



UNIVERZITET U BANJOJ LUCI
MEDICINSKI FAKULTET



Alma Halilčević-Terzić
**PROCJENA KARDIOVASKULARNOG
RIZIKA U BOLESNIKA SA
TRANSPLANTIRANIM BUBREGOM**

DOKTORSKA DISERTACIJA

Mentor: Prof.dr Emir Hodžić, vanredni prof.
Komentor: Prof. dr Duško Vulić, redovni prof.

Banja Luka, 2021.



UNIVERSITY OF BANJA LUKA
FACULTY OF MEDICINE



Alma Halilcevic-Terzic
**ASSESSMENT OF CARDIOVASCULAR
RISK IN RENAL TRANSPLANT PATIENTS**

DOCTORAL DISSERTATION

Mentor: Prof.dr Emir Hodžić, vanredni prof.

Komentor: Prof. dr Duško Vulić, redovni prof.

Banja Luka, 2021.

Rezime:**PROCJENA KARDIOVASKULARNOG RIZIKA U BOLESNIKA SA TRANSPLANTIRANIM BUBEGOM****Uvod:**

Kardiovaskularne bolesti (KVB) su glavni uzrok smrti u opštoj populaciji i u bolesnika sa završnim stadijem bubrežne bolesti (ZSBB). Kardiovaskularne bolesti su odgovorne za oko 40% svih smrtnih slučajeva u obje grupe. Najveći su uzrok morbiditeta i mortaliteta kod dijaliznih i transplantiranih pacijenata. Studija imala je za cilj da izvrši procjenu kardiovaskularnog rizika kod pacijenata koji se liječe nekom dijaliznom metodom i kod transplantiranih pacijenata, te utvrdi ukupni kardiovaskularni rizik pacijenata na dijalizi i transplantiranih pacijenata, te procijeni uticaj dužine liječenja dijalizom i kardiovaskularni rizik nakon transplantacije bubrega, uz određivanje uticaja zbirnog kardiovaskularnog rizika nakon transplantacije na petogodišnje preživljavanje grafta.

Metode istraživanja: U retrospektivno-prospektivnom ispitivanju analizirali smo učestalost kardiovaskularnih rizika kod pacijenata nakon transplantacije u odnosu na pacijente na dijalizi. Najvažniji pokazatelji ishoda liječenja, odnosno upješenosti transplantacije bila je dužina preživljavanja grafta 60 meseci nakon urađene transplantacije i smanjenje ukupnog kardiovaskularnog rizika kod pacijenata kod kojih je izvršena transplantacija. U cilju utvrđivanja uticaja tradicionalnih i netradicionalnih kardiovaskularnih faktora, kao prediktora, na preživljavanje grafta u pacijenata kod kojih je izvršena transplantacija bubrega korištena je Cox-ova regresiona analiza preživljavanja. Za utvrđivanje dužine preživljavanja grafta nakon 60 mjeseci (petogodišnji period) korištene su tablice preživljavanja i grafički prikaz pomoću Kaplan-Maierove analize preživljavanja grafta u zavisnosti od navedenih faktora.

Rezultati: Kod dužine liječenja hemodijalizom za osnovnu kategoriju uzeto je liječenje ispod 2 godina i duže od 2 godine. Prema empirijskom nivou značajnosti (P-vrijednost) može se vidjeti da su se od netradicionalnih kardiovaskularnih rizika kao prediktora jedini dužina liječenja hemodijalizom pokazala kao značajan prediktor smanjenom preživljavanju (smrti) grafta, ali na nivo značajnosti 0,05 (5%). Kod dužine liječenja hemodijalizom za osnovnu kategoriju uzeto je liječenje ispod 2 godina. Pacijenti kod kojih je izvršena transplantacija bubrega imaju pozitivan koeficijent (2,44) uz varijablu dužina liječenja hemodijalizom u regresijskom modelu. Graft kod pacijenata koji su liječeni hemodijalizom preko 2 godine ima 11,50 puta kraće preživljavanje u odnosu na pacijente u okviru pomenute grupe koji su liječeni hemodijalizom do 2 godine. Prema empirijskom nivou značajnosti (P-vrijednost) od

tradicionalnih kardiovaskularnih rizika kao prediktora ukupni kolesterol i HDL pokazali kao značajan prediktor smanjenog preživljavanja grafta, ali na nivo značajnosti 0,1 (10%). Pacijenti kod kojih je izvršena transplantacija bubrega imaju pozitivan koeficijent (3,94) uz varijablu ukupnog kolesterola u regresijskom modelu. To znači da graft, kod pacijenata koji imaju povišene vrijednosti ukupnog kolesterola, ima 3,94 puta kraće preživljavanje u odnosu na pacijente u okviru pomenute grupe kod kojih je ukupan kolesterol normalan. Graft kod pacijenata sa povišenim vrijednostima ukupnog kolesterola, ima kraće preživljavanje u odnosu na graft kod pacijenata sa normalnim vrijednostima ukupnog kolesterola. Pacijenti kod kojih je izvršena transplantacija bubrega imaju pozitivan koeficijent (3,95) uz varijablu HDL u regresijskom modelu. To znači da graft, kod pacijenata koji imaju snižene vrijednosti HDL, ima 3,95 puta kraće preživljavanje u odnosu na pacijente u okviru pomenute grupe sa ciljanim vrijednostima HDL. Na osnovu Kaplan-Maierove krive, vidljivo je da je vjerovatnoća petogodišnjeg (60 mjesečnog) preživljavanja grafta kod pacijenata sa normalnim vrijednostima ukupnog kolesterola 81,6%, dok je vjerovatnoća petogodišnjeg (60 mjesečnog) preživljavanja grafta kod pacijenata sa povišenim vrijednostima ukupnog kolesterola 64,3%. Prema prikazanim vrijednostima koeficijenta korelacije ranga i njihove značajnosti statistički značajna korelacija negativnog smjera na nivou značajnosti 5% postoji između nivoa kreatinina i GFR. To znači da višim vrijednostima kreatinina odgovaraju niže vrijednosti GFR. Pored navedenog, statistički značajna korelacija pozitivnog smjera i srednje na nivou značajnosti 10 % postoji između nivoa HCY i PTH. Višim vrijednostima HCY odgovaraju više vrijednosti PTH. Cox regresionom analizom su dobijeni nezavisni prediktori kumulativnog preživljavanja grafta kod pacijenta u kojih je izvršena transplantacija bubrega. Model za predikciju nepovoljnog kardiovaskularnog rizika se pokazao statistički značajnim. Kod načina liječenja (dijaliza i transplantacija) rezultati logističke regresije pokazuju da pacijenti na hemodijalizi imaju 10 puta veće šanse za nastanak nepovoljnog kardiovaskularnog ishoda u odnosu transplantirane pacijente.

Zaključak:

Uspješna transplantacija bubrega je metoda izbora u liječenju bolesnika koji se nalaze u završnom stadiju kronične bubrežne bolesti. Transplantacija bubrega je metoda izbora liječenja tih bolesnika. Pokazalo se da bolesnici koji su transplantirani imaju dugoročno bolje preživljenje u odnosu na bolesnike koji su liječeni dijalizom. Slijedom navedenog može se zaključiti da transplantacija povoljno utiče na ukupni kardiovaskularni rizik.

Ključne riječi: kardiovaskularni rizik, transplantacija bubrega, dužina preživljavanja.

Naučna oblast: Biomedicinske nauke

Naučno polje: Interna medicina

Klasifikaciona oznaka: B 145

Tip licence kreativne zajednice: autorstvo nekomercijalno - dijeliti pod istim uslovima

Mentor: Prof.dr Emir Hodžić, vanredni profesor, usko naučno polje Interna medicina, Medicinski fakultet, Univerzitet u Tuzli

Komentor: Prof. Dr Duško Vulić, redovni profesor, usko naučno polje Interna medicina, Medicinski fakultet, Univerzitet u Banjoj Luci

Summary:

INFLUENCE OF PERCUTANEOUS CORONARY INTERVENTION AND ASSESSMENT OF CARDIOVASCULAR RISK IN RENAL TRANSPLANT PATIENTS

Introduction: Cardiovascular diseases (CVD) are the leading cause of death in the general population and in patients with end-stage renal disease (CKD). Cardiovascular diseases are responsible for about 40% of all deaths in both groups. They are the largest cause of morbidity and mortality in dialysis and transplant patients. The study aimed to assess the cardiovascular risk in patients treated with dialysis and transplant patients, and to determine the overall cardiovascular risk of dialysis patients and transplanted patients, and to assess the impact of the length of dialysis treatment and cardiovascular risk after kidney transplantation. the impact of cumulative cardiovascular risk after transplantation on five-year graft survival.

Research methods: In a retrospective-prospective study, we analyzed the frequency of cardiovascular risks in post-transplant patients compared to dialysis patients. The most important indicators of treatment outcome, ie the success of transplantation, were the length of graft survival of 60 months after transplantation and the reduction of the overall cardiovascular risk in patients who underwent transplantation. Cox's survival regression analysis was used to determine the influence of traditional and non-traditional cardiovascular factors, as predictors, on graft survival in kidney transplant patients. To determine the length of graft survival after 60 months (five-year period), survival tables and a graphical representation using Kaplan-Maier analysis of graft survival depending on the mentioned factors were used.

Results: For the length of hemodialysis treatment for the basic category, treatment was taken below 2 years and longer than 2 years. According to the empirical level of significance (P-value), it can be seen that of the non-traditional cardiovascular risks as a predictor, the only

length of hemodialysis treatment proved to be a significant predictor of reduced graft survival (death), but at a significance level of 0.05 (5%). For the length of hemodialysis treatment, treatment under 2 years was taken as the basic category. Patients who underwent kidney transplantation have a positive coefficient (2.44) with the variable length of hemodialysis treatment in a regression model. Graft in patients treated with hemodialysis over 2 years has a 11.50 times shorter survival compared to patients in the mentioned group who were treated with hemodialysis for up to 2 years. According to the empirical level of significance (P-value) of traditional cardiovascular risks as a predictor, total cholesterol and HDL showed as a significant predictor of reduced graft survival, but at a significance level of 0.1 (10%). Patients with kidney transplantation have a positive coefficient (3.94) with a variable of total cholesterol in the regression model. This means that the graft, in patients who have elevated values of total cholesterol, has a 3.94 times shorter survival compared to patients within the mentioned group in whom total cholesterol is normal. Graft in patients with elevated total cholesterol has a shorter survival compared to graft in patients with normal total cholesterol. Patients with kidney transplantation have a positive coefficient (3.95) with the variable HDL in the regression model. This means that the graft, in patients with reduced HDL values, has a 3.95 times shorter survival compared to patients within the mentioned group with target HDL values. Based on the Kaplan-Maier curve, it is seen that the probability of five-year (60-month) graft survival in patients with normal total cholesterol is 81.6%, while the probability of five-year (60-month) graft survival in patients with elevated total cholesterol is 64, 3%. According to the presented values of rank correlation coefficients and their significance, a statistically significant negative direction correlation at the significance level of 5% exists between creatinine levels and GFR. This means that higher creatinine values correspond to lower GFR values. In addition to the above, a statistically significant correlation of positive direction and mean at the significance level of 10% exists between HCY and PTH levels. Higher HCY values correspond to higher PTH values. Cox regression analysis obtained independent predictors of cumulative graft survival in renal transplant patients. The model for predicting adverse cardiovascular risk proved to be statistically significant. In the method of treatment (dialysis and transplantation), the results of logistic regression show that patients on hemodialysis have a 10 times higher chance of developing an unfavorable cardiovascular outcome compared to transplant patients.

Conclusion: Successful kidney transplantation is the method of choice in the treatment of patients who are in the final stages of chronic kidney disease. Kidney transplantation is the method of choice for the treatment of these patients. Transplant patients have been shown to

have better long-term survival compared to dialysis patients. Following the above, it can be concluded that transplantation has a beneficial effect on the overall cardiovascular risk.

.

Science Classification: Biomedical Sciences B000

Scientific field: Internal Medicine

Classification code: B 145

Creative Commons Licence Type: CC BY-NC-SA

Keywords: Key words: cardiovascular risk, kidney transplantation, length of survival

Mentor: Prof. Dr. Emir Hodžić, MD, PhD, Associate Professor, scientific field of Internal Medicine, Faculty of Medicine, University of Tuzla

Commentor: Prof. Dr Duško Vulić, MD, PhD, Full-time professor, scientific field of internal medicine, Medical Faculty, University in Banja Luka

Sadržaj

1. Uvod	1
1.1 Kardiovaskularna bolest	2
1.1.1 Patogeneza koronarne bolesti srca.....	3
1.1.2 Epidemiologija koronarne bolesti srca u HBB	4
1.1.3 Hronična bubrežna bolest	5
1.1.4 Renovaskularna hipertenzija	7
1.1.5. Dijalizna terapija u hroničnoj bubrežnoj bolesti	10
1.1.6. Faktori rizika za nastanak kardiovaskularnih oboljenja u bolesnika na dijalizi: ...	10
1.2 Transplantacija bubrega.....	11
1.2.1. Faktori rizika za nastanak kardiovaskularnih oboljenja u bolesnika sa transplantiranim bubregom.....	12
1.3.Tradicionalni faktori rizika	13
1.3.1 Metabolički sindrom (MS)	16
1.3.2 Dijabetes melitus (DM)	17
1.3.3 Gojaznost.....	21
1.3.4 Hipertenzija	22
1.3.5 Hiperlipidemija	28
1.3.6 Pušenje.....	31
1.4. Netradicionalni KV faktori.....	33
1.4.1. Trajanje dijalize	33
1.4.2 Anemija	36
1.4.3 Infekcija/inflamacija	40
1.4.4 Hiperfibrinogenemija	42
1.4.5. Hipoalbuminemija, proteinurija i kardiovaskularni rizik	43
1.4.6 Mineralno-koštana bolest i sekundarni hiperparatireoidizam	43
1.4.7 Sekundarni hiperparatireoidizam prije transplantacije	45
1.4.7.1 Sekundarni hiperparatireoidizam nakon transplantacije	47
1.4.7.2 Hipokalcemija.....	48
1.4.7Hiperkalcemija	49
1.4.7.4 Hiperfosfatemija	51
1.4.7.5 Snižena razina kalcitriola	52
1.4.7.6 Hipofosfatemija nakon transplantacije	53
1.4.8 Hiperhromocisteinemija	53
1.4.9 Lipoprotein (a)	55
1.4.10 Uloga imunosupresiva	57

1.4.11 Supklinička hipotireoza	60
2.0. Definicija problema	61
3.0. ZNAČAJ ISPITIVANJA	62
4. METODOLOGIJA-ISPITANICI I METODE	63
4.1. Ispitanici	63
4.1.1. Ispitivana grupa pacijenata	63
4.1.2. Kontrolna grupa pacijenata.....	63
4.1.3. Kriterij za neuključivanje za ispitivanu grupu.....	64
4.1.4. Kriterij za neuključivanje za kontrolnu grupu.....	64
4.2. Metode ispitivanja	64
4.2.1. Biohemijske metode	64
5.0. RADNE HIPOTEZE	66
6.0.CILJEVI ISTRAŽIVANJA	67
7.0.Statistička obrada podataka	67
8.0.REZULTATI	68
8.1. Tradicionalni kardiovaskularni faktori	68
8.2 Utvrđivanje uticaja tradicionalnih kardiovaskularnih faktora na preživljavanje grafta	77
8.3. Netradicionalni kardiovaskularni rizici	84
8.4 Utvrđivanje uticaja netradicionalnih KVH faktora na preživljavanje grafta.....	91
8.5 Utvrđivanje uticaja netradicionalnih kardiovaskularnih faktora na preživljavanje grafta	96
9.0 DISKUSIJA	102
9.1. Tradicionalni KV rizici.....	106
9.2. Netradicionalni KV Rizici	114
10. ZAKLJUČCI	117
Literatura:	118
LISTA SKRAĆENICA	142
BIOGRAFIJA AUTORA ODBRANJENE DOKTORSKE DISERTACIJE	142
PRILOZI	143

1. Uvod

Kardiovaskularne bolesti (KVB) su vodeći uzrok smrti, kako u opštoj populaciji, tako i kod pacijenata sa bubrežnom bolešću u krajnjem stadijumu (KSBB). Kardiovaskularne bolesti su odgovorne za oko 40% svih smrti u obje grupe (1-2).

Oni su najveći uzrok obolijevanja i smrtnosti kod pacijenata sa hroničnom bolesti bubrega. Iako je udio populacije koja umire od kardiovaskularnih uzroka sličan, rizik od kardiovaskularnih bolesti daleko je veći kod pacijenata sa KSBB. Dijagnostički entiteti kardiovaskularne bolesti (KVB) kod pacijenata sa krajnjim stadijem bubrežne bolesti (KSBB) uključuju četiri glavne kategorije:

- koronarna srčana bolest (KSB), tj. ishemijska bolest srca (IBS),
- cerebrovaskularne bolesti (KVB)
- perspirijska arterijska bolest (PAB)
- ateroskleroza torakalne aorte i aneurizme trbušne aorte

Ateroskleroza je odgovorna za skoro sve slučajeve KVB (kardiovaskularne bolesti). Ovaj proces započinje asimptomatski formiranjem aterosklerotskih plakova koji se mogu primijetiti u adolescenciji. U srednjem i kasnijem životu oni kulminiraju trombotskim okluzijama koje favorizuju pojavu sklerotičnih promjena u koronarnim krvnim sudovima. Procjena faktora rizika je korisna kod odraslih koji uzimaju terapiju za dislipidemiju, hipertenziju i dijabetes (3). Iskustva pokazuju da bolesnici sa transplantiranim bubregom imaju dvostruko veću godišnju stopu smrtnosti od kardiovaskularnih bolesti, a četiri puta veću stopu fatalnih i nefatalnih kardiovaskularnih incidenata u odnosu na opštu populaciju (4).

1.1 Kardiovaskularna bolest

Prihvaćeno je da intenziviranje faktora rizika kod pacijenata sa hroničnom bubrežnom bolešću uzrokuje ubrzana ateroskleroza. Pacijenti sa različitim stepenom bubrežne insuficijencije (HBB), koji još uvek nisu zavisni od dijalize, imaju značajno povećan rizik od obolijevanja i smrtnosti od kardiovaskularnih bolesti, uključujući KB ili IBS. Najčešći uzroci oštećenja bubrega na prvom mjestu su dijabetes, hipertenzija i gojaznost, a sve ove bolesti nezavisno i same po sebi povećavaju rizik od kardiovaskularnog oboljenja. Pacijenti sa niskom brzinom glomerularne filtracije ($GFR < 44,8 \text{ ml / min / } 1,73 \text{ m}^2$) pokazuju značajno povećan rizik od razvoja srčanih bolesti. Iako se hipertenzija, hiperholesterolemija, dijabetes, gojaznost i pušenje smatraju vodećim faktorima rizika za ateroskrozu i koronarnu bolest srca, epidemiološki podaci dobijeni u poslednjih 30 godina pokazuju porast novih bioloških markera povezanih sa povećanim rizikom od kardiovaskularnih bolesti (1).

Prihvaćeno je da intenziviranje faktora rizika kod pacijenata sa hroničnom bubrežnom bolešću uzrokuje ubrzana ateroskleroza. Pacijenti sa različitim stepenom bubrežne insuficijencije (HBB), koji još uvijek nisu zavisni od dijalize, imaju značajno povećan rizik od obolijevanja i smrtnosti od kardiovaskularnih bolesti, uključujući KB ili IBS. Najčešći uzroci oštećenja bubrega na prvom mjestu su dijabetes, hipertenzija i gojaznost, a sve ove bolesti nezavisno i same po sebi povećavaju rizik od kardiovaskularnog sistema. Pacijenti sa niskom brzinom glomerularne filtracije ($GFR < 44,8 \text{ ml / min / } 1,73 \text{ m}^2$) pokazuju značajno povećan rizik od razvoja srčanih bolesti. Iako se hipertenzija, hiperholesterolemija, dijabetes, gojaznost i pušenje smatraju vodećim faktorima rizika za ateroskrozu i koronarnu bolest srca, epidemiološki podaci dobijeni u posljednjih 30 godina pokazuju porast novih bioloških markera povezanih sa povećanim rizikom od kardiovaskularnih bolesti (1).

Sama HBB je udružena sa povećanim rizikom od kardiovaskularnih bolesti djelujući svojim specifičnim uremijskim faktorima rizika (anemija, hiperfosfatemija, sekundarni hiperparatireoidizam, endotelna disfunkcija).

1.1.1 Patogeneza koronarne bolesti srca

Ateroskleroza koronarnih arterija (prije svega sužava ili zatvara lumen koronarne arterije ili potiče trombozu) je najčešći uzrok ishemijske bolesti. Izuzetno, ishemija može biti posljedica sužavanja koronarnog otvora zbog aortitisa (lues, ankilozirajući spondilitis, Reiterov sindrom, Takaiasu-ova bolest, vremenski arteritis), koronarnog arteritisa, embolije ili abnormalnosti koronarnih arterija. Ishemija miokarda može takođe biti izazvana spazmom zdrave ili aterosklerotično izmijenjene koronarne arterije, stenozom aorte ili hipertrofičnom kardiomiopatijom. Koronarna ateroskleroza je progresivna bolest koja karakteriše sužavanje koronarnih arterija smanjenim protokom, što dovodi do ishemije i/ili srčanog udara. Ona napreduje pukotinom i erozijom aterosklerotskog plaka.

Kada se pojavi pukotina, moguće su tri situacije, tj. Mogu se dogoditi:

- formiranje manjeg tromba, kasnije njegovo liziranje i reendotelizacija sa određenim porastom stenoze, ali i zadebljanjem vlaknaste kape, što je ekvivalentno kliničkoj slici stabilne angine,
- formiranje većeg tromba koji je djelimično intraintraluminalni i djelom intratraluminalni, ali bez potpune opstrukcije, što je ekvivalentno kliničkoj slici nestabilne angine,
- do potpune okluzije koronarne arterije trombom, što je ekvivalentno akutnom infarktu miokarda (5-7).

Smrtnost od kardiovaskularnih bolesti (KVB) je 5-10 puta veća kod pacijenata u petom stadiju HBB nego u opštoj populaciji. Prihvaćeno je da porast faktora rizika za KVH kod pacijenata sa HBB nastaje ubrzanom aterosklerozom. Pacijenti na programu liječenja hronične dijalize između 7 i 10 godina pokazuju veoma složenu sliku kardiovaskularnih događaja. Generalno, dugoročno preživljavanje u dijaliznoj populaciji je kod onih koji su nižeg rizika, a to su mlađi pacijenti, žene i bolesnici sa nižim serumskim fosforom, tj. Oni sa još uvijek slabo razvijenim sekundarnim hiperparatiroidizmom. Međutim, kada su neka od komorbidnih stanja prisutna kod takvih bolesnika nižeg rizika, smrtnost je ista kao i kod starijih pacijenata koji su bili podvrgnuti bubrežnoj supstitucionoj terapiji (peritonealna dijaliza, hemodijaliza ili transplantacija) (8-9).

1.1.2 Epidemiologija koronarne bolesti srca u HBB

Ishemijska bolest srca (IBS) predstavlja otprilike jednu trećinu do polovine svih slučajeva KVB-a. ilustrirano u studiji Framingham Heart u kojoj je KV rizik od IBS-a ispitan u 7733 učesnika, starih 40 do 94 godine, u kojima su ispitanici u početku bili bez ishemijske srčane bolesti (IBS). Rizik u dobi od 40 godina bio je 49% kod muškaraca i 32% kod žena. Čak su i oni koji su bez IBS-a imali 70 godina imali normalan životni rizik zbog razvoja IBS-a (35% kod muškaraca i 24% kod žena). Slični nalazi su prijavljeni u meta analizi 18 grupa u koje je bilo uključeno više od 250.000 muškaraca i žena (2).

U razvijenim zemljama najčešće bolesti koje dovode do hroničnog zatajenja bubrega su dijabetička nefropatija, hipertenzivna nefropatija i glomerularne bolesti, a u nerazvijenim zemljama hronični pijelonefritis, nefrokalkuloza, parazitske bolesti i tuberkuloza.

Kardiovaskularne bolesti su važan prediktor smrtnosti kod pacijenata sa KSBB, zbog čega su odgovorni za skoro 50% smrti. Od toga, oko 20% se može pripisati posljedicama koronarne srčane bolesti (KSB). Pacijenti sa različitim stepenom bubrežne insuficijencije, koji još uvek nisu zavisni od dijalize, imaju značajno povećan rizik od obolijevanja i smrtnosti od kardiovaskularnih bolesti, uključujući KB. Pacijenti lečeni dijalizom imaju 10-20 puta veći rizik od razvoja kardiovaskularnih bolesti u poređenju sa opštom populacijom. Kod pacijenata sa KSBB, koji su na hemodijalizi, uremija utiče na razvoj ateroskleroze i aterosklerotskih kardiovaskularnih komplikacija, a često je prisutan i razvoj ubrzane ateroskleroze (9-11).

1.1.3 Hronična bubrežna bolest

Hronična bolest bubrega je patofiziološki proces višestruke etiologije koji je rezultat nepovratnog gubitka broja i funkcija nefrona i napreduje do završnog stadija bubrežne bolesti (KSBB). Ovo je kliničko stanje u kome je došlo do nepovratnog gubitka endogene bubrežne funkcije, što zahtijeva stalnu potrebu za renalnom nadomjesnom terapijom, liječenjem na dijalizi ili transplantacijom bubrega kako bi se spriječila po život opasna uremija. Zbog višestrukih sistemskih efekata gubitka bubrežne funkcije dolazi do organske disfunkcije, tj. uremije (12-13).

Hroničnu bolest bubrega (HBB) prati veliki broj metaboličkih i endokrinioloških abnormalnosti usljed složenosti patofizioloških mehanizama same hronične bolesti bubrega, kao i njegovog uticaja na više organskih sistema.

Prema smjernicama Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI 2012) hronična bubrežna bolest je klasificirana u pet stadija.

Stadij I: Pacijenti sa normalnom glomerularnom filtracijom GFR iznad 90mL/min/1.73m² (100-130ml/min/1,73m²) uz prisustvo mikroalbuminurije/proteinurije, hematurije, ili histoloških promjena;

Stadij II : Blaga bubrežna bolest sa stepenom glomerularne filtracije (GFR) od 89 do 60 ml/min/1.73m²;

Stadij III A i III B : Umjerena bubrežna bolest sa GFR od 59 do 30 ml/min/1.73m²;

Stadij IV: Teška bubrežna bolest sa GFR od 29 do 15 ml/min/1,73m².;

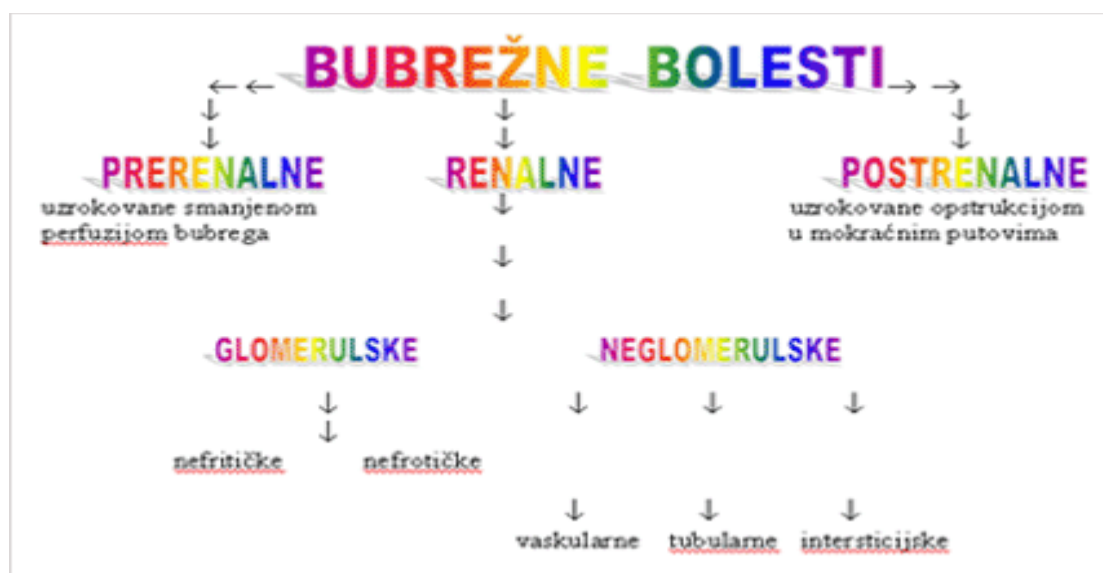
Stadij V: Bubrežno zatajenje kada je GFR manji od 15 ml/min; i kada se razmatra zamjenska terapija, dijaliza ili transplantacija (13).

Tabela 1. Hronična bubrežna bolest, stadiji prema K/DOQI 2012

Stadijum	Jačina glomerularne filtracije (JGF) (ml/min/1.73 m ²)	Opis	Prevalenca %
1	≥90	Oštećenje bubrega uz normalnu JGF	3,3
2	60-89	Oštećenje bubrega sa blagim smanjenjem bubrežne funkcije	3,0
3 A	45-59	Oštećenje bubrega sa umjerenim smanjenjem bubrežne funkcije	4,3
3 B	30-44		
4	15-29	Oštećenje bubrega sa teškim smanjenjem bubrežne fu	0.2
5	<15	Bubrežna insuficijencija	0.2

Legenda: JGF Jačina glomerularne filtracije.

Tabela modificirana prema kliničkoj praksi KDIGO 2012 (od eng. Kidney Disease Global Kidney Outcome)



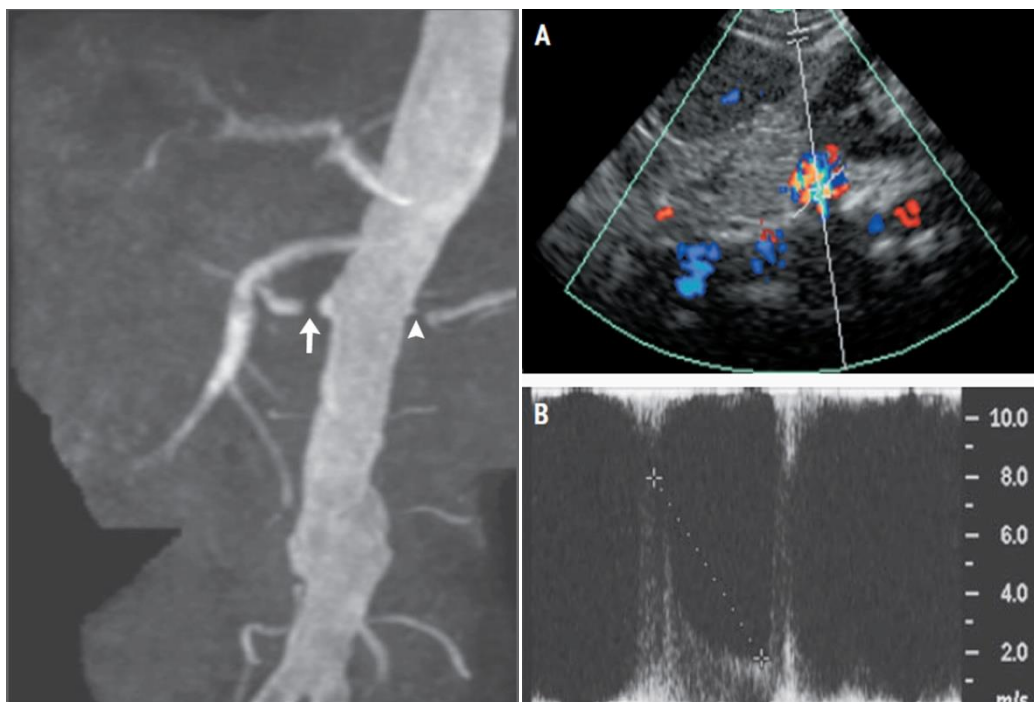
Slika 1. Slikovni prikaz podjele bubrežnih bolest

1.1.4 Renovaskularna hipertenzija

Renovaskularna hipertenzija je među najčešćim potencijalnim uzrocima sekundarne hipertenzije koja podliježe korekciji. Incidencija varira s kliničkim stanjem. Javlja u manje od 1% bolesnika s blagom hipertenzijom. Smatra se da između 10 i 45% bijelaca s teškom ili malignom hipertenzijom ima stenozu bubrežne arterije. Stenoza bubrežne arterije može se otkriti kod mnogih pojedinaca s drugim manifestacijama ateroskleroze, kao što je koronarna arterijska bolest (10 do 14%) i periferna arterijska bolest (PAB) i aortna bolest (24 do 35%). Postoji niz kliničkih znakova koji, izolovani ili u kombinaciji, upućuju na postojanje sekundarne hipertenzije:

- teška ili otporna hipertenzija. Rezistentna hipertenzija je definisana kao upornost hipertenzije usprkos istovremenoj primjeni odgovarajućih doza tri antihipertenzivna sredstva iz različitih klasa, uključujući i diuretik;
- akutni porast ili povećanje krvnog pritiska koja se razvija kod bolesnika s prethodno stabilnim vrijednostima;
- osobe mlađe od 30 godina, a sa negativnom porodičnom anamnezom hipertenzije i bez drugih faktora rizika (gojaznost i hipertenzija);
- maligna ili brzoprogridirajuća hipertenzija (npr. bolesnici s teškom hipertenzijom sa znakovima oštećenja ciljnih organa, kao što su hipertenzivna retinopatija, zatajenje srca, neurološki poremećaj ili akutna renalna insuficijencija);
- hipertenzija povezana s poremećajima elektrolita uključujući hipokalemiju i metaboličku alkalozu;
- dokazana dob početka bolesti prije puberteta (12,16-17).

U prospektivnim terapijskim ispitivanjima bolesnika sa stenozom bubrežne arterije, prevalencija bilateralne bolesti (umjesto jednostranih bolesti) kretala se od 23 do 54% (18-19).



Slika 2. Prikaz stenozе a. renalis kontrastnom arteriografijom i doppler ultrasonografijom

Rijetko su obje arterije zahvaćene stenozom u indentičnom intenzitetu. Neki bolesnici s jednostranom bolešću liječe se prvenstveno medikamentnom terapijom, ali bolest je u kasnijoj fazi prisutna s bilateralnim aterosklerotskim opstrukcijama zbog progresije stanja. Bilateralna bubrežna arterijska stenozа povezana je s većom i raširenijom aterosklerotskom bolesti, većim nivoima kreatinina u serumu i većom smrtnošću, nego kod unilateralne renovaskularne bolesti (20-21).

Renovaskularna hipertenzija može biti razlog naknadno slučajno otkrivene agenezije ili hipotrofije jednog od bubrega.

Etiologija nastanka bilateralne stenozе bubrežne arterije je dvojaka: ateroskleroza i fibromuskularna displazija.

Smjernice o bolestima perifernih arterija iz 2011. godine Američkog kardiološkog udruženja (ACC/AHA) i konsenzus iz 2014. godine Društva za kardiovaskularnu angiografiju i intervencije, predlažu da se dijagnostički testovi za stenozu bubrežne arterije mogu provesti u sljedećim okolnostima pod pretpostavkom da će se razmotriti korektivni postupak ako je otkrivena renovaskularna bolest :

- napadi teške hipertenzije (krvni pritisak ≥ 180 mmHg sistolni i/ili 120 mmHg dijastolni) nakon 55 godina starosti,
- neobjašnjeno pogoršanje funkcije bubrega tokom antihipertenzivne terapije, posebno akutno i kontinuirano povećanje koncentracije kreatinina u serumu za više od 50%, koje se javlja unutar sedmicu dana od početka terapije s inhibitorom angiotenzin-konvertirajućeg enzima (ACE) ili blokatorom angiotenzin II receptora (ARB),
- teška hipertenzija kod bolesnika s neobjašnjivim atrofičnim bubrežima ili asimetrija u veličini bubrega $>1,5$ cm. Jednostrani mali bubreg (≤ 9 cm) je u 75 % slučajeva povezan s prisutnošću renovaskularne hipertenzije,
- teška hipertenzija kod pacijenata s ponavljajućim epizodama akutnog plućnog edema ili srčanog zatajenja s oštećenjem funkcije bubrega (22-24).

U seriji od 55 bolesnika s renovaskularnom hipertenzijom, na primjer, 23% je imalo ponavljajuće epizode plućnog edema koji su zahtijevale hospitalizaciju. Flash plućni edem bio je češći kod pacijenata s bilateralnom u poređenju s jednostranom stenozom bubrežne arterije. Faktori koji pridonose akutnoj srčanoj dekompenzaciji uključuju povišenje hipertenzije nakon opterećenja i nemogućnost hipertrofirane lijeve komore da se relaksira u dijastoli. Podaci iz Ujedinjenog Kraljevstva pokazuju da bolesnici s epizodama plućnog edema i stenozom bubrežne arterije imaju sniženu smrtnost nakon uspješne revaskularizacije stenoze bubrežne arterije. Drugi uzroci sekundarne hipertenzije takođe moraju biti isključeni: primarna bubrežna bolest i sindrom apneje u snu. Sindrom apneje u snu najčešće se identifikuje u gojaznih muškaraca dok spavaju. Mogu se vidjeti i razni drugi simptomi, uključujući glavobolju, dnevnu pospanost i umor, jutarnju konfuziju s poteškoćama u koncentraciji, promjenama ličnosti, depresiji, upornoj sistemske hipertenziji i potencijalno životno ugrožavajućim srčanim aritmijama (22-23).

Drugi, rjeđi oblici sekundarne hipertenzije mogu biti posljedica sljedećih etiopatogenetskih mehanizama: primjena oralnih kontraceptiva, feohromocytom, Cushingov sindrom, koarktacija aorte itd.

Regresija HLK može se postići kontrolom hipertenzije, korekcijom anemije s eritopoetin stimulirajućim lijekovima, a i kroz korekciju abnormalnosti homeostaze kalcijuma. Transplantacija bubrega je povezana sa regresijom HLK.

1.1.5. Dijalizna terapija u hroničnoj bubrežnoj bolesti

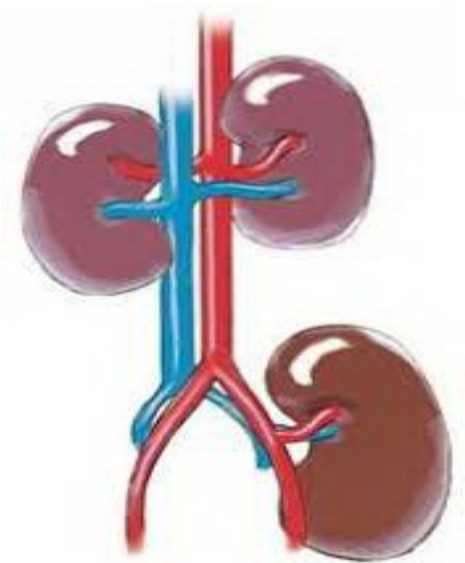
Dijaliza je ekstrakorporno uklanjanje materija koje se ne mogu prirodno izlučiti zbog zatajenja bubrega. Indikacije za hemodijalizu su stanja akutne ili hronične bubrežne insuficijencije okarakterisane poremećajima elektrolita i zadržavanjem azota i hipervolemijom. Pad glomerularne filtracije ispod 15 ml / min zahtijeva razmatranje dijalizne terapije ili transplantacije. Hemodijaliza se izvodi pomoću hemodijalize u kojoj krv pacijenta kojem se antikoagulant najčešće dodaje prolazi sa jedne strane, a dijalizni rastvor na drugoj strani polupropusne membrane. Uobičajena doza hemodijalize podrazumeva primjenu ekstrakorporalne procedure tri puta nedjeljno u trajanju od četiri sata, protokom krvi od 200-250 ml i protokom dijalize od 500 ml u minuti. U terminalnoj fazi dijabetičke nefropatije peritonealna dijaliza je korisna bez potrebe za heparinom i na taj način se izbjegava moguća nuspojava krvarenja mrežnice u pridruženoj dijabetičkoj retinopatiji. Upotreba peritonealne dijalize predstavlja 5-20% ukupne dijalize u svijetu. To je postupak u kojem se dijalizna tečnost uvodi kroz kateter u slobodnu trbušnu šupljinu, a nakon određenog vremena ta tečnost sa nagomilanim materijama se uklanja iz peritoneuma. Ultrafiltracija u peritonealnoj dijalizi postiže se upotrebom rastvora veće koncentracije glukoze, tj. Sa većim osmotskim gradijentom. Postoje dve osnovne vrste peritonealne dijalize: intermitentna peritonealna dijaliza (IPD) i kontinuirana ambulantna peritonealna dijaliza (CAPD). Kod IPD-a postupak traje 20 sati ili više i izvodi se 2-3 puta nedjeljno. Kod CAPD-a postupak se izvodi kontinuirano, a razmjena tečnosti se vrši 4 puta u 24 sata (24-25).

1.1.6. Faktori rizika za nastanak kardiovaskularnih oboljenja u bolesnika na dijalizi:

HBB je nezavisni faktor rizika za razvoj bolesti koronarnih arterija, kao i za teže bolesti srca i krvnih sudova (KVB) i jedan je od netradicionalnih faktora rizika. HBB je takođe povezan sa štetnim ishodima kod pacijenata sa već postojećom kardiovaskularnom bolešću. Uremija i dijalizna terapija rezultira povećanim nivoom oksidativnog stresa, povećanom produkcijom citokina i adhezijskih molekula u endotelnim ćelijama, kao i drugih zapaljenskih faktora. Ovi faktori mogu pružiti odgovarajuće prekretnice za razvoj ubrzane ateroskleroze. Mogući faktori rizika su relativno jedinstveni za pacijente sa umerenom do teškom HBB, koji uključuju zadržavanje uremijskih toksina, anemiju, povišen nivo određenih citokina, povećan unos kalcijuma, poremećen metabolizam minerala u kostima, povećane markere upale i lošu ishranu.

Kao primer, poremećaji koštano-mineralnog metabolizma često su povezani sa kalcifikacijom koronarnih arterija (24-27).

1.2 Transplantacija bubrega



Slika 3. Prikaz položaja transplantiranog bubrega u odnosu na native bubrege

Uspješna transplantacija bubrega je metoda izbora u liječenju pacijenata sa KSBB. Transplantacija bubrega je izborni metod za lečenje ovih pacijenata. Pokazalo se da pacijenti kojima je primijenjena ova metoda liječenja imaju dugoročniji bolji opstanak u poređenju sa pacijentima koji su liječeni dijalizom. Transplantacija bubrega postala je rutinska metoda liječenja pacijenata sa HBB zahvaljujući razvoju imunologije, imunosupresivne terapije, hirurških tehnika i metoda očuvanja. Istovremeno, to je najjeftinija metoda liječenja ovih pacijenata koja im omogućava najbolji stepen rehabilitacije.

Kardiovaskularne bolesti su vodeći uzrok obolijevanja i smrtnosti nakon transplantacije bubrega. Kardiovaskularna smrt je takođe najčešći uzrok gubitka transplantata. Primaoci transplantata imaju niži rizik od smrtnih i nefatalnih kardiovaskularnih događaja u poređenju sa pacijentima koji nalaze se na listi čekanja za transplantaciju, ali pod mnogo većim rizikom od opšte populacija (27-29).

Transplantacija bubrega je tretman izbora za odabrane pacijente sa krajnjim stadijem bubrežne bolesti (KSBB) (30). Uspješna transplantacija bubrega poboljšava kvalitet života i smanjuje rizik smrtnosti kod većine pacijenata u poređenju sa dijaliznom populacijom. (31-33). Posttransplantacija stopa preživljavanja je slična i za pacijente koji su bili na hemodijalizi i na peritonealnoj dijalizi (34).

Faktori za nastanak kardiovaskularnih oboljenja u pacijenata sa transplantiranim bubregom dijele se na tradicionalne i netradicionalne faktore rizika.

Tradicionalne faktore kardiovaskularnog rizika podijeljeni su na nepromjenljive (dob, pol, nasljednost) i promjenljive (hipertenzija, dijabetes, gojaznost, hiperlipoproteinemija, fizička neaktivnost, stres, te netradicionalne (zatajenje bubrega, trajanje dijalize, anemija, sekundarni hiperparatireoidizam, hiperkalcemija i hiperfosfatemija, hipoproteinemija, proteinurija, hiperuricemija, hiperhomocitemija, upotreba imunosupresiva, mikroinflamacija (CRP), hiperfibrinogenemija, hiper Lp(a), subklinička hipotireoza i klinička hipotireoza (35-43).

1.2.1. Faktori rizika za nastanak kardiovaskularnih oboljenja u bolesnika sa transplantiranim bubregom

Kardiovaskularna bolest prije transplantacije je glavni faktor rizika za razvoj kardiovaskularne bolesti poslije transplantacije (33,44). KVB je jedna od najčešćih komplikacija nakon transplantacije bubrega, sa značajno većom učestalošću nego u opštoj populaciji. Iako su poslednjih godina neki autori dokumentovali značajno smanjenje kardiovaskularne smrti nakon transplantacije bubrega, KVB je i dalje vodeći poznati uzrok smrti kod pacijenata sa transplantiranim bubregom. (45-47).

Povećana učestalost KVB u bolesnika s transplantiranim bubrezima je posljedica visoke prevalencije rizičnih faktora za razvoj bolesti kardiovaskularnog sistema kod ovih pacijenata. Učestalost kardiovaskularnih bolesti u bolesnika sa transplantiranim bubregom je tri do pet puta veći nego u opštoj populaciji. (47-48).

Hipertrofija lijeve komore javlja se u 75% dijaliznih pacijenata. Prevalencija KB u bolesnika koji su liječeni hemodijalizom je 40%. Učestalost kongestivne srčane insuficijencije kod pacijenata na hemodijalizi je 46%. Srčana bolest je vodeći uzrok smrti kod dijaliziranih pacijenata, od kojih je najčešća iznenadna srčana smrt. Stopa kardiovaskularne smrtnosti kod

bolesnika na dijalizi iznosi gotovo 9% godišnje. Kod pacijenata na dijalizi rizik od KVB je 10-20 puta veći nego u opštoj populaciji. Uremički milje pridonosi razvoju ateroskleroze i aterosklerotskih kardiovaskularnih komplikacija, a često je prisutan razvoj ubrzane ateroskleroze. Pacijenti na hroničnoj dijalizi izloženi su tradicionalnim i netradicionalnim rizičnim faktorima za razvoj kardiovaskularnih komplikacija (49-51).

Kvaliteta presađenog bubrežnog grafta značajno korelira sa kardiovaskularnim rizikom. Pacijenti s niskim GFR ($<44.8 \text{ ml / min / } 1,73 \text{ m}^2$), 1 godinu nakon transplantacije pokazuju značajno povećan rizik srčanih oboljenja.

1.3.Tradicionalni faktori rizika

Tradicionalni faktori rizika kao što su hipertenzija (koja može biti udružena sa hipertrofijom lijeve komore), pušenje, dijabetes, dislipidemije i starija životna dob, vrlo su česti u populaciji sa HBB. Broj kardiovaskularnih faktora rizika pojavljuje u korelaciji s težinom bubrežne disfunkcije. Bolesnici sa hroničnom bubrežnom bolesti više vjerovatno da će imati metabolički sindrom, što svakako pridonosi povećanju kardiovaskularnog rizika. Ovaj sindrom se definiše kao kombinacija inzulinske rezistencije, dislipidemije, glukoznih abnormalnosti, abdominalne gojaznosti i hipertenzije (15).

Tradicionalni faktori rizika za koronarnu bolest srca nakon transplantacije bubrega istraženi su u izveštaju od 403 pacijenta koji su primili 464 transplantacije bubrega tokom 10-godišnjeg perioda (53). Nove aterosklerotske komplikacije su se razvile kod 16% pacijenata. Posle izračunavanja vaskularne bolesti pretransplantata, multivarijantna analiza otkrila je da su sledeći faktori rizika nezavisno povezani sa posttransplantacijskim aterosklerotičnim kardiovaskularnim bolestima (54-55):

- Povećanje starosti pacijenta
- Dijabetes melitus
- Muški pol
- Pušenje cigareta
- Hipertenzija
- Povišen serumski holesterol

Visoka stopa kardiovaskularnih smrtnih slučajeva u populaciji transplantacija djelimično dolazi zbog velikog broja pacijenata sa dijabetesom u populaciji bubrežnih bolesti u KSBB, koji su kod značajno povećanog kardiovaskularnog rizika, u poređenju sa pripadnicima nedijabetičke populacije u transplantiranih bolesnika. Kao primjer, u jednoj studiji 933 primatelja transplantata od pretežno živih davalaca, kardiovaskularna bolest je najčešći uzrok smrti među dijabetičarima. Supotno tome, najveći broj smrtnih slučajeva kod nedijabetičkih primatelja dolazi zbog infekcije, maligniteta ili drugih uzroka (56).

Ishemijska bolest srca od svih kardiovaskularnih komplikacija je daleko najčešći uzrok mortaliteta u više od polovine umrlih bolesnika. Zahvaljujući napretku u testiranju histokompatibilnosti i boljoj imunosupresivnoj terapiji, preživljavanje grafta je duže, ali je i dalje vodeći uzrok gubitka grafta poslije transplantacije smrt bolesnika sa funkcionalnim graftom (57-59).

U Evropi kardiovaskularne bolesti učestvuju sa 36 % u ukupnoj smrtnosti bolesnika sa transplantiranim bubregom, dok infekcije čije 22% uzroka smrti ovih bolesnika (58-62).

Hipertrofija lijeve komore (HLK) je glavni faktor rizika za kardiovaskularna oboljenja i smrtnost u bolesnika sa ZSBB. HLK obično se dijagnostikuje putem ehokardiografije.

Najčešće kardiovaskularne bolesti bolesnika poslije transplantacije bubrega:

- Ishemijska bolest srca
- Kongestivna srčana slabost
- Hipertrofija lijeve komore
- Cerebrovaskularne bolesti
- Periferne vaskularne bolesti (40-45, 46, 53, 59,61-63).

Preživljavanje pacijenta nakon transplantacije bubrega varira u zavisnosti od izvora grafta, starosti pacijenta i prisustva i stepena ozbiljnosti komorbidnih stanja. Ostali mogući faktori koji doprinose uključuju pol, rasu i stepen imunosupresije. Jedna evropska studija je procenila determinante preživljavanja pacijenata nakon transplantacije bubrega među 86 primaoca transplantata koji su primali bubreg od živog davatelja i 916 primalaca od umrlih davalaca. U prethodno pomenutoj evropskoj studiji, smrtnost primalaca prvih bubrega sa umrlog davalaca bila je 14 puta tokom prve godine nakon transplantacije i nakon ovog perioda bila je četiri puta veća u odnosu na primaoca bubrežnih transplantata sa živih donora (40-41).

Preživljavanje pacijenata koji primaju graft iz živog davalaca superiorniji su od onih koji primaju bubreg od preminulog davaoca. Za one koji primaju transplantat preminulog davaoca stopa preživljavanja je 84%. Za one koji primaju transplantat preminulog davaoca sa produženim kriterijuma, što znači graft sa starijeg davaoca, manja podudarnost, prihvatljivim komorbiditetima, ili produženim vremenom ishemije, tzv. marginalni bubreg, stopa preživljavanja je oko 70%. Ove stope preživljavanja su neznatno povećane tokom posljednje decenije, naročito među primaocima dijabetičarima sa umrlih donora.

Posle prve godine posttransplantacije, povećan je rizik od smrti kod pacijenata >40 godina starosti, muškaraca, primatelja umrlih davaoca, onih sa dijabetesom ili hipertenzijom i pušača. Slični neželjeni ishodi zbog pušenja, uključujući i one koji su nekada pušili, zabilježeni su u nekoliko studija (60,62,64).

Pretransplantaciona kardiovaskularna bolest je glavni faktor rizika za razvitak posttransplantacione kardiovaskularne bolesti. Međutim, kardiovaskularna bolest ponekad može da bude asimptomatska, kao što je slučaj u bolesnika sa dijabetes melitusom. Stoga je neophodno prije stavljanja na listu čekanja za transplantaciju procijeniti težinu kardiovaskularne bolesti, kao i mogući efekat transplantacije na njenu moguću progresiju (5).

Transplantirani pacijenti imaju manji rizik od fatalnih i nefatalnih kardiovaskularnih događaja u poređenju sa pacijentima koji su na listi čekanja na hroničnoj hemodijalizi, ali i dalje veći rizik u poređenju sa opštom populacijom. 50-60% posttransplantacionih smrti je direktno povezano sa kardiovaskularnim bolestima, sa incidencom ishemijske srčane bolesti 1 na 100 osoba na godinu dana. Kardiovaskularne bolesti su najučestaliji uzrok smrti transplantiranih pacijenata sa funkcionalnim graftom i čine oko 30% gubitaka grafta uzrokovane smrću, sa najvećom učestalošću u ranom posttransplantacionom periodu (40-41,48).

U današnje vrijeme najčešće postavljano pitanje u transplantaciji je kako postići dugoročno preživljavanje grafta, te kako smanjiti učestalost kardiovaskularnih bolesti (KVB) s obzirom da su one glavni uzrok povećane smrtnosti u tih bolesnika. U bolesnika koji se liječe postupcima dijalize KVB su najčešći uzrok smrti. U Sjedinjenim Američkim Državama 37% bolesnika kojima je transplantiran bubreg, umrlo je od posljedica KVB. Pojava tradicionalnih faktora rizika za razvoj neželjenih kardiovaskularnih događaja kao što su arterijska hipertenzija,

dijabetes melitus i poremećaj metabolizma masnoća češća je u primaoca bubrežnog transplantata, najprije kao posljedica primjene imunosupresivne terapije.

Uspješna transplantacija bubrega je metoda izbora u liječenju bolesnika koji se nalaze u KSBB (2,65-68).

1.3.1 Metabolički sindrom (MS)

Dijabetes melitus tip 2 je često udružen sa komponentama koje su dobro poznati rizikofaktori, a udruženi čine poseban klinički entitet-metabolički sindrom (MS).

Metabolički sindrom je definisan kao prisustvo metaboličkih faktora i za dijabetes tip 2 i za cerebrovaskularnu bolest, a to su abdominalna gojaznost, hiperglikemija, dislipidemija i hipertenzija (69-71).

Drugi nazivi koji su se odnosili na ovu konstelaciju su sindrom X, sindrom inzulinske rezistencije, smrtonosni kvartet i gojaznost-dislipidemija sindrom. Genetska predispozicija, odsustvo fizičke aktivnosti, distribucija masti će uticati na razvoj dijabetesa ili cerebrovaskularnog oboljenja kod gojazne osobe (72-75).

Postoji nekoliko definicija metaboličkog sindroma, prikazanih i to: definicija Internacionalne Dijabetičke Federacije IDF (od engl. International Diabetes Federation) Definicija Grupe za istraživanje inzulinske rezistencije EGIR (od engl. Group for the Study of Insulin Resistance). Definicija Svjetske Zdravstvene Organizacije WHO (od engl. World Health Organization) definicija Američke Asocijacije Kliničkih Endokrinologa AACE (od engl. American Association of Clinical Endocrinologists).

Visceralna ili abdominalna gojaznost povezana je sa rezistencijom insulina i nizom metaboličkih i hemodinamskih poremećaja, uključujući hiperinzulinemiju, promjene lipida aterogene krvi, hipertenziju i dijabetes tipa 2. Ova konstelacija nalaza se naziva metabolički sindrom (ili sindrom otpornosti na insulin ili sindrom X). Prevalencija metaboličkog sindroma je značajno veća kod pacijenata bez prethodne kardiovaskularne bolesti. Pacijenti koji imaju metabolički sindrom imaju trostruki povećan rizik za razvoj KB ili moždanog udara.

Karakterise ga prekomijerna tjelesna težina (središnji tip gojaznosti), fizička neaktivnost, hipertenzija (arterijski krvni pritisak veći od 130/85 mmHg), hiperlipidemija (trigliceridi veći od 1,7 mmol / l, HDL kolesterol manji od 1,0 mmol / l kod muškaraca) i manje od 1,3 mmol/l kod žena) i sistemska rezistenciju na insulin (veći postotak šećera u krvi) od 6,5 mmol/l) (73-75).

1.3.2 Dijabetes melitus (DM)

Dijabetes melitus (DM) je jedan od najčešćih uzročnika bubrežnog oštećenja, a ova bolest i nezavisno sama po sebi povećava rizik od nastanka kardiovaskularnih oboljenja. Rezultati dviju velikih kliničkih studija, Framinghamske studije i Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT) pokazuju da DM udvostručuje vjerovatnost nastanka koronarne bolesti srca u muškaraca i utrostručuje rizik pojave KB u žena (76-78).

DM je značajan faktor rizika za razvoj poremećaja funkcije endotela, ateroskleroze i IBS u populaciji pacijenata sa završnim stadijumom hronične slabosti bubrega.

Nivo glikoliziranog hemoglobina HbA1C u pacijenata sa HBB treba da bude manje ili jednako 7%, a u pacijenata koji boluju od DM i liječe se redovnim hemodijalizama HbA1C < ili jednako 8%. Značajno je da Svjetska zdravstvena organizacija (SZO) i Međunarodna dijabetička federacija (IDF, od engl. "International diabetes federation" –(engl.). Međunarodna dijabetička federacija više ne koriste pojam 'predijabetes' jer se dijabetes neće razviti kod svih osoba koje imaju IGT i IGF. Iz tog razloga SZO/IDF koriste izraz "prelazna hiperglikemija". Kriteriji za dijagnozu DM i drugih poremećaja tolerancije dijagnoze postavljeni od strane ADA. SZO također ima jasno definisane kriterije koji su kompatibilni sa ADA kriterijima, osim kriterija za poremećenu fasting glukozu. ADA kriteriji za poremećenu fasting glukozu su nešto strožiji, te nivo fasting plazma glukoze 5.6 -6.9 mmol/L označava IGF, za razliku od SZO gdje fasting glukozu 6.1-7.0 označava IGF. Kriteriji za dijagnozu IGT je fasting glukozu < 7mmol/L, a plazma glukozu u 120 min OGTT 7,8-11,1 mmol/L potvrđuje dijagnozu. U kriterije za dijagnozu dijabetesa spadaju HbA1C $\geq 6.5\%$, ili fasting plazma glukozu $\geq 7\text{mmol/L}$ (fasting je definisano odsustvom unosa kalorija najmanje 8 sati) ili plazma glukozu u 120. minutu OGT testa $\geq 11.1\text{mmol/L}$ (test treba izvesti prema WHO smjernicama koristeći 75 g suhe glukoze rastvorene u vodi ili kod pacijenata sa klasičnim simptomima hiperglikemije slučajni uzorak glukoze $\geq 11.1\text{mmol/L}$ (79-85).

DM je relativno česta komplikacija poslije transplantacije bubrega, definiše se kao glikemija natašte <7 mmol/l. Njegova incidenca je između 3,6 i 18% i zavisi uglavnom od imunosupresivne terapije. Nakon transplantacije bubrega može doći do pogoršanja stanja postojećeg dijabetesa, ili do razvoja de novo dijabetesa. Najčešći uzrok posttransplantacionog dijabetesa je kortikosteroidna terapija i zavisi od imunosupresivne terapije.

Dva glavna mehanizma kojim kortikosteroidi mogu da izazovu dijabetes su izazivanje rezistencije na inzulin i povećanje tjelesne težine (78,86-87,89).

Tabela 2. Dijagnostički kriteriji za dijabetes i druge poremećaje tolerancije glukoze

Parametar	Dijabetes	IGT	IGF
HbA1C (%)	≥ 6,5	5.7-6.4	5.7-6.4
Fasting glukoza (mmol/l)	≥7,0	<7,0	5,6–6,9
Postprandijalna glukoza	≥11,1	≥7,8 do 11,1	
Slučajni uzorak glukoze	≥11,1	≥7,8 do 11,1	
Glukoza u 120.min OGTT	≥11,1	≥7,8 do 11,1	

Legenda: HbA1C – glikolizirani hemoglobin; OGTT – oralni glukoza tolerans test

Hronično bubrežno oboljenje se prema jačini glomerularne filtracije može klasifikovati u pet stadijuma, kako je prikazano u Tabeli 2.

Dijabetička nefropatija je vodeći uzrok hronične bubrežne bolesti kod pacijenata kojima je indiciran hemodijalizni tretman i povezana je sa povećanim kardio-vaskularnim mortalitetom (47,89).

Prevalenca dijabetičke nefropatije bilo kojeg stepena je 34,5%, dok je prevalenca albuminurije (sa ili bez poremećaja glomerularne filtracije 23,7%, prevalenca poremećene glomerularne filtracije (sa ili bez albuminurije) je 17,7 % (47,89,74).

Na osnovu korelacija između retinopatije i dijabetičke nefropatije koje su ipak prisutne u različitim omjerima u oba tipa dijabetesa K/DOQI gajdlansi iz 2007. godine preporučuju da hronična bubrežna bolest treba biti definisana kao posljedica dijabetesa ukoliko postoji umjereno povišena albuminurija ili proteinurija udružene sa dijabetičkom retinopatijom. U odsustvu navedenog drugi uzroci HBB trebaju biti uzeti u obzir (87,89-91).

Većina studija je pokazala da DM prije transplantacije je nezavisan faktor rizika za KV bolest u bolesnika sa transplantiranim bubregom. KV bolesti su glavni uzrok smrti kod bolesnika sa

DM, sa rizikom koji je viši u žena nego u muškaraca. Posljednji izvještaji Kasiske i saradnika pokazuju da je rizik za KB i CVB tri puta veći u bolesnika sa DM, dok je rizik za perifernu vaskularnu bolest kod bolesnika sa DM 28 puta veći u poređenju sa bolesnicima koji nemaju DM (92-95).

Rezistencija na inzulin i posljedična kompenzaciona hiperinzulinemija mogu povećati rizik od KVB. Zato bilo koja glukozna abnormalnost predstavlja faktor rizika. Hiperinzulinemija može da dovede do hipertrofije zida krvnih sudova, i da potpomogne djelovanju ostalih faktora rizika, kao što su hipertrigliceridemija, povećan nivo lipoproteina male gustine (LDL) u plazmi, smanjen nivo lipoproteina velike gustine (HDL) i arterijska hipertenzija (47).

S porastom učestalosti dijabetesa u populaciji bolesnika sa KSBB, došlo je do porasta broja oboljelih od dijabetesa i među bolesnicima sa transplantiranim bubregom. Stopa novonastalog dijabetesa nakon transplantacije (NODAT) takođe je u porastu, osim toga, postoje dokazi da je povećanje prevalencije metaboličkog sindroma nakon bubrežne transplantacije samostalno predviđa i razvoj NODAT-a. Posttransplantaciona hipertenzija udružena sa NODAT nakon transplantacije nosi visok rizik za nastanak KVB, kao i kod bolesnika sa dijabetesom prije transplantacije (96, 94).

NODAT je česta komplikacija imunosupresivne terapije. Prema do sada objavljenim studijama njegova učestalost kod primatelja bubrežnog transplantata iznosi od 2% do 50%. Faktori rizika koji pogoduju njenom nastanku su gojaznost, dob, rasa, pozitivna porodična anamneza, donor (od umrle osobe vs. živi), odbacivanja transplantata, primjena imunosupresivne terapije (97, 98).

Tu je i odnos između KVB i DM i mikroalbuminurije kod bolesnika s normalnom vrijednošću procijenjene glomerularne filtracije. Izolovana mikroalbuminurija (odnosno, bez smanjenja glomerularne filtracije ili neke druge abnormalnosti bubrega) nužno je odraz početne bolesti bubrega među oboljelim od dijabetesa melitusa. To najviše korelira s generalizovanim endotelnom disfunkcijom, što je povezano je s povećanjem kardiovaskularnog rizika.

NODAT povezan je sa povećanim mortalitetom i morbiditetom, a naročito sa većom stopom kardiovaskularnih oboljenja i infekcije, koji su vodeći uzroci smrti kod primatelja bubrežnih transplantata.

Međunarodne smjernice za konsenzus u vezi s definicijom DM sa početkom poslije transplantacije prvobitno su objavljene 2003. godine. Ažurirane preporuke sa međunarodnog konsenzuskog sastanka objavljene su 2014 (94, 99-100).

Ove smernice koriste standarde Svetske zdravstvene organizacije (WHO) i Američkog udruženja za dijabetes (ADA) za dijagnozu dijabetes melitusa i smanjene tolerancije glukoze (99-101).

DM nakon transplantacije može se dijagnostikovati u bilo koje vrijeme nakon transplantacije bilo kojim od sljedećih, od kojih su svi isti kao i dijagnostički kriterijumi za pacijente bez transplantacije.

Inzulinska rezistencija, hiperinzulinemija i povišen nivo šećera u krvi su u vezi sa aterosklerotskim kardiovaskularnim bolestima. Pored značaja dijabetesa, kao faktora rizika, dijabetičari imaju i veći rizik od drugih aterogenih faktora od nedijabetičara, uključujući i hipertenziju, gojaznost, povećani ukupni odnos HDL holesterola, hipertrigliceridemiju i hiperfibrinogenemiju. Dijabetes u bolesnika kod kojih prije transplantacije nije bila evidentirana, a došlo je do njezine pojave nakon transplantacije, definišemo kao novonastalu (NODAT). Liječimo je modifikacijom imunosupresivne terapije, te opštim mjerama koje vrijede za sve bolesnike sa dijabetesom. Posttransplantacioni dijabetes je uglavnom povezan sa upotrebom kortikosteroida i/ili kalcineurinskih inhibitora. Dva glavna mehanizma kojim kortikosteroidi mogu da izazovu dijabetes melitus su izazivanje inzulinske rezistencije i povećanje tjelesne težine. Pored kortikosteroida, ciklosporin i takrolimus mogu takođe da dovedu do razvoja DM. Dijabetogeni efekat ciklosporin ostvaruje preko različitih mehanizama: direktnom inhibicijom produkcije inzulina od strane beta ćelija i smanjenjem katabolizma kortikosteroida kompeticijom za metabolički put citohroma P540. Takrolimus ima iste dijabetogene efekte, s tim što on može da ispolji i direktno toksično dejstvo na ćelije ostrvaca. Takrolimus pokazuje jaču dijabetogenu aktivnost od ciklosporina i ona je zavisna od njegove doze (102-104).

HbA1c se ne preporučuje za dijagnozu prije tri mjeseca nakon transplantacije, jer test možda neće biti validan dok se novi hemoglobin ne sintetizuje i glikolizira za odgovarajući period u postavci posttransplantacionog dijabetesa. Nakon tri mjeseca posttransplantacije, HbA1c $\geq 6,5$ procenata se može koristiti za dijagnozu dijabetesa prema ADA kriterijumima, a HbA1c od 5,7 do 6,4 % može se smatrati predijabetskim stanjem (105).

1.3.3 Gojaznost

Prema brojnim epidemiološkim istraživanjima postoji linearan odnos između ukupne mase tijela i mortaliteta. U zavisnosti od indeksa tjelesne mase povećanje u tjelesnoj težini se klasifikuje kao: pretjerana težina (25–29,9 kg/m²), gojaznost (30–34,9 kg/m²) i patološka gojaznost (>35 kg/m²). Rizici za nastanak kardiovaskularnih oboljenja rastu sa povećanom tjelesnom težinom, jer se povećava krvni pritisak, masnoće u krvi, a smanjuje tolerancija glukoze.

Za razliku od opšte populacije, gdje gojaznost povećava rizik za nastanak kardiovaskularnih oboljenja, studija na gojaznim bolesnicima na hemodijalizi pokazala je da u tih bolesnika gojaznost može pozitivno djelovati na ukupno preživljavanje (106-108).

Ispitanici u opštoj populaciji su uglavnom praćeni više od 10 godina za razliku od pacijenata na dijalizi praćenih svega nekoliko godina. U NECOSAD (engl. Netherland Co-Operative Study on the Adequacy of Dialysis) studiji iz 2007. godine uspoređeni su bolesnici na hemodijalizi praćeni sedam godina s ispitanicima kohortne studije iz opšte populacije sa sličnom životnom dobi i vremenom praćenja. Ta studija je utvrdila da visok indeks tjelesne mase nije povezan s rizikom ni jednog od uzroka smrtnosti kod pacijenata na hemodijalizi (108).

Centralna gojaznost (obim struka > 88 cm za žene i > 102 za muškarce) faktor je rizika za opadanje funkcije grafta kod pacijenata sa transplantiranim bubregom. Gojaznost pogoduje razvoju rezistencije na inzulin, dijabetesa, ishemijske bolesti srca, a smanjuje i preživljavanje grafta. (69-71).

Gojaznost povećava rizik od iznenadne srčane smrti. Smanjenje tjelesne težine smanjuje i mijenja druge faktore rizika za nastanak kardiovaskularnih oboljenja (107-109).

Trbušni (visceralni) tip gojaznosti u muškaraca i žena podjednako je zastupljena. Prevalencija je visoka, u dometu između 25% i 35% u prvoj godini nakon transplantacije. Gojaznost je povezana s drugim rizičnim faktorima, prvenstveno hiperlipidemijom. Gojaznost nakon transplantacije je zajednička, a može biti povezana s poboljšanim apetitom i zbog relativno visokih doza steroida u peri-transplantacijskom razdoblju, ali je takođe povezan s fizičkom neaktivnošću. Gojaznosti kod primaoca transplantata je često povezana s metaboličkim sindromom. Gojaznost je često povezana sa poremećajima lipoproteina, inzulinskom

rezistencijom i koronarnom srčanom bolesti. Ovim se može objasniti visoka stopa mortaliteta bolesnika poslije transplantacije bubrega sa prekomjernom tjelesnom težinom (110-111).

Modlin i saradnici su dokazali da je petogodišnje preživljavanje grafta za 20% niže u gojaznih nego u normalno uhranjenih bolesnika. Gojaznost povećava rizik od kardiovaskularnih bolesti u opštoj populaciji. Među presađenim bubregom, gojaznosti, posebno u saradnji s metaboličkim sindromom, i čini se da je povezan s povećanim brojem negativnih kardiovaskularnih događaja. Visoki BMI je takođe povezan s povećanim rizikom od iznenadne srčane smrti nakon transplantacije bubrega. Gojaznost povećava rizik od zatajenja srca i atrijske fibrilacije (69,70).

Kohortna studija koju je proveo Adabag od 14.941 muškaraca i žena, u dobi od 45 do 64 godine, pokazala je da je gojaznost bila povezana s povećanim rizikom od iznenadne srčane smrti. Prema istraživanju koje je proveo Chan, gojaznost je faktor rizika za razvoj kardiovaskularnih bolesti nakon transplantacije bubrega. Iako je uloga prekomjerne tjelesne težine u predtransplantacijskom razdoblju neizvjesna, nakon transplantacije bubrega, gojaznost povećava rizik od neuspjeha transplantata i smrtnosti. Gubitak težine smanjuje i mijenja druge faktore rizika za razvoj kardiovaskularnih bolesti (108-109,112-114).

U jednoj studiji, BMI veći ili jednak 30, predviđao je povećanje relativnog rizika do 59%, u poređenju sa BMI manje od 30. U drugoj studiji po USRDS podacima, BMI veći od 28,3% nezavisno je predviđao relativni porast rizika od hospitalizovanih zbog IBS u odnosu na 57%, u poređenju sa nižim BMI (113-115).

1.3.4 Hipertenzija

Arterijska hipertenzija (HTA) je tradicionalan faktor rizika za razvoj kardiovaskularnih komplikacija kod pacijentata liječenih redovnim hemodijalizama. Kod pacijentata koji se liječe hemodijalizom hipertenzija nastaje zbog preopterećenja volumenom i povećanja krutosti arterija. Svako povećanje srednjeg arterijskog krvnog pritiska volumenom i povećanja krutosti arterija. Svako povećanje srednjeg arterijskog pritiska za 10 mmHg nezavisno je udruženo sa progresivnim povećanjem koncentrične HLK, razvojem de novo srčane slabosti i de novo IBS.

U prosječno 305 pacijenata na hroničnom liječenju eritropoetinom hipertenzija se pogoršava. U većini slučajeva je rutinski antihipertenzivni tretman je efikasan. Manji broj pacijenata razvije malignu ili akcelernu hipertenziju, sa vrlo visokim sistolnim i dijastolnim pritiscima, teškom hiperreninemijom, encefalopatijom, grčevima, promjenama mrežnice i edemom papile. Ciljni predijalizni arterijski krvni pritisak treba da bude < ili jednak 140/85 mmHg (116-117).

Učestalost HTA u pacijenata na peritonealnoj dijalizi je manja nego kod pacijenata na hemodijalizi, bar u prvoj godini tretmana, mada se sa ovim ne slažu svi autori. Postoji dokaz da prvih nekoliko mjeseci ili godina terapije, dok se rezidualna bubrežna funkcija i diureza održavaju, peritonealna dijaliza može obezbijediti bolju kontrolu krvnog pritiska nego hemodijaliza, vjerovatno zahvaljujući izbacivanju obilnije količine urina, kontinuiranoj ultrafiltraciji ili boljem čišćenju vazopresornih toksina. Međutim, učestalost arterijske hipertenzije i prekomjerne hidracije, vjerovatno je rezultat progresivnog gubitka rezidualne bubrežne funkcije i peritonealne ultrafiltracijske sposobnosti. Hipertenzija je tradicionalan faktor rizika za razvoj kardiovaskularnih komplikacija u bolesnika liječenih redovnim hemodijalizama (118-123).

Hipertenzija je dobro poznati i značajan faktor za nastanak neželjenih kardiovaskularnih ishoda, uključujući i smrtnost na HD, kao i rizik za nastanak moždanog udara. Povišen sistolni i dijastolni krvni pritisak je snažan koronarni faktor rizika, naročito kod starijih pacijenata, kao i izolovani sistolni krvni pritisak koji se smatra jednom od glavnih opasnosti za nastanak KVB i CVB.

Hipertenzija je poznati faktor rizika za kardiovaskularne bolesti i moždani udar u opštoj populaciji i populaciji sa presađenim bubregom, dijelom i zbog svoje povezanosti sa HLK. Smanjeno dugotrajno preživljavanje grafta i pacijenata povezano je s razvojem posttransplantacijske hipertenzije. Pacijenti sa transplantiranim bubregom i hipertenzijom imaju veću učestalost infarkta srca u odnosu na normotenzivne pacijente. Stenoza arterije transplantiranog bubrega postoji u 20% bubrežnih transplantiranih pacijenata. Stenoza bubrežne arterije transplantiranog bubrega važno je identifikovati zato što izaziva reverzibilnu formu hipertenzije. Faktori rizika uključuju poteškoće pri operativnoj tehnici, aterosklerotska bolest, CMV infekcija, i odložena funkcija grafta. Perzistentna hipertenzija, edem pluća, i akutna elevacija krvnog pritiska su prateći klinički znaci ovog poremećaja. Hipertenzija je tada obično udružena sa pojavom edema rezistentnih na diuretičke, kada nema proteinurije, kao i sa

smanjenom funkcijom grafta i često udruženom sa policitemijom. Obično se javlja u prvih šest mjeseci poslije transplantacije, a može se javiti i dvije godine nakon transplantacije. CT arteriografija je preferirana dijagnostička metoda, ali i Doppler ultrasonografija, kompjuterska angiografija i MR arteriografija su takođe metode koje se koriste za dijagnozu stenoze renalne arterije. Nativni bubrezi i pretransplantaciona hipertenzija su opisani kao nezavisni faktori povezani sa posttransplantacijskom hipertenzijom. Utvrđeno je takođe da se predispozicija ka hipertenziji može „prenijeti“ sa transplantiranim bubregom od davaoca sa nedijagnostikovanom hipertenzijom. Suprotno, bolesnici sa primarnom hipertenzijom kao uzrokom terminalne insuficijencije bubrega, postaju normotenzivni poslije bilateralne nefrektomije i uspješne transplantacije od normotenzivnog davaoca. Ciljne vrijednosti krvnog pritiska se temelje na prisustvu ili odsustvu proteinurije, kao i postojanju dijabetes melitusa, i/ili aterosklerotske kardiovaskularne bolesti. Za transplantirane pacijente koji nemaju proteinuriju razumne ciljne vrijednosti krvnog pritiska su <140/90 mmHg. Ovo su razlike vodiča Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI) i Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) čije su preporuke ciljnog krvnog pritiska manjeg od 130/80 mmHg, ali je u saglasnosti sa preporukama Kanadskog nefrološkog udruženja. Za pacijente sa signifikantnom proteinurijom (albumin/kreatinin odnos 500 do 1000 mg/g), ciljni krvni pritisak bi trebao biti <130/80 mmHg. Evropski vodiči dobre kliničke prakse preporučuju ciljne vrijednosti krvnog pritiska <125/75 mmHg za proteinurične pacijente.

Hipertenzija je dobro poznat uzrok kardiovaskularnih bolesti u opštoj populaciji. U populaciji bolesnika sa transplantiranim bubregom, hipertenzija je česta. Loša kontrola hipertenzije nakon transplantacije utiče na više od 70% graft nefropatija. Visoki sistolni pritisak nezavisno je povezan sa povećanim rizikom od kardiovaskularnih smrti u bolesnika s transplantiranim bubregom, dok je niži krvni pritisak dokazano povezan s manje kardiovaskularnih smrti. Hipertenzija može pridonijeti povećanim kardiovaskularnom rizikom od gubitaka grafta. Povezana sa smanjenim dugoročnim preživljavanjem grafta. Arterijska hipertenzija je jedan od glavnih riziko faktora kardiovaskularnih oboljenja i preživljavanja grafta i pacijenta. Zadnjih petnaestak godina značajno je poboljšano preživljavanje bubrežnog grafta i pacijenta. Opelz i saradnici (1988) (125), su pronašli značajnu zavisnost između sistolnog i dijastolnog krvnog pritiska i preživljavanja grafta u prvoj godini nakon transplantacije. Studija sa preko 29.000 primaoca bubrega potvrđuje da s porastom sistolnog i dijastolnog krvnog pritiska dolazi do povećanja rizika zatajenja funkcije i gubitka grafta. Nema sumnje da nekontrolisana posttransplantacijska hipertenzija značajno doprinosi odbacivanju grafta i utiče negativno na preživljavanje pacijenta. Grupa Kolaborativne Transplantacijske Studije (CTS) je prva

demonstrirala snažnu vezu između posttransplantacionog krvnog pritiska i odbacivanja bubrežnog grafta (124-125).

Hipertenzija u trajanju od godinu je jak prediktor smanjenom preživljavanju grafta, čak i kod dobre bubrežne funkcije i bez prethodnih akutnih odbacivanja. Kasiske i saradnici su otkrili da svako povećanje sistolnog krvnog pritiska od 10 mmHg je povezano sa nezavisnim povećanjem rizika od smrti grafta i pacijenta. Svakako, nastanku arterijske hipertenzije kod bubrežnih transplantiranih bolesnika pridonosi i primjena glukokortikoida kao dijela trojne imunosupresivne terapije. Većina pacijenata zahtijeva liječenje antihipertenzivima, posebno oni koji su dobijali pulsne doze kortikosteroida, i/ili su na terapiji ciklosporinom ili takrolimusom. Kortikosteroidi nisu uobičajeno visoko rizični faktor za hroničnu hipertenziju zbog brze redukcije doze. Mogu imati potpornu ulogu kod postepene redukcije glukokortikoidne terapije, posebno kod već postojeće hipertenzije. Međutim, randomizirane studije u trajanju od tri mjeseca su dokazale da nije bilo razlike u menadžmentu hipertenzije kod ne davanja kortikosteroida u poređenju sa 5 mg prednizona dnevno. Posttransplantaciona hipertenzija nastaje u 80% pacijenata sa transplantiranim bubregom. Prevalenca posttransplantacione hipertenzije je visoka i varira između 60 i 85%, a uvođenje inhibitora kalcineurina u terapiju povećalo je prevalencu hipertenzije poslije bubrežne transplantacije. Faktor rizika za razvoj arterijske hipertenzije je svakako i dob bolesnika. Prema podacima iz literature kod pacijenata koji su primaoci bubrežnog transplantata, često su potrebna dva ili više antihipertenzivna lijeka da bi se postigle željene vrijednosti sistolnog i dijastolnog krvnog pritiska. Prema studiji Wadei i saradnika u 75% bolesnika koji su primili bubrežni transplantat bilo je potrebno primijeniti 2 antihipertenzivna lijeka. Slično, u studiji Premasathiana i saradnika, u 40% transplantiranih (od ukupno 1662 pacijenta) bila je potrebna kombinacija antihipertenzivne terapije. Faktori koji precipitiraju razvoj arterijske hipertenzije nakon transplantacije bubrega uključuju primjenu kalcineurinskih inhibitora (CNI), volumne promjene, primjenu glukokortikoida, odgođenu ili oslabljenu funkciju transplantata, proteinuriju i stenozu bubrežne arterije transplantiranog bubrega. Patoziološki, inhibitori kalcineurina (CNI) pogoduju razvoju arterijske hipertenzije povećanjem sistemskog vaskularnog otpora odnosno arterijskom vazokonstrikcijom. Naime, ti lijekovi uzrokuju vazokonstrikciju aktivirajući renin-angiotenzin-aldosteronski sistem (RAAS) direktnim uticajem na jukstaglomerularne ćelije i indirektno putem renalne vazokonstrikcije. CNI uzrokuju vazokonstrikciju aferentne arteriole čime vode smanjenju glomerulske filtracije (125-127).

Učestalost hipertenzije godinu dana nakon transplantacije povećava se sa upotrebom kalcineurin inhibitora (CNI), za šta je u 42-60% odgovoran azatioprin, a 63-78% ciklosporin. Pet godina nakon transplantacije, 70-85% ciklosporinom-tretiranih pacijenata su bili hipertenzivni. Iako Meta-analiza pokazuje da takrolimus uzrokuje hipertenziju, ipak dokazano je da takrolimus ima nešto manji hipertenzivni učinak nego ciklosporin u većini provedenih studija. U brojnim studijama je proučavan uticaj ciklosporina na pojavu arterijske hipertenzije u transplantaciji bubrega. U dvije velike retrospektivne studije sa periodom praćenja od dvije i po godine pokazalo se da prevalencija hipertenzije ostaje stabilna tokom vremena, ali je u grupi pacijenata liječenih ciklosporinom veća za 25% u odnosu na pacijente liječene azatioprinom. Stoga je i primjena antihipertenzivnih lijekova neophodna u 20-100% pacijenata koji primaju ciklosporin više od godinu dana. Poznato je da ciklosporin može da prouzrokuje bubrežnu vazokonsrikciju kroz nekoliko mehanizama. Kao posljedica svega redukuju se glomerulska filtracija i bubrežni protok plazme. Ove funkcionalne abnormalnosti vode ka retenciji soli i vode, ka povećanju ekstracelularne tečnosti i povećanju kardijalnog outputa. Terapija takrolimusom izaziva hipertenziju, čiji je mehanizam vjerovatno sličan hipertenziji izazvanoj ciklosporinom. U velikim randomiziranim studijama u kojima su se poredili efekti ciklosporina i takrolimusa kod bolesnika kojima je transplantiran bubreg utvrđena je samo granično niža incidencija hipertenzije sa takrolimusom u toku 12 mjeseci praćenja, ili nije bilo razlike, mada su dvije kratkoročne studije pokazale nižu incidenciju hipertenzije kod bolesnika liječenih takrolimusom. Važnost ciklosporina je najzahvalnije prikazana u rezultatima studija o transplantacijama koštane srži i srca, gdje je bubrežna insuficijencija često prisutna. Incidenca hipertenzije nakon ovih procedura bila je ispod 10% prije upotrebe ciklosporina, a nakon, 30-60 % poslije koštane transplantacije i 70% nakon transplantacije srca. Izvještaji govore da su vrijednosti krvnog pritiska niže sa takrolimusom nego ciklosporinom, a kombinacija takrolimusa i sirolimusa može dovesti do egzacerbacije postojeće hipertenzije (126-128).

Imunosupresivni agensi mogu uzrokovati pojave novonastale hipertenzije ili pogoršati već postojećim hipertenziju uključuju inhibitore kalcineurina i, u manjoj mjeri, zbog naglog smanjivanja doze kortikosteroida. Različiti faktori izazivaju razvitak hipertenzije poslije transplantacije bubrega, kao što su: stenoza renalne arterije, nativni bubrezi, imunosupresivni lijekovi, posebno inhibitori kalcineurina i kortikosteroidi, disfunkcija grafta, odnosno hronična graft nefropatija, rekurentna ili de novo bolest, genetska predispozicija davaoca i primaoca, proteinurija i dob davaoca. HTA je najvažniji faktor rizika za razvoj KVB.

Hipertenzija je često prvi klinički znak hroničnog odbacivanja. Osim imunosupresivnih lijekova, pojavi arterijske hipertenzije pridonosi i smanjena funkcija bubrežnog transplantata.

Pacijenti koji su imali srednje vrijednosti serumskog kreatinina $>120 \mu\text{mol/L}$ tokom razdoblja praćenja, imali su značajno višu prevalenciju arterijske hipertenzije u odnosu na pacijente kod kojih su srednje vrijednosti serumskog kreatinina bile $<120 \mu\text{mol/L}$.

Opšti stav je da je glavni uzrok hipertenzije poslije transplantacije bubrega hronična nefropatija grafta. Hipertenzija je često prvi klinički znak hroničnog odbacivanja, što je i dokazano nižom incidencom hipertenzije u transplantaciji od živih rođaka, gdje nisu česta hronična odbacivanja. Ponticeli i saradnici (1993) retrospektivnom analizom utvrdili su veći broj infarkta srca poslije transplantacije bubrega kod pacijenata sa hipertenzijom nego u normotenzivnih bolesnika. Kasiske je u svojoj analizi saopštio da arterijska hipertenzija korelira sa kardiovaskularnim bolestima poslije transplantacije (129), a Opelz sa saradnicima (127) je pokazao, na velikom broju bolesnika, da visok krvni pritisak ima negativan uticaj na dugoročno preživljavanje grafta u kadaveričnoj i živoj rodbinskoj transplantaciji.

Hipertenzija je nezavistan faktor rizika za insuficijenciju grafta, čak i pri normalnoj koncentraciji kreatinina u serumu, kao i kod bolesnika koji nisu imali epizode akutnog odbacivanja bubrega. Posttransplantaciona hipertenzija treba biti tretirana u zaštiti protiv kardiovaskularnih bolesti i protiv mogućeg hipertenzivnog oštećenja grafta. Hipertenzija ima negativan uticaj za dugogodišnje preživljavanje grafta. Liječenje arterijske hipertenzije bolesnika poslije transplantacije ima za cilj da zaštiti funkciju grafta i da smanji rizik od kardiovaskularnih komplikacija. Grupa dihidropiridinskih blokatora kalcijumskih kanala su najpropisivaniji lijekovi u liječenju arterijske hipertenzije kod pacijenata s transplantatom. Naime, ti lijekovi djeluju na CNI induciranu sistemsku vazokonstrikciju, vazokonstrikciju aferentne arteriole, te povećavaju bubrežni protok krvi te povoljno djeluju na povećanje glomerulske filtracije. Sljedeći najpropisivaniji antihipertenzivi bili su blokatori beta adrenergičkih receptora, te inhibitori RAAS sistema. Inhibitori RAAS sustava bili su zastupljeni sa 25,7% (ACE inhibitori sa 9,2%, a ARB blokatori sa 16,5%). S obzirom da te dvije grupe lijekova djeluju inhibirajući RAAS sustav danas su nezaobilazni lijekovi u regulaciji arterijske hipertenzije. Cilj uspješne transplantacije je očuvanje dobre funkcije grafta je smanjenje nuspojava imunosupresivnog liječenja i smanjenje rizika od nastanka kardiovaskularnih bolesti (127,129-131).

1.3.5 Hiperlipidemija

Hiperlipidemija je faktor rizika za razvoj ateroskleroze u bolesnika na hemodijalizi. Pacijenti na hemodijalizi imaju specifičan obrazac poremećaja lipida u krvi tzv. uremijska ili bubrežna dislipidemija. Glavne osobine uremijske dislipidemije su: povišeni trigliceridi plazme, normalan ukupni kolesterol i LDL-kolesterol, smanjen HDL-kolesterol u plazmi, nakupljanje lipoproteina koji sadržavaju apo-B i bogati su trigliceridima (tzv. Lp-a), a to su VLDL i IDL zajedno sa svojim preostalim česticama. LDL-kolesterol najčešće nije povišen, ali pokazuje promjene u veličini i sastavu. 30-50% bolesnika liječenih dijalizom ima povišene vrijednosti LDL-holesterola, te snižene vrijednosti HDL-holesterola i povišene vrijednosti triglicerida.

Sniženje LDL-holesterola za 1 mmol/l tokom 4-5 godina smanjuje rizik koronarnih i cerebrovaskularnih incidenata za 25%. No, poznato je da su pacijenti na hemodijalizi koji imaju niži kolesterol izloženi većem riziku smrtnog ishoda. Uzrok ove paradoksalne povezanosti leži u težini osnovne bolesti, malnutriciji bolesnika, te znakovima sistemske upale. Očito se radi o bolesnicima visokog rizika, pa je smanjena sinteza holesterola jedna od manifestacija osnovne bolesti. No, nažalost, u svim ranijim stadijima HBB aterogeni profil masnoća pridonosi većem kardiovaskularnom riziku. Pacijenti liječeni peritonealnom dijalizom uglavnom imaju viši nivo ukupnog holesterola, i niži nivo LDL (Low density lipoproteins) u odnosu na pacijente liječene hemodijalizom. Ove abnormalnosti se mogu pojaviti usljed apsorpcije peritonealne glukoze i gubitka proteina u dijalizatu (slično kao u nefrotičkom sindromu).

Poremećaji u metabolizmu lipida i lipoproteina kod bolesnika na HD povezani su s povećanim rizikom za nastanak KVB i karakteriše ga:

- visok ukupni kolesterol i povišen LDL-kolesterol
- nizak nivo HDL-holesterola
- hipertrigliceridemija
- povećan Lp(a)
- povećan apolipoprotein B (Apo b) i smanjen nivo apolipoproteina A-I (Apo A-I) (132).

Osnovni poremećaj lipida kod pacijenata s HBB, kao i kod pacijenata sa KSBB je hipertrigliceridemija, koja je prisutna kod približno 40-50% pacijenata s HBB imaju ubrzan porast nivoa triglicerida čak i viši od 2,26 mmol/l (133).

Dislipidemija je definisana povišenim ukupnim kolesterolom u plazmi, povišenim lipoproteinom niske gustine (LDL), povišenim trigliceridima i/ili lipoproteinima niske gustine

(HDL), a svi su faktori koji mogu doprinijeti razvoju ateroskleroze. Dislipidemija je česta komplikacija prije i poslije transplantacije bubrega, čak i kada je funkcija alografta normalna ili blizu normalne.

Hiperlipidemija je uobičajena komplikacija poslije bubrežne transplantacije, a u njenom nastanku učestvuju sljedeći faktori: starija životna dob, muški pol, gojaznost, proteinurija, DM, antihipertenzivni i imunosupresivni lijekovi.

U nastanku posttransplantacione hiperlipidemije, pored već navedenih faktora, značajna je i upotreba diuretika (dovode do hiperholesterolemije) i beta blokatora (hipertrigliceridemija). Poremećaj metabolizma masnoća čest je u primaoca bubrežnog grafta, a najprije nastaju kao posljedica imunosupresivnih lijekova, posebno ciklosporina, glukokortikoida, te m-TOR inhibitora (126).

Steroidi, posebno u kombinaciji sa ciklosporinom, povezani su sa povećanim nivoom holesterola. Ciklosporin povećava ukupni holesterol, LDL-holesterol, trigliceride i lipoprotein alfa. Rane studije su pokazale da ciklosporinom povećan nivo holesterola je kod do 45% transplantiranih 3 mjeseca nakon transplantacije. Ciklosporin može uticati na nivo holesterola tako što smanjuju sintezu žučnih kiselina iz holesterola, koji, zauzvrat, može ograničiti razmak cirkulirajućih holesterola putem smanjenog prometa u crijevima. Ciklosporin povećava nivo LDL kolesterola smanjenjem sinteze LDL receptora, i povećava oksidaciju LDL kolesterola, što dovodi do više cirkulirajućih LDL čestica i povećan rizik od srčane bolesti. Iako takrolimus izaziva hiperholesterolemiju, ona se znatno manje javlja nego kod liječenja sa ciklosporinom. Sirolimus takođe povećava koncentracije holesterola i triglicerida u serumu, i to znatno češće i više od ciklosporina i takrolimusa. Učinci ciklosporina na jetrene lipaze i lipoproteina lipaze aktivnosti mogu izazvati oslabljen klirens VLDL i LDL holesterola. Tacrolimus ima manje učinak na nivo lipida nego ciklosporin. Hiperlipidemija je značajan nuspojava mTOR inhibitora i čini se zavisna o dozi (133-134).

Pregled više studija je pokazala da je oko dvostruko više pacijenata koji su uzimali mTOR inhibitore su imali potrebu za uzimanjem antilipemika u odnosu na pacijente koji nisu primali te inhibitore. Brojne epidemiološke studije o bolesnicima sa transplantiranim bubregom pokazale su korelaciju između povišenog ukupnog holesterola, triglicerida, LDL i incidencije kardiovaskularnih bolesti, kao što je nizak nivo HDL povezan sa povećanjem kardiovaskularnog rizika. Pored toga, opisana je i korelacija između hiperlipidemije i hronične graft nefropatije, i pokazano je da hiperlipidemija može da utiče na progresiju hronične nefropatije grafta. Massy i saradnici su dokazali da povišena koncentracija triglicerida u serumu

je nezavisan KV faktor rizika za gubitak grafta. Hiperlipidemija nakon transplantacije bubrega je mješovite etiologije, te mehanizam hiperlipidemije nakon transplantacije bubrega značajno se razlikuje u najmanje dva aspekta. Ako funkcija transplantiranog bubrega je dobra, dobra metabolička kontrola ima blagotvoran učinak. Štetni učinak postiže se dugotrajnim korištenjem imunosupresivne terapije (ciklosporin, prodnizon), prethodna hiperlipidemija povezana s genetskom predispozicijom, smanjena funkcija bubrega nakon transplantacije, ponavljanje epizoda odbacivanja uz korištenje visokih doza kortikosteroida, proteinurija, sekundarni dijabetes melitus, dob, pol i gojaznost. Primaoci sa hiperholesterolemijom koji su bili stariji, imali kraći posttransplantacioni period, niži endogeni klirens kreatinina, veću proteinuriju, imali su i više vrijednosti homocisteina u serumu. Pacijenti sa hiperholesterolemijom su imali signifikantno veće vrijednosti triglicerida u serumu, lošiju funkciju grafta, te tendencu višeg LDL holesterola u serumu (135).

Pacijenti sa oštećenjem bubrežne funkcije imaju značajne promjene u metabolizmu lipoproteina, čija tačna uloga u patogenezi ateroskleroze u tih bolesnika je i dalje kontroverzna (133-135).

Imunosupresivni lijekovi: kortikosteroidi, ciklosporin, takrolimus i naročito sirolimus, doprinose razvoju hiperlipidemije poslije transplantacije, obično u zavisnosti od doze. Brojne epidemiološke studije o pacijentima sa transplantiranim bubregom pokazale su korelaciju između povišenog ukupnog holesterola, triglicerida, LDL, i incidencije kardiovaskularnih bolesti, kao što je i nizak nivo HDL povezan sa povećanjem kardiovaskularnog rizika (134-135).

Za sve primaoce transplantiranog bubrega preporučeno je mjerenje početnog lipidnog statusa odmah posttransplantaciono, uključujući ukupni holesterol, lipoprotein niske gustine (LDL), lipoprotein visoke gustine (HDL) i trigliceride, prije započinjanja terapije statinom, nakon čega slijedi drugo mjerenje 4 do 12 nedjelja kasnije za procjenu pridržavanja, a zatim ponoviti mjerenja svaka 3 do 12 meseci, kao što je klinički indikovano. To je u skladu sa smjernicom Američkog koledža za kardiologiju (ACC) i American Heart Association (AHA) iz 2013. A vezano za liječenje povišenog nivoa holesterola u krvi radi smanjenja aterosklerotičnog kardiovaskularnog rizika kod odraslih (136).

1.3.6 Pušenje

Pušenje cigareta spada u kategoriju glavnih faktora rizika za nastanak kardiovaskularnih oboljenja. Pušenje započinje i pospješuje proces ateroskleroze tokom kojeg dolazi do stvaranja plakova u krvnim sudovima. Ateroskleroza kod pušača nastaje direktnim djelovanjem duhanskog dima na zid krvne žile, te indirektno uticajem na lipidni status, povećavaju se trigliceridi i smanjuje nivo HDL-a. Prema istraživanju Foleya i saradnika (2003) o pušenju i kardiovaskularnim bolestima kod pacijenata na dijalizi dobijeni su sljedeći podaci: 40% ispitanika su bili pušači i dokazano je da je pušenje glavni, promjenljiv, kardiovaskularni faktor rizika kod pacijenata na dijalizi. Stoga je logično pretpostaviti da pušenje cigareta povećava rizik za kardiovaskularne bolesti i poslije transplantacije bubrega. Upotreba duhana, koja se javlja u oko 25% kod bolesnika sa transplantiranim bubregom, nezavisan je faktor rizika za KVB i daje rizik od 30% za gubitak grafta zbog prerane KVB. Dokazano je da pušenje daje rizik od smrti sa funkcionalnim graftom velik podjednako kao što to daje i dijabetes melitus. Ovaj rizik može biti promijenjen s prestankom pušenja. Bubrežni transplantirani pacijenti koji prestali pušiti 5 godina prije transplantacije imali su smanjenje rizika za 34%. Dakle, ovaj promjenljivi faktor rizika treba početi smanjivati davno prije same transplantacije. Pušenje nije samo faktor rizika za razvoj kardiovaskularnih oboljenja, već je takođe povezano sa rizikom razvijanja hronične bubrežne bolesti definisane kao smanjenje glomerularne filtracije na $<45 \text{ ml/min/1,73m}^3$. Dugogodišnje pušenje više od 20 cigareta dnevno povezano je sa 1,52 puta većim relativnim rizikom od nastanka hronične bubrežne bolesti (137-143).

Za poređenje, pušenje i gojaznost povezani su s 1,77 puta većim relativnim rizikom za hroničnu bolest bubrega. Ti su rizici uočljiviji kod muškaraca nego kod žena. Pušenje započinje i pospješuje proces ateroskleroze tokom kojeg dolazi do stvaranja plakova u krvnim sudovima. Ateroskleroza kod pušača nastaje direktnim djelovanjem duhanskog dima na zid krvnog suda, te indirektno uticajem na lipidni status, povećavaju se trigliceridi i smanjuje nivo HDL-a. U populaciji bolesnika s transplantiranim bubregom, prevalencija pušenja je 25% (144-145).

1.3.7. Bubrežna insuficijencija i kardiovaskularni rizik

Transplantirani pacijenti imaju manji rizik od fatalnih i nefatalnih kardiovaskularnih događaja u poređenju sa pacijentima koji su na listi čekanja na hroničnoj hemodijalizi, ali i dalje veći rizik u poređenju sa opštom populacijom. 50-60% posttransplantacionih smrti je direktno povezano sa kardiovaskularnim bolestima, sa incidencom ishemijske srčane bolesti kod jedne na 100 osoba u godinu dana (27-28).

Kardiovaskularna bolest najčešći je uzrok smrti nakon transplantacije s funkcionalnim graftom i čini 30% gubitka grafta zbog smrti primaoca, s najvećom stopom rano nakon transplantacije (111).

Kardiovaskularne bolesti su najučestaliji uzrok smrti transplantiranih pacijenata sa funkcionalnim graftom i čine oko 30% gubitaka grafta uzrokovane smrću, sa najvećom učestalošću u ranom posttransplantacionom periodu. Visoka stopa smrtnosti u populaciji bolesnika sa transplantiranim bubregom je udružena sa velikim brojem bolesnika sa dijabetesom i KSBB, koji svakako imaju povećani kardiovaskularni rizik u odnosu na nedijabetične pacijente. Nasuprot tome, uzrok smrtnosti većine pacijenata nedijabetičara sa transplantiranim bubregom je povezano sa infekcijom, malignitetom, ili drugim uzrocima. Međutim, stopa smrtnosti među transplantiranim pacijentima čiji uzrok terminalne bubrežne bolesti nije dijabetes melitus, je i dalje viša nego u opštoj populaciji. Povećan kardiovaskularni rizik je udružen sa:

- egzacerbacijom tradicionalnih rizikofaktora
- egzacerbacijom netradicionalnih rizikofaktora (40,146-147).

Nakon evaluacije pretransplantacione vaskularne bolesti, multivarijantne analize su otkrile prateće tradicionalne rizikofaktore udružene sa posttransplantacionom aterosklerotičnom kardiovaskularnom bolešću (42, 148-151):

- rizik raste sa dobi
- dijabetes melitus
- muški spol
- hipertenzija

- hiperholesterolemija
- pušenje

1.4. Netradicionalni KV faktori

Netradicionalni faktori rizika koji su povezani sa povećanim kardiovaskularnim rizikom u različitim studijama uključuju smanjenu funkciju bubrega nakon transplantacije, trajanje dijalize prije transplantacije, akutna ili hronična odbacivanja, hiperhomocisteinemiju, povišene nivoe lipoproteina(a), povišeni C-reaktivni protein i interleukin-6 nivoa, hiperfibrinogenemija, smanjeni nivoi homoarginina, proteinurija i nizak nivo fizičke aktivnosti (35-43).

1.4.1. Trajanje dijalize

Incidenca kardiovaskularne smrtnosti kod pacijenata sa kSBB je veća nego kod opšte populacije.

Duže trajanje dijaliznog liječenja prije transplantacije je povezano sa povećanjem rizika za pojavu kardiovaskularne smrti nakon transplantacije (152). Vjerovatno objašnjenje za to je ubrzani razvoj ateroskleroze što se smatra i dijelom uremičkog sindroma. Pro-aterogeni faktori koji pridonose progresiji bolesti krvnih sudova prije transplantacije uključuju hiperhomocisteinemiju, hiperfibrinogenemiju, povećani peroralni unos kalcija, abnormalnosti mineralno-koštanog metabolizma, dislipidemija, posebno visok nivo lipoproteina niske gustoće (LDL), naročito kod bolesnika sa dijabetes melitusom, te visoka životna dob (152-153).

Osim opštih nezavisnih kardiovaskularnih rizika, postoje i specifični kardiovaskularni rizici za dijalizne pacijente.

-vaskularne kalcifikacije

-te samo liječenje mineralno-koštane bolesti preparatima Ca i analogima vitamina D koji pogoršavaju vaskularne kalcifikacije, a time i morbiditet i mortalitet usljed CVB i KVB.

Vaskularne kalcifikacije mogu nastati na tunici intimi (to su ateroosklerotski plakovi na zidovima krvnih sudova), udruženi sa ubrzanim razvojem dijabetesa i koronarne srčane bolesti (KB).

Kalcifikacije na tunici medii predstavljaju drugu formu vaskularnih kalcifikacija, i to su difuzni mineralni depoziti, kalcijuma i fosfora, sa ili bez ateroskleroze, a u sklopu mineralno koštane bolesti kod bolesnika sa HBB (161-163).

Kalcifilaksa je kalcifična uremična artropatija, to je zasebna forma kalcifikacija na tunici medii sitnih krvnih sudova, koja dovodi do vaskularnih okluzija, ishemija i nekroza i najčešće se javlja kod dijalizne populacije (163-164).

Obje vrste kalcifikacija, i tunicae mediae i intima, su aterogene i vode koronarnoj i cerebrovaskularnoj bolesti, ali različitim mehanizmima, uz ostale nezavisne kardiogene faktore rizika, (dijabetes, hipertenzija, HLP), te proinflamatorne faktore rizika (CRP i hiperfibrinogenemija), i u direktnoj su povezanosti sa dužinom dijaliznog liječenja (165-169).

Rizikofaktori za nastanak vaskularnih kalcifikacija (VC) su:

- starija dob

- trajanje dijalize

- hiperfosfatemija

- pozitivan bilans kalcijuma i fosfata i oralno unošenje kalcijuma (podrazumijeva kalcijumske vezače fosfora)

- visok Ca/P odnos

- terapija vitaminom D

- diabetes mellitus

- dislipidemija

- oralni inhibitori vitamina K (varfarin).

Višestruka istraživanja koja koriste ove dvije komparativne grupe su otkrila da je preživljavanje pacijenata očigledno bolje kod transplantacije bubrega nego kod dijalize.

U jednoj od najvećih, najsveobuhvatnijih studija do sada, analiza preživljavanja korišćenjem podataka iz sistema bubrežnih podataka Sjedinjenih Država (USRDS) izvršena je na skoro 230.000 pacijenata na dijalizi. Od 46.000 smeštenih na listi čekanja za transplantaciju, 23.000 je kasnije prošlo prvu kadaversku transplantaciju.

Prijavljeni su sledeći rezultati (151, 153-159):

-Godišnja stopa smrtnosti bila je znatno niža kod pacijenata sa transplantacijom u poređenju sa pacijentima koji su bili na čekanju (3,8 u odnosu na 6,3/100 pacijenata u godinu dana).

-Nakon prve dvije nedjelje posttransplantacije, rizik od smrti bio je manji među primaocima transplantata u poređenju sa pacijentima koji su na listi čekanja. Kao primjer, rizik smrtnosti tri do četiri godine bio je skoro 70% manji među primaocima transplantata. Zbog početnog većeg rizika sa operacijom transplantacije, vjerovatnoća preživljavanja postala je jednaka samo u dve grupe pacijenata 244 dan posttransplantacije.

-Poboljšano preživljavanje sa transplantacijom bilo je primećeno kod dijabetičara, afričkih Amerikanaca i svih starosnih grupa, uključujući i one starosti od 60 do 74 godine.

Slične koristi preživljavanja povezanih sa transplantacijom primijećene su u drugoj studiji o više od 100.000 pacijenata u Sjedinjenim Državama koje su na listi čekanja za transplantaciju između 1988. i 1996. godine, od kojih je skoro 74.000 napokon primilo bubrežni graft. Iako je relativni rizik za smrt smanjen tokom vremena u obje grupe, godišnja stopa smrtnosti ostala je znatno niža kod primaoca transplantata. Pored toga, izvještaj iste grupe koristeći strategiju analize preživljavanja komparirajući dvije grupe, od onih sa krajnjim stadijem bubrežne bolesti (KSBB) duže od dvije godine u odnosu na grupu sa KSBB manje od šest meseci, te su dokazane prednosti u preživljavanju kod grupe sa kraćim vremenom na listi čekanja za transplantaciju, odnosno sa manjim vremenom na hemodijalizi (151,153-157).

Najčešći uzrok smrti kod pacijenata na dijalizi je kardiovaskularna bolest (KVB). Ovo može dijelom biti posledica previše vaskularne (arterijske) kalcifikacije (VC), naročito kalcifikacije koronarne arterije (CAC), koje se može posmatrati čak i kod vrlo mladih pacijenata na dijalizi, kojima nedostaju tipični faktori rizika od oštećenja vaskularnih oštećenja od hipertenzije, dislipidemije i pušenje (160-161). Kalcijum se može odložiti na jedan ili oba medijskog ili intimalnog sloja vaskulature.

Iako nisu direktno povezani sa kardiovaskularnim oboljenjima, prisustvo vaskularnih kalcifikacija otkriveno radiografski prije transplantacije (zajednički nalaz) takođe je povezano sa povećanom kardiovaskularnom i ukupnim mortalitetom nakon transplantacije (161-162).

1.4.2 Anemija

Anemiju ima više od 90% pacijenata koji se liječe dijalizom. Definiše se kada je koncentracija hemoglobina manja od 140 g/l ili hematokrit manji od 42% u odraslih muškaraca, odnosno hemoglobin manji od 120 g/l ili hematokrit manji od 37% u odraslih žena. Normocitna, normohromna anemija je redovan i trajan pratioc HBB (163-164).

Anemija je jedan od vodećih uzroka u nastanku srčanih poremećaja u bolesnika sa HBB na dijalizi i pokreće nekoliko mehanizama koji povećavaju kardiovaskularni rizik: zbog smanjene oksigenacije povećava se aktivnost simpatikusa, čime se povećava rad miokarda, a zbog smanjene viskoznosti dolazi do povećanog venskog priliva u srce i posljedične HLK. Uz te promjene miokarda dolazi do porasta napetosti zida arterija, što pospješuje aterosklerotski proces i potiče arteriosklerozu koja povećava kardiovaskularni rizik. Anemija zajedno sa hipertenzijom dovodi do hipertrofije lijeve srčane komore (HLK). Oba poremećaja, i zatajenje bubrega i zatajenje srca, povezani su sa anemijom. Iako je prisutnost anemije povezana s višim rizikom smrtnosti u bolesnika sa zatajenjem srca. Neizvjesno je da li je anemija nezavisan prediktor povećanog mortaliteta, ili odražava više drugih napredujućih komorbiditetnih bolesti. Iako su dokumentovani podaci neuvjerljivi, vrijednosti hemoglobina koje su otprilike između 10 i 12 g/dl (tj. hematokrita između 30 i 36%) mogu pružiti bolji kvalitet života kod pacijenata sa KSBB, najbolju stopu preživljavanja pacijenta, u odnosu na vrijednosti ispod tog raspona. Svako smanjenje hemoglobina za 10 g/l ispod vrijednosti od 100 g/l povećava relativni rizik od srčane smrti za 18% u bolesnika na dijalizi (165-167).

Foley i saradnici ukazuju da je u bolesnika na dijalizi, nivo hemoglobina u međusobnom odnosu sa rizikom od razvoja hipertrofije i dilatacije lijeve srčane komore. Smanjenje za 1.0g/dl hemoglobina u serumu je povezano sa povećanjem za 50% rizika od razvoja kongestivnog srčanog zatajenja. Anemija je definisana kriterijima SZO i pogađa u prosjeku 40% bolesnika s presađenim bubregom. (50,51). Posttransplantacijska anemije je povezana s rizikom od kardiovaskularnih naknadnih komplikacija kao što su zatajenje srca i fibrilacija atrijska, kao i sa povećanim rizikom od posttransplantacijskog gubitka grafta i smrti bolesnika (168-169).

Anemija nastaje u 20 do 60% bolesnika sa transplantiranim bubregom, a doprinosi razvoju hipertrofije lijeve komore i srčane slabosti (170,171).

Faktori koji doprinose razvoju posttransplantacione anemije su nedostatak željeza, manjak eritropoetina, infekcije i lijekovi (ACEI, ARB, sirolimus, i mikofenolat mofetil). Glavni cilj je sprječavanje pogoršanja bubrežne funkcije, koja povećava rizik za kardiovaskularne bolesti, što se takođe se mora rješavati u okviru praćenja bubrežnih transplantiranih bolesnika.

Do 48% primaoca bubrežnog transplantata su anemični oko tri godine nakon transplantacije. U bolesnika s ZSBB, anemija je poznati faktor rizika za HLK.

Kod pacijenata na dijalizi, dilatacija lijevih srčanih šupljina, te funkcionalni status snažno su povezani sa ishemijskom bolesti srca, srčanim zatajenjem, i smrću. Retrospektivna analiza je pokazala da 1-godišnja anemija nakon transplantacije je povezana sa smanjenim dugoročnim preživljavanjem grafta i pacijenta (171-173).

ACE inhibitori mogu inducirati anemiju kod transplantiranih pacijenata, snižavajući hematokrit oko 5-10 % , čiji efekat može biti pojačan ciklosporinom. Zašto ovo nastaje u potpunosti nije razjašnjeno, ali je vjerovatno sličan fenomen djelovanja ACE inhibitora na posttransplantacionu eritrocitozu (166,174).

Anemija je uobičajena nakon transplantacije bubrega i često se prisutna. Neke studije prijavile su slučajeve anemije koje se približavaju broju od 40% nakon jedne godine poslije transplantacije. Pored toga, primaoci bubrežnih transplantata koji su ponovo započinjali dijalizu imaju niže nivoe hemoglobina (Hgb) u poređenju sa pacijentima sa hroničnim bolestima bubrega (HBB) (nivoi Hgb 8.9 naspram 10.2 g / dl), koji su u korelaciji sa povećanim hospitalizacijama i većom smrtnošću (183). Upotreba sredstava za stimulaciju eritropoeze (EPO) kao što je eritropoetin može smanjiti frekvenciju i ozbiljnost anemije kod pacijenata sa propadanjem transplantata, ali nije pokazano da smanjuju smrtnost (175-179,187).

HLK, važan faktor rizika za kardiovaskularnu smrtnost kod pacijenata sa HBB-om, može dijelom biti posljedica pogoršanja anemije. Prema tome, liječenje anemije terapijom gvožđem i EPO-a pretpostavljeno je da smanjuje kardiovaskularni morbiditet i mortalitet kod primalaca bubrežnih transplantata. Međutim, studija od 825 primalaca transplantata pokazala je da, u multivarijantnim analizama, anemija nije bila povezana sa smrtnošću, već je bila povezana sa 25% većim rizikom od gubitka grafta. Liječenje anemije poboljšava kvalitet života i smanjuje potrebu za transfuzijom (180).

U vrijeme transplantacije, skoro svi odrasli pacijenti mogu biti definisani kao anemični, jer ciljani nivo hemoglobina (Hgb) među pacijentima na dijalizi je samo 11 do 12 g / dL:

-Do tri mjeseca posttransplantata, nivoi Hgb se generalno povećavaju, a potom pada kod onih sa progresivnom disfunkcijom grafta.

-Na šest mjeseci nakon transplantacije, približno polovina pacijenata ima nivo Hgb koji je ispod normalnog (definisan ovde kao <14 g / dl kod muškaraca i <12 g / dl kod žena) (181).

-Tokom prvog petogodišnjeg perioda transplantacije, približno jedna trećina pacijenata ima Hgb nivo koji su <12 g / dL. Ozbiljnija anemija, koja se karakteriše Hgb nivo <11 g / dL, javlja se kod 12 do 15 % pacijenata (180-183,170, 167,177).

Poboljšanje eritropoeze nakon transplantacije bubrega je posledica proizvodnje eritropoetina (EPO) u graftu i gubitka uremičnog miljea. Uopšte, nivoi eritropoetina počinju da se povećavaju na 2. dan posle transplantacije i dostižu četverostruko povećanje u trajanju od dvije do tri nedjelje, nakon čega se vrši obnavljanje kontrole negativne povratne sprege. Rana ordiniranja eritropoetina mogu biti neefikasna u korigovanju anemije, jer se čini da hormon nije efikasan u ovom upornom uremičkom okruženju. Relativni nedostatak eritropoetina kod pojave disfunkcije grafta verovatno je sličan onom koji se primećuje kod anemije kod pacijenata sa HBB koji nije povezan sa transplantacijom. Međutim, endokrina funkcija grafta ne može uvek biti u korelaciji sa funkcijom izlučivanja, možda zato što se peritubularne intersticijske ćelije, koje proizvode eritropoetin, selektivno oštećuju ili razvijaju neispravnu regulaciju. Kod nekih pacijenata može se ispraviti i anemija uprkos relativno niskim nivoima eritropoetina (181-184).

Hladna i topla ishemija tokom same transplantacije nije korelirana sa nivoima eritropoetina. Pacijenti sa odloženom funkcijom grafta imaju sporiji porast nivoa eritropoetina, koji se povećavaju sa poboljšanjem funkcije grafta. Intersticijska fibroza i tubularna atrofija u bubregu donora u vrijeme transplantacije su pokazali da se nezavisno povezuju sa anemijom i 12 meseci poslije transplantacije (182-183).

Deficijencija gvožđa igra glavnu ulogu u upornoj anemiji u neposrednom periodu poslije transplantacije. Uprkos prepoznavanju potrebe za stimulacijom eritropoeze (ESA), nedostatak gvožđa ostaje uobičajen među pacijentima nakon transplantacije bubrega. Povratak regularnih menstruacija koji rezultiraju gubicima gvožđa mogu dalje doprinijeti nedostatku gvožđa kod žena. Međutim, tačna procjena nedostatka gvožđa poslije transplantacije ograničena je dostupnim testovima. Feritin je dobro poznati reaktant akutne faze, a povišeni nivoi mogu

predstavljati nadograđenu bolest (npr. akutno odbacivanje i infekcija). Nivo feritina se povećava upotrebom gvožđa, ali takođe poraste sa povećanom absorpcijom gastrointestinalnog gvožđa nakon transplantacije. Prema tome, mjerenja feritina neadekvatno odražavaju skladištenje gvožđa kod primalaca bubrežnih transplantata i nisu uvijek u korelaciji sa anemijom (167,170,176,178,183,185).

Antimetaboliti, koji su dio imunosupresivne terapije, a u koje spadaju azatioprin, mikofenolat mofetil i mikofenolna kiselina (MMF, Myfortic), uzrokuju supresiju koštane srži i mogu dovesti do anemije (201). Međutim, srednji relativni pad koncentracije Hgb sa ovim lijekovima može biti samo 0,2 do 0,3 g/dL. U jednoj studiji 214 bubrežnih ili pankreasnih primalaca grafta liječenih režimom zasnovanom na MMF i sirolimusu, prevalencija anemije na godinu dana poslije transplantacije bila je znatno viša kod sirolimusa (57% u odnosu na 31%) (170,174,176,183,186-188).

Upotreba inhibitora angiotenzin-konvertujućeg enzima (ACE) i blokatora angiotenzin-receptora (ARBs) je u korelaciji sa anemijom koji se odnosi na doze kod pacijenata sa transplantiranim bubregom. Na osnovu ovih efekata, ovi lijekovi se takođe uspješno koriste za liječenje posttransplantne eritrocitoze (175,179,190).

Epizode akutnog odbacivanja takođe su u korelaciji sa prosečnim padom od 0,5 g / dL u koncentraciji Hgb, što je možda posljedica smanjenja nivoa eritropoetina. Koncentracije Hgb su takođe smanjile u sličnoj mjeri novim dijagnozama srčane insuficijencije, gastritisa, periferne vaskularne bolesti, CVB i drugih komorbidnih stanja. Infekcija, uključujući i to zbog CMV, BK virusa, varicella zoster virusa, tuberkuloze, parvovirusa B19, herpes virusa i stafilokokusa, takođe je povezana sa povećanim rizikom od anemije (180,184, 191,192).

Dvije studije su ispitale efekat eritropoetina u visokoj dozi na odgođenoj funkciji grafta. U jednoj studiji, 72 pacijenta su nasumično dodijeljeni da primaju intra-arterijsku injekciju eritropoetina (40.000 jedinica) ili placebo u vrijeme reperfuzije transplantiranog bubrega. Nije bilo razlike između grupa u potrebi za dijalizom u toku prve sedmice ili u procentu pacijenata sa odgođenom funkcijom grafta. Drugo ispitivanje je uključilo 92 pacijenta u ispitivanje sa intravenskim eritropoetinom (33.000 jedinica) dnevno u tri doze, počevši od tri do četiri sata prije transplantacije. Tretiranje Eritropoetinom nije imalo uticaja na incidenciju ili trajanje odgođene funkcije grafta, ali je povećalo rizik od trombotičnih događaja u toku jednog mjeseca i jedne (186,193-194).

Ciljni nivo Hgb od 11 do 13 g / dL za pacijente sa HBB-om preporučen je u smjernicama

KDOQI Clinical Practice Guidelines Kidney Disease Outcomes, 2006. Međutim, u svjetlu dokaza o mogućoj šteti od većih Hgb cilj je od 10 do 11 g / dL poželjniji za opštu populaciju sa HBB. Osim toga, opservacijske studije kod primaoca transplantiranog bubrega sugerišu da se mortalitet može povećati sa nivoima Hgb>12,5 g / dL (186, 195-199).

1.4.3 Infekcija/inflamacija

Infekcija/upala (CRP 3,5-10 mg / l) je nezavisni faktor rizika za razvoj kardiovaskularnih komplikacija kod pacijenata sa hemodijalizom i u malignoj je sinergiji sa uremijom i neuhranjenošću (MIA sindrom) i spada u netradicionalne faktore rizika kod bolesnika s HBB. Blago zapaljenje je jedan od najvažnijih faktora koji doprinosi visokoj stopi kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta u bolesnika sa HBB. Inflamacija je prisutna u 30-50% bolesnika koji se liječe redovnim hemodijalizama (200, 201).

U pacijenata liječenih hemodijalizom mikroinflamacija je povezana sa kontaktom krvi sa biokompatibilnom membranom, prisustvom nečistoće u dijalizatu, akumulacijom proizvoda uznapredovale glikacije (AGE) i proizvodima uremičke retencije (201). U pacijenata liječenih peritonealnom hemodijalizom mikroinflamacije se mogu izazvati sa bioinkompatibilnošću dijalizata. C-reaktivni protein (CRP) se smatra najboljim biološkim pokazateljem inflamacije koji je značajno povezan s kardiovaskularnim događajima u opštoj populaciji (222). Prema istraživanju Docca zaključeno je da su niže vrijednosti CRP-a u pacijenata liječenih peritonealnom dijalizom u poređenju sa pacijentima na hemodijalizi (203).

Inflamacija je prisutna u 30-50% bolesnika koji se liječe redovnim hemodijalizama. Normalna koncentracija C-reaktivnog proteina (CRP) u serumu iznosi $\leq 3,5$ mg/L, a koncentracija CRP 3,5-10 mg/L ukazuje na povećan rizik od razvoja aterosklerotskih kardiovaskularnih komplikacija. C-reaktivni protein je protein akutne faze koji se javlja u upalnim poremećajima, a povezan je sa povećanim rizikom od kardiovaskularnih smrtnosti u bolesnika na hemodijalizi. Iako neizravno, dodatnu potporu ovim patogenim faktorima daju brojne studije koje pokazuju da je dužina trajanja dijalize glavni faktor rizika za nastanak kalcifikacija koronarnih arterija, što može ubrzati nastanak ateroskleroze. Nivoi C-reaktivnog proteina (CRP) i asimetričnog dimetilarginina, oba koja se obično nalaze u bolesnika s HBB, samostalno su povezana s povećanim rizikom svih uzroka kardiovaskularne smrtnosti. Dijelom i zbog bubrežnog nadomjesnog liječenja, povećana je razina serumskog C-reaktivnog proteina (204).

Nekoliko izvještaja je ukazalo na povezanost između specifičnih patogenih organizama, kao što su *chlamydia pneumoniae*, *helicobacter pylori*, citomegalovirus (CMV), i klasa herpes virusa sa kardiovaskularnim bolestima poslije transplantacije bubrega. Mogući mehanizmi proističu iz inflamatornog odgovora na infekciju. Endotoksin može takođe da uzrokuje povećanje koncentracije tromboksana 2, da inhibiše aktivaciju tkivnog plazminogena, smanji aktivnost lipoproteinske lipaze i ošteti endotelne ćelije. Infekcija umanjuje i metabolizam glukoze i lipida, a sve ove metaboličke posljedice mogu da doprinesu povećanju kardiovaskularnog rizika (205-206).

Oksidativni stres je nezavisan faktor rizika za razvoj kardiovaskularnih komplikacija u bolesnika na hemodijalizi. Upala je poznati faktor u razvoju ateroskleroze i kasnijih KV događaja. Upala koja je u toku povećava ranjivost aterosklerotske lezije na eroziju ili puknuće. Najopširnije proučavani biomarker upale u KVB je C-reaktivni protein (CRP), protein akutne faze koji se proizvodi pretežno u hepatocitima pod uticajem citokina poput interleukina (IL) -6 i faktora nekroze tumora-alfa (207).

Uprkos nedostatku specifičnosti uzroka upale, podaci brojnih epidemioloških studija pokazali su značajnu povezanost između povišene koncentracije serumskog ili plazma CRP i prevalencije primarne ateroskleroze, rizika od ponavljajućih kardiovaskularnih događaja među pacijentima sa utvrđenom bolešću i učestalost prvih kardiovaskularnih događaja kod pojedinaca koji su u riziku od ateroskleroze (208-212).

Rana istraživanja sugerisala su da može postojati direktan efekat CRP-a na razvoj ateroskleroze, zasnovan na nalazu CRP-a i aterosklerotskim lezijama. CRP-ovo vezivanje za lipoprotein niske gustine (LDL), omogućavajući da LDL preuzmu makrofagi bez potrebe za modifikacijama i pro-upalni efekti nakon inkluzije CRP-a (213-217).

U pacijenata liječenih hemodijalizom mikroinflamacija je povezana sa kontaktom krvi sa bioinkompatibilnom membranom, prisustvom nečistoće u dijalizatu, akumulacijom proizvoda uznapredovale glikacije (AGE) i proizvodima uremičke retencije (218).

1.4.4 Hiperfibrinogenemija

Povišene koncentracije fibrinogena u plazmi nezavisni prediktor početnih i ponavljajućih kardiovaskularnih događaja. Sve je veći dokaz da su markeri oslabljene fibrinolize povezani i s razvojem koronarne srčane bolesti (KB), kao i s povećanim brojem koronarnih događaja (219). Ruptura aterosklerotskog plaka i erozije prepoznaju se kao precipitatori tromboze i dovode do akutnog ishemijskog sindroma (220-222).

Fibrinolitička aktivnost regulisana je ravnotežom između aktivatora plazminogena, kao što je tkivni aktivator plazminogena (t-PA), i inhibitora, poput inhibitora aktivatora plazminogena tipa 1 (PAI-1), alfa-2-antiplazmina i lipoproteina (a). PAI-1 je glavna odrednica otpornosti arterijske tromboze bogate trombocitima na trombolizu, jer se veže i inaktivira aktivator plazminogena tipa t-PA i urokinazu (223-224).

Inhibitor aktivatora plazminogena tip 1 - PAI-1 sintetiše se u endotelijskim ćelijama i ćelijama glatkih mišića u normalnim i aterosklerotskim arterijama. PAI-1 sinteza je regulisana brojnim citokinima, uključujući faktor rasta koji potiče iz trombocita, trombin, interleukin-1, transformisani faktor rasta-beta, osnovni faktor rasta fibroblasta, angiotenzin II i endotoksin (225-229). Stanice glatkih mišića su glavni regulatori fibrinolitičkog potencijala unutar zida krvnog suda, te kao rezultat, oni utiču na trombotski odgovor poslije poremećaja endotela.

Fibrinoliza se može poboljšati umjerenim unosom alkohola (tri do sedam pića nedjeljno), što može doprineti kardiovaskularnoj koristi alkohola. Studija Framingham Offspring pokazala je da je umjereni unos alkohola povezan sa nižim nivoima fibrinogena, von Villebrandovog faktora, viskoznosti u plazmi i faktora VII. Suprotno tome, veći unos alkohola (7 do 21 pića nedjeljno) bio je povezan sa oslabljenim fibrinolitičkim potencijalom. Nije bilo veze između ovih efekata i vrste pića (230-232).

Nekoliko studija je procenilo uticaj inhibitora HMG-CoA reduktaze (statina) i derivata vlaknaste kiseline na fibrinoliznu aktivnost. Statini imaju značajan blagotvoran uticaj na fibrinolitičke parametre. Pravastatin, na primer, smanjuje nivo antigena PAI-1 za 26 do 56 %. Zabilježeni su slični povoljni efekti kod lovastatina, atorvastatina, simvastatina i fluvastatina (235-237).

1.4.5. Hipoalbuminemija, proteinurija i kardiovaskularni rizik

Proteinurija je značajan faktor rizika za gubitak grafta, kardiovaskularnih događaja i smrti. Čak i manja proteinurija je povezana sa lošijom prognozom i predstavlja nezavisan kardiovaskularni rizik. Isto se odnosi i na pojavu mikroalbuminurije i povišenih markera upale. Blokatori RAAS-sistema efikasno smanjuju proteinuriju, iako je njihov uticaj na ishod transplantiranog grafta nejasan u retrospektivnim studijama (238).

Kod pacijenata sa hroničnim zatajenjem bubrega (HBB) postoji povezanost između snižene koncentracije serumskog albumina i povećane učestalosti kardiovaskularnih oboljenja.

U pacijenata sa HBB postoji povezanost između snižene koncentracije serumskog albumina i povećane učestalosti kardiovaskularnih oboljenja. Između 23 i 76% bolesnika na hemodijalizi i 18-50% bolesnika na peritonealnoj dijalizi pokazuje znakove pothranjenosti. Pretpostavlja se da je pothranjenost glavni uzrok hipoalbuminemije kod hroničnih bubrežnih bolesnika.

U mnogim studijama, stariji bolesnici s blažom KVB i nižim nivoima proteinurije će više vjerovatno umrijeti (obično zbog kardiovaskularnih bolesti) prije nego što zatrebaju bubrežnu nadomjesnu terapiju, dok će mlađi pacijenti s proteinurijom i lokalizovanom bubrežnom bolešću više konačno trebati bubrežnu nadomjesnu terapiju, dijalizu ili bubrežnu transplantaciju (239).

1.4.6 Mineralno-koštana bolest i sekundarni hiperparatireoidizam

PTH ima osobinu djeluje i na druga tkiva pored bubrega i kosti, kao što su crijeva, jetra, masno tkivo, kardiovaskularne i neuromuskularne funkcije. Djeluje i na smanjenu toleranciju glukoze i promjene u metabolizmu lipida kao komponente metaboličkog sindroma. Bolesnici sa hiperparatireoidizmom imaju povećanu učestalost hipertenzije, hipertrofije lijeve komore, i neuromišićnih abnormalnosti. Hronični hiperparatireoidizam je u uskoj povezanosti u patogenezi kalcifikacije krvnih žila i povišenog krvnog pritiska u bolesnika sa hroničnom bubrežnom bolešću (240-241).

Bubrežna osteodistrofija podrazumijeva sve koštane poremećaje koji se javljaju u bolesnika sa hroničnom bubrežnom insuficijencijom koja traje nekoliko godina i pokazuje histološke promjene u biopsiranom uzorku kosti, posebno u bolesnika u drugom razdoblju hronične bubrežne insuficijencije. S napredovanjem hronične bubrežne bolesti i smanjenjem funkcionalnih nefrona dolazi do pojave četiri vrste abnormalnosti mineralizacije kosti:

- osteitis fibrosa cystica
- osteomalacija
- adinamično oštećenje kosti
- mješovita uremijska osteodistrofija

Ostitis fibrosa cystica je poremećaj koji nastaje zbog sekundarnog hiperparatireoidizma. Adinamična bolest kostiju se karakteriše smanjenim prometom koštane pregradnje. Iako taloženje aluminijuma može uzrokovati ovaj poremećaj, rezultati najnovijih ispitivanja pokazuju da je uzrok pretjerana supresija paratireoidnih žlijezda, bilo medikamentozno ili operativno. Osteomalacija je poremećaj u kojem je promet koštane pregradnje takođe nizak u kombinaciji sa povećanim stepenom demineralizacije kosti (osteoid). Mješovita uremijska osteodistrofija je poremećaj u kojoj postoje elementi visoke i niske koštane pregradnje. To je karakterisano fibrozom koštane srži i povećanom demineralizacijom osteoida. Drugačiji tip uremijske bolesti kostiju, s jedinstvenim patogeneom, javlja se u bolesnika na dugogodišnjoj dijalizi i predstavlja nastajanje koštanih cisti, koje su rezultat nastajanja beta2-mikroglobulin vezanih amiloid depozita. Prevencija i liječenje bubrežne osteodistrofije podrazumijeva menadžment liječenja koji uključuje sljedeće:

- Prevenciju i liječenje hiperfosfatemije,
 - Paraidektomiju, koja se izvodi rijetko, i to bolesnicima sa teškim i refrakternim hiperparatireoidizmom,
 - Administraciju kalcitriola, analoga vitamina D₃, i / ili kalcimimetričkih agenasa koji izravno potiskuju izlučivanje hormona paratireoideae.
- Razvoju mineralno-koštane bolesti pridonose: sekundarni hiperparatireoidizam, hronična acidoza, nedostatak ili rezistencija na vitamin D₃, oskudna ishrana, nagomilavanje beta2 mikrooglobulina, te intoksikacija aluminijem. Tradicionalna definicija mineralno-koštane bolesti obuhvata raznolik klinički spektar, koji se temelji na određivanju serumskih markera, neinvazivnih imaging metoda, te nekih od oblika koštanih abnormalnosti. Ne postoji opšte prihvaćena definicija za dijagnozu mineralno-koštane bolesti. Mineralno-koštani poremećaj (MKB) treba koristiti za opisivanje šireg kliničkog sindroma i obuhvata poremećaje mineralizacije kostiju i kalcifikacijske kardiovaskularne abnormalnosti koje se razvijaju kao komplikacija HBB. Također je preporučeno da će izraz "bubrežna osteodistrofija" biti ograničen na opisivanje patologije kostiju povezanih sa hroničnom bubrežnom bolešću.

Liječenje sekundarnog hiperparatireoidizma u bolesnika sa hroničnim bubrežnim zatajenjem uključuje kombinacije vezača fosfora, aktivnih oblika analoga vitamina D, i/ili kalcimimetika (koji povećavaju osjetljivost CaSR na kalcij), sa razlikom da li se radi o predijaliznim ili dijaliznim pacijentima (242).

Bubrežna osteodistrofija će se ipak razviti ako fiziološki poremećaji nisu korigovani. Iako su često asimptomatski, ovi poremećaji mogu dovesti do slabosti, koštanih fraktura, raznih oblika miopatija i avaskularne nekroze (243).

Poremećaji mineralno-koštanog metabolizma u hroničnoj renalnoj insuficijenciji mogu rezultirati prelomima (uključujući asimptomatske frakture viđene na vertebralnim radiogramima), bolovi u kostima, deformacijama u rastu djece (smanjenom brzinom rasta, abnormalnom visinom). Komplikacije preloma kuka i kralježaka uključuju krvarenje, infekcije, gubitak samostalnosti, te povećan mortalitet i trajni invaliditet. Hronična bubrežna bolest povezana je sa kaskadom događaja koji nepovoljno djeluju na mineralno-koštani metabolizam. Uspješna transplantacija bubrega ublažava mnoge od tih abnormalnosti iako stupanj poboljšanja nije uvijek zadovoljavajući. Mjere za sprečavanje i liječenje posstransplantacionih bolesti kostiju uključuju smanjenje korištenja ili doze glukokortikoida, davanje dodataka kalcija, liječenje nedostatka vitamina D₃, te fizička aktivnost. Antiresorptivni lijekovi, kao što su bifosfonati, još uvijek nisu u širokoj upotrebi (244-247).

Hiperparatireoidizam (sekundarni) u HBB je definisan kao trostruki porast PTH (>210ng/ml) i UZ nalazom uvećanih paratireoidnih žlijezda.

1.4.7 Sekundarni hiperparatireoidizam prije transplantacije

Mineralne i endokrine funkcije su poremećene u hroničnoj bubrežnoj insuficijenciji i od vitalne su važnosti u regulaciji metabolizma kosti, kako tokom početnog rasta kosti (faza izgradnje koštanih struktura i funkcija), tako i tokom odrastanja (koštana pregradnja). Kao rezultat toga, koštane abnormalnosti se nalaze kod gotovo svih bolesnika sa hroničnom renalnom insuficijencijom koji zahtijevaju dijalizu (stadij 5).

Faktori koji pridodnose razvoju hiperparatireoidizma kod bolesnika sa hroničnim zatajivanjem bubrega pored manjka kalcija su i retancija fosfata, hiperfosfatemija, smanjenje ili nedostatak kalcitriola, abnormalna regulacija Ca kontrolisana porastom PTH u cirkulaciji, rezistencija tkiva na djelovanje PTH, poremećaj povratne sprege između vanćelijskog kalcija i lučenja PTH, oštećenje kalcemičkog odgovora na PTH, promjena razgradnje PTH u bubrezima, autonomna

proliferacija paratireoidnih žlijezda, smanjenje broja receptora za vitamin D, acidoza, seksualni steroidi, te citokini i faktori rasta (248-249).

Nedovoljno stvaranje aktivnog oblika 1,25 (OH)₂D₃ (kalcitriola) u bubrežima izaziva nedovoljnu resorpciju kalcija iz crijeva i sekundarni hiperparatireoidizam.

Takođe, pojačana produkcija i aktivnost paratireoidnog hormona dovodi do kalcifikacije i fibroze miokarda, smanjuje udarni volumen, povećava hipertrofiju lijeve komore, dovodi do pojave glukozne intolerancije, pogoršava anemiju hronične bubrežne bolesti, te ubrzava aterosklerozu). S druge strane sama HBB je udružena sa povećanim rizikom od kardiovaskularnih bolesti djelujući svojim specifičnim uremijskim riziko faktorima (anemija, hiperfosfatemija, hiperparatireoidizam, subklinički hipotireoidizam) (250-251).

Uz ostale oblike bubrežne osteodistrofije, sekundarni hiperparatireoidizam je povezan sa poremećajima mineralnog metabolizma, prvenstveno abnormalnosti nivoa fosfata i kalcija u serumu. Veliki broj istraživanja potvrđuje povećani rizik od kardiovaskularne smrtnosti u pacijenata sa poremećajima mineralnog metabolizma. To je povezano sa ubrzanim nastankom ateroskleroze, arterijskih kalcifikacija, te povećanog rizika od kardiovaskularnih incidenata i iznenadne smrti. Sada su saznanja da uremični pacijenti trebaju imati dva do tri puta više nivoa PTH od normalnih vrijednosti da bi imali relativno normalan koštani metabolizam, te da normalne vrijednosti PTH kod ovih bolesnika vode ka adinamičnoj bolesti kosti (252-254).

Sekundarni hiperparatireoidizam počinje vrlo rano u toku hronične renalne insuficijencije, često kada funkcija bubrega opadne na manje od 60 mL/minute/1.73m (255-256).

To se događa kao odgovor na niz nepravilnosti koje potiču i održavaju povećanu lučenje PTH (257).

Glavne abnormalnosti koje pridonose patogenezi sekundarnog hiperparatireoidizma su:

- snižen nivo kalcija
- retencija fosfata
- snižen nivo 1,25-dihydroxyvitamin D (Calcitriol)
- smanjena ekspresija receptora vitamina D (258-263).

Neke studije su pokazale da je najveći gubitak koštane mase uzrokovane upotrebom kortikosteroida nakon transplantacije, to u prvoj godini kada je doza kortikosteroida najveća.

1.4.7.1 Sekundarni hiperparatireoidizam nakon transplantacije

Poslije uspješne transplantacije bubrega, oporavak glomerularne filtracije i tubulskih funkcija dovodi do korekcije osnovnih uzroka sekundarnog hiperparatireoidizma. Dok se metabolički poremećaji normalizuju u prvih nekoliko dana poslije transplantacije, smanjenje funkcionalne mase paratireoidne žlijezde traje mjesecima. Međutim, ne postignu svi bolesnici poslije transplantacije normalizaciju glomerularne filtracije. Loša funkcija grafta je osnovni uzrok perzistiranja sekundarnog hiperparatireoidizma, a dodatno kortikosteroidi inhibiraju apsorpciju kalcitriola iz crijeva, dok lijekovi kao što je ketokonazol inhibiraju njegovu sintezu.

Faktori rizika koji doprinose perzistiranju ovog poremećaja poslije transplantacije su dužina trajanja dijalize, kao i tri puta veće vrijednosti imunoreaktivnog PTH (iPTH) prije transplantacije.

Dijagnoza perzistentnog hiperparatireoidizma se postavlja na osnovu povećanog imunoreaktivnog PTH, a rijetko na osnovu histomorfologije. Uobičajeno je da se u prvih 6 mjeseci poslije transplantacije povećavaju vrijednosti iPTH. Kod 50% bolesnika u toku prve godine od transplantacije su dva puta većenego normalno, a u toku druge godine 27% bolesnika (263).

Perzistentni hiperparatireoidizam poslije transplantacije bubrega se ispoljava radiološkim promjenama na kostima, hiperkalcemijom i hipofosfatemijom.

Transplantacija bubrega je povezana sa nekoliko abnormalnosti u funkciji i strukturi koštano-mišićnog sistema. Neki od tih problema se nadovezuju na ranije neriješene abnormalnosti koštano-mišićnog sistema i prije započinjanja same transplantacije. U tom smislu, perzistentni hiperparatireoidizam, dijabetes melitus typ 1 i akumulacija beta 2 mikroglobulina može dovesti do zaostatka poremećaja koštano-mišićnog sistema uprkos izvrsnoj funkciji grafta. Perzistentni hiperparatireoidizam može ubrzati gubitak koštane mase i povećati rizik od osteonekroze, kao i biti uzrokom hiperkalcemije i hipofosfatemije. Neki od bolesnika sa teškim hiperparatireoidizmom zahtijevaju operativni zahvat paratireoidnih žlijezda. Terapijski naporu trebaju biti usmjereni ka ublažavanju pretransplantacijske bolesti kostiju i gubitka koštane mase nakon transplantacije (264,266-267).

Pojedini bolesnici poslije transplantacije razvijaju tercijarni hiperparatireoidizam, koji se odlikuje autonomnom sekrecijom parathormona iz uvećanih paratireoidnih žlijezda i hiperkalcijemijom. Hiperkacemija nastaje i zbog povećane osjetljivosti perifernih ciljnih tkiva (posebno kostiju) na parathormon.

Neke studije su pokazale da je najveći gubitak koštane mase uzrokovane upotrebom kortikosteroida nakon transplantacije. Najveći u prvoj godini kada je doza kortikosteroida najveća. Kortikosteroidi povećavaju aktivnost osteoklasta i remete osjetljivost ovih ćelija na parathormon. Uticaj ostalih imunosupresivnih lijekova na kost manje je poznat. Uvođenjem ciklosporina smanjena je doza kortikosteroidna u prvim godinama poslije transplantacije. Dokazano je da takrolimus smanjuje koštanu masu značajnije od ciklosporina. Uticaj ostalih imunosupresivnih lijekova na kost manje je poznat (267).

1.4.7.2 Hipokalcemija

Po definiciji sekundarni hiperparatireoidizam može nastati usljed svakog stanja koje izaziva hipokalcemiju, te ukoliko to stanje duže traje, dovodi do hiperplazije i hiperfunkcije paratireoidnih žlijezda. Najčešći uzrok je hronično zatajivanje bubrežne funkcije, uz rjeđe prisutna stanja kao što su malapsorpcija, poremećaj metabolizma vitamina D, te teže bolesti jetre (268-269).

Bolesnici s teškom kroničnom bubrežnom bolešću i sekundarnim hiperparatireoidizmom obično imaju niske ili normalne koncentracije serumskog kalcija, ali s produženjem bolesti, može se razviti hiperkalcemija. Tada hiperkalcemija nastaje kao odgovor na paratireoidnu hiperplaziju sa autonomnom hiperprodukcijom PTH i taj poremećaj se zove tercijarni hiperparatireoidizam.

Postoji više stanja koja dovode do hronične hipokalcemije, ali je to ipak najčešće hronična bubrežna insuficijencija bilo koje etiologije (265,262).

-hronična bubrežna insuficijencija

-sindrom loše aspsorpcije

-deficit vitamina D ili kalcijuma u hrani

-lijekovi (fenitoin, fenobarbiton,olestiramin, laksativi)

-rezistencija tkiva na vitamin D

-hipomagnezija

-pseudohipoparatiroidizam

1.4.7.3 Hiperkalcemija

Rezistentni sekundarni hiperparatiroidizam je najčešći uzrok hiperkalcemije u bubrežnih transplantiranih pacijenata. To može dovesti do hiperkalcemije, hipofosfatemije, demineralizacije kosti, vaskularnih kalcifikacija, litijaze, te pogodovati nastanku hronične graft nefropatije. Perzistentni sekundarni hiperparatiroidizam može uticati na ishod transplantiranog bubrega na nekoliko načina. Tubulointersticijske kalcifikacije u ranim protokolarnim biopsijama transplantiranog bubrega opisane su u pacijenata s trajnim hiperparatiroidizmom što je povezano sa lošijom funkcijom grafta godinu dana nakon transplantacije. Zatim, visoki nivoi parathormona i kalcijuma (hiperkalcemični hiperparatiroidizam) dovode do nastanka vaskularnih kalcifikata, a time se povećava morbiditet i mortalitet kod bubrežnih transplantiranih bolesnika. Kalcifikacija krvnih sudova u bolesnika na dijalizi može biti povezana s povećanim unosom kalcija, povećanim odnosom serumskog kalcij-fosfor umnoška, uz abnormalnosti mineralno koštanog metabolizma, te smanjeni nivo vitamina D. Taloženje kalcija u arterijama može se pojaviti u sloju tunicae intime s (kao što je slučaj u aterosklerotskim plakovima), ili u središnjem sloju (tunica medii) koji je povezan s ukrućivanjem i neelastičnosti krvnih sudova. Bolesnici s hroničnom bolesti bubrega (HBB), posebno pacijenti s izrazitim hiperparatiroidizam, imaju visoku prevalenciju vaskularnih kalcifikacija, što je faktor rizika za kardiovaskularne bolesti koji je povezana s koronarnom arterijskom bolesti, moždanim udarom i srčanim zatajenjem. Iako transplantacija bubrega usporava napredovanje koronarnih kalcifikacija, ne može je zaustaviti. Vaskularna upala je važan faktor u razvoju ateroskleroze (259).

Vaskularne kalcifikacije u pacijenata na dijalizi mogu biti povezane sa povećanim unosom kalcija (upotreba kalcijumskih vezača fosfata), povećanim proizvodom serumskog kalcija i fosfora ($\text{Ca} \times \text{PO}_4$), poremećajem metabolizma kostiju, uz smanjen nivo vitamina D. Taloženje kalcija u unutrašnjem ili srednjem sloju zida arterija (tunica intima, tunica media), direktno je povezano s krutošću krvnog suda, ali ne i s aterosklerozom u pacijenata na dijalizi povećan unos kalcija oralno može rezultirati u visokoj koncentraciji serumskog kalcija i višim

vrijednostima proizvoda Ca i P, što može direktno pospješiti koronarnu arterisku kalcifikaciju. K/DOQI smjernice preporučuju da se proizvod Ca i P održava ispod 5,5 mmol/l kod pacijenata na dijalizi. U pacijenata sa HBB ili sa nastalom KB, viši nivo serumskih fosfata i proizvoda Ca i P bio je povezan sa povećanim kardiovaskularnim mortalitetom (255).

Osim sekundarnog hiperparatireoidizma, i drugi faktori mogu pridonijeti povećanom nivou kalcija u serumu (256,262):

- resorpcija kalcija iz depozita u mekim tkivima, što je često povezano sa upornom hiperfosfatemijom

- normalizacija sinteze kalcitriola, čime se povećava učinak parathormona na kosti, te i direktna apsorpcija kalcijuma iz crijeva

- poboljšava se resorpcija kalcija u tubulima bubrega

- u manjoj mjeri utiče i porast koncentracije albumina u plazmi (zbog bolje ishrane) što će povećati ukupnu koncentraciju kalcija vezanog za albumine, ali neće imati nikakav fiziološki uticaj na nivo jonizujućeg kalcija.

Oni pacijenti koji razviju hiperkalcemiju, nivo kalcija u serumu počinje rasti u prvih 10 dana nakon transplantacije, međutim, taj odgovor može biti odgođen na 6 i više mjeseci. U nekim slučajevima akutna, teška hiperkalcemija se javlja odmah poslije transplantacije (Ca 3,1mmol/l) i može izazvati akutnu disfunkciju grafta, rjeđe kalcifilaksu, u kojem vaskularne kalcifikacije mogu dovesti do lokalne ishemijske nekroze (270).

Uspješna transplantacija bubrega dovodi do normalizacije izlučivanja fosfata i beta2 mikroglobulina urinom, kao i produkciju kalcitriola što dovodi do ublažavanja abnormalnosti u metabolizmu koštano-mineralnog sistema, uključujući: (271).

- Pad koncentracije fosfata u plazmi na normalu,
- Smanjenje razine PTH u plazmi,
- Smanjenje nivoa alkalne fosfataze,
- Mobilizacija kalcifikata iz mekih tkiva,
- Poboljšanje bolesti kostiju uvjetovane viškom aluminija,
- Prevencija progresije osteodistrofije uslovljene amiloidozom.

Rezistentni hiperparatireoidizam je najčešći uzrok hiperkalcemije u bubrežnih transplantiranih bolesnika. To može dovesti do hiperkalcemije, hipofosfatemije, demineralizacije kosti, vaskularnih kalcifikacija, litijaze, te pogodovati nastanku hronične graft nefropatije (272).

Perzistentni hiperparatireoidizam može uticati na ishod transplantiranog bubrega na nekoliko načina. Nekontrolisani hiperparatireoidizam, te hiperkalcemija su faktori rizika za nastanak posttransplantacijskih bolesti kostiju. Tubulointersticijske kalcifikacije u ranim protokolarnim biopsijama transplantiranog bubrega opisane su u bolesnika s trajnim hiperparatireoidizmom što je povezano sa lošijom funkcijom grafta godinu dana nakon transplantacije. Zatim, visoke razine parathormona i kalcijuma (hiperkalcemični hiperparatireoidizam) dovode do nastanka vaskularnih kalcifikata, a time se povećava morbiditet i mortalitet kod bubrežnih transplantiranih bolesnika (273).

Hiperkalcemija u prvih 6 mjeseci nakon transplantacije se može pripisati povećanju nivoa albumina plazme. U procjeni nakon transplantacije hiperkalcemični pacijenti imaju niže razine fosfora u plazmi, povišene vrijednosti alkalne fosfataze i paratireoidnog hormona, te povećano izlučivanje hidoksirolina (274).

Razvoj hiperkalcemije korelira sa trajanjem dijalize, veličinom paratireoidne žlijezde i težinom sekundarnog hiperparatireoidizma. Stepent hiperplazije paratireoidnih žlijezda može biti toliko velik da njihova rezolucija nakon transplantacije može potrajati i do nekoliko godina poslije (275-277).

1.4.7.4 Hiperfosfatemija

Retencija fosfora je jedan od ključnih faktora u patogenezi sekundarnog hiperparatireoidizma. Postoje četiri glavna mehanizma koji utiču na retenciju fosfora u hiperparatireoidizmu (SHPT) (281-282):

- fosforom inducirana hipokalcemija,
- fosforom inducirano smanjenje razine calcitriola,
- direktno djelovanje fosfora na sekreciju PTH,
- smanjeni skeletni odgovor na PTH, zbog retencije fosfora i hiperfosfatemije.

Hiperfosfatemija ima značajnu ulogu u nastanku sekundarnog hiperparatireoidizma. Iako je još uvijek nepoznat senzor za lučenje ekstracelularnog fosfora, smatra se da fagocitni faktor rasta

(FGF23) učestvuje u regulaciji fosfora i vitamina D. To ima važnu ulogu u regulaciji lučenja paratireoidnih žlijezda u krajnjem stadiju bubrežne bolesti (ZSBB).

Hiperfosfatemija snižava razinu jonizujućeg kalcija i ometa produkciju kalcitriola, što rezultira povećanjem razine parathormona (278).

Hiperfosfatemija, apsolutni ili relativni nedostatak 1,25(OH)₂D₃ (kalcitriola), oštećenje intestinalne apsorpcije kalcija, smanjenje jonizujućeg kalcija u cirkulaciji i hipokalcurija uzrokuju hipertrofiju i hiperplaziju paratireoidnih žlijezda i pojačanu sekreciju i aktivnost paratireoidnog hormona, te pridonose razvoju sekundarnog hiperparatireoidizma.

1.4.7.5 Snižena razina kalcitriola

Kalcitriol, aktivni hormonski metabolit vitamina D, primarno se izlučuje u proksimalnim tubulima bubrega (258).

Nedostatak kalcitriola utiče na niz faktora koji regulišu homeostazu kalcija, a time mijenjajući nivo parathormona. Na primjer, smanjenje kalcitriol posredovane apsorpcije kalcija u crijevima i smanjenje otpušanja kalcija iz kostiju, dovode do razvoja hipokalcemije što je moćan podsticaj za oslobađanje parathormona.

Kalcitriol djeluje na receptor vitamina D (VDR) u paratireoidnim žlijezdama da bi spriječio PTH transkripciju, ali ne i izlučivanje. Nedostatak vitamina D također smanjuje apsorpciju kalcija i fosfora u probavnom traktu. Krajnji učinak na niske razine vitamina D je povećana produkcija PTH što direktno suzbija učinak kalcitriola na paratireoidne žlijezde, a indirektno povećava izlučivanje kalcija putem gastrointestinalnog trakta, što ponovno dovodi do hipokalcemičnog efekta (250,260):

- kalcijum senzitivni receptor (CaSR),
- receptor vitamina D (VDR),
- ekstracelularni senzor nivoa fosfora,
- faktor rasta fibroblasta (FGF23).

Hiperfosfatemija snižava nivo jonizujućeg kalcija i ometa produkciju kalcitriola, što rezultira povećanjem nivoa parathormona.

1.4.7.6 Hipofosfatemija nakon transplantacije

Hipofosfatemija prevashodno je inducirana sa pojačanom fosfaturijom udruženom sa hiperparatireoidizmom. Gubitak fosfora i relativno niska koncentracija fosfora može perzistirati i godinu nakon transplantacije bubrega.

Hipofosfatemija je česta komplikacija transplantacije bubrega. Ranije se mislilo da je etiologija tog poremećaja tercijarni hiperparatireoidizam, ali hipofosfatemija može nastati i u uslovima normalnog nivoa PTH, te se može održati i nakon normalizacije nivoa PTH. Čak i u slučaju normalne funkcije grafta hipofosfatemija, hiperparatireoidizam, te niske vrijednosti kalcitriola ostaju neprimjereno niske, što pokazuje da postoji još mehanizama koji tome doprinose, osim hiperparatireoidizma. Smatra se da faktor rasta fibroblasta 23 (FGF23) inducira fosfaturiju i inhibira sintezu kalcitriola (250).

Hipofosfatemija se može vidjeti i kod primarnog i kod sekundarnog hiperparatireoidizma. Trijas hipokalcemije, hipofosfatemije i hiperfosfaturije obično je prisutan u primarnom hiperparatireoidizmu. Nasuprot tome, hipokalcemija je veliki poticaj za sekundarni hiperparatireoidizam. Kod hipofosfatemije i hiperfosfaturije, a bez hiperkalcemije treba posumnjati na nedostatak vitamina D.

Perzistentni hiperparatireoidizam i hipofosfatemija takođe se mogu pojaviti nakon uspješne transplantacije bubrega zbog kašnjenja involucije hiperplazije paratireoidnih žlijezda izazvanih prijetransplantacijskim zatajenjem bubrega.

1.4.8 Hiperhomocisteinemija

Hiperhomocisteinemija je nezavisan faktor rizika za razvoj ateroskleroze u bolesnika na hemodijalizi (279).

Homocistein je amino-kiselina koja nastaje procesom demetilacije iz metionina. Homocistein djeluje toksično na endotel, protrombotičan je, te povećava produkciju kolagena i samnjuje korisnost azot-oksida. U bolesnika sa hroničnom bubrežnom insuficijencijom, uključujući i bolesnike na dijalizi, ukupna koncentracija homocisteina je dva do četiri puta viša od normalne.

Bolesnicima sa transplantiranim bubregom koncentracija homocisteina se smanjuje u poređenju sa pacijentima liječenih dijalizom, ali je viša od zdrave populacije, tako da je hiperhomocisteinemija uobičajena u pacijenata poslije transplantacije bubrega. Mehanizam hiperhomocisteinemije pacijenata sa transplantiranim bubregom nije potpuno jasan. Na njegovu koncentraciju u serumu ne utiču ni godine, ni pol pacijenata, ali je utvrđeno da je nedostatak vitamina B12, ili folata povezan sa hiperhomocisteinemijom, iako su koncentracije ovih vitamina u plazmi u granicama normalnih vrijednosti za pacijente sa transplantiranim bubregom. Povećanje homocisteina u ovih bolesnika može se objasniti smanjenom bubrežnom funkcijom. Utvrđeno je da koncentracija homocisteina u serumu pozitivno korelira sa koncentracijom kreatinina i da je blago smanjenje jačine glomerularne filtracije čvrsto i neovisno povezano sa linearnim povećanjem nivoa homocisteina, dok je uticaj vitamina na koncentraciju homocisteina marginalan.

Normalna koncentracija ukupnog homocisteina (tHcy) u plazmi iznosi $<15 \mu\text{mol/L}$. Hiperhomocisteinemija se definiše kao koncentracija ukupnog homocisteina u plazmi veća od $15 \mu\text{mol/L}$, a nastaje kao posljedica smanjene aktivnosti enzima ključnih u metabolizmu homocisteina, kao što su reduktaza 5-metil-tetrahidrofolata, sintaza metionina i β -sintaza cistationa. Smanjena aktivnost ovih enzima je posljedica smanjene koncentracije vitamina B6, B12 i folne kiseline, koji služe kao kofaktori pomenutih enzima. Više od 80% bolesnika koji se liječe redovnim hemodijalizama ima povećanu koncentraciju homocisteina u plazmi (Massy, 2000) (280). U toku dvogodišnjeg praćenja pacijenata na redovnim hemodijalizama, značajno je veća stopa smrtnosti u onih sa koncentracijom ukupnog homocisteina $\text{tHcy} > 33,6 \mu\text{mol/L}$, u odnosu na one sa $\text{tHcy} < 24,1 \mu\text{mol/L}$ (281). U pacijenata sa terminalnom fazom bubrežne insuficijencije i povišenim nivoom homocisteina 2,9 puta je veći rizik od nastanka ishemijske bolesti srca nego u pacijenata s niskim vrijednostima homocisteina (282).

Analiza zasnovana na rezultatima tri studije i studije CREED, koja je obuhvatila 785 pacijenta na hemodijalizi i 286 bolesnika na kontinuiranoj ambulantnoj peritonealnoj dijalizi, pokazuje da je koncentracija homocisteina u plazmi za oko $5 \mu\text{mol/L}$ veća u pacijenata na hemodijalizi. Hiperhomocisteinemija je nezavistan faktor rizika za razvoj ateroskleroze u pacijenata na hemodijalizi. Svako povećanje tHcy u plazmi za $5 \mu\text{mol/L}$ povećava rizik od kardiovaskularnih komplikacija za 50%, a svako povećanje koncentracije homocisteina za $10 \mu\text{mol/L}$ povećava 20% rizik od razvoja letalnih kardiovaskularnih komplikacija (283, 284).

U toku dvogodišnjeg praćenja pacijenata na redovnim hemodijalizama, značajno je veća stopa smrtnosti u onih sa koncentracijom ukupnog homocisteina (Hcy) >33,6 $\mu\text{mol/l}$, u odnosu na one sa Hcy <24,1 $\mu\text{mol/l}$ (285).

Hiperhomocisteinemija je nezavisni faktor rizika za razvoj kardiovaskularnih bolesti i direktno je povezan s povećanim kardiovaskularnim rizikom.

Utvrđeno je da kumulativna doza kortikosteroida korelira sa koncentracijom homocisteina, dok je uloga ciklosporina nejasna. Nekoliko studija je ukazalo na povezanost visoke koncentracije homocisteina i kardiovaskularnih bolesti poslije transplantacije. Duclos i saradnici su saopštili da je koncentracija homocisteina nezavisan faktor rizika za kardiovaskularnu bolest poslije transplantacije bubrega. Vaskularne lezije viđene u bolesnika sa povišenim homocisteinom odlikuju se fibromuskularnim suženjem malih arterijskih krvnih sudova, koje su slične onim viđenim u hroničnom oštećenju grafta, što govori u prilog negativnog uticaja povišenog homocisteina na dugotrajno preživljavanje grafta (283-284, 286).

Stabilni bubrežni primaoci transplantata imaju nerazmjerno visoke stope arteriosklerotskih procesa i nedavna istraživanja pružaju čvrste dokaze da klinički stabilni transplantirani pacijenti imaju visoku zastupljenost hiperhomocisteinemije.

Zabilježena je pozitivna korelacija između vrijednosti serumskog kreatinina i homocisteina. Takođe, nađena je pozitivna korelacija između serumskog nivoa homocisteina i LDL holesterola kod klinički stabilnih pacijenata sa transplantiranim bubregom. Hiperhomocisteinemija je u korelaciji sa visokim razinama ciklosporina i gojaznosti. (287-288).

1.4.9 Lipoprotein (a)

Lipoprotein (a) (Lp (a)) je vrsta lipoproteina niske gustine u kojem su veliki glikoprotein i apolipoprotein (a) (apo (a)) protein kovalentno vezani za apolipoprotein B disulfidnim mostom (289). Lanac apo (a) sadrži pet domena bogatih cisteinom poznatih kao "kringles" (290). Četvrti kringle je homologan sa domenom plazminogena koji veže fibrin, protein plazme koji rastvara ugruške krvi kad se aktivira. Zbog ove strukturalne sličnosti sa plazminogenom, Lp (a) ometa fibrinolizu takmičeći se sa vezanjem plazminogena na molekule i ćelije. Ovo smanjuje aktivaciju plazminogena, stvaranje plazmina i fibrinolizu (291-292). Lp (a) se takođe vezuje za makrofage putem receptora visokog afiniteta koji podstiče stvaranje ćelija u pjenu i taloženje holesterola u aterosklerotskim plakovima (293).

Serumski lipoprotein (a) (Lp (a)) primarno je genetski određen. U porodicama evropskog porijekla bez porodične hiperholesterolemije, veća od 90 % promenljivosti nivoa Lp (a) može se objasniti polimorfizmima u apolipoproteinima (a) (apo (a)) lokusima gena (izoformama), koji se takođe nazivaju LPA gen (Online Mendelian Inheritance in Man [MIM] 152200) (326). Jedan važan polimorfizam LPA je polimorfizam veličine kringle IV tipa 2, koji rezultuje velikim brojem različito različitih izoformi apo (a) (294). Postoji snažna obrnuta veza između veličine apo (a) izoforma i koncentracija Lp (a) (295-297).

Lp (a) je takođe povezan sa nestabilnom anginom i prisustvom složenih koronarnih lezija, što sugerise moguću ulogu u rupturi plaka i koronarnoj trombozi (298). U bolesnika sa akutnim koronarnim sindromom koncentracije Lp (a) prediktivno povećavaju rizik od srčane smrti. Jedno istraživanje je otkrilo da je među 266 pacijenata sa akutnim infarktom miokarda da koncentracija Lp (a) ≥ 30 mg/dL povezana je sa porastom srčane smrti za 62% tokom trogodišnjeg praćenja (29,8% nasuprot 18,6% za koncentracije < 30 mg/dL (299). Među 197 pacijenata koji su imali nestabilnu anginu, nivoi $\geq 7,9$ mg/dL prognozirali su iznenadnu srčanu smrt (relativni rizik 2,48) (300-302).

Nivoi Lp (a) povezani su sa cerebrovaskularnom bolešću, gdje učestalost kod muškaraca nego kod žena (300-302). Meta analiza koja je obuhvatila podatke 56.010 ispitanika sa 4609 događaja moždanog udara otkrila je da povišeni Lp(a) predstavlja faktor rizika za moždani udar, a najjači dokazi dolaze iz prospektivnih kohortnih studija (303). U dvije raspoložive meta analize, raspon rizika upoređujući najviši sa najnižim tercilima bio je 1,10 do 1,22 (304).

Nikotinska kiselina (2 do 4 g/dan) je najefikasnija terapija za smanjenje nivoa Lp(a) Nikotinska kiselina smanjuje nivo Lp(a) za čak 38%. Pored toga, snižava LDL-holesterol, apo B-100, mali LDL i trigliceride i podiže nivo lipoprotein-holesterola visoke gustine (305-307).

Lp(a) je povišen kod hronične bolesti bubrega (HBB) povezane sa proteinurijom, kod pacijenata sa hroničnom ambulantnom dijalizom (CAPD), i nakon transplantacije bubrega. Kada se CKD leči hemodijalizom, iako povišeni, Lp (a) nivoi su generalno niži nego na CAPD (308-309).

Povećanje Lp (a) kod HBB-a je tipično veće kod pacijenata sa genotipovima koji su povezani sa izoformima apo (a) sa nižom molekulskom težinom, koji imaju veću brzinu proizvodnje u jetri, ali je povećanje rezultat smanjenog bubrežnog katabolizma/izlučivanja Lp(a) (310-312). U idiopatskoj membranskoj nefropatiji, Lp(a) nivoi se vraćaju u normalu kada je bolest u remisiji, ili kada je renalna transplantacija uspješna sa dobrom bubrežnom funkcijom, vrijednosti Lp(a) se smanjuju. Ovo može objasniti zašto visok nivo rješava kada se bubrežna

funkcija poboljša (313-314). Može se povećati peroksidacija lipida kod hronične bubrežne bolesti, a visoke koncentracije Lp(a) mogu značajno doprinijeti visokom riziku od KVB (314-315).

1.4.10 Uloga imunosupresiva

Iako upotreba steroida jasno igra ulogu u poboljšanju apetita uz slobodu u uzimanju hrane u odnosu na ograničenja vezana za ishranu u toku dijaliznog perioda, takođe doprinosi posttransplantacionom višku tjelesne težine. Dakle, iako steroidi mogu potaknuti apetit i krive se za gojaznost pacijenata, ne postoje uvjerljivi dokazi da steroid-free režime treba koristiti posebno kako bi se izbjegao posttransplantacioni višak tjelesne težine.

Većina pacijenata nakon bubrežne transplantacije se tretira s kalcinerinskim inhibitorima (CNI), bilo ciklosporinom (CSA) ili takrolimusom.

Nefrotoksični učinci ciklosporina su dobro poznati, te mogu dovesti do smanjene funkcije grafta nakon transplantacije bubrega. Poznati su jaki dugoročni nefrotoksični učinci ciklosporina na primjeru pada bubrežne funkcije u ciklosporin tretiranih primaoca bubrežnog transplantata. Nakon 10 godina tretmana sa takrolimusom nakon transplantacije srca ili jetre, otprilike 5-10% bolesnika razvije terminalnu bubrežnu insuficijenciju, a gotovo jedna trećina ima smanjenu bubrežnu funkciju (GFR <30 ml / min). Takrolimus i ciklosporin imaju sličan ukupni nefrotoksični profil. Uprkos sličnim histološkim promjenama bubrega, u nekim studijama neznatno je bolje očuvana bubrežna funkcija kod onih liječenih takrolimusom u poređenju sa ciklosporinom, najvjerojatnije zbog manjeg vazokonstriktorskog efekta (316-317).

Prednizon i kalcineurin inhibitori (takrolimus više od ciklosporina) doprinose intoleranciji glukoze i NODAT. Steroidi su poznati uzrok inzulinske rezistencije, a ciklosporin utiče na izlučivanje inzulina. Sklonost većoj prevalenciji dijabetesa korištenjem takrolimusa u odnosu na ciklosporin umanjena je sa steroid free protokolima i sa nižim dozama takrolimusa. Iako je veće doze steroida mogu jasno dovesti do dijabetesa, Midvedt i sar. dokazuju da nema razlike u osjetljivosti na inzulin između 5 mg prednizon i prednizon-free protokola.

Sirolimus nema značajan učinak na metabolizam glukoze, ali je dokazana smanjena osjetljivost na inzulin, te je potreban oprez pri razmatranju mijenjanja imunosupresije zbog poboljšanje glukozne tolerancije, usljed povećanog rizika za odbacivanjem.

Značajan procenat pacijenata pati od epizoda akutnog odbacivanja poslije isključivanja glukokortikoida iz terapije, što zahtijeva ponovno davanje pulsni visokih doza

glukokortikoida. Pulsirana visokodozna glukokortikoidna terapija za akutno odbacivanje povećala je rizik za NODAT. Prema tome, prilagođavanje imunosupresivne terapije u cilju poboljšanja tolerancije za glukozu mora se dobro procijeniti zbog rizika od odbacivanja grafta. Dozu glukokortikoida treba smanjiti što je prije moguće, ali kompletno isključivanje glukokortikoida ne preporučuje se. Smanjenje doze prednizolona na 5 mg/dan na godinu dana povezano je sa povećanjem intolerancije glukoze od 55% do 34%. Iako kompletno izbacivanje glukokortikoida može smanjiti incidencu NODAT-a, značajan procenat pacijenata pati od epizode odbacivanja koja zahteva ponovno postavljanje glukokortikoidne terapije. Jedna studija takođe nije našla poboljšanje osjetljivosti na insulin kada je palo od 5 mg do potpunog povlačenja prednizolona. Nije uobičajeno prevođenje pacijenata sa takrolimusa u ciklosporin, osim ukoliko postoje drugi neželjeni efekti sa takrolimusom, jer je efekat takrolimusa na toleranciju na glukozu možda reverzibilan čak i ako sredstvo nije prekinuto. Pored toga, jedano veliko istraživanje je donijelo zaključak da je poboljšano preživljavanje grafta uz terapiju takrolimusom uprkos povećanju NODAT-a kod takrolimusa i asocijacije NODAT-a sa smanjenim preživljavanjem grafta. Još jedna analiza registra baze podataka o bubrežnim sistemima Sjedinjenih Država (USRDS) od skoro 50.000 pacijenata transplantiranih između januara 1998. i decembra 2002. godine (tokom kojeg su takrolimus i ciklosporin imali jednak udio na tržištu) pokazali su da je dijabetes bio povezan sa preživljavanjem bolesnog pacijenta i grafta, ne postoje razlike zasnovane na tome da li su takrolimus ili ciklosporin korišteni uprkos većoj učestalosti NODAT-a među onima koji su primili takrolimus (317-318, 320).

Najčešći uzrok smrti kod pacijenata na dijalizi je kardiovaskularna bolest (KVB). Ovo može delom biti posljedica vaskularnih (arterijskih) kalcifikacija (VC), naročito kalcifikacije koronarne arterije, koje se mogu vidjeti čak i kod vrlo mladih pacijenata na dijalizi, kojima nedostaju tipični faktori rizika od oštećenja vaskularnih oštećenja od hipertenzije, dislipidemije i pušenje (321-325). Kalcijum se može odložiti na jedan ili oba medijskog ili intimalnog sloja vaskulature.

Tabela 3. Uticaj imunosupresivnih lijekova na faktore rizika

Imunosupresiv	Hipertenzija	Dijabetes	Dislipidemija	Anemija	Bolest kostiju
Ciklosporin	++	+	++	---	---
Steroidi	++	+++	++	---	+++
Mikofenolat mofetil	---	---	---	++	---
Monoklonalna antitijela	---	---	---	---	---
Tacrolimus	+	++	---	---	---
Sirolimus	---	---	+++	++	---

jako: +++ ; umjereno: ++ ; slabo: + ; ne utiče: ---

Imunosupresivni agensi, posebno kortikosteroidi, kalcinurin inhibitori i rapamicin, imaju poznate doze povezane efekte na nivoe lipida u serumu. Drugi sekundarni uzroci u ovoj populaciji pacijenata mogu uključiti nefrotični sindrom, hipotiroidizam, dijabetes melitus, prekomerni unos alkohola, gojaznost i hronično oboljenje jetre. Genetska predispozicija i smanjena fizička aktivnost takođe doprinose dislipidemiji. Kortikosteroidi mijenjaju lipoproteinski metabolizam, te izazivaju dislipidemiju, naročito povišene nivoe holesterola, preko više indirektnih puteva. To uključuje stimulaciju hepaticne lipoproteina sa vrlo niskom gustoćom (VLDL) posredstvom hiperinzulinemije i smanjenje regulacije receptora lipoproteina niske gustine (LDL), moguće supresijom adrenokortikotropnog hormona (ACTH) (326). Ciklosporin može direktno uzrokovati post-transplantaciju hiperholesterolemiju, efekat koji je nezavisno od istovremenog korišćenja kortikosteroida. Uticaj ciklosporina na nivo lipida se javlja u zavisnosti od doze, jer nivo krvi u krvnom tkivu korelira sa povećanjima u ukupnom broju i koncentracijama LDL-holesterola (LDL-C) i sa smanjenjem nivoa HDL-a. Prevođenje sa ciklosporina u takrolimus može pružiti značajne pogodnosti u nivou lipida u serumu. U multicentričnoj istrazi, 124 pacijenta, najmanje godinu dana posle transplantacije, su nasumično dodijeljene na nastavak ciklosporina na nivou ciljanih nivoa od 50 do 200 ng/mL nasuprot dovođenja takrolimusa do ciljanih nivoa od 5 do 8 ng / mL. Nakon šest meseci, učesnici u grupi takrolimus doživeli su značajno smanjenje LDL i triglicerida od 3,48 do 3,11 mmol/L i 2,11 do 1,72 mmol/L. Osim toga, smanjenje LDL-a povezanih sa takrolimusom bilo je ograničeno na pacijente koji ne koriste statine, čija administracija nije regulisana. Nekoliko manjih, randomizovanih ispitivanja takođe su pokazale konzistentna smanjenja u ukupnom holesterolu i LDL-C nakon konverzije sa ciklosporina na takrolimus među stabilnim pacijentima (327-329).

KDIGO vodiči za 2013.godinu u liječenju dislipidemije kod transplantiranih pacijenata ukazuje na to da fluvastatin, atorvastatin, rosuvastatin, pravastatin ili simvastatin trebaju biti korišćeni kod primaoca transplantata. Međutim, 2011. godine izdata je američka oznaka upozorenja za hranu i lekove (FDA) u kojoj se navodi da je istovremena upotreba simvastatina sa ciklosporinom kontraindikovana. Među pacijentima koji su bili stabilni i asimptomatični sa normalnom kreatin-kinazom (CK) i transaminazama jetre i za koje bi alternativni agens bio skuplji, obično nastavljamo i simvastatin i ciklosporin i pratiti CK svakih 6 do 12 meseci. Za druge pacijente, simvastatin je preporučeno zamijeniti drugim statinom (330-332).

Uzimajući u obzir iste dokaze iz populacije transplantata koji su sumirani u prethodnom tekstu, KDIGO smjernice za kliničku praksu u tretiranju dislipidemije u HBB-u je preporučila liječenje statinima svih odraslih osoba sa transplantiranim bubregom.

Primaoci bubrežnog transplantata su sa visokim rizikom od kardiovaskularnih bolesti zbog smanjene funkcija bubrega, te i zbog toksičnosti uobičajenih imunosupresiva, koji kako smanjuju bubrežnu funkciju i direktno povećavaju kardiovaskularni rizik. Očuvanje bubrega nakon transplantacije nudi najveću priliku za smanjenje kardiovaskularnog rizika. Novi imunosupresivi u terapiji nakon transplantacije bubrega sa smanjenom kardiovaskularnom i nefrotoksičnošću su potrebni kako bi se povećalo preživljavanje i grafta i pacijenta.

1.4.11 Supklinička hipotireoza

Koncept supkliničke hipotireoze je dobio na značaju posljednjih nekoliko decenija sa poboljšanjem metoda kojima se otkrivaju suptilne promjene u tireoidnim funkcijskim testovima. Iako je prepoznato da supklinička hipotireoza ima blago ispoljenu simptomatologiju tireoidne disfunkcije, dijagnoza je zasnovana strogo na biohemijskim kriterijima, definisanim sa normalnim nivoom ukupnog i slobodnog T4 i umjereno povišenim nivoom TSH. Prevalenca supkliničkog hipotireoidizma u opštoj populaciji procjenjuje se na 4-10% . Lo i saradnici su objavili da prevalenca supkliničkog i kliničkog hipotireoidizma raste sa progresivnim smanjenjem bubrežne funkcije. Među njihovim ispitanicima preko 20% onih sa GFR<60 ml/min/1.73 m² imalo je supklinički ili klinički hipotireoidizam. Supklinička primarna hipotireoza je u većem broju studija povezana sa kardiovaskularnim rizikom. Supklinički hipotireoidizam je identifikovan i kao jak prediktor svih uzroka mortaliteta u pacijenata na hroničnoj hemodijalizi, riziko faktor za nefropatiju i kardiovaskularne događaje u pacijenata sa

tip 2 dijabetesom. I najmanje promjene u nivou TSH mogu ubrzati razvoj ateroskleroze u opštoj populaciji (333). Mnogi autori su objavili da supklinička hipotireoza aficira sistolnu i dijasolnu funkciju srca, pogoršava tradicionalne rizikofaktore za kardiovaskularne bolesti, uključujući arterijski krvni pritisak, lipidni profil i endotelijelnu disfunkciju. S druge strane sama HBB je udružena sa povećanim rizikom od kardiovaskularnih bolesti djelujući svojim specifičnim uremijskim riziko faktorima (anemija, hiperfosfatemija, hiperparatireoidizam, supklinički hipotireoidizam (334).

2.0. Definicija problema

Mada transplantacija spašava i značajno poboljšava kvalitet života bolesnika sa terminalnim bubrežnim zatajenjem ona dovodi do pojave novih ili pogoršavanja postojećih faktora rizika kardiovaskularnih bolesti. Posebno veliki medicinski problem predstavljaju tradicionalni i nezavisni faktori rizika, kao i ukupno pretransplantaciono trajanje dijaliznog liječenja, te bubrežna anemija koji mogu biti pogoršani raznim faktorima te zahtijevaju stalan i pažljiv terapijski menadžment. Iako se od transplantacije bubrega očekivalo da uspori procese za nastanak kardiovaskularnih i cerebrovaskularnih događaja, ili da ih umanja, ove komplikacije najčešće zaostaju i nakon transplantacije, a mogu i egzistirati, pa se čak i pogoršavati udruženo sa upotrebom imunosupresiva. Šta više, procesi na krvnim sudovima mogu napredovati, ovaj put potpomognuti imunosupresivnim lijekovima prevashodno, ali i drugim faktorima, te je visok rizik kardiovaskularnih bolesti, jak prediktor mortaliteta, odnosno preživljavanja grafta i pacijenta. Svrha ispitivanja je definisati i procijeniti zbirni kardiovaskularni rizik u pacijenata kojima je urađena transplantacija bubrega i hemodijaliznih pacijenata i ustanoviti uticaj pretransplantacionog trajanje dijaliznog liječenja na preživljavanje grafta i pacijenta.

3.0. ZNAČAJ ISPITIVANJA

Svrha ispitivanja je procijeniti kardiovaskularni rizik kod dijaliznih pacijenata i kod pacijenata kojima je urađena transplantacija bubrega i ustanoviti eventualni uticaj dužine pretransplantacionog dijaliznog na preživljavanje grafta i pacijenta. Rezultati pokazuju da je suma faktora KV rizika veća kod pacijenata na dijalizi, kao komplikacija dijalize, te da pacijenti treba što ranije da liječenje dijalizom zamijene transplantacijom kako bi se između ostalih smanjio i kardiovaskularni rizik.

Studija predstavlja baznu analizu za eventualne kasnije radove koji bi obuhvatili kardiovaskularni rizik u sklopu bubrežne transplantacije.

Pravovremeno liječenje KV bolesti u fazi dok se bolesnici liječe nekom dijaliznom metodom, po mogućnosti što prije transplantiraju je pretpostavka za kvalitetniji rad presađenog bubrega u perspektivi, a time i duže preživljavanje.

Pretpostavka je da je preživljavanje grafta i pacijenta manje u pacijenata kod kojih se visok kardiovaskularni rizik zadržao i nakon transplantacije, udružen sa učinkom imunosupresivnih lijekova, i da je on značajan riziko faktor za slabiji rad presađenog bubrega, odnosno, da rana dijagnoza i tretman pojedinačnih, tradicionalnih, teradicionalnih i individualnih KV rizika u HBB signifikantno smanjuju mogućnost hronične disfunkcije grafta.

4. METODOLOGIJA-ISPITANICI I METODE

4.1. Ispitanici

U istraživanje je uključen 101 pacijenat praćen u Klinici za interne bolesti JZU UKC Tuzla, Odjeljenje za nefrologiju, dijalizu i transplantaciju.

Ovo je retrospektivno-prospektivna studija.

Prospektivnost studije se ogleda u tome se nakon jedne i više godina poslije transplantacije radila procjena biohemijskih parametara kardiovaskularnog rizika.

Pacijenti su podijeljeni u dvije nezavisne skupine: kontrolnu i ispitivanu.

Kontrolna skupina je heterogena po spolu, dobi, osnovnoj bubrežnoj bolesti i dužini liječenja hemodijalizom, a ispitivana je po istim kriterijima, ali je homogena po imunosupresivnom protokolu.

4.1.1. Ispitivana grupa pacijenata

U ispitivanoj skupini nalazilo se 50 stabilnih pacijenta kojima je urađena transplantacija bubrega. Svi pacijenti ove skupine su bili hospitalizirani u sklopu redovnih godišnjih kontrola po protokolu za transplantirane pacijente i zbog komplikacija, a podaci dopunjavani iz nalaza kontrolnih ambulantnih pregleda. Pacijenti su, po protokolu za primaoca, hospitalizovani radi obrade za transplantaciju, dolazili su redovno na kontrole, i povremeno biti hospitalizirani radi redovnih godišnjih kontrola. Grupa je heterogena po polu, dobi, osnovnoj bubrežnoj bolesti i dužini liječenja dijalizom, poput kontrolne grupe, te su homogeni po posttransplantacionom imunosupresivnom protokolu (prema vodičima, postransplantaciono svi pacijenti uzimaju kortikosteroide, kalcineurinske inhibitore i antimetabolite).

Pacijente ispitivane grupe smo podijeliti u dvije podgrupe prema dužini pretransplantacionog liječenja hemodijalizama.

U prvoj podgrupi su pacijenti koji su svoju bubrežnu bolest liječili nekom dijaliznom metodom manje do dvije godine i drugu podgrupu, koji su bubrežnu bolest liječili duže od dvije godine.

4.1.2. Kontrolna grupa pacijenata

Kontrolnu skupinu je sačinjavao 51 pacijent sa terminalnim stadijem hronične bubrežne

insuficijencije koji se liječe hemodijalizama. Podaci za ovu skupinu pacijenata su uzeti iz medicinske dokumentacije (otpusnica iz bolnice), redovnim kontrolama laboratorijskih nalaza po protokolu za dijalizne pacijente. Uzroci renalne insuficijencije u dijaliziranih pacijenata su razne bubrežne bolesti. Pacijenti su na programu hemodijalize 3x sedmično u trajanju od 4-5 sati. Protok krvi je obično 180-230 ml/min sa protokom dijalizata 500 ml/min. Ultrafiltracija je varirala prema trenutnoj tjelesnoj težini pacijenta. Svi pacijenti su na tretmanu sa Rh EPO. Ukupno trajanje dijalize je od 3 mjeseca do 15 godina. Skupina je heterogena prema dobi, polu i dužini dijaliznog liječenja.

4.1.3. Kriterij za neuključivanje za ispitivanu grupu

Iz ispitivane grupe su isključeni pacijenti sa jetrenom insuficijencijom, kritično bolesni pacijenti, pacijenti u terminalnoj fazi druge hronične bolesti, pacijenti sa pridruženom akutnom inflamatornom bolesti (definisanom kliničkom slikom i vrijednosti CRP>10,g/L), te pacijenti koji su na tretmanu lijekovima koji interferiraju sa paratireoidnom funkcijem osim lijekova kojima se renalna osteodistrofija liječi (bifosfonati i sl).

4.1.4. Kriterij za neuključivanje za kontrolnu grupu

Iz kontrolne grupe su isključeni pacijenti, sa težom hroničnom bolešću (jetrena insuficijencija, terminalni faza teže bolesti) i akutnom inflamatornom bolesti. Grupa je homogena prema dobi, spolu i dužini dijaliznog liječenja.

4.2. Metode ispitivanja

4.2.1. Biohemijske metode

U obje grupe smo određivali biohemijske parametre pojedinačnih kardiovaskularnih rizika: KKS, parathormon, kalcijum, fosfor, urea, kreatinin, hemoglobin, CRP, homocistein, acidum uricum, fibrinogen, lipoprotein (a), ukupne proteine.

Biohemijski parametri su bili određivani su standardnom laboratorijskom metodom na uređaju Architect c 8000 Abbott, a kompletna krvna slika standardnom laboratorijskom metodom na uređaju SISMEX.

U Zavodu za biohemiju UKC-a Tuzla takođe su se određivali i HbA1C (enzimatskom metodom baziranoj na turbidimetrijskoj inhibiciji), kompletan lipidni status (homogenom metodom za direktno mjerenje HDL i LDL holesterola, enzimatskom metodom mjerenja triglicerida, a mjerenje holesterola je bazirano na metodi adaptiranom Stadtman-ovom).

Vrijednosti PTH, T3, T4, TSH određivani su radioimunološkom metodom RIA uz korištenje dostupnih komercijalnih kitova. Referentne vrijednosti za PTH su od 10-65 pg/ml, ali za dijalizne pacijente očekivane vrijednosti su za 2-3 puta veće (200-300 pg/ml).

Oštećena glukozna regulacija (IGR) odnosi se na obje-IFG i IGT, dok abnormalna glukozna regulacija uključuje IFG i dijabetes melitus.

Konvencionalni faktori rizika kao što su pušenje, nivo fizičke aktivnosti, porodična anamneza KBS, dijetetske navike i konzumacija alkohola bili su notirani shodno podacima dobijenim auto i heteroanamnestički.

Hipertenzijom se smatralo više puta izmjeren arterijski pritisak iznad 140/90 mm Hg, u sjedećem položaju, nakon pet-minutnog odmora, kao i ranije dijagnosticirana i/ili tretirana hipertenzija.

U hemodijaliznih pacijenata uzorci krvi su uzimani prije početka dijalize i administracije heparina. U ispitivanoj skupini pacijenata uzorci krvi su uzimani nataše.

Pacijentima ispitivane grupe mjerena je tjelesna masa nakon dijaliznog tretmana. Visina obje grupe, kao i masa pacijenta kontrolne grupe mjerena je natašte pred uzimanje uzoraka krvi.

Glomerularnu filtraciju presađenog bubrega određivana je MDRD formulom (Modification of Diet in Renal Disease). Ova formula na jednostavan i učinkovit način putem laboratorijskih pretraga pomaže u otkrivanju HBB u pacijenata sa rizikofaktorima (dijabetes, hipertenzija, koronarna srčana bolest, porodična anamneza o bubrežnoj bolesti). Takođe, ova formula se može koristiti za praćenje GFR kod već dijagnostikovane bubrežne slabosti.

$$\text{GFR (mL/min/1.73 m}^2\text{)} = 175 \times (\text{S}_{\text{cr}})^{-1.154} \times (\text{Age})^{-0.203} \times (0.742 \text{ if female}) \times (1.212 \text{ if African American})$$
 i Cockcroft- Gault-ovom formulom.

Takođe, stepen bubrežne insuficijencije je biti definisan prema stepenu glomerularne filtracije GFR koji će biti izračunat prema Cockcroft Gault- ovoj formuli u (mL/min): $(140 - \text{dob (godine)}) \times \text{tjelesna težina (kg)} \times (0.85 \text{ za žene}) / 72 \times \text{serumski kreatinin (mg/dL)}$ (Cockcroft i Gault, 1976). Normalna bubrežna funkcija-GFR > 90mL/min/1.73m²

$(140 - \text{dob (godine)}) \times \text{tjelesna težina (kg)} \times (0.85 \text{ za žene}) / 72 \times \text{serumski kreatinin (mg/dL)}$
Indeks tjelesne mase BMI (body mass index) je izracunat prema univerzalnoj formuli koja glasi BMI=(težina u kilogramima)/(visina u metrima) x (visina u metrima). BMI kategorije: Potthranjeni <18.5; Normalno uhranjeni= 18.5–24.9; Prekomjerne tjelesne mase= 25–29.9; Gojazni >30.

Hiperparatireoidizam (sekundarni) u HBB je definisan kao trostruki porast PTH (>210ng/ml)

Anemija je definisana prema vodičima NKF-K/DOQI: za odrasle muškarce i postmenopauzalne žene sa HBB Hb ≤12.5 g/dL (125 g/L)(Hct <37%); za premenopauzalne žene Hb ≤11 g/dL (110g/L) (Hct <33%).

Pacijente ispitivane skupine smo podijeliti u dvije podgrupe prema dužini pretransplantacionog liječenja hemodijalizama.

U prvoj podgrupi su pacijenti koji su svoju bubrežnu bolest liječili nekom dijaliznom metodom manje od dvije godine i drugu podgrupu, koji su bubrežnu bolest liječili duže od dvije godine.

Preživljavanje grafta smo određivali pet godina nakon transplantacije prikladnom statističkom metodom.

5.0. RADNE HIPOTEZE

Glavna hipoteza:

1. Transplantacija bubrega povoljno utiče na ukupni kardiovaskularni rizik u odnosu na pacijente na dijalizi.

Podhipoteze rada :

2. Dužina liječenja dijalizom utiče na povećan broj kardiovaskularnih rizika nakon transplantacije bubrega.

3. Postoji pozitivna korelacija između povišenog nivoa homocisteina i parathormona prije i nakon transplantacije bubrega sa serumskim kreatininom i negativna sa jačinom glomerularne filtracije.

Posebna hipoteza rada

4. Zbirni kardiovaskularni rizik koji se održava nakon transplantacije bubrega utiče na ukupno petogodišnje preživljavanje grafta.

6.0.CILJEVI ISTRAŽIVANJA

1. Određivanje ukupnog kardiovaskularnog rizika kod pacijenata na dijalizi i pacijenata nakon transplantacije bubrega,

2. Procjenjivanje uticaja dužine liječenja dijalizom na broj netradicionalnih pojedinačnih kardiovaskularnih rizika nakon transplantacije bubrega,

3. Određivanje uticaja zbirnog kardiovaskularnog rizika nakon transplantacije na petogodišnje preživljavanje grafta.

7.0.Statistička obrada podataka

Na osnovu prikupljenih podataka koje smo dobili našim kliničkim ispitivanjem, analizirali smo učestalost kardiovaskularnih rizika kod pacijenata nakon transplantacije u odnosu na pacijente na dijalizi. Najvažniji pokazatelji ishoda liječenja, odnosno upješnosti transplantacije bila je dužina preživljavanja grafta poslije 60 mjeseci nakon učinjene transplantacije i smanjenje ukupnog kardiovaskularnog rizika kod pacijenata kod kojih je izvršena transplantacija. Svi prikupljeni podaci obrađeni su metodama analitičke i deskriptivne statistike.

Za utvrđivanje da li prisustvo pojedinih kardiovaskularnih rizika (tradicionalnih, netradicionalnih i nezavisnih faktora rizika) je podjednako zastupljeno kod obje grupe pacijenata (hemodijalizni i transplantirani) korištena je tabela kontingencije i hi-kvadrata test o zavisnosti dva obilježja.

U cilju utvrđivanja uticaja tradicionalnih, netradicionalnih i nezavisnih kardiovaskularnih faktora, kao prediktora, na preživljavanje grafta u pacijenata kod kojih je izvršena transplantacija bubrega korištena je Cox-ova regresione analize preživljavanja. Za utvrđivanje vjerovatnoće preživljavanja grafta nakon 60 mjeseci (petogodišnji period) korištene su tablice preživljavanja i grafički prikaz pomoću Kaplan-Maierove analize preživljavanja grafta u zavisnosti od navedenih faktora.

U cilju utvrđivanja postoji li pozitivna korelacija između povišenog nivoa homocisteina i parathormona i nakon transplantacije bubrega sa serumskim kreatininom i negativna sa jačinom glomerularne filtracije u radu je korištena korelacijska analiza, odnosno Spirmanov koeficijent korelacije ranga.

Za ispitivanje uticaja načina liječenja kao prediktora (hemodijaliza i transplantacija) na nepovoljan ukupan kardiovaskularni ishod, korištena je binomna logistička regresija.

Testiranje hipoteza je vršeno uz 95% nivo pouzdanosti, odnosno rizik, nivo značajnosti ili signifikantnosti 5% ili 0,05, shodno čemu je za statističku značajnost vrijednosti "p" odabrana je uobičajena razina značajnosti "p<0,05".

8.0.REZULTATI

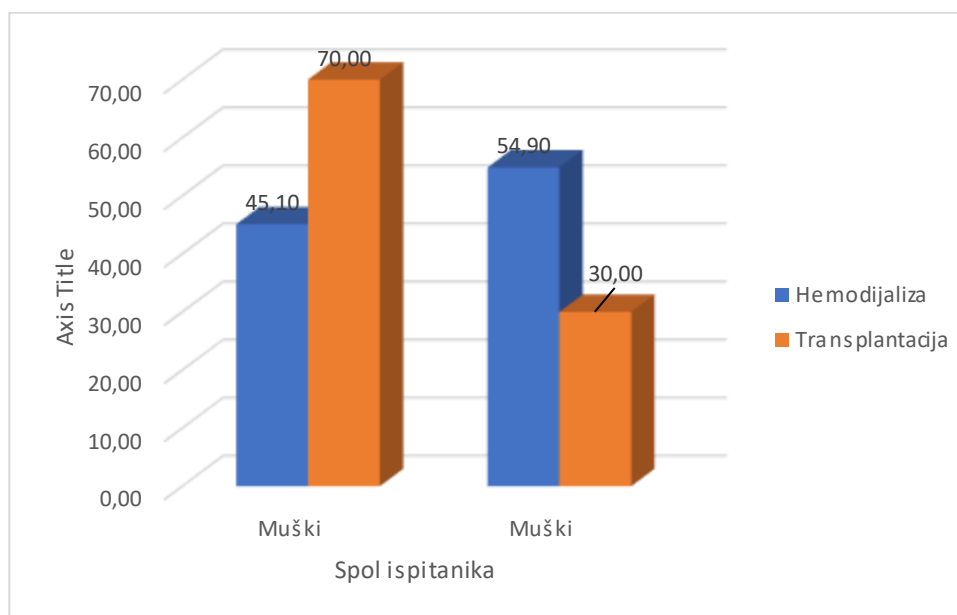
8.1. Tradicionalni kardiovaskularni faktori

U svrhu provođenja ovog istraživanja analizirani su uzorci ispitanika, odnosno pacijenata koji se liječe hemodijalizom i kod kojih je izvršena transplantacija bubrega. Uzorak pacijenata na hemodijalizi sačinjavao je 51 pacijent, dok se uzorku pacijenata kod kojih je izvršena transplantacija bubrega nalazilo se 50 pacijenta.

Od ukupnog broja ispitanika u uzorku pacijenata koji se liječe hemodijalizom zastupljeniji su pacijenti ženskog pola (54,90%), dok u grupi pacijenata kod kojih je izvršena transplantacija bubrega zastupljeniji su pacijenti muškog pola (70%). Prema rezultatim hi-kvadrat testa i njemu

pripadajuće P-vrijednosti ($P < 0,05$) postoji statistički značajna razlika u zastupljenosti pacijenata u pojedinim uzorcima u odnosu na pol.

Grafički prikazano izgleda ovako:



Slika 4: Struktura ispitanika prema polu i pripadnosti skupini

U sljedećoj tabeli su prikazni podaci o broju i strukturi pacijenat u odnosu na osnovnu bolest i pripadanost grupi.

Tabela 4. Podaci o pacijentima u odnosu na osnovnu bolest i pripadnost grupama

OSNOVNA BOLEST	GRUPA ISPITANIKA					
	Hemodijaliza		Transplantacija		Ukupno	
	f	%	f	%	f	%
Glomerulonefritis	9	17,65	16	32,00	25	24,75
Nedefinisana bubrežna bolest	17	33,33	19	38,00	36	35,64
Vezikoureteralni refluks	5	9,80	8	16,00	13	12,87
Dijabetes melitus	16	31,37	3	6,00	19	18,81
Lupus eritematodes	2	3,92	1	2,00	3	2,97
Vaskulitis	2	3,92	0	0,00	2	1,98
Policistična bolest bubrega	0	0,00	3	6,00	3	2,97

Ukupno	51	100,00	50	100,00	101	100,00
---------------	-----------	---------------	-----------	---------------	------------	---------------

Pregledom rezultata u gronjoj tabeli može se vidjeti da su u okviru uzorka pacijenata koji se liječe hemodijalizom najzastupljeniji pacijenti sa nedefinisanim bubrežnom bolešću (33,33%), zatim pacijenti sa dijabetes melitusom (31,37%), dok u grupi pacijenata kod kojih je izvršena transplantacija takođe najzastupljeniji pacijenti sa nedefinisanim bubrežnom bolešću (38%), zatim pacijenti sa glomerulonefritisom (32%).

Da postoji statistički značajna razlika u relativnoj zastupljenosti pojedinih tipova osnovne bolesti između grupa pacijenata pokazuju i rezultati hi-kvadrat tetsta i njemu pripadajuće $P < 0,05$

Tradicionalni kardiovaskularni faktori

Analizirajući učestalost tradicionalnih kardiovaskularnih faktora u pacijenata na dijalizi i pacijenata kod kojih je izvršena transplantacija bubrega, u tabeli koja slijedi su prikazani podaci o broju i strukturi pacijenata prema statusu krvnog pritiska kod istih pacijenata.

Tabela 5. Broj i struktura pacijenata u odnosu na krvni pritisak i pripadnost grupama

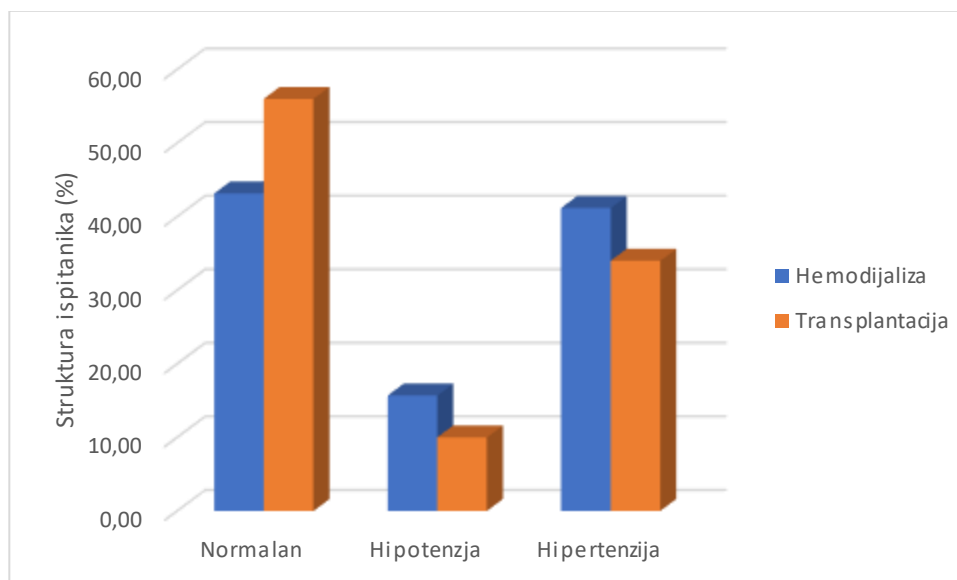
KRVNI PRITISAK	GRUPA ISPITANIKA					
	Hemodijaliza		Transplantacija		Ukupno	
	f	%	f	%	f	%
Normalan	22	43,14	28	56,00	50	49,50
Hipotenzija	8	15,69	5	10,00	13	12,87
Hipertenzija	21	41,18	17	34,00	38	37,62
Ukupno	51	100,00	50	100,00	101	100,00

$$\chi^2=1,82; df=2; P=0,402$$

Shodno rezultatima u gronjoj tabeli može se vidjeti da su u okviru uzorka pacijenata koji se liječe hemodijalizom najzastupljeniji pacijenti sa normalnim krvnim pritiskom (43,14%), zatim pacijenti sa hipertenzijom (41,18%), dok u grupi pacijenata kod kojih je izvršena transplantacija ponovo su najzastupljeniji normotenzivni pacijenti (56%), a zatim pacijenti sa hipertenzijom (34%), ali u odnosu na dijalizne pacijente zastupljenost normotenzivnih kod transplantiranih je veća za 15%.

Da ne postoji statistički značajna razlika u relativnoj zastupljenosti pacijenata prema statusu krvnog pritiska između grupa pacijenata pokazuju i rezultati hi-kvadrat tetsta i njemu pripadajuće $P > 0,05$.

Grafički prikazano, struktura pacijenata u odnosu na vrijednosti krvnog tlaka i pripadnost grupi izgleda ovako:

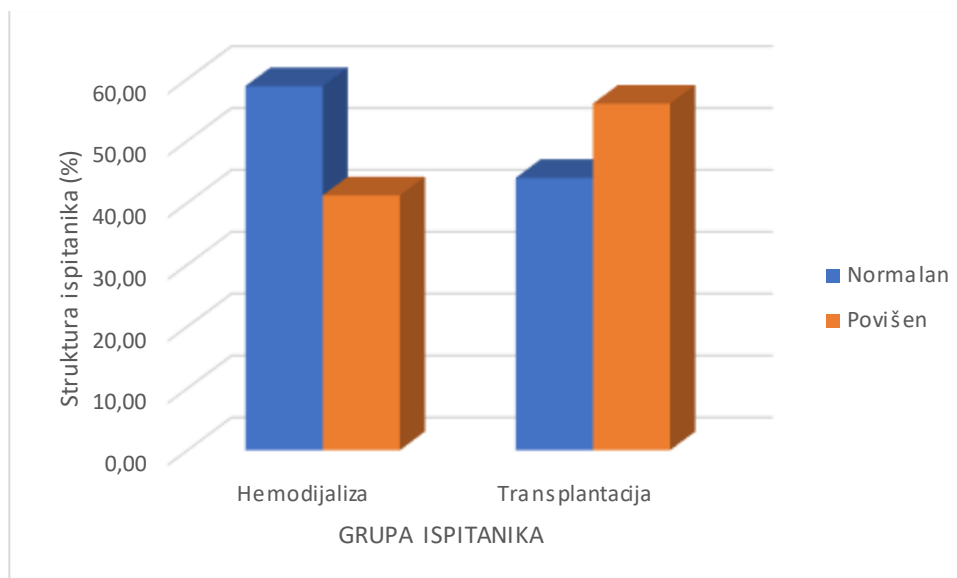


Slika 5: Struktura pacijenata prema vrijednosti krvnog pritiska i pripadnosti grupi

Slijedom rezultata vezanih za ukupni kolesterol, prikazanim u gronjoj tabeli, može se vidjeti da su u okviru uzorka pacijenata koji se liječe hemodijalizom najzastupljeniji pacijenti sa normalnim vrijednostima ukupnog holesterola (58,82%), njih 21, dok u grupi pacijenata kod kojih je izvršena transplantacija najzastupljeniji su pacijenti sa povišenim vrijednostima ukupnog holesterola (56%), tj. 28 ispitivanih pacijenata.

Da ne postoji statistički značajna razlika u relativnoj zastupljenosti pacijenata prema vrijednostima ukupnog holesterola između grupa pacijenata pokazuju i rezultati hi-kvadrat testa i njemu pripadajuće $P > 0,05$.

Grafički prikazano, struktura pacijenata u odnosu na vrijednosti ukupnog holesterola i pripadnost grupi izgleda ovako:



Slika 6: Struktura pacijenata prema vrijednosti ukupnog holesterola i pripadnost grupi

U nastavku prikazani su rezultati u odnosu vrijednosti LDL za pacijente u okviru obje analizirane grupe.

Tabela 6. Broj i struktura ispitanika prema vrijednostima LDL i pripadnosti grupama

LDL	GRUPA ISPITANIKA					
	Hemodijaliza		Transplantacija		Ukupno	
	f	%	f	%	f	%
Normalan	51	100,00	37	74,00	88	87,13
Povišen	0	0,00	13	26,00	13	12,87
Ukupno	51	100,00	50	100,00	101	100,00

$\chi^2=15,21$; $df=1$; $P=0,000$

Obzirom na vrijednosti LDL, prikazanim u gornjoj tabeli, može se vidjeti da su u okviru uzorka pacijenata koji se liječe hemodijalizom svi pacijenti su sa normalnim vrijednostima LDL (100%), dok u grupi pacijenata kod kojih je izvršena transplantacija najzastupljeniji su pacijenti sa normalnim vrijednostima LDL (74%), dok preostalih 26% (13 pacijenata) pacijenata u okviru ove grupe ima povišene vrijednosti LDL.

Da postoji statistički značajna razlika u relativnoj zastupljenosti pacijenata prema vrijednostima LDL između grupa pacijenata pokazuju i rezultati hi-kvadrat tetsta i njemu pripadajuće $P < 0,05$.

Tabela 7. Broj i struktura ispitanika prema vrijednostima HDL i pripadnosti grupama

HDL	GRUPA ISPITANIKA					
	Hemodijaliza		Transplantacija		Ukupno	
	f	%	f	%	f	%
Ciljana vrijednosti	50	98,04	28	56,00	78	77,23
Snižene vrijednosti	1	1,96	22	44,00	23	22,77
Ukupno	51	100,00	50	100,00	101	100,00

$\chi^2=25,37$; df=1; P=0,000

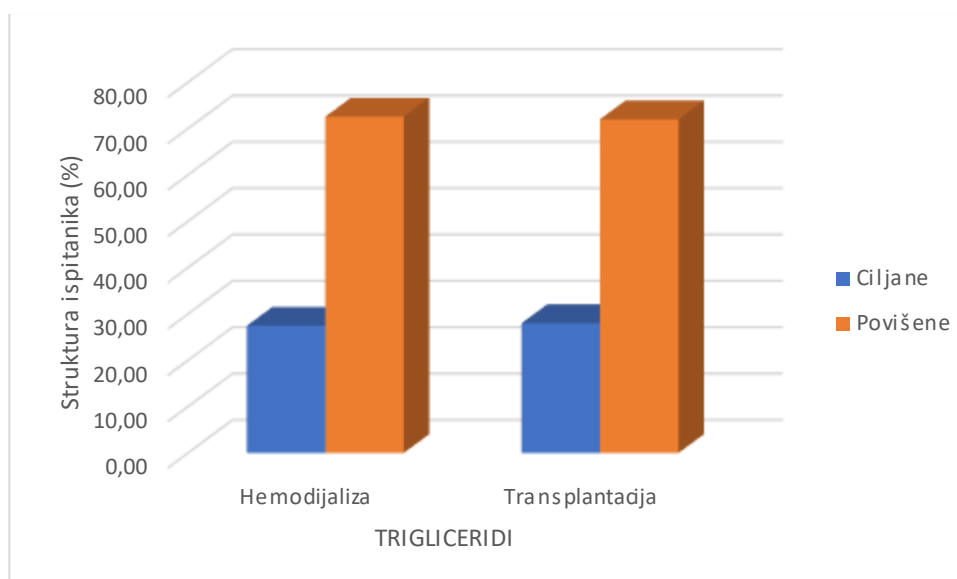
Obzirom na vrijednosti HDL, prikazanim u gornjoj tabeli, vidljivo je da su u okviru uzorka pacijenata koji se liječe hemodijalizom najzastupljeniji pacijenti sa ciljanim vrijednostima HDL (98,04%), dok u grupi pacijenata kod kojih je izvršena transplantacija najzastupljeniji su pacijenti sa ciljanim vrijednostima HDL (56%), dok preostalih 44% pacijenata u okviru ove grupe ima snižene vrijednosti HDL.

Da postoji statistički značajna razlika u relativnoj zastupljenosti pacijenata prema vrijednostima HDL između grupa pacijenata pokazuju i rezultati hi-kvadrat tetsta i njemu pripadajuće $P < 0,05$. Prema tome, u okviru grupe pacijenata sa transplantiranim bubregom zastupljeniji su pacijenti sa sniženim vrijednostima HDL u odnosu na pacijente koji se liječe hemodijalizom. Grafički prikazano, struktura pacijenata u odnosu na vrijednosti HDL i pripadnost grupi izgleda ovako:

Analizom vrijednosti triglicerida u gornjoj tabeli može se kazati da je u okviru uzorka pacijenata koji se liječe hemodijalizom najzastupljeniji pacijenti sa povišenim vrijednostima triglicerida (72,55%), kao što je slučaj i u grupi pacijenata kod kojih je izvršena transplantacija (72%).

Da ne postoji statistički značajna razlika u relativnoj zastupljenosti pacijenata prema vrijednostima triglicerida između grupa pacijenata pokazuju i rezultati hi-kvadrat tetsta i njemu pripadajuće $P > 0,05$. Prema tome, u okviru obje grupe pacijenata najzastupljeniji su pacijenti sa povišenim vrijednostima triglicerida.

Grafički prikazano izgleda ovako:



Slika 7:Struktura pacijenata prema vrijednostima triglicerida i pripadnost grupama

Na kraju u okviru analize tradicionalnih kardiovaskularnih rizika, u sljedećoj tabeli su prikazani podaci o broju i strukturi pacijenata prema obimu struka i pripadnosti grupi.

Tabela 8. Broj i struktura ispitanika prema BMI i pripadnosti grupama

BMI	GRUPA ISPITANIKA					
	Hemodijaliza		Transplantacija		Ukupno	
	f	%	f	%	f	%
Normalno uhranjeni	22	43,14	29	58,00	51	50,50
Pothranjeni	5	9,80	5	10,00	10	9,90
Prekomjerna tjelesna težina	18	35,29	13	26,00	31	30,69
Gojazni	6	11,76	3	6,00	9	8,91
Ukupno	51	100,00	50	100,00	101	100,00

$\chi^2=2,75$; df=3; P=0,431

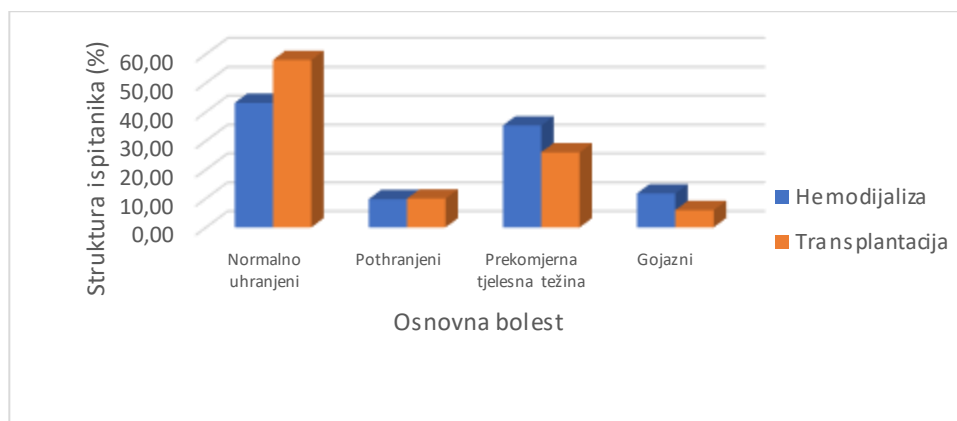
Prema rezultatima prikazanim u gornjoj tabeli u vezi BMI kod obje grupe pacijenata može se vidjeti da su kod pacijenata koji se liječe hemodijalizom najzastupljeniji normalno uhranjeni pacijenti (43,14%), tj njih 22, sa prekomjernom tjelesnom težinom njih 18 (35,29%), gojaznih 6 (11,76%) i pothranjenih 5 (9,8%) pacijenata, kao što je slučaj i u grupi pacijenata kod kojih je izvršena transplantacija (58%) je imalo normalni BMI, njih 29, prekomjerna tj težina bila je kod 13 pacijenata (26%), pothranjenih 5 (10%), te gojaznih 3 (6%).

Prema vrijednostima hi-kvadrat testa i njemu pripadajuće $P>0,05$ ($P=0,431$) ne postoji statistički značajna razlika u relativnoj zastupljenosti pacijenata sa određenim BMI između dvije grupe pacijenata. Prema rezultatima prikazanim u gornjoj tabeli u vezi obima struka kod obje grupe pacijenata može se vidjeti da su kod pacijenata koji se liječe hemodijalizom

najzastupljeniji pacijenti sa aterogenim vrijednostima obima struka (58,52%), kao što je slučaj i u grupi pacijenata kod kojih je izvršena transplantacija (52%).

Prema vrijednostima hi-kvadrat testa i njemu pripadajuće $P > 0,05$ ($P=0,490$) ne postoji statistički značajna razlika u relativnoj zastupljenosti pacijenata sa aterogenim (povišenim) vrijednostima obima struka između dvije grupe pacijenata. U okviru obje grupe pacijenata dominiraju pacijenti sa povišenim (aterogenim) vrijednostima obima struka.

Grafički prikazano izgleda ovako:



Slika 8: Struktura pacijenata prema obimu struka i pripadnost grupama

Tabela 9. Broj i struktura ispitanika prema vrijednostima HbA1c i pripadnosti grupama

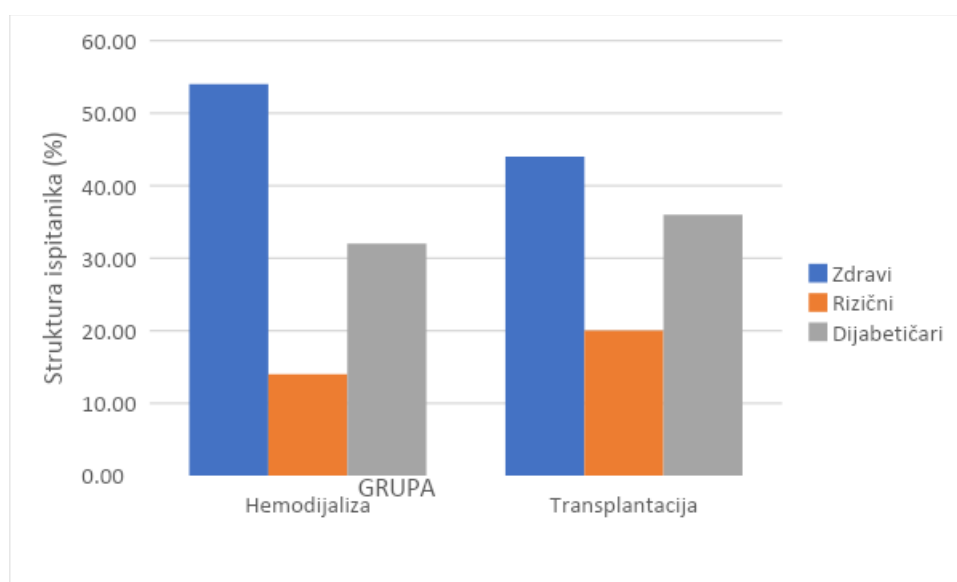
HbA1c	GRUPA ISPITANIKA					
	Hemodijaliza		Transplantacija		Ukupno	
	f	%	f	%	f	%
Zdravi	27	54,00	22	44,00	49	49,00
Rizični	7	14,00	10	20,00	17	17,00
Dijabetičari	16	32,00	18	36,00	34	34,00
Ukupno	50	100,00	50	100,00	100	100,00

$$\chi^2=1,15; df=2; P=0,561$$

Obzirom na vrijednosti HbA1c, prikazanim u gronjoj tabeli, može se vidjeti da su u okviru oba uzorka pacijenata najzastupljeniji su zdravi pacijenti, odnosno pacijenti sa referentnim vrijednostima.

Da ne postoji statistički značajna razlika u relativnoj zastupljenosti pacijenata prema vrijednostima HbA1c između grupa pacijenata pokazuju i rezultati hi-kvadrat testa i njemu pripadajuće $P > 0,05$.

Grafički prikazano, struktura pacijenata u odnosu na vrijednosti HbA1c i pripadnost grupi izgleda ovako:



Slika 9: Struktura pacijenata prema vrijednosti HbA1C i pripadnost grupi

U narednoj tabeli su navedeni rezultati istraživanja u vezi sa vrijednostima ŠUK kao tradicionalnom KV riziku.

Tabela 10. Broj i struktura ispitanika prema vrijednostima ŠUK i pripadnosti grupama

ŠUK	GRUPA ISPITANIKA					
	Hemodijaliza		Transplantacija		Ukupno	
	f	%	f	%	f	%
Ciljane	31	60,78	36	72,00	67	66,34
Povišene	20	39,22	14	28,00	34	33,66
Ukupno	51	100,00	50	100,00	101	100,00

$\chi^2=1,42$; $df=1$; $P=0,233$

Analizom ŠUK-a kod obje grupe pacijenata vidljivo je da su kod pacijenata koji se liječe hemodijalizom najzastupljeniji pacijenti sa ciljanim vrijednostima ŠUK (60,78%), 31 pacijent, povišene ima 39,22 % tj. 20 pacijenata, kao što je slučaj i u grupi pacijenata kod kojih je

izvršena transplantacija (72%) ima ciljne vrijednosti, 36 pacijenata, a 28% ih je sa povišenim, 14 pacijenata.

Prema vrijednostima hi-kvadrat tetsta i njemu pripadajuće $P > 0,05$ ne postoji statistički značajna razlika u relativnoj zastupljenosti pacijenata sa određenim vrijednostima ŠUK-a između grupa. Prema tome, u okviru obje grupe pacijenata najzastupljeniji su pacijenti sa ciljanim vrijednostima ŠUK-a.

8.2 Utvrđivanje uticaja tradicionalnih kardiovaskularnih faktora na preživljavanje grafta

U cilju utvrđivanja uticaja tradicionalnih kardiovaskularnih faktora, kao prediktora, na preživljavanje grafta u pacijenata kod kojih je izvršena transplantacija bubrega u narednim tabelama su prikazani rezultati Cox regression analize preživljavanja. U sljedećoj tabeli su prikazane kodirane vrijednosti modaliteta kod tradicionalnih kardiovaskularnih faktora

Tabela 11: Kodirane vrijednosti varijabli uključenih u regresijski model 1

		Broj ispitanih	(1)	(2)	(3)
Tlak	1=Normalan	28	0	0	
	2=Hipotenzija	5	1	0	
	3=Hipertenzija	17	0	1	
Ukupni holesterol	1,00=Normalan	22	0		
	2,00=Povišen	28	1		
HDL	1,00=Ciljana vrijednosti	28	0		
	2,00=Snižene vrijednosti	22	1		
LDL	1,00=Normalan	37	0		
	2,00=Povišen	13	1		
Trigliceridi	1,00=Ciljane	14	0		
	2,00=Povišene	36	1		
ŠUK	1,00=Ciljane	36	0		
	2,00=Povišene	14	1		
BMI	1,00=Normalno uhranjeni	29	0	0	0
	2,00=Pothranjeni	5	1	0	0
	3,00=Prekomjerna tjelesna težina	13	0	1	0
	4,00=Gojazni	3	0	0	1
Obim struka	1,00=Ciljani	24	0		
	2,00=Aterogen	26	1		

Nakon prikaza načina kodiranja varijabli, tradicionalnih kardiovaskularnih faktora, uključenih u model Coxove regresije u sljedećoj tabeli su prikazani izračunati parametri Coxovog regresijskog modela (model 1) u kome su nezavisne varijable (prediktori) tradicionalni kardiovaskularni faktori: krvni pritisak, ukupni kolesterol, LDL, HDL, trigliceridi, obim struka, BMI, ŠUK.

Tabela 12: Parametri Coxovog regresijskog modela 1

	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)
TA			1,49	2	0,474	
TA(1)	1,01	0,99	1,05	1	0,306	2,757
TA(2)	0,71	0,74	0,92	1	0,338	2,032
Ukupni kolesterol	1,37	0,81	2,83	1	0,092	3,940
HDL	1,38	0,74	3,46	1	0,063	3,958
LDL	-0,52	0,78	0,45	1	0,505	0,595
Trigliceridi	-0,55	0,86	0,41	1	0,522	0,575
ŠUK	0,39	0,67	0,34	1	0,560	1,481
BMI			0,21	3	0,976	
BMI(1)	-12,80	574,58	0,00	1	0,982	0,000
BMI(2)	-0,34	0,73	0,21	1	0,646	0,714
BMI(3)	-0,10	1,14	0,01	1	0,932	0,907
Obim struka	0,13	0,63	0,04	1	0,834	1,141

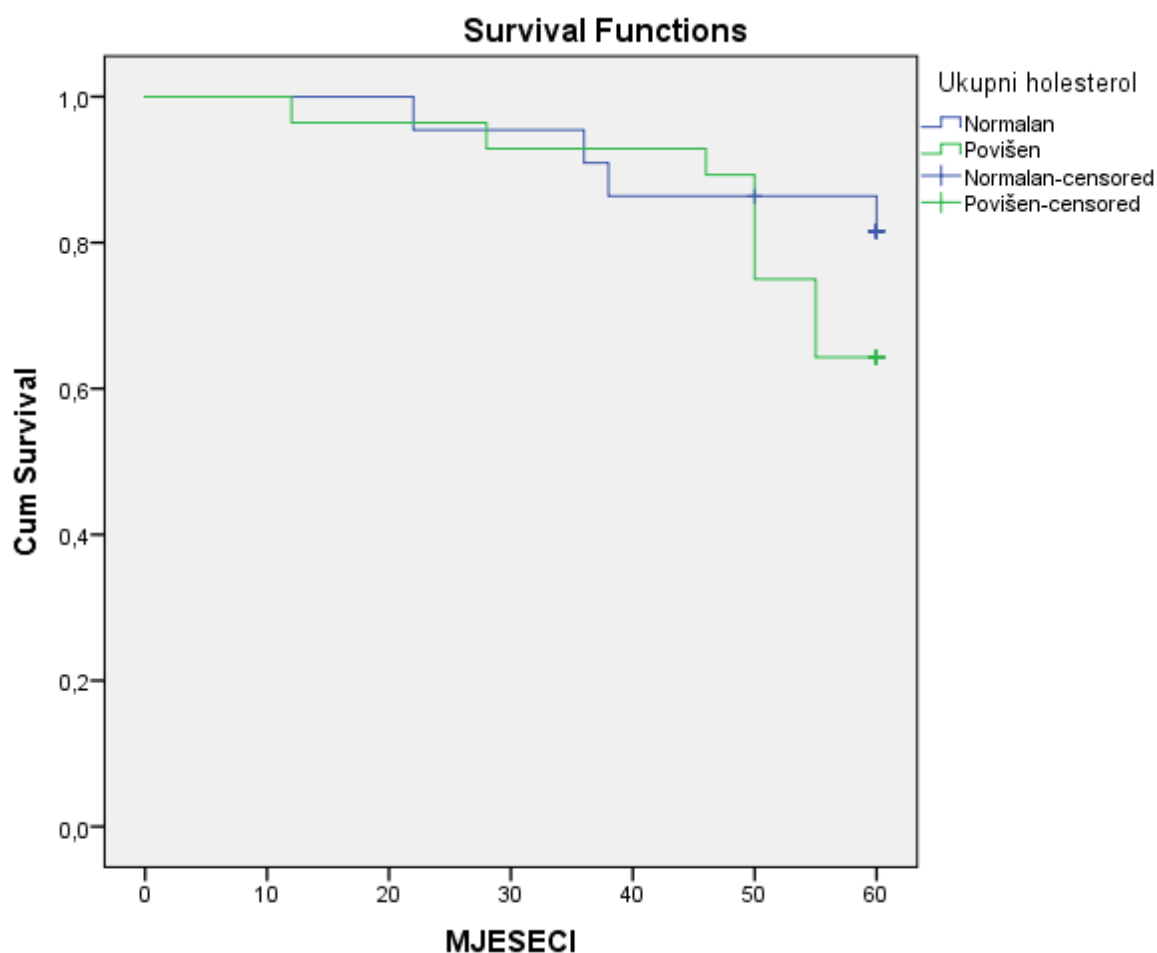
Cox regresionom analizom su dobijeni zavisni prediktori kumulativnog preživljavanja grafta kod pacijenta u kojih je izvršena transplantacija bubrega.

Prema empirijskom nivou značajnosti (P-vrijednost) može se vidjeti da su se **od** tradicionalnih kardiovaskularnih rizika kao prediktora ukupni kolesterol i HDL pokazali kao značajan prediktor smanjenog preživljavanja (smrti) grafta ali na nivo značajnosti 0,1 (10%).

Kod ukupnog kolesterola za osnovnu kategoriju uzet normalan kolesterol. Pacijenti kod kojih je izvršena transplantacija bubrega imaju pozitivan koeficijent (3,94) uz varijablu ukupnog kolesterola u regresijskom modelu. To znači da graft, kod pacijenata koji imaju povišene vrijednosti ukupnog kolesterola, ima 3,94 puta kraće preživljavanje u odnosu na pacijente u okviru pomenute grupe kod kojih je ukupan kolesterol normalan.

Kod HDL za osnovnu kategoriju su uzete ciljane vrijednosti HDL. Pacijenti kod kojih je izvršena transplantacija bubrega imaju pozitivan koeficijent (3,95) uz varijablu HDL u regresijskom modelu. To znači da graft, kod pacijenata koji imaju snižene vrijednosti HDL, ima 3,95 puta kraće preživljavanje u odnosu na pacijente u okviru pomenute grupe sa ciljanim vrijednostima HDL.

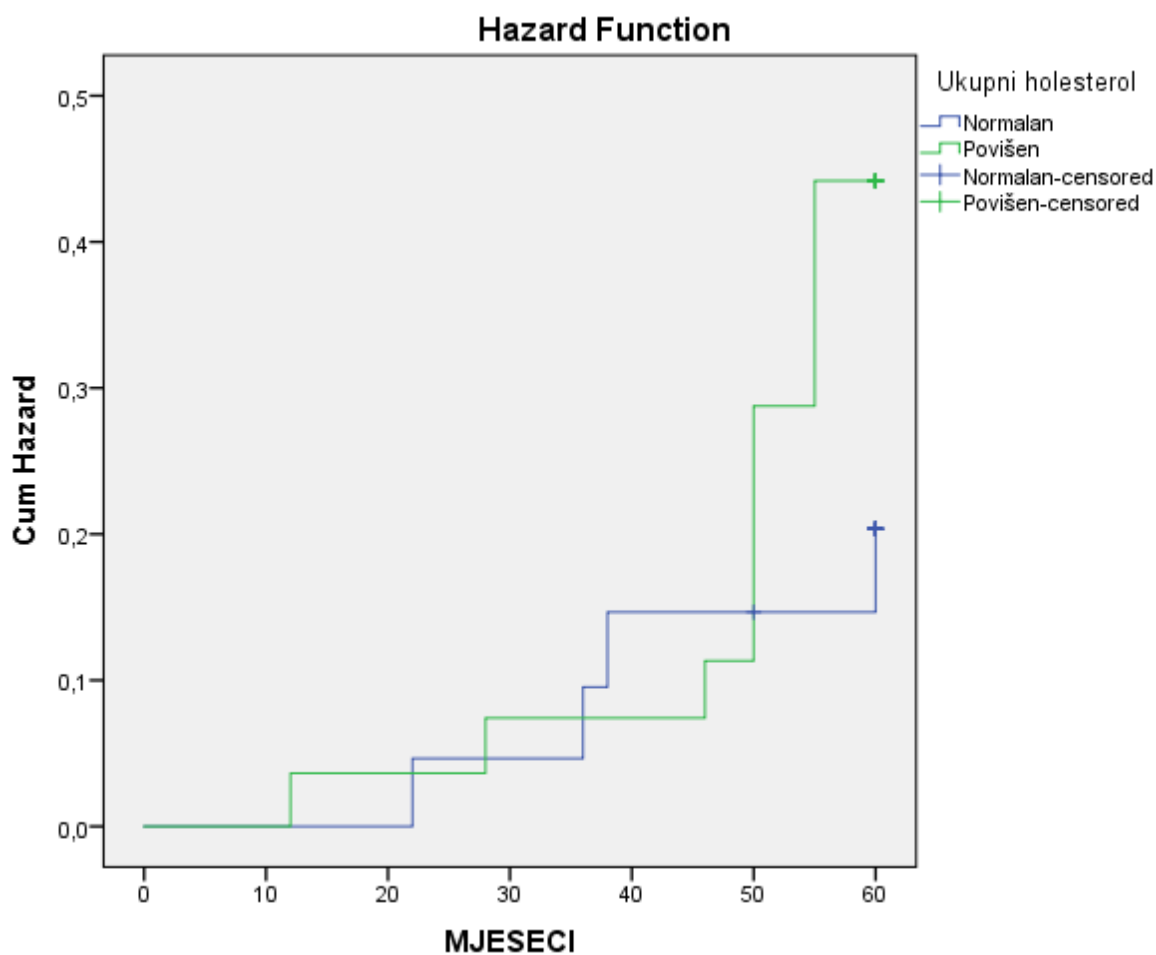
Kako su se tradicionalni kardiovaskularni faktori ukupni kolesterol i HDL pokazali statistički značajnim, u nastavku su prikazani rezultati Kaplan-Maierove analize preživljavanja grafta u zavisnosti od navedenih faktora.



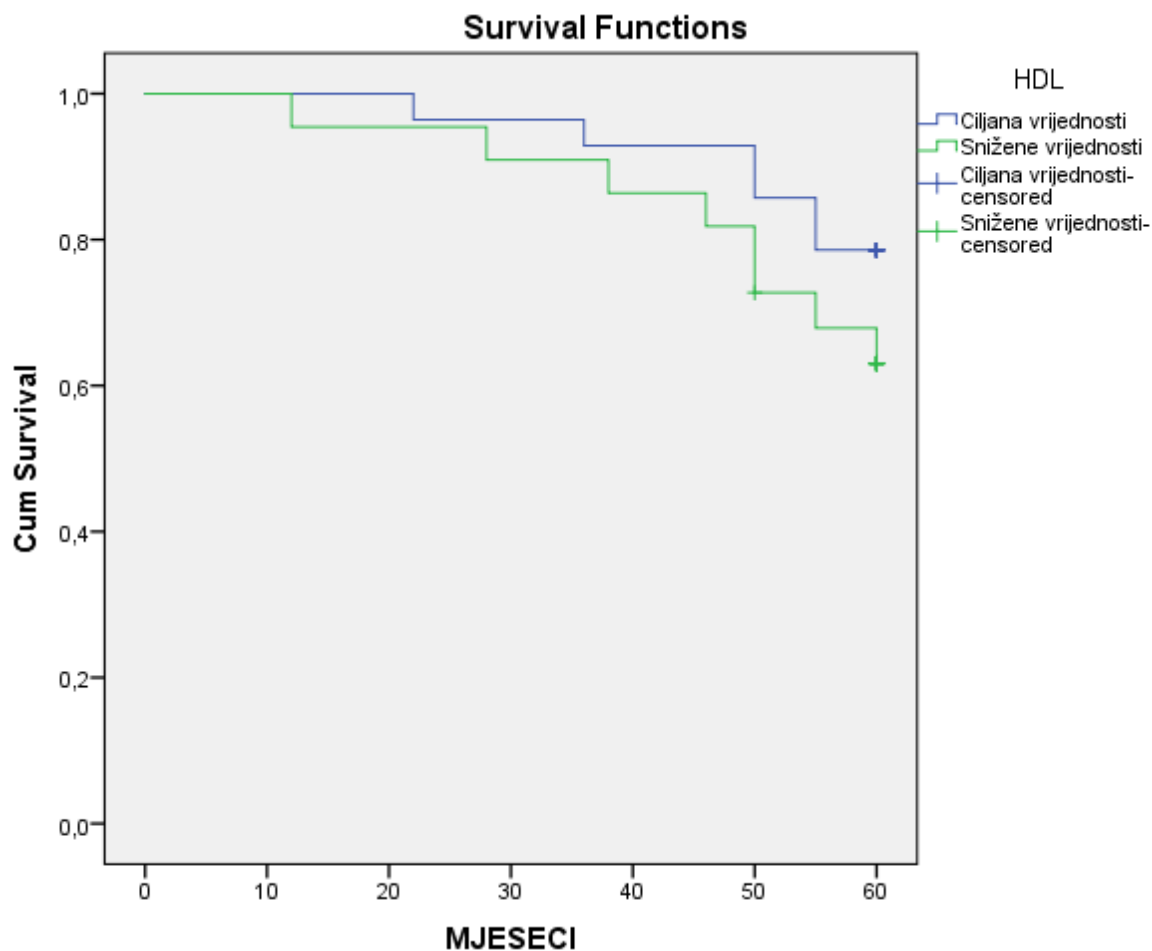
Slika 10: Prikaz Kaplan-Maierove krive petogodišnjeg preživljavanja grafta u zavisnosti od ukupnog holesterola.

Sa predhodnog grafikona je vidljivo da graft kod pacijenata sa povišenim vrijednostima ukupnog holesterola, ima manje preživljavanje u odnosu na graft kod pacijenata sa normalnim vrijednostima ukupnog holesterola.

Pregledom tablice preživljavanja (Prilog 1) na osnovu Kaplan-Maierove krive, vidljivo je da je vjerovatnoća petogodišnjeg (60 mjesecnog) preživljavanja grafta kod pacijenata sa normalnim vrijednostima ukupnog holesterola 81,6%, dok je vjerovatnoća petogodišnjeg (60 mjesecnog) preživljavanja grafta kod pacijenata sa povišenim vrijednostima ukupnog holesterola 64,3%.



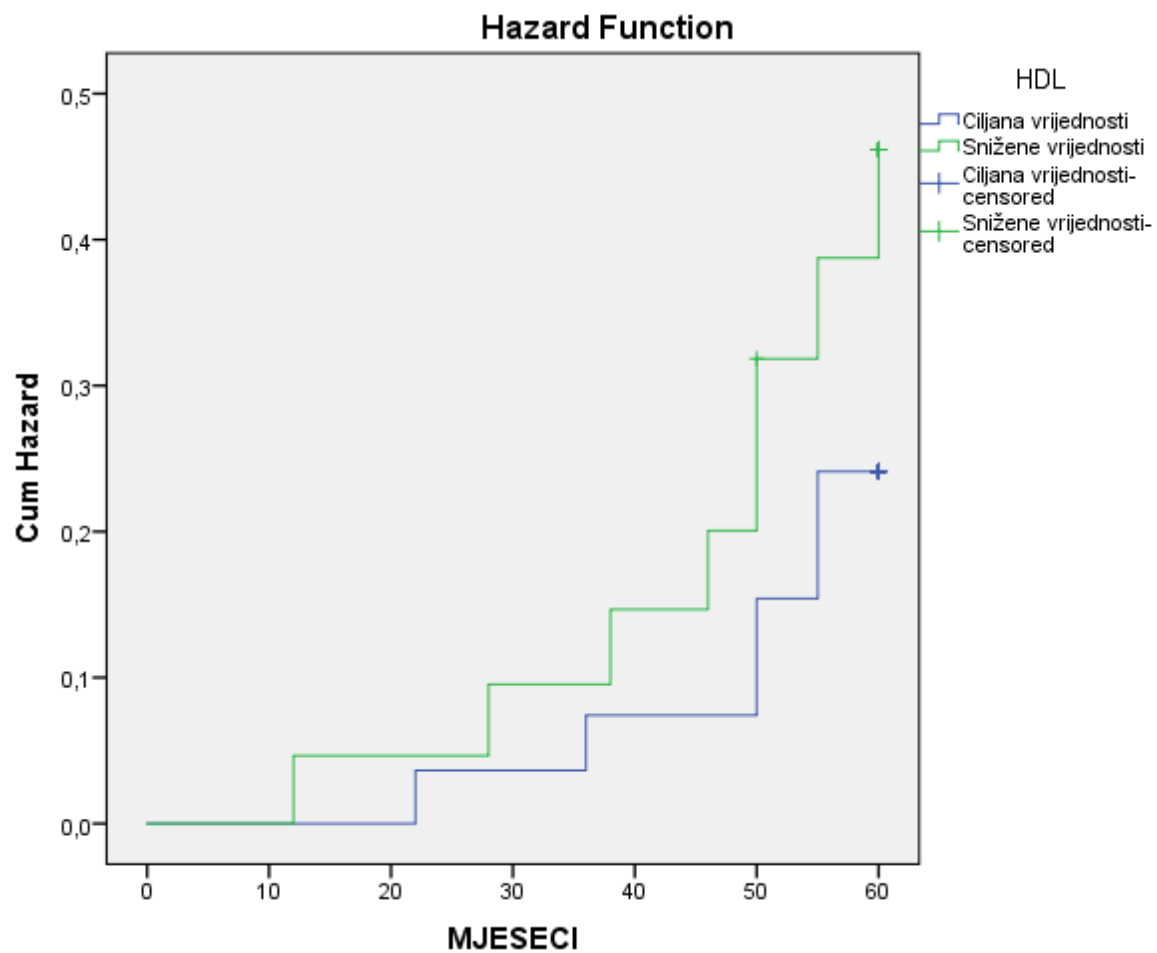
Slika 11: Prikaz Kaplan-Maierove krive ukupnog preživljavanja grafta u zavisnosti od vrijednosti ukupnog holesterola



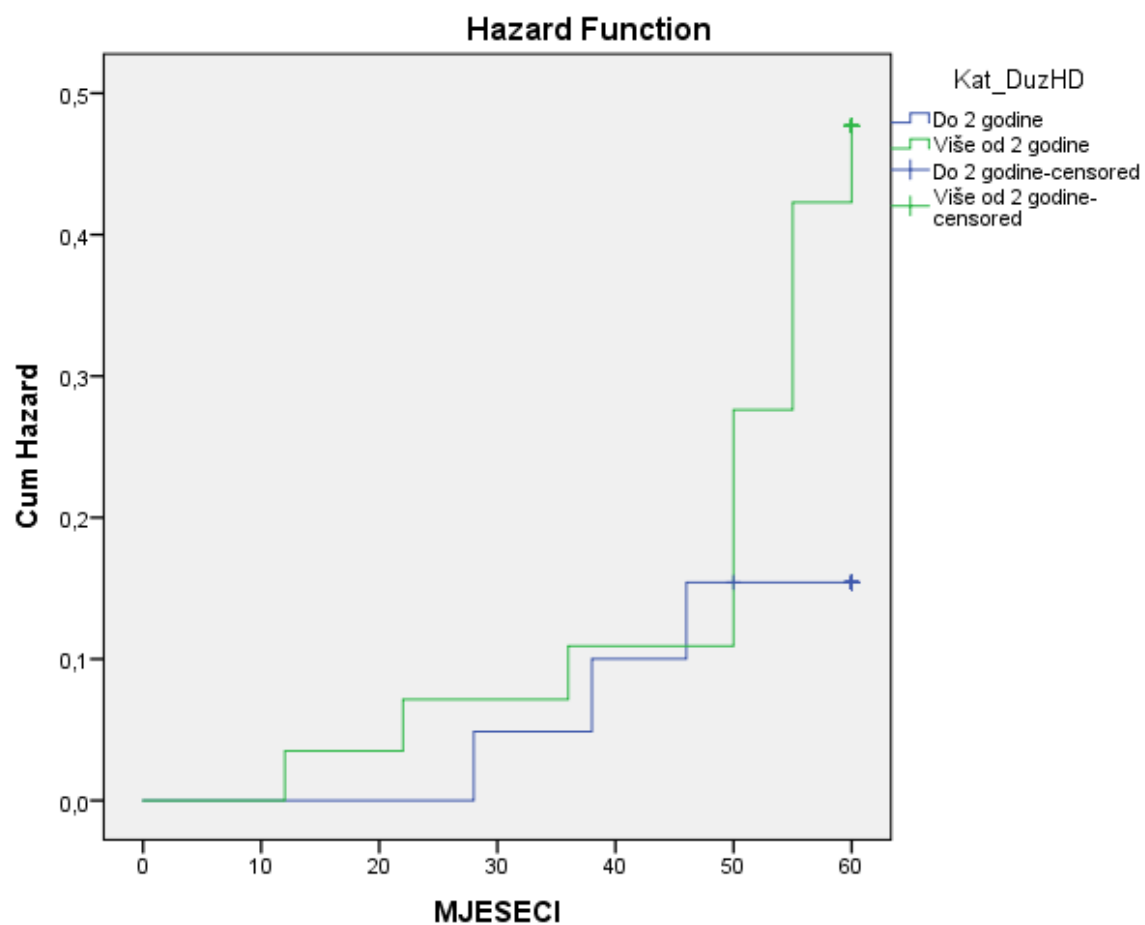
Slika 12: Prikaz Kaplan-Maierova kriva petogodišnjeg preživljavanja grafta u zavisnosti od vrijednosti HDL.

Sa predhodnog grafikona je vidljivo da graft kod pacijenata sa ciljanim vrijednostima HDL, ima veću vjerovatnoću preživljavanja u odnosu na graft kod pacijenata sa sniženim vrijednostima HDL.

Pregledom tablice preživljavanja (Prilog 2) i Kaplan-Maierove krive vidljivo je da je vjerovatnoća petogodišnjeg (60 mjesecnog) preživljavanja grafta kod pacijenata sa ciljanim vrijednostima HDL 78,6%, dok je vjerovatnoća petogodišnje (60 mjesecnog) preživljavanja grafta kod pacijenata sa sniženim vrijednostima HDL 63%.



Slika 13: Prikaz Kaplan-Maierove kriva ukupnog preživljavanja grafta u zavisnosti od vrijednosti HDL.



Slika 14: Prikaz Kaplan-Maierove krive preživljavanja grafta do 2 godine i preko 2 godine na hemodijalizi.

8.3. Netradicionalni kardiovaskularni rizici

U sljedećoj tabeli su prikazani podaci o broju i strukturi ispitanika obzirom na pripadnost skupini i GFR.

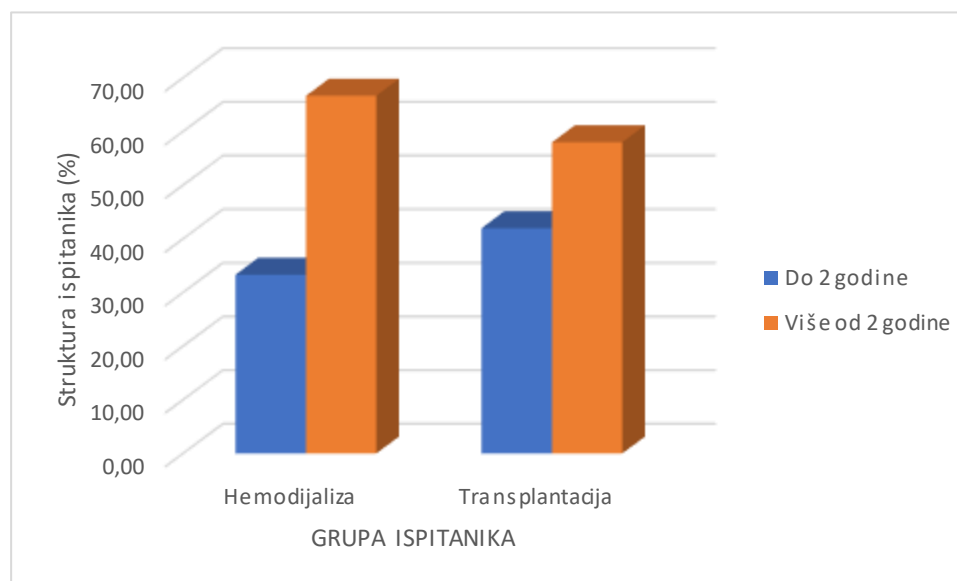
Tabela 13: Broj i struktura ispitanika prema eGFR stadiji prema K/DOQI i pripadnosti grupama

eGFR	GRUPA ISPITANIKA					
	Hemodijaliza		Transplantacija		Ukupno	
	f	%	f	%	f	%
Normalna bubrežna funkcija	0	0,00	10	20,00	10	9,90
Blago buburežno zatajenje((Stadij I i II)	0	0,00	19	38,00	19	18,81
Umjerena bubrežno zatajenje (Stadij III A i IIIB)	0	0,00	15	30,00	15	14,85
Teška bubrežno zatajenje (Stadij IV)	2	3,92	5	10,00	7	6,93
Završno zatajenje bubrega (Stadij V)	49	96,08	0	0,00	49	48,51
Ukupno	51	100,00	49	98,00	100	99,01
$\chi^2=94,28$: df=4; P=0,000						

Od ukupnog broja ispitanika u uzorku pacijenata koji su transplantirani, najzastupljeniji su pacijenti sa blagim (38%) i umjerenim (30%) stadijumom bubrežne slabosti (eGFR), dok u grupi pacijenata koji se liječe hemodijalizom zastupljeniji su pacijenti sa završnim stepenom zatajenja bubrega (96,08%). Prema rezultatim hi-kvadrat testa i njemu pripadajuće P-vrijednosti ($P<0,05$) postoji statistički značajna razlika u zastupljenosti pacijenata sa određenim stadijem GFR između grupa.

Pregledom rezultata u gronjoj tabeli može se vidjeti da su u okviru oba uzorka najzastupljeniji pacijenti koji su liječenja na hemodijalizi više od 2 godine.

Da ne postoji statistički značajna razlika u relativnoj zastupljenosti pacijenata sa određenim vremenom liječenja na hemodijalizi između grupa pokazuju i rezultati hi-kvadrat testa i njemu pripadajuće $P > 0,05$. Grafički prikazano, struktura pacijenata u odnosu na trajanje hemodijalize i pripadnost grupama izgleda ovako:



Slika 15: Struktura pacijenata prema trajanju hemodijalize i pripadnost grupama

Analizirajući učestalost netradicionalnih kardiovaskularnih faktora u pacijenata na dijalizi i pacijenata kod kojih je izvršena transplantacija bubrega, u tabeli koja slijedi su prikazani podaci o broju i strukturi pacijenata prema nivou hemoglobina.

Tabela 14. Broj i struktura pacijenata u odnosu na nivo hemoglobina i pripadnost grupama

HEMOGLOBIN	GRUPA ISPITANIKA					
	Hemodijaliza		Transplantacija		Ukupno	
	f	%	f	%	f	%
Normalne	12	23,53	28	56,00	40	39,60
Snizene	39	76,47	16	32,00	55	54,46
Povisene	0	0,00	6	12,00	6	5,94
Ukupno	51	100,00	50	100,00	101	100,00
$\chi^2=1,82$; df=2; P=0,000						

Shodno rezultatima u gronjoj tabeli može se vidjeti da su u okviru uzorka pacijenata koji se liječe hemodijalizom najzastupljeniji pacijenti sa sa sniženim nivoom hemoglobina (76,47%),

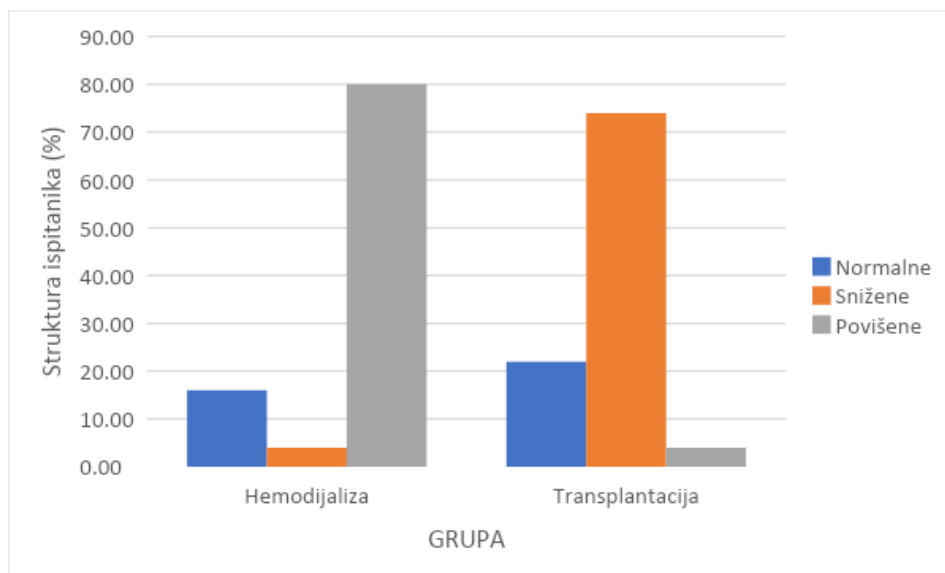
dok u grupi pacijenata kod kojih je izvršena transplantacija najzastupljeniji su pacijenti sa normalnim nivoom hemoglobina (56%), njih 28, i sa sniženim nivoom hemoglobina, njih 32% (16 pacijenata) u grupi transplantiranih.

Da postoji statistički značajna razlika u relativnoj zastupljenosti pacijenata prema nivou hemoglobina između grupa pacijenata pokazuju i rezultati hi-kvadrat testa i P-vrijednosti ($P < 0,05$).

Prema vrijednostima PTH, prikazanim u gronjoj tabeli, može se vidjeti da su u okviru uzorka pacijenata koji se liječe hemodijalizom najzastupljeniji su pacijenti sa povišenim vrijednostima PTH (80%), 40 pacijenata, dok u grupi pacijenata kod kojih je izvršena transplantacija najzastupljeniji su pacijenti sa sniženim vrijednostima PTH (74%), 37 pacijenata. Međutim u okviru uzorka pacijenata kod kojih je izvršena transplantacija nešto je veća zastupljenost pacijenata sa normalnim vrijednostima PTH (22%) u odnosu na grupu pacijenata na dijalizi (16%).

Da postoji statistički značajna razlika u relativnoj zastupljenosti pacijenata prema vrijednostima PTH između grupa pacijenata pokazuju i rezultati hi-kvadrat tetsta i njemu pripadajuće P vrijednosti ($P < 0,05$).

Grafički prikazano, struktura pacijenata u odnosu na vrijednosti PTH i pripadnost grupi izgleda ovako:



Slika 16. Struktura pacijenata prema nivou parathormona i pripadnosti grupi

U nastavku prikazani su rezultati u odnosu vrijednosti kalcija za pacijente u okviru obje analizirane grupe.

Tabela 15. Broj i struktura ispitanika prema vrijednostima kalcija i pripadnosti grupama

KALCIJUM	GRUPA ISPITANIKA					
	Hemodijaliza		Transplantacija		Ukupno	
	f	%	f	%	f	%
Referentne	29	56,86	29	58,00	58	57,43
Snižene	9	17,65	1	2,00	10	9,90
Povišene	13	25,49	19	38,00	32	31,68
Ukupno	51	100,00	50	100,00	101	100,00
$\chi^2=7,45$; df=2; P=0,024						

Obzirom na vrijednosti kalcija, prikazanim u gronjoj tabeli, može se vidjeti da su u okviru uzorka pacijenata koji se liječe hemodijalizom najzastupljeniji su pacijenti sa referentnim vrijednostima kalcija (56,86%), kao i u grupi pacijenata kod kojih je izvršena transplantacija (58,00%). Međutim u okviru uzorka pacijenata kod kojih je izvršena transplantacija znatno je manja zastupljenost pacijenata sa sniženim vrijednostima kalcija (2%) u odnosu na grupu pacijenata na dijalizi (17,65%), koji su hipokalemični. Kod transplantiranih pacijenata hiperkalcemija je prisutna kod 38% pacijenata,

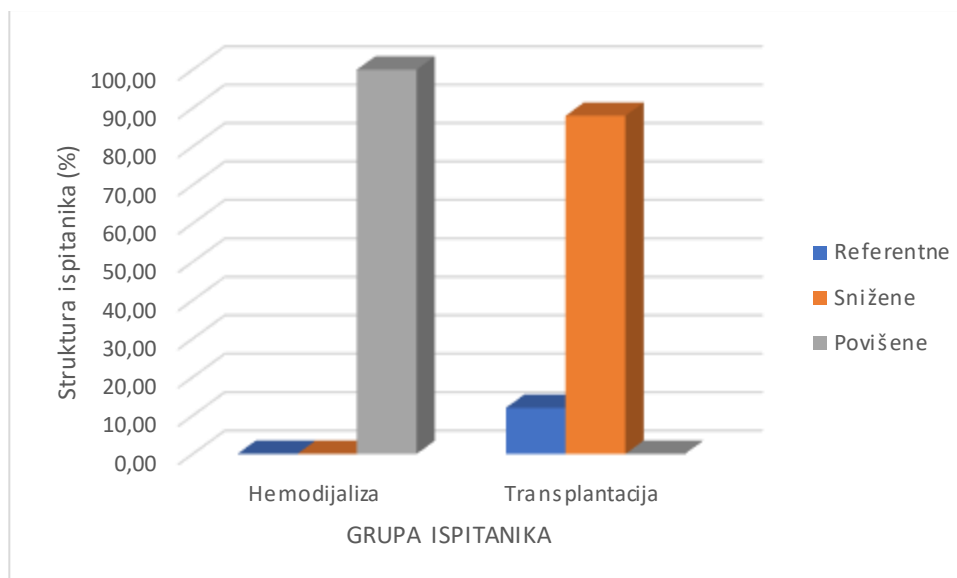
Da postoji statistički značajna razlika u relativnoj zastupljenosti pacijenata prema vrijednostima kalcija između grupa pacijenata pokazuju i rezultati hi-kvadrat testa i njemu pripadajuće $P < 0,05$.

Nakon rezultata u vezi vrijednosti kalcija u sljedećoj tabeli su prikazani rezultati u odnosu vrijednosti fosfata za pacijente u okviru obje analizirane grupe pacijenata.

Obzirom na vrijednosti fosfata, prikazanim u gronjoj tabeli,vidljivo je da su u okviru uzorka pacijenata koji se liječe hemodijalizom najzastupljeniji pacijenti sa povišenim vrijednostima fosfata (100%), dok u grupi pacijenata kod kojih je izvršena transplantacija najzastupljeniji su pacijenti sa sniženim (88%) i referentnim (12%) vrijednostima fosfata (66,67%).

Da postoji statistički značajna razlika u relativnoj zastupljenosti pacijenata prema vrijednostima fosfata između grupa pacijenata pokazuju i rezultati hi-kvadrat testa i njemu pripadajuće $P < 0,05$.

Grafički prikazano, struktura pacijenata u odnosu na vrijednosti fosfata i pripadnost grupi izgleda ovako:



Slika 17 : Struktura pacijenata prema vrijednostima fosfata i pripadnost grupi

Rezultati istraživanja vezano za vrijednosti ukupnih proteina prikazani su u sljedećoj tabeli i to:

Tabela 16. Broj i struktura ispitanika prema vrijednostima ukupnih proteina i pripadnosti grupama:

UKUPNI PROTEINI	GRUPA ISPITANIKA					
	Hemodijaliza		Transplantacija		Ukupno	
	f	%	f	%	f	%
Referentne	43	84,31	44	88,00	87	86,14
Snižene	5	9,80	6	12,00	11	10,89
Povišene	3	5,88	0	0,00	3	2,97
Ukupno	51	100,00	50	100,00	101	100,00
$\chi^2=3,09$; df=2; P=0,213						

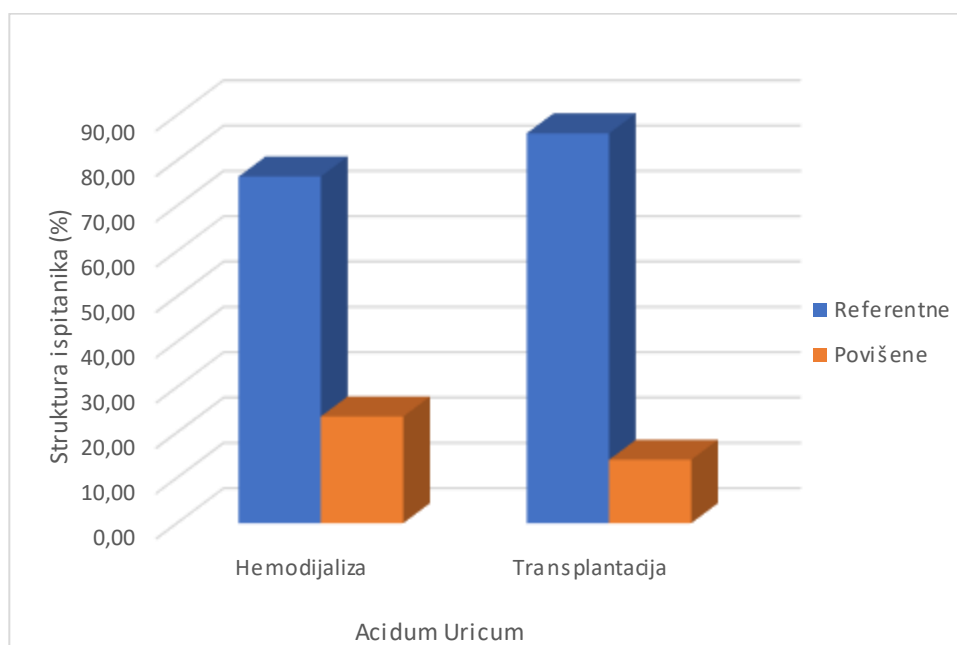
Analizom vrijednosti ukupnih proteina u gornjoj tabeli može se reći da su u okviru obje grupe pacijenata najzastupljeniji pacijenti sa referentnim vrijednostima ukupnih proteina.

Da ne postoji statistički značajna razlika u relativnoj zastupljenosti pacijenata prema vrijednostima ukupnih proteina između grupa pacijenata pokazuju i rezultati hi-kvadrat testa i njemu pripadajuće $P > 0,05$.

U narednoj tabeli su navedeni rezultati istraživanja u vezi sa vrijednostima acidum uricum kao netradicionalnom KV riziku.

Analizom acidum uricum kod obje grupe pacijenata vidljivo je da su najzastupljeniji pacijenti sa referentnim vrijednostima acidum uricum.

Prema vrijednostima hi-kvadrat testa i njemu pripadajuće $P > 0,05$ ne postoji statistički značajna razlika u relativnoj zastupljenosti pacijenata sa određenim vrijednostima acidum uricum između grupa. Grafički prikazano izgleda ovako:



Slika 18 :Struktura pacijenata prema vrijednostima acidum uricum i pripadnost grupi

U cilju utvrđivanja da li postoji statistički značajna povezanost (korelacija) između **HCT, PTH, BMI, kreatinina i GFR**-u tabeli 25. koja slijedi prikazani su rezultati koeficijenta korelacije ranga (Spirmanov koeficijent ranga).

Tabela 17. Utvrđivanje međuzavisnosti između HCT, PTH, BMI, kreatinina i GFR

		HCT	PTH	BMI	kREATININ	GFR
HCT	Koeficijent korelacija	1,000	0,262	0,130	0,121	-0,043
	P-vrijednost		0,069	0,374	0,408	0,772
	N	50	50	50	50	50
PTH	Koeficijent korelacija		1,000	0,053	0,119	0,034
	P-vrijednost			0,717	0,415	0,816
	N		50	50	50	50
BMI	Koeficijent korelacija			1,000	0,158	-0,228
	P-vrijednost				0,272	0,111
	N			50	50	50
KREATININ	Koeficijent korelacija				1,000	-0,861
	P-vrijednost					0,000
	N				50	50
GFR	Koeficijent korelacija					1,000
	P-vrijednost					
	N					50

Prema gore prikazanim vrijednostima koeficijenta korelacije ranga i njihove značajnosti statistički značajna korelacija (povezanost, međuzavisnost) negativnog smjera i srednje jačina na nivou značajnosti 5% postoji između nivoa kreatinina i GFR. To znači da višim vrijednostima kreatinina odgovaraju niže vrijednosti eGFR.

Pored navedenog, statistički značajna korelacija (povezanost, međuzavisnost) pozitivnog smjera i srednje na nivou značajnosti 10% postoji između nivoa HCT i PTH. To znači da višim vrijednostima HCT odgovaraju više vrijednosti PTH.

8.4 Utvrđivanje uticaja netradicionalnih KVH faktora na preživljavanje grafta

U cilju utvrđivanja utjecaja KVH faktora, kao prediktora, za preživljavanje grafta u pacijenata kod kojih je izvršena transplantacija bubrega u narednim tabelama su prikazani rezultati Cox regresione analize preživljavanja. U sljedećoj tabeli su prikazane kodirane vrijednosti modaliteta kod netradicionalnih kardiovaskularnih faktora.

Tabela 18. Kodirane vrijednosti varijabli uključenih u regresijski model 3

		Broj pacijenata (N)	(1)	(2)
TARKOLIMUS	0=Ne	5	1	
	1=Da	45	0	
CELLCEPT	0=Ne	25	1	
	1=Da	25	0	
MYFORTIC	0=Ne	32	1	
	1=Da	18	0	
Homocistein	1,00=Referentne	9	1	
	3,00=Povišene	41	0	
CRP	1,00=Referentne	26	1	
	2,00=Povišene	24	0	
Fibrinogen	1,00=Referentne	28	1	0
	2,00=Snizene	1	0	1
	3,00=Povišene	21	0	0
LP(a)	1,00=Referentne	31	1	
	2,00=Povišene	19	0	
TSH	1,00=Referentne	45	1	0
	2,00=Snizene	1	0	1
	3,00=Povišene	4	0	0
T3	1,00=Referentne	1	1	
	3,00=Povišene	49	0	

Nakon prikaza načina kodiranja varijabli, nezavisnih KVH faktora, uključenih u model Coxove regresije u sljedećoj tabeli su prikazani izračunati parameter Coxovog regresijskog modela (Model 3) u kome su nezavisne varijable (prediktori) nezavisni KVH faktori: homocistein, CRP, fibrinogen, LP(a), TSH, T3 i imunosupresivi: tarkolimus, cellcept i myfortic.

Tabela 19. Parametri Coxovog regresijskog modela 3

	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)
Homocitein	0,41	0,84	0,24	1	0,627	1,50
CRP	1,29	0,80	2,62	1	0,106	3,64
Fibrinogen			0,50	2	0,777	
Fibrinogen(1)	0,53	0,74	0,50	1	0,478	1,69
Fibrinogen(2)	0,19	1,92	0,01	1	0,921	1,21
LP(a)	0,10	0,70	0,02	1	0,883	1,11
TSH			3,26	2	0,195	
TSH(1)	-1,14	1,52	0,56	1	0,453	0,32
TSH(2)	1,88	2,06	0,83	1	0,363	6,53
T3	0,04	1,93	0,00	1	0,982	1,04
T4				0		
TARKOLIMUS	0,01	1,46	0,00	1	0,995	1,01
CELLCEPT	-0,95	1,26	0,57	1	0,449	0,39
MYFORTIC	-1,23	1,28	0,92	1	0,337	0,29

Cox regresionom analizom su dobijenine zavisni prediktori kumulativnog preživljavanja grafta kod pacijenta u kojih je izvršena transplantacija bubrega, a koji se odnose netradicionalne KVH faktore i imunosupresive.

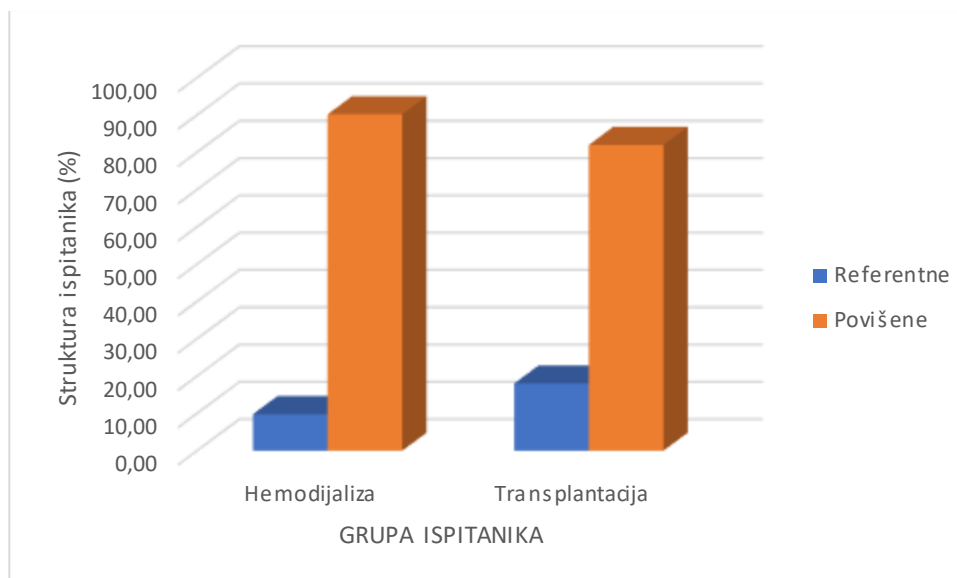
Prema empirijskom nivou značajnosti (P-vrijednost) može se vidjeti da su se od netradicionalnih kardivaskularnih rizika kao prediktora, niti jedan nije pokazao kao značajan prediktor odbacivanja (smrti) grafta, ali na nivo značajnosti 0,05 (10%).

Prema empirijskom nivou značajnosti (P-vrijednost) može se vidjeti da su se od netradicionalnih kardivaskularnih rizika kao prediktora jedini dužina liječenja hemodijalizom pokazala kao značajan prediktor smanjenom preživljavanju (smrti) grafta, ali na nivo značajnosti 0,05 (10%).

Od ukupnog broja ispitanika u obje grupe pacijenata najzastupljeniji su ispitanici sa povišenim vrijednostima homocisteina, kod dijaliznih je to 90%, a kod bolesnika sa transplantiranim bubregom 82%, dok je u grupi pacijenata sa izvršenom transplantacijom nešto veći procenat pacijenta sa referentnim vrijednostima (18%) u odnosu na hemodijalizne pacijente.

Prema našem istraživanju rezultatim ne postoji statistički značajna razlika u zastupljenosti pacijenata sa određenim vrijednostima homocisteina između grupa.

Grafički prikazano izgleda ovako:



Slika 19: Struktura ispitanika prema vrijednostima homocisteina i pripadnosti grupama

U sljedećoj tabeli su prikazni podaci o broju i strukturi pacijenat u odnosu na osnovnu bolest i pripadnost grupama.

Tabela 20. Podaci o pacijentima prema vrijednostima CRP i pripadnost grupama

CRP	GRUPA ISPITANIKA					
	Hemodijaliza		Transplantacija		Ukupno	
	f	%	f	%	f	%
Referentne	29	56,86	26	52,00	55	54,46
Povišene	22	43,14	24	48,00	46	45,54
Ukupno	51	100,00	50	100,00	101	100,00
$\chi^2=0,24$; df=1; P=0,624						

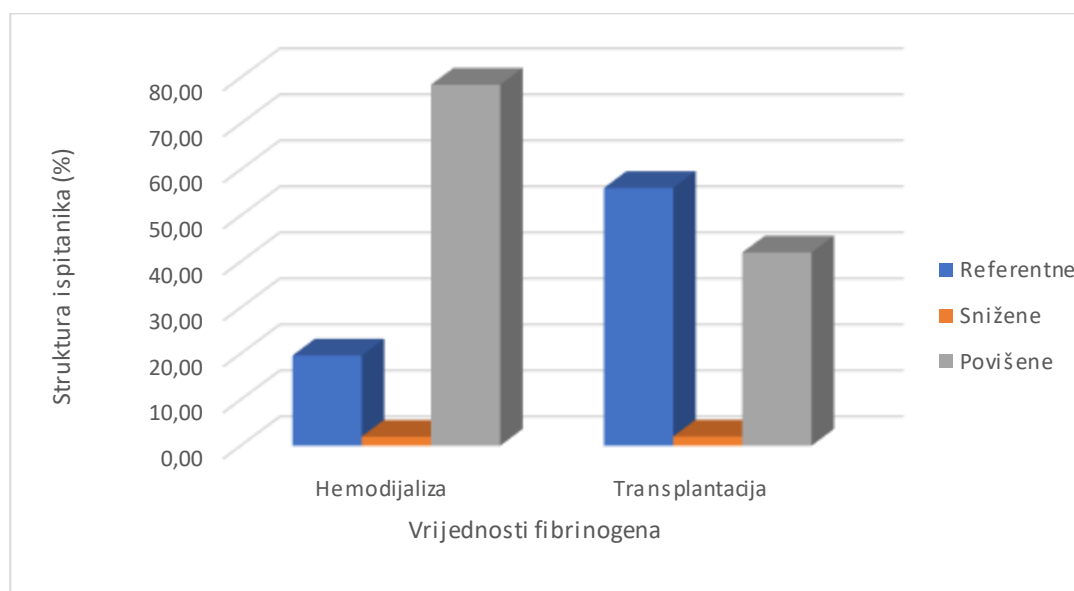
Pregledom rezultata u gronjoj tabeli može se vidjeti da su u okviru oba uzorka najzastupljeniji pacijenti sa referentnim vrijednostima CRP.

Da ne postoji statistički značajna razlika u relativnoj zastupljenosti pacijenata sa određenim vrijednostima CRP između grupa pokazuju i rezultati hi-kvadrat tetsta i njemu pripadajuće $P>0,05$.

Analizirajući učestalost nezavisnih krvnih faktora u pacijenata na dijalizi i pacijenata kod kojih je izvršena transplantacija bubrega, u tabeli koja slijedi su prikazani podaci o broju i strukturi pacijenata prema nivou fibrinogena.

Shodno rezultatima u gronjoj tabeli može se vidjeti da su u okviru uzorka pacijenata kod kojih je izvršena transplantacija najzastupljeniji pacijenti sa referentnim vrijednostima fibrinogena (56%), dokm sa povišenim vrijednostima ih ima 42%. U grupi pacijenata na dijalizi najzastupljeniji su pacijenti sa povišenim nivoom fibrinogena (78,43%), što ponovno pokazuje da transplantacija povoljno djeluje i na ovaj KV rizik.

Da postoji statistički značajna razlika u relativnoj zastupljenosti pacijenata prema nivou fibrinogena između grupa pacijenata pokazuju i rezultati hi-kvadrat tetsta i P-vrijednosti ($P < 0,05$). Grafički prikazano, struktura pacijenata u odnosu na nivo fibrinogena i pripadnost grupi izgleda ovako:



Slika 20: Struktura pacijenata prema fibrinogenu i pripadnost grupama

Nakon fibrinogena u tabeli koja slijedi prikazani su rezultati vezano za LP(a).

Tabela 21. Broj i struktura ispitanika prema vrijednostima LP(a) i pripadnosti grupama

LP(a)	GRUPA ISPITANIKA					
	Hemodijaliza		Transplantacija		Ukupno	
	f	%	f	%	f	%
Referentne	33	64,71	31	62,00	64	63,37
Povišene	18	35,29	19	38,00	37	36,63
Ukupno	51	100,00	50	100,00	101	100,00
$\chi^2=0,08$: df=1; P=0,778						

Slijedom rezultata vezanih za nivo LP(a) prikazanim u gornjoj tabeli, može se vidjeti da su u okviru obje grupe pacijenata najzastupljeniji pacijenti sa referentnim vrijednostima LP(a).tj među dijaliznim je to 33 pacijent i čini 64,71%, a povišen nivo imaju 18 pacijenata, tj 35,29%. Među transplantiranim 62% su imali normalne vrijednosti, tj. 31 pacijent, a povišene 19, tj. 38% pacijenata.

Ne postoji statistički značajna razlika u relativnoj zastupljenosti pacijenata prema vrijednostima LP(a) između grupa pacijenata pokazuju i rezultati hi-kvadrat testa i njemu pripadajuće $P > 0,05$.

Kada je u pitanju klinička i subklinička hipotireoza, važno je istaći da je klinička hipertireoza zabilježena samo kod jednog (1), dok je subklinička hipotireoza zabilježena kod šest (6) ispitivanih pacijenata.

8.5 Utvrđivanje uticaja netradicionalnih kardiovaskularnih faktora na preživljavanje grafta

U cilju utvrđivanja uticaja netradicionalnih kardiovaskularnih faktora, kao prediktora, na preživljavanje grafta u pacijenata kod kojih je izvršena transplantacija bubrega u narednim tabelama su prikazani rezultati Cox regresione analize preživljavanja. U sljedećoj tabeli su prikazane kodirane vrijednosti modaliteta kod netradicionalnih kardiovaskularnih faktora.

Tabela 22: Kodirane vrijednosti varijabli uključenih u regresijski model 2

		Broj ispitanika (N)	(1)	(2)	(3)
GFR	1,00=Normalna	8	1	0	0
	2,00=Blaga	19	0	1	0
	3,00=Umjerena	13	0	0	1
	4,00=Teška	5	0	0	0
Trajanje hemodijalize	1,00=Do 2 godine	18	1		
	2,00=Više od 2 godine	27	0		
Hemoglobin	1,00=Normalne	23	1	0	
	2,00=Snižene	16	0	1	
	3,00=Povišene	6	0	0	
Parathormon	1,00=Normalne	7	1		
	2,00=Povišene	38	0		
Kalcij	1,00=Referentne	27	1	0	
	2,00=Snižene	1	0	1	
	3,00=Povišene	17	0	0	
Fosfati	1,00=Referentne	21	1		
	2,00=Snižene	24	0		
Ukupni proteini	1,00=Referentne	40	1		
	2,00=Snižene	5	0		
Acidum	1,00=Referentne	38	1		
Uricum	3,00=Povišene	7	0		

Nakon prikaza načina kodiranja varijabli, netradicionalnih kardiovaskularnih faktora, uključenih u model Coxove regresije u sljedećoj tabeli su prikazani izračunati parametri Coxovog regresijskog modela (model 1) u kome su nezavisne varijable (prediktori)

netradicionalni kardiovaskularni faktori: GFR, trajanje hemodijalize, hemoglobin, parathormone, kalcij, fosfati, ukupni proteini acidum uricum.

Tabela 23: Parametri Coxovog regresijskog modela 2

	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)
GFR			1,33	3	0,721	
GFR(1)	-0,37	0,97	0,15	1	0,699	0,69
GFR(2)	-0,03	0,95	0,00	1	0,974	0,97
GFR(3)	0,64	0,97	0,43	1	0,513	1,89
Trajanje hemodijalize	2,44	1,26	3,73	1	0,054	11,50
Hemoglobin			0,69	2	0,707	
Hemoglobin(1)	-0,49	0,84	0,34	1	0,558	0,61
Hemoglobin(2)	0,40	0,92	0,19	1	0,664	1,49
Parathormon	-0,38	1,03	0,14	1	0,712	0,68
Kalcij			1,26	2	0,532	
Kalcij(1)	-10,10	939,00	0,00	1	0,991	0,00
Kalcij(2)	-1,20	1,07	1,26	1	0,261	0,30
Fosfat	0,94	1,00	0,90	1	0,343	2,57
Ukupni proteini	-0,16	1,11	0,02	1	0,887	0,85
Acidum Uricum	0,46	0,92	0,26	1	0,613	1,59

Cox regresionom analizom su dobijeni nezavisni prediktori kumulativnog preživljavanja grafta kod pacijenta u kojih je izvršena transplantacija bubrega.

Prema empirijskom nivou značajnosti (P-vrijednost) može se vidjeti da su se od netradicionalnih kardiovaskularnih rizika kao prediktora jedini **dužina liječenja hemodijalizom** pokazala kao značajan prediktor smanjenom preživljavanju (smrti) grafta, ali na nivo značajnosti 0,05 (10%).

Kod dužine liječenja hemodijalizom za osnovnu kategoriju uzeto je liječenje ispod 2 godina. Pacijenti kod kojih je izvršena transplantacija bubrega imaju pozitivan koeficijent (2,44) uz varijablu dužina liječenja hemodijalizom u regresijskom modelu. To znači da graft, kod pacijenata koji su liječeni hemodijalizom preko 2 godine ima 11,50 puta kraće preživljavanje u odnosu na pacijente u okviru pomenute grupe koji su liječeni hemodijalizom do 2 godine.

Kako se od netradicionalnih kardiovaskularnih faktora dužina liječenja hemodijalizom pokazala statistički značajnim, u nastavku su prikazani rezultati Kaplan-Maierove analize preživljavanja grafta u zavisnosti od navedenog faktora.

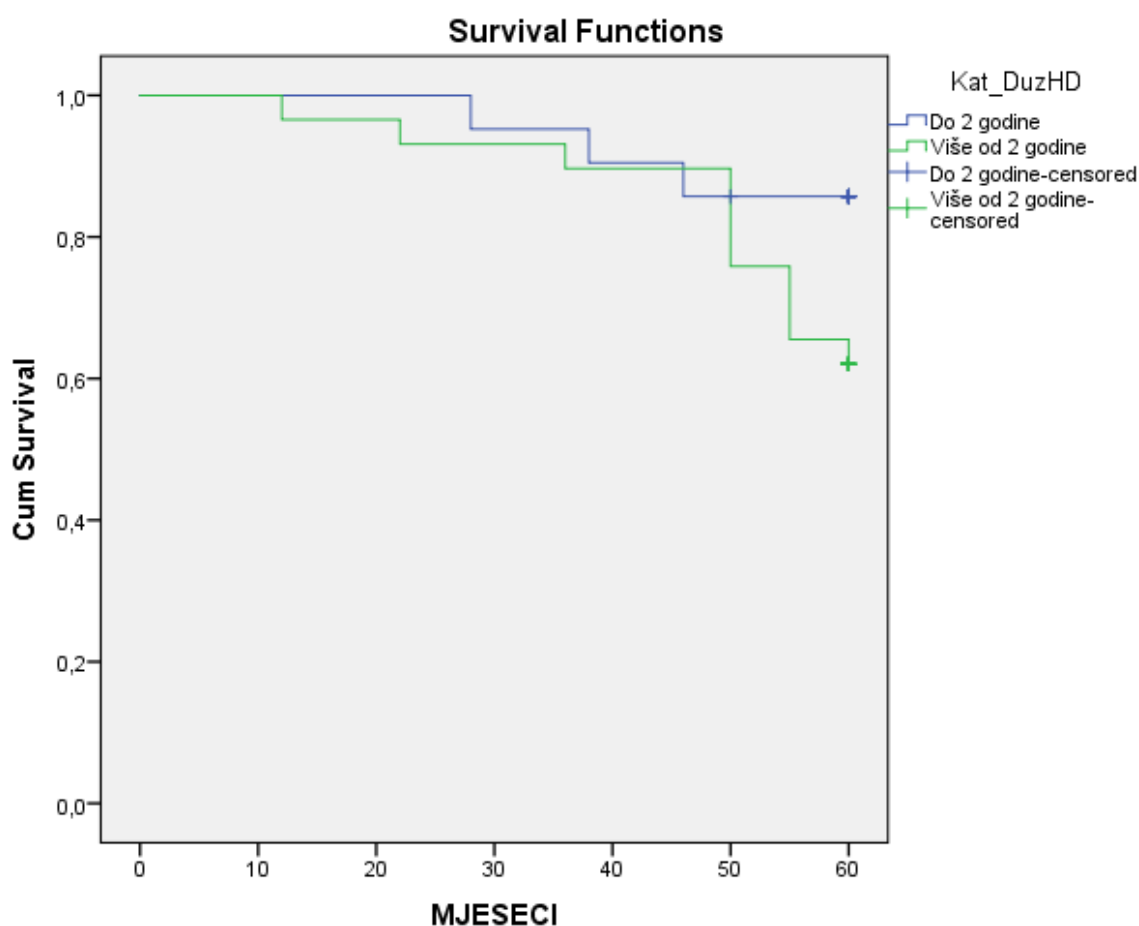
Cox regresionom analizom su dobijeni nezavisni prediktori kumulativnog preživljavanja grafta kod pacijenta u kojih je izvršena transplantacija bubrega.

Prema empirijskom nivou značajnosti (P-vrijednost) može se vidjeti da se od netradicionalnih kardiovaskularnih faktora dužina liječenja hemodijalizom pokazala statistički značajnim, od netradicionalnih kardiovaskularnih rizika kao prediktora dužina liječenja hemodijalizom pokazala kao značajan prediktor za preživljavanje grafta, ali na nivo značajnosti 0,05 (10%).

Kod dužine liječenja hemodijalizom za osnovnu kategoriju uzeto je liječenje ispod 2 godina.

Takođe, kod pacijenta kod kojih je izvršena transplantacija i snižene vrijednosti fosfora imaju znatno puta kraće preživljavanje grafta u odnosu na pacijente sa referentnim vrijednostima fosfora.

Kako se od netradicionalnih kardiovaskularnih faktora dužina liječenja hemodijalizom pokazala statistički značajnim, u nastavku su prikazani rezultati Kaplan-Maierove analize preživljavanja grafta u zavisnosti od navedenog faktora.



Slika 21: Prikaz Kaplan-Maierove krive preživljavanja grafta u zavisnosti od dužine liječenja na hemodijalizi

Sa predhodnog grafikona je vidljivo da graft kod pacijenata koji su liječeni na hemodijalizi do 2. godine imaju veću vjerovatnoću preživljavanja u odnosu na graft kod pacijenata koji su liječeni na hemodijalizi preko 2 godine. Pregledom tablice preživljavanja (Prilog 2) vidljivo je da je vjerovatnoću petogodišnje (60 mjesečnog) preživljavanja grafta kod pacijenata koji su liječeni na hemodijalizi do 2 godine 85,7%, dok je vjerovatnoću petogodišnje (60 mjesečnog) preživljavanja grafta kod pacijenata koji su liječeni na hemodijalizi preko 2 godine 62,10%.

8.6 Ispitivanje uticaja transplantacije bubrega na ukupni kardiovaskularni rizik

U cilju utvrđivanja **uticaja** transplantacije bubrega na ukupni kardiovaskularni rizik u sljedećoj tabeli su prikazani podaci o broju kardiovaskularnih rizičnih ishoda kod obje grupe ispitanika.

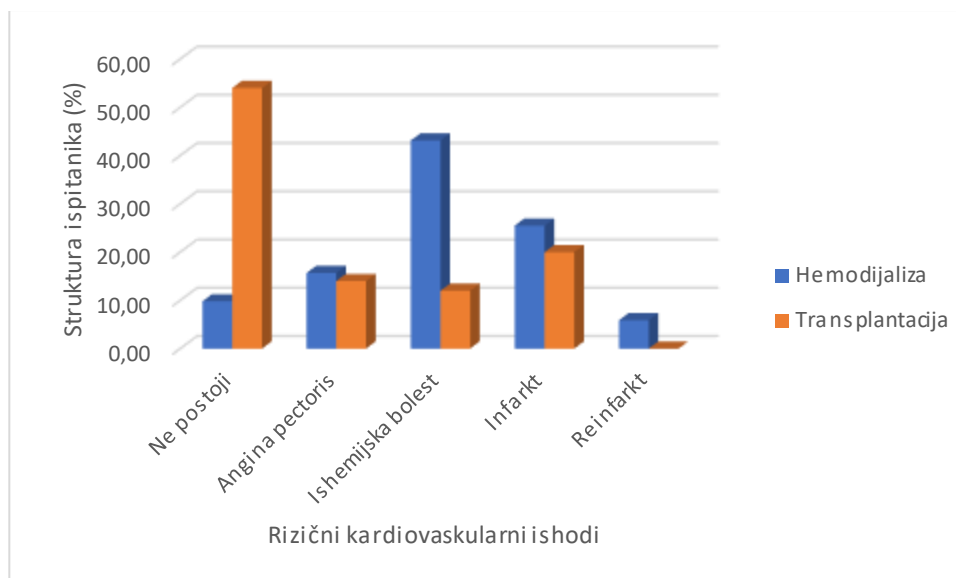
Tabela 24. Podaci o broju kardiovaskularnih rizičnih ishoda kod obje grupe ispitanika.

Kardiovaskularni rizični ishod	GRUPA ISPITANIKA					
	Hemodijaliza		Transplantacija		Ukupno	
	f	%	f	%	f	%
Ne postoji	5	9,80	27	54,00	32	31,68
Angina pectoris	8	15,69	7	14,00	15	14,85
Ishemijska bolest	22	43,14	6	12,00	28	27,72
Infarkt	13	25,49	10	20,00	23	22,77
Reinfarkt	3	5,88	0	0,00	3	2,97
Ukupno	51	100,00	50	100,00	101	100,00
$\chi^2=27,72$; df=4; P=0,000						

Pema dobijenim rezultatim vidimo da je daleko veći procenta ispitanika kod kojih ne postoji kardiovaskularni rizični ishod u grupi pacijenata sa transplantacijom. Nasuprot tome vidljivo je da je veći procenat ispitanika sa ishemijskom bolešću, infarktom i reinfartom kod dijaliznih pacijenata.

Na osnovu vrijednosti hi kvadrat testa i njemu pripadajuće P-vrijednosti ($p < 0,05$) zaključujemo da postoji statistički značajna razlika u procentualnoj zastupljenosti pojedinih kardiovaskularnih ishoda između dvije grupe pacijenata.

Grafički prikazano ima sljedeći izgled:



Slika 22: Procentualna zastupljenost pojedinih kardiovaskularnih ishoda između dvije grupe pacijenata.

Za ispitivanje uticaja prediktora: načina liječenja (hemodijaliza i transplantacija) na nepovoljan ukupan kardiovaskularni ishod, rezultati logičke regresijske analize prezentirani su u narednim tabelama. Način kodiranja zavisne (kriterijske) varijable prikazan je u sledećoj tabeli, gdje se radi o dihotomnoj varijabli, kodiranoj u dvije vrijednosti.

Tabela 25. Kodiranje zavisne varijable: *Nepovoljan kardiovaskularni ishod (rizični ishod)*

Naziv ishoda	Kod
<i>Ne</i>	<i>0</i>
<i>Da</i>	<i>1</i>

Model se pokazao statistički značajnim ($\chi^2 = 24,42$; $P < 0,001$) i objašnjava između 21,50 % i 30,01% varijanse za pojavu nepovoljnog kardiovaskularnog ishoda.

Tabela 26. Rezultati logističke regresije sa ocjenjenim parametrima, dati su u narednoj tabeli.

Variable	B	S.E	Wald	df	Signifika- ntnost	Exp (B)
Grupa (1)*	2,38	0,55	18,73	1	0,000	10,80
Konstanta	-0,160	0,28	0,32	1	0,572	0,852
χ^2 za model	24,42					
df (stepenislobode) za model	1					
Signifikantnost za model	0,000					
Cox & Snell R^2	0,215					
Nagelkerke R^2	0,301					

*Referentna grupa je grupa pacijenata kod kojih je urađena transplantacija, Grupa (1) su pacijenti na hemodijalizi

Model za predikciju nepovoljnog kardiovaskularnog rizika se pokazao statistički značajnim. Kod načina liječenja (hemodijaliza i transplantacija) rezultati logističke regresije pokazuju da pacijenti na hemodijalizi imaju 10 puta veće šanse za nastanak nepovoljnog, rizičnog kardiovaskularnog ishoda u odnosu na pacijente kod kojih je urađena transplantacija. Slijedom navedenog može se zaključiti da transplantacija povoljno utiče na ukupni kardiovaskularni rizik.

9.0 DISKUSIJA

Uspješna transplantacija bubrega je metoda izbora u liječenju bolesnika koji se nalaze u krajnjem stadiju hronične bubrežne bolesti.

Mada hemodijaliza spašava i značajno poboljšava život bolesnika sa terminalnim bubrežnim oboljenjem ona dovodi do pojave novih ili pogoršavanja drugih, uz uremiju, vezanih bolesti. Posebno veliki medicinski problem predstavljaju kardiovaskularna oboljenja, a koja mogu biti pogoršana i raznim drugim faktorima, te zahtijevaju stalan i pažljiv terapijski menadžment.

Uzročni riziko faktori su pušenje cigareta, povišen krvni pritisak, povišen ukupni kolesterol ili povišen LDL- kolesterol, snižen HDL-kolesterol, dijabetes melitus, godine starosti, povišeni trigliceridi, LDL-kolesterol, LP(a), fibrinogen, C-reaktivni protein. Predisponirajući riziko faktori su pojačana tjelesna masa, gojaznost, smanjena fizička aktivnost, muški pol, pozitivna istorija KVB, socioekonomski faktor, inzulinska rezistencija, mentalna depresija i hipertrofija lijeve komore.

Liječenje krajnjeg stepena hronične bubrežne (KSBB) bolesti je veći ekonomski teret od blagovremenog otkrivanja i liječenja početnog stadija HBB. Ukoliko ipak dođe do potrebe za zamjenskim liječenjem KSBB, dijaliza bi trebalo da bude privremeni metod liječenja do što ranije transplantacije.

Transplantacija bubrega je metoda izbora liječenja tih bolesnika. Pokazalo se da bolesnici koji su podvrgnuti ovoj metodi liječenja imaju dugoročno bolje preživljenje u odnosu na bolesnike koji su liječeni dijalizom.

Transplantacija bubrega je zahvaljujući razvoju imunologije, imunosupresivne terapije, hirurške tehnike i metoda prezervacije postala rutinska metoda liječenja bolesnika sa terminalnom bubrežnom insuficijencijom bubrega. Istovremeno, to je najjeftinija metoda za liječenje ovih bolesnika koja im omogućava najbolji stepen rehabilitacije.

U današnje vrijeme najčešće postavljano pitanje u transplantaciji je kako postići dugoročno preživljavanje grafta, te kako smanjiti učestalost kardiovaskularnih bolesti (KVB) s obzirom da su one glavni uzrok povećane smrtnosti u tih bolesnika, a samim time i smrti grafta. U bolesnika koji se liječe postupcima dijalize KVB su najčešći uzrok smrti.

U Sjedinjenim Američkim Državama 37% bolesnika kojima je transplantiran bubreg, umrlo je od posljedica kardiovaskularnih bolesti. Pojava tradicionalnih faktora rizika za razvoj

neželjenih kardiovaskularnih događaja kao što su arterijska hipertenzija, šećerna bolest i poremećaj metabolizma masnoća češća je u primaoca bubrežnog transplantata, najprije kao posljedica primjene imunosupresivne terapije (110-111).

Šećerna bolest je danas najčešći etiološki faktor razvoja završnog stadija bubrežne bolesti, kako u zapadnim zemljama, tako i kod nas (78, 60).

Sama HBB je udružena sa povećanim rizikom od kardiovaskularnih bolesti djelujući svojim specifičnim uremijskim faktorima rizika (anemija, hiperfosfatemija, sekundarni hiperparatireoidizam, endotelna disfunkcija). Ishemijska bolest srca (IBS) čini otprilike jednu trećinu do polovinu ukupnih slučajeva KVB. Životni rizik od IBS ilustriran je u Framingham Heart studiji od 7733 učesnika, dobi od 40 do 94 godine, u kojoj su ispitanici u početku bili bez IBS-a. Rizik u dobi od 40 godina bio je 49% kod muškaraca i 32% kod žena. Čak i oni koji su bili bez IBS-a u dobi od 70 godina imali su uobičajeni životni rizik za razvoj IBS-a (35% kod muškaraca i 24% kod žena). Slična otkrića su zabilježena u meta-analizi od 18 skupina koje uključuju više od 250.000 muškaraca i žena (2).

U razvijenim zemljama najčešće bolesti koje dovode do hronične bubrežne insuficijencije su dijabetička nefropatija, hipertenzivna nefropatija, te glomerulske bolesti, a u nerazvijenim zemljama hronični pijelonefritis, nefrokalkuloza, parazitarne bolesti i tuberkuloza.

U literaturi je opisano više od 40 faktora rizika koji su odgovorni za nastanak ateroskleroze. Američka asocijacija za srce (AHA) je predložila podjelu i stratifikaciju riziko faktora i definisala globalni rizik kod pacijenata koji imaju asimptomatsku aterosklerozu (107,114).

Bolesnici sa hroničnom bubrežnom bolesti više vjerovatno da će imati metabolički sindrom, što svakako pridonosi povećanju kardiovaskularnog rizika. Ovaj sindrom se definiše kao kombinacija inzulinske rezistencije, dislipidemije, glukoznih abnormalnosti, abdominalne gojaznosti i hipertenzije (75).

Kvaliteta presađenog bubrežnog grafta značajno korelira sa kardiovaskularnim rizikom. Pacijenti s niskim GFR ($<44.8 \text{ ml/min/1.73 m}^2$) godinu dana nakon transplantacije pokazuju značajno povećan rizik srčanih oboljenja. Dok su hipertenzija, hiperholesterolemija, dijabetes melitus, gojaznost i pušenje smatrani vodećim faktorima rizicima za nastanak ateroskleroze i koronarne srčane bolesti, epidemiološki podaci dobiveni tokom posljednjih 30 godina pokazuju da se povećao broj novih bioloških markera povezanih sa povećanim rizikom za nastanak kardiovaskularnih bolesti (25-29).

Obzirom da hronične komplikacije dijalizne terapije predstavljaju veliki teret za pacijenta i zdravstveni sistem, konstantno su predmet novih ispitivanja, koja bi mogla dovesti do identifikacije novih etioloških faktora u njihovom nastanku, a moguće i u njihovoj prevenciji ili ublažavanju.

Drugim riječima, cilj ovog istraživanja je identificiranje dodatnih faktora KV rizika na koje bi se moglo uticati, te ispitivanje i drugih mehanizma u patogenezi komplikacija KVB.

Naša studija imala je za cilj da izvrši procjenu kardiovaskularnog rizika kod pacijenata koji se liječe nekom dijaliznom metodom i kod transplantiranih pacijenata, te utvrdi ukupni kardiovaskularni rizik pacijenata na dijalizi i transplantiranih pacijenata, te procijeni uticaj dužine liječenja dijalizom na broj netradicionalnih kardiovaskularnih faktora nakon transplantacije bubrega, uz određivanje uticaja zbirnog kardiovaskularnog rizika nakon transplantacije na petogodišnje preživljavanje grafta.

Sa ciljem da testiramo projektne radne hipoteze proveli smo retrospektivno-prospektivnu studiju u koju su uključeni pacijenti u završnoj fazi bubrežne bolesti, na hemodijaliznom tretmanu, i pacijenti kojima je urađena transplantacija bubrega.

U studiju je uključen 101 pacijent praćen u Klinici za Interne bolesti JZU UKC Tuzla, Odjeljenje za nefrologiju, dijalizu i transplantaciju, od kojih su 51 liječeni na hroničnoj hemodijalizi, a ispitivana grupa sačinjavala je 50 pacijenata kojima je urađena transplantacija bubrega.

Iz obje grupe su bili isključeni pacijenti: s jetrenom insuficijencijom, kritično bolesni pacijenti, pacijenti u terminalnoj fazi druge hronične bolesti, pacijenti sa pridruženom akutnom inflamatornom bolesti, te pacijenti koji su na tretmanu lijekovima koji interferiraju sa paratiroidnom funkcijom osim lijekova kojima se sekundarni hiperparatiroidizam liječi.

Pacijente ispitivane i kontrolne skupine smo podijelili u dvije podskupine prema dužini pretransplantacionog liječenja hemodijalizom.

U prvoj podgrupi su pacijenti koji su svoju bubrežnu bolest liječili nekom dijaliznom metodom manje do dvije godine i drugu podgrupu, koji su bubrežnu bolest liječili duže od dvije godine.

U našem istraživanju evaluirali smo pacijente koji se liječe dijalizom i kojima je izvršena transplantacija bubrega, te razlike u hroničnim kardiovaskularnim komplikacijama koje se u se razvile i one koje još nisu ispoljene.

Glavni cilj naše studije je bio da procijenimo kardiovaskularni rizik dijaliznih i transplantiranih pacijenata, te da utvrdimo nivo kardiovaskularnog rizika kod obje grupe s ciljem da i pored imunosupresivne terapije, benefiti koje donosi transplantacija na svim drugim poljima, budu takođe prisutni i po pitanju kardiovaskularnih rizika, te smanjenog prisustva hroničnih kardiovaskularnih komplikacija, a sve u povezanosti s vremenom provedenim na dijalizi do dvije godine, i preko dvije godine pretransplantaciono.

Uporedili smo tradicionalne i netradicionalne faktore kardiovaskularnog rizika, između dvije grupe pacijenata, i to u pacijenata na hemodijalizi i pacijentata kojima je izvršena transplantacija bubrega.

U nastavku istraživanju upoređivali smo tradicionalne faktore kardiovaskularnog rizika sa netradicionalnim, te parametrima metaboličkog sindroma, kao što su dijabetes, dislipidemija, inflamacija i hipertenzija, stepen bubrežne insuficijencije i netradicionalne faktore, te korelirali sa ostalim kardiovaskularnim faktorima, kao što su jačina glomerularne filtracije, homocistein, te parathormon.

Od ukupnog broja ispitanika u uzorku pacijenata koji se liječe hemodijalizom zastupljeniji su pacijenti ženskog pola (54,90%), dok u grupi pacijenata kod kojih je izvršena transplantacija bubrega zastupljeniji su pacijenti muškog spola (70%). Prema našim rezultatima značajna razlika u zastupljenosti pacijenata u obje ispitivane grupe u odnosu na spol. U skladu sa definicijom tradicionalnih kardiovaskularnih rizika i Framingham risk score-u u koje spada i muški pol kao KV rizik, odgovara rezultatima dobijenim u našoj studiji, gdje su zastupljeniji ispitanici muškog pola.

Pregledom rezultata može se vidjeti da su u okviru uzorka pacijenata koji se liječe hemodijalizom najzastupljeniji pacijenti sa nedefinisanim bubrežnom bolešću (33,33%), zatim pacijenti sa dijabetes melitusom (31,37%), dok u grupi pacijenata kod kojih je izvršena transplantacija najzastupljeniji su pacijenti sa nedefinisanim bubrežnom bolešću (38%), zatim pacijenti sa glomerulonefritisom (32%), tako da postoji statistička razlika u relativnoj zastupljenosti pojedinih tipova osnovne bolesti između dvije grupe pacijenata.

Rezultati našeg istraživanja vezano za učestalost bubrežnih oboljenja kod transplantiranih pacijenata nisu u potpunosti korespondentni sa rezultatima navedenoga autora (P. Messa i sar. 1998), što možemo objasniti da se u našem centru ranijih godina nisu radile biosije svim pacijentima sa HBB, te je zbog toga nešto veća učestalost nedefinisanе osnovne bubrežne

bolesti, kao i zbog značajnog broja, pacijenata iz manjih dijaliznih centara transplantiranih u našoj ustanovi koji prethodno nisu imali patohistološku potvrdu osnovne bolesti.

9.1. Tradicionalni KV rizici

Shodno rezultatima u našem istraživanju može se vidjeti da su u okviru uzorka pacijenata koji se liječe hemodijalizom najzastupljeniji pacijenti sa normalnim krvnim pritiskom (43,14%), zatim pacijenti sa hipertenzijom (41,18%), dok u grupi pacijenata kod kojih je izvršena transplantacija takođe su najzastupljeniji normotenzivni pacijenti (56%), a zatim pacijenti sa hipertenzijom (34%), što i dalje ide u prilog pacijentima sa transplantiranim bubregom kao povoljnijim oblikom zamjenske bubrežne terapije. U bolesnika koji se liječe hemodijalizom hipertenzija nastaje zbog preopterećenja volumenom i povećanja krutosti arterija.

Svako povećanje srednjeg arterijskog krvnog pritiska za 10 mmHg nezavisno je udruženo sa progresivnim povećanjem koncentrične hipertrofije lijevog ventrikula, razvojem de novo srčane slabosti i de novo ishemijske bolesti srca (52,78,67).

Kod načina liječenja (hemodijaliza i transplantacija) rezultati logističke regresije pokazuju da pacijenti na hemodijalizi imaju 10 puta veće šanse za nastanak nepovoljnog, rizičnog kardiovaskularnog ishoda u odnosu na pacijente kod kojih je urađena transplantacija. Slijedom rezultata našeg istraživanja može se zaključiti da transplantacija povoljno utiče na ukupni kardiovaskularni rizik, čime je dokazana prva hipoteza.

Dislipidemija je česta komplikacija prije i poslije transplantacije bubrega, čak i kada je funkcija grafta normalna ili blizu normalne. Povećanje ukupnog nivoa holesterola i LDL najčešća je abnormalnost, a obično se primećuju i povišeni nivoi hipertriglicerida što je u saglasnosti sa našom studijom. Istraživanje Locatelli i sar. dokazuje da pacijenti na hemodijalizi imaju specifičan obrazac poremećaja lipida u krvi- uremijska ili renalna dislipidemija. Glavne osobine uremijske dislipidemije su: povišeni trigliceridi plazme, normalan ukupni holesterol i LDL-olesterol, smanjen HDL holesterol u plazmi, nakupljanje lipoproteina koji sadržavaju apo-b i bogati su sa trigliceridima (tzv. LpBc), a to su VLDL, i LDL, zajedno sa svojim ostatnim česticama, LDL-olesterol najčešće nije povišen, ali pokazuje promjene u veličini i sastavu 505 pacijenata liječenih dijalizom ima povišene vrijednosti LDL-holesterola i povišene vrijednosti triglicerida, što nije u saglasnosti sa našom studijom. (52-55).

Brojne epidemiološke studije o bolesnicima sa transplantiranim bubregom pokazale su korelaciju između povišenog ukupnog holesterola, triglicerida, LDL i incidencije kardiovaskularnih bolesti, kao što je i nizak nivo HDL povezan sa povećanjem kardiovaskularnog rizika.(134) Pored toga, opisana je i korelacija između hiperlipidemije i hronične graft nefropatije, i pokazano je da hiperlipidemija može da utiče na progresiju hronične nefropatije grafta, što je u korelaciji sa našom studijom.

Massy i saradnici su dokazali da povišena koncentracija triglicerida u serumu je nezavisan faktor rizika za gubitak grafta. Hiperlipidemija nakon transplantacije bubrega je mješovite etiologije, te mehanizam hiperlipidemije nakon transplantacije bubrega značajno se razlikuje u najmanje dva aspekta. Ako funkcija transplantiranog bubrega je dobra, dobra metabolička kontrola ima blagotvoran učinak. Štetni učinak postiže se dugotrajnim korištenjem imunosupresivne terapije (CNI, prodrizon), te prethodna hiperlipidemija povezana s genetskom predispozicijom, smanjena funkcija bubrega nakon transplantacije, ponavljanje epizoda odbacivanja, uz korištenje visokih doza kortikosteroida, proteinurija, sekundarni dijabetes mellitus, dob, spol i gojaznost.

Primaoci sa hiperholesterolemijom koji su bili stariji, imali kraći posttransplantacioni period, niži endogeni klirens kreatinina, veću proteinuriju, imali su i više vrijednosti homocisteina u serumu. Prema studiji Ok E i saradnika, transplantirani pacijenti sa hiperholesterolemijom su imali signifikantno veće vrijednosti triglicerida u serumu, lošiju funkciju grafta, te tendencu višeg LDL holesterola u serumu (284-288).

Zbog visoke učestalosti pojava aterosklerotskih bolesti u populaciji sa transplantiranim bubregom, nekoliko nacionalnih grupa predlaženoje da se pacijenti s transplantiranim bubregom smatraju najvišom rizičnom grupom za KB u pogledu upravljanja faktorima rizika. Transplantaciju bubrega stoga treba smatrati ekvivalentnim rizikom za koronarnu bolest srca. Prevalencija i sposobnost modifikacije dislipidemije stoga čine liječenje hiperlipidemije potencijalno važnom intervencijom za poboljšanje ishoda nakon transplantacije bubrega.

Prema Kasiske B i saradnicima, dislipidemija kod pacijenata sa transplantiranim bubregom je definisana povišenim ukupnim holesterolom u plazmi, povišenim lipoproteinom niske gustine (LDL), povišenim trigliceridima i/ili lipoproteinom niske gustine (HDL), svim faktorima koji mogu doprineti razvoju ateroskleroze.

Višestruka istraživanja koja koriste ove dvije komparativne grupe su otkrila da je preživljavanje pacijenata očigledno bolje kod transplantacije bubrega nego kod dijalize.

U jednoj od najvećih, najsveobuhvatnijih studija do sada, analiza preživljavanja korišćenjem podataka iz sistema bubrežnih podataka Sjedinjenih Država (USRDS) izvršena je na skoro 230.000 pacijenata na dijalizi. Od 46.000 smeštenih na listi čekanja za transplantaciju, 23.000 je kasnije prošlo prvu kadaversku transplantaciju.

Prijavljeni su sledeći rezultati (151, 153-159):

- Godišnja stopa smrtnosti bila je znatno niža kod pacijenata sa transplantacijom u poređenju sa pacijentima koji su bili na čekanju (3,8 u odnosu na 6,3/100 pacijenata u godinu dana).

- Nakon prve dvije nedjelje posttransplantacije, rizik od smrti bio je manji među primaocima transplantata u poređenju sa pacijentima koji su na listi čekanja. Kao primjer, rizik smrtnosti tri do četiri godine bio je skoro 70% manji među primaocima transplantata. Zbog početnog većeg rizika sa operacijom transplantacije, vjerovatnoća preživljavanja postala je jednaka samo u dve grupe pacijenata 244 dan posttransplantacije.

- Poboljšano preživljavanje sa transplantacijom bilo je primećeno kod dijabetičara, afričkih Amerikanaca i svih starosnih grupa, uključujući i one starosti od 60 do 74 godine.

Slične koristi preživljavanja povezanih sa transplantacijom primijećene su u drugoj studiji o više od 100.000 pacijenata u Sjedinjenim Državama koje su na listi čekanja za transplantaciju između 1988. i 1996. godine, od kojih je skoro 74.000 napokon primilo bubrežni graft. Iako je relativni rizik za smrt smanjen tokom vremena u obje grupe, godišnja stopa smrtnosti ostala je znatno niža kod primaoca transplantata. Pored toga, izvještaj iste grupe koristeći strategiju analize preživljavanja komparirajući dvije grupe, od onih sa krajnjim stadijem bubrežne bolesti (KSBB) duže od dvije godine u odnosu na grupu sa KSBB manje od šest meseci, te su dokazane prednosti u preživljavanju kod grupe sa kraćim vremenom na listi čekanja za transplantaciju, odnosno sa manjim vremenom na hemodijalizi. (151,153,154,155,156,157)

Inicijalne hipoteze u našem istraživanju glase da transplantacija bubrega povoljno utiče na ukupni kardiovaskularni rizik u odnosu na pacijente na dijalizi, i da dužina liječenja dijalizom utiče na broj netradicionalnih kardiovaskularnih rizika. Od netradicionalnih kardiovaskularnih faktora rizika dužina liječenja hemodijalizom i hiperfosfatemia su se jedini pokazali statistički značajnim.

Kod dužine liječenja hemodijalizom za osnovnu kategoriju uzeto je liječenje ispod 2 godina i duže od 2 godine. Pacijenti kod kojih je izvršena transplantacija bubrega imaju pozitivan koeficijent (2,44) uz varijablu dužina liječenja hemodijalizom u regresijskom modelu. To znači

da graft, kod pacijenata koji su liječeni hemodijalizom preko 2 godine ima 11,50 puta kraće preživljavanje u odnosu na pacijente u okviru pomenute grupe koji su liječeni hemodijalizom do 2 godine. Takođe, kod pacijenata kod kojih je izvršena transplantacija i snižene vrijednosti fosfora imaju kraće preživljavanje grafta u odnosu na pacijente sa referentnim vrijednostima fosfora, čime smo dokazali drugu hipotezu.

U našem istraživanju koeficijenta korelacije ranga i njihove značajnosti postoji statistički značajna korelacija (povezanost, međuzavisnost) pozitivnog smjera i srednje jačina na nivou značajnosti 5% između nivoa kreatinina i GFR. To znači da što su veće vrijednosti kreatinina kreatinina, niže su vrijednosti GFR. U našem istraživanju postoji pozitivna statistički značajna korelacija (povezanost, međuzavisnost) na nivou značajnosti 10 % između nivoa HCY i PTH. To znači da što su veće vrijednosti HCY odgovaraju višim vrijednostima PTH čime smo dokazali i treću hipotezu.

Poznato je da su bolesnici na hemodijalizi koji imaju niži kolesterol izloženi većem riziku smrtnog ishoda. Uzrok ove paradoksalne povezanosti leži u težini osnovne bolesti, malnutriciji bolesnika, te znakovima sistemske upale. Očito se radi o bolesnicima visokog rizika, pa je smanjena sinteza holesterola jedna od manifestacija osnovne bolesti. No, nažalost, u svim ranijim stadijima HBB aterogeni profil masnoća pridonosi većem kardiovaskularnom riziku. Bolesnici liječeni peritonealnom dijalizom uglavnom imaju viši nivo ukupnog holesterola, i niži nivo LDL (Low density lipoproteins) u odnosu na bolesnike liječene hemodijalizom. Ove abnormalnosti se mogu pojaviti usljed apsorpcije peritonealne glukoze i gubitka proteina u dijalizatu (slično kao u nefrotičkom sindromu).

Obzirom na vrijednosti LDL, može se vidjeti da su u okviru uzorka pacijenata koji se liječe hemodijalizom svi pacijenti sa normalnim vrijednostima LDL (100%), dok u grupi pacijenata kod kojih je izvršena transplantacija najzastupljeniji su pacijenti sa normalnim vrijednostima LDL (74%), dok preostalih 26% (13 pacijenata) pacijenata u okviru ove grupe ima povišene vrijednosti LDL.

-Postoji statistički značajna razlika u relativnoj zastupljenosti pacijenata prema vrijednostima LDL između grupa pacijenata.

Analizom vrijednosti triglicerida može se zaključiti da je u okviru uzorka pacijenata koji se liječe hemodijalizom najzastupljeniji pacijenti sa povišenim vrijednostima triglicerida (72,55%), kao što je slučaj i u grupi pacijenata kod kojih je izvršena transplantacija (72%).

Dakle u obje grupe postoji statistička značajnost za pojavu hipertrigliceridemije, što je u saglasnosti sa studijama koje su proveli Locatelli i saradnici, Kasisske i saradnici, te Ok E i saradnici, te sa ostalim brojnim epidemiološkim studijama.

Obzirom na vrijednosti HDL, vidljivo je da su u okviru uzorka pacijenata koji se liječe hemodijalizom najzastupljeniji pacijenti sa ciljanim vrijednostima HDL (98,04%), dok u grupi pacijenata kod kojih je izvršena transplantacija najzastupljeniji su pacijenti sa ciljanim vrijednostima HDL (56%), dok preostalih 44% pacijenata u okviru ove grupe ima snižene vrijednosti HDL.

Postoji statistički značajna razlika u relativnoj zastupljenosti pacijenata prema vrijednostima HDL između grupa pacijenata. Prema tome, u okviru grupe pacijenata sa transplantiranim bubregom zastupljeniji su pacijenti sa sniženim vrijednostima HDL u odnosu na pacijente koji se liječe hemodijalizom.

U našoj studiji dokazali smo da graft, kod transplantiranih pacijenata koji imaju povišene vrijednosti ukupnog holesterola, ima 3,94 puta kraće preživljavanje u odnosu na pacijente u okviru pomenute grupe kod kojih je ukupan holesterol normalan. Pacijenti kod kojih je izvršena transplantacija bubrega imaju pozitivan koeficijent (3,95) uz varijablu HDL. To znači da graft, kod pacijenata koji imaju snižene vrijednosti HDL, ima 3,95 puta kraće preživljavanje u odnosu na pacijente u okviru pomenute grupe sa ciljanim vrijednostima HDL. U našoj studiji na osnovu dobijenih rezultata može se vidjeti da su se od tradicionalnih kardiovaskularnih rizika kao prediktora ukupni holesterol i HDL pokazali kao značajan prediktor smanjenog preživljavanja grafta, ali na nivo značajnosti 0,1 (10%).

Slijedom rezultata dobijenih u našoj studiji, a vezanih za ukupni holesterol može se vidjeti da su u okviru uzorka pacijenata koji se liječe hemodijalizom najzastupljeniji pacijenti sa normalnim vrijednostima ukupnog holesterola (58,82%), njih 21, dok u grupi pacijenata kod kojih je izvršena transplantacija najzastupljeniji su pacijenti sa povišenim vrijednostima ukupnog holesterola (56%), tj. 28 ispitivanih pacijenata. Kod HDL za osnovnu kategoriju su uzete ciljne vrijednosti HDL.

Pregledom dobijenih rezultata vidljivo je petogodišnje (60 mjesečnog) preživljavanja grafta kod pacijenata sa normalnim vrijednostima ukupnog holesterola 81,6%, dok je vjerovatnoću petogodišnje (60 mjesečnog) preživljavanja grafta kod pacijenata sa povišenim vrijednostima ukupnog holesterola 64,3%, dakle ukupno preživljavanje grafta smanjeno je kod pacijenata koji su pretransplantaciono bili na dijalizi duže od dvije godine.

Graft kod pacijenata koji su liječeni na hemodijalizi do 2. godine imaju nešto veću vjerovatnoću preživljavanja u odnosu na graft kod pacijenata koji su liječeni na hemodijalizi preko 2.godine. Pregledom tablice preživljavanja (Prilog 2) vidljivo je da je vjerovatnoću petogodišnje (60 mjesečnog) preživljavanja grafta kod pacijenata koji su liječeni na hemodijalizi do 2.godine 85,7%, dok je vjerovatnoću petogodišnje (60 mjesečnog) preživljavanja grafta kod pacijenata koji su liječeni na hemodijalizi preko 2. godine 62,10%. Ovim dijelom studije smo dokazali četvrtu hipotezu, a to je da se zbirni kardiovaskularni rizik održava nakon transplantacije bubrega i utiče na petogodišnje preživljavanje grafta, kao i drugu hipotezu, a to je da dužina liječenja dijalizom utiče na povećan broj netradicionalnih kardiovaskularnih rizika nakon transplantacije bubrega.

Trenutno u najširoj upotrebi je definicija NCEP- ATP III- Nacionalnog edukacijskog programa za kolesterol (od engl The National Cholesterol Education Program, Adult Treatment Panel III) (Grundy i sar., 2005), prema kojoj za postavljanje dijagnoze meta-boličkog sindroma treba zadovoljiti najmanje tri slijedeća kriterija: glukoza ≥ 5.6 mmol/L ili već započet tretman glukozne abnormalnosti; HDL kolesterol < 1.0 mmol/L (za muškarce), < 1.3 mmol/L (za žene) ili već uključenu terapiju za nizak HDL, trigliceride ≥ 1.7 mmol/L ili već uključenu terapiju za snižavanje triglicerida, obim struka ≥ 102 cm (za muškarce) ili ≥ 88 cm (za žene); $\geq 130/85$ mmHg, ili već uključena antihipertenzivna terapija.

Prema rezultatima prikazanim vezanim za BMI kod obje grupe pacijenata može se vidjeti da su kod pacijenata koji se liječe hemodijalizom najzastupljeniji normalno uhranjeni pacijenti (43,14%), tj njih 22, sa prekomjernom tjelesnom težinom njih 18 (35,29%), gojaznih 6 (11,76%) i pothranjenih 5 (9,8%) pacijenata, kao što je slučaj i u grupi pacijenata kod kojih je izvršena transplantacija (58%) je imalo normalni BMI, njih 29, prekomjerna tj. težina bila je kod 13 pacijenata (26%), pothranjenih 5 (10%), te gojaznih 3 (6%).

Dakle, ne postoji statistički značajna razlika u relativnoj zastupljenosti pacijenata sa određenim BMI između dvije grupe pacijenata.

Prema dobijenim rezultatima u našoj studiji rezultatima u vezi obima struka kod obje grupe pacijenata može se vidjeti da su kod pacijenata koji se liječe hemodijalizom najzastupljeniji pacijenti sa aterogenim tj. povećanim vrijednostima obima struka (58,52%), kao što je slučaj i u grupi pacijenata kod kojih je izvršena transplantacija (52%).

Ne postoji statistički značajna razlika u relativnoj zastupljenosti pacijenata sa aterogenim, povećanim vrijednostima obima struka između dvije grupe pacijenata. U okviru obje grupe pacijenata dominiraju pacijenti sa aterogenim vrijednostima obima struka.

Prema studiji Dikov i saradnika (2002), za razliku od opšte populacije, gdje gojaznost povećava rizik za nastanak kardiovaskularnih oboljenja, studija na gojaznim bolesnicima na hemodijalizi pokazala je da u tih bolesnika gojaznost može pozitivno djelovati na ukupno preživljavanje. 91

U NECOSAD (engl. Netherland Co-Operative Study on the Adequacy of Dialysis) studiji iz 2007. godine uspoređeni su bolesnici na hemodijalizi praćeni sedam godina s ispitanicima kohorte iz opšte populacije sa sličnom životnom dobi i vremenom praćenja. Ta studija je utvrdila da visok indeks tjelesne mase nije povezan s rizikom ni jednog od uzroka smrtnosti u pacijenata na hemodijalizi (335).

Gojaznost nakon transplantacije je zajednička, a može biti povezana s poboljšanim apetitom i zbog relativno visokih doza steroida u peri-transplantacijskom razdoblju, ali je takođe povezan s tjelesnom neaktivnošću. Gojaznosti kod primaoca transplantata je često povezana s metaboličkim sindromom. Gojaznost je često povezana sa poremećajima lipoproteina, inzulinsko rezistencijom i koronarnom srčanom bolesti. Ovim se može objasniti visoka stopa mortaliteta bolesnika poslije transplantacije bubrega sa prekomjernom tjelesnom težinom (30). Modlin i saradnici su dokazali da je petogodišnje preživljavanje grafta za 20% niže u gojaznih nego u normalno uhranjenih bolesnika. Pretilost povećava rizik od kardiovaskularnih bolesti u opštoj populaciji. Među presađenim bubregom, prisutnost pretilosti, osobito u saradnji s metaboličkim sindromom, i čini se da je povezan s povećanim brojem negativnih kardiovaskularnih događaja. Visoki BMI je takođe povezan s povećanim rizikom od iznenadne srčane smrti nakon transplantacije bubrega.

Gojaznost povećava rizik od zatajenja srca i atrijske fibrilacije (31).

Za razliku od opšte populacije i populacije sa transplantiranim bubregom, gdje gojaznost povećava rizik za nastanak kardiovaskularnih oboljenja, studija na gojaznim bolesnicima na hemodijalizi pokazala je da u tih bolesnika gojaznost može pozitivno djelovati na ukupno preživljavanje.

Rizici kardiovaskularnih bolesti povećavaju se s povećanjem tjelesne težine jer povećavaju krvni tlak, serumski lipidi i intolerancija glukoze. Osobito štetan faktor je središnja gojaznost karakterizirana povećanjem intraabdominalnog masnog tkiva. Središnja

pretilost (struk > 88 cm za žene i > 102 cm za muškarce) je faktor rizika za smanjenje allografta bolesnika s transplantiranim bubrezima. Pretilost potiče razvoj inzulina otpornost, dijabetes melitus, ishemijska bolest srca i smanjuje preživljavanje allografta (67).

Kohortna studija koju je proveo Adabag od 14.941 muškaraca i žena, u dobi od 45 do 64 godine, pokazala je da je gojaznost bila je povezana s povećanim rizikom od iznenadne srčane smrti (104).

Prema istraživanju koje je Chan, gojaznost je faktor rizika za razvoj kardiovaskularnih bolesti nakon transplantacije bubrega (51).

Iako je uloga gojaznosti u predtransplantacijskom razdoblju neizvjesna, nakon transplantacije bubrega, gojaznost povećava rizik od neuspjeha transplantata i smrtnosti. Gubitak težine smanjuje i mijenja druge faktore rizika za razvoj kardiovaskularnih bolesti (65-66,58).

Obzirom na vrijednosti HbA1c, prikazanim u gronjoj tabeli, može se vidjeti da su u okviru oba uzorka pacijenata najzastupljeniji su zdravi pacijenti, odnosno pacijenti sa referentnim vrijednostima.

Ne postoji statistički značajna razlika u relativnoj zastupljenosti pacijenata prema vrijednostima HbA1c između grupa pacijenata.

Analizom ŠUK kod obje grupe pacijenata vidljivo je da su kod pacijenata koji se liječe hemodijalizom najzastupljeniji pacijenti sa ciljanim vrijednostima ŠUK (60,78%), 31 pacijent, povišene 39,22 % tj. 20 pacijenata, kao što je slučaj i u grupi pacijenata kod kojih je izvršena transplantacija (72%); 36 pacijenata, 28% povišenih - 14 pacijenata;

Mala je promjena u brzini metaboličkog učinka inzulina kod bubrežne bolesti sve dok nije došlo do značajnog smanjenja brzine glomerularne filtracije (GFR) [1]. Povećani peritubularni unos inzulina može nadoknaditi smanjenu filtraciju sve dok GFR ne padne na manje od 15 do 20 ml / min [19]. U ovom trenutku dolazi do dramatičnog smanjenja klirensa inzulina, koji je također posredovan istodobnim padom metabolizma jetre. Oštećenje jetre može biti indukovano uremičkim toksinom, jer je u velikoj mjeri obrnuto adekvatnom dijalizom (336-338).

9.2. Netradicionalni KV Rizici

Od netradicionalnih kardiovaskularnih rizika kao prediktora jedini se dužina liječenja hemodijalizom pokazala kao značajan prediktor smanjenom preživljavanju (smrti) grafta. Kod dužine liječenja hemodijalizom za osnovnu kategoriju uzeto je liječenje ispod 2 godine i duže od 2 godine. Pacijenti kod kojih je izvršena transplantacija bubrega imaju pozitivan koeficijent (2,44) uz varijablu dužina liječenja hemodijalizom u regresijskom modelu.

To znači da graft, kod pacijenata koji su liječeni hemodijalizom preko 2 godine ima 11,50 puta kraće preživljavanje u odnosu na pacijente u okviru pomenute grupe koji su liječeni hemodijalizom do 2 godine. Takođe, kod pacijenata kod kojih je izvršena transplantacija i snižene vrijednosti fosfora imaju kraće preživljavanje grafta u odnosu na pacijente sa referentnim vrijednostima fosfora, čime smo dokazali drugu hipotezu.

U našem istraživanju dokazali smo da postoji statistički značajna razlika u relativnoj zastupljenosti pacijenata prema nivou hemoglobina između obje grupe pacijenata. Shodno rezultatima u gornjoj tabeli može se vidjeti da su u okviru uzorka pacijenata koji se liječe hemodijalizom najzastupljeniji pacijenti sa sniženim nivoom hemoglobina (76,47%), dok u grupi pacijenata kod kojih je izvršena transplantacija najzastupljeniji su pacijenti sa normalnim nivoom hemoglobina (56%), njih 28, i sa sniženim nivoom hemoglobina, njih 32% (16 pacijenata) u grupi transplantiranih. Sto je u saglasnosti sa radovima autora Marić i, Namet D i Vrhovec B, te studijom Vanrenterghem Y i saradnika.

Poremećaji u mineralno-koštanom metabolizmu u hroničnoj bubrežnoj bolesti manifestuju se jednim ili s više promjena koje uključuju: poremećaje jednoga ili više laboratorijskih parametara uključujući kalcij, fosfor, paratireoidni hormon (PTH), vitamin D, promjenama u pregradnji kostiju, volumenu i rastu, te patološkim kalcifikacijama (najčešće krvnih žila).

Uspješna transplantacija bubrega dovodi do korekcije abnormalnosti mineralno-koštanog metabolizma koji dovode do nastanka renalne osteodistrofije. To uključuje korekciju uremije, normalizaciju serumskog kalcija i fosfora, te regulaciju sinteze kalcitriola. Međutim, stepen oporavka bubrežne funkcije je često nepotpun, kao i perzistiranje sekundarnog hiperparatireoidizma i nakon transplantacije bubrega. Osim toga, imunosupresivni lijekovi koji se koriste kako bi se spriječilo odbacivanje presađenog bubrega, kao i uporna metabolička acidoza kod bolesnika sa hroničnom graft nefropatijom može uticati na mineralno-koštani metabolizam nakon transplantacije bubrega. Glavni klinički problemi uključuju hiperkalcemiju, hipofosfatemiju, perzistentni sekundarni

hiperparatireoidizam, posttransplantacioni gubitak kosti, frakture, osteonekrozu, te bolove u kostima.

Prema vrijednostima PTH, može se vidjeti da su u okviru uzorka pacijenata koji se liječe hemodijalizom najzastupljeniji su pacijenti sa povišenim vrijednostima PTH (80%), 40 pacijenata, dok u grupi pacijenata kod kojih je izvršena transplantacija najzastupljeniji su pacijenti sa sniženim vrijednostima PTH (74%), 37 pacijenata, što je u korelaciji sa studijama Ležaić V i saradnici, Indridason OS i saradnici, US Renal Data sistem URDS, te Manojlović i saradnici, kao i studiji Vezzolia i saradnika (244,339,253).

Sada su saznanja da uremični pacijenti trebaju imati dva do tri puta više nivoe PTH od normalnih vrijednosti da bi imali relativno normalan koštani metabolizam, te da normalne vrijednosti PTH kod ovih bolesnika vode ka adinamičnoj bolesti kosti (260,268).

Postoji statistički značajna razlika u relativnoj zastupljenosti pacijenata prema vrijednostima PTH između obje grupe pacijenata.

Za dio rezultata koji se odnose na transplanirane bolesnike, za sada nemamo dovoljno dostupne literature koja korelira našoj studiji.

Obzirom na vrijednosti kalcija, može se vidjeti da su u okviru uzorka pacijenata koji se liječe hemodijalizom najzastupljeniji su pacijenti sa referentnim vrijednostima kalcija (56,86%), kao i u grupi pacijenata kod kojih je izvršena transplantacija (58,00%). Međutim u okviru uzorka pacijenata kod kojih je izvršena transplantacija znatno je manja zastupljenost pacijenata sa sniženim vrijednostima kalcija (2%) u odnosu na grupu pacijenata na dijalizi (17,65%). Kod transplantiranih pacijenata hiperkalcemija je prisutna kod 38% pacijenata, što kolerira sa studijama (Meier-Kriesche HU i saradnici, Hernandez D i saradnici, Rostand SG i saradnici). Postoji statistički značajna razlika u relativnoj zastupljenosti pacijenata prema vrijednostima kalcija između grupa pacijenata.

Prema vrijednostima fosfora može se vidjeti da su u okviru uzorka pacijenata koji se liječe hemodijalizom najzastupljeniji su pacijenti sa povišenim vrijednostima fosfora (92%), dok u grupi pacijenata kod kojih je izvršena transplantacija najzastupljeniji su pacijenti sa sniženim vrijednostima fosfora (88%). Takođe, u okviru uzorka pacijenata kod kojih je izvršena transplantacija nešto je veća zastupljenost pacijenata sa referentnim vrijednostima fosfora (12%) u odnosu na grupu pacijenata na dijalizi (2%).

Da postoji statistički značajna razlika u relativnoj zastupljenosti pacijenata prema vrijednostima fosfora između grupa pacijenata pokazuju i rezultati, što korespondira sa studijama koje su proveli Hernandez D. i saradnici, te Levin A i saradnici.

Od ukupnog broja ispitanika u obje grupe pacijenata najzastupljeniji su ispitanici sa povišenim vrijednostima homocisteina, kod dijaliznih je to 90%, a kod bolesnika sa transplantiranim bubregom 82%, dok je u grupi pacijenata sa izvršenom transplantacijom nešto veći procenat pacijenta sa referentnim vrijednostima (18%) u odnosu na hemodijalizne pacijente.

Prema rezultatima našeg istraživanja postoji statistički značajna razlika u zastupljenosti pacijenata sa određenim vrijednostima homocisteina između ispitivane i kontrolne grupe, što govori u prilog da transplantacija povoljno utiče i na hiperhomocisteinemiju nakon što je dijalizna terapija zamijenjena bubrežnom transplantacijom, što korespondira sa istraživanjima drugih autora Massy ZA, Buccinatti G i saradnici, Manns BL i saradnici, te Malluci F i saradnici (279-281).

Hyperhomocysteinaemia and the prevalence of atherosclerotic vascular disease in patients with end stage renal disease (282).

Pregledom rezultata našeg istraživanja može se vidjeti da su u okviru oba uzorka najzastupljeniji pacijenti sa referentnim vrijednostima CRP.

Ne postoji statistički značajna razlika u relativnoj zastupljenosti pacijenata sa određenim vrijednostima CRP između grupa, što nije u korespondenciji sa nama dostupnim studijama.

Može se vidjeti da su u okviru uzorka pacijenata kod kojih je izvršena transplantacija najzastupljeniji pacijenti sa referentnim vrijednostima fibrinogena (56%), dok sa povišenim vrijednostima ih ima 42%. U grupi pacijenata na dijalizi najzastupljeniji su pacijenti sa povišenim nivoom fibrinogena (78,43%), što ponovno pokazuje da transplantacija povoljno djeluje i na ovaj KVH rizik, što korespondira brojnim studijama, među kojima su Davies M, Farber A i saradnici, Falk E i saradnici, Fernandez-Otis i saradnici, Koenig W i saradnici, te Rosenson RS. Postoji statistički značajna razlika u relativnoj zastupljenosti pacijenata prema nivou fibrinogena između grupa pacijenata (340-349).

Istraživanje O'Donoghue ML i saradnik (40), je otkrilo da je među 266 pacijenata sa akutnim infarktom miokarda koncentracija Lp (a) ≥ 30 mg / dL (1,07 μ mol / L) povezana sa porastom

srčane smrti za 62% tokom trogodišnjeg praćenja (29,8 nasuprot 18,6% za koncentracije <30 mg / dL [$1,07 \mu\text{mo} / \text{L}$]) (40). Među 197 pacijenata koji su imali nestabilnu anginu, nivoi $\geq 7,9$ mg / dL ($0,28 \mu\text{mo} / \text{L}$) prognozirali su naknadnu srčanu smrt (relativni rizik 2,48) (248).

10. ZAKLJUČCI

Na osnovu sprovedenog istraživanja može se zaključiti.

1. Od ukupnog broja ispitanika u uzorku pacijenata koji se liječe hemodijalizom zastupljeniji su pacijenti ženskog pola (54,90%), dok u grupi pacijenata kod kojih je izvršena transplantacija bubrega zastupljeniji su pacijenti muškog pola (70%).
2. Postoji statistički značajna razlika u relativnoj zastupljenosti pacijenata prema vrijednostima HDL između grupa pacijenata. Prema tome, u okviru grupe pacijenata sa transplantiranim bubregom zastupljeniji su pacijenti sa sniženim vrijednostima HDL u odnosu na pacijente koji se liječe hemodijalizom.
3. Kod pacijenata koji imaju snižene vrijednosti HDL, graft ima 3,95 puta kraće preživljavanje u odnosu na pacijente u okviru pomenute grupe sa ciljanim vrijednostima HDL.
4. Vjerovatnoća petogodišnjeg (60 mjesečnog) preživljavanja grafta kod pacijenata sa normalnim vrijednostima ukupnog holesterola je 81,6%, dok je vjerovatnoća petogodišnjeg (60 mjesečnog) preživljavanja grafta kod pacijenata sa povišenim vrijednostima ukupnog holesterola je 64,3%.
5. Vjerovatnoća petogodišnjeg (60 mjesečnog) preživljavanja grafta kod pacijenata sa ciljanim vrijednostima HDL je 78,6%, dok je vjerovatnoća petogodišnje (60 mjesečnog) preživljavanja grafta kod pacijenata sa sniženim vrijednostima HDL je 63%.
6. Pacijenti koji se liječe hemodijalizom najzastupljeniji su sa sniženim nivoom hemoglobina (76,47%), dok u grupi pacijenata kod kojih je izvršena transplantacija najzastupljeniji su pacijenti sa normalnim nivoom hemoglobina (56%), njih 28, i sa sniženim nivoom hemoglobina, njih 32% (16 pacijenata) u grupi transplantiranih.
7. Prema vrijednostima PTH, može se vidjeti da su u okviru uzorka pacijenata koji se liječe hemodijalizom najzastupljeniji su pacijenti sa povišenim vrijednostima PTH (80%), 40 pacijenata, dok u grupi pacijenata kod kojih je izvršena transplantacija najzastupljeniji su pacijenti sa sniženim vrijednostima PTH (74%), 37 pacijenata. Međutim u okviru uzorka pacijenata kod kojih je izvršena transplantacija nešto je veća zastupljenost

pacijenata sa normalnim vrijednostima PTH (22%) u odnosu na grupu pacijenata na dijalizi (16%).

8. Kod pacijenata kod kojih je izvršena transplantacija najzastupljeniji pacijenti sa referentnim vrijednostima fibrinogena (56%), dok sa povišenim vrijednostima ih ima 42%. U grupi pacijenata na dijalizi najzastupljeniji su pacijenti sa povišenim nivoom fibrinogena (78,43%), što ponovno pokazuje da transplantacija povoljno djeluje i na ovaj KV rizik.
9. Graft, kod pacijenata koji su liječeni hemodijalizom preko 2 godine ima 11,50 puta kraće preživljavanje u odnosu na pacijente u okviru pomenute grupe koji su liječeni hemodijalizom do 2 godine.
10. Vjerovatnoća petogodišnjeg (60 mjesečnog) preživljavanja grafta kod pacijenata koji su liječeni na hemodijalizi do 2 godine 85,7%, dok je vjerovatnoću petogodišnjeg (60 mjesečnog) preživljavanja grafta kod pacijenata koji su liječeni na hemodijalizi preko 2 godine 62,10%.
11. Pacijenti na hemodijalizi imaju 10 puta veće šanse za nastanak nepovoljnog, rizičnog kardiovaskularnog ishoda u odnosu na pacijente kod kojih je urađena transplantacija. Slijedom navedenog može se zaključiti da transplantacija povoljno utiče na ukupni kardivaskularni rizik.

S obzirom na navedene zaključke smatramo da su sve hipoteze ove doktorske disertacije naučno dokazane i verifikovane.

Literatura:

1. Oh J, Wunsch R, Turzer M, et al. Advanced coronary and carotid arteriopathy in young adults with childhood-onset chronic renal failure. *Circulation* 2002; 106:100.
2. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, et al. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2003; 108:2154.
3. Vrhovac i Sar, Interna medicina. Bubrezi i mokraćni sustav. Sveučilište u Zagrebu. Naklada Ljevak 2003; 1143-1150.

4. Berry JD, Dyer A, Cai X, et al. Lifetime risks of cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2012; 366:321.
5. Committee of the Council for High Blood Pressure Research. *Circulation* 2008; 117:e510.
6. Lentine KL, Brennan DC, Schnitzler MA. Incidence and predictors of myocardial infarction after kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16:496.
7. Davies C, Thomas AC. Plaque fissuring- the cause of acute myocardial infarction, sudden ischemic death, and crescendo angina. *Br Heart J* 53(4):1985; 363-373.
8. Gill JS, Ma I, Landsberg D, et al. Cardiovascular events and investigation in patients who are awaiting cadaveric kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16:808.
9. Schwaiger JP, Neyer U, Sprenger-Mähr H, et al. A simple score predicts future cardiovascular events in an inception cohort of dialysis patients. *Kidney Int* 2006; 70:543.
10. Rigatto C, Parfrey P, Foley R, et al. Congestive heart failure in renal transplant recipients: risk factors, outcomes, and relationship with ischemic heart disease. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13:1084.
11. Fellström B, Jardine AG, Soveri I, et al. Renal dysfunction as a risk factor for mortality and cardiovascular disease in renal transplantation: experience from the Assessment of Lescol in Renal Transplantation trial. *Transplantation* 2005; 79:1160.
12. Vrhovac i sar. Interna medicina. Bubrezi i mokraćni sustav. Sveučilište u Zagrebu. Naklada Ljevak 2003; 1143-1150.
13. **Anonymous.** CKD Work Group KDIGO clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney International (Suppl. 3):2013*; 1–150.
14. Chen J, Muntner P, Hamm LL, et al. The metabolic syndrome and chronic kidney disease in U.S. adults. *Ann Intern Med* 2004; 140:167.
15. Kalra PA, Guo H, Kausz AT, et al. Atherosclerotic renovascular disease in United States patients aged 67 years or older: risk factors, revascularization, and prognosis. *Kidney Int* 2005; 68:293.
16. Dworkin LD, Cooper CJ. Clinical practice. Renal-artery stenosis. *N Engl J Med* 2009; 361:1972.
17. Safian RD, Textor SC. Renal-artery stenosis. *N Engl J Med* 2001; 344:431. ASTRAL Investigators, Wheatley K, Ives N, et al. Revascularization versus medical therapy for renal-artery stenosis. *N Engl J Med* 2009; 361:1953.
18. Cooper CJ, Murphy TP, Cutlip DE, et al. Stenting and medical therapy for atherosclerotic renal-artery stenosis. *N Engl J Med* 2014; 370:13.

19. Textor SC, Lerman L. Renovascular hypertension and ischemic nephropathy. *Am J Hypertens* 2010; 23:1159.
20. Slovut DP, Olin JW. Fibromuscular dysplasia. *N Engl J Med* 2004; 350:1862.
21. Rooke TW, Hirsch AT, Misra S, et al. 2011 ACCF/AHA Focused Update of the Guideline for the Management of Patients With Peripheral Artery Disease a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice 2005;43:1852
22. Goodfriend TL, Calhoun DA. Resistant hypertension, obesity, sleep apnea, and aldosterone: theory and therapy. *Hypertension* 2004; 43:518
23. Molnar MZ, Mehrotra R, Duong U, et al. (2012) Dialysis modality and outcomes in kidney transplant recipients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2002; 7:332
24. Vrhovac i sar. Interna medicina. Bubrezi i mokraćni sustav. Sveučilište u Zagrebu. Naklada Ljevak 2003; 1143-1150.
25. Mark S, Andrew I, Anton Schoolwerth, Josef C et al. Kidney disease as a risk factor for development of Cardiovascular disease. *Circulation* 2003, 108:2154-2169.
26. KDIGO clinical practice guidelines for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease, mineral and bone disorder (CKD-MBD). *Kidney Int* 2006; 76(Suppl 113):S1.
27. Yeo FE, Villines TC, Bucci JR, et al. Cardiovascular risk in stage 4 and 5 nephropathy. *Adv Chronic Kidney Dis* 2004; 11:116.
28. Ojo AO. Cardiovascular complications after renal transplantation and their prevention. *Transplantation* 2006; 82:603.
29. Berry JD, Dyer A, Cai X, et al. Lifetime risks of cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2012; 366:321
30. Suthanthiran M, Strom TB. Renal transplantation. *N Engl J Med* 1994; 331:365.
31. Schnuelle P, Lorenz D, Trede M, Van Der Woude FJ. Impact of renal cadaveric transplantation on survival in end-stage renal failure: evidence for reduced mortality risk compared with hemodialysis during long-term follow-up. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9:2135.
32. Port FK, Wolfe RA, Mauger EA, et al. Comparison of survival probabilities for dialysis patients vs cadaveric renal transplant recipients. *JAMA* 1993; 270:1339.
33. Ojo AO, Port FK, Wolfe RA, et al. Comparative mortality risks of chronic dialysis and cadaveric transplantation in black end-stage renal disease patients. *Am J Kidney Dis* 1994; 24:59.

34. Snyder JJ, Kasiske BL, Gilbertson DT, Collins AJ. A comparison of transplant outcomes in peritoneal and hemodialysis patients. *Kidney Int* 2002; 62:1423.
35. Ducloux D, Kazory A, Chalopin JM. Predicting coronary heart disease in renal transplant recipients: a prospective study. *Kidney Int* 2004; 66:441.
36. Rigatto C, Parfrey P, Foley R, et al. Congestive heart failure in renal transplant recipients: risk factors, outcomes, and relationship with ischemic heart disease. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13:1084.
37. Abbott KC, Bucci JR, Cruess D, et al. Graft loss and acute coronary syndromes after renal transplantation in the United States. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13:2560.
38. Jindal RM, Zawada ET Jr. Obesity and kidney transplantation. *Am J Kidney Dis* 2004; 43:943.
39. Dussol B, Bonnet JL, Sampol J, et al. Prognostic value of inducible myocardial ischemia in predicting cardiovascular events after renal transplantation. *Kidney Int* 2004; 66:1633.
40. Abedini S, Holme I, März W, et al. Inflammation in renal transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4:1246.
41. Meier-Kriesche HU, Baliga R, Kaplan B. Decreased renal function is a strong risk factor for cardiovascular death after renal transplantation. *Transplantation* 2003; 75:1291.
42. Zelle DM, Corpeleijn E, Stolk RP, et al. Low physical activity and risk of cardiovascular and all-cause mortality in renal transplant recipients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6:898.
43. Drechsler C, Pihlstrøm H, Meinitzer A, et al. Homocysteine and Clinical Outcomes in Renal Transplant Recipients: Results From the Assessment of Lescol in Renal Transplantation Study. *Transplantation* 2015; 99:1470.
44. Suthanthiran M, Strom TB. Renal transplantation. *N Engl J Med* 1994; 331:365.
45. Major RW, Cheng MRI, Grant RA, et al. Cardiovascular disease risk factors in chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2018; 13:e0192895.
46. Jardine AG, Gaston RS, Fellstrom BC, Holdaas H. Prevention of cardiovascular disease in adult recipients of kidney transplants. *Lancet* 2011; 378:1419.
47. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *American Journal of Kidney Diseases*. 1998;32:S112-S119
48. Awan AA, Niu J, Pan JS, et al. Trends in the Causes of Death among Kidney Transplant Recipients in the United States (1996-2014). *Am J Nephrol* 2018; 48:472.
50. Dellegrottaglie S, Saran R, Gillespie B, et al. Prevalence and predictors of cardiovascular calcium in chronic kidney disease (from the Prospective Longitudinal RRI-CKD Study). *Am J Cardiol* 2006; 98:571.

51. Lentine KL, Rocca Rey LA, Kolli S, et al. Variations in the risk for cerebrovascular events after kidney transplant compared with experience on the waiting list and after graft failure. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3:1090.
52. Locatelli F, Bommer J, London GM, Martin-Malo A, Wanner C, Yaqoob M. Cardiovascular disease determinants in chronic renal failure: clinical approach and treatment. *Nephrol Dial Transplant*. 2001; 6(3):459-68.
53. de Mattos AM, Prather J, Olyaei AJ, et al. Cardiovascular events following renal transplantation: role of traditional and transplant-specific risk factors. *Kidney Int* 2006; 70:757.
54. Jardine AG, Fellström B, Logan JO, et al. Cardiovascular risk and renal transplantation: post hoc analyses of the Assessment of Lescol in Renal Transplantation (ALERT) Study. *Am J Kidney Dis* 2005; 46:529.
55. Vanrenterghem YF, Claes K, Montagnino G, et al. Risk factors for cardiovascular events after successful renal transplantation. *Transplantation* 2008; 85:209.
56. UNOS regulations. <http://optn.transplant.hrsa.gov/SharedContentDocuments/KidneyConceptDocument.PDF> (Accessed on November 12, 2013).
57. Lentine KL, Brennan DC, Schnitzler MA. Incidence and predictors of myocardial infarction after kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16:496.
58. Lafranca JA, IJermans JN, Betjes MG, Dor FJ. Body mass index and outcome in renal transplant recipients: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med* 2015; 13:111.
59. Rangaswami J, Bhalla V, Blair JEA, et al. Cardiorenal Syndrome: Classification, Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment Strategies: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2019; 139:e840.
60. Cosio FG, Hickson LJ, Griffin MD, et al. Patient survival and cardiovascular risk after kidney transplantation: the challenge of diabetes. *Am J Transplant* 2008; 8:593.
61. Fellström B, Jardine AG, Soveri I, et al. Renal dysfunction as a risk factor for mortality and cardiovascular disease in renal transplantation: experience from the Assessment of Lescol in Renal Transplantation trial. *Transplantation* 2005; 79:1160.
62. Russo D, Palmiero G, De Blasio AP, et al. Coronary artery calcification in patients with CRF not undergoing dialysis. *Am J Kidney Dis* 2004; 44:1024.
63. Sarnak MJ, Amann K, Bangalore S, et al. Chronic Kidney Disease and Coronary Artery Disease: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol* 2019; 74:1823.
64. Tomiyama C, Higa A, Dalboni MA, et al. The impact of traditional and non-traditional risk factors on coronary calcification in pre-dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21:2464.

65. Meier-Kriesche HU, Arndorfer JA, Kaplan B. The impact of body mass index on renal transplant outcomes: a significant independent risk factor for graft failure and patient death. *Transplantation* 2002; 73:70.
66. Smith SC, Blair SN, Criqui MH, et al. AHA medical/scientific statement. Preventing heart attack and death in patients with coronary disease. *Circulation*. 1995;92:2 30.
67. Shirali AC, Bia MJ. Management of cardiovascular disease in renal transplant recipients. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2008;3:491-504
68. Lindholm A, Albrechtsen D, Frodin L. Ischemic heart disease—major cause of death and graft loss after renal transplantation in Scandinavia. *Transplantation*. 1995;60:451-457
69. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, Gordon DJ, Krauss RM, Savage PJ, et al. (2005). Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung and Blood Institute scientific statement. *Circulation*. 112(17):2735–2752.
70. Grundy SM (2007). Metabolic syndrome: a multiplex cardiovascular risk factor. *J Clin Endocrinol Metab*. 92(2):399-404.
71. Zimmet P, Magliano D, Matsuzawa Y, Alberti G, Shaw J The metabolic syndrome: a global public health problem and a new definition. *J Atheroscler Thromb*. 12(6): 2005;295-300.
72. Balkau B, Charles MA (1999); Balkau B, Charles MA .Comment on the provisional report from the WHO consultation: European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *Diabet Med*. 16(5): 1999;442–443
73. Alberti KG, Zimmet PZ .Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med*. 15(7):1998; 539–553.
74. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the multiple risk intervention trial. *Diabetes Care*. 1993;16:434-444
75. Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2001; 24:683.
76. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2010; 33 Suppl 1:S62.
77. Jindal RM. Posttransplant diabetes mellitus. A review. *Transplantation*. 1994;58:1289-1298
78. Cosio FG, Pesavento TE, Kim S, et al. Patient survival after renal transplantation: IV. Impact of post-transplant diabetes. *Kidney Int* 2002; 62:1440.
79. Kasiske BL, Snyder JJ, Gilbertson D, Matas AJ. Diabetes mellitus after kidney transplantation in the United States. *Am J Transplant* 2003; 3:178.
80. International Expert Committee. International Expert Committee report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32:1327.

81. Anonymous. American Diabetes Association. Peripheral Arterial Disease in People With Diabetes. *Diabetes Care*. 26(12): 2003; 3333-3341.
82. Anonymous American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 35(Suppl 1): 2012; S64-71.
83. Bethesda MD. US Renal Data System: USRDS Annual Data Report: Atlas of End-Stage Renal Disease in the United States. National Institute of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2003
84. Valmadrid CT, Klein R, Moss SE, Klein BE .The risk of cardiovascular disease mortality associated with microalbuminuria and gross proteinuria in persons with older-onset diabetes mellitus. *Arch Intern Med*.160(8) 2000;1093–1100.
85. Boer IH, Rue TC, Hall YN, Heagerty PJ, Weiss NS, Himmelfarb J. Temporal trends in the prevalence of diabetic kidney disease in the United States. *JAMA* 22:305(24):2011;2532-2539.
86. Anonymous. KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Diabetes and Chronic Kidney Disease. KDOQI. *Am J Kidney Dis*. 49 (2 Suppl 2):2007; S12-154.
87. Neylan JF. Racial differences in renal transplantation after immunosuppression with tacrolimus versus cyclosporine. FK506 Kidney Transplant Study Group. *Transplantation* 1998; 65:515.
89. Jindal RM. Posttransplant diabetes mellitus. A review. *Transplantation*. 1994;58:1289-1298
88. Fernández-Fresnedo G, Escallada R, de Francisco AL, et al. Posttransplant diabetes is a cardiovascular risk factor in renal transplant patients. *Transplant Proc* 2003; 35:700.
89. Marwick TH. Diabetic hearth disease. *Heart*; 92(3): 2006; 296-300).
90. David-Neto E, Lemos FC, Fadel LM, et al. The dynamics of glucose metabolism under calcineurin inhibitors in the first year after renal transplantation in nonobese patients. *Transplantation* 2007; 84:50
91. Dikow R, Schwenger V, Zeier M, Ritz E. *Semin Dial*. Jan-Feb;15(1): 2002;14-7. Review.
92. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes--2011. *Diabetes Care* 2011; 34 Suppl 1:S11.
93. Kobayashi S, Maesato K, Moriya H, et al. Insulin resistance in patients with chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis*2005; 45:275.
94. Valderhaug TG, Jenssen T, Hartmann A, et al. Fasting plasma glucose and glycosylated hemoglobin in the screening for diabetes mellitus after renal transplantation. *Transplantation* 2009; 88:429.

95. Luan FL, Steffick DE, Ojo AO. New-onset diabetes mellitus in kidney transplant recipients discharged on steroid-free immunosuppression. *Transplantation* 2011; 91:334.
96. Lindholm A, Albrechtsen D, Frödin L, et al. Ischemic heart disease--major cause of death and graft loss after renal transplantation in Scandinavia. *Transplantation* 1995; 60:451.
97. Lam NN, Kim SJ, Knoll GA, et al. The Risk of Cardiovascular Disease Is Not Increasing Over Time Despite Aging and Higher Comorbidity Burden of Kidney Transplant Recipients. *Transplantation* 2017; 101:588.
98. Davidson J, Wilkinson A, Dantal J, et al. New-onset diabetes after transplantation: 2003 International consensus guidelines. Proceedings of an international expert panel meeting. Barcelona, Spain, 19 February 2003. *Transplantation* 2003; 75:SS3.
99. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes--2011. *Diabetes Care* 2011; 34 Suppl 1:S11.
100. Kobayashi S, Maesato K, Moriya H, et al. Insulin resistance in patients with chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2005; 45:275.
101. David-Neto E, Lemos FC, Fadel LM, et al. The dynamics of glucose metabolism under calcineurin inhibitors in the first year after renal transplantation in nonobese patients. *Transplantation* 2007; 84:50
102. Gaston RS, Basadonna G, Cosio FG, et al. Transplantation in the diabetic patient with advanced chronic kidney disease: a task force report. *Am J Kidney Dis* 2004; 44:529.
103. Luan FL, Steffick DE, Ojo AO. New-onset diabetes mellitus in kidney transplant recipients discharged on steroid-free immunosuppression. *Transplantation* 2011; 91:334.
104. Adabag S, Huxley RR, Lopez FL, Chen LY, Sotoodehnia N, Siscovick D, Deo R, Konety S, Alonso A, Folsom AR. Obesity related risk of sudden cardiac death in the atherosclerosis risk in communities study. *Heart*. 2015;101(3):215-221
105. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes--2011. *Diabetes Care* 2011; 34 Suppl 1:S11.
106. Chan W, Bosch JA, Jones D, McTernan PG, Phillips AC, Borrows R. Obesity in kidney transplantation. *Journal of Renal Nutrition*. 2014;24(1):1-12
107. Smith SC, Blair SN, Criqui MH, et al. AHA medical/scientific statement. Preventing heart attack and death in patients with coronary disease. *Circulation*. 1995;92:2
108. Lafranca JA, IJermans JN, Betjes MG, Dor FJ. Body mass index and outcome in renal transplant recipients: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med* 2015; 13:111.
109. Meier-Kriesche HU, Arndorfer JA, Kaplan B. The impact of body mass index on renal transplant outcomes: a significant independent risk factor for graft failure and patient death. *Transplantation* 2002; 73:70.

110. US Renal Data System. USRDS 2009 Annual Data report: Atlas of end-stage renal disease in the United States. *Am J Kidney Dis* 2010; 55 (Suppl 1):S1.
111. US Renal Data System, USRDS 2007 Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD, 2007.
112. Lentine KL, Rocca-Rey LA, Bacchi G, et al. Obesity and cardiac risk after kidney transplantation: experience at one center and comprehensive literature review. *Transplantation* 2008; 86:303.
113. Abbott KC, Hypolite IO, Hsieh P, et al. Hospitalized congestive heart failure after renal transplantation in the United States. *Ann Epidemiol* 2002; 12:115.
114. Smith SC, Greenland PH, Grundy SM. Prevention Conference V. beyond Secondary Prevention. *Circulation* 11:2003; 101-111.
115. Agarwal R. Hypertension and survival in chronic hemodialysis patients: past lessons and future opportunities. *Kidney Int.* 2005;67(1):1-12.
116. Dasgupta I, Burden R. Blood pressure control before and after starting dialysis. *Nephron Clin Pract* 2005;99:86-91
117. Konings CJ, Kooman JP, Schnock M. Fluid status in CAPD patients is related to peritoneal transport and residual renal function evidence from a longitudinal study. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:797-803.
118. Lynn KL Hypertension and survival in hemodialysis patients. *Semin Dial* 2014; 17(4):270-4.
119. Locatelli F, Bommer J, London GM, Martin-Malo A, Yacqoob M. Cardiovascular disease determinants in chronic renal failure: clinical approach and treatment. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16(3):459-68
120. Agarwal R. Hypertension and survival in chronic hemodialysis patients: past lessons and future opportunities. *Kidney Int* 2005; 67:1-12.
121. Dasgupta I, Burden R. Blood pressure control before and after starting dialysis. *Nephron Clin Pract* 2005; 86-91.
122. Opelz G, Wujciak T, Ritz E. Association of chronic kidney graft failure with recipient blood pressure. Collaborative Transplant Study. *Kidney international.* 1998;53:217-22.
123. Ojo AO, Hanson JA, Wolfe RA, Leichtman AB, Agodoa LY, Port FK. Long-term survival in renal transplant recipients with graft function. *Kidney international.* 2000;57:307-1
124. Kasiske BL, Anjum S, Shah R, et al. Hypertension after kidney transplantation. *Am J Kidney Dis* 2004; 43: 1071.
125. Opelz G, Dohler B. Improved long-term outcomes after renal transplantation associated with blood pressure control. *Am J Transplant* 2005; 5: 2725.

126. Pascual M, Curtis J, Delmonico FL, et al. A prospective, randomized clinical trial of cyclosporine reduction in stable patients greater than 12 months after renal transplantation. *Transplantation* 2003; 75:1501.
127. Kasiske BL, Chakkera H, Roel J et al. Explained and unexplained ischemic heart disease risk after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11(9):1735-1743.
128. Constanzo P, Perrone-Filardi P, Petretta M, Marciano C, Vassallo E, Garciulo P et al. (2009) Calcium channel blockers and cardiovascular outcomes: a meta-analysis of 175643 patients. *J Hypertens* 27(6): 1136-51
129. Kampus P, Serg M, Kals J, Zagura M, Muda P, Karu K et al. (2011) Differential effects of nebivolol and metoprolol on central aortic pressure and left ventricular wall thickness. *Hypertension* 57: 1122–1128.
130. O'Rourke MF, Adji A. (2013) Guidelines on guidelines: focus on isolated systolic hypertension in youth. *J Hypertens* 31:649–654.
131. Ponticelli C, Montagnino G, Aroldi A. Hypertension after transplantation. *American Journal of Kidney Diseases*. 1993;21(Suppl 2):S73-S78
132. Guijarro C, Keane WF. Lipid abnormalities and changes in plasma proteins in glomerular diseases and chronic renal failure. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1993; 2:372.
133. Groth CG, Backman L, Morales JM. Sirolimus (rapamycin)-based therapy in human renal transplantation: Similar efficacy and different toxicity compared with cyclosporine. Sirolimus European renal transplant study group. *Transplantation*. 1999;67:1036-1042
134. Drueke TB, Abdulmassih Z, Lacour B. Atherosclerosis and lipid disorders after renal transplantation. *Kidney International*. 1991;39(Suppl 31):S24-S28 328 Organ Donation and Transplantation - Current Status and Future Challenges
135. Kasiske B, Cosio FG, Beto J, et al. Clinical practice guidelines for managing dyslipidemias in kidney transplant patients: a report from the Managing Dyslipidemias in Chronic Kidney Disease Work Group of the National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative. *Am J Transplant* 2004; 4 Suppl 7:13.
136. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63:2889.
137. Zoccali C. Traditional and emerging cardiovascular and renal risk factors: An epidemiological perspective. *Kidney International*. 2006;70(1):26-33 Cardiovascular Diseases in Patients with Renal Transplantation.
138. Kasiske BL, Klinger D. Cigarette smoking in renal transplant recipients. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 753–759.

139. Arend SM, Mallat MJ, Wastendorp RJ. Patient survival after renal transplantation: More than 25 years follow-up. *Nephrology, Dialysis, Transplantation*. 1997;12:1672-1679.
140. Ducloux D, Kazory A, Chalopin JM. Predicting coronary heart disease in renal transplant recipients: a prospective study. *Kidney Int* 2004; 66:441.
141. Rigatto C, Parfrey P, Foley R, et al. Congestive heart failure in renal transplant recipients: risk factors, outcomes, and relationship with ischemic heart disease. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13:1084.
142. Abbott KC, Bucci JR, Cruess D, et al. Graft loss and acute coronary syndromes after renal transplantation in the United States. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13:2560.
143. Jindal RM, Zawada ET Jr. Obesity and kidney transplantation. *Am J Kidney Dis* 2004; 43:943.
144. Foley R, Herzog C, Collins A. Smoking and cardiovascular outcomes in dialysis patients: 70. The United States Renal Data System Wave 2 Study. *Kidney Int*. 2003;63:1462-7.
145. Zoccali C. Traditional and emerging cardiovascular and renal risk factors: An epidemiological perspective. *Kidney International*. 2006;70(1):26-33 Cardiovascular Diseases in Patients with Renal Transplantation.
146. Dussol B, Bonnet JL, Sampol J, et al. Prognostic value of inducible myocardial ischemia in predicting cardiovascular events after renal transplantation. *Kidney Int* 2004; 66:1633.
147. Meier-Kriesche HU, Baliga R, Kaplan B. Decreased renal function is a strong risk factor for cardiovascular death after renal transplantation. *Transplantation* 2003; 75:1291.
148. Merhi B, Shireman T, Carpenter MA, et al. Serum Phosphorus and Risk of Cardiovascular Disease, All-Cause Mortality, or Graft Failure in Kidney Transplant Recipients: An Ancillary Study of the FAVORIT Trial Cohort. *Am J Kidney Dis* 2017; 70:377.
149. Chrysant SG, Chrysant GS. The current status of homocysteine as a risk factor for cardiovascular disease: a mini review. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2018; 16:559.
150. Locatelli F, Bommer J, London GM, Martin-Malo A, Yacqoob M. Cardiovascular disease determinants in chronic renal failure: clinical approach and treatment. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16(3):459-68
151. Goodman WG, Goldin J, Kuizon BD, et al. Coronary-artery calcification in young adults with end-stage renal disease who are undergoing dialysis. *N Engl J Med* 2000; 342:1478.
152. London GM, Guérin AP, Marchais SJ, et al. Arterial media calcification in end-stage renal disease: impact on all-cause and cardiovascular mortality. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18:1731.
153. Sigrist MK, Taal MW, Bungay P, McIntyre CW. Progressive vascular calcification over 2 years is associated with arterial stiffening and increased mortality in patients with stages 4 and 5 chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2:1241.

154. Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, et al. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *N Engl J Med* 1999; 341:1725.
155. Rabbat CG, Thorpe KE, Russell JD, Churchill DN. Comparison of mortality risk for dialysis patients and cadaveric first renal transplant recipients in Ontario, Canada. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11:917.
156. Pippas M, Jager KJ, Kramer A, et al. The changing trends and outcomes in renal replacement therapy: data from the ERA-EDTA Registry. *Nephrol Dial Transplant* 2016; 31:831.
157. Meier-Kriesche HU, Ojo AO, Port FK, et al. Survival improvement among patients with end-stage renal disease: trends over time for transplant recipients and wait-listed patients. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12:1293.
158. Oniscu GC, Brown H, Forsythe JL. Impact of cadaveric renal transplantation on survival in patients listed for transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16:1859.
159. Chertow GM, Burke SK, Raggi P, Treat to Goal Working Group. Sevelamer attenuates the progression of coronary and aortic calcification in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2002; 62:245.
160. Braun J, Oldendorf M, Moshage W, et al. Electron beam computed tomography in the evaluation of cardiac calcification in chronic dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1996; 27:394.
161. Rosas SE, Mensah K, Weinstein RB, et al. Coronary artery calcification in renal transplant recipients. *Am J Transplant* 2005; 5:1942.
162. Hernández D, Rufino M, Bartolomei S, et al. Clinical impact of preexisting vascular calcifications on mortality after renal transplantation. *Kidney Int* 2005; 67:2015.
163. Molnar MZ, Czira M, Ambrus C, et al. Anemia is associated with mortality in kidney-transplanted patients--a prospective cohort study. *Am J Transplant* 2007; 7:818.
164. Choukroun G, Kamar N, Dussol B, et al. Correction of postkidney transplant anemia reduces progression of allograft nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2012; 23:360.
165. Foley RN, Parfrey PS, Morgan J, et al. Effect of hemoglobin levels in hemodialysis patients with asymptomatic cardiomyopathy. *Kidney Int* 2000; 58:1325.
166. Mix TC, Kazmi W, Khan S, et al. Anemia: a continuing problem following kidney transplantation. *Am J Transplant* 2003; 3:1426.
167. Lorenz M, Kletzmayer J, Perschl A, et al. Anemia and iron deficiencies among long-term renal transplant recipients. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13:794.
168. Kamar N, Rostaing L. Negative impact of one-year anemia on long-term patient and graft survival in kidney transplant patients receiving calcineurin inhibitors and mycophenolate mofetil. *Transplantation* 2008; 85:1120.

169. Winkelmayr WC, Chandraker A, Alan Brookhart M, et al. A prospective study of anaemia and long-term outcomes in kidney transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21:3559.
170. Vanrenterghem Y, Ponticelli C, Morales JM, et al. Prevalence and management of anemia in renal transplant recipients: a European survey. *Am J Transplant* 2003; 3:835.
171. Shah N, Al-Khoury S, Afzali B, et al. Posttransplantation anemia in adult renal allograft recipients: prevalence and predictors. *Transplantation* 2006; 81:1112.
172. Lentine KL, Schnitzler MA, Abbott KC, et al. Incidence, predictors, and associated outcomes of atrial fibrillation after kidney transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1:288.
173. Foley RN, Parfrey PS, Morgan J, et al. Effect of hemoglobin levels in hemodialysis patients with asymptomatic cardiomyopathy. *Kidney Int* 2000; 58:1325.
174. Yorgin PD, Scandling JD, Belson A, et al. Late post-transplant anemia in adult renal transplant recipients. An under-recognized problem? *Am J Transplant* 2002; 2:429.
175. Shah N, Al-Khoury S, Afzali B, et al. Posttransplantation anemia in adult renal allograft recipients: prevalence and predictors. *Transplantation* 2006; 81:1112.
176. Winkelmayr WC, Chandraker A, Alan Brookhart M, et al. A prospective study of anaemia and long-term outcomes in kidney transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21:3559.
177. Shibagaki Y, Shetty A. Anaemia is common after kidney transplantation, especially among African Americans. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19:2368.
178. Zheng S, Coyne DW, Joist H, et al. Iron deficiency anemia and iron losses after renal transplantation. *Transpl Int* 2009; 22:434.
179. Winkelmayr WC, Chandraker A, Alan Brookhart M, et al. A prospective study of anaemia and long-term outcomes in kidney transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21:3559.
180. Besarab A, Caro J, Jarrell BE, et al. Dynamics of erythropoiesis following renal transplantation. *Kidney Int* 1987; 32:526.
181. Serre AF, Souweine B, Evreux O, et al. Reticulocyte response to endogenous erythropoietin after renal transplantation. *Clin Transplant* 1994; 8:353.
182. Wikström B, Goch J, Danielson BG, et al. Serum erythropoietin in renal transplant patients. *Transplant Proc* 1989; 21:2043.
183. Miles AM, Markell MS, Daskalakis P, et al. Anemia following renal transplantation: erythropoietin response and iron deficiency. *Clin Transplant* 1997; 11:313.
184. Kim HC, Park SB, Han SY, Whang EA. Anemia following renal transplantation. *Transplant Proc* 2003; 35:302.

185. Tsuchimoto A, Masutani K, Haruyama N, et al. Renal interstitial fibrosis in 0-hour biopsy as a predictor of post-transplant anemia. *Am J Nephrol* 2013; 38:267.
186. Sureshkumar KK, Hussain SM, Ko TY, et al. Effect of high-dose erythropoietin on graft function after kidney transplantation: a randomized, double-blind clinical trial. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012; 7:1498.
187. Augustine JJ, Knauss TC, Schulak JA, et al. Comparative effects of sirolimus and mycophenolate mofetil on erythropoiesis in kidney transplant patients. *Am J Transplant* 2004; 4:2001.
188. Grinyó JM, Cruzado JM. Mycophenolate mofetil and sirolimus combination in renal transplantation. *Am J Transplant* 2006; 6:1991
190. Stigant CE, Cohen J, Vivera M, Zaltzman JS. ACE inhibitors and angiotensin II antagonists in renal transplantation: an analysis of safety and efficacy. *Am J Kidney Dis* 2000; 35:58.
191. Moulin B, Ollier J, George F, et al. Serum erythropoietin and reticulocyte maturity index after renal transplantation: a prospective longitudinal study. *Nephron* 1995; 69:259.
192. Egbuna O, Zand MS, Arbini A, et al. A cluster of parvovirus B19 infections in renal transplant recipients: a prospective case series and review of the literature. *Am J Transplant* 2006; 6:225
193. Van Loo A, Vanholder R, Bernaert P, et al. Recombinant human erythropoietin corrects anaemia during the first weeks after renal transplantation: a randomized prospective study. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11:1815.
194. Aydin Z, Mallat MJ, Schaapherder AF, et al. Randomized trial of short-course high-dose erythropoietin in donation after cardiac death kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 2012; 12:1793.
195. KDOQI, National Kidney Foundation. KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Anemia in Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis* 2006; 47:S11.
196. Heinze G, Kainz A, Hörl WH, Oberbauer R. Mortality in renal transplant recipients given erythropoietins to increase haemoglobin concentration: cohort study. *BMJ* 2009; 339:b4018.
197. Molnar MZ, Czira M, Ambrus C, et al. Anemia is associated with mortality in kidney-transplanted patients--a prospective cohort study. *Am J Transplant* 2007; 7:818.
198. Choukroun G, Kamar N, Dussol B, et al. Correction of postkidney transplant anemia reduces progression of allograft nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2012; 23:360.
199. Drüeke TB, Locatelli F, Clyne N, et al. Normalization of hemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia. *N Engl J Med* 2006; 355:2071.
200. Ross R. Atherosclerosis: an inflammatory disease. *N Engl J Med*. 1999; 340: 115-26.

201. Park CW, Shin YS, Kim CM, Lee SY, Kim SY Increased C reactive protein following hemodialysis predict cardiac hypertrophy in chronic hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.*2002;40(8). 1230-9.
202. Szepiatowski T, Krajewska M. C reactive protein (CRP) as a marker of hemodialysis biocompatibility. *Polim.Med.*1997;27:47-59.
203. Zoccali C. Traditional and emerging cardiovascular and renal risk factors: an epidemiologic perspective. *Kidney Int.* 2006;70(1):26-33.
204. Docci D, Bilancioni R, Buscaroli A, Capponcini c, Mengozzi S, turci F, Feletti C,. Elevated serum levels c-reactive protein in hemodialysis patients. *Nephron.* 1990;56:364-367
205. Zimmermann J, Herrlinger S, Pruy A, et al. Inflammation enhances cardiovascular risk and mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int* 1999; 55:648.
206. Yeun JY, Levine RA, Mantadilok V, Kaysen GA. C-Reactive protein predicts all-cause and cardiovascular mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2000; 35:469.
- 207.Kushner I. The phenomenon of the acute phase response. *Ann N Y Acad Sci* 1982; 389:39.
208. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation* 2003; 107:499.
209. Zacho J, Tybjaerg-Hansen A, Jensen JS, et al. Genetically elevated C-reactive protein and ischemic vascular disease. *N Engl J Med* 2008; 359:1897.
- 210.Nilsson J. CRP--marker or maker of cardiovascular disease? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25:1527.
211. Scirica BM, Morrow DA. Is C-reactive protein an innocent bystander or proatherogenic culprit? The verdict is still out. *Circulation* 2006; 113:2128.
212. Folsom AR, Pankow JS, Tracy RP, et al. Association of C-reactive protein with markers of prevalent atherosclerotic disease. *Am J Cardiol* 2001; 88:112.
213. Zwaka TP, Hombach V, Torzewski J. C-reactive protein-mediated low density lipoprotein uptake by macrophages: implications for atherosclerosis. *Circulation* 2001; 103:1194.
214. Bisioendial RJ, Kastelein JJ, Levels JH, et al. Activation of inflammation and coagulation after infusion of C-reactive protein in humans. *Circ Res* 2005; 96:714.
215. Verma S, Wang CH, Li SH, et al. A self-fulfilling prophecy: C-reactive protein attenuates nitric oxide production and inhibits angiogenesis. *Circulation* 2002; 106:913.
216. Pasceri V, Willerson JT, Yeh ET. Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells. *Circulation* 2000; 102:2165.
217. Pasceri V, Cheng JS, Willerson JT, Yeh ET. Modulation of C-reactive protein-mediated monocyte chemoattractant protein-1 induction in human endothelial cells by anti-atherosclerosis drugs. *Circulation* 2001; 103:2531.

218. Szepietowski T, Krajewska M. C-reactive protein (CRP) as a marker of hemodialysis biocompatibility. *Polym Med.* 1997; 27:47-59.
219. Kohler HP, Grant PJ. Plasminogen-activator inhibitor type 1 and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2000; 342:1792.
220. Davies MJ. Stability and instability: two faces of coronary atherosclerosis. The Paul Dudley White Lecture 1995. *Circulation* 1996; 94:2013.
221. Farb A, Burke AP, Tang AL, et al. Coronary plaque erosion without rupture into a lipid core. A frequent cause of coronary thrombosis in sudden coronary death. *Circulation* 1996; 93:1354.
222. Falk E, Shah PK, Fuster V. Coronary plaque disruption. *Circulation* 1995; 92:657.
223. Sprengers ED, Kluft C. Plasminogen activator inhibitors. *Blood* 1987; 69:381.
224. Sayer JW, Gutteridge C, Syndercombe-Court D, et al. Circadian activity of the endogenous fibrinolytic system in stable coronary artery disease: effects of beta-adrenoreceptor blockers and angiotensin-converting enzyme inhibitors. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32:1962.
225. Sawdey MS, Loskutoff DJ. Regulation of murine type 1 plasminogen activator inhibitor gene expression in vivo. Tissue specificity and induction by lipopolysaccharide, tumor necrosis factor-alpha, and transforming growth factor-beta. *J Clin Invest* 1991; 88:1346.
226. Saksela O, Moscatelli D, Rifkin DB. The opposing effects of basic fibroblast growth factor and transforming growth factor beta on the regulation of plasminogen activator activity in capillary endothelial cells. *J Cell Biol* 1987; 105:957.
227. Reilly CF, McFall RC. Platelet-derived growth factor and transforming growth factor-beta regulate plasminogen activator inhibitor-1 synthesis in vascular smooth muscle cells. *J Biol Chem* 1991; 266:9419.
228. Wojta J, Gallicchio M, Zoellner H, et al. Thrombin stimulates expression of tissue-type plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor type 1 in cultured human vascular smooth muscle cells. *Thromb Haemost* 1993; 70:469.
229. Vaughan DE, Lazos SA, Tong K. Angiotensin II regulates the expression of plasminogen activator inhibitor-1 in cultured endothelial cells. A potential link between the renin-angiotensin system and thrombosis. *J Clin Invest* 1995; 95:995.
230. Toft I, Børnå KH, Ingebrechtsen OC, et al. Fibrinolytic function after dietary supplementation with omega3 polyunsaturated fatty acids. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17:814.
231. Vague P, Juhan-Vague I, Alessi MC, et al. Metformin decreases the high plasminogen activator inhibition capacity, plasma insulin and triglyceride levels in non-diabetic obese subjects. *Thromb Haemost* 1987; 57:326.

- 232.Velazquez EM, Mendoza SG, Wang P, Glueck CJ. Metformin therapy is associated with a decrease in plasma plasminogen activator inhibitor-1, lipoprotein(a), and immunoreactive insulin levels in patients with the polycystic ovary syndrome. *Metabolism* 1997; 46:454.
- 233.Grant PJ, Stickland MH, Booth NA, Prentice CR. Metformin causes a reduction in basal and post-venous occlusion plasminogen activator inhibitor-1 in type 2 diabetic patients. *Diabet Med* 1991; 8:361.
- 234.Rosenson RS, Tangney CC. Antiatherothrombotic properties of statins: implications for cardiovascular event reduction. *JAMA* 1998; 279:1643.
- 235.Avellone G, Di Garbo V, Panno AV, et al. Changes induced by gemfibrozil on lipidic, coagulative and fibrinolytic pattern in patients with type IV hyperlipoproteinemia. *Int Angiol* 1988; 7:270.
- 236.Wada H, Mori Y, Kaneko T, et al. Hypercoagulable state in patients with hypercholesterolemia: effects of pravastatin. *Clin Ther* 1992; 14:829.
237. Isaacsohn JL, Setaro JF, Nicholas C, et al. Effects of lovastatin therapy on plasminogen activator inhibitor-1 antigen levels. *Am J Cardiol* 1994; 74:735.
238. Klausen K, Borch-Johnsen K, Feldt-Rasmussen B, et al. Very low levels of microalbuminuria are associated with increased risk of coronary heart disease and death independently of renal function, hypertension, and diabetes. *Circulation* 2004; 110:32.
239. Guijarro C, Keane WF. Lipid abnormalities and changes in plasma proteins in glomerular diseases and chronic renal failure. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1993; 2:372.
240. Kamstrup PR, Tybjaerg-Hansen A, Steffensen R, Nordestgaard BG. Genetically elevated lipoprotein(a) and increased risk of myocardial infarction. *JAMA* 2009; 301:2331.
241. Habener JF, Kemper BW, Rich A, Potts JT Jr. Biosynthesis of parathyroid hormone. *Recent Prog Horm Res* 1976; 33:249.
242. Rostand SG, Drüeke TB. Parathyroid hormone, vitamin D, and cardiovascular disease in chronic renal failure. *Kidney Int* 56: 1999; 383.
243. Vrhovec i sar. Metabolizam minerala i skelet. 2007; 1431-1445.
244. Vezzoli G, Elli A, Palazzi P et al. High plasma ionized calcium serum levels with normal PTH and normal calcium levels with normal function of kidney transplant recipients. *Nephron*. 1986; 42: 290–294 31.
- 245.KDIGO clinical practice guidelines for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease,mineral and bone disorder (CKD-MBD). *Kidney Int* 2006; 76(Suppl 113):S1.
244. Neves KR, Graciolli FG, dos Reis LM, et al. Vascular calcification: contribution of parathyroid hormone in renal failure. *Kidney Int*; 71: 2007;1262.
245. Hruska K, Mathew S, Lund R, Qui P, Pratt R.(2008) Hyperphosphatemia of chronic kidney disease. *Kidney Int* 74:148-57.

246. Levin A, Bakris GL, Molitch M, et al. Prevalence of abnormal serum vitamin D, PTH, calcium, and phosphorus in patients with chronic kidney disease: results of the study to evaluate early kidney disease. *Kidney Int* 2007; 71:31.
247. Raggi P, Boulay A, Chasan-Taber S, et al. Cardiac calcification in adult hemodialysis patients. A link between end-stage renal disease and cardiovascular disease? *J Am Coll Cardiol* 2002; 39:695.
248. O'Donoghue ML, Fazio S, Giugliano RP, et al. Lipoprotein(a), PCSK9 Inhibition, and Cardiovascular Risk. *Circulation* 2019; 139:1483.
249. Hsu CH, Patel SR, Young EW, Vanholder R. The biological action of calcitriol in renal failure. *Kidney Int* 1994; 46:605.
250. Wetmore JB, Liu S, Krebill R, et al. Effects of cinacalcet and concurrent low-dose vitamin 87. D on FGF23 levels in ESRD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5:110.
251. Li YC, Amling M, Pirro AE, et al. Normalization of mineral ion homeostasis by dietary means prevents hyperparathyroidism, rickets, and osteomalacia, but not alopecia in vitamin D receptor-ablated mice. *Endocrinology* 1998; 139:4391.
252. US Renal Data System. USRDS 2009 Annual Data report: Atlas of end-stage renal disease in the United States. *Am J Kidney Dis* 2010; 55 (Suppl 1):S1.
253. Manojlović i sar. Bolesti žlijezda sa unutrašnjim lučenjem 2003;1162-1169.
254. Messa P, Sindici C, Cannella G, et al. Persistent secondary hyperparathyroidism after renal transplantation. *Kidney Int.*1998; 54:1704.
255. Fine A, Cox D, Fontaine B. Elevation of serum phosphate affects parathyroid hormone levels in only 50% of hemodialysis patients, which is unrelated to changes in serum calcium. *J Am Soc Nephrol.*1993; 3:1947.
256. Garvin PJ, Castaneda M, Linderer R, Dickhans M. Management of hypercalcemic hyperparathyroidism after renal transplantation. *Arch Surg* 1985; 120:578.
257. Slatopolsky E i sar-Uloga kalcija, fosfora i vitamina D u metabolizmu i razvoju SHPT, *Nephrol Dial Transplant* 1998;13 Suppl 3:3-8.
258. Hsu CH, Patel SR, Young EW, Vanholder R. The biological action of calcitriol in renal failure. *Kidney Int* 1994; 46:605.
259. Neves KR, Graciolli FG, dos Reis LM, et al. Vascular calcification: contribution of parathyroid hormone in renal failure. *Kidney Int* 2007; 71:1262.
260. Indridason OS, Quarles LD. Comparison of treatments for mild secondary hyperparathyroidism in hemodialysis patients. Durham Renal Osteodystrophy Study Group. *Kidney Int* 2000; 57:282.

261. Slatopolsky E i sar-Uloga kalcija, fosfora i vitamina D u metabolizmu i razvoju SHPT, Nephrol Dial Transplant 1998;13 Suppl 3:3-8.
262. Julian BA, Quarles LD, Niemann KM. Musculoskeletal complications after renal transplantation: pathogenesis and treatment. Am J Kidney Dis 1992; 19:99.
263. Torres A, Lorenzo V, Salido E. Calcium metabolism and skeletal problems after transplantation. J Am Soc Nephrol 2002; 13:551
264. Parfitt AM. Hypercalcemic hyperparathyroidism following renal transplantation: differential diagnosis, management, and implications for cell population control in the parathyroid gland. Miner Electrolyte Metab 1982; 8:92.
265. Levin A, Bakris GL, Molitch M, et al. Prevalence of abnormal serum vitamin D, PTH, calcium, and phosphorus in patients with chronic kidney disease: results of the study to evaluate early kidney disease. Kidney Int 2007; 71:31.
266. Julian BA, Quarles LD, Niemann KM. Musculoskeletal complications after renal transplantation: pathogenesis and treatment. Am J Kidney Dis 1992; 19:99.
267. Messa P, Sindici C, Cannella G, et al. Persistent secondary hyperparathyroidism after renal transplantation. Kidney Int 1998; 54:1704.
268. Ležaić V, Đukanović Lj, Transplantacija bubrega. Zavod za Užbenike i nastavna sredstva Beograd 2004;297:304.
269. Slatopolsky E i sar.Uloga kalcija, fosfora i vitamina D u metabolizmu i razvoju SHPT, Nephrol Dial Transplant 1998;13 Suppl 3:3-8.
270. Cundy T, Kanis JA, Heynen G, et al. Calcium metabolism and hyperparathyroidism after renal transplantation. Q J Med 1983; 52:67.
271. Li YC, Amling M, Pirro AE, et al. Normalization of mineral ion homeostasis by dietary means prevents hyperparathyroidism, rickets, and osteomalacia, but not alopecia in vitamin D receptor-ablated mice. Endocrinology 1998; 139:439.
272. Hsu CH, Patel SR, Young EW, Vanholder R. The biological action of calcitriol in renal failure. Kidney Int 1994; 46:605.
273. Pande S, Ritter CS, Rothstein M, et al. FGF-23 and sFRP-4 in chronic kidney disease and post-renal transplantation. Nephron Physiol 2006; 104:p23.
274. Meier-Kriesche HU, Baliga R, Kaplan B. Decreased renal function is a strong risk factor for cardiovascular death after renal transplantation. Transplantation 2003; 75:1291.
275. Indridason OS, Quarles LD. Comparison of treatments for mild secondary hyperparathyroidism in hemodialysis patients. Durham Renal Osteodystrophy Study Group. Kidney Int 2000; 57:282.
276. Vrhovec i sar. Metabolizam minerala i skelet 2007; 1431-1445.

277. Vrhovac i sar. Interna medicina. Endokrinologija i bolesti metabolizma. Sveučilište u Zagrebu. Naklada Ljevak. 2003; 99-156.
278. Bhan I, Shah A, Holmes J, et al. Post-transplant hypophosphatemia: Tertiary Hyper-Phosphatoninism. *Kidney Int* 2006; 70:1486
279. Massy ZA. Importance of homocysteine, lipoprotein (a) and non-classical cardiovascular risk factors (fibrinogen and advanced glycation end-products) for atherogenesis in uraemic patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2000;15(5):81-91.
280. Buccinati g, Baragetti i, Bamonti f, Furiani s, Doriget V, Petrosso c. Plasma homocysteine levels and cardiovascular mortality in patients with end stage renal disease. *J Nephrol*.2004;17(3):40).
281. Manns BL, Burges ED, Hyndman ME, Parsons HG, Schaffer JP, Scott- Douglas MW. Hyperhomocysteinaemia and the prevalence of atherosclerotic vascular disease in patients with end stage renal disease. *AM J kidney Dis* 1999;34,669-77).
282. Mallamaci F, Zoccali C, Tripepi G, Fermo I, Bernardetto FA, Cataliotti A. Hyperhomocysteinaemia predicts cardiovascular outcomes in hemodialysis patients. *Kidney Int*.2002;61(29):609-14
283. Massy ZA. Importance of homocysteine, lipoprotein (a) and non-classical cardiovascular risk factors (fibrinogen, and advanced glycation end-products) for atherogenesis in uraemic patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2000;15(5):81-91.
284. Kang SS, Rosenson RS. Analytic Approaches for the Treatment of Hyperhomocysteinemia and Its Impact on Vascular Disease. *Cardiovasc Drugs Ther* 2018; 32:233.
285. Jacques PF, Selhub J, Bostom AG, et al. The effect of folic acid fortification on plasma folate and total homocysteine concentrations. *N Engl J Med* 1999; 340:1449.
286. Desouza C, Keebler M, McNamara DB, Fonseca V. Drugs affecting homocysteine metabolism: impact on cardiovascular risk. *Drugs* 2002; 62:605.
287. Bertoni E, Marcucci R, Zanazzi M, Rosati A, Brunelli T, Fedi S, Pepe G, Di Maria L, Colonna F, Lombardi A, et al. Hyperhomocysteinemia in renal transplant patients: an independent factor of cardiovascular disease. *J Nephrol* 2001;14(1):36-42.
288. Massy Z, Chadeaux-Vekemans B, Chevalier A, Bader C, Drüeke T, Legendre C, Lacour Kamoun P, Kreis H. Hyperhomocysteinaemia: a significant risk factor for cardiovascular disease in renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant* 1994; 9(8):1103-1108.
289. Steyrer E, Durovic S, Frank S, et al. The role of lecithin: cholesterol acyltransferase for lipoprotein (a) assembly. Structural integrity of low density lipoproteins is a prerequisite for Lp(a) formation in human plasma. *J Clin Invest* 1994; 94:2330.

290. Albers JJ, Kennedy H, Marcovina SM. Evidence that Lp[a] contains one molecule of apo[a] and one molecule of apoB: evaluation of amino acid analysis data. *J Lipid Res* 1996; 37:192.
291. Loscalzo J, Weinfeld M, Fless GM, Scanu AM. Lipoprotein(a), fibrin binding, and plasminogen activation. *Arteriosclerosis* 1990; 10:240.
292. Palabrica TM, Liu AC, Aronovitz MJ, et al. Antifibrinolytic activity of apolipoprotein(a) in vivo: human apolipoprotein(a) transgenic mice are resistant to tissue plasminogen activator-mediated thrombolysis. *Nat Med* 1995; 1:256.
293. Zioncheck TF, Powell LM, Rice GC, et al. Interaction of recombinant apolipoprotein(a) and lipoprotein(a) with macrophages. *J Clin Invest* 1991; 87:767.
294. Kamstrup PR, Tybjaerg-Hansen A, Steffensen R, Nordestgaard BG. Genetically elevated lipoprotein(a) and increased risk of myocardial infarction. *JAMA* 2009; 301:2331.
295. Bowden JF, Pritchard PH, Hill JS, Frohlich JJ. Lp(a) concentration and apo(a) isoform size. Relation to the presence of coronary artery disease in familial hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb* 1994; 14:1561.
296. Kraft HG, Lingenhel A, Köchl S, et al. Apolipoprotein(a) kringle IV repeat number predicts risk for coronary heart disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996; 16:713.
297. Sandholzer C, Saha N, Kark JD, et al. Apo(a) isoforms predict risk for coronary heart disease. A study in six populations. *Arterioscler Thromb* 1992; 12:1214.
298. Thanassoulis G, O'Donnell CJ. Mendelian randomization: nature's randomized trial in the post-genome era. *JAMA* 2009; 301:2386.
299. Schaefer EJ, Lamon-Fava S, Jenner JL, et al. Lipoprotein(a) levels and risk of coronary heart disease in men. The lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial. *JAMA* 1994; 271:999.
300. O'Donoghue ML, Fazio S, Giugliano RP, et al. Lipoprotein(a), PCSK9 Inhibition, and Cardiovascular Risk. *Circulation* 2019; 139:1483.
301. Wald NJ, Law M, Watt HC, et al. Apolipoproteins and ischaemic heart disease: implications for screening. *Lancet* 1994; 343:75.
302. Shai I, Rimm EB, Hankinson SE, et al. Lipoprotein (a) and coronary heart disease among women: beyond a cholesterol carrier? *Eur Heart J* 2005; 26:1633.
303. Kamstrup PR, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Extreme lipoprotein(a) levels and improved cardiovascular risk prediction. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61:1146.
304. Keller C. Apheresis in coronary heart disease with elevated Lp (a): a review of Lp (a) as a risk factor and its management. *Ther Apher Dial* 2007; 11:2.
305. Anwar N, Bhatnagar D, Short CD, et al. Serum lipoprotein (a) concentrations in patients undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 1993; 8:71.

306. Brown JH, Anwar N, Short CD, et al. Serum lipoprotein (a) in renal transplant recipients receiving cyclosporin monotherapy. *Nephrol Dial Transplant* 1993; 8:863.
307. Kronenberg F, Utermann G. Lipoprotein(a): resurrected by genetics. *J Intern Med* 2013; 273:6.
308. Kostner KM, Clodi M, Bodlaj G, et al. Decreased urinary apolipoprotein (a) excretion in patients with impaired renal function. *Eur J Clin Invest* 1998; 28:447.
309. Frischmann ME, Kronenberg F, Trenkwalder E, et al. In vivo turnover study demonstrates diminished clearance of lipoprotein(a) in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2007; 71:1036.
310. Short CD, Durrington PN. Renal Disorders. In: *Lipoproteins in Health and Disease*, Betteridge DJ Illingworth DR, and Shepherd JA (Eds), London.
311. Rosas S, Joffe M, Wolfe M, et al. Effects of renal replacement therapy on plasma lipoprotein(a) levels. *Am J Nephrol* 2008; 28:361.
312. Ribeiro S, Faria Mdo S, Silva G, et al. Oxidized low-density lipoprotein and lipoprotein(a) levels in chronic kidney disease patients under hemodialysis: influence of adiponectin and of a polymorphism in the apolipoprotein(a) gene. *Hemodial Int* 2012; 16:481.
313. Webster AC, Woodroffe RC, Taylor RS, et al. Tacrolimus versus ciclosporin as primary immunosuppression for kidney transplant recipients: meta-analysis and meta-regression of randomised trial data. *BMJ* 2005; 331:810.
314. Ekberg H, Tedesco-Silva H, Demirbas A, et al. Reduced exposure to calcineurin inhibitors in renal transplantation. *N Engl J Med* 2007; 357:2562.
315. Davidson J, Wilkinson A, Dantal J, et al. New-onset diabetes after transplantation: 2003 International consensus guidelines. Proceedings of an international expert panel meeting. Barcelona, Spain, 19 February 2003. *Transplantation* 2003; 75:SS3.
316. Hjelmestaeth J, Hartmann A, Kofstad J, et al. Tapering off prednisolone and cyclosporin the first year after renal transplantation: the effect on glucose tolerance. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16:829
317. Midtvedt K, Hjelmestaeth J, Hartmann A, et al. Insulin resistance after renal transplantation: the effect of steroid dose reduction and withdrawal. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15:3233.
318. Vesco L, Busson M, Bedrossian J, et al. Diabetes mellitus after renal transplantation: characteristics, outcome, and risk factors. *Transplantation* 1996; 61:1475.
319. Kasiske BL, Snyder JJ, Gilbertson D, Matas AJ. Diabetes mellitus after kidney transplantation in the United States. *Am J Transplant* 2003; 3:178.
320. Hollander AA, Hene RJ, Hermans J, et al. Late prednisone withdrawal in cyclosporine-treated kidney transplant patients: a randomized study. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8:294.

321. Braun J, Oldendorf M, Moshage W, et al. Electron beam computed tomography in the evaluation of cardiac calcification in chronic dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1996; 27:394.
322. Goodman WG, Goldin J, Kuizon BD, et al. Coronary-artery calcification in young adults with end-stage renal disease who are undergoing dialysis. *N Engl J Med* 2000; 342:1478.
323. Chertow GM, Burke SK, Raggi P, Treat to Goal Working Group. Sevelamer attenuates the progression of coronary and aortic calcification in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2002; 62:245.
324. London GM, Guérin AP, Marchais SJ, et al. Arterial media calcification in end-stage renal disease: impact on all-cause and cardiovascular mortality. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18:1731.
325. Sigrist MK, Taal MW, Bungay P, McIntyre CW. Progressive vascular calcification over 2 years is associated with arterial stiffening and increased mortality in patients with stages 4 and 5 chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2:1241.
326. Berg AL, Nilsson-Ehle P. ACTH lowers serum lipids in steroid-treated hyperlipemic patients with kidney disease. *Kidney Int* 1996; 50:538.
327. Kuster GM, Drexel H, Bleisch JA, et al. Relation of cyclosporine blood levels to adverse effects on lipoproteins. *Transplantation* 1994; 57:1479.
328. Pascual M, Curtis J, Delmonico FL, et al. A prospective, randomized clinical trial of cyclosporine reduction in stable patients greater than 12 months after renal transplantation. *Transplantation* 2003; 75:1501.
329. Artz MA, Boots JM, Ligtenberg G, et al. Improved cardiovascular risk profile and renal function in renal transplant patients after randomized conversion from cyclosporine to tacrolimus. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14:1880.
330. McCune TR, Thacker LR II, Peters TG, et al. Effects of tacrolimus on hyperlipidemia after successful renal transplantation: a Southeastern Organ Procurement Foundation multicenter clinical study. *Transplantation* 1998; 65:87.
331. Kohnle M, Zimmermann U, Lütke P, et al. Conversion from cyclosporine A to tacrolimus after kidney transplantation due to hyperlipidemia. *Transpl Int* 2000; 13 Suppl 1:S345.
332. Kasiske B, Cosio FG, Beto J, et al. Clinical practice guidelines for managing dyslipidemias in kidney transplant patients: a report from the Managing Dyslipidemias in Chronic Kidney Disease Work Group of the National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative. *Am J Transplant* 2004; 4 Suppl 7:13.
333. Lindeman RD, Romero LJ, Schade DS, et al. Impact of subclinical hypothyroidism on serum total homocysteine concentrations, the prevalence of coronary heart disease (CHD), and CHD risk factors in the New Mexico Elder Health Survey. *Thyroid* 2003; 13:595.)
334. Biondi B, Cooper DS. The clinical significance of subclinical thyroid dysfunction. *Endocr Rev* 2008; 29:76.

335.de Mutsert R, Snijder MB, van der Sman-de Beer F, Seidell JC, Boeschoten EW, Krediet RT, Dekker JM, Vandenbroucke JP, Dekker FW. **J Am Soc Nephrol.** 2007 Mar;18(3):967-74. Epub 2007 Jan 31.

336.Mak RH, DeFronzo RA. Glucose and insulin metabolism in uremia. *Nephron* 1992; 61:377.

337. Rabkin R, Simon NM, Steiner S, Colwell JA. Effect of renal disease on renal uptake and excretion of insulin in man. *N Engl J Med* 1970; 282:182.

338.DeFronzo RA, Tobin JD, Rowe JW, Andres R. Glucose intolerance in uremia. Quantification of pancreatic beta cell sensitivity to glucose and tissue sensitivity to insulin. *J Clin Invest* 1978; 62:425.

339. Hernández D, Rufino M, Bartolomei S, et al. Clinical impact of preexisting vascular calcifications on mortality after renal transplantation. *Kidney Int* 2005; 67:2015.

340. Kohler HP, Grant PJ. Plasminogen-activator inhibitor type 1 and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2000; 342:1792.

341.Davies MJ. Stability and instability: two faces of coronary atherosclerosis. The Paul Dudley White Lecture 1995. *Circulation* 1996; 94:2013.

342.Farb A, Burke AP, Tang AL, et al. Coronary plaque erosion without rupture into a lipid core. A frequent cause of coronary thrombosis in sudden coronary death. *Circulation* 1996; 93:1354.

343.Falk E, Shah PK, Fuster V. Coronary plaque disruption. *Circulation* 1995; 92:657.

344.Fernández-Ortiz A, Badimon JJ, Falk E, et al. Characterization of the relative thrombogenicity of atherosclerotic plaque components: implications for consequences of plaque rupture. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23:1562.

345.Koenig W, Ernst E. The possible role of hemorheology in atherothrombogenesis. *Atherosclerosis* 1992; 94:93.

346.Rosenson, RS . Viscosity and ischemic heart disease. *J Vasc Med Biol* 1993; 4:206.

347.Schneiderman J, Sawdey MS, Keeton MR, et al. Increased type 1 plasminogen activator inhibitor gene expression in atherosclerotic human arteries. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1992; 89:6998.

348.Lupu F, Bergonzelli GE, Heim DA, et al. Localization and production of plasminogen activator inhibitor-1 in human healthy and atherosclerotic arteries. *Arterioscler Thromb* 1993; 13:1090.

349.Chomiki N, Henry M, Alessi MC, et al. Plasminogen activator inhibitor-1 expression in human liver and healthy or atherosclerotic vessel walls. *Thromb Haemost* 1994; 72:44.

LISTA SKRAĆENICA

Lista skraćenica:

ACE - inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima

ARB - blokatori angiotenzinskih II receptora

BMI- body mass index

CNI -inhibitori calcineurina

CVB-cerebrovaskularna bolest

CRP-C-reaktivni protein

DM-dijabetes melitus

GFR-glomerularna filtracija

HBB-hronična bubrežna bolest

HDL-lipoproteini visoke gustoće (eng. *high density lipoprotein*)

HLA-artrijska hipertenzija

HLK-hipertrofija lijeve komore

Hcy-homocistein

IBS- ishemijska bolest srca

KV-kardiovaskularni

KVB- kardiovaskularna bolest

KB- koronarna bolest

LDL-lipoproteini niske gustoće (eng. *low density lipoprotein*)

Lipoprotein(a)-Lp(a)

MS- metabolički sindrom

ZSBB-završni stadij bubrežne bolesti

PAB - Periferna arterijska bolest

BIOGRAFIJA AUTORA ODBRANJENE DOKTORSKE DISERTACIJE

Alma Halilčević Terzić, rođena je 11.novembra 1975 godine u Tuzli. Osnovnu školu završila je u Banovićima, a Gimnaziju „Meša Selimović“ završila je u Tuzli. Na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Tuzli sam diplomirala 2003.godine sa prosjekom ocjena 8,3. Dobitnica je Srebrne plakete Medicinskog fakulteta univerziteta u Tuzli. Radni odnos sam zasnovala 2003.godine u JZU UKC Tuzla, od kada je na Klinici za interne bolesti, a od juna 2011 godine

radi kao specijalista Interne medicine, u Klinici za interne bolesti, UKC Tuzla, na Odjeljenju za Nefrologiju, dijalizu i transplantaciju bubrega, kao član transplantacijskog tima. Specijalizaciju iz Interne medicine dobila je 2007.godine. U toku specijalizacije završila kurs ultrazvučne dijagnostike vratnih organa u JZU UKC Tuzla, te kurs ultrazvučne dijagnostike abdomena u KCU Sarajevo, kao i kurs Doppler ultrasonografije u KCU Sarajevo. Zvanje magistra medicinskih nauka stekla je u januaru 2014.godine sa temom „Biohemijski i ultrazvučni pokazatelji sekundarnog hiperparatireoidizma nakon transplantacije bubrega.“ Član je Udruženja za nefrologiju, dijalizu i transplantaciju Bosne i Hercegovine, te član i ERA-EDTA i ISN. Kao ISN-ov stipendista, u sklopu projekta Sister renal hospitals završila sam edukaciju iz oblasti transplantaciju u trajanju od 6 mjeseci u Royal Preston Hospital i Manchester Royal infirmary.. Aktivni učesnik brojnih domaćih i internacionalnih kongresa iz područja endokrinologije i dijabetologije, te nefrologije, dijalize i transplantacije, te je u toku aktivne edukacije iz oblasti transplantacije u zemlji i inostranstvu. Autor i koautor je brojnih radova u internacionalnim indeksiranim časopisima. Aktivno govori engleski jezik.

PRILOZI

Popis tabela

Tabela 1. Hronična bubrežna bolest, stadiji prema K/DOQI 2012

Tabela 1. Dijagnostički kriteriji za dijabetes i druge poremećaje tolerancije glukoze

Tabela 3. Uticaj imunosupresivnih lijekova na faktore rizika

Tabela 4. Podaci o pacijentima u odnosu na osnovnu bolest i pripadnost grupama

Tabela 5. Broj i struktura pacijenata u odnosu na krvni pritisak i pripadnost grupama

Tabela 6. Broj i struktura ispitanika prema vrijednostima LDL i pripadnosti grupama

Tabela 7. Broj i struktura ispitanika prema vrijednostima HDL i pripadnosti grupama

Tabela 8. Broj i struktura ispitanika prema BMI i pripadnosti grupama

Tabela 9. Broj i struktura ispitanika prema vrijednostima HbA1c i pripadnosti grupama

Tabela 10. Broj i struktura ispitanika prema vrijednostima ŠUK i pripadnosti grupama

Tabela 11: Kodirane vrijednosti varijabli uključenih u regresijski model 1

Tabela 12: Parametri Coxovog regresijskog modela 1

Tabela 13: Broj i struktura ispitanika prema eGFR stadiji prema K/DOQI i pripadnosti grupama

Tabela 14. Broj i struktura pacijenata u odnosu na nivo hemoglobina i pripadnost grupama

Tabela 15. Broj i struktura ispitanika prema vrijednostima kalcija i pripadnosti grupama

Tabela 16. Broj i struktura ispitanika prema vrijednostima ukupnih proteina i pripadnosti Grupama

Tabela 17. Utvrđivanje međuzavisnosti između HCT, PTH, BMI, kreatinina i GFR

Tabela 18. Kodirane vrijednosti varijabli uključenih u regresijski model 3

Tabela 19. Parametri Coxovog regresijskog modela 3

Tabela 20. Podaci o pacijentima prema vrijednostima CRP i pripadnost grupama

Tabela 21. Broj i struktura ispitanika prema vrijednostima LP(a) i pripadnosti grupama

Tabela 22: Kodirane vrijednosti varijabli uključenih u regresijski model 2

Tabela 23: Parametri Coxovog regresijskog modela 2

Tabela 24. Podaci o broju kardiovaskularnih rizičnih ishoda kod obje grupe ispitanika

Tabela 25. *Kodiranje zavisne varijable: Nepovoljan kardiovaskularni ishod (rizični ishod)*

Tabela 26. Rezultati logističke regresije sa ocjenjenim parametrima, dati su u narednoj tabeli

Popis slika:

Slika 1: Struktura ispitanika prema polu i pripadnosti skupini

Slika 2: Struktura pacijenata prema vrijednosti krvnog pritiska i pripadnosti grupi

Slika 3: Struktura pacijenata prema vrijednosti ukupnog holesterola i pripadnost grupi

Slika 4: Struktura pacijenata prema vrijednostima triglicerida i pripadnost grupama

Slika 5: Struktura pacijenata prema obimu struka i pripadnost grupama

Slika 6: Struktura pacijenata prema vrijednosti HbA1C i pripadnost grupi

Slika 7: Prikaz Kaplan-Maierove krive petogodišnjeg preživljavanja grafta u zavisnosti od ukupnog holesterola.

Slika 8: Prikaz Kaplan-Maierove krive ukupnog preživljavanja grafta u zavisnosti od vrijednosti ukupnog holesterola

Slika 9: Prikaz Kaplan-Maierova kriva petogodišnjeg preživljavanja grafta u zavisnosti od vrijednosti HDL.

Slika 10: Prikaz Kaplan-Maierove kriva ukupnog preživljavanja grafta u zavisnosti od vrijednosti HDL.

Slika 11: Prikaz Kaplan-Maierove krive preživljavanja grafta do 2 godine i preko 2 godine na hemodijalizi

Slika 12: Struktura pacijenata prema trajanju hemodijalize i pripadnost grupama

Slika 13. Struktura pacijenata prema nivou parathormona i pripadnosti grupi

Slika 14: Struktura pacijenata prema vrijednostima fosfata i pripadnost grupi

Slika 15: Struktura pacijenata prema vrijednostima acidum uricum i pripadnost grupi

Slika 16: Struktura ispitanika prema vrijednostima homocisteina i pripadnosti grupama

Slika 17: Struktura pacijenata prema fibrinogenu i pripadnost grupama

Slika 18: Prikaz Kaplan-Maierove krive preživljavanja grafta u zavisnosti od dužine liječenja na hemodijalizi

Slika 19: Procentualna zastupljenost pojedinih kardiovaskularnih ishoda između dvije grupe pacijenata.

Izjava1.

IZJAVA O AUTORSTVU

Izjavljujem da je doktorska disertacija

**PROCJENA KARDIOVASKULARNOG RIZIKA U BOLESNIKA SA
TRANSPLANTIRANIM BUBREGOM**

**ASSESSMENT OF CARDIOVASCULAR RISK IN RENAL TRANSPLANT
PATIENTS**

- rezultat sopstvenog istraživačkog rada,
- da doktorska disertacija, u cjelini ili u dijelovima, nije bila predložena za dobijanje bilo koje diplome prema studijskim programima drugih visokoškolskih ustanova
- da su rezultati korektno navedeni i
- da nisam kršila autorska prava i koristila intelektualnu svojinu drugih lica

U Banjoj Luci, 2021.

Potpis doktoranda

Handwritten signature of Alina Halilović Terzić in black ink, written over a horizontal line.

Izjava 2

Izjava kojom se ovlašćuje Univerzitet u Banjoj Luci da doktorsku disertaciju učini javno dostupnom

Ovlašćujem Univerzitet u Banjoj Luci da moju doktorsku disertaciju pod naslovom

" Procjena kradiovaskularnog rizika u bolesnika sa transplantiranim bubregom "

koja je moje autorsko djelo, učini javno dostupnom.

Doktorsku disertaciju sa svim prilogima predala sam u elektronskom formatu pogodnom za trajno arhiviranje.

Moju doktorsku disertaciju pohranjenu u digitalni repozitorijum Univerziteta u Banjoj Luci mogu da koriste svi koji poštuju odredbe sadržane u odabranom tipu licence Kreativne zajednice (Creative Commons) za koju sam se odlučila.

1. Autorstvo
2. Autorstvo-nekomercijalno
3. Autorstvo - nekomercijalno - bez prerade
4. Autorstvo - nekomercijalno - dijeliti pod istim uslovima
5. Autorstvo - bez prerade
6. Autorstvo - dijeliti pod istim uslovima

U Banjoj Luci, 2021.

Potpis doktoranta



Izjava 3

Izjava o identičnosti štampane i elektronske verzije doktorske disertacije

Ime i prezime autora Alma Halilčević Terzić

Naslov rada Procjena kradiovaskularnog rizika u bolesnika sa transplantiranim
bubregom

Mentor Prof.dr Emir Hodžić

Izjavljujem da je štampana verzija moje doktorske disertacije identična elektronskoj verziji koju sam predala za digitalni repozitorijum Univerziteta u Banjoj Luci.

Potpis doktoranta

U Banjoj Luci, 2021. godine

Handwritten signature of Alma Halilčević Terzić in black ink, written over a horizontal line.