

Vývoj inzulinové rezistence po transplantaci jater – prospektivní studie

Evolution of insulin resistance after liver transplantation – a prospective study

I. Míková¹, D. Erhartová¹, K. Dvořáková¹, P. Šedivý², M. Drobný², M. Dezortová², M. Hájek², M. Cahová³, H. Daňková³, E. Sticová⁴, V. Lánská⁵, P. Trunečka¹

¹ *Klinika hepatogastroenterologie, Transplantcentrum, IKEM, Praha*

² *Pracoviště radiodiagnostiky a intervenční radiologie, IKEM, Praha*

³ *Centrum experimentální medicíny, IKEM, Praha*

⁴ *Pracoviště klinické a experimentální patologie, IKEM, Praha*

⁵ *Oddělení lékařské statistiky, IKEM, Praha*

Souhrn: Úvod: Inzulinová rezistence (IR) má velký význam v patogenezi nealkoholové tukové nemoci jater a dalších onemocnění. Údaje o prevalenci a vývoji IR u pacientů před transplantací jater (LT – liver transplantation) a po ní jsou omezené. Cílem naší prospektivní studie bylo zhodnocení prevalence a vývoje IR u pacientů před LT a v prvních 2 letech po LT. **Metody:** U 77 pacientů zařazených na čekací listinu k LT v období 5/2015–4/2017 bylo před LT, 6 měsíců (M), 1 rok (R) a 2R po LT provedeno klinické a laboratorní vyšetření a elastografie jater, ¹H magnetickou rezonanční (¹H MR) spektroskopií byl stanoven obsah tuku v játrech. V 1 a 2 letech po LT byla provedena necílená biopsie jater. **Výsledky:** IR definovanou jako HOMA-IR (Homeostasis Assessment Model) $\geq 3,0$ mělo 26 pacientů (41,3 %) před LT, 16 pacientů (25,4 %) v 6M po LT, 22 pacientů (34,9 %) v 1R po LT a 29 pacientů (46,0 %) ve 2R po LT ($p = 0,028$ pro 2R vs. 6M). Předtransplantační IR korelovala s věkem, indikací k LT a přítomností metabolického syndromu. IR hodnocená 2R po LT korelovala s přítomností metabolického syndromu, hypertenze, diabetu, body mass indexu, gamaglutamyltransferázy, s množstvím jaterního tuku hodnoceného histologicky i ¹H MR spektroskopií, se stupněm balonové degenerace v biopsii a se stupněm fibrózy dle shear wave elastografie. **Závěr:** Prevalence IR je vysoká u pacientů před i po LT, významně stoupá s rostoucí dobou od LT. Výskytu potransplantační IR a souvisejících faktorů je třeba věnovat maximální péči.

Klíčová slova: inzulinová rezistence – magnetická rezonance – metabolický syndrom – NAFLD – transplantace jater

Summary: Introduction: Insulin resistance (IR) plays an important role in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease and other diseases. Data regarding the prevalence and evolution of IR in patients before and after liver transplantation (LT) are limited. This prospective study aimed to evaluate the prevalence and evolution of IR in patients before and within 2 years (Y) after LT. **Methods:** In 77 patients listed for LT from May 2015 to April 2017, clinical, laboratory, and elastographic evaluations were performed before LT and 6 months (M), 1Y, and 2Y after LT. The liver fat content was also determined by ¹H magnetic resonance (¹H MR) spectroscopy. Liver graft biopsy was performed at 1Y and 2Y after LT. **Results:** IR defined as HOMA-IR ≥ 3.0 was found in 26 patients (41.3%) before LT, 16 patients (25.4%) at 6M after LT, 22 patients (34.9%) at 1Y after LT, and 29 patients (46.0%) at 2Y after LT ($P = 0.028$ for 2Y vs. 6M). Pretransplant IR correlated with age, indication for LT, and the presence of metabolic syndrome. IR at 2Y after LT correlated with the presence of metabolic syndrome, hypertension, and diabetes mellitus, body mass index, the level of gamma-glutamyl transferase, the liver fat content estimated both histologically and by ¹H MR spectroscopy, the grade of ballooning in liver biopsy, and the fibrosis stage estimated by shear wave elastography. **Conclusion:** The prevalence of IR is high in patients both before and after LT, and increases significantly with time after LT. Great attention should be paid to posttransplant IR and associated factors.

Key words: insulin resistance – magnetic resonance – metabolic syndrome – NAFLD – liver transplantation

Úvod

Inzulinová rezistence (IR) je patologický stav charakterizovaný nedostatečnou odpovědí tkání na inzulinovou signalizaci.

IR přispívá k patofyziologii diabetes mellitus (DM), nealkoholové tukové nemoci jater (NAFLD – non-alcoholic fatty liver disease), je základním znakem metabolic-

kého syndromu a je přítomna u obezity a mnoha kardiovaskulárních chorob [1]. IR je jedním z hlavních faktorů vzniku a rozvoje jaterní steatózy. Neschopnost

inhibovat glukoneogenezi zvyšuje glykemii a ta stimuluje *de novo* lipogenezi, ta je navíc inzulinem stimulována i přímo. Pacienti s NAFLD vykazují IR i v tukové tkáni a kosterním svalstvu (periferní IR). Tuková tkáň se stane rezistentní na antilipolytický účinek inzulinu, což zvyšuje dodávku volných mastných kyselin do jater. V důsledku IR v kosterním svalstvu je omezeno vychytávání glukózy [2].

Kvantifikace inzulinové senzitivity/rezistence má význam jak pro epidemiologické studie, tak i v klinické praxi. Přímé metody měření inzulinové senzitivity *in vivo* zahrnují metodu hyperinzulinemického euglykemického glukózového clampu a inzulinový supresní test. Tyto metody přímo hodnotí utištění glukózy zprostředkovanou inzulinem za ustálených podmínek, obě jsou nákladné a časově i organizačně značně náročné [1]. Pro účely větších epidemiologických studií lze IR snadno hodnotit pomocí HOMA-IR (Homeostasis Assessment Model) nebo inzulinovou senzitivitu pomocí QUICKI indexu (Quantitative Insulin Sensitivity Check Index), oba indexy vycházejí z hodnot lačné inzulinemie a lačné glykemie. Inzulinovou senzitivitu je možné hodnotit i pomocí indexů lačná glykemie/inzulinemie nebo 1/lačná inzulinemie [1,3]. Hodnota HOMA-IR, která definuje IR, není ustálená, za hranici IR je používána hodnota HOMA-IR $\geq 2,5$ [4], HOMA-IR $\geq 2,7$ [5–9] nebo HOMA-IR $\geq 3,0$ [10–12], ale lze se setkat i s hodnotou HOMA-IR $> 1,64$ [13] nebo HOMA-IR $\geq 2,0$ [14]. Pacienti s hodnotou QUICKI indexu $< 0,357$ představují pacienty s typickou manifestací metabolického syndromu [15]. HOMA i QUICKI index jsou jednoduché indexy spolehlivě hodnotící IR u pacientů před transplantací jater (LT – liver transplantation) i po ní [16].

Vliv IR na patogenezi jaterního onemocnění není specifická pro NAFLD a nealkoholovou steatohepatitidu (NASH) [13,17], ale vyskytuje se např. i u cirhózy asociované s virovou hepatitidou C (HCV) [10,18]. U pacientů s cirhózou byla popsána souvislost IR se zvýšeným portosystémovým tlakovým

gradientem [19,20], přítomností jícnových varixů (HVPG – hepatic venous pressure gradient) [19,21,22] a vyšším rizikem krvácení z jícnových varixů [19].

V prvních měsících po LT dochází ke zvýšení inzulinové senzitivity [16,23,24], nicméně data o prevalenci a vývoji IR pacientů po LT jsou velmi omezená. Vysoká prevalence DM (až 30 %) [25] a NAFLD (18–56,4 %) [26–29] po LT nasvědčují, že se IR týká velkého množství příjemců jaterního štěpu.

Cílem naší prospektivní studie bylo zhodnotit prevalenci a vývoj IR a souvisejících klinických, laboratorních, magneticko-rezonančních (MR) a histologických parametrů u příjemců jaterního štěpu před a po LT.

Soubor pacientů a metodika

Soubor pacientů

Tato prospektivní studie zahrnuje pacienty starší 18 let zařazené na čekací listinu k LT, kteří podepsali informovaný souhlas se studií a MR vyšetřením. Mezi exclusion kritéria patřilo akutní jaterní selhání, přítomnost jaterní encefalopatie znemožňující podepsání informovaného souhlasu a kontraindikace MR vyšetření. Celkem bylo v období 5/2015–4/2017 do studie zařazeno 123 pacientů, 77 pacientů absolvovalo všechny 4 plánované kontroly: před LT v době zařazení na čekací listinu (V0), 6 měsíců (M) po LT (V1), 1 rok (R) po LT (V2) a 2R po LT (V3), ti tvořili soubor pacientů v této práci.

Klinická a laboratorní vyšetření

Při každé kontrole byla zhodnocena klinická data: výška, hmotnost, obvod pasu, kouření, konzumace alkoholu, přítomnost hypertenze, DM, u V0 Child-Pugh a MELD skóre. V průběhu všech kontrol byla zaznamenána podávaná medikace (statiny, antidiabetika), u V1–3 imunosupresivní léčba. Pacientům byla po celonočním lačnění odebrána krev na stanovení celkového bilirubinu, aspartátaminotransferázy (AST), alaninaminotransferázy (ALT), alkalické fosfatázy, gamaglutamyltransferázy (GGT), triglyceridů, celkového, HDL a LDL cholesterolu, glykemie,

glykovaného hemoglobinu, C-peptidu a inzulinemie. Z hodnot lačné glykemie a lačné inzulinemie byl vypočten HOMA-IR (lačný inzulin ($\mu\text{U/ml}$) $\times$ lačná glykemie (mmol/l)/22,5), QUICKI index ($1/\log$ lačný inzulin ($\mu\text{U/ml}$) + $\log$ lačná glykemie (mg/dl)), poměr G/I ratio (glukóza (mg/dl)/inzulin ($\mu\text{U/ml}$)) a dále 1/lačná inzulinemie ($\mu\text{U/ml}$) [1]. U pacientů, kteří nebyli léčeni inzulinem, byl po celonočním lačnění proveden orální glukózový toleranční test (OGTT) s podáním roztoku 75g glukózy a byla hodnocena glykemie po 120 min.

Hypertenze byla definována jako krevní tlak $\geq 130/85$ mm Hg nebo antihypertenzní léčba. DM byl definován jako koncentrace glukózy v plazmě na lačno $\geq 7,0$ mmol/l (alespoň 2 $\times$ v posledních 6M) nebo koncentrace glukózy v plazmě při OGTT po 120 min $\geq 11,1$ mmol/l nebo léčený DM. Metabolický syndrom byl definován jako přítomnost ≥ 3 z 5 následujících faktorů: obvod pasu ≥ 102 cm u mužů a ≥ 88 cm u žen, hypertenze, glykemie na lačno $\geq 5,6$ mmol/l nebo DM, hypertriglyceridemie $\geq 1,7$ mmol/l, HDL cholesterol $< 1,0$ mmol/l u mužů a $< 1,3$ mmol/l u žen.

MR vyšetření a elastografie

Při každé kontrole bylo po alespoň 3hod lačnění stanoven metodou ^1H magnetické rezonační (^1H MR) spektroskopie procento objemu tuku v játrech, toto měření bylo prováděno ve třech standardizovaných částech jater. Vyšetření se prováděla na 3T celotělovém tomografu Trio (Siemens, Německo). Při každé kontrole byla pacientům provedena shear wave elastografie s měřením tuhosti jater (kPa).

Biopsie jater

V 1R a 2R po LT byla v rámci standardního protokolu programu LT v Institutu klinické a experimentální medicíny (IKEM) provedena necílená biopsie jater. Vzorek biopsie jater byl získán Menghiniho technikou a zpracován standardním způsobem v naší laboratoři. Biopsie byly klasifikovány dle Kle-

inera [30] a steatóza rozdělena dle procenta postižených hepatocytů na stupeň 0 u < 5 %, stupeň 1 u 5–33 %, stupeň 2 u 33,1–66 % a stupeň 3 u > 66 %. V biopsiích byly hodnoceny i další složky NAFLD aktivity skóre (NAS) a stadium fibrózy [30].

Statistické hodnocení

Kategorické proměnné jsou udávány v absolutních počtech a procentech, spojité proměnné jako průměr a směrodatná odchylka. Hodnocení vývoje spojitých proměnných v čase bylo provedeno pro gaussovske veličiny párovým t-testem, pro negaussovske veličiny Wilcoxonovým neparametrickým testem a pro kategoriální jsme použili Stuartův test. Následně byla na hladiny významnosti použita Bonferroniho korekce pro mnohonásobná srovnání. Vztah HOMA indexu ke kategoriálním proměnným byl hodnocen Kruskalovým-Wallisovým testem a vztah ke spojitým proměnným byl popsán Spearmanovým korelačním koeficientem. K hodnocení vývoje daného parametru byli použiti pacienti, u kterých byly veličiny k dispozici ve všech čtyřech kontrolách. Za statisticky významnou byla použita hodnota $p < 0,05$, všechny testy byly oboustranné. Pro statistické hodnocení jsme použili JMP 10.0.0 statistický software, SAS Institute Inc. 2012.

Výsledky

Vstupní charakteristika souboru je popsána v tab. 1. Soubor pacientů zahrnoval 77 pacientů (44 mužů) průměrného věku $56,75 \pm 10,13$ let, průměrné Child-Pugh skóre bylo $8,70 \pm 2,25$, průměrné MELD skóre $14,13 \pm 4,27$. Indikací k LT byla nejčastěji alkoholická cirhóza (29,9 %), biliární cirhóza (20,8 %), NASH (13,0 %) a HCV (13,0 %). 37 pacientů (48,1 %) mělo DM před LT, 33 pacientů (42,9 %) mělo v anamnéze hypertenzi. Iniciální imunosupresí po LT byla u všech pacientů kombinace tacrolimus, mykofenolát mofetil a kortikoidy, 14 pacientů (18,2 %) navíc dostalo iniciálně basiliximab.

Vývoj klinických a laboratorních parametrů v čase je uveden v tab. 2. Body mass index (BMI) a obvod pasu významně poklesly v prvních 6M po LT, do 2R po LT naopak významně stoupaly. Během prvních 6M po LT došlo k významnému nárůstu prevalence hypertenze (z 42,9 % před LT na 62,3 % 6M po LT), která dále byla stabilní. Prevalence DM byla stabilně vysoká (48,1 % před LT, 41,6 % 6M po LT, 44,2 % 1R po LT a 39,0 % 2R po LT). Prevalence metabolického syndromu byla vysoká před (54,5 %) i po LT (54,5 % v 6M; 64,9 % v 1R a 59,7 % ve 2R po LT). V prvních 6M po LT došlo v porovnání s obdobím před LT k významnému poklesu celkového bilirubinu, AST, GGT, lačné inzulinemie, naopak k významnému vzestupu došlo u hladiny celkového a LDL cholesterolu, triglyceridů, lačné glykemie a glykovaného hemoglobinu. Ve 2R po LT došlo v porovnání s obdobím 6M po LT k významnému poklesu ALT a GGT a k významnému vzestupu glykovaného hemoglobinu a lačné inzulinemie.

Z indexů IR (tab. 2) došlo v prvních 6M po LT k hraničně významnému poklesu průměrného HOMA-IR ($p = 0,059$). IR definovanou jako $\text{HOMA-IR} \geq 3,0$ mělo 26 pacientů (41,3 %) před LT, 16 pacientů (25,4 %) v 6M po LT, 22 pacientů (34,9 %) v 1R po LT a 29 pacientů (46,0 %) v 2R po LT, vzestup mezi 6M a 2R po LT byl významný ($p = 0,028$). U QUICKI indexu inzulinové senzitivity jsme ve sledovaném období nezaznamenali významné změny, prevalence pacientů s nízkým QUICKI indexem ($< 0,357$) byla stabilně vysoká po celou dobu sledování. V souladu s poklesem HOMA-IR došlo v prvních 6M po LT ke vzestupu dalších indexů inzulinové senzitivity (lačná glykemie/inzulinemie a 1/lačná inzulinemie), které byly dále stabilní.

Procento objemu tuku v játrech stanovené ^1H MR spektroskopii (tab. 3) se v čase významně zvyšovalo z průměrné hodnoty 1,25 % před LT, 1,88 % v 6M po LT, 2,61 % v 1R na 3,79 % ve 2R po LT. Tu-

Tab. 1. Vstupní charakteristika souboru (n = 77) před transplantací jater.

Tab. 1. Input characteristics of the group (n = 77) before liver transplantation.

Klinické parametry	n (%) / průměr ± SD
muži	44 (57,1)
věk (roky)	56,75 ± 10,13
indikace k LT	
alkoholická cirhóza	23 (29,9)
biliární cirhóza	16 (20,8)
NASH cirhóza	10 (13,0)
HCV cirhóza	10 (13,0)
HBV cirhóza	4 (5,2)
kryptogenní cirhóza	3 (3,9)
autoimunní cirhóza	3 (3,9)
ostatní	8 (10,4)
Child-Pugh skóre	8,70 ± 2,25
MELD skóre	14,13 ± 4,27
hypertenze v anamnéze	33 (42,9)
diabetes mellitus	37 (48,1)
BMI (kg/m ²)	27,11 ± 4,56
obvod pasu (cm)	103,00 ± 13,67
kouření	18 (23,4)
metabolický syndrom	42 (54,5)
Medikace	
statin	4 (5,2)
inzulin/perorální antidiabetika	7/2 (9,1/2,6)
Iniciální imunosuprese	
takrolimus	77 (100,0)
mykofenolát mofetil	77 (100,0)
kortikoidy	77 (100,0)
basiliximab	14 (18,2)

LT – transplantace jater, NASH – nealkoholová steatohepatitida, HCV – virus hepatitidy C, HBV – virus hepatitidy B, BMI – body mass index, SD – standardní odchylka

host jaterního štěpu hodnocená shear wave elastografií se v čase po LT neměnila. Steatózu jaterního štěpu (stupeň 1–3) stanovenou histologickým vyšetřením jaterního štěpu mělo 63,2 % pacientů v 1R po LT a 68,4 % pacientů ve 2R po LT, vývoj v čase nebyl signifikantní.

Tab. 2. Vývoj klinických a laboratorních parametrů a užívané medikace v čase (n = 77).

Tab. 2. Development of clinical and laboratory parameters and medication used over time (n = 77).

	V0 (před LT)	V1 (6M po LT)		V2 (1R po LT)	V3 (2R po LT)	
	n (%) / průměr ± SD	n (%) / průměr ± SD	p (V1 vs. V0)	n (%) / průměr ± SD	n (%) / průměr ± SD	p (V3 vs. V1)
Klinické parametry						
BMI (kg/m ²)	27,11 ± 4,59	26,10 ± 4,03	0,008	27,49 ± 4,51	28,30 ± 4,97	< 0,001
obvod pasu (cm)	103,00 ± 13,76	96,87 ± 12,24	< 0,001	98,86 ± 13,26	101,27 ± 13,60	< 0,001
hypertenze	33 (42,9)	48 (62,3)	0,011	48 (62,3)	50 (64,9)	1,000
diabetes mellitus	37 (48,1)	32 (41,6)	1,000	34 (44,2)	30 (39,0)	1,000
metabolický syndrom	42 (54,5)	42 (54,5)	1,000	50 (64,9)	46 (59,7)	1,000
Laboratorní parametry						
celkový bilirubin (μmol/l)	62,27 ± 66,44	14,99 ± 14,56	< 0,001	15,26 ± 10,10	15,16 ± 9,86	1,000
AST (μkat/l)	1,20 ± 0,98	0,46 ± 0,34	< 0,001	0,44 ± 0,30	0,42 ± 0,23	0,709
ALT (μkat/l)	0,81 ± 0,67	0,63 ± 0,49	0,329	0,57 ± 0,37	0,50 ± 0,24	0,029
ALP (μkat/l)	3,41 ± 4,95	2,05 ± 1,95	0,972	1,77 ± 1,02	1,76 ± 1,90	1,000
GGT (μkat/l)	2,07 ± 2,59	1,27 ± 5,39	< 0,001	1,00 ± 4,07	0,62 ± 1,33	0,01
celkový cholesterol (mmol/l) (n = 63)	3,85 ± 1,47	4,81 ± 1,16	< 0,001	4,78 ± 1,10	4,71 ± 1,08	1,000
HDL cholesterol (mmol/l) (n = 62)	0,84 ± 0,37	1,23 ± 0,35	< 0,001	1,13 ± 0,34	1,17 ± 0,40	1,000
LDL cholesterol (mmol/l) (n = 57)	2,44 ± 0,98	2,73 ± 0,97	0,525	2,78 ± 0,81	2,71 ± 0,81	1,000
triglyceridy (mmol/l) (n = 63)	1,07 ± 0,81	1,82 ± 1,79	< 0,001	1,86 ± 1,17	1,80 ± 1,05	1,000
glykémie nalačno (mmol/l)	5,39 ± 1,85	6,25 ± 1,71	< 0,001	6,21 ± 1,69	6,27 ± 1,63	1,000
HbA1c (mmol/mol)	31,74 ± 9,77	35,68 ± 9,61	< 0,001	38,17 ± 13,34	40,60 ± 10,03	< 0,001
OGTT 120 min (mmol/l) (n = 22)	10,09 ± 2,68	7,75 ± 2,25	0,204	7,62 ± 2,41	7,36 ± 2,01	1,000
inzulinemie nalačno (mIU/l) (n = 63)	15,94 ± 16,58	9,10 ± 7,94	< 0,001	12,66 ± 14,10	11,43 ± 9,06	0,029
C-peptid (nmol/l) (n = 72)	1,27 ± 0,63	1,18 ± 0,50	1,000	1,13 ± 0,54	1,09 ± 0,51	0,682
Indexy inzulinové rezistence/senzitivity						
HOMA-IR (n = 63)	4,11 ± 5,03	2,71 ± 3,68	0,059	3,91 ± 5,45	3,34 ± 3,20	0,067
HOMA-IR ≥ 2,5	30 (47,6)	25 (39,7)	1,000	32 (50,8)	35 (55,6)	0,198
HOMA-IR ≥ 3,0	26 (41,3)	16 (25,4)	0,110	22 (34,9)	29 (46,0)	0,028
QUICKI (n = 63)	0,34 ± 0,04	0,35 ± 0,04	0,259	0,33 ± 0,04	0,34 ± 0,05	1,000
QUICKI < 0,357	42 (66,7)	42 (66,7)	1,000	45 (71,4)	41 (65,1)	1,000
glukóza (mg/dl)/inzulinemie nalačno (μIU/ml) (n = 63)	11,29 ± 9,97	22,11 ± 37,67	< 0,001	14,06 ± 8,89	29,25 ± 94,20	0,484
1/inzulinemie nalačno (μIU/ml) (n = 63)	0,12 ± 0,10	0,18 ± 0,21	0,002	0,13 ± 0,09	0,22 ± 0,53	0,973
Medikace						
statin	4 (5,2)	6 (7,8)	–	9 (11,7)	9 (11,7)	–
inzulin/perorální antidiabetika	7/2 (9,1/2,6)	20/1 (26,0/1,3)	–	19/1 (24,7/1,3)	16/4 (20,8/5,2)	–
Imunosuprese						
tacrolimus/cyclosporin	–	75/2 (97,4/2,6)	–	77/0 (100,0/0,0)	75/1 (97,4/1,3)	–
mykofenolát mofetil	–	62 (80,5)	–	59 (76,6)	57 (74,0)	–
sirolimus/everolimus	–	1/1 (1,3/1,3)	–	0/4 (0,0/5,2)	1/6 (1,3/7,8)	–
sortikoidy	–	55 (71,4)	–	38 (49,3)	34 (44,2)	–

LT – transplantace jater, M – měsíc, R – rok, BMI – body mass index, AST – aspartátaminotransferáza, ALT – alaninaminotransferáza, ALP – alkalická fosfatáza, GGT – gamaglutamyltransferáza, OGTT – orální glukózový toleranční test, HOMA – Homeostasis Assessment Model, IR – inzulinová rezistence, QUICKI – Quantitative Insulin Sensitivity Check Index

Tab. 3. Vývoj magnetické rezonance, elastografických a histologických parametrů v čase.

Tab. 3. Evolution of magnetic resonance, elastographic and histological parameters over time.

MR	V0 (před LT) průměr ± SD	V1 (6M po LT) průměr ± SD	p (V1 vs. V0)	V2 (1R po LT) průměr ± SD	V3 (2R po LT) průměr ± SD	p (V3 vs. V2) p (V3 vs. V1)
objem tuku jater dle ¹ H MR spektroskopie (%) (n = 56)	1,25 ± 1,55	1,88 ± 1,99	0,026	2,61 ± 3,96	3,79 ± 5,20	< 0,001
Shear wave elastografie						
tuhost jater (kPa) (n = 59)		7,32 ± 1,81		7,25 ± 2,78	7,09 ± 2,32	0,668
Jaterní biopsie						
steatóza stupeň 0/1/2/3 (n = 57)				21/24/7/5 (36,8/42,1/12,3/8,8)	18/26/8/5 (31,6/45,6/14,0/8,8)	0,872
zánět stupeň 0/1/2/3 (n = 57)				30/22/5/0 (52,6/38,6/8,8/0,0)	34/19/4/0 (59,7/33,3/7,0/0,0)	0,688
balonová degenerace stupeň 0/1/2 (n = 57)				43/11/3 (75,4/19,3/5,3)	41/13/3 (71,9/22,8/5,3)	0,940
fibróza stupeň 0/1/2/3/4 (n = 57)				1/25/24/6/1 (1,8/43,9/42,1/10,5/1,8)	1/25/26/5/0 (1,8/43,9/45,6/8,8)	0,996

LT – transplantace jater, ¹H MR – ¹H magnetická rezonance, M – měsíc, R – rok, SD – směrodatná odchylka

Ostatní histologické znaky NAFLD konstituující aktivity skóre a stadium fibrózy rovněž nevykazovaly významné rozdíly mezi 1R a 2R po LT.

Předtransplantační HOMA-IR koreloval s věkem, přítomností metabolického syndromu a indikací k LT (tab. 4), přičemž nejvyšších průměrných hodnot HOMA-IR dosahovali pacienti s NASH a HCV cirhózou. HOMA-IR hodnocený 2R po LT (tab. 5) koreloval s přítomností hypertenze, diabetu, metabolického syndromu, BMI, GGT, stupněm steatózy a balonové degenerace v biopsii, tuhostí jater dle shear wave elastografie a objemem tuku v játrech dle ¹H MR spektroskopie. Průměrné hodnoty HOMA-IR stoupaly s rostoucím stupněm fibrózy stanoveným histologickým vyšetřením (tab. 5), rozdíly však v našem souboru nebyly statisticky signifikantní.

Diskuze

V naší práci jsme prospektivně sledovali příjemce jaterního štěpu před LT a 2R po LT a hodnotili prevalenci a vývoj IR a souvisejících klinických, laboratorních, MR a histologických parametrů. Zjistili jsme, že prevalence IR definované jako HOMA-

-IR ≥ 3,0 je před LT vysoká (41,3 %), během prvních 6M po LT vykazuje trend k poklesu na 25,4 % a po 2R od LT významně stoupne na 46,0 %.

Vysokou prevalenci IR definovanou jako HOMA-IR ≥ 3,0 u pacientů zařazených na čekací listinu k LT v naší studii (41,3 %) je obtížné srovnávat s literaturou, protože data o IR čekatelů na LT jsou velmi omezená, a navíc kritéria pro definici IR nejsou ustálená. Ve studii 53 pacientů s cirhózou a jícnovými varixy, která IR definovala jako HOMA-IR > 3,0, byla prevalence IR 56,6 % [11]. Ve studii s 280 pacienty s nově diagnostikovanou cirhózou bylo průměrné HOMA-IR skóre 5,8 [19]. Literární údaje svědčí o negativní prognostické hodnotě přítomnosti IR u pacientů s cirhózou. Ve studii 250 pacientů s kompenzovanou HCV cirhózou měli pacienti s HOMA-IR > 5,0 vyšší mortalitu a pacienti s HOMA-IR > 3,0 vyšší riziko jaterní dekompenzace [31]. V dalších studiích koreloval HOMA-IR s HVP [19,20] a vyšším rizikem krvácení z jícnových varixů [19]. Jednou z příčin IR u pacientů s cirhózou je chronická hyperinzulinemie [32].

V naší skupině mělo před LT 48,1 % pacientů DM, přičemž k této vysoké prevalenci přispěla i systematická diagnostika DM s pomocí OGTT. Pacienti s tzv. hepatogenním diabetem, který je přímo vázán na ztrátu jaterní funkce, a vyvíjí se tedy až po rozvoji cirhózy, mají typicky normální hodnoty lačné glykemie a glykovaného hemoglobinu, ale abnormální odpověď na OGTT, který je nutný pro tuto diagnózu [33]. Je-li OGTT použit ke stanovení diagnózy DM u pacientů před LT, je prevalence DM vysoká (až 70,9 %) [23]. Vyšší hladiny glukózy pozorované u cirhotiků po perorálním podání glukózy jsou iniciálně způsobeny zvýšením množství požití glukózy, která se objeví v systémové cirkulaci a následně sníženým vychytáváním glukózy periferními tkáněmi v důsledku IR. Snížená suprese jaterní glukoneogeneze k orální glukózové intoleranci nepřispívá [34].

Pokles prevalence IR na 25,4 %, který jsme pozorovali v prvních 6M po LT, je v souladu s dalšími studiemi, které popsaly pokles IR po LT [16,23,24,35,36]. V naší práci i jiných studiích byl pozorován pokles inzulinemie [24,35], koncentrace C-peptidu [24] a normalizace nebo

Tab. 4. Korelace mezi HOMA-IR před transplantací jater s ostatními před-transplantačními faktory.

Tab. 4. Correlation between HOMA-IR before liver transplantation with other pre-transplant factors.

Parametr	HOMA-IR (průměr ± SD)	Spearman ρ	p
pohlaví muži/ženy	3,09 ± 3,32/4,74 ± 5,87		0,103
indikace k LT			0,029
alkoholická cirhóza	3,72 ± 3,46		
biliární cirhóza	3,11 ± 6,44		
NASH cirhóza	7,30 ± 7,51		
HCV cirhóza	4,25 ± 1,98		
HBV cirhóza	2,27 ± 1,05		
kryptogenní cirhóza	1,93 ± 0,53		
autoimunní cirhóza	3,91 ± 2,04		
ostatní	1,88 ± 1,06		
hypertenze ano/ne	4,72 ± 6,21/3,10 ± 2,83		0,484
diabetes mellitus ano/ne	4,98 ± 5,99/2,70 ± 2,47		0,055
kouření ano/ne	2,84 ± 2,05/4,09 ± 5,15		0,588
metabolický syndrom ano/ne	4,72 ± 5,57/2,68 ± 2,86		0,033
věk		0,243	0,033
Child-Pugh skóre		-0,066	0,571
MELD skóre		-0,135	0,242
BMI		0,154	0,182
obvod pasu		0,002	0,987
celkový bilirubin		-0,207	0,071
AST		-0,176	0,126
ALT		-0,159	0,168
ALP		-0,199	0,083
GGT		-0,143	0,216
triglyceridy		0,014	0,913
celkový cholesterol		-0,060	0,638
LDL cholesterol		-0,103	0,429
HDL cholesterol		0,140	0,269
objem tuku v játrech dle ¹ H MR spektroskopie (%)		0,075	0,541

HOMA – Homeostasis Assessment Model, IR – inzulinová rezistence, SD – směrodatná odchylka, LT – transplantace jater, NASH – nealkoholová steatohepatitida, HCV – virus hepatitidy C, HBV – virus hepatitidy B, BMI – body mass index, AST – aspartátaminotransferáza, ALT – alaninaminotransferáza, ALP – alkalická fosfatáza, GGT – gamaglutamyltransferáza, ¹H MR – ¹H magnetická rezonance

zlepšení glukózové tolerance [23,24]. Zlepšení glukózové tolerance a inzulinové senzitivity po LT je způsobeno zvýšenou jaterní clearancí glukózy i zvýšenou utilizací glukózy periferními tkáněmi [24].

Významný nárůst prevalence IR s rostoucí dobou od LT (25,4 % v 6M, 34,9 %

v 1R a 46,0 % ve 2R po LT) zjištěný v této studii byl doprovázen rostoucím objemem jaterního tuku stanovený ¹H MR spektroskopii a je v souladu s naší předchozí studií, kde jsme pozorovali rostoucí prevalenci steatózy stanovené histologickým vyšetřením jaterního štěpu s rostoucí dobou od transplantace

(30,3 % v 1R, 38,7 % v 5R a 47,6 % v 10R po LT) [29]. Jednou z příčin je pravděpodobně významný nárůst BMI v čase po LT pozorovaný v této studii. Ostatní klinické faktory související s IR (DM, hypertenze, metabolický syndrom) byly v průběhu potransplantačního sledování stabilní. Literární data o prevalenci IR pacientů po LT jsou omezená. Studie 119 pacientů z Brazílie průměrně 4R po LT udává prevalenci IR definovanou jako HOMA-IR ≥ 3,0 pouze 16 %, pacienti v této studii měli nižší BMI a nižší prevalenci DM, hypertenze a metabolického syndromu [12].

Předtransplantační IR korelovala s indikací k LT, přičemž nejvyšších hodnot HOMA-IR dosahovali dle očekávání pacienti s NASH a HCV cirhózou. IR je nezávislým prediktorem pokročilé fibrózy u pacientů s NASH [8,13,17] a HCV [8,10,37]. Dále v naší studii HOMA-IR koreloval s věkem a přítomností metabolického syndromu.

IR hodnocená 2R po LT korelovala s přítomností metabolického syndromu a jeho složek (hypertenze, DM, BMI). Dále výše IR korelovala s množstvím jaterního tuku hodnoceného jak histologicky, tak i ¹H MR spektroskopii a dále i se stupněm balonové degenerace a hraničně i zánětlivých změn v biopsii štěpu, což potvrzuje vliv IR na rozvoj steatózy a NASH i u pacientů po LT, podobně jako tomu je u netransplantovaných pacientů [13]. Stupeň IR v naší studii koreloval se stupněm fibrózy dle shear wave elastografie, což je v souladu se studiemi u netransplantovaných pacientů, kde je IR prediktorem pokročilé fibrózy jater [8,10,13,17,37]. Pozorovali jsme i trend k vyššímu HOMA-IR v závislosti na stupni fibrózy stanoveném histologickým vyšetřením, rozdíl však v našem souboru nebyly statisticky signifikantní. Na rozdíl od biopsie jater, u které se hodnocení fibrózy provádí jen z malého vzorku jater a je jen semikvantitativní, je elastografické hodnocení prováděno z většího objemu jater a má charakter spojité veličiny, snáze tak může zaznamenat významné roz-

díly v hodnocení fibrózy v relativně krátkém intervalu prvních 2R po transplantaci. Potransplantační IR navíc může být asociována s těžší rekurencí HCV, proto identifikace IR může pomoci identifikovat pacienty s rizikem rychlé progresse fibrózy po LT pro HCV [38].

V naší prospektivní studii jsme prokázali vysokou prevalenci IR u pacientů před i po LT a současně významný vzestup prevalence IR s rostoucí dobou od LT. Před LT koreloval HOMA-IR s věkem, indikací k LT a přítomností metabolického syndromu, po LT s přítomností metabolického syndromu a jeho složek (hypertenze, DM, BMI), GGT, s množstvím jaterního tuku hodnocené jak histologicky, tak i ¹H MR spektroskopii, se stupněm nekroinflammatorních změn v biopsii a se stupněm fibrózy dle shear wave elastografie. Vzhledem k tomu, že literární údaje svědčí pro to, že může být potransplantační NASH/významná steatóza asociována s horším dlouhodobým přežíváním pacientů [29,39,40] a progredující fibrózou [39], je výskytu potransplantační IR a souvisejících faktorů (obezita, hypertenze, DM) třeba věnovat maximální péči ke zlepšení dlouhodobého přežívání pacientů i štěpů po LT.

Literatura

1. Muniyappa R, Lee S, Chen H et al. Current approaches for assessing insulin sensitivity and resistance in vivo: advantages, limitations, and appropriate usage. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2008; 294(1): E15–E26. doi: 10.1152/ajpendo.00645.2007.
2. Than NN, Newsome PN. A concise review of non-alcoholic fatty liver disease. *Atherosclerosis* 2015; 239(1): 192–202. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.01.001.
3. Wallace TM, Matthews DR. The assessment of insulin resistance in man. *Diabet Med* 2002; 19(7): 527–534.
4. Magri CJ, Fava S, Galea J. Prediction of insulin resistance in type 2 diabetes mellitus using routinely available clinical parameters. *Diabetes Metab Syndr* 2016; 10 (2 Suppl 1): S96–S101. doi: 10.1016/j.dsx.2016.03.002.
5. Anastácio LR, Lima AS, Toulson Davisson Correia ML. Metabolic syndrome and its components after liver transplantation: incidence, prevalence, risk factors, and implications. *Clin Nutr* 2010; 29(2): 175–179. doi: 10.1016/j.clnu.2009.08.008.

Tab. 5. Korelace mezi HOMA-IR 2R po transplantaci jater a s ostatními faktory 2 roky po transplantaci jater.

Tab. 5. Correlation between HOMA-IR 2Y after liver transplantation and other factors two years after liver transplantation.

Parametr	HOMA-IR (průměr ± SD)	Spearman p	p
hypertenze ano/ne	4,04 ± 3,62/1,98 ± 1,23		0,005
diabetes mellitus ano/ne	4,49 ± 4,34/2,60 ± 1,75		0,048
metabolický syndrom ano/ne	4,29 ± 3,51/1,61 ± 1,20		< 0,001
BMI		0,505	< 0,001
obvod pasu		0,401	0,001
celkový bilirubin		–0,184	0,147
AST		–0,017	0,897
ALT		–0,014	0,910
ALP		0,212	0,093
GGT		0,310	0,013
triglyceridy		0,142	0,263
celkový cholesterol		–0,087	0,493
LDL cholesterol		–0,059	0,643
HDL cholesterol		–0,167	0,188
objem tuku v játrech dle ¹ H MR spektroskopie (%)		0,480	< 0,001
fibróza dle elastografie		0,442	< 0,001
biopsie jaterního štěpu			
steatóza: stupeň 0	1,96 ± 1,12		0,016
stupeň 1	3,35 ± 4,05		
stupeň 2	4,52 ± 3,12		
stupeň 3	4,93 ± 2,32		
zánět: stupeň 0	2,95 ± 3,72		0,051
stupeň 1	3,74 ± 2,46		
stupeň 2	4,35 ± 2,87		
balooning: stupeň 0	2,79 ± 3,37		0,005
stupeň 1	4,17 ± 2,87		
stupeň 2	5,67 ± 2,05		
fibróza: stupeň 1	2,39 ± 1,43		0,213
stupeň 2	3,94 ± 4,11		
stupeň 3	4,28 ± 3,08		
HOMA – Homeostasis Assessment Model, IR – inzulinová rezistence, BMI – body mass index, AST – aspartátaminotransferáza, ALT – alaninaminotransferáza, ALP – alkalická fosfatáza, GGT – gamaglutamyltransferáza, ¹ H MR – ¹ H magnetická rezonance, SD – směrodatná odchylka, R – rok			

6. Petta S, Cammà C, Di Marco V et al. Insulin resistance and diabetes increase fibrosis in the liver of patients with genotype 1 HCV infection. *Am J Gastroenterol* 2008; 103(5): 1136–1144. doi: 10.1111/j.1572-0241.2008.01813.x.
7. Svegliati-Baroni G, Bugianesi E, Bouserhal T et al. Post-load insulin resistance is an independent predictor of hepatic fibrosis in virus C chronic hepatitis and in non-alcoholic fatty

liver disease. *Gut* 2007; 56(9): 1296–1301. doi: 10.1136/gut.2006.107946.

8. Bugianesi E, Marchesini G, Gentilecore E et al. Fibrosis in genotype 3 chronic hepatitis C and nonalcoholic fatty liver disease: role of insulin resistance and hepatic steatosis. *Hepatology* 2006; 44(6): 1648–1655. doi: 10.1002/hep.21429.

9. Pais R, Rusu E, Zilisteanu D et al. Prevalence of steatosis and insulin resistance in patients

with chronic hepatitis B compared with chronic hepatitis C and non-alcoholic fatty liver disease. *Eur J Intern Med* 2015; 26(1): 30–36. doi: 10.1016/j.ejim.2014.12.001.

10. Moucari R, Asselah T, Cazals-Hatem D et al. Insulin resistance in chronic hepatitis C: association with genotypes 1 and 4, serum HCV RNA level, and liver fibrosis. *Gastroenterology* 2008; 134(2): 416–423. doi: 10.1053/j.gastro.2007.11.010.

11. Maruyama H, Kobayashi K, Kiyono S et al. Interrelationship between insulin resistance and portal haemodynamic abnormality in cirrhosis. *Int J Med Sci* 2017; 14(3): 240–245. doi: 10.7150/ijms.17738.

12. Andrade AR, Bittencourt PL, Codes L et al. New Onset diabetes and non-alcoholic fatty liver disease after liver transplantation. *Ann Hepatol* 2017; 16(6): 932–940. doi: 10.5604/01.3001.0010.5285.

13. Chitturi S, Abeygunasekera S, Farrell GC et al. NASH and insulin resistance: insulin hypersecretion and specific association with the insulin resistance syndrome. *Hepatology* 2002; 35(2): 373–379. doi: 10.1053/jhep.2002.30.692.

14. Scalioni LP, da Silva AP, Miguel JC et al. Lack of association between hepatitis C virus core gene variation 70/91aa and insulin resistance. *Int J Mol Sci* 2017; 18(7). doi: 10.3390/ijms18071444.

15. Hrebicek J, Janout V, Malincikova J et al. Detection of insulin resistance by simple quantitative insulin sensitivity check index QUICKI for epidemiological assessment and prevention. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87(1): 144–147. doi: 10.1210/jcem.87.1.8292.

16. Perseghin G, Caumo A, Mazzaferro V et al. Assessment of insulin sensitivity based on a fasting blood sample in men with liver cirrhosis before and after liver transplantation. *Transplantation* 2003; 76(4): 697–702. doi: 10.1097/01.TP.0000079252.94857.8D.

17. Bugianesi E, Manzini P, D'Antico S et al. Relative contribution of iron burden, HFE mutations, and insulin resistance to fibrosis in nonalcoholic fatty liver. *Hepatology* 2004; 39(1): 179–187. doi: 10.1002/hep.20023.

18. Patel K, Thompson AJ, Chuang WL et al. Insulin resistance is independently associated with significant hepatic fibrosis in Asian chronic hepatitis C genotype 2 or 3 patients. *J Gastroenterol Hepatol* 2011; 26(7): 1182–1188. doi: 10.1111/j.1440-1746.2011.06722.x.

19. Eslam M, Ampuero J, Jover M et al. Predicting portal hypertension and variceal bleeding using non-invasive measurements of metabolic variables. *Ann Hepatol* 2013; 12(4): 588–598.

20. Jeon HK, Kim MY, Baik SK et al. Hepatogenous diabetes in cirrhosis is related to portal pressure and variceal hemorrhage. *Dig Dis Sci* 2013; 58(11): 3335–3341. doi: 10.1007/s10620-013-2802-y.

21. Cammà C, Petta S, Di Marco V et al. Insulin resistance is a risk factor for esophageal varices in hepatitis C virus cirrhosis. *Hepatology* 2009; 49(1): 195–203. doi: 10.1002/hep.22655.

22. Degré D, Gustot T, Gerkens A et al. Insulin resistance is associated with esophageal varices in alcoholic liver disease patients. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2016; 28(7): 792–796. doi: 10.1097/MEG.0000000000000627.

23. Ramos-Prol A, Hervás-Marin D, Rodríguez-Medina B et al. Alterations in carbohydrate metabolism in cirrhotic patients before and after liver transplant. *Diabetes Res Clin Pract* 2015; 110(2): 123–128. doi: 10.1016/j.diabres.2015.10.002.

24. Merli M, Leonetti F, Riggio O et al. Glucose intolerance and insulin resistance in cirrhosis are normalized after liver transplantation. *Hepatology* 1999; 30(3): 649–654. doi: 10.1002/hep.510300306.

25. Peláez-Jaramillo MJ, Cárdenas-Mojica AA, Gaete PV et al. Post-liver transplantation diabetes mellitus: a review of relevance and approach to treatment. *Diabetes Ther* 2018; 9(2): 521–543. doi: 10.1007/s13300-018-0374-8.

26. Seo S, Maganti K, Khehra M et al. De novo nonalcoholic fatty liver disease after liver transplantation. *Liver Transpl* 2007; 13(6): 844–847. doi: 10.1002/lt.20932.

27. Lim LG, Cheng CL, Wee A et al. Prevalence and clinical associations of post-

transplant fatty liver disease. *Liver Int* 2007; 27(1): 76–80. doi: 10.1111/j.1478-3231.2006.01396.x.

28. Dumortier J, Giostra E, Belbouab S et al. Non-alcoholic fatty liver disease in liver transplant recipients: another story of seed and soil. *Am J Gastroenterol* 2010; 105(3): 613–620. doi: 10.1038/ajg.2009.717.

29. Hejlova I, Honsova E, Sticova E et al. Prevalence and risk factors of steatosis after liver transplantation and patient outcomes. *Liver Transplant* 2016; 22(5): 644–655. doi: 10.1002/lt.24393.

30. Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M et al. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2005; 41(6): 1313–1321. doi: 10.1002/hep.20701.

31. Calzadilla-Bertot L, Vilar-Gomez E, Torres-Gonzalez A et al. Impaired glucose metabolism increases risk of hepatic decompensation and death in patients with compensated hepatitis C virus-related cirrhosis. *Dig Liver Dis* 2016; 48(3): 283–290. doi: 10.1016/j.dld.2015.12.002.

32. Petrides AS, Stanley T, Matthews DE et al. Insulin resistance in cirrhosis: prolonged reduction of hyperinzulinemia normalizes insulin sensitivity. *Hepatology* 1998; 28(1): 141–149. doi: 10.1002/hep.510280119.

33. Orsi E, Grancini V, Menini S et al. Hepatogenous diabetes: is it time to separate it from type 2 diabetes? *Liver Int* 2017; 37(7): 950–962. doi: 10.1111/liv.13337.

34. Kruszynska YT, Meyer-Alber A, Darakhshan F et al. Metabolic handling of orally administered glucose in cirrhosis. *J Clin Invest* 1993; 91(3): 1057–1066. doi: 10.1172/JCI116263.

35. Tietge UJ, Selberg O, Kreter A et al. Alterations in glucose metabolism associated with liver cirrhosis persist in the clinically stable long-term course after liver transplantation. *Liver Transp* 2004; 10(8): 1030–1040. doi: 10.1002/lt.20147.

36. Cabré E, Gassull MA. Nutritional and metabolic issues in cirrhosis and liver transplantation. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2000; 3(5): 345–354.

Konflikt zájmů: Autoři deklarují, že text článku odpovídá etickým standardům, byla dodržena anonymita pacientů a prohlašují, že v souvislosti s předmětem článku nemají finanční, poradenské ani jiné komerční zájmy.

Publikační etika: Příspěvek nebyl dosud publikován ani není v současnosti zaslán do jiného časopisu pro posouzení. Autoři souhlasí s uveřejněním svého jména a e-mailového kontaktu v publikovaném textu.

Dedikace: Tato práce byla finančně podpořena grantem č. 15-26906A Ministerstva zdravotnictví České republiky.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

Conflict of Interest: The authors declare that the article/manuscript complies with ethical standards, patient anonymity has been respected, and they state that they have no financial, advisory or other commercial interests in relation to the subject matter.

Publication Ethics: This article/manuscript has not been published or is currently being submitted for another review. The authors agree to publish their name and e-mail in the published article/manuscript.

Dedication: This work was financially supported by grant No. 15-26906A of the Ministry of Health of the Czech Republic.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE „uniform requirements“ for biomedical papers.

37. Hui JM, Sud A, Farrell GC et al. Insulin resistance is associated with chronic hepatitis C virus infection and fibrosis progression [corrected]. *Gastroenterology* 2003; 125(6): 1695–1704. doi: 10.1053/j.gastro.2003.08.032.

38. Veldt BJ, Poterucha JJ, Watt KD et al. Insulin resistance, serum adipokines and risk of fibrosis progression in patients transplanted for hepatitis C. *Am J Transplant* 2009; 9(6): 1406–1413. doi: 10.1111/j.1600-6143.2009.02642.x.

39. Narayanan P, Mara K, Izzy M et al. Recurrent or de novo allograft steatosis and long-term outcomes after liver transplantation. *Transplantation* 2019; 103(1): 14–21. doi: 10.1097/TP.0000000000002317.

40. Gitto S, De Maria N, di Benedetto F et al. De-novo nonalcoholic steatohepatitis is associated with long-term increased mortality in liver transplant recipients. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2018; 30(7): 766–773. doi: 10.1097/MEG.0000000000001105.

Doručeno/Submitted: 23. 7. 2019

Přijato/Accepted: 13. 8. 2019

MUDr. Mgr. Irena Míková

Klinika hepatogastroenterologie

Transplantcentrum, IKEM

Videňská 1958/9

140 21 Praha 4

irena.mikova@ikem.cz

Redakce časopisu Gastroenterologie a hepatologie vypisuje

SOUTĚŽ O DVĚ NEJLEPŠÍ PŮVODNÍ PRÁCE 2019

Podmínky soutěže

1. Do soutěže budou automaticky zařazeny všechny původní práce publikované v roce 2019.
2. Práce budou hodnoceny členy redakční rady.
3. Hlavními kritérii hodnocení budou odborná úroveň, originalita a přínos zveřejněných údajů; upřednostňujeme anglicky psané práce.
4. Výsledky soutěže budou vyhlášeny v časopise Gastroenterologie a hepatologie 1/2020.

Každá z vítězných prací bude ohodnocena částkou 30 000 Kč.

Instrukce pro autory naleznete na internetových stránkách časopisu www.csgh.info. Příspěvky vkládejte do redakčního systému časopisu Gastroenterologie a hepatologie <http://redakce.ambitmedia.cz/index.php/gh>.



10. podzimní setkání gastroenterologů

Hluboká nad Vltavou 13.–15. 9. 2019

konané pod záštitou nemocnice Český Krumlov, a.s.



Informace na: www.medprax.cz/podzimni-setkani-gastroenterologu/

Příhlášky posílejte na adresu: MUDr. Mirko Jakovljevič, Masarykova 1, 373 41 Hluboká nad Vltavou, e-mail: mjakov72@gmail.com

Vzdělávací akce je evidována ČLK a podle Stavovského předpisu číslo 16 je ohodnocena 6 kredity.