

# Metaboličke komplikacije nakon transplantacije solidnih organa

## Metabolic complications after solid-organ transplantation

Ivana Mikolašević<sup>1</sup>, Vesna Lukenda<sup>2</sup>, Branka Sladoje-Martinović<sup>1</sup>, Luka Zaputović<sup>3</sup>,  
Ljiljana Bulat-Kardum<sup>4</sup>, Davor Štimac<sup>5</sup>, Sanjin Rački<sup>1</sup>, Lidija Orlić<sup>1\*</sup>

**Sažetak.** Uspješna transplantacija je metoda izbora u liječenju pacijenata koji se nalaze u završnom stadiju kronične bubrene bolesti, odnosno terminalne bolesti (akutne ili kronične) jetre, srca ili pluća. Uvođenje novih, potentnijih imunosupresivnih lijekova značajno je smanjilo učestalost kriza odbacivanja presađenog organa. Unatoč značajnom napretku transplantacijske medicine, dugoročno preživljavanje pacijenata s presađenim organom i dalje je značajno niže u odnosu na opću populaciju. Navedeno je posljedica povećane incidencije kardiovaskularnih bolesti u ovoj populaciji pacijenata, koje su i glavni uzrok povećanog mortaliteta. Pojava tradicionalnih čimbenika rizika za razvoj kardiovaskularnih bolesti, odnosno komponenti metaboličkog sindroma (arterijska hipertenzija, novonastala šećerna bolest ili pogoršanje od ranije poznate šećerne bolesti, pretilosti te poremećaj metabolizma masnoća) učestaliji su u pacijenata koji su podvrgnuti transplantaciji solidnih organa nego u općoj populaciji. Posljedica su primijenjene imunosupresivne terapije. U prvom redu nužne su redovite i stalne provjere zdravstvenog stanja pacijenata koji su podvrgnuti transplantaciji solidnih organa. Uz kontrolu laboratorijskih parametara funkcije presatka, vrlo je važna kontrola krvnog tlaka, metabolizma glukoze i masnoća sa svrhom sprječavanja razvoja kardiovaskularnih bolesti, poboljšanja funkcije presatka i kvalitete života te smanjenja mortaliteta ove populacije pacijenata.

**Ključne riječi:** arterijska hipertenzija; dislipidemija; imunosupresija; kardiovaskularne bolesti; novonastala šećerna bolest; transplantacija

**Abstract.** Solid-organ transplantation is the optimal method of treatment in patients with end-stage renal, heart and lung disease, as well as those with end-stage liver disease (acute or chronic). Advancements in immunosuppressive treatment of solid-organ transplant recipients significantly increased 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, post-transplant diabetes mellitus and metabolic lipid disorder) are more common among transplant recipients than in the general population. Therefore, in order to identify patients at a higher risk for the development of cardiovascular disease in time, it is essential that transplant recipients undergo regular control of graft function, blood pressure, and metabolic parameters. A good graft function is important to increase the quality of life and decrease the mortality of this patient population.

**Key words:** arterial hypertension; cardiovascular diseases; diabetes mellitus; immunosuppression; metabolic lipid metabolism disorder; transplantation

<sup>1</sup>Zavod za nefrologiju i dijalizu, Klinika za internu medicinu, KBC Rijeka, Rijeka

<sup>2</sup>Klinika za internu medicinu, OB „Josip Benčević“, Slavonski Brod

<sup>3</sup>Zavod za kardiologiju, Klinika za internu medicinu, KBC Rijeka, Rijeka

<sup>4</sup>Zavod za pulmologiju, Klinika za internu medicinu, KBC Rijeka, Rijeka

<sup>5</sup>Zavod za gastroenterologiju, Klinika za internu medicinu, KBC Rijeka, Rijeka

Primljeno: 7. 11. 2013.

Prihvaćeno: 5. 12. 2013.

\* **Dopisni autor:**

Doc. dr. sc. Lidija Orlić, dr. med.

Zavod za nefrologiju i dijalizu,

Klinika za internu medicinu, KBC Rijeka

e-mail: lidija.orlic@ri.t-com.hr

<http://hrcak.srce.hr/medicina>

## UVOD

Uspješna transplantacija je metoda izbora u liječenju pacijenata koji se nalaze u završnom stadiju kronične bubrežne bolesti, odnosno terminalne bolesti (akutne ili kronične) jetre, srca i pluća. Od uvođenja transplantacije kao metode liječenja postignut je velik napredak i u kirurškoj tehnici i u imunosupresivnim lijekovima. Time je značajno smanjena učestalost kriza odbacivanja. Unatoč značajnom napretku transplantacijske medicine,

Unatoč značajnom napretku transplantacijske medicine, dugoročno preživljavanje pacijenata s presađenim organom i dalje je značajno niže u odnosu na opću populaciju. Navedeno je posljedica povećane incidencije kardiovaskularnih bolesti (KVB) u ovoj populaciji pacijenata, koje su i glavni uzrok povećanog mortaliteta.

dugoročno preživljavanje pacijenata s presađenim organom i dalje je značajno niže u odnosu na opću populaciju. Navedeno je posljedica povećane incidencije kardiovaskularnih bolesti (KVB) u ovoj populaciji pacijenata, koje su i glavni uzrok povećanog mortaliteta<sup>1-4</sup>. Pojava tradicionalnih čimbenika rizika za razvoj kardiovaskularnih bolesti, odnosno komponenti metaboličkog sindroma (MS) kao što su arterijska hipertenzija (AH), novonastala šećerna bolest (NODAT) ili pogoršanje od ranije poznate šećerne bolesti, pretilost, te poremećaj metabolizma masnoća, učestaliji su u pacijenata koji su podvrgnuti transplantaciji solidnih organa nego u općoj populaciji. Nastaju u prvom redu kao posljedica primijenjene imunosupresivne terapije<sup>5-7</sup>. Kriteriji za postavljanje dijagnoze metaboličkog sindroma definirani prema *Adult Treatment Panel III* (ATP III) navedeni su u tablici 1. Prema navedenim preporukama kriterij za postavljanje dijagnoze MS-a je prisutnost triju ili više navedenih kriterija<sup>8</sup>.

Prisutnost metaboličkog sindroma povezana je s dva i pol puta većim rizikom za razvoj neželjenih kardiovaskularnih događaja. Nadalje, prisutnost MS-a u pacijenata kojima je transplantirana jetra zbog ciroze jetre uzrokovane kroničnom hepatitis C virusnom infekcijom (HCV), ubrzava razvoj fibroze u transplantiranoj jetri<sup>9</sup>. Iako su novi imunosu-

presivni lijekovi potentniji i povoljno djeluju na preživljavanje transplantata, njihova upotreba povezana je s nizom metaboličkih poremećaja, stoga je zadatak liječnika koji se bavi transplantacijskom medicinom da na vrijeme prepozna metabolički poremećaj u pacijenta kojem je transplantiran solidni organ i da prilagodi imunosupresivno liječenje njegovim individualnim potrebama.

Najčešće korišteni imunosupresivni lijekovi nakon transplantacije solidnih organa danas su kalcijneurinski inhibitori (CNI) (ciklosporin ili takrolimus), antimetaboliti (mikofenolat mofetil, mikofenolna kiselina ili rjeđe azatioprin), uz glukokortikoid (metilprednizolon ili prednizon), te u novije vrijeme m-TOR inhibitori (sirolimus i everolimus). Navedene skupine imunosupresivnih lijekova mogu, utječući na metaboličke komplikacije, u većoj ili manjoj mjeri pospješiti nastanak kardiovaskularnih bolesti<sup>1-6</sup>. U tablici 2 navedeni su imunosupresivni lijekovi koji se danas koriste nakon transplantacije solidnih organa, kako bi se spriječila kriza odbacivanja; naveden je i njihov utjecaj na najvažnije činitelje kardiovaskularnog rizika.

## ARTERIJSKA HIPERTENZIJA

Arterijska hipertenzija je najsnažniji pretkazivač kardiovaskularnih bolesti. Učestalost hipertenzije nakon transplantacije solidnih organa povećana je u „ciklosporinskoj eri“. Prema većini studija učestalost arterijske hipertenzije u ovoj populaciji pacijenata iznosi od 50 % do preko 90 % (definirana vrijednostima sistoličkog krvnog tlaka > 140 mmHg, a dijastoličkog krvnog tlaka > 90 mmHg ili upotrebom antihipertenzivnog lijeka<sup>1,2,10</sup>). Imunosupresivni lijekovi koji povećavaju rizik nastanka AH-a su kalcijneurinski inhibitori, prvenstveno ciklosporin, te glukokortikoidi. Nadalje, razvoju arterijske hipertenzije pridonosi i proteinurija, odgođena i oslabjela funkcija bubrežnog transplantata i stenoza bubrežne arterije u primatelja bubrežnog transplantata, dob pacijenta i pretilost, koja je čest poremećaj u posttransplantacijskom razdoblju. Inhibitori kalcijneurina pogoduju razvoju arterijske hipertenzije povećanjem sistemnog vaskularnog otpora, tj. arterijskom vazokonstrikcijom. Navedeno postižu aktivacijom renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS), direktnim utjecajem na jukstaglomerularne stanice i indirektno putem re-

**Tablica 1.** Kriteriji za postavljanje dijagnoze metaboličkog sindroma definirani prema kriterijima *Adult Treatment Panel III* (ATP III)

Kriterij	
Abdominalna pretilost	Opseg struka > 102 cm u muškaraca > 88 cm u žena
Intolerancija glukoze	Glukoza natašte > 5,6 mmol/L
Hipertenzija	Krvni tlak $\geq$ 130/85 mmHg ili upotreba antihipertenzivnih lijekova
Hipertrigliceridemija	Serumski trigliceridi > 1,69 mmol/L ili terapija hipertrigliceridemije
Nizak HDL-kolesterol	Serumski HDL-kolesterol < 1 mmol/L u muškaraca i < 1,3 mmol/L u žena

**Tablica 2.** Imunosupresivni lijekovi i njihov utjecaj na činitelje kardiovaskularnog rizika

Imunosupresiv	Hipertenzija	Dijabetes	Dislipidemija	Anemija
Ciklosporin	++	+	++	---
Takrolimus	+	++	---	---
Glukokortikoidi	++	+++	++	---
Mikofenolat mofetil	---	---	---	++
Sirolimus	---	---	+++	++
Monoklonalna antitijela	---	---	---	---

+++ (jako utječe); ++ (umjereno utječe); + (malo utječe); --- (ne utječe)

nalne vazokonstrukcije. Ovi lijekovi dovode i do nerazmjera između vazokonstriktornih tvari kao što su endotelin 1 i tromboksan A2 i vazodilatatornih tvari, prvenstveno prostaciklina i dušičnog oksida. Nadalje, vazokonstrukcijom aferentne arteriole dovode do smanjenja glomerularne filtracije. Budući da je glavni mehanizam nastanka arterijske hipertenzije u ovih pacijenata vazokonstrukcija, u većini transplantacijskih centara inhibitori kalcijevih kanala su najčešće propisivani antihipertenzivni lijekovi u ovoj populaciji pacijenata. Naime, ovi lijekovi uzrokuju vazodilataciju aferentne arteriole, čime povećavaju bubrežni protok krvi i time povoljno djeluju na glomerularnu filtraciju<sup>2,11-16</sup>. Za liječenje hipertenzije u pacijenata s presađenim organom koriste se i blokatori beta adrenergičnih receptora, pogotovo ako su to i pacijenti s ishemijskom bolesti srca i poremećajima srčanog ritma. Inhibitori RAAS-a (ACE inhibitori i ARB blokatori) danas su nezaobilazni lijekovi u liječenju arterijske hipertenzije. U pacijenata koji su podvrgnuti transplantaciji solidnih organa nužan je oprez pri njihovoj primjeni. Naime, poznato je da njihova primjena može inducirati hiperkalemiju, anemiju te, u slučaju transplantacije bubrega, mogu negativno utjecati na njegovu funkciju smanjujući glomerulsku filtraciju. Poznato je da inhibitori kalcijneurina mogu

potencirati hiperkalemiju, a u kombinaciji s RAAS inhibitorima ovaj učinak je izraženiji. Nadalje, primjena RAAS inhibitora može dovesti do smanjenja vrijednosti hemoglobina za 5 – 10 %. Provedene studije s RAAS inhibitorima u ovih pacijenata su kontroverzne, i po pitanju njihove upotrebe, i u vezi s optimalnim vremenom započinjanja njihove primjene. Prema sadašnjim preporukama, u slučaju transplantacije bubrega uvođenje ovih lijekova kao dijela antihipertenzivne terapije preporučuje se nakon 3 – 6 mjeseci od transplantacije<sup>2,14</sup>. Potrebne su stoga učestale kontrole, ne samo vrijednosti arterijskog tlaka, nego i laboratorijskih parametara. Prema većini studija, nužna je primjena više od jednog antihipertenzivnog lijeka za postizanje ciljnih vrijednosti krvnog tlaka, koje su definirane vrijednostima sistoličkog krvnog tlaka (SP) < 130 mmHg, te dijastoličkog krvnog tlaka (DP) < 80 mmHg. Prema većini objavljenih europskih studija ciljne vrijednosti SP-a i DP-a postignute su u svega oko trećine ovih pacijenata<sup>1,2,14</sup>. Izbor adekvatne antihipertenzivne terapije u pacijenata koji su podvrgnuti transplantaciji solidnih organa treba se temeljiti na primijenjenoj imunosupresivnoj terapiji, postojanju posttransplantacijskih komplikacija i pridruženih bolesti u svakog pojedinog pacijenta, a u svrhu regulacije vrijednosti krvnog

tlaka, postizanja ciljnih vrijednosti krvnog tlaka i smanjenja kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta.

#### NOVONASTALA ŠEĆERNA BOLEST (NODAT)

Sljedeći važan čimbenik nastanka KVB-a je šećerna bolest. Šećerna bolest predstavlja najčešći uzrok završnog stadija bubrežne bolesti u zemljama zapadnog svijeta i u našoj zemlji. Osobe obojele od šećerne bolesti sklone su pojavi brojnih

Pojava tradicionalnih čimbenika rizika za razvoj kardiovaskularnih bolesti, kao što su arterijska hipertenzija, novonastala šećerna bolest, pretilost, te poremećaj metabolizma masnoća, učestaliji su u pacijenata koji su podvrgnuti transplantaciji solidnih organa nego u općoj populaciji. Nastaju u prvom redu kao posljedica primijenjene imunosupresivne terapije.

komplikacija; prije svega prijevremenoj aterosklerozi i razvoju neželjenih kardiovaskularnih događaja. Prijeoperacijski probir pacijenata koji su kandidati za transplantaciju uključuje širu obradu u dijabetičara, a u onih koji nemaju simptoma srčane bolesti koronarografija se mora učiniti radi predviđanja velikih kardiovaskularnih događaja koji se mogu očekivati nakon transplantacije bubrega, ali i drugih solidnih organa. Pacijenti sa šećernom bolesti kojima je transplantiran bubrežni organ imaju bolje preživljavanje nego oni liječeni dijalizom, stoga transplantacija bubrega predstavlja metodu izbora u liječenju dijabetičara u završnom stadiju kronične bubrežne bolesti. Novonastala šećerna bolest (engl. *New-onset diabetes after-transplantation*; NODAT) česta je komplikacija imunosupresivne terapije. Definicija novonastale šećerne bolesti bazirana je na trenutno važećim preporukama Kanadskog udruženja za dijabetes (engl. *Canadian Diabetes Association*) prema kojima je NODAT definiran vrijednostima serumske glukoze > 11,1 mmol/L ili glukozom natašte > 7 mmol/L ili vrijednostima serumske glukoze > 11,1 mmol/L dva sata nakon obroka. Incidencija NODAT-a varira od 2 % do > 50 % u prvoj godini nakon transplantacije. Slijedom navedenog, u pacijenata koji do transplantacije nisu ima-

li šećernu bolest, a koja se pojavila pod utjecajem imunosupresivnih lijekova nakon transplantacije, označavamo kao novonastalu (NODAT). Liječi se prilagodbom imunosupresivnih lijekova, smanjivanjem doze ili izostavljanjem onih koji joj mogu pridonijeti, ali i općim mjerama koje vrijede za liječenje šećerne bolesti<sup>1,2,17-19</sup>.

Čimbenike rizika koji pogoduju razvoju šećerne bolesti dijelimo na nepromjenjive, potencijalno promjenjive i promjenjive. Potencijalno promjenjivi čimbenici rizika su krize odbacivanja transplantiranog organa, citomegalovirusna infekcija (CMV), te infekcija hepatitis C virusom (HCV). CMV je najčešća oportunistička infekcija u transplantiranih pacijenata koja se obično pojavljuje nakon 21. dana od transplantacije, najčešće između 30. i 50. postoperativnog dana. CMV infekcija pogoduje nastanku NODAT-a utjecajem na mehanizam lučenja inzulina. Nadalje, prema nedavno objavljenim istraživanjima HCV je nezavisni pretkazivač povećane inzulinske rezistencije. Također, HCV ima izravan negativni citopatski učinak na gušteračine  $\beta$ -stanice. Liječenje pegiliranim interferonom u predtransplantacijskom razdoblju smanjilo je učestalost novonastale šećerne bolesti. Promjenjivi čimbenici rizika uključuju primjenu imunosupresivnih lijekova, kalcijneurotskih inhibitora, prvenstveno takrolimusa, a u manjoj mjeri i ciklosporina te glukokortikosteroida. Glukokortikoidi pogoduju razvoju šećerne bolesti povećavanjem inzulinske rezistencije, dok kalcijneurotski inhibitori uzrokuju daljnje smanjenje lučenja inzulina izravnim toksičnim učinkom na beta stanice gušterače. Ovaj učinak je jače izražen kod primjene takrolimusa nego kod primjene ciklosporina. Dosad provedena istraživanja o ukidanju ili minimalizaciji primjene kortikosteroida (engl. *steroid free protocol*) su kontroverzna. Nema jasnih stavova smanjuje li njihovo ukidanje pojavnost metaboličkog sindroma nakon transplantacije solidnih organa. Drugi rizični čimbenici su dob (iznad 40 – 45 godina), rasa, debljina i obiteljsko nasljeđe (HLA B27), darivatelj (umrla osoba vs. živa) i krize odbacivanja transplantata<sup>2,6,9</sup>.

Pacijenti koji razviju NODAT imaju veću incidenciju bakterijskih, virusnih i gljivičnih infekcija. Nadalje, prema do sada provedenim studijama

uočeno je da su pacijenti koji su podvrgnuti ortotopnoj transplantaciji jetre i koji su razvili šećernu bolest nakon transplantacije imali značajno veću incidenciju akutnih kriza odbacivanja transplantata u odnosu na pacijente bez dijabetesa<sup>20</sup>.

S obzirom na navedeno, a u svrhu smanjenja incidencije novonastale šećerne bolesti, nužna je prijetransplantacijska i posttransplantacijska skrb. U prijetransplantacijskoj obradi svim pacijentima određuje se razina glukoze natašte, a u slučaju abnormalnosti provodi se i OGTT. Posttransplantacijska skrb uključuje redovito praćenje vrijednosti glukoze u krvi i/ili periodično provođenje OGTT testa te u odabranim slučajevima mjerenje Hb1Ac koncentracije. Učestalost ovih pretraga kao dijela posttransplantacijske skrbi ovisi o rizičnom profilu svakog pojedinog pacijenta, te o primijenjenom imunosupresivnom protokolu.

S obzirom na to da primjena imunosupresivne terapije predstavlja glavni čimbenik rizika za razvoj NODAT-a, nužno je pomno planiranje adekvatnog imunosupresivnog protokola u svakog pojedinog pacijenta već u prijetransplantacijskoj pripremi.

Inicijalni korak u liječenju hiperglikemije kod ovih pacijenata uključuje poticanje fizičke aktivnosti i dijetetskog režima, a u slučaju da navedeno ne dovode do adekvatne regulacije glikemije nužna je primjena peroralnih hipoglikemika i/ili inzulina. Moguća je i modifikacija imunosupresivne terapije, odnosno konverzija s takrolimusa u ciklosporin, uz smanjenje ili čak ukidanje kortikosteroidne terapije. Od peroralnih hipoglikemika najčešće se upotrebljavaju preparati sulfonil ureje, iako se liječenje može započeti i s repaglinidom, zbog potencijalnog toksičnog učinka sulfonil ureje na bubrežnu funkciju. Tiazolidindioni se u pravilu ne upotrebljavaju u pacijenata s transplantiranim organom. Naime, ova skupina lijekova može potencirati negativne efekte imunosupresivnih lijekova, kao što su npr. češći prijelomi, pojava edema, a potenciraju i kalcijneurinsku toksičnost. Njihova upotreba je također kontraindicirana kod jetrene disfunkcije. Metformin se ne preporučuje zbog nefrotoksičnosti i povećanja rizika laktacidoze. Inhibitori alfa glukozidaze također nisu lijek prvog izbora. Ako se peroralnom terapijom ne postignu ciljne vrijednosti glukoze u krvi ili je glukoza natašte > 11,1 mmol/L ili je HbA1c opetovano uz pri-

mijenjenu terapiju > 7 %, nužna je primjena inzulina<sup>17-20</sup>.

#### POREMEĆAJ METABOLIZMA MASNOĆA

Posljednji, ne manje bitan čimbenik rizika razvoja KVB-a je poremećaj metabolizma masnoća. Učestalost dislipidemije u prvoj godini nakon transplantacije solidnih organa iznosi i do preko 50 %. Imunosupresivni lijekovi koji pogoduju nastanku ovog poremećaja su kalcijneurinski inhibitori, prvenstveno ciklosporin, zatim glukokortikosteroidi i m-TOR inhibitori, ali i prisutnost drugih rizičnih čimbenika kao nefrotskog sindroma, hipotireoze, šećerne bolesti, prekomjerne konzumacije alkohola, debljine i kronične bolesti jetre, te genetske sklonosti i smanjene tjelesne aktivnosti. Glukokortikoidi pogoduju razvoju dislipidemije potenciranjem jetrene sinteze lipida, povećanjem sinteze VLDL-kolesterola i smanjenjem preuzimanja LDL-kolesterola od strane hepatocita. Kalcijneurinski inhibitori (prvenstveno ciklosporin) povezuje se s povišenom razinom LDL-a i sniženom razinom HDL-a. Naime, ciklosporin vežući se za hepatične LDL-receptore posljedično sprječava preuzimanje LDL-molekula. Konverzija ciklosporina u takrolimus dovodi do poboljšanja regulacije serumskih vrijednosti triglicerida i kolesterola, ali nema učinak na vrijednosti HDL-kolesterola. Sirolimus (m-TOR inhibitor) povećava jetrenu sintezu triglicerida i sekreciju VLDL kolesterola.

Nadalje, kombinacija sirolimusa i ciklosporina djeluje sinergistički u poticanju razvoja dislipidemije. Navedeni učinak nije zabilježen u kombinaciji sirolimusa i takrolimusa<sup>2,9</sup>. Inicijalni korak u liječenju pacijenata s poremećajem metabolizma masnoća je promjena načina življenja, što uključuje izbjegavanje alkohola, redukciju tjelesne težine, prehranu s malim udjelom masnoća, a u konzultaciji s dijetetičarom zbog povećanih potreba organizma nakon transplantacije solidnih organa. Ako se navedenim mjerama liječenja nakon tri mjeseca ne postignu željeni rezultati, indicirana je farmakoterapija. U slučaju hipertrigliceridemije u terapiju se uključuje ezetimib ili nikotinska kiselina. Inicijalno treba izbjegavati fenofibrate zbog toksičnog učinka (miozitis, rabdomioliza). Kod povišenog LDL-a, uz promjenu životnih navika u terapiju se uključuje neki od

statina. Najčešće upotrebljavani statin u populaciji transplantiranih pacijenata je atorvastatin. Cilj nam je postići serumsku vrijednost LDL-a ispod 1,8 mmol/L u sekundarnoj prevenciji kardiovaskularnih bolesti. Započinje se dozom atorvastatina 10 mg/dan do maksimalne doze 80 mg/dan, ali rijetko iznad 40 mg/dan u onih koji primaju ciklosporin ili takrolimus. Ako se ovim ne postignu ciljne vrijednosti, u terapiju se može uključiti ezetimib. Moguća je primjena i fluvastatina ili pravastatina koji imaju malu miotoksičnost i ne metaboliziraju se putem CYP3A4. Također se savjetuje izbjegavanje kombinacije statina i fibrata<sup>1,2,21</sup>.

### ZAKLJUČAK

Ciljevi transplantacijske medicine nisu usmjereni samo k smanjenju incidencije kriza odbacivanja i očuvanju dobre funkcije transplantata, već i k smanjenju nuspojava imunosupresivnog liječenja i smanjenju kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta. Zato su neophodne redovite kontrole pacijenata nakon transplantacije solidnih organa, koje uključuju kontrolu krvnog tlaka, laboratorijskih vrijednosti glukoze, kolesterola, triglicerida i drugih parametara koji mogu na vrijeme otkriti metabolički poremećaj. Također, neophodno je dobro poznavanje imunosupresivne terapije i njezinog metaboličkog učinka. Navedeno spada u temeljne zadatke liječnika koji se bavi transplantacijskom medicinom, ali i liječnika obiteljske medicine. Pravovremenom intervencijom koja mora biti individualna moguće je spriječiti ili na vrijeme liječiti nastale metaboličke poremećaje nakon transplantacije solidnih organa i tako utjecati na preživljavanje pacijenata i transplantata i postizanje bolje kvalitete života.

### LITERATURA

1. Sharif A. Metabolic syndrome and solid-organ transplantation. *Am J Transplant* 2010;10:12-7.
2. Mikolasevic I, Jelic I, Sladoje-Martinovic B, Orlic L, Zivic-Cosic S, Vuksanovic-Mikulicic S et al. Metabolic disorders in renal transplant recipients. *Acta Med Croatica* 2012;66:235-41.
3. Cheung CY, Chan HW, Liu YL, Chan YH, Wong HS, Chak WL et al. Prevalence of metabolic syndrome in Chinese renal transplant recipients. *Hong Kong Med J* 2008;14:379-84.
4. Naganuma T, Uchida J, Kinoshita Y, Kuroki Y, Takemoto Y, Yoshimura R et al. The prevalence of metabolic syndrome in Japanese renal transplant recipients. *Nephrology* 2007;12:413-7.
5. Potena L, Grigioni F, Magnani G, Lazzarotto T, Musuraca AC, Ortolani P et al. Prophylaxis versus preemptive anti-cytomegalovirus approach for prevention of allograft vasculopathy in heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 2009;28:461-7.
6. Heller JC, Prochazka AV, Everson GT, Forman LM. Long-term management after liver transplantation: primary care physician versus hepatologist. *Liver Transp* 2009;15:1330-5.
7. Dandel M, Hetzer R. Impact of immunosuppressive drugs on the development of cardiac allograft vasculopathy. *Curr Vasc Pharmacol* 2010;8:706-19.
8. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of metabolic syndrome among US adults: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2002;287:356.
9. Siddiqui MS, Sterling RK. Posttransplant metabolic syndrome. *International Journal of Hepatology* 2012;2012:891516.
10. Anastácio LR, Ferreira LG, Ribeiro Hde S, Liboredo JC, Lima AS, Correia MI. Metabolic syndrome after liver transplantation: prevalence and predictive factors. *Nutrition* 2011;27:931-7.
11. Orlić L, Sladoje-Martinović B, Vuksanović-Mikuličić S, Živčić-Čosić S, Rački S. Hypertension in elderly patients with a kidney transplant. *Period Biol* 2011;113:367-71.
12. Kurtz A, Della Bruna R, Kuhn K. Cyclosporine A enhances renin secretion and production in isolated juxtaglomerular cells. *Kidney Int* 1988;33:947-53.
13. Midtvedt K, Hartmann A. Hypertension after kidney transplantation: are treatment guidelines emerging? *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:1166-9.
14. Ponticelli C, Cucchiari D, Graziani G. Hypertension in kidney transplant recipients. *Transplant Int* 2011;24:523-33.
15. Jardine AG, Gaston RS, Fellstrom BC, Holdaas H. Prevention of cardiovascular disease in adult recipients of kidney transplants. *Lancet* 2011;378:1419.
16. Lassila M. Interaction of cyclosporine A and the renin-angiotensin system: new perspectives. *Curr Drug Metab* 2002;3:61-71.
17. Heisel O, Heisel R, Balshaw R, Keown P. New onset diabetes mellitus in patients receiving calcineurin inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *Am J Transplant* 2004;4:583.
18. Ravindran V, Baboolal K, Moore R. Post transplant diabetes mellitus after renal transplantation: the emerging clinical challenge. *Yonsei Med J* 2004;45:1059-64.
19. Hricik D. Metabolic syndrome in kidney transplantation: management of risk factors. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6:1781-5.
20. Pagadala M, Dasarathy S, Eghtesad B, McCullough AJ. Posttransplant metabolic syndrome: an epidemic waiting to happen. *Liver Transpl* 2009;15:1662-70.
21. Sorice GP, Muscogiuri G, Mezza T, Prioletta A, Giaccari A. Metabolic syndrome in transplant patients: an academic or a health burden. *Transpl Proc* 2011;43:313-7.