny statystycznie, 30 % przyrost występowania MetS w okresie pooperacyjnym. Zespół metaboliczny dotyczył większości chorych z powikłaniami w 12-miesięcznej obserwacji. Znając konsekwencje wynikające z tego obciążenia wskazane byłoby zwrócenie większej uwagi na rosnącą masę ciała

biorców, pomiar obwodu brzucha oraz regularne oznaczanie parametrów biochemicznych u pacjentów podczas opieki potransplantacyjnej.

## **5.5 Wątpliwości dotyczące występowania CAD w grupie pacjentów z przewlekłą chorobą wątroby**

W przeszłości uważano, że ze względu na powstające niedobory odżywcze, dominującą hipolipidemię oraz nasilenie katabolizmu w ESLD, występowanie choroby wieńcowej w tej grupie chorych jest rzadkie. Około 2000 roku, wśród badaczy panował pogląd protekcyjnego wpływu hiperbilirubinemii na występowanie CAD. Schwertner i wsp. zbadali, że zmniejszenie stężenia bilirubiny całkowitej o 50% związane było z 47% wzrostem ryzyka pojawienia się choroby wieńcowej.<sup>139</sup> Mayer udowodnił, że antyoksydacyjne działanie bilirubiny ma właściwości przeciwmiażdżycowe.<sup>140</sup> Natomiast kilkanaście lat później badacze zanegowali rzadsze występowanie choroby wieńcowej w przypadku utrzymującej się hiperbilirubinemii w ESLD.<sup>141</sup> Dodatkowo, populacja chorych z marskością wątroby staje się obecnie coraz bardziej niejednorodna pod względem etiologii choroby, w przeciwieństwie do przeszłości, gdy zdecydowanie dominowała marskość na tle przewlekłego zakażenia HCV i poalkoholowa. Mnogość chorób współistniejących oraz starszy wiek chorych również mają wpływ na wystąpienie incydentów sercowych. Aktualne badania jednoznacznie wskazują, że grupa chorych z marskością wątroby obciążona jest większym ryzykiem występowania choroby wieńcowej i incydentów z nią związanych.<sup>142</sup>

## **5.6 Wpływ NAFLD na ocenę chorych kwalifikowanych do LTx**

Z powodu zmieniających się wskazań do transplantacji wątroby i rosnącej liczby przypadków NAFLD, częstość CAD będzie jeszcze bardziej narastać u chorych z marskością wątroby poddawanych LTx, co z pewnością wymusi zmiany w protokołach diagnostyki przedoperacyjnej, jeśli w danej populacji choroba ta będzie stanowiła duży odsetek przypadków kwalifikowanych do LTx.

Podkreślić należy, że w grupie badanej nie stwierdzono marskości wątroby na tle NAFLD, co mogło mieć wpływ na częstość stwierdzonych zdarzeń sercowo-naczyniowych. Jednakże nie można wykluczyć, że przedstawione dane są niedoszacowane. Trzy przypadki marskości kryptogennej oraz siedem o etiologii nieznannej mogły być w



istocie wypaloną postacią NASH, której nie udało się zdiagnozować w badaniu histopatologicznym, ponieważ nie występowało już wówczas stłuszczenie i balonowanie hepatocytów.<sup>143</sup> Przypuszcza się, że za ten mało poznany fenomen hamowania stłuszczenia komórek wątrobowych może odpowiadać adiponektyna, której stężenie rośnie w marskości. Van der Poorten w swoich badaniach wykazał istotną statystycznie zależność utraty tłuszczu przez komórki wątrobowe wraz ze wzrostem stężenia adiponektyny.<sup>144</sup>

Wg danych *Institute for Health Metrics and Evaluation*, w Polsce w 2017 roku na chorobę wieńcową chorowało 1,6 mln osób, czyli 4,2% populacji ogólnej.<sup>145</sup> Ze względu na małą liczebność grupy badanej nie sposób porównywać obu grup, jednak zauważyć należy, że występowanie CAD w analizowanej grupie chorych jest niespełna dwukrotnie częstsze. Gdyby w grupie badanej były obecne przypadki NAFLD, to częstość CAD byłaby prawdopodobnie jeszcze większa. Na wzrost przypadków choroby wieńcowej u pacjentów z ESLD wpływ ma również coraz starszy wiek biorców oraz obecność chorób współistniejących.

## **5.7 Metodologia przedoperacyjnych badań przesiewowych w celu redukcji powikłań sercowo-naczyniowych**

Istnieją różne stanowiska w odniesieniu do metodyki oceny przedoperacyjnej pod kątem występowania CAD. Badacze podkreślają, że w tak szczególnej grupie chorych, koronarografia nie jest dobrą metodą przesiewową dla wszystkich pacjentów z ESLD, ze względu na ryzyko powikłań. Sharma i wsp. badali częstość występowania tych incydentów i stwierdzili zwiększoną konieczność przetaczania preparatów krwiopochodnych z powodu rozległego krwawienia oraz częstsze występowanie tętniaków rzekomych u pacjentów z marskością wątroby w stosunku do grupy kontrolnej.<sup>146</sup> Aktualnie w piśmiennictwie przeważa pogląd, iż z uwagi na brak innych, skuteczniejszych metod, wskazane jest wykonanie DSE w diagnostyce przesiewowej, pomimo świadomości niedoskonałości badania.<sup>147,148</sup> Podkreślenia wymaga również fakt, jak istotna jest regularna kontrola biorców po transplantacji, z powodu narastającego ryzyka CVD, w związku z zastosowanym leczeniem, powikłaniami metabolicznymi w okresie potransplantacyjnym i uzyskaniem zdolności wątroby do produkcji cholesterolu. De Luca i wsp. podkreślają w swoich badaniach, iż po transplantacji, nawet biorcy bez obciążeń metabolicznych w

okresie przedtransplantacyjnym, narażeni są na wystąpienie zdarzeń niepożądanych w obserwacji długoterminowej.<sup>149</sup>

## 5.8 Ograniczenia badania

Oprócz małej liczebności grupy badanej, która wynika z liczby przeszczepień wątroby w Klinice, ograniczeniem badania był jego retrospektywny charakter, który uniemożliwił zbadanie występowania zespołu metabolicznego po LTx na podstawie obwodu brzucha, gdyż w poradni transplantacyjnej rutynowo nie dokonywano u pacjentów tego pomiaru. Podkreślić jednak należy, że możliwa była analiza występowania pozostałych składowych zespołu, a obwód brzucha zastąpiono wskaźnikiem masy ciała, który odzwierciedla otyłość i eliminuje problem wodobrzusza w grupie badanej.

W historii medycznej pacjentów nie stwierdzono żadnych arytmii, co może być niedoszacowane przez brak rutynowo wykonywanego EKG w poradni transplantacyjnej. W piśmiennictwie istnieją doniesienia o zwiększonym ryzyku zaburzeń rytmu serca w wyniku zespołu poreperfuzyjnego, jednak nie stwierdzono, aby miały one wpływ na występowanie odległych powikłań sercowo-naczyniowych.<sup>150</sup> Manhal i wsp. w swoim badaniu wykazali, że zaburzenia rytmu stanowią jedną z najczęstszych postaci zdarzeń kardiologicznych w pierwszym roku po transplantacji<sup>151</sup>, co nie było jednak tożsame z przedstawionymi wynikami grupy badanej, więc wymaga to dalszej weryfikacji.

## 5.9 Strategia profilaktyki CVD

Niewątpliwie niezbędna jest kompleksowa strategia profilaktyki i leczenia nowych, metabolicznych czynników ryzyka CVD, pojawiających się u biorców wątroby, w celu zminimalizowania chorobowości i śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz zmniejszenia ryzyka nawrotu choroby podstawowej po transplantacji. Germani i wsp. podkreślają, że z uwagi na pojawiające się schorzenia metaboliczne oraz pogorszenie dotychczas istniejących, po transplantacji istnieje ryzyko zarówno nawrotu NAFLD, jeśli była to przyczyna wyjściowa ESLD, ale i również pojawienia się choroby *de novo*.<sup>17</sup>

Biorąc pod uwagę powyższe fakty, wskazane jest szczegółowe i systematyczne monitorowanie chorych po transplantacji wątroby. Istotne dla zmniejszenia ryzyka CVD

byłoby regularne wykonywanie badań laboratoryjnych, co najmniej co 6 miesięcy, uwzględniających, poza standardowymi parametrami oceniającymi skuteczność terapii immunosupresyjnej, pełen panel lipidowy, glikemię na czczo oraz HbA<sub>1c</sub>, a także poziom kreatyniny z wyliczeniem współczynnika filtracji kłębuszkowej. Niezbędne jest niezwłoczne rozpoznawanie pojawiających się zaburzeń metabolicznych i natychmiastowe wdrożenie leczenia. Ponadto wydaje się, iż palpacyjna ocena tętna na każdej wizycie oraz wykonywanie EKG przynajmniej co 6 – 12 miesięcy zwiększyłyby identyfikację pojawiających się po LTx arytmii, przy jednocześnie niewielkich kosztach ekonomicznych. Oprócz pomiaru masy ciała, wskazany byłby pomiar obwodu brzucha przed transplantacją oraz na każdej wizycie kontrolnej po LTx. Ponadto u pacjentów obarczonych małym i umiarkowanym ryzykiem CVD z nierozpoznaną wcześniej CAD, zgodnie z zaleceniami ESC i PTK (Polskie Towarzystwo Kardiologiczne) należałoby rozważyć wykonanie badań modyfikujących ryzyko CVD. Do rekomendowanych aktualnie badań należy ultrasonograficzna ocena zaawansowania zmian miażdżycowych w tętnicach szyjnych. Nieinwazyjne i powszechnie dostępne badanie ma na celu identyfikację występujących blaszek miażdżycowych, ponieważ stwierdzenie ich bezpośrednio przekłada się na postępowanie z pacjentem, gdyż zmienia jego 10-letnie ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych na bardzo duże (tj. powyżej 10%), bez konieczności jego szacowania przy użyciu karty oceny ryzyka sercowo-naczyniowego SCORE. Do innych wykorzystywanych w tym celu badań należą: wskaźnik CACS, który jak wspomniano wyżej jest szczególnie wysoki u pacjentów z NAFLD oraz wskaźnik kostka-ramię (ABI, *ankle brachial index*), wykorzystywany do diagnozowania choroby tętnic obwodowych. PAD w bardziej zaawansowanych stadiach może się objawiać chromaniem przestankowym, lecz ze względu na łatwość oceny ABI wykonanie badania zalecane jest u wszystkich po 65 roku życia, szczególnie u osób palących papierosy. PAD rozpoznaje się gdy wartość ABI wynosi < 0,9 lub >1,4. Do pozostałych badań wykorzystywanych w ocenie ryzyka sercowo-naczyniowego należy ultrasonograficzna ocena prędkości fali tętna (PWV) między tętnicą szyjną a udową. Daje ona informacje o sztywności naczyń, którą stwierdza się gdy PWV osiąga wartość >10 m/s.<sup>152</sup> Należy jednak zauważyć, że osiągnane wartości zależą od wielu czynników takich jak wiek, płeć, częstość rytmu serca oraz średnie ciśnienie tętnicze, co może stwarzać problemy z powtarzalnością uzyskiwanych wyników, dlatego aktualnie korzysta się głównie z ultrasonograficznej oceny tętnic szyjnych pod kątem występowania blaszek miażdżycowych.

Dodatkowo, jeśli dane kliniczne sugerowałyby rozwój choroby wieńcowej, wskazane byłoby przeprowadzenie konsultacji kardiologicznej z ewentualną kwalifikacją do rozszerzonej diagnostyki obrazowej.

## 6 WNIOSKI

- I. Występowanie choroby wieńcowej w grupie chorych z marskością wątroby kwalifikowanych do transplantacji wątroby jest częstsze niż w populacji ogólnej.
- II. Biorcy wątroby, u których wystąpiły zdarzenia CV w obserwacji odległej byli istotnie statystycznie starsi oraz obciążeni cukrzycą, co w sposób wiarygodny statystycznie wpływało na pojawienie się powikłań. Dodatkowo skupienie kilku czynników ryzyka CVD istotnie zwiększało występowanie incydentów sercowych.
- III. Pojawiające się czynniki ryzyka CVD po LTx stanowią istotny problem, gdyż dotyczą większości biorców. Niewątpliwie przekłada się to na występowanie powikłań odległych, gdyż u 4 z 5 biorców, u których odnotowano MI, zanotowano ich wystąpienie. Istotna jest szczegółowa i regularna kontrola biorców celem zminimalizowania ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych. Odnotowano słabą pod względem istotności statystycznej relację pomiędzy rosnącym stężeniem triglicerydów a narastającym BMI u pacjentów po LTx.
- IV. Spośród leków immunosupresyjnych tylko terapia z zastosowaniem glikokortykosteroidów nie podwyższa poziomu kreatyniny po LTx. Nie wykazano wiarygodnie statystycznego efektu zastosowania poszczególnych leków immunosupresyjnych na pojawienie się nowych przypadków cukrzycy, nadciśnienia tętniczego, hiperlipidemii i wzrostu BMI w okresie potransplantacyjnym.
- V. Zespół metaboliczny stanowi istotny problem po LTx, gdyż dotyka ponad połowy biorców wątroby, a ze względu na kumulację różnych metabolicznych czynników ryzyka oraz nadciśnienia tętniczego podwyższa on ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych.

## 7 STRESZCZENIE

Transplantacja wątroby (LTx) należy do operacji obarczonych dużym ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych, dlatego pacjenci kwalifikowani do LTx poddawani są ocenie kardiologicznej, aby ograniczyć występowanie niepożądanych zdarzeń w okresie pooperacyjnym.

Celem badania była ocena częstości występowania choroby sercowo-naczyniowej (CVD) w grupie pacjentów kwalifikowanych do transplantacji oraz weryfikacja występowania korelacji pomiędzy zdarzeniami sercowo-naczyniowymi (CV) a obecnymi u tych chorych czynnikami ryzyka CVD. Dodatkowo badano występowanie nowych czynników ryzyka CV w okresie pooperacyjnym oraz weryfikowano wpływ zastosowanych leków immunosupresyjnych na ich wystąpienie. Ponadto skupiono uwagę na występowaniu zespołu metabolicznego w grupie badanej przed i po transplantacji wątroby.

Badanie stanowiło retrospektywną analizę 141 chorych ze schyłkową chorobą wątroby, kwalifikowanych kolejno do elektywnego LTx w latach 2017-2018 w Klinice Chorób Zakaźnych, Hepatologii i Transplantacji Wątroby Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie. Z badania wykluczono kandydatów poniżej 40. roku życia, ze względu na incydentalne występowanie choroby wieńcowej w tym przedziale wiekowym. Po wykluczeniu chorych zdyskwalifikowanych z przyczyn niekardiologicznych do badania ostatecznie zakwalifikowano 120 kandydatów, 45 kobiet (37,5%) oraz 75 mężczyzn (62,5%). Średnia wieku grupy badanej wynosiła 57 lat [ $\pm$  6,91].

Z dokumentacji medycznej chorych uzyskano informacje na temat schorzeń współistniejących, czynników ryzyka CVD, masy ciała oraz wyników badań laboratoryjnych i obrazowych. Wśród wyników badań biochemicznych wzięto pod uwagę profil lipidowy, stężenie glukozy na czczo oraz poziom kreatyniny. W zakresie badań obrazowych oceniano wyniki EKG, echokardiografii przezklatkowej oraz jeśli istniały wskazania do wykonania – echokardiograficznej próby obciążeniowej z podaniem dobutaminy. Na tej podstawie oceniano wyjściowe obciążenie sercowo-naczyniowe kandydatów do LTx.

Następnie analizowano roczną dokumentację biorców z poradni transplantacyjnej w celu identyfikacji nowych czynników ryzyka CVD oraz oceny występowania incydentów sercowo-naczyniowych w obserwacji 12 miesięcznej po LTx.

Wnioskowanie o statystycznej wiarygodności parametru wykonano poprzez wyliczanie średniej, wartości p-value oraz 95% przedziału wiarygodności rozkładu (CI, *Credibility Interval*).

W wyniku przeprowadzonej analizy, w toku diagnostyki przedoperacyjnej zidentyfikowano czterech chorych (3,33%) zdyskwalifikowanych z LTx z przyczyn kardiologicznych. Po transplantacji wątroby nie stwierdzono żadnych powikłań sercowo-naczyniowych w obserwacji krótkoterminowej. U pięciu pacjentów (5,32 %) w obserwacji odległej pojawiły się powikłania sercowo-naczyniowe pod postacią świeżego zawału mięśnia sercowego. Cukrzyca (p-value = 0.038) oraz wiek (p-value = 0.01) istotnie zwiększyły ryzyko sercowo-naczyniowe u biorców z ostrymi zespołami wieńcowymi. Pozostałe czynniki ryzyka CVD istotnie wpływały na wystąpienie powikłań, jedynie, gdy były skumulowane (p-value = 0.017).

Nowe czynniki ryzyka pojawiły się u 78 biorców wątroby (82,98 %). W obserwacji długoterminowej doszło do wiarygodnego statystycznie przyrostu masy ciała (p-value = 0.009), wzrostu stężenia cholesterolu całkowitego (p-value = 0.001), triglicerydów (p-value = 0.011), kreatyniny (p-value = 0.003), nowych przypadków cukrzycy (p-value <0.001) i nadciśnienia tętniczego (p-value = 0.003). Dodatkowo wykazano słabą korelację (p-value = 0.055) pomiędzy rosnącym stężeniem triglicerydów a wzrastającym BMI chorych. Całościowy wzrost częstości występowania powyższych czynników doprowadził do istotnego przyrostu przypadków zespołu metabolicznego (MetS) po LTx.

U 7% chorych z grupy badanej stwierdzono CAD, co stanowi niemal dwukrotność częstości występowania choroby wieńcowej w polskiej populacji ogólnej. U 4 z 5 chorych, u których doszło do wystąpienia zawału mięśnia sercowego w pierwszym roku po LTx, pojawiły się nowe czynniki ryzyka CV w okresie pooperacyjnym, a MetS wystąpił u 3 z 5 biorców z powikłaniami odległymi.

Wyniki przeprowadzonego badania pozwalają na przedstawienie następujących wniosków:

- I. Występowanie choroby wieńcowej w grupie chorych z marskością wątroby, kwalifikowanych do transplantacji wątroby jest częstsze niż w populacji ogólnej.
- II. Biorcy wątroby, u których wystąpiły zdarzenia CV w obserwacji odległej byli istotnie statystycznie starsi oraz obciążeni cukrzycą, co w sposób wiarygodny statystycznie wpływało na pojawienie się powikłań. Dodatkowo skupienie kilku czynników ryzyka CVD istotnie zwiększało wystąpienie incydentów sercowych.
- III. Pojawiające się czynniki ryzyka CVD po LTx stanowią istotny problem, gdyż dotyczą większości chorych. Niewątpliwie ma to wpływ na występowanie powikłań odległych, gdyż u 4 z 5 biorców, u których odnotowano MI, zanotowano ich wystąpienie. Istotna jest szczegółowa i regularna kontrola biorców celem zminimalizowania ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych. Odnotowano słabą pod względem istotności statystycznej relację pomiędzy rosnącym stężeniem triglicerydów a narastającym BMI u pacjentów po LTx.
- IV. Spośród leków immunosupresyjnych tylko terapia z zastosowaniem glikokortykosteroidów nie podwyższa poziomu kreatyniny po LTx. Nie wykazano wiarygodnie statystycznego efektu zastosowania poszczególnych leków immunosupresyjnych na pojawienie się nowych przypadków cukrzycy, nadciśnienia tętniczego, hiperlipidemii i wzrost BMI w okresie potransplantacyjnym.
- V. Zespół metaboliczny stanowi istotny problem po LTx, gdyż dotyka ponad połowy biorców wątroby, a ze względu na kumulację różnych metabolicznych czynników ryzyka oraz nadciśnienia tętniczego podwyższa on ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych.



## 8 SUMMARY

Liver transplantation (LTx) is at high-risk for cardiovascular events. Therefore, candidates have pre-operative cardiological diagnostics to reduce the risk of complication after surgery.

The purpose of the study was to assess the prevalence of cardiovascular disease (CVD) in the group of patients qualified for LTx and to verify the correlation between cardiovascular (CV) events and CVD risk factors present in these patients. Additionally, the presence of new CV risk factors in the postoperative period was examined and the influence of immunosuppressive drugs on their occurrence was verified. Moreover, attention was focused on the presence of the metabolic syndrome in the study group before and after liver transplantation.

The study was a retrospective analysis of 141 patients with the end-stage liver disease, qualified for elective LTx in 2017-2018 at the Department of Infectious Diseases, Hepatology and Liver Transplantation, Pomeranian Medical University in Szczecin. Candidates under 40 years of age were excluded from the study due to the incidental occurrence of coronary heart disease in this age group. After excluding patients for non-cardiac reasons, 120 candidates, 45 women (37.5%) and 75 men (62.5%) were finally qualified for the study. The mean age of the study group was 57 years [ $\pm$  6.91].

The medical records of patients provided information on comorbidities, CVD risk factors, body weight, and the results of laboratory and imaging tests. The biochemical results included the lipid profile, fasting glucose and creatinine levels. In terms of imaging examinations, the results of ECG, transthoracic echocardiography and, if indicated, stress echocardiography with dobutamine (DSE) were assessed. On this basis the baseline cardiovascular load of LTx candidates was assessed.

The annual documentation of recipients from the transplant clinic was then analyzed to identify new CVD risk factors and to assess the occurrence of CV events in the 12-month follow-up after LTx.

Inference about the statistical reliability of the parameter was made by calculating the mean, p-value and the 95% credible interval (CI) of the distribution.

As a result of the study analysis, four patients (3,33%) were disqualified from LTx due to cardiological reasons, identified in the course of preoperative diagnosis. There were

no early cardiovascular complications in 30-day follow-up. Late cardiovascular events in the form of a recent myocardial infarction were observed in 5 transplanted patients (5,32%). Diabetes mellitus (p-value = 0.038) and age (p-value = 0.01) significantly increased cardiovascular risk in recipients with acute coronary syndromes. The remaining CVD risk factors significantly influenced the occurrence of complications only when they were cumulative (p-value = 0.017).

New risk factors appeared in 78 liver recipients (82,98%). In long-term follow-up, there was a significant increase in body weight (p-value = 0.009), total cholesterol (p-value = 0.001), triglycerides (p-value = 0.011) and creatinine (p-value = 0.003) as well as new cases of diabetes (p-value = <0.001) and hypertension (p-value = 0.003). Additionally, a weak correlation (p-value = 0.055) was demonstrated between increasing triglycerides concentration and increasing patients BMI. The overall increase in the incidence of the above factors led to a significant increase in metabolic syndrome (MetS) cases after LTx.

CAD was diagnosed in 7% patients of the study group, which is almost twice as common as in the general population of Poland. New postoperative CV risk factors developed in 4 out of 5 patients who experienced myocardial infarction in the first year after LTx, and MetS occurred in 3 out of 5 recipients with long-term complications.

The results of the study allow for the presentation of the following conclusions:

- I. The incidence of coronary heart disease in patients with cirrhosis undergoing liver transplantation is more frequent than in the general population.
- II. Liver recipients with long-term CV events were statistically significantly older and the diabetes burden statistically reliably influenced the occurrence of complications. Additionally, the concentration of several risk factors for CVD significantly increased the incidence of cardiac events.
- III. The emerging CVD risk factors after LTx are a significant problem as they concern the majority of patients. Undoubtedly, this has an impact on the occurrence of long-term complications, as their occurrence was recorded in 4 out of 5 recipients with MI. Detailed and regular monitoring of recipients is essential to minimize the risk of cardiovascular events. There was a weak, in terms of statistical significance, relation between increasing triglycerides concentration and increasing BMI in patients after LTx.

- IV. Of the immunosuppressive drugs, only glucocorticoid therapy does not increase creatinine levels after LTx. The reliably statistically significant effect of immunosuppressants on the emergence of new diabetes cases, hypertension, hyperlipidaemia and post-transplant BMI increase has not been demonstrated.
- V. Metabolic syndrome is a significant problem after LTx, as it affects more than half of liver recipients, and due to the accumulation of various metabolic risk factors and hypertension, it increases the risk of cardiovascular events.

## 9 PIŚMIENICTWO

1. Dixon LJ, Barnes M, Tang H, Pritchard MT, Nagy LE. Kupffer cells in the liver. *Compr Physiol*. 2013;3(2):785-786. doi:10.1002/cphy.c120026
2. Mitra V, Metcalf J. Metabolic functions of the liver. *Anaesth Intensive Care Med*. Published online 2009:2271-2275. doi:10.1016/j.mpaic.2009.03.011
3. Abumrad NA. The Liver as a Hub in Thermogenesis. *Cell Metab*. 2017;26(3):454-455. doi:10.1016/j.cmet.2017.08.018
4. Zipprich A, Garcia-Tsao G, Rogowski S, Fleig WE, Seufferlein T, Dollinger MM. Prognostic indicators of survival in patients with compensated and decompensated cirrhosis. *Liver Int*. 2012;32(9):1410-1411. doi:10.1111/j.1478-3231.2012.02830.x
5. Samonakis DN, Koulentaki M, Coucoutsis C, et al. Clinical outcomes of compensated and decompensated cirrhosis: A long term study. *World J Hepatol*. 2014;6(7):507-508. doi:10.4254/wjh.v6.i7.504
6. Potosek J, Curry M, Buss M, Chittenden E. Integration of palliative care in end-stage liver disease and liver transplantation. *J Palliat Med*. 2014;17(11):1272. doi:10.1089/jpm.2013.0167
7. Sumskiene J, Sumskas L, Petrauskas D, Kupcinskas L. Disease-specific health-related quality of life and its determinants in liver cirrhosis patients in Lithuania. *World J Gastroenterol*. 2006;12(48):7792-7794. doi:10.3748/wjg.v12.i48.7792
8. Sepanlou SG, Safiri S, Bisignano C, et al. The global, regional, and national burden of cirrhosis by cause in 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020;5:249. doi:10.1016/S2468-1253(19)30349-8
9. Hartleb M, Milkiewicz P, Mach T, Cichoż-Lach H. Zakażenie HCV : epidemiologia, wyzwania diagnostyczne i szanse stworzone przez nowe terapie. *Gastroenterol Klin Postępy i Stand*. 2016;8(3):75-77.
10. Crespo G, Trota N, Londoño MC, et al. The efficacy of direct anti-HCV drugs improves early post-liver transplant survival and induces significant changes in waiting list composition. *J Hepatol*. 2018;69(1):11-17. doi:10.1016/j.jhep.2018.02.012
11. Wong RJ, Aguilar M, Cheung R, et al. Nonalcoholic steatohepatitis is the second leading etiology of liver disease among adults awaiting liver transplantation in the United States. *Gastroenterology*. 2015;148(3):547-552.

doi:10.1053/j.gastro.2014.11.039

12. Perumpail BJ, Khan MA, Yoo ER, Cholankeril G, Kim D, Ahmed A. Clinical epidemiology and disease burden of nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol*. Published online 2017:8263-8269. doi:10.3748/wjg.v23.i47.8263
13. Dumitrascu DL, Neuman MG. Non-alcoholic fatty liver disease: An update on diagnosis. *Clujul Med*. Published online 2018:147-148. doi:10.15386/cjmed-993
14. Milkiewicz P. Elastografia wątroby w codziennej praktyce klinicznej. *Gastroenterol Klin Postępy i Stand*. 2017;9(1):1-6.
15. Honda Y, Yoneda M, Imajo K, Nakajima A. Elastography techniques for the assessment of liver fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease. *Int J Mol Sci*. 2020;21(11):1-7. doi:10.3390/ijms21114039
16. Jun BG, Park WY, Park EJ, et al. A prospective comparative assessment of the accuracy of the FibroScan in evaluating liver steatosis. *PLoS One*. 2017;12(8):1-7. doi:10.1371/journal.pone.0182784
17. Germani G, Laryea M, Rubbia-Brandt L, et al. Management of Recurrent and de Novo NAFLD/NASH after Liver Transplantation. *Transplantation*. 2019;103(1):57-61. doi:10.1097/TP.0000000000002485
18. Peleg N, Issachar A, Sneh-Arbib O, Shlomai A. AST to Platelet Ratio Index and fibrosis 4 calculator scores for non-invasive assessment of hepatic fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Dig Liver Dis*. 2017;49(10):1133-1138. doi:10.1016/j.dld.2017.05.002
19. Estes C, Razavi H, Loomba R, Younossi Z, Sanyal AJ. Modeling the epidemic of nonalcoholic fatty liver disease demonstrates an exponential increase in burden of disease. *Hepatology*. 2018;67(1):123-133. doi:10.1002/hep.29466
20. Francque SM, van der Graaff D, Kwanten WJ. Non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular risk: Pathophysiological mechanisms and implications. *J Hepatol*. Published online 2016:425-440. doi:10.1016/j.jhep.2016.04.005
21. Sehgal L, Srivastava P, Pandey CK, Jha A. Preoperative cardiovascular investigations in liver transplant candidate: An update. *Indian J Anaesth*. Published online 2016:12-18. doi:10.4103/0019-5049.174870
22. Taneja S, Roy A. Nonalcoholic steatohepatitis recurrence after liver transplant. *Transl Gastroenterol Hepatol*. 2020;5:1-4. doi:10.21037/TGH.2019.10.12
23. Liu H, Lu HY. Nonalcoholic fatty liver disease and cardiovascular disease. *World J Gastroenterol*. 2014;20(26):8407-8412. doi:10.3748/wjg.v20.i26.8407

24. Sao R, Aronow WS. Association of non-alcoholic fatty liver disease with cardiovascular disease and subclinical atherosclerosis. *Arch Med Sci*. 2018;14(6):1233-1241. doi:10.5114/aoms.2017.68821
25. Šoderberg C, Stål P, Askling J, et al. Decreased survival of subjects with elevated liver function tests during a 28-year follow-up. *Hepatology*. 2010;51(2):595-600. doi:10.1002/hep.23314
26. Tomizawa N, Inoh S, Nojo T, Nakamura S. Relationship of hepatic steatosis severity and coronary artery disease characteristics assessed by coronary CT angiography. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2016;32(1):73-80. doi:10.1007/s10554-016-0847-7
27. Sinn DH, Kang D, Chang Y, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and progression of coronary artery calcium score: A retrospective cohort study. *Gut*. 2017;66(2):323-328. doi:10.1136/gutjnl-2016-311854
28. Niikura T, Imajo K, Ozaki A, et al. Coronary artery disease is more severe in patients with non-alcoholic steatohepatitis than fatty liver. *Diagnostics*. 2020;10(3):1-7. doi:10.3390/diagnostics10030129
29. Neumann FJ, Sechtem U, Banning AP, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J*. Published online 2020:416-428. doi:10.1093/eurheartj/ehz425
30. Radford NB, DeFina LF, Leonard D, et al. Cardiorespiratory fitness, coronary artery calcium, and cardiovascular disease events in a cohort of generally healthy middle-age men: Results from the cooper center longitudinal study. *Circulation*. 2018;137(18):1888-1894. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.032708
31. Nicolau-Raducu R, Gitman M, Ganier D, et al. Adverse cardiac events after orthotopic liver transplantation: A cross-sectional study in 389 consecutive patients. *Liver Transplant*. 2015;21(1):13-20. doi:10.1002/lt.23997
32. Al-Hamoudi WK, Alqahtani S, Tandon P, Ma M, Lee SS. Hemodynamics in the immediate post-transplantation period in alcoholic and viral cirrhosis. *World J Gastroenterol*. 2010;16(5):608-611. doi:10.3748/wjg.v16.i5.608
33. Howell WL, Manion WC. The low incidence of myocardial infarction in patients with portal cirrhosis of the liver: A review of 639 cases of cirrhosis of the liver from 17,731 autopsies. *Am Heart J*. Published online 1960:341-343. doi:10.1016/0002-8703(60)90192-7
34. Scarlatescu E, Manga G, Popa L, Tulbure D, Droc G, Tomescu D. The correlation between QT interval prolongation in cirrhotic cardiomyopathy and the severity of the

- liver disease. *Eur J Anaesthesiol.* 2012;29(180). doi:10.1097/00003643-201206001-00597
35. Zardi EM, Zardi DM, Chin D, Sonnino C, Dobrina A, Abbate A. Cirrhotic cardiomyopathy in the pre- and post-liver transplantation phase. *J Cardiol.* Published online 2016:125-129. doi:10.1016/j.jjcc.2015.04.016
  36. Liu H, Jayakumar S, Traboulsi M, Lee SS. Cirrhotic cardiomyopathy: Implications for liver transplantation. *Liver Transplant.* Published online 2017:826-829. doi:10.1002/lt.24768
  37. Møller S, Bernardi M. Interactions of the heart and the liver. *Eur Heart J.* Published online 2013:2804-2810. doi:10.1093/eurheartj/eh246
  38. Farzam K, Tivakaran VS. *QT Prolonging Drugs.*; 2020.
  39. Milani A, Zaccaria R, Bombardieri G, Gasbarrini A, Pola P. Cirrhotic cardiomyopathy. *Dig Liver Dis.* Published online 2007:507-514. doi:10.1016/j.dld.2006.12.014
  40. Galas M, Głowczyńska R, Parol G. Kardiomiopatia wątrobowa. *Folia Cardiol.* 2017;12(3):254-259. doi:10.5603/fc.2017.0052
  41. *Cardiac Assessment of Liver Transplant Candidates - Adult - Inpatient/Ambulatory Consensus Care Guideline.* UW Health.; 2020.
  42. Kristensen SD, Knuuti J. New ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: Cardiovascular assessment and management. *Eur Heart J.* Published online 2014:2387-2395. doi:10.1093/eurheartj/ehu285
  43. Böhmer AB, Wappler F, Zwißer B. Preoperative risk assessment - From routine tests to individualized investigation. *Dtsch Arztebl Int.* 2014;111(25):437-443. doi:10.3238/arztebl.2014.0437
  44. Hajar R. Risk factors for coronary artery disease: Historical perspectives. *Heart Views.* 2017;18(3):109-114. doi:10.4103/heartviews.heartviews\_106\_17
  45. Morris CK, Ueshima K, Kawaguchi T, Hideg A, Froelicher VF. The prognostic value of exercise capacity: A review of the literature. *Am Heart J.* Published online 1991:1423-1429. doi:10.1016/0002-8703(91)90586-7
  46. Cremer P, Hachamovitch R, Tamarappoo B. Clinical decision making with myocardial perfusion imaging in patients with known or suspected coronary artery disease. *Semin Nucl Med.* Published online 2014:320-329. doi:10.1053/j.semnuclmed.2014.04.006
  47. Patel S, Kiefer TL, Ahmed A, et al. Comparison of the frequency of coronary artery disease in alcohol-related versus non-alcohol-related endstage liver disease. *Am J Cardiol.* 2011;108(11):1552-1555. doi:10.1016/j.amjcard.2011.07.013

48. Hogan BJ, Gonsalkorala E, Heneghan MA. Evaluation of coronary artery disease in potential liver transplant recipients. *Liver Transplant*. Published online 2017:386-392. doi:10.1002/lt.24679
49. Rodrigues SG, Mendoza YP, Bosch J. Beta-blockers in cirrhosis: Evidence-based indications and limitations. *JHEP Reports*. 2020;2(1):1-7. doi:10.1016/j.jhepr.2019.12.001
50. Knuuti J, Wijns W, Achenbach S, et al. Wytyczne ESC dotyczące rozpoznawania i leczenia przewlekłych zespołów wieńcowych (2019). *Eur Heart J*. Published online 2020.
51. Konerman MA, Fritze D, Weinberg RL, Sonnenday CJ, Sharma P. Incidence of and Risk Assessment for Adverse Cardiovascular Outcomes after Liver Transplantation: A Systematic Review. *Transplantation*. 2017;101(7):1646-1655. doi:10.1097/TP.0000000000001710
52. Pillarisetti J, Patel P, Duthuluru S, et al. Cardiac catheterization in patients with end-stage liver disease: Safety and outcomes. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2011;77(1):45-48. doi:10.1002/ccd.22591
53. Jacobs E, Singh V, Damluji A, et al. Safety of transradial cardiac catheterization in patients with end-stage liver disease. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2014;83(3):360-366. doi:10.1002/ccd.25043
54. Fatourou EM, Tsochatzis EA. Management of metabolic syndrome and cardiovascular risk after liver transplantation. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. Published online 2019:731-739. doi:10.1016/S2468-1253(19)30181-5
55. Boręsewicz A, Skierczyńska A. Miażdżyca - choroba całego życia i całej populacji krajów cywilizacji zachodniej. *Chor Serca i Naczyń*. 2006;3(1):1-6.
56. Napoli C, D'Armiento FP, Mancini FP, et al. Fatty streak formation occurs in human fetal aortas and is greatly enhanced maternal, hypercholesterolemia. Intimal accumulation of low density lipoprotein and its oxidation precede monocyte recruitment into early atherosclerotic lesions. *J Clin Invest*. 1997;100(11):2680-2689. doi:10.1172/JCI119813
57. Bergheanu SC, Bodde MC, Jukema JW. Pathophysiology and treatment of atherosclerosis: Current view and future perspective on lipoprotein modification treatment. *Netherlands Hear J*. Published online 2017:231-235. doi:10.1007/s12471-017-0959-2
58. Beręsewicz A. *Patofizjologia Miażdżycy i Ostrych Zespołów Wieńcowych*. Centrum



- Medyczne Kształcenia Podyplomowego; 2011.
59. Bentzon JF, Otsuka F, Virmani R, Falk E. Mechanisms of plaque formation and rupture. *Circ Res.* 2014;114(12):1852-1860. doi:10.1161/CIRCRESAHA.114.302721
  60. Patel SS, Nabi E, Guzman L, et al. Coronary artery disease in decompensated patients undergoing liver transplantation evaluation. *Liver Transplant.* 2018;24(3):333-340. doi:10.1002/lt.25012
  61. Watt KD. Metabolic syndrome: Is immunosuppression to blame? *Liver Transplant.* 2011;17(S3):38-41. doi:10.1002/lt.22386
  62. Jonas S, Neuhaus R, Junge G, et al. Primary immunosuppression with tacrolimus after liver transplantation: 12-Years follow-up. *Int Immunopharmacol.* 2005;5(1):125-128. doi:10.1016/j.intimp.2004.09.014
  63. Brunet M, Van Gelder T, Åsberg A, et al. Therapeutic Drug Monitoring of Tacrolimus- Personalized Therapy: Second Consensus Report. *Ther Drug Monit.* 2019;41(3):262-263. doi:10.1097/FTD.0000000000000640
  64. Khajeh E, Polychronidis G, Ramouz A, et al. Evaluation of the impact of Tacrolimus-based immunosuppression on Heidelberg liver transplant cohort (HDTACRO): Study protocol for an investigator initiated, non-interventional prospective study. *Medicine (Baltimore).* 2020;99(39):2-5. doi:10.1097/MD.00000000000022180
  65. Durlík M, Rowiński W. *Zalecenia Dotyczące Leczenia Immunosupresyjnego Po Przeszczepieniu Narządów Unaczynionych.* Fundacja Zjednoczeni dla transplantacji; 2010.
  66. Polastri L, Galbiati F, Bertuzzi F, et al. Secretory defects induced by immunosuppressive agents on human pancreatic  $\beta$ -cells. *Acta Diabetol.* 2002;39(4):229-233. doi:10.1007/s005920200039
  67. Subramanian S, Trence DL. Immunosuppressive Agents: Effects on Glucose and Lipid Metabolism. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2007;36(4):897-898. doi:10.1016/j.ecl.2007.07.003
  68. Wawrzynowicz-Syczewska M, Karpińska E, Jurczyk K, Laurans Ł, Bororń-Kaczmarek A. Risk factors and dynamics of weight gain in patients after liver transplantation. *Ann Transplant.* 2009;14(3):45-50.
  69. D'Avola D, Cuervas-Mons V, Martí J, et al. Cardiovascular morbidity and mortality after liver transplantation: The protective role of mycophenolate mofetil. *Liver Transplant.* 2017;23(4):498-507. doi:10.1002/lt.24738
  70. Pham P-T, Pham P-M, Pham P-C. New onset diabetes after transplantation (NODAT):

- an overview. *Diabetes, Metab Syndr Obes Targets Ther.* 2011;4:175-184.  
doi:10.2147/dmso.s19027
71. Suh S, Park MK. Glucocorticoid-induced diabetes mellitus: An important but overlooked problem. *Endocrinol Metab.* Published online 2017:180-183.  
doi:10.3803/EnM.2017.32.2.180
  72. McAlister VC, Haddad E, Renouf E, Malthaner RA, Kjaer MS, Gluud LL. Cyclosporin versus tacrolimus as primary immunosuppressant after liver transplantation: A meta-analysis. *Am J Transplant.* 2006;6(7):1578-1582. doi:10.1111/j.1600-6143.2006.01360.x
  73. Millson C, Considine A, Cramp ME, et al. Adult liver transplantation: UK clinical guideline-part 2: Surgery and post-operation. *Frontline Gastroenterol.* Published online 2020:387-391. doi:10.1136/flgastro-2019-101216
  74. Watt KDS, Charlton MR. Metabolic syndrome and liver transplantation: A review and guide to management. *J Hepatol.* Published online 2010:199-204.  
doi:10.1016/j.jhep.2010.01.040
  75. Moon JI, Barbeito R, Faradji RN, Gaynor JJ, Tzakis AG. Negative impact of new-onset diabetes mellitus on patient and graft survival after liver transplantation: Long-term follow up. In: *Transplantation.* ; 2006:1625-1628.  
doi:10.1097/01.tp.0000250361.60415.96
  76. Ponikowski P, Hoffman P, Witkowski A, Lipiec P. *Kardiologia. Podręcznik Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego.* Via Medica; 2019.
  77. Wiesen P, Massion PB, Joris J, Detry O, Damas P. Incidence and risk factors for early renal dysfunction after liver transplantation. *World J Transplant.* 2016;6(1):221-228.  
doi:10.5500/wjt.v6.i1.220
  78. Rahman S, Davidson BR, Mallett S V. Early acute kidney injury after liver transplantation: Predisposing factors and clinical implications. *World J Hepatol.* 2017;9(18):824-830. doi:10.4254/wjh.v9.i18.823
  79. Feldkamp T, Bienholz A, Paul A, Saner FH. Renal damage after liver transplantation. *Biosci Rep.* 2020;40(1):1-9. doi:10.1042/BSR20191187
  80. Simão ANC, Dichi I. Role of uric acid in metabolic syndrome. In: *Uric Acid: Biology, Functions and Diseases.* ; 2012.
  81. Kanbay M, Jensen T, Solak Y, et al. Uric acid in metabolic syndrome: From an innocent bystander to a central player. *Eur J Intern Med.* Published online 2016:4-7.  
doi:10.1016/j.ejim.2015.11.026

82. Arruda S M, Jr AAJ. Obesity in Patients after Liver Transplantation. *J Nutr Food Sci*. 2016;2:1-3. doi:10.4172/2155-9600.1000475
83. Hanouneh IA, Feldstein AE, McCullough AJ, et al. The significance of metabolic syndrome in the setting of recurrent hepatitis C after liver transplantation. *Liver Transplant*. 2008;14(9):1287-1292. doi:10.1002/lt.21524
84. Yamagishi K, Iso H. The criteria for metabolic syndrome and the national health screening and education system in Japan. *Epidemiol Health*. Published online 2017:1-3. doi:10.4178/epih.e2017003
85. Kallwitz ER. Metabolic syndrome after liver transplantation: Preventable illness or common consequence? *World J Gastroenterol*. Published online 2012:3627-3632. doi:10.3748/wjg.v18.i28.3627
86. Jiménez-Pérez M, González-Grande R, Guzmán EO, Trillo VA, López JMR. Metabolic complications in liver transplant recipients. *World J Gastroenterol*. 2016;22(28):6416-6420. doi:10.3748/wjg.v22.i28.6416
87. Beig J, Orr D, Harrison B, Gane E. Hepatitis C Virus Eradication with New Interferon-Free Treatment Improves Metabolic Profile in Hepatitis C Virus-Related Liver Transplant Recipients. *Liver Transplant*. 2018;24(8):1031-1037. doi:10.1002/lt.25060
88. Rochlani Y, Pothineni NV, Kovelamudi S, Mehta JL. Metabolic syndrome: Pathophysiology, management, and modulation by natural compounds. *Ther Adv Cardiovasc Dis*. Published online 2017:215-222. doi:10.1177/1753944717711379
89. Whaley MH, Kampert JB, Kohl HW, Blair SN. Physical fitness and clustering of risk factors associated with the metabolic syndrome. *Med Sci Sports Exerc*. 1999;31(2):287-291. doi:10.1097/00005768-199902000-00013
90. Clausen JO, Borch-Johnsen K, Ibsen H, et al. Insulin sensitivity index, acute insulin response, and glucose effectiveness in a population-based sample of 380 young healthy Caucasians: Analysis of the impact of gender, body fat, physical fitness, and life-style factors. *J Clin Invest*. 1996;98(5):1195-1207. doi:10.1172/JCI118903
91. Spiritos Z, Abdelmalek MF. Metabolic syndrome following liver transplantation in nonalcoholic steatohepatitis. *Transl Gastroenterol Hepatol*. 2021;6:2-4. doi:10.21037/TGH.2020.02.07
92. Vilar-Gomez E, Martinez-Perez Y, Calzadilla-Bertot L, et al. Weight loss through lifestyle modification significantly reduces features of nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology*. 2015;149(2):367-375. doi:10.1053/j.gastro.2015.04.005
93. Mandsager K, Harb S, Cremer P, Phelan D, Nissen SE, Jaber W. Association of

- Cardiorespiratory Fitness With Long-term Mortality Among Adults Undergoing Exercise Treadmill Testing. *JAMA Netw open*. 2018;1(6):2-9.  
doi:10.1001/jamanetworkopen.2018.3605
94. Cassiman D, Roelants M, Vandenplas G, et al. Orlistat treatment is safe in overweight and obese liver transplant recipients: A prospective, open label trial. *Transpl Int*. 2006;19(12):1000-1004. doi:10.1111/j.1432-2277.2006.00379.x
  95. le Blanc ES, O'Connor E, Whitlock EP, Patnode CD, Kapka T. Effectiveness of primary care-relevant treatments for obesity in adults: A systematic evidence review for the U.S. preventive services task force. *Ann Intern Med*. Published online 2011:434-445. doi:10.7326/0003-4819-155-7-201110040-00006
  96. Forouzandeh F, Salazar G, Patrushev N, et al. Metformin beyond diabetes: Pleiotropic benefits of metformin in attenuation of atherosclerosis. *J Am Heart Assoc*. 2014;3(6):1-10. doi:10.1161/JAHA.114.001202
  97. El-Mir MY, Daille D, R-Villanueva G, et al. Neuroprotective role of antidiabetic drug metformin against apoptotic cell death in primary cortical neurons. *J Mol Neurosci*. 2008;34(1):77-85. doi:10.1007/s12031-007-9002-1
  98. Mohan M, Al-Talabany S, McKinnie A, et al. A randomized controlled trial of metformin on left ventricular hypertrophy in patients with coronary artery disease without diabetes: The MET-REMODEL trial. *Eur Heart J*. 2019;40(41):3410-3414. doi:10.1093/eurheartj/ehz203
  99. Smith FC, Stocker SL, Danta M, et al. The safety and pharmacokinetics of metformin in patients with chronic liver disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020;51(5):565-573. doi:10.1111/apt.15635
  100. Kaplan DE, Serper M, John B V., et al. Effects of Metformin Exposure on Survival in a Large National Cohort of Patients with Diabetes and Cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. Published online 2020. doi:10.1016/j.cgh.2020.08.026
  101. Hsiang JC, Wong VWS. SGLT2 Inhibitors in Liver Patients. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020;18(10):2168-2172. doi:10.1016/j.cgh.2020.05.021
  102. Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: A systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2016;387(10022):957-964. doi:10.1016/S0140-6736(15)01225-8
  103. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension.1. Overview, meta-analyses, and meta-regression analyses of randomized trials. *J Hypertens*. Published online 2014:2285-2293.

doi:10.1097/HJH.0000000000000378

104. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 practice guidelines for the management of arterial hypertension of the European society of cardiology and the European society of hypertension ESC/ESH task force for the management of arterial hypertension. *J Hypertens*. Published online 2018:3031-3035. doi:10.1097/HJH.0000000000001961
105. Manrique C, Johnson M, Sowers JR. Thiazide diuretics alone or with  $\beta$ -blockers impair glucose metabolism in hypertensive patients with abdominal obesity. *Hypertension*. Published online 2010:15-17. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.142620
106. Ayers K, Byrne LM, Dematteo A, Brown NJ. Differential effects of nebivolol and metoprolol on insulin sensitivity and plasminogen activator inhibitor in the metabolic syndrome. *Hypertension*. 2012;59(4):893-898. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.189589
107. Niskanen L, Hedner T, Hansson L, Lanke J, Niklason A. Reduced cardiovascular morbidity and mortality in hypertensive diabetic patients on first-line therapy with an ACE inhibitor compared with a diuretic/ $\beta$ -blocker-based treatment regimen: A subanalysis of the captopril prevention project. *Diabetes Care*. 2001;24(12):2091-2096. doi:10.2337/diacare.24.12.2091
108. Tocci G, Paneni F, Palano F, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors, angiotensin ii receptor blockers and diabetes: A meta-analysis of placebo-controlled clinical trials. *Am J Hypertens*. 2011;24(5):582-590. doi:10.1038/ajh.2011.8
109. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: A meta-analysis of data from 170 000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010;376:1670-1679. doi:10.1016/S0140-6736(10)61350-5
110. Lassailly G, Caiazzo R, Buob D, et al. Bariatric surgery reduces features of nonalcoholic steatohepatitis in morbidly obese patients. *Gastroenterology*. 2015;149(2):379-388. doi:10.1053/j.gastro.2015.04.014
111. Aggarwal A, Srivastava S, Velmurugan M. Newer perspectives of coronary artery disease in young. *World J Cardiol*. 2016;8(12):728-731. doi:10.4330/wjc.v8.i12.728
112. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, et al. Heart disease and stroke statistics-2015 update : A report from the American Heart Association. *Circulation*. 2015;131(4):156-160. doi:10.1161/CIR.0000000000000152
113. Chengode S. Left ventricular global systolic function assessment by echocardiography. *Ann Card Anaesth*. Published online 2016:26-30. doi:10.4103/0971-9784.192617
114. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and

- treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. Published online 2016:2137. doi:10.1093/eurheartj/ehw128
115. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2016;29(4):278-288. doi:10.1016/j.echo.2016.01.011
  116. Błażejowski J, Sinkiewicz W. Echokardiograficzna ocena prawych jam serca w praktyce klinicznej w świetle zaleceń ekspertów z 2015 roku. *Folia Cardiol*. 2017;12(2):176. doi:10.5603/fc.2017.0025
  117. Nguyen P, Plotkin J, Fishbein TM, et al. Dobutamine stress echocardiography in patients undergoing orthotopic liver transplantation: A pooled analysis of accuracy, perioperative and long term cardiovascular prognosis. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2013;29(8):1741-1746. doi:10.1007/s10554-013-0275-x
  118. Henzlova MJ, Duvall WL, Einstein AJ, Travin MI, Verberne HJ. ASNC imaging guidelines for SPECT nuclear cardiology procedures: Stress, protocols, and tracers. *J Nucl Cardiol*. 2016;23(3):606-617. doi:10.1007/s12350-015-0387-x
  119. Sicari R, Nihoyannopoulos P, Evangelista A, et al. Stress Echocardiography Expert Consensus Statement - Executive Summary: European Association of Echocardiography (EAE) (a registered branch of the ESC). In: *European Heart Journal*. ; 2009:279-284. doi:10.1093/eurheartj/ehn492
  120. Hoffman P. Algorytmy nieinwazyjnej diagnostyki obrazowej w kardiologii: Sekcji echokardiografii polskiego towarzystwa kardiologicznego sekcji kardiologicznego rezonansu magnetycznego i tomografii komputerowej polskiego towarzystwa kardiologicznego sekcji kardiologii. *Kardiologia Pol*. 2017;75(Supl. VII):87-88. doi:10.5603/KP.2017.0176
  121. Bürkner PC. Advanced Bayesian multilevel modeling with the R package brms. *R J*. 2018;10(1):395-411. doi:10.32614/rj-2018-017
  122. Pokorska M, Wawrzynowicz-Syczewska M, Larysz B. Cardiovascular assessment in liver transplant candidates. *Folia Cardiol*. 2020;15(2):93-98. doi:10.5603/FC.2020.0018
  123. Go G, Davies KT, O'Callaghan C, et al. Negative predictive value of dobutamine stress echocardiography for perioperative risk stratification in patients with cardiac risk factors and reduced exercise capacity undergoing non-cardiac surgery. *Intern Med J*.

- 2017;47(12):1376-1384. doi:10.1111/imj.13629
124. Li J, Chattopadhyay K, Xu M, et al. Prevalence and associated factors of vascular complications among inpatients with type 2 diabetes: A retrospective database study at a tertiary care department, Ningbo, China. *PLoS One*. 2020;15(6):1-10. doi:10.1371/journal.pone.0235161
  125. Herrington WG, Alegre-Díaz J, Wade R, et al. Effect of diabetes duration and glycaemic control on 14-year cause-specific mortality in Mexican adults: a blood-based prospective cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018;6(6):455-463. doi:10.1016/S2213-8587(18)30050-0
  126. Sarwar N, Gao P, Kondapally Seshasai SR, et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: A collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet*. 2010;375(9733):2215-2222. doi:10.1016/S0140-6736(10)60484-9
  127. Ramanathan amnath S. Correlation of duration, hypertension and glycemic control with microvascular complications of diabetes mellitus at a tertiary care hospital. *Integr Mol Med*. 2017;4(1):1-4. doi:10.15761/imm.1000272
  128. Dal Canto E, Ceriello A, Rydén L, et al. Diabetes as a cardiovascular risk factor: An overview of global trends of macro and micro vascular complications. *Eur J Prev Cardiol*. 2019;26(Supl. II):25-32. doi:10.1177/2047487319878371
  129. Imran SA, Agarwal G, Bajaj HS, Ross S. Targets for Glycemic Control. *Can J Diabetes*. 2018;42(Supl. I):42-46. doi:10.1016/j.jcjd.2017.10.030
  130. Laiteerapong N, Ham SA, Gao Y, et al. The legacy effect in type 2 diabetes: impact of early glycemic control on future complications (the Diabetes & Aging study). *Diabetes Care*. 2019;42(3):416-419. doi:10.2337/dc17-1144
  131. MacMahon S, Baigent C, Duffy S, et al. Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: Collaborative analyses of 57 prospective studies. *Lancet*. 2009;373(9669):1083-1095. doi:10.1016/S0140-6736(09)60318-4
  132. Pageaux GP, Asselah T, Marcellin P, Sulkowski MS. Renal failure after liver transplantation: Calcineurin inhibitors are not the only villains. *J Hepatol*. Published online 2004:176-177. doi:10.1016/j.jhep.2004.05.003
  133. Abdel-Khalek EE, Alrefaey AK, Yassen AM, et al. Renal Dysfunction after Living-Donor Liver Transplantation: Experience with 500 Cases. *J Transplant*. 2018;2018:1-3. doi:10.1155/2018/5910372
  134. Kollmann D, Neong SF, Rosales R, et al. Renal Dysfunction After Liver

- Transplantation: Effect of Donor Type. *Liver Transplant*. 2020;26(6):799-806.  
doi:10.1002/lt.25755
135. Vanwagner LB, Montag S, Zhao L, et al. Cardiovascular Disease Outcomes Related to Early Stage Renal Impairment after Liver Transplantation. *Transplantation*. 2018;102(7):1096-1104. doi:10.1097/TP.0000000000002175
  136. Loncar G, Barthelemy O, Berman E, et al. Impact of renal failure on all-cause mortality and other outcomes in patients treated by percutaneous coronary intervention. *Arch Cardiovasc Dis*. 2015;108(11):556-561. doi:10.1016/j.acvd.2015.06.001
  137. Zdrojewski T, Solnica B, Cybulska B, et al. Prevalence of lipid abnormalities in Poland. the NATPOL 2011 survey. *Kardiol Pol*. 2016;74(3):213-217.  
doi:10.5603/KP.2016.0029
  138. Ju SY, Lee JY, Kim DH. Association of metabolic syndrome and its components with all-cause and cardiovascular mortality in the elderly. *Med (United States)*. Published online 2017:1-8. doi:10.1097/MD.00000000000008491
  139. Schwertner HA, Jackson WG, Tolan G. Association of low serum concentration of bilirubin with increased risk of coronary artery disease. *Clin Chem*. 1994;40(1):18-23.  
doi:10.1093/clinchem/40.1.18
  140. Mayer M. Association of serum bilirubin concentration with risk of coronary artery disease. *Clin Chem*. Published online 2000:1723-1727.  
doi:10.1093/clinchem/46.11.1723
  141. Gupta N, Krishnamoorthy P, Singh T, Chaudhary R, Sule S, Wolf DC. Does Bilirubin Protect Against Coronary Artery Disease? *Am J Gastroenterol*. 2015;110(Supl. I):17-18. doi:10.14309/00000434-201510001-00041
  142. Kalaitzakis E, Rosengren A, Skommevik T, Björnsson E. Coronary artery disease in patients with liver cirrhosis. *Dig Dis Sci*. 2010;55(2):467-475. doi:10.1007/s10620-009-0738-z
  143. Claudel T, Trauner M. Adiponectin, bile acids, and burnt-out nonalcoholic steatohepatitis: New light on an old paradox. *Hepatology*. 2013;57(6):2106-2109.  
doi:10.1002/hep.26340
  144. Van der Poorten D, Samer CF, Ramezani-Moghadam M, et al. Hepatic fat loss in advanced nonalcoholic steatohepatitis: Are alterations in serum adiponectin the cause? *Hepatology*. 2013;57(6):2180-2188. doi:10.1002/hep.26072
  145. IHME. Global Health Data Exchange. Published 2020. <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool>



146. Sharma M, Yong C, Majure D, et al. Safety of Cardiac Catheterization in Patients With End-Stage Liver Disease Awaiting Liver Transplantation. *Am J Cardiol*. 2009;103(5):742-746. doi:10.1016/j.amjcard.2008.10.037
147. Raval Z, Harinstein ME, Skaro AI, et al. Cardiovascular risk assessment of the liver transplant candidate. *J Am Coll Cardiol*. Published online 2011:223-231. doi:10.1016/j.jacc.2011.03.026
148. Lentine KL, Costa SP, Weir MR, et al. Cardiac Disease Evaluation and Management Among Kidney and Liver Transplantation Candidates. *Circulation*. 2012;126(5):618-637. doi:10.1161/cir.0b013e31823eb07a
149. De Luca L, Kalafateli M, Bianchi S, et al. Cardiovascular morbidity and mortality is increased post-liver transplantation even in recipients with no pre-existing risk factors. *Liver Int*. 2019;39(8):1557-1565. doi:10.1111/liv.14185
150. Choi J-H, Moon Y-J, Shin W-J, Jeong S-M, Hwang G-S. Predictive factors associated with the development of arrhythmia after reperfusion in liver transplantation. *Eur J Anaesthesiol*. 2014;31:54. doi:10.1097/00003643-201406001-00148
151. Izzy M, Vanwagner LB, Lee SS, Altieri M, Angirekula M, Watt KD. Understanding and managing cardiovascular outcomes in liver transplant recipients. *Curr Opin Organ Transplant*. 2019;24(2):148-155. doi:10.1097/MOT.0000000000000614
152. 2019 esc/eas guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk the task force for the management of dyslipidaemias of the european society of cardiology (esc) and european atherosclerosis society (eas). *Russ J Cardiol*. Published online 2020:124-127. doi:10.15829/1560-4071-2020-3826

## 10 Spis tabel

<i>Tabela 1. Stopnie zwłóknienia wątroby .....</i>	11
<i>Tabela 2. Szacowane ryzyko obecności zwężeń w naczyniach i przyszłych incydentów wieńcowych na podstawie CACS.....</i>	12
<i>Tabela 3. Skala Child-Pugha niewydolności wątroby .....</i>	14
<i>Tabela 4. Uzyskiwane ekwiwalenty metaboliczne podczas przykładowych aktywności.....</i>	15
<i>Tabela 5. Czynniki ryzyka chorób sercowo-naczyniowych.....</i>	16
<i>Tabela 6 Wskaźnik Lee, służący do przewidywania zdarzeń CV w związku z zabiegiem operacyjnym .....</i>	17
<i>Tabela 7. Powikłania metaboliczne stwierdzone w przebiegu leczenia immunosupresyjnego po LTx .....</i>	21
<i>Tabela 8. Nasilenie HIRI, oceniane na podstawie poziomu AST.....</i>	24
<i>Tabela 9. Kryteria rozpoznania MetS.....</i>	26
<i>Tabela 10. Czynniki ryzyka potransplantacyjnego MetS .....</i>	26
<i>Tabela 11. Charakterystyka grupy badanej.....</i>	33
<i>Tabela 12 Charakterystyka pacjentów, którzy zostali poddani LTx .....</i>	34
<i>Tabela 13 Przyczyny odstąpienia od LTx u części chorych wstępnie zakwalifikowanych do operacji .....</i>	35
<i>Tabela 14. Normy parametrów biochemicznych ocenianych u pacjentów z grupy badanej.....</i>	36
<i>Tabela 15. Klasyfikacja wad zastawkowych, stwierdzanych u kandydatów .....</i>	41
<i>Tabela 16. Charakterystyka pacjentów zdyskwalifikowanych z LTx z przyczyn kardiologicznych w toku diagnostyki przedoperacyjnej.....</i>	42
<i>Tabela 17. Charakterystyka pacjentów z powikłaniami kardiologicznymi po LTx.....</i>	44
<i>Tabela 18 Rodzaj zastosowanej immunosupresji u pacjentów z grupy badanej po LTx.....</i>	46
<i>Tabela 19 Rezultaty analizy regresji logistycznej z nowymi czynnikami CVD jako zmienną zależną .....</i>	47
<i>Tabela 20 Rezultaty Bayesowskiej liniowej regresji hierarchicznej z BMI jako zmienną zależną.....</i>	49
<i>Tabela 21 Rezultaty Bayesowskiej liniowej regresji hierarchicznej ze stężeniem cholesterolu całkowitego jako zmienną zależną .....</i>	51
<i>Tabela 22 Rezultaty Bayesowskiej lognormalnej regresji hierarchicznej z wartościami stężenia triglicerydów jako zmienną zależną .....</i>	53
<i>Tabela 23 Rezultaty Bayesowskiej logistycznej regresji hierarchicznej z DM jako zmienną zależną .....</i>	54
<i>Tabela 24 Rezultaty Bayesowskiej lognormalnej regresji hierarchicznej z kreatyniną jako zmienną zależną .....</i>	56
<i>Tabela 25 Rezultaty Bayesowskiej lognormalnej regresji hierarchicznej z HA jako zmienną zależną.....</i>	57

## 11 Spis Rycin

<i>Rycina 1. Etiologia marskości wątroby u pacjentów zoperowanych</i> .....	40
<i>Rycina 2. Wpływ cukrzycy na występowanie powikłań sercowo-naczyniowych</i> .....	45
<i>Rycina 3. Zależność pomiędzy wiekiem pacjentów a występowaniem powikłań sercowo-naczyniowych</i> .....	46
<i>Rycina 4. Porównanie średniej wagi [kg] pacjentów przed i po transplantacji</i> .....	48
<i>Rycina 5 Porównanie wartości BMI u pacjentów przed i po LTx</i> .....	48
<i>Rycina 6 Zmiana wartości BMI u pacjentów przed i po LTx w zależności od zastosowanej immunosupresji</i> .....	49
<i>Rycina 7. Porównanie wartości cholesterolu całkowitego u pacjentów przed i po transplantacji</i> .....	50
<i>Rycina 8 Różnica stężeń cholesterolu całkowitego u pacjentów przed i po LTx w zależności od zastosowanej immunosupresji</i> .....	50
<i>Rycina 9. Porównanie stężenia triglicerydów u pacjentów przed i po transplantacji</i> .....	52
<i>Rycina 10 Zależność stężenia triglicerydów od BMI</i> .....	53
<i>Rycina 11 Zmiana wartości stężenia triglicerydów u pacjentów przed i po LTx w zależności od zastosowanej immunosupresji</i> .....	54
<i>Rycina 12 Porównanie stężenia glukozy na czczo u pacjentów przed i po transplantacji</i> .....	55
<i>Rycina 13. Porównanie stężenia kreatyniny u pacjentów przed i po transplantacji</i> .....	56
<i>Rycina 14 Przewidywane wartości kreatyniny jako funkcja podania leku i pomiaru przed i po LTx</i> .....	57
<i>Rycina 15 Występowanie zespołu metabolicznego w grupie badanej przed i po transplantacji</i> .....	58
<i>Rycina 16. Porównanie wartości cholesterolu całkowitego [mg/dl] grupy badanej w stosunku do polskiej populacji ogólnej</i> .....	63