

## METABOLIČKE KOMPLIKACIJE U PRIMATELJA BUBREŽNOG PRESATKA

IVANA MIKOLAŠEVIĆ, ITA JELIĆ, BRANKA SLADOJE-MARTINOVIĆ, LIDIJA ORLIĆ,  
STELA ŽIVČIĆ-ĆOSIĆ, SREtenka VUKSANović-MIKULIČIĆ, MAJA MIJIĆ<sup>1</sup> i SANJIN RAČKI

*Klinički bolnički centar Rijeka, Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, Zavod za nefrologiju i dijalizu,  
Klinika za internu medicinu i <sup>1</sup>Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, Rijeka, Hrvatska*

Tradicionalni čimbenici rizika za razvoj srčanožilnih bolesti (SŽB) kao što su to arterijska hipertenzija (AH), novonastala šećerna bolest (NDDM) i poremećaj metabolizma masnoća (HLP) i do pedeset su puta učestaliji u primatelja bubrežnog presatka nego u općoj populaciji. Cilj istraživanja bio je analizirati učestalost navedenih metaboličkih poremećaja u primatelja bubrežnog presatka, analizirati utjecaj primijenjene imunosupresivne terapije na pojavnost spomenutih metaboličkih poremećaja te analizirati broj i vrstu primijenjene antihipertenzivne terapije. Tijekom dvogodišnjeg razdoblja analizirali smo 53 bolesnika kojima je u KBC-u Rijeka zbog završnog stadija kronične bubrežne bolesti transplantiran bubreg. Nakon transplantacije 92,5% bolesnika imalo je evidentiranu AH. Bolesnici koji su primali ciklosporin imali su statistički značajno veću incidenciju AH u odnosu na bolesnike koji su primali takrolimus ( $p=0,025$ ). Devet bolesnika (17%) postiglo je ciljnu vrijednost arterijskog tlaka ( $<130/80$  mm Hg). Osam bolesnika je u terapiji imalo jedan antihipertenziv, 24 bolesnika dva, 15 bolesnika tri, dva bolesnika su uzimala više od tri lijeka, dok četvero bolesnika nije primalo antihipertenziv. Najčešće upotrijebljeni antihipertenziv bio je inhibitor kalcijevih kanala (40,4% bolesnika), potom slijede  $\beta$  blokatori (26,6% bolesnika) i inhibitori RAS sustava (ACE inhibitori primalo je 9,2% bolesnika, blokatori angiotenzinskih receptora 16,5% bolesnika). U šest (11,3%) bolesnika dijagnosticirana je NDDM, a u 21 (39,62%) dijagnosticirana je HLP. Zaključeno je da je potrebno provoditi redovitu i stalnu provjeru zdravstvenog stanja bolesnika s bubrežnim presatkom. Uz kontrolu laboratorijskih parametara funkcije presatka vrlo je važna kontrola krvnog tlaka, metabolizma glukoze i masnoća sa svrhom sprječavanja razvoja SŽB, poboljšanja funkcije presatka i kvalitete života te smanjenja mortaliteta primatelja bubrežnog presatka.

**Ključne riječi:** arterijska hipertenzija, dislipidemija, srčanožilne bolesti, šećerna bolest, transplantacija bubrega

**Adresa za dopisivanje:** Doc. dr. sc. Sanjin Rački, dr. med  
Zavod za nefrologiju i dijalizu  
Klinika za internu medicinu  
Klinički bolnički centar Rijeka  
Tome Stričića 3  
51000 Rijeka, Hrvatska  
Tel:051/407-487; faks:051/407-487  
E-pošta: sanjin.racki@me.com

### UVOD

Uspješna transplantacija bubrega je metoda izbora u liječenju bolesnika koji se nalaze u završnom stadiju kronične bubrežne bolesti. Od uvođenja transplantacije kao metode liječenja završnog stadija bubrežne bolesti postignut je veliki napredak kako u kirurškoj tehnici tako i u imunosupresivnim lijekovima čime je značajno smanjena učestalost kriza odbacivanja. Slijedom navedenog, u današnje vrijeme najčešće pitanje koje

si postavlja liječnik koji se bavi transplantacijskom medicinom je kako postići dugoročno preživljavanje presatka te kako smanjiti učestalost srčanožilnih bolesti (SŽB) s obzirom da su one glavni uzrok povećane smrtnosti u tih bolesnika. U bolesnika koji se liječe postupcima dijalize SŽB su najčešći uzrok smrti. U Sjedinjenim Američkim Državama 37% bolesnika kojima je transplantiran bubreg, umrlo je od posljedica srčanožilne bolesti (1). Pojava tradicionalnih čimbenika rizika za razvoj neželjenih srčanožilnih događaja

kao što su arterijska hipertenzija, šećerna bolest i poremećaj metabolizma masnoća češća je u primatelja bubrežnog presatka, ponajprije kao posljedica primjene imunosupresivne terapije. Šećerna bolest je najvažniji etiološki čimbenik razvoja završnog stadija bubrežne bolesti, kako u zapadnim zemljama, tako i u nas (2). 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. Šećernu bolest u bolesnika u kojih prije transplantacije nije bila evidentirana, a došlo je do njezine pojave nakon transplantacije, definiramo kao novonastalu. Liječimo je modifikacijom imunosupresivne terapije te općim mjerama koje vrijede za sve bolesnike sa šećernom bolesti. Poremećaj metabolizma masnoća čest je u primatelja bubrežnog presatka, a ponajprije nastaje kao posljedica imunosupresivnih lijekova, osobito ciklosporina, glukokortikoida, te m-TOR inhibitora. Arterijska hipertenzija je najvažniji čimbenik rizika za razvoj SŽB. Osim imunosupresivnih lijekova (osobito ciklosporina) koji pogoduju njezinom razvoju, tu su i drugi čimbenici rizika kao što su smanjena ili odgođena funkcija presatka, stenoza arterije transplantiranog bubrega, proteinurija i dob darivatelja (3). Navedeni metabolički poremećaji u velikoj mjeri utječu na dugoročno preživljavanje kako bolesnika, tako i njegovog presatka. Nužno je pravodobno prepoznavanje tih stanja te individualan pristup svakom bolesniku - primatelju bubrežnog presatka.

## CILJ ISTRAŽIVANJA

Cilj istraživanja bio je:

- Analizirati učestalost arterijske hipertenzije, novonastale šećerne bolesti te poremećaj metabolizma masnoća u bolesnika - primatelja bubrežnog presatka u KBC-u Rijeka
- Analizirati utjecaj primijenjene imunosupresivne terapije na pojavu arterijske hipertenzije, novonastale šećerne bolesti i poremećaja metabolizma masnoća
- Analizirati broj i vrstu propisane antihipertenzivne terapije te analizirati broj primijenjenih antihipertenzivnih lijekova s obzirom na vrstu primijenjene imunosupresivne terapije
- Odrediti koliki je udio pacijenata postigao ciljne vrijednosti arterijskog tlaka (vrijednosti sistoličkog krvnog tlaka <130 mm Hg, a dijastoličkog krvnog tlaka <80 mm Hg).
- Analizirati pojavu arterijske hipertenzije s obzirom na funkciju bubrežnog presatka
- Ispitati učestalost arterijske hipertenzije s obzirom na dob bolesnika (stariji od 65 godina)

## ISPITANICI

U ispitivanju su sudjelovali bolesnici kojima je zbog završnog stadija kronične bubrežne bolesti transplantiran bubreg u Kliničkom bolničkom centru Rijeka. Pratili smo 53 bolesnika koji dolaze na redovite ambulantne kontrole u Zavod za nefrologiju i dijalizu KBC-a Rijeka. U jednog bolesnika je učinjena transplantacija bubrega od živog srodnog davatelja (otac), dok je u ostalih učinjena kadaverična transplantacija bubrega. U svih je bolesnika primijenjena indukcijska terapija (monoklonska protutijela, daclizumab ili basiliximab). Svi su pacijenti primali trojnu imunosupresivnu terapiju (ciklosporin/MMF/glukokortikoid ili takrolimus/MMF/glukokortikoid). Imunosupresivnu i antihipertenzivnu terapiju propisao je subspecijalist nefrolog.

## METODE

Svakom bolesniku smo tijekom dvogodišnjeg razdoblja u razmacima od najdulje šest mjeseci pratili vrijednosti sistoličkog (SKT) i dijastoličkog (DKT) krvnog tlaka, laboratorijske parametre bubrežne funkcije (serumski kreatinin, ureju, stupanj glomerulske filtracije), vrijednosti serumske glukoze te triglicerida i kolesterola (ukupni te HDL i LDL). Kriterij za definiranje arterijske hipertenzije bila je vrijednost sistoličkog krvnog tlaka veća od 140 mm Hg i dijastoličkog krvnog tlaka veća od 90 mm Hg ili upotreba antihipertenzivnih lijekova. Nadalje, analizirali smo podskupine bolesnika s obzirom na vrijednosti serumskog kreatinina (serumski kreatinin veći ili manji od 120  $\mu\text{mol/L}$ ) tijekom razdoblja praćenja. Analizirali smo broj i vrstu propisane antihipertenzivne terapije. Utvrdili smo koliki je postotak pacijenata postigao ciljne vrijednosti arterijskog tlaka (SKT <130 mm Hg, DKT <80 mm Hg). Evidentirali smo broj bolesnika s novonastalom šećernom bolesti (bolesnici koji prije učinjene transplantacije nisu imali evidentiran poremećaj metabolizma glukoze). Kriterij za definiranje šećerne bolesti bio je vrijednost glukoze natašte iznad 7 mmol/L odnosno >11,1 mmol/L neovisno o vremenu proteklom od obroka. Potom smo analizirali koliki je udio bolesnika s bubrežnim presatkom imao poremećaj metabolizma masnoća (a koji prije učinjenog zahvata nisu bio evidentiran). U bolesnika koji su imali vrijednosti kolesterola  $\geq 5,65$  mmol/L i/ili LDL-kolesterol  $\geq 2,59$  mmol/L primijenili smo terapiju statinima. I na kraju smo analizirali utjecaj primijenjene imunosupresivne terapije na pojavnost ranije spomenutih metaboličkih poremećaja.

### Statistička obrada

Statistička obrada podataka učinjena je primjenom deskriptivnih statističkih metoda (aritmetička sredina i standardna devijacija). Kategoričke varijable ispitane su hi-kvadrat testom.

Testiranje važnosti razlika za dvije nezavisne skupine učinjeno je primjenom t-testa, a za zavisne uzorke Wilcoxonovim testom za parne uzorke. Testiranje važnosti razlika za više nezavisnih skupina obuhvaćeno je ANOVA testom za jednosmjernu ili dvosmjernu analizu varijance.

Statistička je obrada izrađena primjenom statističkog programskog paketa MedCalc, inačica 10 (MedCalc, Mariakerke, Belgija).

## REZULTATI

Tijekom dvogodišnjeg razdoblja analizirali smo 53 bolesnika koji su primili bubrežni presadak. Od ukupnog broja pacijenata 41,5% (N=22) bile su žene, a 58,5% (N=31) muškarci. Prosječna dob bila je 49,81±11,26 godina (raspon od 27 do 72 godine). Prosječno vrijeme liječenja dijalizom prije transplantacije iznosilo je 56,00±41,88 mjeseci. U 14 (26,42%) bolesnika osnovna bolest bubrega je bila glomerulonefritis, u 10 (18,87%) bolesnika policistična bolest bubrega, u 7 (13,21%) intersticijski nefritis, u 5 (9,43%) nefroangioskleroza, a u 4 (7,55%) bolesnika dijabetička nefropatija. Bolesti drugih etiologija bile su zastupljene sa 24,53% (13 bolesnika). Prosječna vrijednost serumskog kreatinina bila je 144,92±46,49 μmol/L. Osamnaest pacijenata (34%) imalo je vrijednosti serumskog kreatinina <120 μmol/L, a 35 (66%) >120 μmol/L (tablica 1).

Trideset i tri pacijenta (62%) primalo je trojnu imunosupresivnu terapiju sastavljenu od takrolimus/MMF/glukokortikoid, a 20 (38%) trojnu imunosupresivnu terapiju koja je sačinjena od ciklosporina/MMF/glukokortikoid.

Analizirajući prosječne vrijednosti SKT i DKT prije i nakon učinjene transplantacije vidjeli smo da postoji statistički značajan porast u vrijednostima SKT i u vrijednostima DKT nakon transplantacije (p=0,0123). Od ukupnog broja analiziranih bolesnika 92,5% (49 bolesnika) imalo je evidentiranu AH (definiranu vrijednostima SKT >140 mm Hg, a DKT >90 mm Hg ili upotrebom antihipertenzivnog lijeka), a 7,5% (4 bolesnika) nije je imalo. Svim bolesnicima dijagnoza AH je postavljena u prvoj godini nakon transplantacije. Analizirajući pojavnost AH u odnosu na dob vidjeli smo da bolesnici koji su bili stariji od 65 godina nisu imali

Tablica 1.

### Demografski pokazatelji ispitivane skupine

Parametar	N (%)
Muškarci	31 (58,5%)
Žene	22 (41,5%)
Dob (godine)	49,81±11,26
Duljina trajanja liječenja dijalizom prije tx (mjeseci)	56,00±41,88
Vrsta dijalize	
HD	45
PD	4
HD/PD	4
Srednja vrijednost serumskog kreatinina	144,92±46,49
Kreatinin < 120 μmol/L	18 (34%); 102,31±14,48
Kreatinin > 120 μmol/L	35 (66%); 166,82±41,79
Uzroci osnovne bubrežne bolesti:	
1. Glomerulonefritis	14 (26,42%)
2. Policistični bubrezi	10 (18,87%)
3. Intersticijski nefritis	7 (13,21%)
4. Nefroangioskleroza	5 (9,43%)
4. Dijabetička nefropatija	4 (7,55%)
6. Ostali	13 (24,53%)

\*HD-hemodijaliza; PD-peritonejska dijaliza; tx-transplantacija

statistički značajno veću incidenciju AH nakon što su primili bubrežni presadak (p=0,62). Bolesnici koji su u trojnoj imunosupresivnoj terapiji primali ciklosporin imali su statistički značajno veću incidenciju AH u odnosu na bolesnike koji su u trojnoj imunosupresivnoj terapiji primali takrolimus (p=0,025). Ako analiziramo koliki je udio bolesnika – primatelja bubrežnog presatka imao ciljne vrijednosti arterijskog tlaka (SKT<130 mm Hg, DKT <80 mm Hg), vidimo da je njih svega 9 (17%) imalo ciljnu vrijednost SKT i DKT, dok 44 (83%) nije imalo. Promatrajući navedeno u kontekstu funkcije presatka vidimo da je 31 bolesnik s vrijednostima SKT≥130 mm Hg te DKT ≥80 mm Hg imalo prosječne vrijednosti serumskog kreatinina >120 μmol/L, dok je 14 bolesnika koji su imali SKT <130 mm Hg te DKT <80 mm Hg imalo vrijednosti serumskog kreatinina <120 μmol/L, što je statistički značajna razlika (p=0,0171). Nadalje, analizirajući bolesnike s evidentiranom arterijskom hipertenzijom (49 bolesnika) vidimo da su 32 bolesnika (65,3%) imala vrijednosti serumskog kreatinina >120 μmol/L, dok ih je 17 (34,7%) imalo vrijednosti serumskog kreatinina <120 μmol/L, što je statistički značajna razlika (p=0,045).

Analizirajući broj primijenjenih antihipertenzivnih lijekova za svakog pojedinog bolesnika vidjeli smo da je 8 bolesnika (16,32%) imalo u terapiji 1 antihipertenziv, 24 bolesnika (48,98%) 2 lijeka, 15 bolesnika (30,61%) 3 lijeka, a 2 bolesnika (4,09%) više od 3 lijeka. Samo 4 bolesnika nisu primala antihipertenzivnu terapiju. Na-

dalje, analizirajući broj primijenjenih antihipertenziva u odnosu na primijenjenju imunosupresivnu terapiju vidjeli smo da su bolesnici koji su u terapiji primali ciklosporin imali u prosjeku  $2,45 \pm 0,75$  lijekova, za razliku od onih koji su u trojnoj imunosupresivnoj terapiji primali takrolimus i uzimali prosječno  $1,84 \pm 1,0$  antihipertenzivna lijeka ( $p=0,025$ ). Korelacija između imunosupresivne terapije i broja primijenjenih antihipertenzivnih lijekova je prikazana u tablici 2.

Tablica 2.  
 Korelacija između imunosupresivne terapije i broja antihipertenzivnih lijekova

Imunosupresivni protokol Pacijenti (N)	Antihipertenzivna terapija Pacijenti (N)
Takrolimus/MMF/ glukokortikoid N= 33 (62%)	Monoterapija - 6 (18,18%) Dva antihipertenziva - 15 (45,45%) Tri antihipertenziva - 7 (21,21%) Više od tri antihipertenziva - 1 (3,03%) Bez antihipertenziva - 4 (12,12%)
Ciklosporin/MMF/ glukokortikoid N= 20 (38%)	Monoterapija - 2 (10%) Dva antihipertenziva - 8 (40%) Tri antihipertenziva - 9 (45%) Više od tri antihipertenziva - 1 (5%) Bez antihipertenziva - 0 (0%)

\*MMF-mikofenolat mofetil

Ako analiziramo pojedine primijenjene antihipertenzivne lijekove vidimo da je najčešće upotrebljeni lijek bio inhibitor kalcijevih kanala, koji je primalo 44 (40,4%) bolesnika. Sljedeći najpropisivaniji lijek bio je  $\beta$ -blokator koji je primalo 29 (26,6%) bolesnika, a potom inhibitori RAAS sustava (ACE inhibitore primalo je 10 bolesnika, a blokatore angiotenzinskih receptora 18 bolesnika) (tablica 3).

Tablica 3.  
 Najčešće upotrebljavani antihipertenzivni lijekovi

1. Blokatori kalcijevih kanala	44	40,4%
4. Inhibitori ACE	10	9,2%
3. ARB blokatori	18	16,5%
4. $\beta$ blokatori	29	26,6%
5. $\alpha$ blokatori	8	7,3%
Ukupno	109	100,0%

\*ACE-inhibitori angiotenzin konvertaze; ARB-blokatori angiotenzinskih receptora

Najčešće primjenjivani lijek u monoterapiji bio je blokator kalcijevih kanala (12,24%). Najčešća kombinacija dvaju antihipertenzivnih lijekova bila je primjena blokatora kalcijevih kanala i  $\beta$ -blokatora (24,50%), a zatim kombinacija blokatora kalcijevih kanala i inhibitora RAAS sustava (16,32%) (tablica 4).

Tablica 4.  
 Kombinacije antihipertenzivnih lijekova

	Broj pacijenata (%)
Monoterapija	8 (16,32%)
Blokatori kalcijevih kanala	6 (12,24%)
RAAS inhibitori	1 (2,04%)
$\beta$ -blokatori	1 (2,04%)
$\alpha$ -blokatori	0
Dvojna terapija	24 (48,98%)
RAAS inhibitori + blokatori kalcijevih kanala	8 (16,32%)
RAAS inhibitori + $\beta$ -blokatori	3 (6,12%)
Blokatori kalcijevih kanala + $\beta$ blokatori	12 (24,50%)
Blokatori kalcijevih kanala + $\alpha$ blokatori	1 (2,04%)
Trojna terapija ili više	17 (34,70%)

\*RAAS inhibitori - inhibitori rennin-angiotenzin-aldosteronskog sustava

Promatrajući poremećaj metabolizma glukoze vidjeli smo da je 6 (11,3%) bolesnika imalo novonastalu šećernu bolest. Analizira li se pojavnost novonastale šećerne bolesti tijekom razdoblja praćenja u kontekstu primijenjene imunosupresivne terapije uvidjeli smo da nije bilo statistički značajne razlike između bolesnika koji su kao dio trojne imunosupresivne terapije primali takrolimus u odnosu na bolesnike koji su kao dio trojne imunosupresivne terapije primali ciklosporin ( $p=0,183$ ), ali smo uočili tendenciju učestalije pojavnosti novonastale šećerne bolesti u bolesnika koji su primali takrolimus.

Analizirajući poremećaj metabolizma masnoća uvidjeli smo da je 21 bolesnik (39,62%) imao dislipidemiju nakon transplantacije. Dijagnoza je postavljena u prvoj godini nakon zahvata. Analizirajući povezanost primjene imunosupresivne terapije i pojavnosti poremećaja metabolizma masnoća, uvidjeli smo da nije bilo statistički značajne razlike između bolesnika koji su primali trojnu imunosupresivnu terapiju sastavljenu od ciklosporin/MMF/glukokortikoid u odnosu na bolesnike koji su kao trojnu imunosupresivnu terapiju primali takrolimus/MMF/glukokortikoid ( $p=0,814$ ).

## RASPRAVA

Cilj ove studije bio je utvrditi učestalost arterijske hipertenzije, šećerne bolesti i poremećaja metabolizma masnoća u primatelja bubrežnog presatka u KBC-u Rijeka. Naime, tradicionalni čimbenici rizika za razvoj srčanožilnih bolesti (SŽB), kao što su arterijska hipertenzija (AH), šećerna bolest i poremećaj metabolizma masnoća su učestaliji u primatelja bubrežnog presatka u odnosu na opću populaciju. Navedeni poremećaji

povećavaju incidenciju SŽB u ovoj populaciji bolesnika čime negativno utječu na preživljenje kako bolesnika, tako i njegova presatka. Naime, srčanožilne bolesti su i do 50 puta učestalije u bolesnika koji su primatelji bubrežnog presatka nego u općoj populaciji (3). Prema većini studija učestalost arterijske hipertenzije u tih bolesnika iznosi od 50% do preko 90% (definirana vrijednostima sistoličkog krvnog tlaka >140 mm Hg, a dijastoličkog krvnog tlaka >90 mm Hg ili upotrebom antihipertenzivnog lijeka). U nekim slučajevima, osobito u slučajevima transplantacije bubrega od živog davatelja učestalost i težina arterijske hipertenzije je manja (4). U našoj skupini bolesnika, 92,5% (49 bolesnika) je imalo arterijsku hipertenziju. Kao i u većini drugih studija, i u naših bolesnika koji su primali ciklosporin kao dio trojne imunosupresivne terapije evidentirana je veća učestalost arterijske hipertenzije. Svakako, nastanku AH u naših bolesnika pridonosi i primjena glukokortikoida kao dijela trojne imunosupresivne terapije. Osim imunosupresivnih lijekova, pojavi AH pridonosi i smanjena funkcija bubrežnog transplantata. Naši bolesnici, koji su imali srednje vrijednosti serumskog kreatinina >120  $\mu\text{mol/L}$  tijekom razdoblja praćenja, imali su značajno višu prevalenciju AH u odnosu na bolesnike u kojih su srednje vrijednosti serumskog kreatinina bile <120  $\mu\text{mol/L}$  ( $p=0,045$ ). Nadalje, čimbenik rizika za razvoj AH je svakako i dob bolesnika. Analizirajući našu skupinu bolesnika nismo dokazali statistički značajno veću incidenciju AH u bolesnika starijih od 65 godina. Navedeno je vjerojatno posljedica toga što je od ukupnog broja analiziranih bolesnika s verificiranom arterijskom hipertenzijom bilo svega 6 bolesnika koji su bili stariji od 65 godina. Kako je i očekivano, u ovoj populaciji bolesnika nefarmakološke metode liječenja AH (redukcija tjelesne težine, fizička aktivnost, ograničenje unosa soli...) nisu bile dovoljne za postizanje optimalnih vrijednosti krvnog tlaka što je zahtijevalo primjenu antihipertenzivne terapije. Prema podacima iz literature u bolesnika koji su primatelji bubrežnog presatka često su potrebna dva ili više antihipertenzivna lijeka da bi se postigle željene vrijednosti SKT i DKT (4). Prema studiji Wadei i sur. (5) u 75% bolesnika koji su primili bubrežni presadak bilo je potrebno primijeniti 2 antihipertenzivna lijeka. Slično, u studiji Premasathiana i sur. (6), u 40% transplantiranih (od ukupno 1662 pacijenta) bila je potrebna kombinacija antihipertenzivne terapije. Analizirajući našu skupinu bolesnika vidjeli smo da je u 8 (16,32%) postignuta željena vrijednost krvnog tlaka primjenom jednog antihipertenziva. S druge strane, u 24 (48,98%) bolesnika bila je potrebna primjena 2 antihipertenziva, a u 15 (30,61%) bila su potrebna 3 antihipertenzivna lijeka. U 2 (4,09%) bolesnika bilo je potrebno uvođenje više od 3 antihipertenzivna lijeka. Samo četvero bolesnika u terapiji nije imalo antihipertenzivni lijek. Čimbenici koji precipitiraju razvoj arterijske hipertenzije nakon transplantacije bubrega uključuju primje-

nu kalcineurinskih inhibitora (CNI), volumne promjene, primjenu glukokortikoida, odgođenu ili oslabljenu funkciju transplanata, proteinuriju i stenozu bubrežne arterije presatka (7).

Patofiziološki, inhibitori kalcineurina pogoduju razvoju AH povećanjem sistemskog vaskularnog otpora odnosno arterijskom vazokonstrikcijom. Naime, ti lijekovi uzrokuju vazokonstrikciju aktivirajući renin-angiotenzin-aldosteronski sustav (RAAS) direktnim utjecajem na jukstaglomerularne stanice i indirektno putem renalne vazokonstrikcije. Nadalje, CNI uzrokuju neravnotežu između vazokonstriktornih tvari kao što su endotelin-1 i tromboksan A2 te vazodilatatornih tvari kao što su prostaciklin i NO. Također, CNI uzrokuju vazokonstrikciju aferentne arteriole čime vode smanjenju glomerulske filtracije (8,9).

Slijedom navedenog, s obzirom da je glavni mehanizam nastanka arterijske hipertenzije u bolesnika s bubrežnim presatkom vazokonstrikcija, ne iznenađuje činjenica da je 40,4% naših bolesnika ( $N=44$ ) kao dio antihipertenzivne terapije primalo inhibitor kalcijevih kanala. Skupina dihidropiridinskih blokatora kalcijevih kanala su najpropisivaniji lijekovi u liječenju AH u bolesnika s transplantatom. Naime, ti lijekovi djeluju na CNI induciranu sistemsku vazokonstrikciju, vazokonstrikciju aferentne arteriole, povećavaju bubrežni protok krvi te povoljno djeluju na povećanje glomerulske filtracije (10). Sljedeći najpropisivaniji antihipertenzivi bili su blokatori beta adrenergičkih receptora te inhibitori RAAS sustava. 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 skupine lijekova djeluju inhibirajući RAAS sustav danas su nezaobilazni lijekovi u regulaciji arterijske hipertenzije. S druge strane, nužno je razmišljati i o negativnim posljedicama njihove primjene. Naime, poznato je da njihova primjena može inducirati hiperkalemiju, anemiju, pa čak i negativno utjecati na funkciju bubrežnog presatka smanjujući glomerulsku filtraciju. Provedene studije s RAS inhibitorima u tih bolesnika su kontroverzne, kako po pitanju njihove upotrebe, tako i o optimalnom vremenu započinjanja njihove primjene (4,11). Stoga su potrebne učestale kontrole ne samo vrijednosti arterijskog tlaka, nego i laboratorijskih parametara funkcije transplantata u primatelja bubrežnog presatka. Nadalje, s obzirom da nema usuglašenih stavova o tome koji antihipertenzivni lijek bi bio optimalan za postizanje ciljnih vrijednosti SKT i DKT u bolesnika s transplantatom, izbor adekvatne antihipertenzivne terapije treba se temeljiti na primijenjenoj imunosupresivnoj terapiji, postojanju posttransplantacijskih komplikacija i pridruženih bolesti u svakom pojedinog bolesnika.

Ne postoji univerzalni stav o tome koje su optimalne vrijednosti SKT i DKT u bolesnika s transplantatom,

ali prema smjernicama K/DOQI preporučene vrijednosti SKT su <130 mm Hg te DKT <80 mm Hg (4). Prema objavljenim europskim studijama ciljne vrijednosti SKT i DKT su postignute u 17% do 35% bolesnika koji su primili bubrežni presadak (4). U našoj analizi, od ukupnog broja analiziranih bolesnika, svega je 9 (17%) imalo ciljne vrijednosti arterijskog tlaka tijekom razdoblja praćenja. Na osnovi provedene analize ne možemo zaključiti koji je razlog tome, ali svakako velik broj propisanih lijekova u toj skupini bolesnika pridonosi smanjenoj suradljivosti pa tako možda i manjem broju pacijenata u kojih je postignut ciljni SKT i DKT.

Sljedeći važan čimbenik nastanka SŽB je šećerna bolest. Novonastala šećerna bolest je česta komplikacija imunosupresivne terapije. Prema do sada objavljenim studijama njezina incidencija u primatelja bubrežnog presatka iznosi od 2% do 50%. Čimbenici rizika koji pogoduju njenom nastanku su pretilost, dob, rasa, pozitivna obiteljska anamneza, davatelj (od umrle osobe vs. živi), krize odbacivanja transplantata, primjena imunosupresivne terapije (12,13). U našoj studiji 6 (11,3%) bolesnika imalo je novonastalu šećernu bolest, što je slično nalazima u do sada objavljenim studijama. Promatrajući pojavnost novonastale šećerne bolesti tijekom razdoblja praćenja u kontekstu primijenjene imunosupresivne terapije uvidjeli smo da nije bilo statistički značajne razlike između bolesnika koji su kao dio trojne imunosupresivne terapije primali takrolimus u odnosu na bolesnike koji su kao dio trojne imunosupresivne terapije primali ciklosporin ( $p=0,183$ ), ali smo uočili tendenciju učestalije pojavnosti novonastale šećerne bolesti u bolesnika koji su primali takrolimus. Razlog navedenog je vjerojatno manja skupina analiziranih pacijenata te primjena glukokortikoida kao dijela trojne imunosupresivne terapije.

I posljednji, ne manje bitan rizični čimbenik razvoja SŽB, je poremećaj metabolizma masnoća. Prema dostupnoj literaturi prevalencija dislipidemije iznosi i do preko 50% u prvoj godini nakon transplantacije bubrega. Čimbenici koji pogoduju nastanku toga poremećaja su imunosupresivni lijekovi (osobito ciklosporin, glukokortikoidi i m-TOR inhibitori), ali i prisutnost drugih čimbenika rizika, kao što su proteinurija, akutno odbacivanje i disfunkcija presatka (14). U našoj skupini bolesnika, u 21 (39,62%) je evidentiran poremećaj metabolizma masnoća. Analizirajući utjecaj primijenjene imunosupresivne terapije nismo dokazali statistički značajnu razliku u pojavnosti poremećaja metabolizma masnoća u bolesnika koji su kao dio trojne imunosupresivne terapije primali ciklosporin u odnosu na bolesnike koji su kao dio trojne imunosupresivne terapije primali takrolimus. Očekivali smo veću incidenciju poremećaja metabolizma masnoća u bolesnika koji su kao dio trojne imunosupresivne terapije

primali ciklosporin. Ovaj rezultat je najvjerojatnije posljedica primjene glukokortikoida u oba imunosupresivna protokola, a koji također pridonose nastanku poremećaja metabolizma masnoća.

## ZAKLJUČAK

Neophodne su česte kontrole primatelja bubrežnog presatka uključujući redovite kontrole krvnog tlaka, parametara bubrežne funkcije, metabolizma glukoze i masnoća kao i drugih parametara. Pravodobno bi se prepoznalo one bolesnike koji imaju povećan rizik za razvoj srčanožilnih bolesti, a u svrhu smanjenja njihove smrtnosti, očuvanja dobre funkcije presatka, te poboljšanja kvalitete života. Neophodno je poznavanje metaboličkih komplikacija primijenjene imunosupresivne terapije. Potreban je individualan pristup svakom bolesniku.

## LITERATURA

1. US renal data system. USRDS 2008 Annual data Report. Available at: <http://www.usrds.org>. Accessed June 15, 2012.
2. Hrvatski registar nadomještanja bubrežne funkcije 2008. Online, Hrvatsko društvo za nefrologiju, dijalizu i transplantaciju, [www.hdndt.org](http://www.hdndt.org). Pristupljeno 15. svibnja, 2012.
3. Diaz JM, Gich I, Bonfili X i sur. Prevalence, evolution and impact of cardiovascular risk factors on allograft and renal transplant patient survival. *Transplant Proc* 2009; 41: 2151-5.
4. Wadei HM, Textor SC. Hypertension in the kidney transplant recipient. *Transplantation Rev* 2010; 24: 150-20.
5. Wadei HM, Amer H, Taler SJ i sur. Diurnal blood pressure changes one year after kidney transplantation: relationship to allograft function, histology, and resistive index. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 1607-15.
6. Prmasathian NC, Muehrer R, Brazy PC, Pirsch JD, Becker BN. Blood pressure control in kidney transplantation: therapeutic implications. *J Hum Hypertens* 2004; 18: 871-7.
7. Orlić L, Sladoje-Martinović B, Vuksanović-Mikulčić S, Živčić-Ćosić S, Rački S. Hypertension in elderly patients with a kidney transplant. *Period Biol* 2011; 113: 367-71.
8. Kurtz A, Della Bruna R, Kuhn K. Cyclosporine A enhances renin secretion and production in isolated juxtaglomerular cells. *Kidney Int* 1988; 33: 947-53.
9. Lassila M. Interaction of cyclosporine A and the renin-angiotensin system: new perspectives. *Curr Drug Metab* 2002; 3: 61-71.
10. Madsen JK, Sorensen SS, Hansen HE, Pedersen EB. The effect of felodipine on renal function and blood pressure in cyclosporin-treated renal transplant recipients during the first three months after transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 2327-34.

11. Hausberg M, Barenbrock M, Hohage H, Muller S, Heidenreich S, Rahn KH. ACE inhibitor versus beta-blocker for the treatment of hypertension in renal allograft recipients. *Hypertension* 1999; 33: 862-8.

12. Kasiske BL, Snyder JJ, Gilbertson D, Matas AJ. Diabetes mellitus after kidney transplantation in the United states. *AJT* 2003; 3: 178-85.

13. Naganuma T, Uchida J, Kinoshita Y i sur. The prevalence of metabolic syndrome in Japanese renal transplant recipients. *Nephrology* 2007; 12: 413-7.

14. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *AJT* 2009; 9(Suppl 3): 1-157.

## SUMMARY

### METABOLIC DISORDERS IN RENAL TRANSPLANT RECIPIENTS

I. MIKOLAŠEVIĆ, I. JELIĆ, B. SLADOJE-MARTINOVIĆ, L. ORLIĆ, S. ŽIVČIĆ-ĆOSIĆ,  
S. VUKSANOVIĆ-MIKULIČIĆ, M. MIJIĆ<sup>1</sup> and S. RAČKI

*Department of Nephrology and Dialysis, Rijeka University Hospital Center, School of Medicine,  
University of Rijeka and <sup>1</sup>School of Medicine, University of Rijeka, Rijeka, Croatia*

**Introduction:** Advancements in immunosuppressive treatment of renal transplant recipients have significantly increased the graft and patient survival and significantly lowered the incidence of rejection crises. Efforts to increase long term patient and graft survival are directed to the prevention and treatment of cardiovascular diseases because they are the leading cause of mortality in these patients. Traditional risk factors for the development of cardiovascular diseases (e.g., arterial hypertension, posttransplant diabetes mellitus and metabolic lipid disorder) are up to fifty times more frequent among renal transplant recipients than in the general population. The goal of this study was to analyze the prevalence of the above mentioned metabolic disorders in renal transplant recipients, to analyze the impact of immunosuppressive therapy on the manifestation of these mentioned metabolic disorders, and to analyze the antihypertensive therapy applied.

**Subjects and Methods:** We analyzed 53 patients that underwent renal transplantation at Rijeka University Hospital Center during a two-year follow-up. Glomerulonephritis was the primary kidney disease in 14 (29.6%), polycystic kidney disease in 10 (18.87%), interstitial nephritis in 7 (13.21%), nephroangiosclerosis in 5 (18.5%), diabetic nephropathy in 4 (7.55%) and other diseases in 13 (24.53%) patients.

**Results:** The study included 53 patients (58.5% male), mean age 49.8±11.3 (range 27-72) years and mean dialysis treatment before transplantation 56.0±41.9 months. All patients received triple immunosuppressive therapy including a calcineurin inhibitor/MMF/corticosteroids and induction with IL-2 receptor blocker (daclizumab or basiliximab). Thirty-three (62%) patients were treated with tacrolimus and 20 (38%) with cyclosporine. The mean creatinine value was 144.92±46.49. Eighteen (34%) patients had creatinine lower than 120 mmol/L and 35 (66%) patients had a level higher than 120 mmol/L. After transplantation, 49 (92.5%) patients were treated for arterial hypertension (arterial hypertension was defined as systolic blood pressure greater than 140 mm Hg and diastolic pressure greater than 90 mm Hg or the routine use of antihypertensive therapy). Patients receiving cyclosporine had a significantly higher incidence of arterial hypertension as compared with patients on tacrolimus (P=0.025). Among patients with serum creatinine level higher than 120 mmol/L, 32 (65.3%) patients had hypertension, 9 (17%) achieved target blood pressure (<130/80 mm Hg), 8 (16.32%) were treated with one drug, 24 (48.98%) with two drugs, 15 (30.61%) with three drugs and 2 (4.09%) with more than three antihypertensives. Only four patients did not take any antihypertensive medication. The most often used antihypertensive drugs were calcium channel blockers (40.4% of patients), β-blockers (26.6%), and RAS inhibitors (9.2% of patients received ACE inhibitors and 16.5% ARB). In 6 (11.3%) patients, posttransplant diabetes mellitus developed and 21 (39.62%) patients were treated for metabolic lipid disorder.

**Conclusion:** In order to identify patients at a higher risk of developing cardiovascular disease with time, it is essential that kidney transplant recipients undergo regular follow up of graft function, blood pressure, and metabolic parameters. Good graft function is important to improve the quality of life and decrease mortality of renal transplant recipients.

**Key words:** cardiovascular diseases, diabetes mellitus, dyslipidemias, hypertension, kidney transplantation