

# De novo diabetes és májátültetés, különös tekintettel a hepatitis C-vírus kiújulására

NEMES BALÁZS DR.<sup>1</sup> ■ GELLEY FANNI DRD.<sup>1</sup> ■ ZÁDORI GERGELY DR.<sup>1</sup>  
 FÖLDES KATALIN DR.<sup>1</sup> ■ FIRNEISZ GÁBOR DR.<sup>2</sup> ■ GÖRÖG DÉNES DR.<sup>1</sup>  
 FEHÉRVÁRI IMRE DR.<sup>1</sup> ■ KÓBORI LÁSZLÓ DR.<sup>1</sup> ■ GERLEI ZSUZSANNA DR.<sup>1</sup>  
 FAZAKAS JÁNOS DR.<sup>1</sup> ■ PÁPAI SIMON DRD.<sup>1</sup> ■ DOROS ATTILA DR.<sup>1</sup>  
 NAGY PÉTER DR.<sup>3</sup> ■ LENGYEL GABRIELLA DR.<sup>2</sup> ■ SCHAFF ZSUZSA DR.<sup>4</sup>,  
 SÁRVÁRY ENIKŐ DR.<sup>1</sup>

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar,

<sup>1</sup>Transzplantációs és Sebészeti Klinika, <sup>2</sup>II. Belgyógyászati Klinika, <sup>3</sup>I. Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézet, <sup>4</sup>II. Patológiai Intézet, Budapest

A de novo diabetes mellitus a májátültetés gyakori szövődménye. *Célkitűzés:* A de novo diabetes gyakoriságát, jelentőségét és a kockázati tényezők szerepét vizsgáltuk. *Módszer:* 1995 és 2009 között 310 májátültetett beteg adatait dolgoztuk fel retrospektív módszerrel. De novo diabestet állapítottunk meg, ha az éhomi vércukor a 3. posztoperatív hónapon túl ismételt  $>6,8$  mmol/l volt, és/vagy a májátültetés után tartós, a 3. posztoperatív hónapot meghaladóan is fenntartott antidiabetikus terápia indult. *Eredmények:* De novo diabetes a betegek 20%-ánál (63 beteg) alakult ki. A de novo és a kontrollcsoport között az alábbiakban találtunk különbséget. Donor-testtömegindex ( $24 \pm 3$  vs.  $22,4 \pm 3,6$  kg/m<sup>2</sup>,  $p = 0,003$ ), férfi nem (58% vs. 33%,  $p = 0,002$ ). Recipienseletkor ( $47,6 \pm 7,2$  vs.  $38,3 \pm 14,6$  év,  $p < 0,001$ ), -testtömegindex ( $26,7 \pm 3,8$  vs.  $23,3 \pm 5,6$  kg/m<sup>2</sup>,  $p < 0,001$ ), férfi nem (60% vs. 44%,  $p = 0,031$ ). A de novo diabetesesek csoportjában a betegek 66%-át HCV talaján kialakult cirrhosis miatt transzplantálták, a kontrollcsoportban ez csak 23% volt ( $p < 0,001$ ). Az 1, 3, 5 és 8 éves kumulatív betegtúlélés a kontrollcsoportban 95%, 91%, 88% és 88%, a de novo csoportban a megfelelő értékek 87%, 79%, 79% és 64% ( $p = 0,011$ ). Az 1, 3, 5 és 8 éves kumulatív grafitúlélés a kontrollcsoportban 92%, 87%, 86% és 79%, a de novo csoportban a megfelelő értékek 87%, 79%, 79%, 65% ( $p = NS$ ). Azoknál a betegeknél, akiknél a C-vírus korai (6 hónapon belüli) kiújulását észleltük, többségben de novo diabetes is kialakult (74% vs. kontroll 26%,  $p = 0,03$ ). A betegek 53%-ában észleltünk tízszerez vírus-titer-emelkedést a műtét utáni 6 hónapon belül a preoperatív értékhez viszonyítva diabetes kialakulása esetén, a kontrollnál ez 20% volt ( $p = 0,028$ ). A de novo csoportban magasabb volt az átlagos (Ishak-Knodell) fibrosis score az antivirális kezelés megkezdését követően 1 évvel ( $2,05 \pm 1,53$  vs.  $1,00 \pm 1,08$ ,  $p = 0,039$ ). *Következtetés:* Májátültetést követő de novo diabetes kockázati tényezői az időskor, elhízás, férfi nem és a C-vírus okozta cirrhosis. Víruspozitív betegek körében a korai rekurrencia, súlyosabb viraemia és az antivirális kezelés ellenére kialakuló súlyosabb fibrosis összefügg a de novo diabetes kialakulásával.

**Kulcsszavak:** de novo diabetes, hepatitis C-vírus, rekurrencia, májátültetés

## New-onset diabetes mellitus after liver transplantation

New-onset diabetes is a common complication after liver transplantation. *Aim:* We aimed to analyze the incidence and rate of known risk factors and the impact of new-onset diabetes mellitus on postoperative outcome. *Methods:* We retrospectively evaluated the files of 310 patients who underwent liver transplantation between 1995 and 2009. Definition of new-onset diabetes included: repeated fasting serum glucose  $>6.8$  mmol/l and/or sustained antidiabetic therapy that was present 3 months after transplantation. *Results:* New-onset diabetes occurred in 63 patients (20%). Differences between the new-onset and the control group were the donor body mass index ( $24 \pm 3$  vs.  $22.4 \pm 3.6$  kg/m<sup>2</sup>,  $p = 0.003$ ), donor male gender (58% vs. 33%,  $p = 0.002$ ), and recipient age ( $47.6 \pm 7.2$  vs.  $38.3 \pm 14.6$  year,  $p < 0.001$ ), body mass index ( $26.7 \pm 3.8$  vs.  $23.3 \pm 5.6$  kg/m<sup>2</sup>,  $p < 0.001$ ), male gender (60% vs. 44%,  $p = 0.031$ ). The 66% of patients with new-onset diabetes were transplanted with cirrhosis caused by hepatitis C virus infection, while in the control group the rate was 23% ( $p < 0.001$ ). Cumulative patient survival rates at 1, 3, 5 and 8 year were 95%, 90.6%, 88% and 88% in the control group, and 87%, 79%, 79% and 64% in the de novo group, respectively ( $p = 0.011$ ). Cumulative graft survival rates at 1, 3, 5 and 8 year in the control group were 92%, 87%, 86% and 79%, in the de novo diabetes group the rates were 87%, 79%, 79%, 65%, respectively ( $p = NS$ ). In case of early recurrence (in 6 months), majority of patients developed new-

onset diabetes (74% vs. control 26%,  $p = 0.03$ ). More patients had more than 10 times higher increase of the postoperative virus titer correlate to the preoperative titer in the de novo diabetes group (53% vs. 20%,  $p = 0.028$ ). Mean fibrosis score was higher in new-onset group one year after the beginning of antiviral therapy ( $2.05 \pm 1.53$  vs.  $1.00 \pm 1.08$ ,  $p = 0.039$ ). **Conclusions:** Risk factors for new-onset diabetes after transplantation are elder age, obesity, male gender and cirrhosis due to hepatitis C infection. The early recurrence, viremia and more severe fibrosis after antiviral therapy have an impact on the occurrence of new-onset diabetes in hepatitis C positive patients.

**Keywords:** new-onset diabetes, hepatitis C virus, recurrence, liver transplantation

(Beérkezett: 2010. április 13.; elfogadva: 2010. április 29.)

### Rövidítések

ALD = (alcoholic liver disease) alkoholos májbetegség; ALP = alkali-kus foszfátáz; ATG = antithymocita-globulin; BMI = (body mass index) testtömegindex; CIT = (cold ischemic time) hideg ischaemiás idő; CyA = cyclosporin A; DM = diabetes mellitus; FFA = (free fatty acid) szabad zsírsav; FFP = (fresh frozen plasma) friss fagyasztott plazma; FGF = (fibrocyte growth factor) fibrocytanövekedési faktor;  $\gamma$ -GT = gamma-glutamiltanszferáz; GOT (AST) = glutaminsav-oxálcetsav-transzamináz; GPT (ALT) = glutaminsav-piroszólósav-transzamináz; HAI = (hepatitis activity index) hepatitisaktivitási index; HBV = hepatitis B-vírus; HCV = hepatitis C-vírus; HOMA = homeostasis assessment model; HRS = hepatorenalis szindróma; HTK = hisztidin-triptofán-ketoglutarát oldat; IFG = (impaired fasting glucose) emelkedett éhomi vércukor; IFN = interferon; IGT = (impaired glucose tolerance) csökkent glükóztolerancia; IPF = (initial poor function) kezdeti csökkent graftfunkció; IR = inzulinrezisztencia; IRS-1 = inzulinrezisztencia-szubsztrát-1; ISZB = ischaemiás szívbetegség; ITO = intenzív terápiás osztály; MELD-score = Mayo Clinic End Stage Liver Disease score; MMF = mycophenolat-mofetil; MOF = (multiorgan failure) többszervi elégtelenség; NAFLD = nem alkoholos zsírmájbetegség; NASH = nem alkoholos steatohepatitis; OGTT = orális glükóztolerancia teszt; OLT = orthotopicus májátültetés; PCR = (polymerase chain reaction) polimeráz láncreakció; PI3 kináz = foszfatidilinositol-3 kináz; PNF = primary non-function; PPAR- $\alpha$  = peroxisómproliferátor-aktivátor-receptor-alfa; SIRS = (systemic inflammatory response syndrome) szisztémás gyulladási válaszreakció; SBP = spontán bakteriális peritonitis; TNF- $\alpha$  = tumor necrosis factor alpha; UNOS = United Network for Organ Sharing; VVT = vörösvértest(transzfúzió); WIT = (warm ischemic time) meleg ischaemiás idő; UW = University of Wisconsin oldat

A krónikus májbetegségek és a kóros glükózmétabolizmus közötti összefüggés a XX. század első fele óta ismert [1]. Májcirrhosisban csökkent glükóztolerancia a betegek 60–80%-ában, diabetes mellitus (DM) 10–15%-ukban figyelhető meg [2]. Gyakoribb a DM az alábbi májbetegségek esetén: HCV-cirrhosis, alkoholos májbetegség, autoimmun májbetegség, Wilson-kór, haemochromatosis [3]. Cirrhoticus betegek körében kialakult DM elsősorban nem a microangiopathiás szövödményekben, hanem a májműködés dekompenzációjának felgyorsításában rejlik [4]. Másrészt, a cukorbetegség májkárosító hatása is bizonyított. A nem alkoholos zsírmájbetegségből (NAFLD) nem alkoholos steatohepatitis (NASH), végül végstádiumú májcirrhosis alakulhat ki [5].

A transzplantáció után kialakuló cukorbetegség (de novo DM) növeli a szövödmények (cardiovascularis, veseelégtelenség, infekciók, sebgyógyulás) gyakoriságát

és súlyosságát [6]. A májátültetés után kialakuló de novo DM (dDM) incidenciája átlagosan 15% [7]. A dDM ismert kockázati tényezői: kortikoszteroidok [8], recipiensek idős életkora, pozitív családi anamnézis, az elhízás, a transzplantáció előtt fennálló IFG, a calcineurininhibitorok (cyclosporin, tacrolimus) alkalmazása és a hepatitis C-vírus [9]. A HCV és a dDM közötti összefüggés szorosnak látszik, a pontos patomechanizmus még tisztázatlan [10, 11].

A jelen tanulmány a hazánkban májátültetésre került betegek körében vizsgálja a májtranszplantációt követő dDM előfordulásának gyakoriságát, az ismert rizikófaktorok szerepét, különös tekintettel a hepatitis C-vírusra. Vizsgálja továbbá a preoperatív (preOLT) és posztoperatív időszakban fennálló kóros szénhidrátanyagcsere következményeit a májátültetés kimenetele szempontjából.

### Betegek és módszer

1995 és 2009 között a Transzplantációs és Sebészeti Klinikán májátültetett betegek adatait ( $N = 310$ ) elemeztük retrospektív módszerrel. A donorok és a recipiensek általános demográfiai és klinikai adatait, valamint a májátültetés indikációit illetően utalunk korábbi közléseinkre [12, 13, 14].

### Csoportosítás

A betegeket négy csoportra osztottuk a kóros szénhidrát-anyagcsere jelenléte, típusa és a májátültetéshez viszonyított megjelenési ideje alapján. A *de novo DM csoportba* (dDM) kerültek azok a betegek, akiknél a májátültetést követően de novo diabetes kialakult ki. Azok a betegek, akik már a májátültetés előtt cukorbetegségben szenvedtek, kerültek a *preOLT DM-csoportba*. Azok a betegek, akiknél a májátültetés után antidiabetikus kezelést nem igénylő, emelkedett éhomi vércukorértékeket (IFG) észleltünk, alkották az *IFG-csoportot*. A *TDM-csoportba* azok a betegek kerültek, akiknél a májátültetést követően spontán megszűnő, de átmenetileg kezelést igénylő szénhidrátanyagcserezavar jelentkezett, amely nem merítette ki a de novo diabetes definícióját. Végül a *kontrollcsoportba* soroltuk azokat a betegeket, akiknél sem a műtétet megelőzően,

sem azt követően nem jelentkezett szénhidrátanyagcsere-zavar.

A csoportok összehasonlítása során a következő *paramétereket* vizsgáltuk. *Donoradatok:* életkor, nem, BMI, agyhalál oka, a donor marginális státusát meghatározó kritériumok [15]. *Recipiensadatok:* életkor, testtömegindex, MELD score, műtéti indikáció, cirrhosis szövődményei (encephalopathia, nyelőcsővarixvérzés, HRS), kardiális anamnézis. *Graftparaméterek:* CIT, WIT, perfúziós oldat típusa (UW vagy HTK). *Perioperatív körülmények:* intra- és perioperatív vérkészítmény (VVT, FFP), humán albumin (5%, illetve 20%) -szükséglet, Cell-Saverrel visszakeringtetett vér mennyisége, intraoperatív diuresis, összes perioperatív VVT-szükséglet, intenzív osztályon történő kezelés hossza, gépi lélegeztetés ideje. *Posztoperatív adatok:* beteg- és grafttúlélés, PNF, IPF, szövődmények: vascularis, epeúti, infekciók, akut rejkció, veseelégtelenség, HCV-kiújulás ideje, PCR-értékek, Ishak–Knodell-score, fibrosisscore, immunszuppresszió: cyclosporin A (CyA, Neoral) vagy tacrolimus (FK-506, Prograf) használata, mycophenolat-mofetil (MMF), szteroid-bolusterápia, ATG/OKT3 indukciós terápia, laborértékek (vércukorértékek, szérumbilirubin, ALP, GOT, GPT,  $\gamma$ -GT, kreatinin).

### Definíciók

*De novo diabetes mellitus („new-onset diabetes mellitus”):* Nemzetközileg elfogadott, ismételt 6,8 mmol/l feletti, vénás vérből meghatározott éhomi vércukorérték a posztoperatív 3. hónap után, és/vagy antidiabetikus kezelés, amely a transzplantációt követő 3. hónapot követően is fennállt [16, 17].

*Tranziens poszttranszplantációs diabetes mellitus (T-DM):* Legalább két összefüggő periódusban alkalmazott antidiabetikus kezelés a májátültetés utáni 3. hónapon belül, ezután a diabetes megszűnik. A vizsgálati periódusokat *Khalili és mtsai* [7] által javasolt utánkövetési időszakok alapján határoztuk meg, amelyek a következők (a májátültetés időpontjától kezdve): 0–2. hét, 2–6. hét, 6. héttől a 4. hónapig.

*Emelkedett éhomi vércukor (IFG):* A májátültetést követő harmadik hónapban mért vénás vércukorérték meghaladta a 6,0 mmol/l értéket, de nem haladta meg a 6,8 mmol/l koncentrációt.

### Statisztikai feldolgozás

A statisztikai elemzésnél a folytonos adatokat átlagérték  $\pm$  standard deviáció, a kategorikus változókat abszolút érték  $\pm$  százalék formátumban adtuk meg. Egyvariációs összehasonlítások esetén a folytonos adatokat a populáció homogenitásának vizsgálata után (Levenestest) kétmintás t-próbával, illetve Mann–Whitney-féle U-tesztel, a kategorikus adatokat  $\chi^2$ -próbával, illetve Kaplan–Meier-analízissel elemeztük. A túlélést Kaplan–

Meier-metodikával vizsgáltuk. Az eredményeket valamennyi statisztikai próbánál akkor tekintettük szignifikánsnak, ha  $p < 0,05$  volt.

### Eredmények

A vizsgált időszak alatt 310 májátültetés történt. Hatvan beteg került a preOLT DM-csoportba (19%), 24 beteg az IFG-csoportba (7,7%), 20 betegnél T-DM (6,4%), 63 betegnél pedig de novo DM (20,3%) alakult ki a májátültetés után. Összességében, a betegek több mint felénél (N = 143, 46%) nem állt fenn sem a műtétet megelőzően, sem azt követően szénhidrátanyagcsere-zavar, ők alkották a kontrollcsoportot az összehasonlítás során.

### De novo diabetes mellitus (dDM)

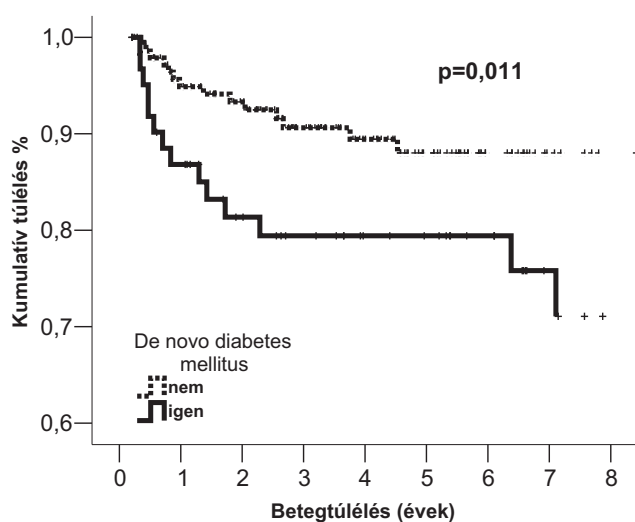
Az 1. táblázat a releváns különbségeket tartalmazza donor és recipiens preoperatív adatok tekintetében a dDM- és a kontrollcsoport között. Elhízott, férfi donorból származó graft esetén gyakrabban alakult ki postOLT dDM. Átlagosan majdnem 10 évvel voltak idősebbek azok a recipiensek, akiknél később de novo DM alakult ki. Ezen recipiensek között az elhízottabbak és a férfiak aránya magasabb volt a kontrollcsoporthoz viszonyítva. A dDM-csoportban a műtéti indikációk kétharmadát HCV talaján kialakult májcirrhosis alkotta, a cholestaticus májbetegségek (PBC, PSC) pedig lényegesen ritkábbak voltak, mint a kontrollcsoportban (1. táblázat).

A de novo DM-csoportban a betegek kumulatív túlélése szignifikánsan rosszabb volt, mint a kontrollcsoportban. Az 1, 3, 5 és 8 éves beteg túlélés a kontrollcsoportban 95%, 91%, 88% és 88%, a dDM-csoportban a megfelelő értékek 87%, 79%, 79% és 64% (1. ábra,  $p = 0,011$ ). A grattúlélés esetén nem volt szignifikáns a különbség, a kontrollcsoportban a kumulatív grafttúlélés közelít a dDM-csoportéhoz. A kontrollcsoportban az 1, 3, 5 és 8 éves kumulatív grafttúlélés 92%, 87%, 86% és 79%. A dDM-csoportban a megfelelő értékek 87%, 79%, 79% és 65% (2. ábra).

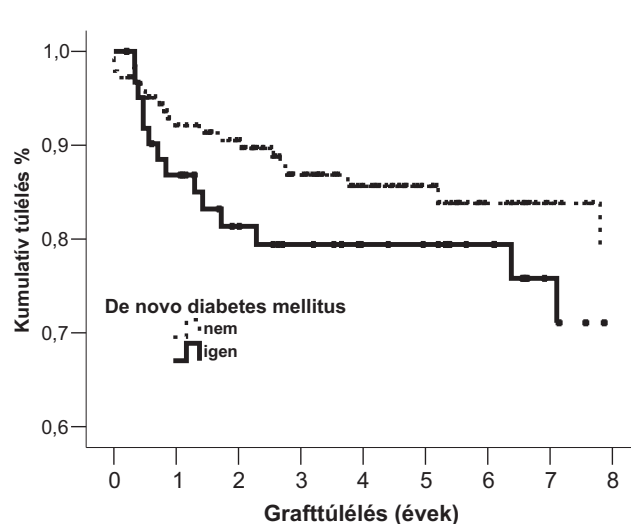
A HCV-kiújulást jelző paraméterekben tapasztalt különbségeket a 2. a) és b) táblázatokban foglaltuk össze. A posztoperatív szénhidrát-anyagcsere alapján létrehozott csoportok (dDM és kontroll) összehasonlítása során azt tapasztaltuk, hogy a dDM-csoportban a korai, 4–6. hónap előtt észlelt HCV-rekurrencia szignifikánsan gyakoribb volt, mint a kontrollcsoportban [2. a) táblázat]. A HCV és a dDM közötti feltételezett ok-okozati viszony miatt azonban ennél lényegesebb összefüggés, hogy amennyiben a HCV-pozitív betegeket a víruskiújulás korai (6 hónapon belüli) vagy késői (6 hónapon túli) megjelenése alapján vizsgáltuk, kiderült, hogy korai rekurrencia mellett a betegek többségében egyúttal de novo diabetes is kialakult [2. b) táblázat]. Összehasonlítottuk a korai és a késői HCV-kiújulást.

1. táblázat | Donor-, recipiensadatok, műtéti indikáció a de novo DM- és a kontrollcsoportban

|   | De novo<br>N = 63 (%) | Kontroll<br>N = 143 (%) | p      |
|---|-----------------------|-------------------------|--------|
| Donoréletkor (évek)                           | 38,8±11,2             | 36,1±14                 | NS     |
| Donor-testtömegindex (kg/m <sup>2</sup> )     | 24±3                  | 22,4±3,6                | 0,003  |
| Donor neme férfi                              | 37 (58%)              | 47 (33,3%)              | 0,002  |
| Donor-GOT (U/l)                               | 37,5±29,6             | 28±23                   | 0,034  |
| Marginális donor                              | 10 (16%)              | 20 (14%)                | NS     |
| Recipiens-életkor (évek)                      | 47,6±7,2              | 38,3±14,6               | <0,001 |
| Recipiens-testtömegindex (kg/m <sup>2</sup> ) | 26,7±3,8              | 23,3±5,6                | <0,001 |
| Recipiens neme férfi                          | 38 (60%)              | 63 (44%)                | 0,031  |
| Műtéti indikáció                              |                       |                         |        |
| HCV   | 42 (66%)              | 33 (23%)                | <0,001 |
| ALD   | 10 (16%)              | 14 (10%)                | NS     |
| Cholestaticus májbetegség (PBC, PSC)          | 4 (6%)                | 44 (31%)                | <0,001 |



1. ábra | Kumulatív betegtúlélés a de novo DM- és a kontrollcsoportban



2. ábra | Kumulatív grafttúlélés a de novo DM- és a kontrollcsoportban

lás alapján csoportosított HCV-s betegek posztoperatív éhomi szérumglükóz-átlagértékeit (3. ábra). Fél éven belül észlelt kiújulás esetén magasabb vércukorértékeket mértünk a posztoperatív 2. és 4. hónap között, és a 3. hónapban mért átlagérték meghaladta a 8 mmol/l-t. Magasabb HCV-PCR-értékeket mértünk a de novo DM-csoportban, különösen a posztoperatív 2. és 3. hónap között (4. ábra). Több betegnél következett be tízszeres vírus-titer-emelkedés a posztoperatív első hat hónapban a preoperatív értékhez viszonyítva a dDM-csoportban [2. a táblázat] (p = 0,028). Magasabb volt a Knodell-score a rekurrencia felfedezések a dDM-csoportban [2. a táblázat] (a különbség nem szignifikáns). Hasonlóan magasabb volt a fibrosisscore a rekurrencia igazolásakor ebben a csoportban (5. ábra). Az egyéves antivirális kezelést követően vett májbiopsziák értékelése során a fibrosisscore-t illetően kétszere- res átlagérték-különbséget tapasztaltunk a kontroll-

csoporttal összehasonlítva (dDM vs. kontroll: 2,05±1,53 vs. 1,00±1,08, p = 0,039).

A dDM-betegek 75%-át kezelték inzulinnal, 20%-át orális antidiabetikummal, 5%-ban nem részesültek gyógyszeres antidiabetikus kezelésben.

Nem találtunk szignifikáns különbséget a két csoport összehasonlítása során a következőkben. *Donor-adatok és graftparaméterek:* életkor, agyhalál oka, a donor marginális státusát meghatározó kritériumok, CIT és WIT, perfúziós oldat típusa (UW vagy HTK). *Recipiensadatok:* MELD-score, cirrhosis szövődmenyeinek gyakorisága (encephalopathia, varixvérzés, HRS), kardiális érintettség (hypertonia, ISZB, cardiomyopathia, vitium) az anamnézisben. *Perioperatív körülmények:* antibiotikus profilaxis, intra- és perioperatív vérkészítmény (VVT, FFP), humánalbumin-szükséglet, Cell-Saverrel visszakeringetett vér mennyisége, intraoperatív diuresis, összes perioperatív VVT-szükséglet,

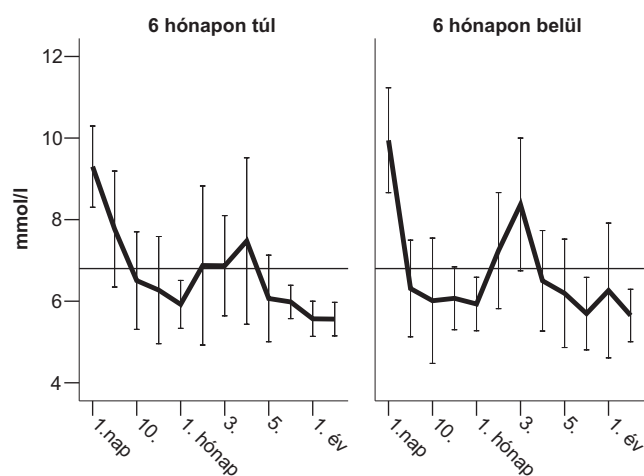
2. a) táblázat | Hepatitis C-vírus kiújulása, Knodell-score májátültetés után a de novo DM- és a kontrollcsoportban

|  | De novo DM<br>N = 63 (%) | Kontroll<br>N = 143 (%) | p     |
|--|--------------------------|-------------------------|-------|
| HCV-rekurrencia 4 hónapon belül                  | 14 (22%)                 | 5 (3%)                  | 0,026 |
| HCV-rekurrencia 5 hónapon belül                  | 25 (39%)                 | 19 (13%)                | 0,017 |
| HCV-rekurrencia 6 hónapon belül                  | 30 (48%)                 | 33 (23%)                | 0,029 |
| HCV-rekurrencia 12 hónapon belül                 | 43 (68%)                 | 84 (58%)                | NS    |
| Víruster 1-6. hónapban >7,78×10 <sup>6</sup> /ml | 25 (40%)                 | 52 (36%)                | NS    |
| PostOLT-titer >10-szeres emelkedés               | 33 (53%)                 | 29 (20%)                | 0,028 |
| Knodell-score maximum 1-6. hónapban              | 4,00±3                   | 2,94±2                  | NS    |
| Knodell-score 12. hónap                          | 3,08±2,8                 | 3,69±4,1                | NS    |
| Knodell score 24. hónap                          | 2,44±2                   | 1,6±2                   | NS    |

2. b) táblázat | De novo diabetes mellitus előfordulása korai vagy késői HCV-rekurrencia esetén

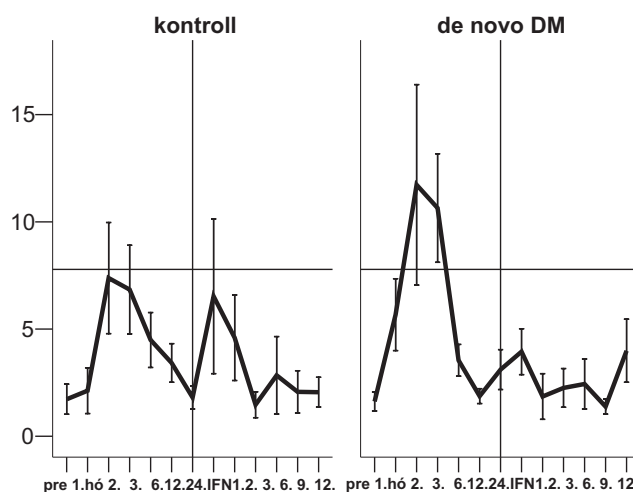
|            | 6 hónapon belül<br>*N = 27 beteg | 6 hónapon túl<br>*N = 44 beteg | p    |
|------------|----------------------------------|--------------------------------|------|
| De novo DM | 20 (74%)                         | 21 (48%)                       | 0,03 |
| Kontroll   | 7 (26%)                          | 23 (52%)                       |      |

\*A korai és késői víruskiújulás tekintetében csak azoknál a betegeknél lehetett nyilatkozni, akik elérték, illetve már túlhaladták a 6 hónapos határt, illetve akiknél egyértelmű szövettani diagnózis történt ennek megállapítására. Az oszlopfejlécekben a 2. a) táblázathoz képest észlelt eltérések (alacsonyabb betegszám) ebből adódnak.



3. ábra | Posztoperatív szérumszénhidrátszintek korai vagy késői HCV-rekurrencia esetén

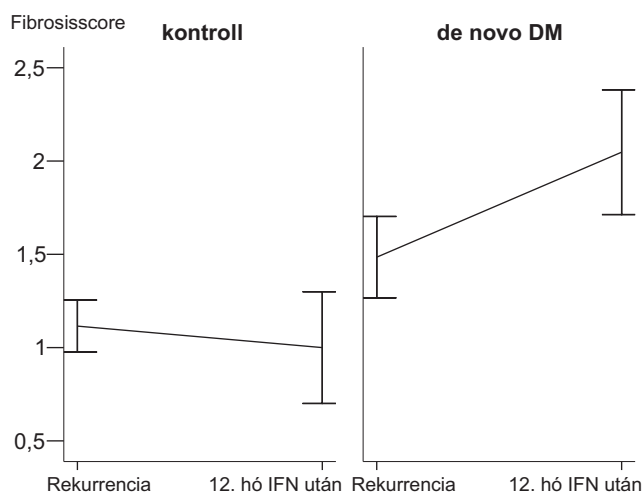
intraoperatív komplikáció, a beteg intenzív kezelésének ideje (napokban), gépi lélegeztetés ideje. *Posztoperatív adatok:* PNF, IPF, szövődmények: vérzés, vascularis, epeúti szövődmény, infekció, szepszis, akut rejkció (40% vs. 29%), veseelégtelenség, bázis-immunszuppresszió, azaz cyclosporin A vagy tacrolimus használata (70% vs. 65%, NS), mycophenolat-mofetil (MMF), szteroid-bolusterápia (33% vs. 25%), ATG/OKT3 indukciós terápia, hagyományos májfunkciós labor tesztek (szérumszénhidrátszint, GOT, GPT, GGT, bilirubin, ALP, protrombin) átlagértékei a májátültetés után.



4. ábra | Posztoperatív HCV-PCR (10<sup>6</sup> /ml) titer a de novo DM- és kontrollcsoportban, és az antivirális kezelést követő hónapokban

*PreOLT DM-, TDM-, IFG-csoport*

Tekintettel a klinikai jelentőségére (élethosszig fennálló diabetes mellitus), a de novo diabetesesek csoportjának önálló vizsgálatát tekintettük elsődlegesnek, és ennek eredményeit emeljük ki a dolgozatban. Emiatt az átmeneti (TDM) vagy enyhe fokú (IFG), és a májátültetést megelőzően már fennálló (preOLT DM) szénhidrátanyagcsere-zavarban szenvedő betegeket a korábbi összehasonlításból kizártuk. A három csoportot külön-külön is összehasonlítottuk a kontrollcsoporttal.



5. ábra | Fibrosis score májátültetés után a de novo DM- és a kontrollcsoportban

Néhány lényeges különbséget az alábbiakban foglalunk össze.

A preOLT DM-csoportba tartozó betegek legnagyobb része alkoholos eredetű, illetve HCV talaján kialakult májcirrhosis (42%, illetve 38%) miatt került transzplantációra (a kontrollcsoportban a megfelelő értékek 10%, illetve 23%,  $p = 0,001$ ). Ezek a betegek szignifikánsan idősebbek ( $51 \pm 6,6$  év vs.  $38,3 \pm 14,5$  év,  $p < 0,001$ ), elhízottabbak (BMI  $28 \pm 4,3$  vs.  $23,3 \pm 5,6$  kg/m<sup>2</sup>,  $p < 0,001$ ) voltak a kontrollcsoportéhoz képest, és 73%-ban férfiak (kontroll 44%,  $p = 0,001$ ). Gyakrabban dokumentáltak körükben cardiovascularis megbetegedést (38% vs. 16%,  $p = 0,002$ ) és HRS-t (25,4% vs. 9,8%,  $p = 0,013$ ). A preOLT DM-ben szenvedő betegek kumulatív túlélése rosszabb volt a kontrollcsoporttal összehasonlítva (1, 3, 5, 8 éves túlélés a preOLT DM-csoportban 91%, 86%, 75%, 65%, a kontrollcsoportban 95%, 91%, 88%, 88%,  $p = 0,017$ ).

Azok a betegek, akiknél a májátültetés után IFG alakult ki, jóval idősebbek ( $51 \pm 11$  vs.  $38 \pm 15$  év,  $p < 0,001$ ), elhízottabbak (BMI  $27,2 \pm 3,7$  vs.  $23,6 \pm 5,6$  kg/m<sup>2</sup>,  $p = 0,002$ ) voltak, túlnyomórészt szintén férfiak (67% vs. 44%,  $p = 0,038$ ). Gyakrabban kaptak férfi donorból származó májgraftot (76% vs. 33%,  $p < 0,001$ ). Az IFG-s betegek 96%-át transzplantálták parenchymás májbetegség miatt, míg a kontrollcsoportban a betegek 53%-át ( $p = 0,009$ ). HCV-rekurrenciát jelző paraméterekben a 4. hónapig bekövetkezett kiújulás gyakrabban igazolódott az IFG-csoportban ( $p = 0,04$ ).

A kontrollokhoz képest a TDM-csoport betegei lényegesen hosszabb időt töltöttek májátültetést követően az intenzív osztályon (28 vs. 8 nap,  $p = 0,024$ ), hosszabb ideig szorultak gépi lélegeztetésre (11 vs. 1 nap,  $p = 0,031$ ). Májátültetést követően magasabb szérum kreatinin-, GOT-, GPT-értékeket találtunk ebben a csoportban. Körükben szignifikánsan gyakrabban lépett fel a műtét után szepszis (20% vs. 5%,  $p = 0,013$ ), vascularis komplikáció (35% vs. 13,5%,  $p =$

0,015), veselégtelenség (40% vs. 17%,  $p = 0,018$ ), gyakoribb volt az intraoperatív szövődmény (30% vs. 15%), posztoperatív infekció (40% vs. 23%), vérzés (40% vs. 30%), epeúti szövődmény (30% vs. 20%), PNF (10% vs. 2.8%), IPF (30% vs. 21%) (utóbbiak nem szignifikáns különbségek).

## Megbeszélés

### PreOLT DM, IFG, TDM

A cukorbetegség körülbelül 20%-ban fordul elő májcirrhosis mellett [10, 18]. Gyakoribb HCV-hepatitisben és alkoholos eredetű cirrhosisban, és rontja a betegek túlélését [18, 19]. A hazai eredmények ugyanezeket a megfigyeléseket támasztják alá. A preOLT cukorbetegség a vizsgált betegek 19%-ánál fordult elő. PreOLT DM-ben szenvedő betegek 41%-át alkoholos, illetve 38%-át HCV-cirrhosis miatt transzplantálták. Glükóz-intolerancia gyakran igazolható krónikus májbetegéknél, a májbetegség etiológiájától függetlenül is [20]. Cirrhosishoz társult IGT-re az IR és a hyperinsulinaemia, míg DM-re a csökkent inzulinszekréció jellemző [19]. Saját anyagunkban a preOLT diabeteses betegek idősebbek, elhízottabbak, több közöttük a férfi. *Uwe Tietge és mtsai* cirrhoticus betegek körében szignifikánsan magasabb széruminzulín-, C-peptid-szinteket mértek kontrollegyenekkel és májátültetésen át esett betegekkel összehasonlítva. Eredményeik alapján az izomszövetben az inzulinfüggő glükóztranszport jelentősen csökken cirrhoticus betegek körében [19].

Jóval idősebbek, elhízottabbak azok a betegek is, akiknél a májátültetést követően de novo IFG alakult ki. Saját anyagunkban a májátültetett betegek 8%-ánál alakult ki IFG. *Saliba és mtsai* tanulmányában a de novo IFG-s betegek aránya 12,4% volt [6]. Kiemelendő, hogy csaknem minden IFG-s beteg parenchymás májbetegség miatt került transzplantációra (96%).

A TDM-csoport esetén a szénhidrát-anyagcsere átmeneti felborulása nem oka, hanem következménye volt a májátültetéssel összefüggő súlyosabb megterhelésnek. Ez magyarázza, hogy ebben a csoportban a halálozás és szövődmények aránya súlyos volt. Ezek az – egyébként rosszabb állapotú – betegek lényegesen hosszabb ideig szorultak intenzív osztályos kezelésre, gyengébben indult a májfunkció, több posztoperatív szövődmény lépett fel ebben a csoportban. A diabetes mint az általános, SIRS, MOF talaján fellépő metabolikus zavar részjelensége lépett fel. Ebben a csoportban a vércukorszintek a posztoperatív 3. hónapra normalizálódtak az antidiabetikus kezelés felfüggesztése mellett. *Khalili és mtsai* a de novo DM-et tranzienst és perzisztens csoportra osztották [7]. Saját tanulmányunkban, az előbb részleteztettek miatt, a tranzienst természetű szénhidrátanyagcsere-zavart nem tekintjük de novo cukorbetegségnek, mert az a valós, króni-

kusan észlelt dDM-eredményeket hibásan befolyásolta volna.

### *De novo DM*

A szervátültetést követően megjelenő de novo diabetes mellitus növeli a cardiovascularis morbiditást és mortalitást, és csökkent graftfunkcióval, rosszabb beteg- és grafttúléléssel jár [21]. Vesetranszplantációt követően 6–19%-ban [22], szívatültetést követően 8–14%-ban [23] alakul ki. A májátültetést követő dDM incidenciája a különböző diagnosztikus kritériumok, utánkövetési időszakok, a vércukorszintek precíz mérésének hiánya miatt a különböző tanulmányokban nagy variabilitást mutat [21]. A legtöbb közlemény szerint dDM a májátültetett betegek 9–38%-ában alakul ki [7, 24]. Eredményeink alapján hazánkban minden ötödik májátültetett beteget érinti (20%). A tanulmányok a dDM-et elhúzódó hyperglykaemiával, antidiabetikus kezelés megindításával vagy mindkettővel definiálják [7, 16, 17, 18]. Saját adatok feldolgozása során ez utóbbi, kettős definíciót alkalmaztuk. A de novo diabetes diagnózisát a WHO OGTT elvégzéséhez köti [17, 18]. A májátültetett betegek rutin utánkövetésének nem része a betegek orális glükózterhelése. Más tanulmányokhoz hasonlóan, a hazai adatok retrospektív feldolgozása miatt OGTT elvégzése nem történt, prospektív vizsgálat indítását tervezzük.

A de novo DM ismert kockázati tényezői a recipiens idős életkora, férfi nem, pozitív családi anamnézis, elhízás, HCV, ALD-cirrhosis, immunszuppresszió (tacrolimus, szteroid) [18].

Saját eredményeink alapján elhízott, férfi donorból származó graft beültetésekor gyakrabban alakult ki dDM. Az úgynevezett marginális (például idős, elhízott, hypernatraemiás donorból származó) graftok elfogadása hatékony módja a szervhiány csökkentésének [15]. Magas kockázatú donációk bizonyos esetekben kerülendők (rossz általános állapotú vagy HCV-pozitív recipiens számára marginális donormáj beültetése). Kérdés, hogy a dDM kialakulásában van-e szerepe a marginális donoroknak? Hazai anyagban a marginális donorok előfordulása nem különbözött a dDM- és a kontrollcsoportban. *Mirabella és mtsai* vizsgálata szerint steatotikus graft beültetése növeli a de novo DM kialakulásának kockázatát [25]. Ismert, hogy idős donorból származó máj korai HCV-rekurrenciához, rosszabb műtéti kimenetelhez vezet [26]. Saját anyagunkban a dDM- és a kontrollcsoportban nem különbözött szignifikánsan a donorok átlagéletkora. A recipiens átlagéletkora ugyanakkor jelentősen eltért. Más tanulmányhoz hasonlóan idősebb életkorban gyakrabban alakult ki dDM [11], bár ez nem minden tanulmány szerint egyértelmű [7]. Az immunszuppresszív gyógyszerek közül a kalcineurininhibitorok nagyobb kockázatot jelentenek dDM kialakulására, mint a szteroid [6]. Ezen belül irodalmi adatok alapján a tacrolimus

mellett ötször gyakrabban lép fel dDM, mint CyA-val kezelt betegek körében [27, 28]. Mind a CyA, mind a Prograf gátolja az inzulin-szignáltranszdukciót, az inzulinszenzitív gének transzkripcióját [28]. Nem csak a lymphocytákban gátolják a kalcineurinfoszforiláz enzimet, ugyanez a mechanizmus a pancreas  $\beta$ -sejtjeiben csökkenti az inzulinszekréciót [29]. A két gyógyszer ugyanakkor különböző intracelluláris fehérjékhez kötődik, és más a farmakokinetikájuk is. A diabetogen hatásban tapasztalható különbségek talán a kalcineurinfoszforiláz-gátlásban betöltött különböző potenciáljukkal magyarázható [29]. *Delgado-Borrego és munkatársaihoz* hasonlóan [30] a saját adatok feldolgozása során mi sem találtunk különbséget az egyes kalcineurininhibitorok dDM-kiváltó hatása között, és a szteroidbolusterápia kiemelkedő diabetogén szerepe sem igazolódott. Természetesen az irodalom nem egységes, egyes tanulmányok szerint gyakrabban alakul ki dDM azok között a betegek között, akik akut rejekció miatt szteroid-boluskezelésben részesülnek [7], megint mások ezt nem támasztják alá [3, 11, 30].

A dDM kialakulásának a postOLT első hat hónapban a legnagyobb a kockázata [28]. *Thuluvath és mtsai* vizsgálata alapján a dDM 84%-ban a postOLT harmadik hónapon belül, 14%-ban a harmadik és hatodik hónap között alakul ki [20]. A dDM felosztása, csoportosítása sem egységes. Kérdés, hogy amíg a patomechanizmus nem tisztázott, érdemes-e IDDM vagy NIDDM dDM-ről beszélnünk. *Marchetti és mtsai* szerint a de novo IDDM az OLT után hirtelen kezdődik, a beteg azonnal inzulinra szorul, míg a de novo NIDDM alattomosan kezdődik, és összefügg a metabolikus szindróma jelenlétével [18]. Lehetséges, hogy az első eset inkább a HCV-reaktivációval, míg utóbbi inkább a tartós immunszuppresszióval (szteroid, kalcineurininhibitor) van összefüggésben. Igaz, a HCV az NIDDM-mel, metabolikus szindrómával, NAFLD-vel is összefügg. *Yun Ma és mtsai* a transzplantációt követő 1 év után ajánlja a DM felosztását nem inzulinigényes (orális antidiabetikum vagy diéta) és inzulinigényes DM-re [28]. A dDM-et vizsgáló tanulmányok közül *Khalili és mtsai* megkülönböztetik a postOLT kialakuló tranziens és perzisztens DM-et. Eredményeikből kiderül, hogy a HCV prediktív a perzisztens DM-re, a tranziens DM-re nem [7]. Saját eredményeink alapján a dDM kialakulása esetén rosszabb a betegek túlélése, és kedvezőtlenebb a HCV alapbetegség lefolyása, általános és súlyos posztoperatív szövődmények (csökkent graftfunkció, vérzés, infekció, szepszis, veseelégtelenség) viszont nem lépnek fel gyakrabban. Ezt több tanulmány alátámasztja [11, 31]. Mások szerint dDM esetén gyakrabban alakul ki fertőzőes szövődmény [7, 32].

### *Hepatitis C-vírus és de novo DM*

A HCV-fertőzés és a dDM kialakulása közötti összefüggés bizonyított [3, 11, 20, 24, 28]. A HCV-pozitívi-

tás több mint tízszeres kockázatot jelent a dDM kialakulására [28, 30]. Májátültetés után a HCV-s betegek 42%-ában, míg nem HCV-s betegek 19%-ában lép fel diabetes mellitus [6]. *Khalili és mtsai* a de novo diabetezt a HCV-fertőzés extrahepaticus manifesztációjaként említik [7]. A hazai adatok feldolgozása során mi is jelentős különbséget tapasztaltunk: a HCV-pozitív betegek 66%-ában, HCV-negatív betegek 23%-ában alakult ki dDM. Az összefüggés egyértelmű, a pontos patomechanizmus még nem tisztázott. Egyes tanulmányok HCV-fertőzés és az NIDDM közötti összefüggést tartják szorosnak [3, 7, 28]. Ezt alátámasztja, hogy a HCV-cirrrosisban szenvedő betegek kövérébbek, idősebbek és statinterápia mellett ritkábban alakul ki körükben dDM [27]. Úgy tűnik ugyanakkor, hogy a HCV nem csak a hepatocytákat támadja meg, ugyanis kimutatható a pancreasacinusokból és -ductusokból is. A  $\beta$ -sejt-destrukció lehet direkt citotoxicitás [18] vagy az immunválasz következménye is [28]. Ugyanakkor, *Piquer és mtsai* vizsgálataik során nem találtak több szigetsejtellenes antitestet HCV-pozitív betegek körében [33]. HCV-fertőzésben az antivirális kezelésnek is szerepe lehet, miszerint növeli a szigetsejtellenes autoimmun készséget, ezzel negatívan befolyásolja a glükózmétabolizmust (egészségesekben is), és növeli az IDDM kialakulásának kockázatát [28]. *Bigam és mtsai* tanulmányukban az autoimmun mechanizmus ellen szólnak, megállapításuk szerint a szigetsejtellenes antitestekkel rendelkezők többsége egyúttal IFN-kezelésben részesült, ami a levonható következtetések értékét korlátozza [3]. *AIDosary és mtsai* szerint a májátültetést követően kialakuló cukorbetegség az NIDDM-re is, IDDM-re is hasonlít. Utóbbi mellett szól, hogy a HCV-fertőzés gyakran társul más autoimmun kórképekkel, mint Sjögren-szindróma, Hashimoto-thyreoiditis, cryoglobulinaemia [11]. A HCV inzulinrezisztenciát (IR) okozó hatása egyértelműnek látszik [30, 34]. A májátültetés után kialakuló IR növeli a cardiovascularis morbiditást, és NIDDM kialakulásához vezet [35]. *Delgado-Borrego és mtsai* vizsgálataikban 77%-kal magasabb HOMA-IR-t mértek HCV-pozitív betegek körében 1 évvel a májátültetés után (függetlenül a BMI-től). Tanulmányukban összefüggést találtak továbbá az IR mértéke és a viraemia között, a magasabb HCV-PCR-érték szignifikánsan magasabb HOMA-IR-rel járt együtt [30]. *Khalili és munkacsoportja* által végzett vizsgálatok és közlemény a vírus titer és a dDM szoros kapcsolatát nem támasztják alá [7].

Kérdés, hogy az IR oka vagy következménye a steatosis, fibrosis kialakulásának HCV-fertőzésben [36]? *Hui és mtsai* szerint HOMA-IR más tényezőktől függetlenül kapcsolódik a vírus mediálta portalis gyulladásához és súlyosabb fibrosisprogresszióhoz [37]. A szerző egy másik tanulmányban az inzulinérzékenység és a szérumszén, HAI és a fibrosis előrehaladottságának mértéke közötti összefüggésről számol be nem diabeteses HCV-s betegekben [38]. Májátültetés

után a HCV-rekurrencia általános [39]. Saját eredményeink alapján azok között a betegek között, akiknél a HCV korai kiújulását észleltük, és magasabb volt a posztoperatív első hat hónapban mért vírus titer átlaga, gyakrabban alakult ki de novo diabetes mellitus is. Korai HCV-kiújulás esetén a posztoperatív 2–4. hónapban magasabb vércukor-átlagértékeket mértünk. A dDM-csoportban a HCV-PCR csúcserképe a posztoperatív 2–3. hónapra tehető. A műtét utáni 3. hónap kiemelt abból a szempontból, hogy ekkor mértük a legmagasabb vércukorértékeket is a dDM-csoportban. A magas vírus titer tehát kapcsolatban állhat a dDM megjelenésével. Ezt megerősíti *Delgado-Borrego és mtsainak* vizsgálata, amelyben összefüggést találtak a viraemia mértéke és az IR között [30]. *Foxton és mtsai* saját eredményeinkhez hasonlóan súlyosabb mértékű fibrosissal járó kiújulás esetén szintén gyakrabban észlelték dDM-et [40]. *Paradis és mtsai* szerint a hyperinsulinaemia a hepaticus stellatasejtékben az FGF-felszabadulás fokozásán keresztül okoz fibrosisprogressziót [41]. HCV-fertőzésben a steatosis mind virális (főleg 3a genotípus), mind metabolikus tényezők elősegítik. IR miatt FFA-túláramlás jön létre a máj felé. A mechanizmus az NAFLD kialakulásához hasonló, részben azonban attól független (például sovány HCV-sek körében is létrejön) [30]. A steatosis és az IR csökkentik az IFN-kezelésre adott válaszkészséget [42]. Munkánk során a dDM-csoportban magasabb volt a fibrosis score az antivirális kezelés indítása után 1 évvel vett májbiopsziák szövettani elemzése során. Megfigyelésünk nem azt jelenti, hogy a dDM a HCV rekurrenciáját segíti elő, hanem azt, hogy a fenti mechanizmusokon keresztül maga is a fibrosis irányába hat. HCV-cirrrosisban, steatosisban az adipocytokinek egyensúlyzavarát is kimutatták [43]. Az adiponektin antisteatoticus hatása ismert [44]. A TNF- $\alpha$  fokozza az IR-t, proinflammatorikus szerepet tölt be NAFLD-ben [45]. Csökkent szérumszén, növekedett TNF- $\alpha$  és HOMA-IR mérhető steatoticus HCV-s betegek körében [43]. Kiemelendő, hogy a csökkent adiponektinszint nem függött a visceralis elhízástól, ami megerősíti, hogy HCV-pozitív betegeknek az NAFLD-től eltérően más tényezők is szerepet játszanak a steatosis kialakulásában. *Dharancy és mtsai* kimutatták, hogy a steatosisban szerepet játszó HCV-core protein csökkenti a PPAR- $\alpha$  expressziót, ami az adiponektin fontos célpontja [46]. Ezzel szemben *Cua és mtsai* leptin- és adiponektinszintek esetén nem találtak különbséget, de magasabb HOMA-IR-, TNF- $\alpha$ - és IL-6-szinteket mértek HCV-s betegek körében [34]. Szerintük HCV-cirrrosisban az IR inkább az adipocytokinektől független, vírus mediálta inzulinérzékenység befolyásolásán alapul [34]. Úgy tűnik, a HCV-fertőzés több úton befolyásolja a hepaticus inzulin szignált. *Aytug és mtsai* szerint a HCV csökkenti a hepaticus IRS-1 (inzulinrezisztencia-szubsztrát-1) tirozinszforilációt, ami csökkenti PI3-kináz-szignálhoz és inzulin mediálta Akt-foszforiláció-



hoz vezet [47]. *Kawaguchi és mtsai* összefüggést találtak az emelkedett éhomi inzulinszint és a HCV-core protein között, miszerint a HCV csökkenti az IRS-1- és IRS-2-expressziót [48]. Ezek a vírus indukálta mechanizmusok felelősek lehetnek az IR létrejöttében krónikus HCV-fertőzésben. Témánk aktualitását igazolja, hogy műtéti beavatkozás után közvetlenül mért emelkedett vércukorértékeknek és adekvát inzulinkezelés hiányának a túléléssel és szövődmények kialakulásával való összefüggését *Breuer és mtsai* gyermek-szívsebészeti beavatkozás után egyértelműen bizonyították [49].

## Következtetések

Parenchymás májcirrhosis prediktív mind a májátültetés előtt megjelenő (preOLT DM), mind a de novo DM kialakulására. A parenchymás-cholestaticus májbetegségek közötti különbség olyan mértékű, hogy a két betegségcsoport eltérő patogenezisében joggal kereshetünk megoldást. A tranziens típusú diabetes mellitus, vizsgálatunk alapján, a májátültetés után egyes recipieneknél (számos különböző okból) kialakuló SIRS, MOF, általános, nem specifikus és az alapbetegség megoldása után spontán megszűnő szövődmény. Ezzel szemben a de novo DM a klinikai kórlefolyás szempontjából tartósan problémát jelentő, krónikus szövődményekkel is együtt jár, élethosszig tartó kezelést igénylő külön entitás. Kialakulásának kockázata emelkedett elhízott, férfi donorból származó máj beültetések, idős, elhízott, férfi recipiens esetén, valamint HCV-cirrhosis miatt transzplantált betegek körében. A HCV korai kiújulása és a de novo DM között összefüggés van. Azok között a betegek között, akiknél a HCV korai kiújulását észleltük, magasabb volt a posztoperatív első hat hónapban mért vírustiterok átlaga, és súlyosabb volt a fibrosis az antivirális kezelés ellenére, gyakrabban alakult ki de novo DM (dDM). A dDM előfordulásának csökkentésére az alábbi lehetőségek vannak: a kortikoszteroidok dózisának csökkentése, korai felfüggesztése vagy kortikoszteroid nélküli kezelési stratégiák használata [9]. A Transzplantációs és Sebészeti Klinikán 2003-ban kezdődött meg a májtranszplantáció utáni szteroidkezelés gyors leépítését célzó úgynevezett „szteroid free” immunszuppresszió alkalmazása. A májátültetés után bekövetkező HCV-kiújulásban a molekuláris chaperonok szerepét elemző – korábbi közlésünkben [39] ismertetett – összefüggéseket tervezzük megvizsgálni a de novo diabetes mellitussal kapcsolatban is.

## Irodalom

[1] *Picardi, A., D'Avola, D., Gentilucci, U. V. és mtsai*: Diabetes in chronic liver disease: from old concepts to new evidence. *Diabetes Metab. Res. Rev.*, 2006, 22, 274–283.  
 [2] *Perseghin, G., Mazzaferro, V., Sereni, L. P. és mtsai*: Contribution of reduced insulin sensitivity and secretion to the pathogenesis

of hepatogenous diabetes: Effect of liver transplantation. *Hepatology*, 2000, 31, 694–703.  
 [3] *Bigam, D. L., Pennington, J. J., Carpentier, A. és mtsai*: Hepatitis C-related cirrhosis: A predictor of diabetes after liver transplantation. *Hepatology*, 2000, 32, 87–90.  
 [4] *Garcia-Compean, D., Jaquez-Quintana, J. O., Maldonado-Garza, H.*: Hepatogenous diabetes. Current views of an ancient problem. *Ann. Hepatol.*, 2009, 8, 13–20.  
 [5] *Neuschwander-Tetri, B. A., Caldwell, S. H.*: Nonalcoholic steatohepatitis: Summary of an AASLD single topic conference. *Hepatology*, 2003, 37, 1202–1219.  
 [6] *Saliba, F., Lakehal, M., Pageaux, G. P. és mtsai*: Risk factors for new-onset diabetes mellitus following liver transplantation and impact of hepatitis C infection: an observational multicenter study. *Liver Transpl.*, 2007, 13, 136–144.  
 [7] *Khalili, M., Lim, J. W., Bass, N. és mtsai*: New onset diabetes mellitus after liver transplantation: The critical role of hepatitis C infection. *Liver Transpl.*, 2004, 10, 349–355.  
 [8] *Lladó, L., Xiol, X., Figueras, J. és mtsai*: Immunosuppression without steroids in liver transplantation is safe and reduces infection and metabolic complications: Results from a prospective multicenter randomized study. *Journal of Hepatology*, 2006, 44, 710–716.  
 [9] *Benhamou, P. Y., Penformis, A.*: Natural history, prognosis, and management of transplantation-induced diabetes mellitus. *Diabetes Metab.*, 2002, 28, 166–175.  
 [10] *Moscatiello, S., Manini, R., Marchesini, G.*: Diabetes and liver disease: An ominous association. *Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases*, 2007, 17, 63–70.  
 [11] *AlDosary, A. A., Ramji, A. S., Elliott, T. G. és mtsai*: Post-liver transplantation diabetes mellitus: An association with hepatitis C. *Liver Transpl.*, 2002, 8, 356–361.  
 [12] *Nemes B., Sárvári E., Kóbori L. és mtsai*: A hazai májátültetési program demográfiai, perioperatív és mortalitási adatai. *Orv. Hetil.*, 2005, 146, 1423–1432.  
 [13] *Febérvári L., Görög D., Kóbori L. és mtsai*: Hepatitis B és májtranszplantáció. *Orv. Hetil.*, 2007, 148, 1299–1302.  
 [14] *Nemes B., Zádori G., Hartmann E. és mtsai*: Epeúti szövődmények májtranszplantáció után. *Orv. Hetil.*, 2008, 149, 963–973.  
 [15] *Nemes B., Gelly F., Zádori G. és mtsai*: Marginális donorok szerepe a magyar májátültetési programban. *Orv. Hetil.*, 2009, 150, 2228–2236.  
 [16] *Shah, A., Kendall, G., Demme, R. A. és mtsai*: Home glucometer monitoring markedly improves diagnosis of post renal transplant diabetes mellitus in renal transplant recipients. *Transplantation*, 2005, 80, 775–781.  
 [17] *Gabir, M. M., Hanson, R. L., Dabelea, D. és mtsai*: The 1997 American Diabetes Association and 1999 World Health Organization criteria for hyperglycemia in the diagnosis and prediction of diabetes. *Diabetes Care*, 2000, 23, 1108–1112.  
 [18] *Marchetti, P.*: New-onset diabetes after liver transplantation: From pathogenesis to management. *Liver Transpl.*, 2005, 11, 612–620.  
 [19] *Tietge, U. J., Selberg, O., Kreter, A. és mtsai*: Alterations in glucose metabolism associated with liver cirrhosis persist in the clinically stable long-term course after liver transplantation. *Liver Transpl.*, 2004, 10, 1030–1040.  
 [20] *Thuluvath, P. J.*: Is there a link between hepatitis C virus and new onset of diabetes mellitus after liver transplantation? *Liver Transpl.*, 2007, 13, 5–7.  
 [21] *Davidson, J. A., Wilkinson, A.*: New-onset diabetes after transplantation 2003 international consensus guidelines: an endocrinologist's view. *Diabetes Care*, 2004, 27, 805–812.  
 [22] *Samurani, N. B., Delaney, V., Ding, Z. és mtsai*: Diabetes mellitus after renal transplantation in the cyclosporine era – An analysis of risk factors. *Transplantation*, 1991, 51, 343–347.

- [23] *Ladowski, J. S., Kormos, R. L., Uretsky, B. F. és mtsai:* Posttransplantation diabetes mellitus in heart transplant recipients. *J. Heart Transplant.*, 1989, 8, 181–183.
- [24] *Baid, S., Cosimi, A. B., Farrell, M. L. és mtsai:* Posttransplant diabetes mellitus in liver transplant recipients: risk factors, temporal relationship with hepatitis C virus allograft hepatitis, and impact on mortality. *Transplantation*, 2001, 72, 1066–1072.
- [25] *Mirabella, S., Brunati, A., Ricchiuti, A. és mtsai:* New-onset diabetes after liver transplantation. *Transplantation Proceedings*, 2005, 37, 2636–2637.
- [26] *Nardo, B., Masetti, M., Urbani, L. és mtsai:* Liver transplantation from donors aged 80 years and over: pushing the limit. *Am. J. Transplant.*, 2004, 4, 1139–1147.
- [27] *Levy, G., Grazi, G. L., Sanjuan, F. és mtsai:* 12-month follow-up analysis of a multicenter, randomized, prospective trial in de novo liver transplant recipients (LIS2T) comparing cyclosporine microemulsion (C2 monitoring) and tacrolimus. *Liver Transpl.*, 2006, 12, 1464–1472.
- [28] *Ma, Y., Yan, W. W.:* Chronic hepatitis C virus infection and post-transplantation diabetes mellitus. *World J. Gastroenterol.*, 2005, 11, 6085–6089.
- [29] *McAlister, V. C., Haddad, E., Renouf, E. és mtsai:* Cyclosporin versus tacrolimus as primary immunosuppressant after liver transplantation: a meta-analysis. *Am. J. Transplant.*, 2006, 6, 1578–1585.
- [30] *Delgado-Borrego, A., Liu, Y. S., Jordan, S. H. és mtsai:* Prospective study of liver transplant recipients with HCV infection: evidence for a causal relationship between HCV and insulin resistance. *Liver Transpl.*, 2008, 14, 193–201.
- [31] *Trail, K. C., McCasland, T. M., Larsen, J. L. és mtsai:* Morbidity in patients with posttransplant diabetes mellitus following orthotopic liver transplantation. *Liver Transpl. Surg.*, 1996, 2, 276–283.
- [32] *Wahlstrom, H. E., Cooper, J., Gores, G. és mtsai:* Survival after liver transplantation in diabetics. *Transplant. Proc.*, 1991, 23, 1565–1566.
- [33] *Piquer, S., Hernandez, C., Enriquez, J. és mtsai:* Islet cell and thyroid antibody prevalence in patients with hepatitis C virus infection: effect of treatment with interferon. *J. Lab. Clin. Med.*, 2001, 137, 38–42.
- [34] *Cua, I. H., Hui, J. M., Bandara, P. és mtsai:* Insulin resistance and liver injury in hepatitis C is not associated with virus-specific changes in adipocytokines. *Hepatology*, 2007, 46, 66–73.
- [35] *Bonora, E., Formentini, G., Calcaterra, F. és mtsai:* HOMA-estimated insulin resistance is an independent predictor of cardiovascular disease in type 2 diabetic subjects: prospective data from the Verona Diabetes Complications Study. *Diabetes Care*, 2002, 25, 1135–1141.
- [36] *Fartoux, L., Poujol-Robert, A., Guechot, J. és mtsai:* Insulin resistance is a cause of steatosis and fibrosis progression in chronic hepatitis C. *Gut*, 2005, 54, 1003–1008.
- [37] *Hui, J. M., Sud, A., Farrell, G. C. és mtsai:* Insulin resistance is associated with chronic hepatitis C virus infection and fibrosis progression (corrected). *Gastroenterology* 2003, 125, 1695–1704.
- [38] *Hui, J. M., Kench, J. G., Chitturi, S. és mtsai:* Long-term outcomes of cirrhosis in nonalcoholic steatohepatitis compared with hepatitis C. *Hepatology*, 2003, 38, 420–427.
- [39] *Nemes, B., Doros, A., Holzbauer, Á. és mtsai:* Expression pattern of molecular chaperones after liver transplantation in hepatitis C positive recipients. Relation to serum HCV-RNA titers. *IMAS*, 2009, 1, 35–40.
- [40] *Foxton, M. R., Quaglia, A., Muiesan, P. és mtsai:* The impact of diabetes mellitus on fibrosis progression in patients transplanted for hepatitis C. *American Journal of Transplantation*, 2006, 6, 1922–1929.
- [41] *Paradis, V., Perlemuter, G., Bonvoust, F. és mtsai:* High glucose and hyperinsulinemia stimulate connective tissue growth factor expression: a potential mechanism involved in progression to fibrosis in nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*, 2001, 34, 738–744.
- [42] *Romero-Gomez, M., Del Mar Vitoria, M., Andrade, R. J. és mtsai:* Insulin resistance impairs sustained response rate to peginterferon plus ribavirin in chronic hepatitis C patients. *Gastroenterology*, 2005, 128, 636–641.
- [43] *Durante-Mangoni, E., Zampino, R., Marrone, A. és mtsai:* Hepatic steatosis and insulin resistance are associated with serum imbalance of adiponectin/tumour necrosis factor- $\alpha$  in chronic hepatitis C patients. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2006, 24, 1349–1357.
- [44] *Matsuzawa, Y., Funahashi, T., Kihara, S. és mtsai:* Adiponectin and metabolic syndrome. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2004, 24, 29–33.
- [45] *Kugelmas, M., Hill, D. B., Vivian, B. és mtsai:* Cytokines and NASH: a pilot study of the effects of lifestyle modification and vitamin E. *Hepatology*, 2003, 38, 413–419.
- [46] *Dharancy, S., Malapel, M., Perlemuter, G. és mtsai:* Impaired expression of the peroxisome proliferator-activated receptor  $\alpha$  during hepatitis C virus infection. *Gastroenterology*, 2005, 128, 334–342.
- [47] *Aytug, S., Reich, D., Sapiro, L. E. és mtsai:* Impaired IRS-1/PI3-kinase signaling in patients with HCV: a mechanism for increased prevalence of type 2 diabetes. *Hepatology*, 2003, 38, 1384–1392.
- [48] *Kawaguchi, T., Yoshida, T., Harada, M. és mtsai:* Hepatitis C virus down-regulates insulin receptor substrates 1 and 2 through up-regulation of suppressor of cytokine signaling 3. *Am. J. Pathol.*, 2004, 165, 1499–1508.
- [49] *Breuer, T., Sápi, E., Hartvánszky, I. L. és mtsai:* Impact of blood glucose values in patients with and without insulin treatment following paediatric cardiac surgery. *IMAS*, 2010, 2, 10–16.

(Nemes Balázs dr.,  
Budapest, Baross u. 23., 1082  
e-mail: nemes@trans.sote.hu)