

II. Streszczenie w języku polskim

Wprowadzenie

Otyłość, definiowana jako nadmierne nagromadzenie tkanki tłuszczowej, które negatywnie wpływa na stan zdrowia jednostki, stanowi jedno z najbardziej aktualnych wyzwań globalnej polityki zdrowotnej, notując stałą tendencję wzrostową. Otyłość stanowi złożoną jednostkę chorobową, która predysponuje do rozwoju wielu współchorobowości – między innymi: DM2, CVD, przewlekłej choroby nerek, dyslipidemii, MAFLD; zwiększa ryzyko rozwoju niektórych nowotworów złośliwych, tym samym negatywnie wpływając na statystyki chorobowości i śmiertelności. Otyłość stanowi również jedno z głównych kryteriów diagnostycznych MS. Dotychczas zidentyfikowano wiele czynników predysponujących do rozwoju otyłości i MS w populacji ogólnej, z których prowadzenie niezdrowego stylu życia wysuwa się aktualnie na pierwszy plan (dodatni bilans energetyczny, szczególnie w połączeniu z niską aktywnością fizyczną i niezdrowymi nawykami żywieniowymi, brak snu). Pacjenci po przeszczepieniu wątroby stanowią szczególną grupę wśród pacjentów z zaburzeniami metabolicznymi. Poza powszechnie występującymi czynnikami ryzyka charakterystycznymi dla populacji ogólnej pacjenci po transplantacji narażeni są na szereg dodatkowych czynników ryzyka, jak choćby zmiana metabolizmu, ustąpienie zaburzeń trawienia i wchłaniania czy przewlekłe leczenie immunosupresyjne, które nasilają apetyt, skutkując dodatnim bilansem energetycznym przy zazwyczaj ograniczonej aktywności fizycznej. Wymienione czynniki stwarzają dogodne warunki do akumulacji nadmiernej ilości tkanki tłuszczowej i rozwoju potransplantacyjnych zaburzeń metabolicznych. Nie dziwi więc fakt, że częstość występowania zarówno otyłości jak i MS wśród biorców wątroby istotnie przekracza szacunki dla populacji ogólnej.

Postęp, jaki dokonał się na przestrzeni ostatnich lat w technikach operacyjnych i optymalizacji opieki potransplantacyjnej, zaowocował istotną poprawą przeżywalności krótkoterminowej biorców wątroby, jak i narządów przeszczepionych. Niestety analogicznego zjawiska nie zanotowano w obserwacjach długoterminowych. Jako jedną z kluczowych przyczyn leżących u podstaw braku istotnej poprawy przeżywalności długoterminowej upatruje się w suboptymalnej kontroli zaburzeń metabolicznych. Dlatego też wdrożenie efektywnych strategii zapobiegania, wczesnej identyfikacji i leczenia powikłań metabolicznych mogłoby się stać przydatnym narzędziem w dążeniu do optymalizacji wskaźników chorobowości i śmiertelności w tej grupie pacjentów.

Cel

Celem pracy była weryfikacja skuteczności praktyk monitorowania pacjentów po przeszczepieniu wątroby w kontekście powikłań metabolicznych i ich wpływ na przeżywalność krótko- i długoterminową biorców wątroby oraz identyfikacja strategii minimalizujących ryzyko metaboliczne.

2.1 Publikacja 1: Multidirectional facets of obesity management in the metabolic syndrome population after liver transplantation

Praca poglądowa

Zespół metaboliczny stanowi jeden z najistotniejszych problemów zdrowotnych na świecie. Wraz ze znaczącym wzrostem częstości występowania otyłości i DM2, częstość występowania MS osiągnęła poziom epidemii w populacji ogólnej. W konsekwencji MAFLD jest coraz częściej rozpoznawaną przyczyną chorób wątroby, niejednokrotnie prowadząc do jej marskości.

Stłuszczeniowa choroba wątroby związana z zaburzeniami metabolicznymi może rozwinąć się w narządzie przeszczepionym w następstwie nawrotu choroby podstawowej lub jej rozwoju de novo.

W tym przeglądzie omówiony został szeroki zakres zagadnień klinicznych, które warto wziąć pod uwagę w celu zapewnienia kompleksowej i zindywidualizowanej opieki medycznej biorcom wątroby oraz by skutecznie stawiać czoła ewoluującemu profilowi metabolicznemu tak pacjentów z marskością wątroby, jak i biorców tego narządu.

Zdrowe odżywianie i aktywność fizyczna stanowią podstawę leczenia otyłości i MAFLD u biorców wątroby. Wykazano, że wdrożenie skutecznych strategii redukcji masy ciała może prowadzić do redukcji stłuszczenia i włóknienia wątroby, jak również prowadzić do regresji MASH. Niestety, bazując na dotychczasowych doświadczeniach, wielu biorców wątroby nie uzyskuje zadowalających efektów terapeutycznych w oparciu o postępowanie nieinterwencyjne. Aktualnie niewiele jest dostępnych opcji farmakologicznego leczenia otyłości u pacjentów po przeszczepieniu wątroby ze względu na ograniczoną skuteczność i znaczne działania niepożądane badanych leków. Arsenał farmakologiczny dla MAFLD jest jeszcze bardziej ograniczony. Jednakże faza II badań klinicznych nad resmetiromem dostarczyła obiecujących wyników w leczeniu MASH, dając nadzieję na rozszerzenie receptariusza w leczeniu tego złożonego schorzenia. Chirurgia bariatryczna stanowi bezpieczną alternatywę dla części pacjentów z otyłością olbrzymią, u których nie odnotowano zadowalającej odpowiedzi na wdrożone leczenie zachowawcze. Modyfikacja mikroflory jelitowej przy zastosowaniu probiotyków i prebiotyków przynosi satysfakcjonujące rezultaty w leczeniu powikłań metabolicznych i MASH. Występowanie ilościowych i jakościowych zaburzeń w składzie mikroflory jelitowej warto rozważyć u pacjentów, u których, pomimo wdrożenia postępowania zachowawczego, nie udało się uzyskać zadowalającej odpowiedzi terapeutycznej; szczególnie jeżeli pacjent ma udokumentowaną historię powtarzających się lub długotrwałych kursów antybiotykoterapii. Przeszczep mikroflory jelitowej jest zabiegiem z powodzeniem przeprowadzanym w wielu wskazaniach medycznych. Jednakże profil bezpieczeństwa i skuteczność tego zabiegu u pacjentów z obniżoną odpornością nie został dokładnie zbadany.

U biorców wątroby ważną rolę odgrywa dobór leczenia immunosupresyjnego, tak aby odpowiednio wyważyć ryzyko odrzucania narządu przeszczepionego oraz jatrogennych działań niepożądanych. Warto regularnie kontrolować zestaw przyjmowanych przez pacjenta leków, zarówno tych przepisywanych ze wskazań lekarskich, jak i nabywanych bez recepty, aby proaktywnie identyfikować możliwe interakcje lekowe, które mogą wpływać na optymalne prowadzenie terapii immunosupresyjnej. Aspekt ten jest szczególnie istotny u pacjentów ze współwystępującą otyłością, gdyż właściwości farmakokinetyczne i/lub farmakodynamiczne leków mogą ulegać zmianie w tej grupie chorych.

Na podstawie dostępnych doniesień literaturowych, których przegląd podsumowano w pracy, wykazano, że holistyczna opieka nad pacjentami z zaburzeniami metabolicznymi pozwala osiągnąć zadowalające efekty terapeutyczne, które przekładają się na wymierne korzyści dla pacjentów po przeszczepieniu wątroby i mogą przyczynić się do poprawy długoterminowego rokowania tych pacjentów.

2.2 Publikacja 2: Metabolic profile of liver recipients and determinants of their body fat distribution

Praca oryginalna

Epidemia otyłości i DM2 w populacji ogólnej przekłada się na ewoluujący profil metaboliczny pacjentów z marskością wątroby, zwiększone zapotrzebowanie na procedurę przeszczepienia wątroby oraz niekorzystnie wpływa na długoterminowe prognozy chorobowości i śmiertelności biorców wątroby.

Celem tego badania było przeprowadzenie analizy profilu metabolicznego biorców wątroby i jego związku z rozmieszczeniem tkanki tłuszczowej.

Do analizy zostało zrekrutowanych 100 pacjentów, którzy zostali poddani operacji przeszczepia wątroby od dawcy zmarłego w trybie planowym. W badanej populacji powikłania metaboliczne były rzadko obserwowane w okresie przed przeszczepieniem, natomiast ich gwałtowny wzrost zanotowano w okresie po przeszczepieniu. Większość zaburzeń metabolicznych występujących przed przeszczepieniem utrzymywała się po przeszczepieniu. Kryteria diagnostyczne MS spełniło jedynie 4% pacjentów w okresie oczekiwania na przeszczepienie wątroby, ale już u 54% pacjentów zdiagnozowano MS po przeszczepieniu. Pacjenci, u których stwierdzono MS po przeszczepieniu, prezentowali niekorzystny profil metaboliczny już przed przeszczepieniem, a analiza składu ciała po przeszczepieniu wykazała u tych pacjentów istotnie większą zawartość całkowitej oraz brzusznej tkanki tłuszczowej (zarówno w kompartmentcie podskórnym, jak i trzewnym). Wyżej wymieniona grupa pacjentów charakteryzowała się również istotnie wyższym stężeniem wskaźników ostrej fazy w surowicy krwi (białko CRP: 2,41 mg/dl vs. 1,21 mg/dl; $p=0,05$; ferrytyna: 149,85 mg/dl vs. 53,55 mg/dl; $p<0,001$; odpowiednio u pacjentów z i bez MS), gorszą kontrolą ciśnienia tętniczego (ciśnienie skurczowe: 130 mmHg vs. 120 mmHg; $p<0,001$; ciśnienie rozkurczowe: 80 mmHg vs. 75 mmHg, $p=0,0075$; odpowiednio u pacjentów z i bez MS) i gorszymi parametrami gospodarki węglowodanowej (glikemia na czczo: 105 mg/dl vs. 87,5 mg/dl; $p<0,001$; wskaźnik insulinooporności (HOMA-IR): 1,14 vs. 0,86; $p<0,001$; HbA1c: 5,85% vs. 5%; $p<0,001$; odpowiednio u pacjentów z i bez MS) oraz niekorzystnym profilem lipidowym (cholesterol HDL: 50 mg/dl vs. 65 mg/dl; $p=0,0015$; trójglicerydy: 138,5 mg/dl vs. 97,5 mg/dl; $p<0,001$; odpowiednio u pacjentów z MS i bez MS). Aktywność enzymów wątrobowych była istotnie wyższa w grupie pacjentów z MS w porównaniu z grupą bez MS (aminotransferaza asparaginianowa: 25,5 U/L vs. 19 U/L; $p=0,0033$; aminotransferaza alaninowa: 25,5 U/L vs. 18 U/L; $p=0,0012$; odpowiednio u pacjentów z MS i bez MS). Pacjenci, u których rozpoznano MS, po przeszczepieniu mieli również wyższe stężenie kwasu moczowego w surowicy krwi (6,55 mg/dL vs. 5,95 mg/dl; $p=0,0368$; odpowiednio u pacjentów z i bez MS) oraz niższy poziom witaminy D3 (20,7 U/L vs. 34,12 U/L; $p<0,001$; odpowiednio u pacjentów z i bez MS). Nie stwierdzono bezpośredniego wpływu żadnego ze stosowanych schematów podtrzymującego leczenia immunosupresyjnego na zwiększone ryzyko rozwoju MS. Średnie stężenie takrolimusu w ciągu ostatnich sześciu miesięcy poprzedzających badanie było wyższe w grupie chorych z MS w porównaniu z grupą pacjentów, u których nie stwierdzono MS, ale wynik ten nie osiągnął istotności statystycznej (6,18 ng/ml $\pm$ 1,44 vs. 5,67 ng/ml $\pm$ 1,5; $p=0,093$, odpowiednio u pacjentów z i bez MS). Analiza stężenia takrolimusu w podgrupach (grupa ze MS vs. grupa bez MS) w zależności od stosowanego podtrzymującego schematu leczenia immunosupresyjnego również nie wykazała istotnych statystycznie różnic (odpowiednio $p=0,587$ i $p=0,367$). Ani długotrwałe stosowanie GSK ($p=0,14$), ani stosowanie dożylnych wlewów metylprednizolonu w leczeniu epizodów ostrego odrzucania narządu przeszczepionego ($p=0,282$) nie wiązało się ze zwiększonym ryzykiem rozwoju MS po przeszczepieniu. Analiza wieloczynnikowa wykazała, że wzrost wartości HbA1c o jeden punkt procentowy zwiększał ryzyko rozwoju potransplantacyjnego MS około dziewięciokrotnie ($p=0,013$), wzrost stężenia ferrytyny o 1

mg/dl zwiększał ryzyko rozwoju MS o 2,4% ($p=0,038$), natomiast rozwój hipertriglicydemii po przeszczepieniu wiązał się niemal 28-krotnym wzrostem tego ryzyka ($p=0,014$). Wśród parametrów składu ciała jedynie ilość wisceralnej tkanki tłuszczowej (VAT) i podskórnej brzusznej tkanki tłuszczowej (SAT) wykazały pozytywną korelację z ryzykiem rozwoju MS ($p=0,021$ i $p=0,045$; odpowiednio dla ilości VAT i SAT). Związek ten nie został jednak potwierdzony w analizie wieloczynnikowej. Wśród wskazań do transplantacji wątroby jedynie marskość wątroby spowodowana wirusowym zapaleniem wątroby typu C promowała akumulację brzusznej tkanki tłuszczowej w obu kompartmentach ($p=0,0021$ i $p=0,0023$; odpowiednio dla ilości VAT i SAT). Prawie wszystkie powikłania metaboliczne, które rozwinęły się po transplantacji istotnie korelowały z większą akumulacją brzusznej tkanki tłuszczowej w obu kompartmentach. Żaden ze schematów podtrzymującego leczenia immunosupresyjnego ($p=0,3625$; $p=0,6638$; odpowiednio dla ilości VAT i SAT) ani przewlekłe stosowanie GSK ($p=0,0843$; $p=0,2393$; odpowiednio dla ilości VAT i SAT) nie wpływały na rozkład brzusznej tkanki tłuszczowej. Wśród parametrów biochemicznych poziom witaminy D3 i stężenie kwasu moczowego wykazywały odpowiednio ujemną ($p<0,001$) i dodatnią korelację z ilością VAT ($p=0,014$), jednakże siła tych korelacji była niska. Pozytywną, niską do umiarkowanej, korelację stwierdzono pomiędzy brzuszными magazynami tkanki tłuszczowej a osoczymym stężeniem ferrytyny ($p<0,001$; $p<0,001$; odpowiednio dla ilości VAT i SAT) oraz parametrami gospodarki węglowodanowej (HbA1c: $p<0,001$; $p<0,001$; stężenie insuliny: $p=0,001$; $p=0,014$; HOMA-IR: $p<0,001$; $p=0,010$; odpowiednio dla ilości VAT i SAT). Jedynie antropometryczne wskaźniki otyłości były istotnie powiązane z rozkładem brzusznej tkanki tłuszczowej u biorców wątroby w analizie wieloczynnikowej.

Pomimo relatywnie młodego wieku dawców wątroby (średni wiek 38 lat), aż 34% z nich spełniało kryteria diagnostyczne nadwagi, a 6% kryteria otyłości w oparciu o wyliczenie wskaźnika BMI. Otyłość brzuszna dotyczyła aż 34% dawców. Jednocześnie stwierdzono, że nadmierna akumulacja zarówno całkowitej, jak i brzusznej tkanki tłuszczowej u dawcy wątroby zwiększała ryzyko rozwoju otyłości i MS u biorcy narządu.

Warto podkreślić, że niezależne czynniki ryzyka rozwoju MS po przeszczepieniu i te determinujące rozmieszczenie brzusznej tkanki tłuszczowej nie korespondowały ze sobą. Fakt ten podkreśla złożony charakter i wieloczynnikową etiologię powikłań metabolicznych, jak i czynników determinujących dystrybucję brzusznej tkanki tłuszczowej, które stanowią wypadkową wzajemnego oddziaływania czynników genetycznych, środowiskowych, behawioralnych, społecznych i jatrogennych. Co ciekawe, u aż 74,2% biorców wątroby rozpoznano otyłość. Zanotowane wartości znacznie przekraczały wcześniejsze doniesienia i najprawdopodobniej były wypadkową okresu, w którym przeprowadzano badanie – okres pandemii SARS-CoV-2, i wprowadzonych restrykcji. W tym trudnym czasie nałożone ograniczenia i izolacja społeczna doprowadziły do istotnego ograniczenia aktywności fizycznej i rozwoju niekorzystnych nawyków żywieniowych, „zajadania” negatywnych emocji i stresu. Za niepokojący można uznać fakt, iż u wielu pacjentów, u których potwierdzono współwystępowanie co najmniej trzech zaburzeń metabolicznych, nie udało się uzyskać zadowalającej kontroli metabolicznej tych zaburzeń.

Podsumowując, powikłania metaboliczne były często obserwowane w analizowanej grupie biorców wątroby. Aby skutecznie zminimalizować ryzyko rozwoju zaburzeń metabolicznych po przeszczepieniu, wskazana jest indywidualna ocena ryzyka i adekwatne monitorowanie biorców wątroby szczególnie w okresie zagrożenia epidemiologicznego/ograniczeń społecznych.

2.3 Publikacja 3: MASH continues as a significant burden on metabolic health of liver recipients

Praca oryginalna

Powikłania metaboliczne są znanym problemem zdrowotnym u biorców wątroby oraz wywierają widoczny wpływ na rokowanie potransplantacyjne w tej grupie pacjentów. Pacjenci wymagający operacji przeszczepienia z powodu MASH, w odróżnieniu od pacjentów poddawanych przeszczepieniu wątroby z innych przyczyn, mają liczne obciążenia metaboliczne.

Celem tego badania było ustalenie częstości występowania zaburzeń metabolicznych w lokalnej populacji biorców wątroby i określenie czasu po przeszczepieniu, w którym się one rozwijają. Badanie miało również na celu przeprowadzenia analizy porównawczej profilu metabolicznego oraz trajektorii przyrostu masy ciała u pacjentów poddawanych transplantacji z powodu MASH i innych chorób wątroby.

Analiza miała charakter retrospektywny. Do analizy włączeni zostali pacjenci, którzy zostali poddani przeszczepieniu wątroby od dawcy zmarłego w latach 2010–2019.

Zespół metaboliczny po przeszczepieniu rozpoznano u 36% (n=96) badanej populacji, przy czym ponad połowa przypadków została zdiagnozowana w pierwszym roku po przeszczepieniu. Podczas średniego okresu obserwacji wynoszącego 89,6 miesiąca u 62,4% (n=151) pacjentów doszło do rozwoju nadciśnienia tętniczego, u 48,5% (n=98) rozwinęła się DM2, a u 47% (n=77) dyslipidemia. W toku badania w pierwszym roku obserwacji zanotowano gwałtowny wzrost częstości występowania powikłań metabolicznych (76,8% przypadków nadciśnienia tętniczego, 77,5% przypadków DM2, 45% przypadków dyslipidemii), z następczą stabilizacją przypadającą w trzecim roku obserwacji. U pacjentów poddanych przeszczepieniu z powodu MASH (8,2%, n=23) istotnie częściej stwierdzano występowanie zaburzeń metabolicznych zarówno przed, jak i po przeszczepieniu wątroby, oraz obserwowano wcześniejszy ich rozwój w okresie potransplantacyjnym. Przeprowadzona analiza udokumentowała szybki przyrost masy ciała we wczesnym okresie po przeszczepieniu, w szczególności u pacjentów z MASH, prowadzący do rozwoju nadwagi lub otyłości u wielu biorców. Wartości BMI wykazywały stały wzrost do trzeciego roku po przeszczepieniu, kiedy to osiągnęły plateau. Chociaż trend wzrostu BMI był podobny u pacjentów z MASH oraz pacjentów, którzy wymagali przeszczepienia narządu z innych przyczyn, pacjenci z MASH częściej prezentowali nadwagę i otyłość w okresie oczekiwania na operację przeszczepienia jak i w trakcie obserwacji potransplantacyjnej.

W obserwacji długoterminowej wartości BMI u pacjentów z MASH wykazały nieistotny statystycznie spadek pomiędzy piątym a dziesiątym rokiem obserwacji, ale nadal pozostawały istotnie wyższe w porównaniu z pacjentami, którzy wymagali przeszczepienia z innych wskazań. U pacjentów, którzy zostali poddani operacji przeszczepienia z przyczyn innych niż MASH, nie obserwowano korzystnej redukcji masy ciała w obserwacji długoterminowej. Zamiast tego ich masa ciała ustabilizowała się po trzecim roku obserwacji i pozostała niezmienną w późniejszym okresie. Stłuszczeniowe zapalenie wątroby związane z dysfunkcją metaboliczną, jako wskazanie do operacji przeszczepienia wątroby, było niezależnym predyktorem rozwoju MS po przeszczepieniu zwiększając ryzyko jego wystąpienia 5,5-krotnie ($p=0,01$). Gdy pacjentowi, który przeszedł operację przeszczepienia z powodu MASH towarzyszył przyrost masy ciała po przeszczepieniu, ryzyko to wzrastało o 32,1% z każdym punktem BMI ($p<0,001$).

Pomimo skali problemu i pozornie dobrze zdefiniowanych obszarów wyzwań metabolicznych MASH w dalszym ciągu stanowi wyzwanie dla pracowników ochrony zdrowia i samych

pacjentów. Mając na uwadze, że profil metaboliczny przekłada się na wiele aspektów zdrowia człowieka i dodatkowo jest jednym z determinantów długoterminowych wyników po operacji przeszczepienia wątroby, pacjenci wymagający przeszczepienia z powodu MASH wymagają wzmożonego nadzoru zarówno w okresie przed przeszczepieniem, jak i po przeszczepieniu narządu.

2.4 Publikacja 4: De novo metabolic syndrome 1 year after liver transplantation and its association with mid- and long-term morbidity and mortality in liver recipients

Praca oryginalna

Zespół metaboliczny stanowi ważne źródło zwiększonej chorobowości i śmiertelności z powodu CVD i nowotworów złośliwych w populacji ogólnej. Z uwagi na ograniczone badania przeprowadzone w tym temacie nie jest pewne, czy wyniki te można bezpośrednio ekstrapolować na populację biorców wątroby, a jeżeli tak, to w jakim stopniu.

Celem badania była ocena wpływu MS rozpoznanego rok po przeszczepieniu wątroby na średnio- i długoterminowe wskaźniki przeżycia, ryzyko poważnych CVEs i nowotworów złośliwych u biorców wątroby od zmarłego dawcy.

Do tej retrospektywnej analizy zakwalifikowani zostali dorośli pacjenci, którzy zostali poddani operacji przeszczepienia wątroby od dawcy zmarłego w naszym ośrodku w latach 2010–2019 i osiągnęli co najmniej rok obserwacji potransplantacyjnej. Poniższa analiza uwzględniła wpływ znanych czynników ryzyka na punkty końcowe badania. Do oceny ryzyka śmiertelności ogólnej, ryzyka poważnych CVEs i rozwoju nowotworów złośliwych zastosowano wieloczynnikowy model regresji Coxa uwzględniający płeć, wiek w momencie przeszczepienia, wynik uzyskany w skali MELD, szacowany wskaźnik przesączania kłębuszkowego (eGFR) jako znane czynniki ryzyka zwiększonej śmiertelności; płeć, wiek w momencie przeszczepienia, MASH, jako etiologię marskości wątroby, palenie tytoniu, nadużywanie alkoholu jako czynniki ryzyka CVEs i rozwoju nowotworów złośliwych.

Spośród 259 pacjentów włączonych do badania, u 20% (n=52) MS rozwinął w pierwszym roku po przeszczepieniu wątroby. Po roku w dalszym ciągu większość biorców wątroby otrzymywało GSK w małych dawkach jako element podtrzymującej terapii immunosupresyjnej, a jedynie u 32,5% pacjentów udało się pomyślnie zredukować schemat immunosupresji do takrolimusu w monoterapii lub terapii skojarzonej CNI z MMF. Na podstawie analizy danych metodą regresji Coxa stwierdzono, że MS obecny rok po przeszczepieniu nie zwiększał całkowitego ryzyka zgonu u biorców wątroby (HR: 1,165; 95% CI: 0,842–3,24; $p=0,144$). Niemniej jednak krzywe przeżycia Kaplana-Meiera skonstruowane w oparciu o modele regresji Coxa wykazały, że pacjenci, u których rozwinął się MS, mieli tendencję do gorszego całkowitego przeżycia ($p=0,029$). Wskaźniki 3-, 5- i 10-letniego przeżycia u pacjentów, którzy rozwinęli MS po przeszczepieniu i dla pacjentów bez MS wynosiły odpowiednio 94,5%, 88,4% i 70,2% oraz 96,7%, 92,8% i 80,8% ($p=0,029$). Rozwój MS rok po przeszczepieniu wiązał się z ze wzrostem zarówno całkowitego (HR: 2,82; 95% CI: 1,174–6,76; $p=0,02$), jak i zależnego od czasu ryzyka poważnych CVEs ($p<0,001$). Analiza skumulowanego ryzyka wystąpienia nowotworu złośliwego po 3, 5 i 10 latach nie wykazała istotnych różnic pomiędzy analizowanymi grupami ($p=0,198$). Stłuszczeniowe zapalenie wątroby związane z dysfunkcją metaboliczną, jako etiologia choroby wątroby (HR: 4,7; 95% CI: 1,386–16,071; $p=0,012$), historia poważnych CVEs przed przeszczepieniem (HR: 18,514; 95% CI: 3,196–156,375; $p=0,002$) i rozwój nowotworu złośliwego po przeszczepieniu (HR: 3,908; 95% CI: 1,524–9,956; $p=0,004$) były niezależnymi czynnikami predykcyjnymi śmiertelności całkowitej u biorców wątroby. Warto zauważyć, że pomimo stosowanego nadzoru onkologicznego nowotwory złośliwe

stanowiły drugą co do częstości przyczynę zgonów w badanej populacji. Prowadzony lokalnie nadzór onkologiczny okazał się skuteczny jedynie w zakresie profilaktyki nowotworów przewodu pokarmowego i układu rozrodczego, natomiast bardzo niewiele uwagi poświęca screeningowi onkologicznemu nowotworów obszaru głowy i szyi, jak również minimalizowaniu ryzyka wystąpienia potransplantacyjnej choroby limfoproliferacyjnej, które to dominowały w populacji badanej. Wiek w momencie przeszczepienia wątroby (HR: 1,135; 95% CI: 1,061–1,1229; $p<0,001$), palenie tytoniu (HR: 9,169; 95% CI: 1,948–48,270; $p=0,006$) i MS obecny roku po przeszczepieniu wątroby (HR: 4,091; 95% CI: 1,141–15,694; $p=0,033$) zwiększały ryzyko poważnych CVEs po przeszczepieniu. Stosowanie GSK jako elementu immunosupresji podtrzymującej rok po przeszczepieniu i stosowanie cyklosporyny (CSA) zwiększały ryzyko wystąpienia nowotworów złośliwych odpowiednio o około 6,91 ($p=0,036$) i 5,35 razy ($p=0,009$). Całkowity czas ekspozycji na GSK nie miał wpływu na ryzyko wystąpienia nowotworów złośliwych po przeszczepieniu ($p=0,799$). Tradycyjne czynniki ryzyka rozwoju nowotworów złośliwych, takie jak nadużywanie alkoholu ($p=0,678$), palenie tytoniu ($p=0,948$) i dodatni wywiad w kierunku nowotworu złośliwego w przeszłości ($p=0,988$), nie zwiększały ryzyka rozwoju nowotworów złośliwych u biorców wątroby.

Powyższe badanie wykazało, że należy wykazywać się dużą ostrożnością przy ekstrapolowaniu danych pochodzących z populacji ogólnej na populację biorców wątroby. Uzyskane wyniki wskazują, że czynniki charakterystyczne dla okresu po przeszczepieniu wątroby istotnie modyfikują wpływ MS na długoterminowe prognozy biorców wątroby i przewyższają wpływ tradycyjnych czynników ryzyka kancerogenezy. Prezentowane wyniki przemawiają na korzyść immunosupresji opartej na takrolimusie w minimalizowaniu chorobowości CV i zmniejszeniu ryzyka nowotworów złośliwych w porównaniu ze schematami opartymi na CSA.

2.5 Publikacja 5: Body mass index: an unreliable adiposity indicator for predicting oncological outcomes in liver recipients with HCC in a native liver

Praca oryginalna

Otyłość stanowi dobrze udokumentowany, a przede wszystkim modyfikowalny czynnik ryzyka rozwoju HCC w populacji ogólnej. Możliwość odniesienia tych wyników do biorców wątroby jest niepewna, a wyniki dostępnych badań nie są jednomyślne.

Celem tego badania było zbadanie związku między przedoperacyjnymi wartościami BMI a wynikami potransplantacyjnymi pacjentów poddawanych operacji przeszczepienia wątroby z powodu HCC.

Badanie miało charakter analizy retrospektywnej, do której włączono wszystkich pacjentów z histologicznie potwierdzonym HCC w wątrobie własnej, którzy zostali poddani operacji przeszczepienia wątroby od zmarłego dawcy w naszym ośrodku w latach 2008–2018. Pacjentów podzielono na trzy grupy według przedoperacyjnych wartości BMI: pacjentów z prawidłową masą ciała ($n=53$), pacjentów z nadwagą ($n=23$), pacjentów z otyłością ($n=7$). Punktami końcowymi analizy było 5-letnie OS, 5-letnie RFS i ryzyko nawrotu HCC.

Ogółem 19,3% ($n=16$) pacjentów zmarło w czasie obserwacji. Nawrót HCC wystąpił u 12% ($n=10$) badanych. Wartości BMI wyliczone w oparciu o suchą masę ciała nie wpływały na 5-letnie RFS ($p=0,55$), ryzyko nawrotu HCC ($p=0,314$) ani 5-letnie OS ($p=0,19$) biorców wątroby. Wartość BMI rok po przeszczepieniu ($p=0,314$; $p=0,2667$; odpowiednio dla ryzyka nawrotu HCC i OS) oraz

przyrost masy ciała w pierwszym roku po przeszczepieniu ($p=0,721$; $p=0,3621$; odpowiednio dla ryzyka nawrotu HCC i OS), kiedy to potransplantacyjny przyrost masy ciała był najbardziej widoczny, nie wpływały na ryzyko nawrotu HCC i OS. Występowanie DM2 przed przeszczepieniem również nie miało wpływu na OS ($p=0,1791$) ani ryzyko nawrotu HCC ($p=0,462$). Nawrót HCC był jedynym czynnikiem determinującym 5-letnie OS (HR: 13,961; 95 CI 3,442–56,6; $p<0,001$). Spełnienie kryteriów mediolańskich zmniejszało ryzyko nawrotu HCC około siedmiokrotnie ($p=0,46$); histologicznie potwierdzona inwazja naczyń mikrokrążenia wiązała się z około 25-krotnym wzrostem ryzyka nawrotu HCC po przeszczepieniu ($p=0,01$); natomiast wzrost stężenia AFP w momencie przeszczepienia o jeden punkt zwiększał ryzyko nawrotu HCC około 1,41-krotnie ($p=0,03$).

Analiza wykazała, że BMI nie jest wiarygodnym markerem otyłości w celu przewidywania wyników potransplantacyjnych u biorców przeszczepu wątroby z powodu HCC. Aby dokładniej ocenić rokowanie związane z ryzykiem nawrotu HCC w kontekście metabolicznym u pacjentów poddawanych przeszczepieniu wątroby, należy odnieść się do innych wskaźników otyłości.