Pregled
Review

SRČANOŽILNE BOLESTI NAKON TRANSPLANTACIJE BUBREGA

CARDIOVASCULAR DISEASES AFTER KIDNEY TRANSPLANTATION

PETAR KES, BRUNA BRUNETTA, NIKOLINA BAŠIĆ-JUKIĆ*

Deskriptori: Kardiovaskularne bolesti – etiologija; Transplantacija bubrega – neželjeni učinci; Rizični činitelji

Sažetak. Srčanožilne bolesti (SŽB) vodeći su uzrok pobolijevanja i smrtnosti u bolesnika s kroničnim bolestima bubrega, ali i u bolesnika nakon uspješne transplantacije bubrega. U obje je skupine bolesnika učestalost srčanožilnih bolesti značajno povećana u odnosu prema općoj populaciji. Osim dobro poznatih činitelja rizika prisutnih u općoj populaciji, rizik od razvoja ateroskleroze je u bolesnika nakon transplanatcije bubrega dodatno povećan prethodnom uremijom i dijalizom, kao i uporabom imunosupresivnih lijekova. Šećerna bolest, arterijska hipertenzija, dislipidemija, pušenje, hiperhomocisteinemija, hiperuricemija, poremećaji koagulacije, povećana izraženost athezijskih molekula, trajna upala, učestale infekcije i debljina značajno povećavaju rizik od razvoja ateroskleroze u transplantiranih bolesnika. Sve više dokaza govori u prilog značajnom smanjivanju rizika od razvoja srčanožilnih bolesti uz strogu kontrolu promjenjivih činitelja rizika. Bolesnici trebaju biti dobro educirani, a potreba njihove suradljivosti treba se neprestano naglašavati. Novi imunosupresijski protokoli teže individualnomu pristupu svakom bolesniku uz prihvaćanje njegovih promjenjivih i nepromjenjivih činitelja rizika radi smanjivanja učestalosti srčanožilnih bolesti nakon transplantacije, poboljšanja preživljenja presatka i ukupnog preživljenja.

Descriptors: Cardiovascular diseases – etiology; Kidney transplantation – adverse effects; Risk factors

Summary. Cardiovascular complications represent the leading cause of mortality in renal transplant recipients, with ischemic heart disease accounting for more than 50% of deaths. Besides the well known risk factors that affect the general population, risk for development of atherosclerosis in renal transplant patients is further increased by previous uremia and dialysis, as well as by the use of immunosuppressive agents. Diabetes mellitus, arterial hypertension, dyslipidemia, smoking, hyperhomocysteinemia, hyperuricemia, coagulation abnormalities, increased expression of cell adhesion molecules, persistent inflammation, frequent infections and obesity all increase the risk for developemnt of atherosclerosis in transplanted patients. There is a growing body of evidence suggesting that the risk of cardiovascular disease falls significantly with smoking cessation, reduction of alcohol consumption, reduction of excessive weight, and appropriate and aggressive control of blood pressure and dyslipidemia. Patients should be instructed, and every effort should be invested to increase their compliance with the modified lifestyle and drug adherence. Novel immunosuppressive regimens tend to decrease the risk of atherosclerosis by being individualized according to the characteristics of the particular patient.

Liječ Vjesn 2006;128:228–232

Srčanožilne bolesti (SŽB) vodeći su uzrok pobolijevanja i smrtnosti u bolesnika s kroničnim bolestima bubrega, ali i u bolesnika nakon uspješne transplantacije bubrega. U obje je skupine bolesnika učestalost srčanožilnih bolesti značajno povećana u odnosu prema općoj populaciji.

Prevalencija i incidencija srčanožilnih bolesti nakon transplantacije bubrega

Iako bolesnici nakon transplantacije bubrega imaju značajno bolje preživljenje od bolesnika koji se liječe dijalizom,[1] primateljima bubrega smrtnost je 4 puta veća od one u općoj populaciji.[2] Upravo su srčanožilne bolesti najčešći uzrok smrti u transplantiranih bolesnika, čineći 35–50% svih uzroka smrti, a javljaju se bar 2 puta češće nego u općoj populaciji.[2–6] Uvođenje ciklosporina značajno je poboljšalo preživljenje presatka, pa većina primatelja bubrega umire s funkcionalnim presatkom.[3,5] Od smrti s funkcionalnim presatkom, više od polovice odnosi se na ishemijsku bolest srca (IBS) i ostale vaskularne bolesti.[3] Rizik od smrti zbog ishemijske bolesti srca 6,4 puta je veći u bolesnika koji nemaju šećernu bolest, a čak 20,8 u primatelja bubrega sa šećernom bolesti u dobi od 55 do 64 godine, u usporedbi s općom populacijom. Rizik od angine pektoris povećan je 12–16 puta u transplantiranih bolesnika u dobi između 40–49 godina i 34 puta u onih između 60–69 godina.[7] Navedeni podaci jasno pokazuju da su glavna prijetnja primateljima transplantiranog bubrega srčanožilne bolesti.

Činitelji rizika u nastanku srčanožilnih bolesti

Činitelji rizika od razvoja aterosklerotske vaskularne bolesti u općoj populaciji prisutni su i u transplantiranih bolesnika i vjerojatno pridonose progresiji bubrežne bolesti.[8] Osnovna bubrežna bolest nerijetko je posljedica same va-

* **Zavod za dijalizu, Klinički bolnički centar Zagreb** (prof. dr. sc. Petar Kes, dr. med.; Bruna Brunetta, dr. med.; dr. sc. Nikolina Bašić-Jukić, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. P. Kes, Zavod za dijalizu, Klinički bolnički centar Zagreb, Kišpatićeva 12, 10 000 Zagreb, Hrvatska, e-mail: kespetar@net.hr

Primljeno 6. rujna 2005., prihvaćeno 14. ožujka 2006.

skularne bolesti (npr. hipertenzivna nefroskleroza). Osim toga, bubrežni bolesnici imaju nekoliko poremećaja koji su posljedica poremećenog rada bubrega i koji pridonose razvoju i progresiji SŽB-a. Imunosupresivna terapija nakon transplantacije bubrega ima potencijalno negativan učinak na srčanožilni sustav. Prethodne bolesti, i u različitoj mjeri sadašnje stanje koje može uključivati poremećenu bubrežnu funkciju, povrat osnovne bolesti, proteinuriju, upalu, infekcije, imunosupresiju i drugu terapiju, modificiraju tradicionalne činitelje rizika od razvoja SŽB-a u primatelja bubrega. Nedavno je dokazano da uključivanje isključivo tradicionalnih činitelja rizika u značajnoj mjeri podcjenjuje stvarnu učestalost ishemijske bolesti srca u transplantiranih bolesnika.[9]

Pretkazatelji SŽB-a u općoj populaciji uključuju nepromjenjive činitelje poput dobi, spola i nasljednih činitelja te brojne više ili manje promjenjive činitelje rizika poput debljine, pušenja, hipertenzije, dijabetesa, hiperlipidemije i hiperhomocistinemije. Bolje razumijevanje patogenetske uloge navedenih činitelja rizika i razvoj lijekova s manje izraženim neželjenim pojavama liječenja omogućili bi modifikaciju činitelja rizika srčanožilnih bolesti i smanjivanje smrtnosti.[10] Ovaj članak bavi se ponajprije nekima od promjenjivih činitelja rizika SŽB-a u primatelja transplantiranog bubrega.

Dislipidemija

Bubrežna je bolest povezana sa značajnim poremećajima metabolizma lipoproteina.[11] Hiperlipidemija transplantiranih bolesnika dobro je poznata. Činitelji koji utječu na razvoj posttransplantacijske hiperlipidemije uključuju dob, težinu, predtransplantacijski profil lipida te prisutnost proteinurije i disfunkcije presatka. Imunosupresivni lijekovi važni su činitelji koji pridonose posttransplantacijskoj dislipidemiji.[12] Povišen ukupni i LDL-kolesterol javljaju se u 60%, a hipertrigliceridemija u 35%, dok je nizak HDL-kolesterol prisutan u samo 15% transplantiranih.[11] U prospektivnoj studiji u bolesnika liječenih ciklosporinom i kortikosteroidima dokazan je porast ukupnog, LDL i HDL-kolesterola tijekom vremena, dok je razina triglicerida ostala nepromijenjena.[13,14] Povišena koncentracija LDL-kolesterola podložnog oksidaciji povezana je s povećanom sklonosti aterogenezi.[12] Čini se da i ciklosporin i takrolimus potiču oksidaciju LDL-kolesterola,[15] ali takrolimus ima slabije izražen učinak na profil lipida u odnosu prema ciklosporinu.[16] Sirolimus je, s druge strane, dobro poznat zbog svog učinka na hipertrigliceridemiju.[17]

Lipoprotein(a) (Lp(a)) činitelj je rizika od razvoja aterosklerotske vaskularne bolesti u općoj populaciji. Njegov specifični apoprotein, apo(a), pokazuje strukturnu homologiju s plazminogenom te lp(a) može inhibirati fibrinolizu. Veličina apo(a) određena je genski, a porast koncentracije u plazmi obrnuto je proporcionalan s veličinom apo(a). Lp(a) je često povišen u bubrežnih bolesnika.[18] Prospektivnim je studijama dokazano smanjivanje koncentracije Lp(a) nakon transplantacije.[15,19] Smanjivanje koncentracije Lp(a) ovisi o fenotipu apo(a), predtransplantacijskoj koncentraciji Lp(a), a pod utjecajem je i funkcije presatka i proteinurije.[19] Smatra se da je porast Lp(a) u bolesnika liječenih ciklosporinom u odnosu na azatioprin[20] uzrokovan inhibitornim učinkom azatioprina na metabolizam Lp(a).[19]

Nekoliko je velikih studija s dugotrajnim praćenjem prije doba statina upućivalo na povezanost poremećaja lipida, SŽB-a i smrtnosti. Primjerice, Kasiske je potvrdio da je hiperkolesterolemija povezana s posttransplantacijskom vaskularnom bolesti.[21] U daljnjim je studijama samo HDL bio neovisno povezan s IBS-om.[22] Koncentracija kolesterola viša od 4,6 mmol/l povezana je s 2,3 puta povećanim rizikom od posttransplantacijskog SŽB-a.[23] Aakus je izvijestio o neovisnoj povezanosti između IBS-a i ukupnog kolesterola,[7] dok je Roodant pokazao u retrospektivnoj studiji s praćenjem dužim od 5 godina da je ukupan kolesterol godinu dana nakon transplantacije neovisan pretkazatelj koji utječe na sve srčanožilne događaje, uključujući preživljenje bolesnika.[24] Rezultati ALERT studije (od engl. Assessment of Lescol in Renal Transplant) pokazuju da fluvastatin značajno smanjuje koncentraciju LDL-kolesterola u primatelja bubrežnog presatka. Treba naglasiti da je u dugotrajnom praćenju (5–6 godina) smanjivanje LDL-kolesterola u skupini liječenoj fluvastatinom bilo povezano sa smanjenim rizikom od razvoja nefatalnog infarkta miokarda i smrti zbog srčanožilnih bolesti, produljenjem vremena do prvog znaka srčane bolesti, ali bez smanjivanja potrebe za koronarnim intervencijama.[25–27]

Do danas nije potvrđeno da smanjivanje lipida smanjuje učestalost SŽB-a u transplantiranih bolesnika. Postoji nekoliko opcija za intervenciju. Prilagodba imunosupresije s ukidanjem ili snižavanjem doze ciklosporina ili kortikosteroida te terapija inhibitorima HMG-CoA reduktaze (statinima) popravlja profil lipida.[12,16] Statini se učestalo rabe, a njihov učinak osim smanjivanja lipida čini ih zanimljivim u liječenju transplantiranih bolesnika. Čekaju se rezultati velikih randomiziranih studija koje su u tijeku.

Šećerna bolest

Šećerna bolest je vodeći uzrok završnog zatajenja bubrežne funkcije u zapadnim zemljama. Dijabetička nefropatija povezana je s povećanim pobolijevanjem i smrtnosti od SŽB-a u svim stadijima bolesti. I u asimptomatskih dijabetičara koji su kandidati za transplantaciju, koronarografijom se otkriva stenoza koronarnih krvnih žila veća od 50% u više od polovice kandidata.[28] Dijabetičari su najrizičnija skupina bubrežnih bolesnika, sa značajno češćom dijagnozom IBS-a prije započinjanja dijalize.[29] Patološki nalaz koronarografije može predvidjeti velike srčanožilne događaje nakon transplantacije. Preživljenje transplantiranih bolesnika s dijabetesom u odnosu na bolesnike dijabetičare liječene dijalizom veće je nego u općoj populaciji bubrežnih bolesnika. Treba naglasiti da dijabetičari imaju najlošije preživljenje u svim oblicima nadomještanja bubrežne funkcije u odnosu na druge skupine bolesnika.[1] Zbog toga se treba zalagati da transplantacija bubrega bude terapija prvog odabira za sve dijabetičare sa zatajenjem bubrega.

Simultana transplantacija bubrega i gušterače smanjuje smrtnost u bolesnika s dijabetesom tipa 1 u odnosu na transplantaciju samog bubrega.[30–32] Smrtnost od SŽB-a se smanjuje, a funkcija lijeve klijetke značajno poboljšava nakon transplantacije.[32] Uspostavljanje normoglikemije moglo bi biti najvažniji činitelj poboljšanja prognoze u toj skupini bolesnika.

Arterijska hipertenzija

Hipertenzija je najsnažniji pretkazatelj SŽB-a u općoj populaciji i često je povezana s ostalim činiteljima rizika od SŽB-a. Između 60 i 100% bubrežnih bolesnika ima hipertenziju.[10] Predtransplantacijska hipertenzija je snažan pretkazatelj posttransplantacijske hipertenzije. Prepoznato je nekoliko dodatnih činitelja koji pridonose hipertenziji.[33] Čini se da ulogu imaju genski činitelji.[34] Učestalost posttran-

splantacijske hipertenzije je u ciklosporinskoj eri porasla s 50% na 70–90%.[33,35] Kortikosteroidi uzrokuju hipertenziju u oko 15% bolesnika, a njihovo izbacivanje iz imunosupresijskog protokola ublažava hipertenziju.[36] Izgleda da takrolimus i ciklosporin imaju sličan utjecaj na hipertenziju nakon transplantacije.[16] Ambulantno praćenje tlaka može pokazati poremećaj dnevnog ritma, koji se nalazi u 94,5% bolesnika s kroničnom nefropatijom presatka.[37] Posttransplantacijska hipertenzija može biti povezana s hiperlipidemijom, IBS-om i zatajenjem presatka, a neovisan je činitelj rizika od razvoja SŽB-a.[7] Liječenje hipertenzije treba biti agresivno s ciljnim vrijednostima krvnog tlaka ispod 130/80 mmHg.[10,33] Bolesnici s proteinurijom mogu imati koristi od uporabe inhibitora angiotenzin konvertaze ili blokatora angiotenzinskih receptora. Kardioprotektivni učinak beta-blokatora veći je od mogućih metaboličkih poremećaja uzrokovanih njihovom primjenom.[33]

Metabolički sindrom

Metabolički sindrom uključuje debljinu, hipertenziju, inzulinsku rezistenciju/poremećenu toleranciju glukoze/dijabetes te poremećaj lipida s hipertrigliceridemijom i niskom koncentracijom HDL-kolesterola.[38] Sindrom snažno korelira s vaskularnim bolestima u općoj populaciji.[38] Inzulinska rezistencija i slični poremećaji lipida prisutni su i u bubrežnih bolesnika. Nakon transplantacije, imunosupresivni lijekovi, osobito kortikosteroidi, mogu dalje pogoršati navedene metaboličke poremećaje.

Debljina

Debljina je davno prepoznata kao važan činitelj rizika od razvoja SŽB-a u općoj populaciji, većinom zbog poticanja ostalih činitelja rizika poput hipertenzije i inzulinske rezistencije.[38] Smatra se da je učestalost debljine u bolesnika na dijalizi 14 do 26%, ovisno o definiciji.[23,35,39] Dobitak na težini veći od 10% nakon transplantacije javlja se u gotovo 2/3 bolesnika, a povezan je i s demografskim činiteljima te uzrokuje porast kolesterola i triglicerida u serumu.[39] Učestalost debljine se između jedne i dvije godine nakon transplantacije kreće između 28 i 48%.[23,35,39] Adipozni primatelji bubrega imaju povećan rizik od pobolijevanja i smrtnosti. Češće su postoperativne komplikacije, a povećan je i rizik od razvoja posttransplantacijskog dijabetesa (12% vs. 2%).[40] Debljina s indeksom tjelesne mase (BMI)>30 kg/m^2 povezana je sa smanjenim preživljenjem i povećanom učestalosti IBS-a.[40] Prekomjerna tjelesna težina (BMI>25 kg/m^2) povezana je s 2–3 puta povećanim rizikom od IBS-a[23] i dvostruko većim rizikom od gubitka presatka i smrti.[41]

Poremećaj tolerancije glukoze i poslijetransplantacijski dijabetes

Dijabetogeni učinak kortikosteroidne terapije dobro je poznat i ponajprije posredovan poticanjem inzulinske rezistencije.[42] I ciklosporin i takrolimus imaju nepovoljan učinak na inzulin i metabolizam glukoze, pri čemu takrolimus ima veći dijabetogeni potencijal.[16,42] Inzulinska rezistencija i poremećena tolerancija glukoze često su prisutni u transplantiranih bolesnika.[35,43] Kada je inzulinska rezistencija povezana s poremećenom sekrecijom inzulina, razvija se posttransplantacijski dijabetes melitus (PTDM).[43] Deset tjedana nakon transplantacije 52% bolesnika ima intoleranciju glukoze. Dob, nasljedni činitelji, doza kortikosteroida, hipertrigliceridemija, povišen apoB i 2-satna koncentracija inzulina neovisno su povezani s navedenim poremećajima, povezujući na taj način poremećenu toleranciju glukoze i PTDM s metaboličkim sindromom.[43] Učestalost PTDM-a nakon uvođenja ciklosporina iznosi 8–18%, s najčešćim očitovanjem simptoma tijekom prva tri mjeseca nakon transplantacije.[42] Prema nedavnoj studiji, postoji mogućnost da rizik od PTDM-a kontinuirano raste nakon transplantacije, a učestalost se od 1995. godine udvostručila (5,9% vs. 10,5% nakon 1 godine, i 8,8% vs. 16,9% nakon 3 godine).[44] Smatra se da su steroidi odgovorni za 10%, a ciklosporin za dodatnih 5%.[36] Kao i kod poremećene tolerancije glukoze, starija dob, više doze steroida i pozitivna obiteljska anamneza šećerne bolesti predstavljaju činitelje rizika od razvoja PTDM-a.[42] PTDM je povezan s više nego dvostrukim povećanjem rizika od IBS-a, ali i višim kolesterolom i trigliceridima te nižim HDL-kolesterolom, glavnim pretkazateljima IBS-a.[22] Izvješća o posljedicama PTDM-a na preživljenje i na SŽB se razlikuju. Primjerice, Miles je našao da je 12-godišnje ukupno preživljenje bilo jednako u bolesnika s PTDM-om i u kontrola (71% vs. 74%).[45] Ravanur je pronašao manje 10-godišnje preživljenje bolesnika s PTDM-om u odnosu na one bez dijabetesa (49% vs. 75%). Razlika se odnosila samo na bolesnike mlađe od 55 godina, za koje je PTDM bio povezan s 2,54 puta većim rizikom od smrti.[46]

Liječenje PTDM-a može uključivati modifikaciju imunosupresije sa smanjivanjem ili izostavljanjem steroida i inhibitora kalcineurina. Postizanje optimalne metaboličke kontrole oralnim hipoglikemicima i ako je potrebno inzulinom, iako nije jasno dokumentirano u primatelja bubrega, zacijelo je jednako važno kao i u ostalih bolesnika sa šećernom bolesti.[42]

Poremećaj fibrinolize

Poremećena fibrinoliza povezana je s povećanom smrtnosti od srčanožilnih bolesti. PAI-1 je specifični inhibitor fibrinolitičkog sustava, a povišena razina PAI-1 povezana je s poremećenom fibrinolizom, povećanim rizikom od tromboze i SŽB-a u općoj populaciji. Povišen PAI-1 povezan je s ostalim značajkama metaboličkog sindroma poput debljine, hipertrigliceridemije i hiperinzulinemije s dijabetesom, time povezujući poremećenu fibrinolizu sa sindromom inzulinske rezistencije. Poremećena fibrinoliza i povišen PAI-1 često se nalaze u primatelja bubrega.[35,47,48] Čini se da poremećaju fibrinolize pridonose i ciklosporin i kortikosteroidi.[47,48] Hiperkolesterolemija, debljina i dijabetes potaknut steroidima mogu potaknuti porast aktivnosti PAI-1 u bolesnika liječenih ciklosporinom. Konverzija s ciklosporina na azatioprin, kao i ukidanje steroida dovodi do normalizacije fibrinolize i snižavanja razine PAI-1.[49,50] Prisutnost poremećene fibrinolize zajedno s ostalim značajkama metaboličkog sindroma bila je povezana s lošim ishodom nakon transplantacije.[47]

Pušenje

Pušenje povećava rizik od SŽB-a u općoj populaciji. Nekoliko je studija pokazalo povećanje rizika od SŽB-a i smrtnosti u pušača primatelja bubrega.[51,52] Pušenje ima negativan učinak na preživljenje istovjetan učinku dijabetesa.[51] Teški pušači (više od 25 pakovanja cigareta na godinu) u vrijeme transplantacije imaju 1,42 puta povećan rizik od smrtnosti i 2,14 puta povećan rizik od SŽB-a.[52] Takav učinak nije uočen u onih koji su prestali pušiti više od 5 godina prije transplantacije. Prestanak pušenja treba zagovarati u svih bubrežnih bolesnika.

Homocistein

Umjerena hiperhomocisteinemija neovisan je pretkazatelj aterosklerotske vaskularne bolesti u općoj populaciji. Hiperhomocisteinemija se razvija paralelno s padom glomerularne filtracije.[53] Nakon transplantacije ukupni se homocistein (tHcy) smanjuje, ali ne normalizira.[54] Nije sigurno da ciklosporin pridonosi porastu tHcy nakon transplantacije.[53–56] Bolesnici liječeni takrolimusom nisu imali značajno različit tHcy u odnosu na one liječene ciklosporinom.[57] Interesantna je povezanost povišenog PAI-1 i tHcy. Povišen tHcy je pronađen u bolesnika s polimorfizmom gena za 5,10-metilentetrahidrofolat, ali u bolesnika nakon transplantacije nije pronađena povećana zastupljenost navedenog polimorfizma.[58] Hiperhomocisteinemija povezana je s gotovo trostrukim rizikom od razvoja novog ili pogoršanja postojećeg SŽB-a u bubrežnih bolesnika.[59] Nedavno je tHcy povezan s 1,06 puta povećanim rizikom od razvoja SŽB-a.[55] Serumski kreatinin također je neovisno povezan sa SŽB-om (relativni rizik 1,34), a glavna je odrednica razine tHcy.[56] Dvije studije nisu uspjele pokazati povezanost hiperhomocisteinemije i preživljenja presatka ili primatelja.[60,61]

Farmakološke doze folne kiseline, zajedno s vitaminima B_6 i B_{12}, mogu učinkovito reducirati hiperhomocisteinemiju u primatelja bubrega.[57,59] Također je nakon dva mjeseca terapije smanjena i razina PAI-1.[58] Potencijalnu dobrobit nadomještanja vitamina u bolesnika nakon transplantacije bubrega i učinak na SŽB tek treba utvrditi.

Proteinurija

Proteinurija je činitelj rizika ne samo za progresiju bubrežne bolesti, već i za SŽB.[8] U bolesnika nakon transplantacije bubrega proteinurija je predznak lošeg ishoda.[62,63] Proteinurija godinu dana nakon transplantacije dvostruko povećava rizik od smrtnosti u transplantiranih bolesnika.[63]

Hipertrofija lijeve klijetke

Hipertrofija lijeve klijetke (HLK) prisutna je u većine bolesnika koji započinju liječenje nadomještanjem bubrežne funkcije i povezana je s lošim ishodom. Činitelji rizika od HLK uključuju anemiju, hipertenziju, hipoalbuminemiju, ishemijsku bolest srca i volumno opterećenje.[10,64] Vrijeme na dijalizi također može utjecati na razvoj HLK.[65] Transplantacija bubrega dovodi do povlačenja HLK usporedo s normalizacijom krvnog tlaka. Regresija HLK nastavlja se tijekom prve dvije godine nakon transplantacije. Starija dob i hipertenzija mogu usporiti taj proces.[66] Bolesnici s ACE-DD-genotipom skloni su HLK nakon transplantacije i u njih inhibitori enzima angiotenzin-konvertaze (ACE-I) neće biti učinkoviti, neovisno o kontroli krvnog tlaka.[67] Nasuprot tomu, Nakayama i sur. navode značajno smanjivanje indeksa mase lijeve klijetke u bolesnika s ACE-DD-genotipom uz terapiju ACE-I.[68] U dvostruko slijepoj randomiziranoj studiji s podjednako dobro kontroliranim krvnim tlakom, nije bilo razlike u poboljšanju HLK između bolesnika liječenih ACE-I lizinoprilom i onih liječenih blokatorom kalcijevih kanala nifedipinom.[69] Prisutnost HLK, kao i dilatacija klijetki ili slaba sistolička funkcija prije transplantacije, pretkazuju povećanu smrtnost nakon transplantacije bubrega tijekom 7,5-godišnjeg praćenja, dok ostali tradicionalni činitelji rizika poput hipertenzije, hiperlipidemije i pušenja nisu pokazali takvu povezanost. Na ultrazvuku srca učinjenom 4 mjeseca nakon transplantaciji, samo je HLK imala snažnu povezanost s lošom prognozom tijekom praćenja.[70] Prevencija razvoja HLK optimalnim liječenjem hipertenzije, po mogućnosti uporabom ACE-I tijekom bubrežne bolesti, kontrola anemije i volumnog opterećenja mogu povoljno djelovati na reduciranje SŽB-a nakon transplantacije bubrega.

Vrijeme provedeno na dijalizi

Srčanožilne bolesti napreduju s trajanjem dijalize, što je osobito izraženo u dijabetičara. Predtransplantacijska vaskularna bolest najjači je pretkazatelj posttransplantacijskog SŽB-a.[21] Prema tome bi valjalo očekivati da trajanje dijalize prije transplantacije utječe na pobolijevanje i smrtnost od SŽB-a nakon transplantacije. Ipak, vrijeme provedeno na dijalizi negativno utječe na preživljenje bolesnika nakon transplantacije u nekim,[65] ali ne svim studijama.[2]

Zaključak

Srčanožilne bolesti vodeći su uzrok pobolijevanja i smrtnosti bolesnika nakon transplantacije bubrega. Uzme li se u obzir značajno veća učestalost SŽB-a u bolesnika kojima se bubrežna funkcija nadomješta nekom od metoda dijalize, jasno je da transplantacija treba predstavljati metodu odabira u svih kandidata koji nemaju kontraindikacije za transplantaciju. Poslijetransplantacijska skrb treba uključivati strogu kontrolu činitelja rizika od razvoja SŽB-a, uz održavanje optimalne funkcije presatka i dobru suradnju nefrologa i kardiologa.

LITERATURA

1. *Kes P, Druško Đ, Rupčić V*. Cardiovascular complications in end-stage renal disease and in hemodialysis patients. Acta Med Croat 1996;50: 199–208.
2. *Arend SM, Mallat MJ, Westendorp RJ i sur*. Patient survival after renal transplantation; more than 25 years follow-up. Nephrol Dial Transplant 1997;12:1672–9.
3. *Lindholm A, Albrechtsen D, Frodin L i sur*. Ischemic heart disease – major cause of death and graft loss after renal transplantation in Scandinavia. Transplantation 1995;60:451–7.
4. *Kes P, Druško Đ, Dujmović V*. Cardiac arrhythmias in hemodialysis patients. Nephrology 1997;3(Suppl 1):158.
5. *Ojo AO, Hanson JA, Wolfe RA i sur*. Long-term survival in renal transplant recipients with graft function. Kidney Int 2000;57:307–13.
6. *van Dijk PCW, Jager KJ, de Charro F i sur*. Renal replacement therapy in Europe: The results of a collaborative effort by the ERA-EDTA registry and six national or regional registries. Nephrol Dial Transplant 2001;16:1120–9.
7. *Aakhus S, Dahl K, Wideroe TE*. Cardiovascular morbidity and risk factors in renal transplant patients. Nephrol Dial Transplant 1999;14: 648–54.
8. *Kes P, Ljutić D*. Cardiovascular risk factors in end-stage renal disease. Acta Med Croat 1998;52(Suppl 1):1–10.
9. *Kasiske BL, Chakkera HA, Roel J*. Explained and unexplained ischemic heart disease risk after renal transplantation. J Am Soc Nephrol 2000; 11:1735–43.
10. *Levey AS, Beto JA, Coronado BE i sur*. Controlling the epidemic of cardiovascular disease in chronic renal disease: What do we know? What do we need to learn? Where do we go from here? National Kidney Foundation Task Force on Cardiovascular Disease. Am J Kidney Dis 1998;32:853–906.
11. *Kes P*. Lipid abnormalities in chronic renal failure, nephrotic syndrome and dialysis. Acta Med Croatica 2001;55:177–86.
12. *Massy ZA, Kasiske BL*. Post-transplant hyperlipidemia: Mechanisms and management. J Am Soc Nephrol 1996;7:971–7.
13. *Dimény E, Wahlberg J, Lithell H, Fellström B*. Hyperlipidemia in renal transplantation-risk factor for long-term graft outcome. Eur J Clin Invest 1995;25:574583.
14. *Schena A, Di Paolo S, Morrone LF i sur*. Are lipid-dependent indicators of cardiovascular risk affected by renal transplantation? Clin Transplant 2000;14:139–46.
15. *Varghese Z, Fernando RL, Turakhia G i sur*. Calcineurin inhibitors enhance low-density lipoprotein oxidation in transplant patients. Kidney Int 1999;56(Suppl 71):S137–S140.

16. *Henry ML*. Cyclosporine and tacrolimus (FK506): A comparison of efficacy and safety profiles. Clin Transplant 1999;13:209–20.
17. *Brattstrom C, Wilczek H, Tyden G i sur*. Hyperlipidemia in renal transplant recipients treated with sirolimus (rapamycin). Transplantation 1998;65:1272–4.
18. *Kronenberg F, Utermann G, Dieplinger H*. Lipoprotein(a) in renal disease. Am J Kidney Dis 1996;27:125.
19. *Kerschdorfer L, Konig P, Neyer U i sur*. Lipoprotein(a) plasma concentrations after renal transplantation: A prospective evaluation after 4 years of follow-up. Atherosclerosis 1999;144:381–91.
20. *Webb AT, Reaveley DA, O'Donell M i sur*. Does cyclosporin increase lipoprotein(a) concentrations in renal transplant recipients? Lancet 1993; 341:268–70.
21. *Kasiske BL*. Risk factors for accelerated atherosclerosis in renal transplant recipients. Am J Med 1988;84:985–92.
22. *Kasiske BL, Guijarro C, Massy ZA i sur*. Cardiovascular disease after renal transplantation. J Am Soc Nephrol 1996;7:158–65.
23. *Aker S, Ivens K, Grabensee B, Heering P*. Cardiovascular risk factors and diseases after renal transplantation. Int Urol Nephrol 1998;30: 777–88.
24. *Roodnat JI, Mulder PG, Zietse R i sur*. Cholesterol as an independent predictor of outcome after renal transplantation. Transplantation 2000; 69:1704–10.
25. *Fellstrom B, Holdaas H, Jardine AG i sur*. Effect of fluvastatin on renal end points in the assessment of Lescol in renal Transplantation (ALERT) study. Kidney Int 2004;66:1549–55.
26. *Holdaas H, Fellstrom B, Jardine AG i sur*. Effect of fluvastatin on cardiac outcomes in renal transplant recipients: a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. Lancet 2003;361:2024–31.
27. *Holdaas H, Fellstrom B, Cole E i sur*. Long-term cardiac outcomes in renal transplant recipients receiving fluvastatin: the ALERT extension study. Am J Transplant 2005;5:2929–36.
28. *Manske CL, Wilson RF, Wang Y, Thomas W*. Atherosclerotic vascular complications in diabetic transplant candidates. Am J Kidney Dis 1997; 29:601–7.
29. *Foley RN, Culleton BF, Parfrey PS i sur*. Cardiac disease in diabetic end-stage renal disease. Diabetologia 1997;40:1307–12.
30. *Tyden G, Tollemar J, Bolinder J*. Combined pancreas and kidney transplantation improves survival in patients with end-stage diabetic nephropathy. Clin Transplant 2000;14:505–8.
31. *Becker BN, Brazy PC, Becker YT i sur*. Simultaneous pancreas-kidney transplantation reduces excess mortality in type 1 diabetic patients with end-stage renal disease. Kidney Int 2000;57:2129–35.
32. *La Rocca E, Fiorina P, di Carlo V i sur*. Cardiovascular outcomes after kidney-pancreas and kidney-alone transplantation. Kidney Int 2001; 60:1964–71.
33. *Kes P, Druško Đ, Šefer S*. The natural history of myocardial disease in end-stage renal failure. Acta Clin Croat 1998;37:41–50.
34. *Abdi R, Tran TB, Zee R i sur*. Angiotensin gene polymorphism as a determinant of posttransplantation renal dysfunction and hypertension. Transplantation 2001;72:726–9.
35. *Dimeny E, Fellstrom B*. Metabolic abnormalities in renal transplant recipients: Risk factors and predictors of chronic graft dysfunction? Nephrol Dial Transplant 1997;12:21–4.
36. *Veenstra DL, Best JH, Hornberger J i sur*. Incidence and long-term cost of steroid-related side effects after renal transplantation. Am J Kidney Dis 1999;33:829–39.
37. *Kooman JP, Christiaans MH, Boots JM i sur*. A comparison between office and ambulatory blood pressure measurements in renal transplant patients with chronic transplant nephropathy. Am J Kidney Dis 2001; 37:1170–6.
38. *Reaven GM*. Role of insulin resistance in human disease. Diabetes 1988;37:1595–607.
39. *Johnson CP, Gallagher-Lepak S, Zhu YR i sur*. Factors influencing weight gain after renal transplantation. Transplantation 1993;56:822–7.
40. *Modlin CS, Flechner SM, Goormastic M i sur*. Should obese patients lose weight before receiving a kidney transplant? Transplantation 1997; 64:599–604.
41. *Meier-Kriesche HU, Vaghela M, Thambuganipalle R i sur*. The effect of body mass index on long-term renal allograft survival. Transplantation 1999;68:1294–7.
42. *Jindal RM, Hjelmesaeth J*. Impact and management of posttransplant diabetes mellitus. Transplantation 2000;70(Suppl 11):S58–S63.
43. *Hjelmesaeth J, Hartmann A, Midtvedt K i sur*. Metabolic cardiovascular syndrome after renal transplantation. Nephrol Dial Transplant 2001;16: 1047–52.
44. *Cosio FG, Pesavento TE, Osei K i sur*. Post-transplant diabetes mellitus: Increasing incidence in renal allograft recipients transplanted in recent years. Kidney Int 2001;59:732–7.
45. *Miles AM, Sumrani N, Horowitz R i sur*. Diabetes mellitus after renal transplantation: As deleterious as non-transplant-associated diabetes? Transplantation 1998;65:380–4.
46. *Revanur VK, Jardine AG, Kingsmore DB i sur*. Influence of diabetes mellitus on patient and graft survival in recipients of kidney transplantation. Clin Transplant 2001;15:89–94.
47. *Patrassi GM, Sartori MT, Rigotti P i sur*. Reduced fibrinolytic potential one year after kidney transplantation: Relationship to long-term steroid treatment. Transplantation 1995;59:1416–20.
48. *Verpooten GA, Cools FJ, van der Planken MG i sur*. Elevated plasminogen activator inhibitor levels in cyclosporin-treated renal allograft recipients. Nephrol Dial Transplant 1996;11:347–51.
49. *van den Dorpel MA, Veld AJ, Levi M i sur*. Beneficial effects of conversion from cyclosporine fibrinolysis in renal transplant recipients. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1999;19:1555–8.
50. *Sartori MT, Patrassi GM, Rigotti P i sur*. Improved fibrinolytic capacity after withdrawal of steroid immunosuppression in renal transplant recipients. Transplantation 2000;69:2116–21.
51. *Cosio FG, Falkenhain ME, Pesavento TE i sur*. Patient survival after renal transplantation: II. The impact of smoking. Clin Transplant 1999; 13:336–41.
52. *Kasiske BL, Klinger D*. Cigarette smoking in renal transplant recipients. J Am Soc Nephrol 2000;11:753–9.
53. *Kes P*. Hyperhomocysteinemia in end-stage renal failure. Acta Med Croat 2000;53:175–181.
54. *Arnadottir M, Hultberg B, Wahlberg J i sur*. Serum total homocysteine concentration before and after renal transplantation. Kidney Int 1998; 54:1380–4.
55. *Ducloux D, Motte G, Challier B i sur*. Serum total homocysteine and cardiovascular disease occurrence in chronic, stable renal transplant recipients: A prospective study. J Am Soc Nephrol 2000;11:134–7.
56. *Bostom AG, Kronenberg F, Gohh RY i sur*. Chronic renal transplantation: A model for the hyperhomocysteinemia of renal insufficiency. Atherosclerosis 2001;156:227–30.
57. *Fernandez-Miranda C, Gomez P, Diaz-Rubio P i sur.* Plasma homocysteine levels in renal transplanted patients on cyclosporine or tacrolimus therapy: Effect of treatment with folic acid. Clin Transplant 2000;14:110–4.
58. *Marcucci R, Fedi S, Brunelli T i sur*. High cysteine levels in renal transplant recipients: relationship with hyperhomocysteinemia and 5,10-MTHFR polymorphism. Transplantation 2001;71:746–51.
59. *Bostom AG*. Homocysteine: »Expensive creatinine« or important, modifiable risk factor for arteriosclerotic outcomes in renal transplant recipients? J Am Soc Nephrol 2000;11:149–51.
60. *Dimeny E, Hultberg B, Wahlberg J i sur*. Serum total homocysteine concentration does not predict outcome in renal transplant recipients. Clin Transplant 1998;12:563–8.
61. *Hagen W, Fodinger M, Heinz G i sur*. Effect of MTHFR genotypes and hyperhomocysteinemia on patient and graft survival in kidney transplant recipients. Kidney Int 2001;59(Suppl 78):S253–S257.
62. *Perez-Fontan M, Rodriguez-Carmona A, Garcia Falcon T, Valdes F*. Early proteinuria in renal transplant recipients treated with cyclosporin. Transplantation 1999;67:561–8.
63. *Roodnat JI, Mulder PG, Rischen-Vos J i sur*. Proteinuria after renal transplantation affects not only graft survival but also patient survival. Transplantation 2001;72:438–44.
64. *Kes P, Brunetta B*. Treba li potpuno ispraviti anemiju u bolesnika s kroničnim zatajenjem bubrega? Liječ Vjesn 2002;124:225–7.
65. *Cosio FG, Alamir A, Yim S i sur*. Patient survival after renal transplantation: I. The impact of dialysis pre-transplant. Kidney Int 1998;53: 767–72.
66. *Rigatto C, Foley RN, Kent GM i sur*. Long-term changes in left ventricular hypertrophy after renal transplantation. Transplantation 2000;70: 570–5.
67. *Hernandez D, Lacalzada J, Salido E i sur*. Regression of left ventricular hypertrophy by lisinopril after renal transplantation: Role of ACE gene polymorphism. Kidney Int 2000;58:889–97.
68. *Nakayama M, Nakano H, Tsuboi N i sur*. The effect of angiotensin receptor blockade ARB on the regression of left ventricular hypertrophy in hemodialysis patients: comparison between patients with D allele and non-D allele ACE gene polymorphism. Clin Nephrol 2005;64:358–63.
69. *Midtvedt K, Ihlen H, Hartmann A i sur*. Reduction of left ventricular mass by lisinopril and nifedipine in hypertensive renal transplant recipients: A prospective randomized double-blind study. Transplantation 2001;72:107–11.
70. *McGregor E, Stewart G, Rodger RS, Jardine AG*. Early echocardiographic changes and survival following renal transplantation. Nephrol Dial Transplant 2000;15:93–8.