

IMPACTUL BOLII FICATULUI GRAS NONALCOOLIC ÎN TRANSPLANT HEPATIC: ETAPA POSTTRANSPLANT

Peltec Angela – dr. șt. med., conf. univ.,

Secția endoscopie, Echipa de Transplant Hepatic, IMSP Spitalului Clinic Republican

Disciplina de gastroenterologie, Departamentul Medicina Internă,

USMF „Nicolae Testemițanu”

E-mail:apeltec@yahoo.com, mob. 079435493

Rezumat

Boala ficatului gras nonalcoolic (BFGNA) afectează o proporție substanțială din populația generală la nivel mondial. Această prevalență ridicată a BFGNA are consecințe importante în procesul de selecție a donatorilor pentru transplant hepatic și în perioada posttransplant, având în vedere rata mare de recurență a bolii. BFGNA *de novo* poate apărea în alogrefele pacienților transplantați pentru alte cauze a patologiei hepatice. Predictorii pentru recurența post-transplant a BFGNA includ obezitatea, hiperlipidemia și diabetul, precum și utilizarea dozelor mari de steroizi după transplantul hepatic. Polimorfismul PNPLA3, care mediază hidroliza trigliceridelor, este legat de riscul de obezitatea pretransplant al obezității și este, de asemenea, legat de riscul apariției BFGNA post-transplant. Această lucrare analizează implicațiile BFGNA în etapa post-transplant hepatic.

Cuvinte-cheie: boală ficatului gras nonalcoolic, transplant hepatic

Summary. Impact of nonalcoholic fatty liver disease in liver transplantation: posttransplant phase

Nonalcoholic fatty liver disease affects a substantial proportion of the general population worldwide. This high prevalence of nonalcoholic fatty liver disease has important consequences in the donor selection process for liver transplantation, and in the posttransplant period given the high recurrence rate of disease. *De novo* NAFLD can also occur in the allograft of patients transplanted for non-NAFLD liver disease. Predictors for NAFLD post-transplant recurrence include obesity, hyperlipidemia and diabetes as well as steroid dose after liver transplantation. A polymorphism in PNPLA3 that mediates triglyceride hydrolysis is linked to pre-transplant risk of obesity and has also been linked to post transplant NAFLD risk. This paper reviews the implications of NAFLD in post-liver transplantation setting.

Key words: nonalcoholic fatty liver disease, liver transplant

Резюме. Влияние неалкогольной жировой болезни печени на трансплантацию печени: этап после трансплантации

Значительная часть населения в мире страдает неалкогольным стеатозом печени. Высокая распространенность неалкогольного стеатоза печени имеет важные последствия в процессе отбора доноров для трансплантации печени. Неалкогольный стеатоз поражает пересаженную печень реципиентов, которые не страдали этой патологией до пересадки. Факторы влияющие на развитие неалкогольного стеатоза печени после трансплантации включают ожирение, гиперлипидемию и диабет, а также использование высоких доз стероидов после трансплантации печени. Генетический полиморфизм PNPLA3, влияя на гидролиз триглицеридов, связан с риском ожирения перед трансплантацией и риском неалкогольного стеатоза печени после трансплантации. В настоящем обзоре литературы рассматривается влияние неалкогольного стеатоза печени на состояние пациентов после трансплантации.

Ключевые слова: неалкогольный стеатоз печени, трансплантация печени

Introducere. Prevalența bolii ficatului gras non alcoolic (BFGNA) se află în creștere continuă, ce probabil poate fi explicat prin valul de epidemie a obezității și diabetului zaharat tip II (DZT2). Transplantul hepatic (TH) este singura opțiune de tratament pentru pacienții cu afecțiuni hepatice în stadiu terminal. Impactul semnificativ asupra mortalității, amplificat de prevalența tot mai mare a bolii, a dus la faptul că steatohepatita nonalcoolică (SHNA) a devenit a treia din cele mai comune indicații pentru transplant hepatic, cu o tendință de a deveni în timp cea mai frecventă indicație de transplant.

La momentul actual rezultatele transplantului hepatic (TH) în general sunt excelente. Supraviețuirea la 1-, 3-, și 6 luni atinge 94%, 91% și 88 % respectiv.

Cea mai critică perioadă după TH reprezintă primele 6 luni, cu mortalitatea de 49% și 65% de retransplatare înregistrate în acest interval de timp [1]. Obezitatea, DZT2 și patologia cardiovasculară (CV) sunt frecvent asociate cu BFGNA și pot avea un impact negativ asupra rezultatelor pe termen scurt și lung a transplantului hepatic.

Acest articol analizează influența BFGNA asupra transplantului hepatic în perioada posttransplant din prisma impactului asupra rezultatelor transplantului (mortalității posttransplant, morbidității pe termen scurt și lung, supraviețuirii grefei), recurenței BFGNA posttransplant, apariției de novo a BFGNA la etapă după TH și importanța rezistenței la insulină la acest grup de pacienți.

Impactul BFGNA – etapa posttransplant

Rezultatele transplantului pe termen scurt și pe termen lung, rata de supraviețuire. Majoritatea studiilor atât din Europa cât și din SUA sunt de acord că obezitatea morbidă este un predictor independent a mortalității posttransplant. *Nair și colab.* au raportat, că în rândul a 18172 de pacienți transplantați, obezitatea severă ($\text{IMC} > 40 \text{ kg/m}^2$) a fost un predictor independent de deces atât în perioada postoperatorie, cât și la 1, 3 și 5 ani după TH [30]. Impactul negativ al IMC pare să fie chiar mai mare în legătură cu severitatea bolii hepatice sau a comorbidităților asociate. Un IMC înalt ($\geq 40 \text{ kg/m}^2$) combinat cu un scor MELD ≥ 22 a fost asociat cu o creștere a mortalității de 40% după TH [14]. Într-un alt studiu, obezitatea combinată cu DZT2 au fost asociate cu o creștere de patru ori a riscului de infecții postoperatorii precoce, evenimente CV și insuficiență renală acută, sugerând că patologia concomitent metabolică are un impact negativ cumulativ [11].

La pacienții cu obezitatea morbidă crește utilizarea resurselor din programele de transplant hepatic (timp mai îndelungat operativ, necesitatea de transfuzie și durata mai lungă de aflare în unitatea de terapie intensivă și de spitalizare) datorită prevalenței înalte a infecțiilor precoce, care au indus creșterea costurilor (134.000 dolari pentru pacienții ce suferă de obezitate față de 100.000 - pentru pacienții care nu suferă de obezitate) [19,29,30]. Datorită prevalenței ridicate a obezității, pacienții cu SHNA în comparație cu alte etiologii au o creștere de 50% a duratei spitalizării [3].

Rezultatele pe termen lung ale TH la pacienții cu BFGNA au fost raportate în mai multe studii cu un singur centru sau în analiza registrelor naționale. În ciuda dificultăților operative crescute și a unei rate mai mari de complicații postoperatorii, supraviețuirea generală pe termen lung a pacientului și a grefei la 1, 3 și 5 ani pare a fi similară cu cea a pacienților transplantați cu alte indicații în cele mai multe studii [2,3,5,7,9,23,25,27,37,39,48,55] (*tab. 1*). În schimb, la pacienții transplantați pentru SHNA și hepatocarcinom celulei (HCC) supraviețuirea de 5 ani în comparație cu pacienții fără SHNA este mai mică [49]. Acest lucru se poate datora vârstei mai înaintate și stadiilor mai avansate ale HCC la pacienții cu BFGNA. Vârsta mai înaintată, IMC crescut și comorbiditățile metabolice asociate sunt principalii modificatori ai supraviețuirii la pacienții cu BFGNA. *Malik și colab.* raportează că TH la pacienți cu BFGNA, care prezintă $\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$, DZT2, hipertensiunea arterială și vârsta > 60 ani, este asociat cu o mortalitate de 50% la un an după TH [27].

Principalele cauze ale decesului la pacienții cu

BFGNA după TH sunt sepsis și patologia CV [20]. Pe de o parte, datorită factorilor de risc metabolici și căilor patogene comune, pacienții cu BFGNA au o prevalență ridicată a patologiei CV [4] și un risc crescut de mortalitate cauzată de boli CV în comparație cu populația generală [44]. Pe de altă parte, probabilitatea de dezvoltare a patologiei coronariene și morții din cauza CV la 10 ani este mai mare la pacienții cu TH față de populația generală [24,31]. Patologia CV s-a adeverit principala cauză a mortalității, nelegate de grefa hepatică și reprezintă 11% din decesele la un an la recipienți de TH, indiferent de etiologia patologiei cronice hepatice [52]. Prevalența evenimentelor CV în centrul de transplant a Clinicii Mayo la 1, 5 și 8 ani după TH a fost de 10%, 21% și 30% respectiv, 40% dintre acestea fiind legate cu patologia arteriilor coronariene și infarct miocardic [18]. Deoarece factorii de risc metabolic sunt în continuare prezenți și după TH, este de așteptat că pacienții cu BFGNA să rămână cu risc crescut pentru patologia CV după TH. *Van Wagner LB. și colab.* au arătat că, în ciuda mortalității globale similare, pacienții cu BFGNA au mai multe șanse de a dezvolta complicații CV în decurs de un an după TH (26%), chiar și după controlul asupra factorilor tradiționali de risc CV (vârstă, sex, statutul de fumător, DZT2 și patologia CV pretransplant) [48]. Aceste rezultate subliniază necesitatea unei abordări individuale și a unei stratificări a riscului în funcție de etiologia bolii cronice de ficat și a comorbidităților asociate. Ghidurile clinice actuale recomandă efectuarea unor investigații CV suplimentare cu ecocardiografia de stes cu dobutamină și angiografie coronariană la pacienții cu vârsta de peste 50 de ani, cu istoric de fumător cronic, antecedente de istoric medical sau familial de boală cardiacă sau DZT2 [32].

La concluzie, pe baza analizei rezultatelor centrelor unice și bazelor de date din registre mari, prospective, morbiditatea pe termen scurt și mediu, mortalitatea posttransplant și rata de supraviețuire a grefei pare a fi comparabilă la pacienți cu BFGNA și celor supuși TH pentru alte indicații, dar la cei cu BFGNA mai frecvent mortalitatea este cauzată de evenimente CV și sepsis. Aceste date sugerează că este necesar de atras o atenție deosebită la selecția atentă a pacienților cu SHNA pentru TH și de aplicat un management agresiv posttransplant pentru complicații la CV și sepsis [49].

Recurența BFGNA și SHNA posttransplant.

În timp ce transplant de ficat tratează patologia hepatică, sindromul metabolic și comorbiditățile extrahepatice asociate vor persista în mod evident la pacientul transplantat. Prin urmare, pacienții transplantați pentru BFGNA prezintă riscul de a dezvolta recurența acestei patologii după TH, un risc care

Tabelul 1

Rezultatele de lungă durată după transplant hepatic pentru SHNA (adaptat Pais R și colab. (28) și Wang X. și colab. (43))

Autor, anul publicației	Țara, perioada	Populația, dimensiunea eșantionului	Scorul MEDL - media	Supraviețuirea paci- entului			Cauza principală de deces
				1 an	3 ani	5 ani	
Malik, 2009 (27)	SUA, centrul unic 1997-2008	SHNA = 98	17	79%	74%	72%	Infecție: 57% Evenimente CV: 21%
Yalamanchili, 2010 (55)	SUA, centrul unic 1986-2004	SHNA = 18 CC = 239	-	85%	-	71%	Evenimente CV: 21% Malignizare. 18% Infecție: 15%
Bhagat, 2009 (7)	SUA, centrul unic 1997-2007	SHNA = 71	-	82%	79%	75%	Infecție. 53% Evenimente CV: 26%
Barritt, 2011 (5)	SUA, centrul unic 2004-2007	SHNA = 21	23	76%	76%	-	Infecție. 20% Evenimente CV: 20%
Houlihan, 2011 (23)	Izrael, centrul unic 2000-2008	SHNA = 48	15	88%	-	82%	Evenimente CV Sepsis
Park, 2011 (37)	SUA, centrul unic 1998-2008	SHNA = 9	13	78%	-	-	Nu sunt date
Charlton, 2011 (9)	SUA, registul SRTR 2001-2009	SHNA = 1840	-	84%	78%	-	Nu sunt date
Agopian, 2012 (3)	SUA, centrul unic 2002-2011	SHNA = 144	33	84%	75%	70%	Nu sunt date
Reddy, 2012 (39)	SUA, centrul unic 2000-2010	SHNA-HCC = 20	9	-	83%	-	Insuficiența hepatică
Van Wagner, 2012 (48)	SUA, centrul unic 1993-2010	SHNA = 115	24	81%	73%	60%	Infecție: 11% Evenimente CV: 9%
Kennedy, 2012 (25)	SUA, centrul unic 1999-2009	SHNA = 129	23	90%	88%	85%	Infecție: 38% Evenimente CV: 19%
Hener, 2012 (21)	Germania, centrul unic	SHNA = 40	27	42%	-	-	Nu sunt date
Afzali, 2012 (2)	SUA, baza de date UNOS 1997-2010	SHNA = 1810 ; CC = 3843	21	87%	81%	75%*-	Evenimente CV: 19%
Quillin, 2014 (38)	SUA, Baza de date OSOTC	SHNA = 410	22	-	87%	83%	Nu sunt date

* supraviețuirea combinată SHNA și CC, CC – ciroza criptogenă; CV – cardiovascular; OSOTC – Ohio Solid Organ Transplantation Consortium; SHNA – steatohepatita nonalcoolică; UNOS – United Network for organ shariog; SRTR – Scientific Registry for Transplant Recipients

persistă atât timp cât factorii de risc metabolici sunt încă prezenți.

Recurența SHNA cu prezența fibrozei progresive în etapa posttransplant este neobișnuită. În contrast, steatoza simplă (gradul 2) apare în primul an postoperator foarte frecvent (două treimi din recipienți) [28]. Prevalența steatohepatitei este de asemenea ridicată, apărând în aproximativ la jumătate din recipienți transplantați pentru BFGNA în al doilea an postoperator. SHNA cu stadiul de fibroză 2 și mai mare apare la numai 5% dintre recipienți în primii 5 ani postoperator

[28], dar ciroză apare la doar 2% - 3% din recipienți pe termen mediu [15]. Pacienții cu hipopituitarism prezintă frecvent recurența rapidă a SHNA cu fibroza avansată și pierderea grefei, asociând sindromul hepatopulmonar [42].

Identificarea factorilor asociați cu apariția BFGNA după TH are o importanță vitală. În primul rând, majoritatea studiilor au concluzionat că riscul de a dezvolta BFGNA după TH este dependent de timp și este strâns legată de prezența SM sau a componentelor sale individuale. Într-un studiu, rata

de recurență a fost semnificativ mai mare (34%) la pacienții cu SMPT [16]. În al doilea rând, deși lipsesc dovezi directe, datele indirecte sugerează că istoria naturală a BFGNA este accelerată după TH. O mică parte a pacienților au prezentat progresia fibrozei până la dezvoltarea cirozei în 1-2 ani după TH, ce a depășit rata de progresie a fibrozei din BFGNA nelegată de transplant de ficat [43].

Sindrom metabolic post-transplant. Creșterea în greutate este comună după TH și 30% -70% dintre pacienți devin supraponderali sau obezi. Cea mai rapidă creștere a greutatei se produce în primul an după TH, în ciuda scăderii rapide a corticosteroizilor. O creștere medie a greutatei de 5 kg în primul an și de 10 kg până la 3 ani după LH, a fost observată în special la pacienții cu vârsta peste 50 de ani și cu prezența obezității până la TH [40]. Obezitate sarcopenică (masa mare de grăsime și masa musculară scăzută) după TH, cauzată de consumul excesiv de alimente calorice, scăderea activității fizice și vârsta avansată [10], induce rezistența la insulină și favorizează comorbidități cardiometabolice [22].

În plus, inversarea stării catabolice a cirozei și efectele sistemice ale regimurilor imunosupresive ar putea stimula apariția sau agravarea anomaliilor metabolice (tab. 2).

Din cauza dereglărilor metabolismului glucidic din ciroză, toleranța scăzută la glucoză sau DZT2 sunt frecvente înainte de TH. Deși sinteza glicogenului se ameliorează după TH, doar o mică parte dintre pacienți vor îmbunătăți sensibilitatea la insulină. Prevalența diabetului zaharat apărut post-transplant variază între 10% și 30% și este asociată cu utilizarea de corticosteroizi și tacrolimus [8,20]. Dislipidemia apare la 40% - 70% dintre pacienți, în special la recipienți care administrează inhibitorii mTOR (mammalian target of rapamycin). Hipertensiunea apare la 65% dintre pacienți și este în mare parte legată de utilizarea inhibitorilor de calcineurină [35]. SM apare la 40% -50% dintre pacienți după TH, atât la pacienții cu BFGNA dezvoltată anterior transplantului, cât și la pacienții supuși TH pentru alte etiologii ale afec-

țiunilor hepatice cronice [50]. Riscul de a dezvolta SM crește cu 10% pentru fiecare creștere punctuală a IMC și este strâns legată de regimul de imunosupresie folosit. Regimurile imunosupresoare utilizate frecvent (inhibitori de calcineurină și mTOR) au fost asociate cu o exacerbare a SM preexistent, precum și a dezvoltării SM de novo [53].

Steatoza hepatică nonalcoolică dezvoltată de novo după transplant hepatic. Dezvoltarea steatozei hepatice nonalcoolice *de novo* a fost raportată după transplantul de ficat la recipienți care nu aveau steatoză hepatică nonalcoolică înainte de transplant de ficat. Incidența steatozei hepatice nonalcoolice *de novo* după transplant de ficat a variat de la 18% până la 33% [41,45,46], steatohepatita nonalcoolică s-a dezvoltat în 9% de cazuri [41] și fibroză avansată - 2% -4% [6,12,54]. Cu toate acestea, majoritatea acestor studii au limitări importante: design retrospectiv a studiului, perioadă variabilă și scurtă de urmărire, număr mic de pacienți și o heterogenitate importantă în selecția pacienților și absența diagnosticului histologic al BFGNA. *Dumortier J și colab.* raportează că la recipienți urmăriți cu un protocol de biopsie (1, 5 și 10 ani post-transplant), incidența steatozei hepatice nonalcoolice *de novo* (definită ca steatoză > 5%, după mai mult de 6 luni după TH) a fost de 31%, steatohepatitei de numai - 3,8%, fibrozei perisinusoidale - de 29% și fibrozei avansate/cirozei - de 2,25% [15]. Incidența crescută a fibrozei perisinusoidale fără steatohepatită la persoanele transplantate poate fi explicată prin faptul că în cazul imunosupresiei nu este prezent un răspuns inflamator activ. În plus, 51% dintre recepienti cu steatoza hepatică nonalcoolică *de novo* au prezentat nivelul normal a enzimelor hepatice ce arată importanța biopsiei hepatice și a examenului imagistic în diagnosticarea cu precizie steatozei hepatice nonalcoolice.

Factorii asociați cu dezvoltarea steatozei hepatice nonalcoolice *de novo* includ: obezitatea apărută posttransplant, diabetul posttransplant, hiperlipidemia și hipertensiunea arterială [15]. *Dumortier și colab.* au demonstrat o relație dependentă între numărul

Tabelul 2

Efectul medicamentelor imunosupresoare asupra componentelor sindromului metabolic (SM) la etapa posttransplant (adaptat Pais R. și colab. (36))

Medicamentele Componentele SM	Hipertensiunea arterială	Obezitatea abdominală	Dislipidemia	Debutul DZT2
Corticosteroizii	+	+	+	+++
Inhibitorii calcineurinei:				
Tacrolimus	++	-	+	++
Ciclosporina	++	-	+	+
Inhibitorii mTOR: Serolimus, everolimus	+	-	+++	-

de componente SM și riscul de a dezvolta BFGNA *de novo*: dacă au fost prezenți unul, doi, trei, patru, cinci sau șase factori metabolici de risc, proporția pacienților cu BFGNA *de novo* a crescut treptat de la 12% la 22%, 29%, 65%, 81% și 100% respectiv [15]. Mai mult de cât atât, administrarea tacrolimusului de asemenea a fost asociată cu apariția steatozei hepatice nonalcoolice recurente și acest medicament crește riscul apariției diabetului zaharat [34].

Obezitatea și prezența steatozei la grefa donată par să fie, de asemenea, asociate cu un risc mai mare de apariție a BFGNA și sugerează un rol de predispoziție genetică [26,41]. Această ipoteză a fost confirmată de un studiu recent care demonstrează că genotipul PNPLA3 al recipientului, dar nu al donatorului; a fost asociat cu un risc crescut de steatoză, susținând rolul activității PNPLA3 extrahepatice (adipocite) în acumularea de grăsimi hepatice [17]. Aceste rezultate sunt întărite prin studiul lui *Watt et colab.*, care a demonstrat că genotipul recipientului, dar nu genotipul donatorului PNPLA3 este asociat cu riscul obezității și diabetului de tip 2 după TH [51].

Diagnosticul pretransplant de ciroză alcoolică a fost asociat cu un risc crescut de dezvoltare a steatozei hepatice nonalcoolice *de novo*, care poate reflecta o predispoziție de bază către steatoza hepatică nonalcoolică, ce nu a putut fi diagnosticată înainte de transplant datorită steatohepatitei alcoolice concomitente. *Day CP* sugerează că polimorfismul genetic al PNPLA3 a donatorilor, care reglează eliberarea citokinelor, inflamația și transferul microsomal al trigliceridelor, poate fi important în riscul dezvoltării steatozei hepatice nonalcoolice [13]. Factorii de protecție împotriva steatozei hepatice nonalcoolice *de novo* pot include utilizarea inhibitorilor enzimei de conversie [33], deși această abordare nu a fost testat prin studii.

BFGNA *de novo* și recurența steatozei hepatice par a fi două entități distincte cu un curs natural diferit. Un studiu francez sugerează că recurența BFGNA este o patologie mai severă, cu un debut mai precoce decât BFGNA *de novo*. În acest studiu, steatoza a dispărut la 22% dintre pacienții cu BFGNA *de novo* și nici la unul dintre pacienții cu BFGNA recurentă, în timp ce brînging fibroza a apărut la 71% dintre pacienții cu BFGNA recidivantă la 5 ani după TH, față de 12,5% dintre pacienții cu BFGNA *de novo* [47]. Rata de progresie a fibrozei pare a fi mai mare la pacienții cu BFGNA recurentă față de cea *de novo*, posibil în legătură cu o expunere mai lungă la factorii de risc metabolic și o rezistență mai mare la insulină. Cu toate acestea, studiile prospective cu un termen de urmărire mai lung sunt necesare pentru a determina impactul BFGNA recurent și *de novo* asupra rezultatelor pe termen lung ale pacienților supuși TH.

Rezistență la insulină în perioada post-transplant. La momentul transplantului mulți pacienți sunt supraponderali sau obezi, unii chiar cresc în pondere în perioada post-transplant. Diabetul zaharat post-transplant este o patologie comună, cauzată de creșterea rezistenței la insulină și de deficit al secreției insulinei. Utilizarea agenților imunosupresori în perioada posttransplant favorizează dezvoltarea rezistenței la insulină, jucând un rol în reaparitia/dezvoltarea steatozei hepatice nonalcoolice. De exemplu, steroizii cresc rezistența la insulină, și inhibitorii calcineurinei - ciclosporină și tacrolimusul, inhibă sinteza și secreția de insulină de către celulele beta pancreatice, semănând cu insulinorezistență. Ambele grupe de preparate, steroizii și inhibitorii de calcineurină promovează hipertensiune arterială și hipercolesterolemia. Mai mult de cât atât, utilizarea dozelor mari de steroizi în perioada precoce posttransplant duce la creșterea în greutate și agravează intoleranța la glucoză.

În prezent, nu este disponibil tratamentul medical eficient pentru pacienții cu steatoza hepatică nonalcoolică. Un rol esențial în managementul acestor pacienți joacă gestionarea factorilor de risc asociați. Toate eforturile ar trebui să se fie direcționate pentru menținerea controlului adecvat al greutății, ca precum și pentru tratarea dereglărilor de metabolism ale lipidelor și glucozei. Intervenții privind modificarea stilului de viață, cu recomandări de creștere a activității fizice și recomandări nutriționale din perioada posttransplant ar trebui să constituie o componentă esențială a managementului pacientului. Creșterea activității fizice în sine îmbunătățește sensibilitatea la insulină al maselor musculare. Cu toate acestea, nu sunt trialuri clinice, privind tratamentul medicamentelor al steatozei hepatice nonalcoolice posttransplant. Datele preliminare sugerează că tiazolidindione, pioglitazonă și rosiglitazonă, sunt eficiente și în condiții de siguranță în gestionarea diabetului posttransplant. În același timp, raportul risc-beneficiu al tiazolidindionei în tratamentul steatozei hepatice nonalcoolice posttransplant trebuie să fie evaluate în studii clinice controlate.

În concluzie. Persistența și dezvoltarea *de novo* de factori de risc pentru steatoza hepatică nonalcoolică incluzînd obezitatea, intoleranța la glucoză / diabet zaharat, dislipidemie după transplant și utilizarea medicației imunosupresorii, sugerează că rezistența la insulină poate juca un rol central în recurența/dezvoltarea bolii la etapa posttransplant. Studii suplimentare sunt necesare pentru a determina influența pe termen lung ale BFGNA posttransplant.

Bibliografie

1. Adam R, Karam V, Delvart V, et al. Evolution of indications and results of liver transplantation in Europe. A report from the European Liver Transplant Registry (ELTR). *J Hepatol*. 2012; 57:675–688. [PubMed: 22609307].
2. Afzali A, Berry K, Ioannou GN. Excellent posttransplant survival for patients with nonalcoholic steatohepatitis in the United States. *Liver Transpl*. 2012; 18:29–37. [PubMed: 21932374].
3. Agopian VG, Kaldas FM, Hong JC, et al. Liver transplantation for nonalcoholic steatohepatitis: the new epidemic. *Ann Surg*. 2012; 256:624–633. [PubMed: 22964732].
4. Anstee QM, Targher G, Day CP. Progression of NAFLD to diabetes mellitus, cardiovascular disease or cirrhosis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013; 10:330–344. [PubMed: 23507799].
5. Barritt AS, Dellon ES, Kozlowski T, et al. The influence of nonalcoholic fatty liver disease and its associated comorbidities on liver transplant outcomes. *J Clin Gastroenterol*. 2011; 45:372–378. [PubMed: 20733515].
6. Bedogni G, Miglioli L, Masutti F, et al. Prevalence of and risk factors for nonalcoholic fatty liver disease: the Dionysos nutrition and liver study. *Hepatology*. 2005; 42:44–52. [PubMed: 15895401].
7. Bhagat V, Mindikoglu AL, Nudo CG, et al. Outcomes of liver transplantation in patients with cirrhosis due to nonalcoholic steatohepatitis versus patients with cirrhosis due to alcoholic liver disease. *Liver Transpl*. 2009; 15:1814–1820. [PubMed: 19938128].
8. Bianchi G, Marchesini G, Marzocchi R, et al. Metabolic syndrome in liver transplantation: relation to etiology and immunosuppression. *Liver Transpl*. 2008; 14:1648–1654. [PubMed: 18975273].
9. Charlton MR, Burns JM, Pedersen RA, et al. Frequency and outcomes of liver transplantation for nonalcoholic steatohepatitis in the United States. *Gastroenterology*. 2011; 141:1249–1253. [PubMed: 21726509].
10. Choudhary NS, Saigal S, Saraf N, et al. Sarcopenic obesity with metabolic syndrome: a newly recognized entity following living donor liver transplantation. *Clin Transplant*. 2015; 29:211–215. [PubMed: 25594826].
11. Dare AJ, Plank LD, Phillips AR, et al. Additive effect of pretransplant obesity, diabetes, and cardiovascular risk factors on outcomes after liver transplantation. *Liver Transpl*. 2014; 20:281–290. [PubMed: 24395145].
12. Das K, Das K, Mukherjee PS, et al. Nonobese population in a developing country has a high prevalence of nonalcoholic fatty liver and significant liver disease. *Hepatology*. 2010; 51:1593–1602. [PubMed: 20222092].
13. Day CP. Genes or environment to determine alcoholic liver disease and non-alcoholic fatty liver disease. *Liver Int* 2006; 26: 1021-1028 [PMID: 17032401 DOI: 10.1111/j.1478-3231.2006.01323.x].
14. Dick AA, Spitzer AL, Seifert CF, et al. Liver transplantation at the extremes of the body mass index. *Liver Transpl*. 2009; 15:968–977. [PubMed: 19642131].
15. Dumortier J, Giostra E, Belbouab S, Morard I, Guillaud O, Spahr L, Boillot O, Rubbia-Brandt L, Scoazec JY, Hadengue A. Nonalcoholic fatty liver disease in liver transplant recipients: another story of “seed and soil”. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 613-620 [PMID: 20040915 DOI: 10.1038/ajg.2009.717].
16. El Atrache MM, Abouljoud MS, Divine G, et al. Recurrence of non-alcoholic steatohepatitis and cryptogenic cirrhosis following orthotopic liver transplantation in the context of the metabolic syndrome. *Clin Transplant*. 2012; 26:E505–E512. [PubMed: 23061759].
17. Finkenstedt A, Auer C, Glodny B, et al. Patatin-like phospholipase domain-containing protein 3 rs738409-G in recipients of liver transplants is a risk factor for graft steatosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013; 11:1667–1672. [PubMed: 23872669].
18. Fussner LA, Heimbach JK, Fan C, et al. Cardiovascular disease after liver transplantation. When, what and who is at risk. *Liver Transpl*. 2015; 21:889–896. [PubMed: 25880971].
19. Hakeem AR, Cockbain AJ, Raza SS, et al. Increased morbidity in overweight and obese liver transplant recipients: a single-center experience of 1325 patients from the United Kingdom. *Liver Transpl*. 2013; 19:551–562. [PubMed: 23408499].
20. Heisel O, Heisel R, Balshaw R, et al. New onset diabetes mellitus in patients receiving calcineurin inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *Am J Transplant*. 2004; 4:583–595. [PubMed: 15023151].
21. Heuer M, Kaiser GM, Kahraman A, et al. Liver transplantation in nonalcoholic steatohepatitis is associated with mortality and post-transplant complications: a single-center experience. *Digestion* 2012;86:107–13.
22. Hong HC, Hwang SY, Choi HY, et al. Relationship between sarcopenia and nonalcoholic fatty liver disease: the Korean Sarcopenic Obesity Study. *Hepatology*. 2014; 59:1772–1778. [PubMed: 23996808].
23. Houlihan DD, Armstrong MJ, Davidov Y, et al. Renal function in patients undergoing transplantation for nonalcoholic steatohepatitis cirrhosis: time to reconsider immunosuppression regimens? *Liver Transpl*. 2011; 17:1292–1298. [PubMed: 21761549].
24. Johnston SD, Morris JK, Cramb R, et al. Cardiovascular morbidity and mortality after orthotopic liver transplantation. *Transplantation*. 2002; 73:901–906. [PubMed: 11923689].
25. Kennedy C, Redden D, Gray S, et al. Equivalent survival following liver transplantation in patients with non-alcoholic steatohepatitis compared with patients with other liver diseases. *HPB (Oxford)*. 2012; 14:625–634. [PubMed: 22882200].
26. Kim H, Lee K, Lee KW, et al. Histologically proven non-alcoholic fatty liver disease and clinically related factors in recipients after liver transplantation. *Clin Transplant*. 2014; 28:521–529. [PubMed: 24579874].
27. Malik SM, Devera ME, Fontes P, et al. Recurrent disease following liver transplantation for nonalcoholic steatohepatitis cirrhosis. *Liver Transpl*. 2009; 15:1843–1851. [PubMed: 19938117].
28. Maor-Kendler Y, Batts KP, Burgart LJ, et al. Comparative allograft histology after liver transplantation for cryptogenic cirrhosis, alcohol, hepatitis C, and cholestatic liver diseases. *Transplantation* 2000;70:292–7.
29. Nair S, Cohen DB, Cohen MP, et al. Postoperative

morbidity, mortality, costs, and long-term survival in severely obese patients undergoing orthotopic liver transplantation. *Am J Gastroenterol*. 2001; 96:842–845. [PubMed: 11280562].

30. Nair S, Verma S, Thuluvath PJ. Obesity and its effect on survival in patients undergoing orthotopic liver transplantation in the United States. *Hepatology*. 2002; 35:105–109. [PubMed: 11786965].

31. Neal DA, Tom BD, Luan J, et al. Is there disparity between risk and incidence of cardiovascular disease after liver transplant? *Transplantation*. 2004; 77:93–99. [PubMed: 14724441].

32. Newsome PN, Allison ME, Andrews PA, et al. Guidelines for liver transplantation for patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Gut*. 2012; 61:484–500. [PubMed: 22234978].

33. Nobili V, Manco M, Devito R, Di Ciommo V, Comparcola D, Sartorelli MR, Piemonte F, Marcellini M, Angulo P. Lifestyle intervention and antioxidant therapy in children with nonalcoholic fatty liver disease: a randomized, controlled trial. *Hepatology* 2008; 48: 119–128 [PMID: 18537181 DOI: 10.1002/hep.22336].

34. O'Grady JG, Burroughs A, Hardy P, Elbourne D, Truesdale A. Tacrolimus versus microemulsified ciclosporin in liver transplantation: the TMC randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 1119–1125 [PMID: 12387959].

35. Pagadala M, Dasarathy S, Eghtesad B, et al. Posttransplant metabolic syndrome: an epidemic waiting to happen. *Liver Transpl*. 2009; 15:1662–1670. [PubMed: 19938136].

36. Pais R, Barritt AS, Calmus Y, et al. NAFLD and liver transplantation: Current burden and expected challenges. *Journal of Hepatology*. 2016;65(6):1245–1257. doi:10.1016/j.jhep.2016.07.033.

37. Park CW, Tsai NT, Wong LL. Implications of worse renal dysfunction and medical comorbidities in patients with NASH undergoing liver transplant evaluation: impact on MELD and more. *Clin Transplant*. 2011; 25:E606–E611. [PubMed: 21958082].

38. Quillin RC, Wilson GC, Sutton JM, et al. Increasing prevalence of nonalcoholic steatohepatitis as an indication for liver transplantation. *Surgery* 2014;156: 1049–56.

39. Reddy SK, Steel JL, Chen HW, et al. Outcomes of curative treatment for hepatocellular cancer in nonalcoholic steatohepatitis versus hepatitis C and alcoholic liver disease. *Hepatology*. 2012; 55:1809–1819. [PubMed: 22183968].

40. Richards J, Gunson B, Johnson J, et al. Weight gain and obesity after liver transplantation. *Transpl Int*. 2005; 18:461–466. [PubMed: 15773968].

41. Seo S, Maganti K, Khehra M, Ramsamooj R, Tsodikov A, Bowlus C, McVicar J, Zern M, Torok N. De novo nonalcoholic fatty liver disease after liver transplantation. *Liver Transpl* 2007; 13: 844–847 [PMID: 17029282 DOI: 10.1002/lt.20932].

42. Singal AW, Watt KD, Heimbach JH, et al. Recurrence of metabolic syndrome and non-alcoholic steatohepatitis after liver transplantation – a comparative analysis. *Hepatology* 2012;53(Suppl):636.

43. Singh S, Allen AM, Wang Z, et al. Fibrosis progression in nonalcoholic fatty liver vs nonalcoholic steatohepatitis: a systematic review and meta-analysis of paired-biopsy studies. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015; 13:643.e9–654.e9. [PubMed: 24768810].

44. Soderberg C, Stal P, Askling J, et al. Decreased survival of subjects with elevated liver function tests during a 28-year follow-up. *Hepatology*. 2010; 51:595–602. [PubMed: 20014114].

45. Sprinzl MF, Weinmann A, Lohse N, Tönissen H, Koch S, Schattenberg J, Hoppe-Lotichius M, Zimmermann T, Galle PR, Hansen T, Otto G, Schuchmann M. Metabolic syndrome and its association with fatty liver disease after orthotopic liver transplantation. *Transpl Int* 2013; 26: 67–74 [PMID: 23126674 DOI: 10.1111/j.1432-2277.2012.01576.x].

46. Testino G, Sumberaz A, Leone S, Borro P. Recurrent hepatitis C and non-alcoholic fatty liver disease in transplanted patients: a review. *Minerva Med* 2013; 104: 225–232 [PMID: 23514999].

47. Vallin M, Guillaud O, Boillot O, et al. Recurrent or de novo nonalcoholic fatty liver disease after liver transplantation: natural history based on liver biopsy analysis. *Liver Transpl*. 2014; 20:1064–1071. [PubMed: 24961607].

48. Van Wagner LB, Bhawe M, Te HS, et al. Patients transplanted for nonalcoholic steatohepatitis are at increased risk for postoperative cardiovascular events. *Hepatology*. 2012; 56:1741–1750. [PubMed: 22611040].

49. Wang X, Li J, Riaz DR, Shi G, Liu C, Dai Y. Outcomes of liver transplantation for nonalcoholic steatohepatitis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014;12:394–402.e1.

50. Watt KD, Charlton MR. Metabolic syndrome and liver transplantation: a review and guide to management. *J Hepatol*. 2010; 53:199–206. [PubMed: 20451282].

51. Watt KD, Dierkhising R, Fan C, et al. Investigation of PNPLA3 and IL28B genotypes on diabetes and obesity after liver transplantation: insight into mechanisms of disease. *Am J Transplant*. 2013; 13:2450–2457. [PubMed: 23859071].

52. Watt KD, Pedersen RA, Kremers WK, et al. Evolution of causes and risk factors for mortality post-liver transplant: results of the NIDDK long-term follow-up study. *Am J Transplant*. 2010; 10:1420–1427. [PubMed: 20486907].

53. Watt KD. Metabolic syndrome: is immunosuppression to blame? *Liver Transpl*. 2011; 17:S38–S42. [PubMed: 21761552].

54. Williams CD, Stengel J, Asiemi MI, et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis among a largely middle-aged population utilizing ultrasound and liver biopsy: a prospective study. *Gastroenterology*. 2011; 140:124–131. [PubMed: 20858492].

55. Yalamanchili K, Saadeh S, Klintmalm GB, et al. Nonalcoholic fatty liver disease after liver transplantation for cryptogenic cirrhosis or nonalcoholic fatty liver disease. *Liver Transpl*. 2010; 16:431–439. [PubMed: 20373454].