

*Paweł Piszko, Katarzyna Fleischer, Krzysztof Simon, Sylwia Serafińska*

## ZABURZENIA ENDOKRYNOLOGICZNE ZWIĄZANE Z ZAKAŻENIEM HCV

Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych,  
Chorób Wątroby i Nabytych Niedoborów Odpornościowych,  
Akademii Medycznej we Wrocławiu  
Kierownik Kliniki: Andrzej Gładysz

*Zakażenie HCV wiąże się z możliwością wystąpienia licznych objawów pozawątrobowych. Zaburzenia endokrynne takie jak cukrzyca i choroby tarczycy mogą być indukowane przez bezpośrednie działanie cytotatyczne wirusa jak i poprzez wtórny mechanizm autoimmunologiczny. Monitorowanie pacjentów zakażonych HCV oraz leczonych przyczynowo (leczenie skojarzone) pozwala na określenie czynników predysponujących do rozwoju endokrynopatii oraz na podjęcie właściwej decyzji o dalszym postępowaniu.*

*Słowa kluczowe: HCV, zaburzenia funkcji tarczycy, cukrzyca*  
*Key words: HCV, thyroid disorders, diabetes mellitus*

### WSTĘP

W przebiegu zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV) może dojść do wzbudzenia procesów autoimmunologicznych z produkcją niespecyficznych narządowo przeciwciał: przeciwjądrowych (ANA), przeciw mięśniówce gładkiej (SMA) oraz przeciwmitochondrialnych wątroby i nerki typu 1 (LKM-1) jak również przeciwciał swoistych narządowo. Najczęściej wytwarzane przeciwciała drugiej grupy skierowane są przeciw tarczycy. Ocenia się, że u prawie 40% pacjentów zakażonych wirusem zapalenia wątroby typu C występują pozawątrobowe objawy zakażenia (1). Podczas leczenia przyczynowego interferonem aktywność układu immunologicznego ulega modyfikacji. Interferon alfa, który w sposób nieswoisty mobilizuje organizm do eliminacji wirusów, wykazuje szerokie spektrum działania na różnych etapach odpowiedzi immunologicznej. Wzmocnieniu ulega odpowiedź komórkowa i humoralna, między innymi w konsekwencji zmiany ekspresji cząsteczek prezentujących antygen oraz dominacji aktywizującej kaskadę odpowiedzi immunologicznej populacji limfocytów T-pomocniczych. Uważa się, że obserwowane podczas leczenia interferonem alfa zaburzenia funkcji tarczycy oraz cukrzyca mogą być związane

z opisanymi powyżej mechanizmami. W rozwoju cukrzycy istotną rolę pełni również proces stłuszczenia wątroby, występujący u dużego odsetka pacjentów z przewlekłym zakażeniem wątroby typu C (PWZW C) (2). Zaburzenia metabolizmu glukozy mogą zostać w takiej sytuacji uznane za zjawisko wtórne.

Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych nie są jednoznaczne z wystąpieniem objawów klinicznych choroby. Monitorowanie pacjentów zakażonych wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV) oraz leczonych przyczynowo terapią skojarzoną (preparaty interferonu alfa i rybawiryne) pozwala na określenie czynników predysponujących do rozwoju endokrynopatii oraz na podjęcie właściwej decyzji o kwalifikacji do dalszego leczenia. Rzeczywisty związek wspomnianych zaburzeń z zastosowaniem preparatów interferonu pozostaje niezmiennie w sferze zainteresowań specjalistów dziedziny chorób zakaźnych.

### CHOROBY TARCZYCY U PACJENTÓW ZAKAŻONYCH HCV

**Prawidłowa funkcja tarczycy.** Tarczycza wytwarza dwa hormony: tyroksynę (T4), która stanowi 85% produkcji hormonalnej gruczołu, oraz trójjodotyroninę (T3), która jest określana jako podstawowy hormon tarczycy. Hormony tarczycy działają wielokierunkowo na szereg różnych tkanek. Poprzez regulację ekspresji genów wpływają na aktywność komórki: od różnicowania się tkanek po regulację metabolizmu komórki.

Odjodowanie pod wpływem działania dejodynazy typu 1. odbywa się głównie w wątrobie, nerkach, w mniejszym stopniu w mięśniach szkieletowych i w sercu. Można przypuszczać, że kondycja układów enzymatycznych wątroby wpływa na intensywność procesu wytwarzania T3, brak jednak na ten temat doniesień. Większość T3 i T4 w surowicy związana jest z tyreoglobuliną (TBG, *thyroxine binding globulin*), transtyretyną (TTR), albuminą, jak również z lipoproteiną (głównie LDL) a więc z białkami surowicy, których synteza zachodzi przede wszystkim w wątrobie. Upośledzenie funkcji syntetyzującej wątroby może więc decydować pośrednio o ilości wolnych hormonów tarczycy w surowicy. Jedynie wolne hormony (FT3 i FT4), stanowiące w prawidłowej sytuacji niewielki odsetek w surowicy, przenikają do komórek i wywołują efekt.

Niekiedy organizm człowieka wytwarza przeciwciała przeciwarczycowe. Należą do nich przeciwciała anti-TSHR przeciw receptorowi TSH, których oznaczanie wykorzystywane jest głównie w diagnostyce i monitorowaniu skuteczności leczenia choroby Gravesa-Basedowa, przeciwciała anti-TPO przeciw tyreoperoksydazie, decydujące o rozpoznaniu autoimmunologicznej choroby tarczycy (AITD *Autoimmune Thyroid Disease*), których częstość występowania w populacji wzrasta wraz z wiekiem (obecne są u 15% kobiet powyżej 60 r.ż.) oraz przeciwciała anti-Tg przeciw tyreoglobulinie, które w mniejszym stopniu stanowią o rozpoznaniu AITD. Tyreoperoksydaza jest istotnym enzymem uczestniczącym w syntezie hormonów tarczycy i jednocześnie, zgodnie z powyższą charakterystyką, głównym autoantygenem w AITD. Poziom przeciwciał anti-TPO związany jest z ekspresją MHC I na tyreocytach i stopniem infiltracji limfocytów, które mogą ulec „uczuleniu” i wyzwolić syntezę autoprzeciwciał. W niewielkim stopniu anti-TPO wytwarzane są także w węzłach chłonnych i szpiku kostnym. Okazuje się, że obecność gamma globulin przeciwarczycowych stwierdzana jest u 12–26% osób niewykazujących objawów choroby tarczycy i stanowi czynnik ryzyka ujawnienia się niedoczynności tarczycy w przyszłości. Płec żeńska związana jest z 2–4-krotnie wyższą częstością występowania anti-TPO, a według niektórych donie-

sień jedynie z wyższym ich mianem (3). Roczne ryzyko ujawnienia się patologii tarczycy u kobiet, u których stwierdzono obecność anty-TPO, przy braku dodatkowych czynników predysponujących, szacowane jest na ponad 2% (3).

**Zakażenie HCV a funkcja tarczycy.** Wśród pozawątrobowych objawów zakażenia HCV wymienia się między innymi zaburzenia funkcji tarczycy na tle reakcji autoimmunologicznych. W badaniu *Huang* i wsp. (populacja tajwańczyków) przeciwciała przeciw tyreoperoksydazie i przeciw tyreoglobulinie stwierdzano prawie u 9% kobiet i 7% mężczyzn zakażonych HCV (3). *Tran* i wsp. w doniesieniu opublikowanym w *Hepatology*, wykazali obecność przeciwciał przeciw receptorom TSH u 15% pacjentów z PWZW t. C (4). Powyższe dane, jak i inne pozycje literaturowe, wskazują na istotnie wyższy odsetek osób wytwarzających autoprzeciwciała w populacji przewlekle zakażonych HCV (5).

Częstość występowania przeciwciał przeciwtarczycowych według niektórych źródeł jest porównywalna w przypadku wzw typu B i wzv typu C. Jednakże w opinii wielu badaczy zaburzenia funkcji tarczycy częściej dotyczą pacjentów przewlekle zakażonych – *Russo* i wsp. i *Custro* i wsp. obserwowali przeciwciała przeciwtarczycowe u 20–42% pacjentów z pzwz typu C i u 5–10% osób z pzwz typu B (6, 7).

Próby określenia czynników zwiększających ryzyko wystąpienia AITD w przewlekłym zakażeniu wątroby typu C nie doprowadziły do jednoznacznych wniosków. *Muratori* i wsp. wskazują na kluczowe znaczenie obecności przeciwciał anty-LKM-1 (u osób nie leczonych z AITD 29% vs bez AITD 9%; w grupie pacjentów leczonych IFN z AITD 50% vs bez AITD 3%) jako jedyne niezależnego czynnika rokowniczego, bez związku z płcią żeńską (5). W cytowanym badaniu u 86% osób z zaburzeniami funkcji tarczycy, u których potwierdzono obecność przeciwciał LKM-1, wykazano obecność reakcji krzyżowej wobec cytochromu CYP2D6 (główny autoantygen LKM-1) i wobec analogicznej do polimerazy HCV sekwencji 7 epitopów oraz tyreoperoksydazy. Opisanych reakcji krzyżowych nie stwierdzono u żadnego badanego zakażonego HCV bez zaburzeń tarczycy i u żadnej osoby, u której wykazano obecność przeciwciał LKM-1 w przebiegu AITD bez zakażenia HCV (wszystkie badane osoby wykazywały aktywność biochemiczną procesu, tj. dwukrotnie w ciągu 6 miesięcy nieprawidłowy wynik aktywności aminotransferaz). Do czynników sprzyjających ujawnieniu się zapalenia tarczycy w przebiegu przewlekłego zakażenia HCV w opinii innych badaczy należą starszy wiek, płeć żeńska, podwyższony poziom TSH w surowicy oraz hypoechogeny obraz tarczycy w badaniu ultrasonograficznym (8).

Trudno określić jednoznacznie właściwy sposób postępowania przy rozpoznaniu bezobjawowej endokrynopatii. Mimo, że powinniśmy spodziewać się poprawy w zakresie nasilenia manifestacji pozawątrobowych WZW t. C przy wprowadzeniu leczenia przyczynowego, zastosowanie preparatów interferonu alfa może doprowadzić do pogorszenia stanu ogólnego i zaostrzenia choroby tarczycy.

#### ZABURZENIA CZYNNOŚCI TARCZYCY U PACJENTÓW Z PWZW TYPU C LECZONYCH PREPARATAMI INTERFERONU

Zaburzenia czynności tarczycy obserwuje się u 5–15,5% pacjentów poddanych terapii interferonem z różnych wskazań, najwięcej jednak analiz dotyczy osób leczonych z powodu pzwz typu C (6, 9). Mimo nieprawidłowych wyników badań laboratoryjnych stwierdzanych u znacznego odsetka pacjentów, rzadko dochodzi do rozwinięcia klinicznych, pełnoob-

jawowych chorób tarczycy. Najczęściej, średnio czterokrotnie częściej niż nadczynność, obserwuje się niedoczynność tarczycy. Opisywano przypadki choroby Gravesa-Basedowa, choroby Hashimoto jak również skąpoobjawowych utajonych zapaleń tarczycy (*silent thyroiditis*). Analizując dane epidemiologiczne należy jednak uwzględnić region geograficzny pochodzenia badanej populacji, pamiętając, że na czynność tarczycy istotnie wpływa występowanie endemicznych obszarów niedoborów jodu (patrz niżej – czynniki ryzyka rozwoju tyreopatii hormonalnych). Rokowanie u pacjentów z chorobą tarczycy wzbudzoną poprzez terapię IFN $\alpha$  jest dość dobre - stwierdzono duży odsetek samoistnych remisji (szacowany na około 50%) obserwowany najczęściej w ciągu 4–6 tygodni od odstawienia preparatu interferonu. W przypadku stwierdzenia dominującej komponenty autoimmunologicznej, notowano jednak przypadki przetrwałych zaburzeń wymagających długotrwałej bądź stałej farmakoterapii (6). Ujawnienie endokrynopatii rzadko wymaga przerwania terapii przeciwwirusowej, zalecane jest natomiast podjęcie zindywidualizowanego postępowania objawowego do czasu uzyskania optymalnej odpowiedzi wirusologicznej.

Wśród czynników predysponujących do rozwoju zaburzeń funkcji tarczycy u pacjentów z pzwz typu C leczonych preparatami interferonu najczęściej wymienia się uwarunkowania genetyczne, płć żeńską, obecność przeciwciał przeciw-tarczycowych przed wprowadzeniem leczenia oraz zawartości jodu w diecie. Natomiast wpływ dawki leku i czasu trwania leczenia interferonem poddawany jest dyskusji (6).

Pytanie dotyczące roli interferonu w rozwoju dysfunkcji tarczycy pozostaje otwarte. Istnieją dwie główne hipotezy tłumaczące patogenezę chorób tarczycy związanych z przewlekłym zakażeniem HCV i stosowaniem interferonu: proces autoimmunologiczny i bezpośrednie działanie toksyczne interferonu. Większość badaczy wskazuje na decydującą rolę procesów autoimmunologicznych. Do pobudzenia syntezy przeciwciał może dojść w wyniku nadekspresji cząsteczek MHC I na powierzchni tyreocytów bądź zmiany dominującej frakcji limfocytów CD4 na Th1 (11). Wydaje się, że interferon promuje wcześniej istniejącą bezobjawową reakcję autoimmunologiczną skierowaną przeciw tarczycy, choć część klinicystów przychyliła się do poglądu o indukcji zaburzeń *de novo*. Metaanaliza *Koha* i wsp. wskazuje, iż niezależnym czynnikiem rokowniczym wystąpienia choroby tarczycy zależnej od terapii preparatami interferonu  $\alpha$  jest obecność przeciwciał anty-TPO w surowicy przed włączeniem leczenia. Według *Custro* i wsp. zaburzenia tarczycy ujawniają się u ponad 50% anty-TPO-dodatnich i u 5,4% anty-TPO-ujemnych pacjentów (10).

U około 10% pacjentów zaburzeniom hormonalnym tarczycy nie towarzyszy obecność przeciwciał (10, 12). W badaniu *Roti* i wsp. u 15,6% pacjentów wykazano objawy dysfunkcji tarczycy, podczas gdy autoprzeciwciała stwierdzono jedynie u 6,9% (11). Powyższa obserwacja świadczyć może o odmiennym patomechanizmie zaburzeń, być może o bezpośrednim toksycznym działaniu interferonu lub wpływie cytokiny na oś przysadka-tarczyca.

Dotychczasowe badania wskazują, że patologie tarczycy najczęściej ujawniają się w ciągu pierwszych 12 tygodni leczenia interferonem. *Hsieh* i wsp. obserwowali wczesne zaburzenia funkcji tarczycy (tj. ujawniające się do 3 miesiąca terapii) u 14% pacjentów (12). Ryzyko wystąpienia endokrynopatii w tym okresie było wyższe u pacjentów płci żeńskiej, z niską wiremią oraz leczonych mniejszą dawką leku. U kolejnych 4,7% pacjentów zaburzenia rozwinęły się podczas następnych 3 miesięcy. Zakażenie mieszane różnymi genotypami HCV i przebiegające z niską wiremią szczególnie predysponują do rozwoju choroby na podłożu autoagresji. Zaburzenia funkcji tarczycy mogą pojawić

się również po zakończeniu leczenia – opisywano przypadki ujawnienia patologii w 6. miesiącu po zakończeniu leczenia.

W opinii wielu badaczy zaburzenia funkcji tarczycy pojawiają się z podobną częstością u pacjentów leczonych rekombinowanym i pegylowanym preparatem interferonu (13). Z obserwacji prowadzonych w naszym ośrodku (Klinika Chorób Zakaźnych, Chorób Wątroby i Nabytych Niedoborów Odpornościowych, Akademii Medycznej we Wrocławiu) wynika jednak, że pacjenci poddani leczeniu pegylowanym interferonem z powodu zakażenia HCV, wykazywali znamienne częściej cechy dysfunkcji hormonalnej tarczycy (13% vs 0, tj. 17/130 vs 0/50) (14). Patomechanizm obserwowanej zależności pozostaje jednak niewyjaśniony. *Dalgard* i wsp. wykazali, że skojarzenie terapii preparatem interferonu z rybawiryną zwiększa ryzyko częstości wystąpienia niedoczynności tarczycy ponad trzykrotnie, nie wpływa natomiast na ujawnienie się patologii tarczycy w mechanizmie autoagresji (15).

Występowanie opisanych działań niepożądanych wydaje się nie mieć związku ze skutecznością leczenia (16).

### CUKRZYCA U PACJENTÓW ZAKAŻONYCH HCV

**Patomechanizm cukrzycy u pacjentów zakażonych HCV.** Według dostępnych danych w piśmiennictwie, na cukrzycę typu 2. cierpi blisko 4% populacji światowej (dane epidemiologiczne zróżnicowane geograficznie). W wieloośrodkowym badaniu BPDD (Program Profilaktyki Cukrzycy firmy Bayer – BDPP;  $n = 4000$ ) cechy zaburzeń tolerancji glukozy stwierdzono u około 30% populacji w wieku 40–70 r.ż. z więcej niż jednym czynnikiem ryzyka rozwoju cukrzycy. Obserwacje prowadzone na dużych, randomizowanych grupach wykazały, że częstość cukrzycy typu 2. jest istotnie wyższa u osób zakażonych HCV w porównaniu z grupą kontrolną. *Mason* i wsp. oraz *Caroni* i wsp. wskazują na wyższą zapadalność na cukrzycę osób z pzwz typu C niż pacjentów z pzwz typu B (odpowiednio 21% vs 12% i 23,6% vs 9,4%). Wśród czynników predysponujących wyszczególniono zakażenie genotypem 2 i 3 HCV, wiek powyżej 50 r.ż., zaawansowane włóknienie wątroby, obciążający wywiad rodzinny oraz przeszczep wątroby lub nerki (17–19). Nawet jeśli poddamy w wątpliwość wyniki niektórych badań statystycznych, z uwagi na fakt, że grupa chorych na cukrzycę narażona jest na wyższe ryzyko zakażeń krwiopochodnych (częstsze badania laboratoryjne) lub podkreślając częstsze wskazania do diagnostyki w kierunku zakażenia HCV u chorych na cukrzycę (podwyższona aktywność aminotransferaz), to jednak dostępne dane wymagają głębszej analizy.

Mechanizmy regulujące gospodarkę glukozy są złożone i mimo, iż część z nich została szczegółowo opisana, określenie swoistego „spustu” wyzwalającego kaskadę niekorzystnych zdarzeń, wciąż pozostaje w centrum zainteresowań badaczy. Podstawą klasyfikacji klinicznej cukrzycy są główne czynniki etiologiczne. Cukrzyca typu 1 uwarunkowana jest genetycznie i wiąże się z produkcją szeregu swoistych przeciwciał oraz odpowiedzią komórkową indukowaną przez limfocyty T-pomocnicze a także ze zwiększoną aktywnością limfocytów T-cytotoksycznych i NK, zależną od interleukiny-2 (IL-2) i IFN $\gamma$ . Reakcja autoimmunologiczna zostaje wzbudzona po zadziałaniu czynników wyzwalających, wśród których wymienia się m.in.: niektóre białka pokarmowe oraz zakażenie CMV, wirusem różyczki, wirusem zapalenia ślinianek, Coxackie B, EBV, HAV a także retrowirusami. Zwykle w chwili rozpoznania cukrzycy proces zapalny dotyczący wysp trzustki jest zaawansowany i niektóre z przeciwciał

mogą być już niewykrywalne. Na rozwój cukrzycy typu 2 zasadniczo wpływają natomiast uwarunkowania środowiskowe, które przy współistniejącej predyspozycji genetycznej, prowadzą do rozwoju zaburzeń wydzielania insuliny i insulinooporności. W patomechanizmie podkreśla się rolę zaburzeń metabolizmu (m.in. wzrost wydzielania czynnika martwiczego nowotworów alfa (TNF $\alpha$ ), leptyny, rezystyny, zmniejszenie wydzielania adiponektyny) oraz typowej dystrybucji tkanki tłuszczowej (otyłość brzuszna). Ryzyko rozwoju cukrzycy wzrasta wraz z wiekiem (najwyższa zachorowalność w grupie 45–65 r.ż.), jest wyższe przy współistnieniu zespołu polimetabolicznego (otyłość brzuszna, nadciśnienie tętnicze, insulinooporność) oraz przy ograniczeniu wysiłku fizycznego. Obecnie rozważa się także bezpośredni udział wirusa HCV w rozwoju cukrzycy. Nieustannie toczy się dyskusja nad uznaniem cukrzycy typu 2 za jeden z pozawątrobowych objawów zakażenia HCV.

Badania prowadzone na modelach zwierzęcych i ekstrapolacja danych na warunki kliniczne, pozwoliły na ustalenie związku cukrzycy typu 2 ze wzrostem poziomu TNF $\alpha$  obserwowanego w przebiegu naturalnego i eksperymentalnego zakażenia HCV (19, 20). Powyższe badania potwierdziły hipotezę, iż w początkowym etapie cukrzycy typu 2, związanej z zakażeniem HCV istotną rolę odgrywa insulinooporność, na jej tle dochodzi do stłuszczenia wątroby i dalszej progresji choroby zaburzeń w mechanizmie „błędne koło”. Wyniki badań na modelach zwierzęcych wskazują na bezpośredni efekt zakażenia, niezależnie od wieku. Spostrzeżono związek zaburzeń funkcji komórek beta trzustki z bezpośrednim działaniem toksycznym interferonu jak również z obniżoną wrażliwością na insulinę.

Na poziomie molekularnym TNF $\alpha$  hamuje fosforylację tyrozyny receptora insuliny i IRS-1 na adipocytach, modyfikując ich metabolizm. W tkance tłuszczowej o obniżonej wrażliwości na insulinę intensywnie zachodzi proces lipolizy, a zwiększone stężenie kwasów tłuszczowych w surowicy prowadzi do insulinooporności hepatocytów i miocytów: w wątrobie intensywnie przebiegają procesy glukoneogenezy, w surowicy wzrasta poziom glukozy, której wnikanie do komórek docelowych jest osłabione ze względu na ograniczoną czułość tkanek obwodowych na insulinę. Poziom insuliny wzrasta kompensując niedobory funkcjonalne, co stanowi mechanizm „dodatniego sprzężenia” w rozwoju cukrzycy. W badaniu *Shintani Y* i wsp. potwierdzeniem ścisłego związku TNF $\alpha$  i cukrzycy miał być fakt, że u zwierząt, u których zastosowano monoklonalne przeciwciała przeciw TNF $\alpha$ , wrażliwość na insulinę powracała (19). *Uysal* i in. wykazali brak obniżenia wrażliwości na insulinę u otyłych myszy pod warunkiem utrzymywania niskiego poziomu TNF $\alpha$  (20).

Opinie badaczy na temat roli interferonu w cukrzycy są podzielone. Według niektórych specjalistów zastosowanie leczenia preparatem interferonu może spowodować wycofanie się objawów choroby, zakładając, że choroba jest pozawątrobową manifestacją zakażenia. Z drugiej strony, wzbudzenie mechanizmów autoimmunologicznych może doprowadzić do rozwoju cukrzycy typu 1 – prowadzone są badania na modelach zwierzęcych oceniające wpływ TNF na rozwój cukrzycy na tle autoagresji (apoptoza zależna od TNF). Ostatecznie jednak „niewyrównana cukrzyca” została wyszczególniona na liście względnych przeciwwskazań do zastosowania przyczynowego leczenia zakażenia HCV preparatami interferonu.

#### PRZESZCZEP WĄTROBY A ZABURZENIA GOSPODARKI GLUKOZY

Odsetek zachorowań na cukrzycę wśród osób po przeszczepach nerki i wątroby wynosi 10–30%; zakażenie HCV (jako wskazanie do transplantacji, jak również nawrót replikacji

HCV po zabiegu) stanowi niezależny czynnik rokowniczy związany z wyższym ryzykiem rozwoju cukrzycy *de novo*, a także z pogorszeniem parametrów wyrównania istniejącej wcześniej choroby (17, 21). *Schmilovitz-Weiss* i wsp. porównali dwie grupy pacjentów poddanych zabiegowi transplantacji wątroby: zakażonych HCV i zakażonych HBV. Ujawnienie cukrzycy obserwowano u 16/27 osób zakwalifikowanych do przeszczepu ze względu na niewydolność wątroby w przebiegu pzwz typu C oraz odpowiednio u 7/27 i 3/27 osób z niewydolnością narządu z powodu pzwz typu B i autoimmunologicznego zapalenia wątroby (21). Również w badaniu *Soule* i wsp., w którym retrospektywnej analizie poddano grupę 492 pacjentów po przeszczepie wątroby, autorzy zwrócili uwagę na istotną różnicę rozwoju cukrzycy *de novo* w zależności od współistniejącego zakażenia HCV (40% vs 27% odpowiednio u zakażonych HCV i niezakażonych HCV) (22). Chociaż patomechanizm rozwoju choroby w tej szczególnej grupie pacjentów nie jest ostatecznie wyjaśniony, podkreślany jest wpływ leczenia immunosupresyjnego (glikokortykosterydy, inhibitory kalcyneuryny, takrolimus; cyklosporyna), istotne znaczenie ma również wzrost masy ciała po zabiegu oraz wcześniej istniejąca otyłość, wiek powyżej 50 r.ż., obciążający wywiad rodzinny, a także płeć męska (21).

Niewątpliwie ujawnienie cukrzycy u osób po przeszczepie niekorzystnie wpływa na czas przeżycia pacjentów oraz skraca żywotność przeszczepionego narządu.

*P Piszko, K Fleischer, K Simon, S Serafińska*

#### ENDOCRINE DISORDERS IN HCV INFECTION

##### SUMMARY

Thyroid disorders and diabetes mellitus t. II are the most common disorders observed among of endocrine extrahepatic manifestations of HCV infection. The mechanism of this disorders is still unclear. Two main hypothesis are considered: primary cytopathic effect of virus and secondary-induced autoimmunity. The ability of HCV to infect central nervous system cells seems to be significant in the hypothalamus – epiphysis – axis dysfunction. Further clinical researches are awaited in order to explain phenomenon mentioned above.

##### PIŚMIENICTWO

1. Mayo MJ. Extrahepatic manifestations of hepatitis C infection. *Am J Med Sci* 2002; 325: 135-148.
- 1a. Prummel MF, Wiersinga WM, Thyroid peroxidase autoantibodies in euthyroid subjects. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metabol* 2005; 19 (1): 1-15.
2. Sanyal A., Contos M, Sterling R, i in. Nonalcoholic fatty liver disease in patients with hepatitis C is associated with features of metabolic syndrome *Am J Gastroenterol* 2003, 98, 2064-2071.
3. Huang JF, Chuang WL, Dai CY, i in. The role of thyroid autoantibodies In the development of thyroid dysfunction In Taiwanese chronic hepatitis C patients with interferone-alpha and ribavirin combination therapy. *J Viral Hepatitis* 2006, 13: 396-401.
4. Tran A, Quaranta J, Benzaken S, i in. High prevalence of thyroid autoantibodies In a prospective serie sof patients with chronic hepatitis C before interferon therapy. *Hepatology* 1993; 18: 253-257.
5. Muratori L, Bogdanom DP, Muratori P, i in. Susceptibility to thyroid disorders in hepatitis C. *Clin Gastroenterol. Hepatol.* 2005; 3: 595-603.

6. Custro N, Montalto G, Scafidi V, i in. Prospective study on thyroid autoimmunity and dysfunction related to chronic hepatitis C and interferon therapy. *J Endocrinol Invest* 1997; 20 (7): 374-380.
7. Russo MW, Fred MW Side effects of therapy for chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2003; 124: 1711-1719.
8. Koh LK, Greenspan FS, Leo PP. Interferon-alpha induced thyroid dysfunction: three clinical presentations and a review of literature. *Thyroid* 1997; 7 (6): 891-896.
9. Carella C, Mazziotti G, Morisco F, i in. Long-term outcome of interferon- $\alpha$ -induced thyroid autoimmunity and prognostic influence of thyroid autoantibody pattern at the end of treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 1925-1929.
10. Oppenheim Y, Yoshiyuki B, Yaron T. Interferon induced Autoimmune Thyroid Disease (AITD): a model for human autoimmunity. *Autoimmun Rev* 2004; 3: 388-393.
11. Roti E, Minelli R, Giuberti T, i in. Multiple changes in thyroid function in patients with chronic active HCV hepatitis treated with recombinant interferon- $\alpha$ . *Am J Med* 1996; 101: 482-487.
12. Hsieh MC, Yu ML, Chuang WL, i in. Virologic factors related to interferon- $\alpha$ -induced thyroid dysfunction In patients with chronic hepatitis C. *Eur J Endocrinol* 2000; 142: 431-437.
13. Schiffman ML, Reddy KR, i in. Peg-interferon a-2 $\alpha$  plus rybavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002; 347: 975-982.
14. Serafińska S, Smoliński P, Simon K, i in. Thyroid dysfunction in pegylated-inteferon (Peg-IFN $\alpha$ ) treated patients with chronic hepatitis C – a single center retrospective study. *E & C Hepatology* 2006; 2 (2): 52-54.
15. Dalgard O, Bjoro K, Hellum K, i in. Thyroid dysfunction during treatment of chronic hepatitis C with interferon Ralphi: no association with either interferon dosage or efficacy of therapy. *J Intern Med* 2002; 251: 400-406.
16. Carella C, Mazziotti G, Morisco F, i in. The addition of rybavirin to interferon  $\alpha$  therapy in patients with hepatitis C virus-related chronic hepatitis does not modify the thyroid autoantibody pattern but increases the risk of developing hypothyroidism. *Eur J Endocrinol* 2002; 146: 743-749.
17. Mason AL, Lau JY, Hoang N, i in. Association of diabetes mellitus and chronic hepatitis C virus infection. *Hepatology* 1999; 29: 329-333.
18. Noto H, Raskin P. Hepatitis C infection and diabetes. *Journal of Diabetes and its complications* 2006; 20: 113-120.
19. Shintani Y, Fujie H, Miyoshi H, i in. Hepatitis C virus infection and diabetes: direct involvement of the virus in the development of insulin resistance. *Gastroenterology* 2004; 126: 840-848.
20. Uysal KT, Wiesbrock SM, Marino MW, i in. Protection from obesity-induced insulin resistance in mice lacking TNF-alpha function. *Nature* 1997; 389: 610-614.
21. Schmilovitz-Wiess H, Mor E, Sulkes J. Association of post-liver transplantation diabetes mellitus with hepatitis C virus infection. *Transplant Proc* 2003; 35: 667-668.
22. Seule JL, Olyaei AJ, Boslaugh TA, i in. Hepatitis C infection increases the risk of new-onset diabetes after transplantation in liver allograft recipients. *Am J Surg* 2005; 189: 552-557.

Otrzymano: 11.07.2006 r.

**Adres autorów:**

Paweł Piszko

Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych, Chorób Wątroby i Nabytych Niedoborów Odpornościowych Akademii Medycznej we Wrocławiu

51-149 Wrocław

ul. Koszarowa 5

tel. i fax /071/3255242

e-mail pawelp@generacja.net

e-mail kasia.fleischer@wp.pl