

Povezanost nutritivnog i parodontološkog statusa s debljinom intima - medije karotidnih arterija u bolesnika s transplantiranim bubregom

Dodig Novaković, Maja

Doctoral thesis / Disertacija

2025

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Split, School of Medicine / Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:171:097118>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2025-04-01**



Repository / Repozitorij:

[MEFST Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET**

MAJA DODIG NOVAKOVIĆ, dr. med.

**POVEZANOST NUTRITIVNOG I PARODONTOLOŠKOG STATUSA
S DEBLJINOM INTIMA - MEDIJE KAROTIDNIH ARTERIJA U
BOLESNIKA S TRANSPLANTIRANIM BUBREGOM**

DOKTORSKI RAD

Split, 2025.

Ovaj doktorski rad izrađen je u Ambulanti za kliničku prehranu, Zavoda za nefrologiju i dijalizu Klinike za unutarnje bolesti te u Kliničkom zavodu za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju Kliničkog bolničkog centra Split, Hrvatska.

Voditeljice rada: izv. prof. dr. sc. Sanja Lovrić Kojundžić, dr. med. specijalist radiologije, subspecijalist neuroradiologije i izv. prof. prim. dr. sc. Josipa Radić, dr. med., specijalist opće interne medicine, subspecijalist nefrologije, endokrinologije i dijabetologije.

ZAHVALE

Zahvaljujem od srca svojim mentoricama, izv. prof. dr. sc. Sanji Lovrić Kojundžić i izv. prof. prim. dr. sc. Josipi Radić, na motivaciji, strpljenju i svekolikoj pomoći prilikom izrade doktorske disertacije i ostvarenju titule doktora znanosti.

Jednako toliko zahvaljujem doc. dr. sc. Mariji Roguljić na ukazanom povjerenju i stručnoj pomoći kao i doc. dr. sc. Andrei Gelemanović.

Hvala kolegama dr. Marijani Vučković i dr. Hrvoju Raosu na utrošenom vremenu, volji i entuzijazmu prilikom prikupljanja i obrade podataka.

Hvala svim dragim i dobronamjernim kolegama koji su mi suputnici na profesionalnom putu.

Hvala obitelji i prijateljima na životnom putu, pruženoj ljubavi i razumijevanju te vjeri u najbolju mene.

POPIS OZNAKA I KRATICA

BIS	bioimpedancijska spektroskopija
BOP	krvarenje prilikom sondiranja (engl. „ <i>Bleeding on probing</i> ”)
CAL	klinički gubitak pričvrstka (engl. „ <i>Clinical attachment level</i> ”)
cDBP	središnji dijastolički krvni tlak (engl. „ <i>Central diastolic blood pressure</i> ”)
CKD	kronična bubrežna bolest (engl. „ <i>Chronic kidney disease</i> ”)
cMAP	središnji arterijski tlak (engl. „ <i>Central mean arterial pressure</i> ”)
CMV	citomegalovirus
cPP	središnji tlak pulsa (engl. „ <i>Central pulse pressure</i> ”)
cSBP	središnji sistolički krvni tlak (engl. „ <i>Central systolic blood pressure</i> ”)
EBV	Epstein Barr virus
EDV	brzina dijastoličkog vala (engl. „ <i>End-diastolic velocity</i> ”)
eGFR	procijenjena brzina glomerularne filtracije (engl. „ <i>Estimated glomerular filtration rate</i> ”)
ESRD	završni stadij kronične bubrežne bolesti (engl. „ <i>End stage renal disease</i> ”)
ESRD	završni stadij bubrežne bolesti (engl. „ <i>End stage renal disease</i> ”)
FMPS	ukupna količina zubnog plaka (engl. „ <i>Full-mouth plaque score</i> ”)
GR	gingivalno povlačenje (engl. „ <i>Gingival recession</i> ”)
HBV	hepatitis B virus
HCV	hepatitis C virus
HD	hemodijaliza
HDL	lipoprotein visoke gustoće (engl. „ <i>High density lipoprotein</i> ”)
HLV	hipertrofija lijevog ventrikula
HSV	herpes simpleks virus
IL 6	interleukin 6
IL 8	interleukin 8
IMT	zadebljanje intima-medije (engl. „ <i>Intima media thickness</i> ”)
ITM	indeks tjelesne mase
KBB	kronična bubrežna bolest
KVB	kardiovaskularne bolesti
LDL	lipoprotein niske gustoće (engl. „ <i>Low density lipoprotein</i> ”)
MIA sindrom	sindrom pothranjenosti, upale i ateroskleroze (engl. „ <i>Malnutrition, inflammation, atherosclerosis syndrome</i> ”)

MUAC	opseg nadlaktice (engl. „ <i>Mid-upper arm circumference</i> “)
NO	dušični oksid (engl. „ <i>Nitric oxide</i> “)
OS	oksidativni stres
PD	dubina sondiranja (engl. „ <i>Probing depth</i> “)
pDBP	periferni dijastolički tlak (engl. „ <i>Peripheral diastolic blood pressure</i> “)
PEP	proteinsko-energijska pothranjenost
pMAP	periferni srednji arterijski tlak (engl. „ <i>Peripheral mean arterial pressure</i> “)
PPD	dubina zubnog džepa (engl. „ <i>Probing pocket depth</i> “)
pPP	periferni tlak pulsa (engl. „ <i>Peripheral pulse pressure</i> “)
pSBP	periferni sistolički tlak (engl. „ <i>Peripheral systolic blood pressure</i> “)
PSV	brzina vršnog pulsnog vala (engl. „ <i>Peak systolic velocity</i> “)
PWV	brzina pulsnog vala (engl. „ <i>Pulse wave velocity</i> “)
RI	indeks otpora (engl. „ <i>Resistive indeks</i> “)
RNS	reaktivni oblici dušika (engl. „ <i>Reactive nitrogen species</i> “)
ROS	reaktivni oblici kisika (engl. „ <i>Reactive oxygen species</i> “)
SAF	kožna autofluorescencija (engl. „ <i>Skin autofluorescence</i> “)
SVK	središnji venski kateter
ŠB	šećerna bolest
TB	transplantacija bubrega
TBC	tuberkuloza
TNF	faktor tumorske nekroze (engl. „ <i>Tumour necrosis factor</i> “)
WC	opseg struka (engl. „ <i>Waist circumference</i> “)
WHtR	omjer opsega struka i visine (engl. „ <i>Waist to height ratio</i> “)

SADRŽAJ

1. UVOD.....	1
1.1. Kronična bubrežna bolest.....	2
1.1.1. Definicija kronične bubrežne bolesti.....	2
1.1.2. Klasifikacija kronične bubrežne bolesti	3
1.1.3. Etiologija kronične bubrežne bolesti	4
1.1.4. Komplikacije kronične bubrežne bolesti.....	5
1.2. Arterijska hipertenzija	6
1.3. Kardiovaskularne bolesti.....	7
1.4. Krajnji produkti glikacije	8
1.4.1. Povezanost akumulacije krajnjih produkata glikacije i metaboličkih bolesti	9
1.5. Zadebljanje intima-medije u bolesnika s kroničnom bubrežnom bolesti.....	10
1.6. Prehrana i nutritivni status bolesnika s kroničnom bubrežnom bolesti.....	12
1.6.1. Proteinsko-energijska pothranjenost i kronična bubrežna bolest	12
1.7. Metode nadomještanja bubrežne funkcije.....	14
1.7.1. Hemodijaliza	14
1.7.2. Peritonealna dijaliza	15
1.7.3. Transplantacija bubrega.....	16
1.7.3.1. Komplikacije nakon transplantacije bubrega	16
1.7.3.2. Infekcije.....	17
1.7.3.2.1. Rane post-transplantacijske infekcije	17
1.7.3.2.2. Infekcije nakon vršnog razdoblja imunosupresije.....	18
1.7.3.2.3. Kasne infekcije	18
1.7.3.3. Kardiovaskularni rizici nakon transplantacije bubrega	18
1.7.3.4. Šećerna bolest nakon transplantacije bubrega.....	20
1.7.3.5. Arterijska hipertenzija nakon transplantacije bubrega	20
1.7.3.6. Dislipidemija nakon transplantacije bubrega	21

1.7.3.7.	Pretilost nakon transplantacije bubrega.....	22
1.7.3.8.	Hiperuricemija nakon transplantacije bubrega.....	22
1.7.3.9.	Oksidativni stres nakon transplantacije bubrega	23
1.7.3.10.	Vaskularne kalcifikacije nakon transplantacije bubrega	24
1.7.3.11.	Maligne bolesti nakon transplantacije bubrega	25
1.7.4.	Kontraindikacije za transplantaciju bubrega	26
1.7.5.	Klinički značaj transplantacije bubrega	26
1.8.	Parodontitis.....	26
1.8.1.	Uvod	26
1.8.2.	Patogeni usne šupljine u aterosklerotskim plakovima	27
1.8.3.	Parodontitis i kardiovaskularne bolesti	28
1.8.4.	Hipertrofija gingive	28
1.9.	Adropin.....	30
2.	CILJ ISTRAŽIVANJA	33
3.	ISPITANICI I POSTUPCI	37
3.1.	Etika	38
3.2.	Ispitanici	38
3.3.	Povijest bolesti, klinički i laboratorijski parametri	40
3.4.	Ultrazvučni pregled	40
3.5.	Sastav tijela i antropometrijska mjerenja	42
3.6.	Mjerenje krajnjih produkata glikacije	42
3.7.	Mjerenje centralnog krvnog tlaka i krutosti arterija.....	43
3.8.	Pregled parodontološkog statusa.....	43
3.9.	Statističke analize	44
4.	REZULTATI	45
4.1.	Povezanost debljine intima-medije s parodontološkim i nutritivnim statusom u bolesnika s transplantiranim bubregom.....	46

4.2. Spolne razlike u vrijednostima adropina i sastavu tijela u bolesnika s transplantiranim bubregom.....	52
4.3. Povezanost razina serumskog adropina i kliničkih, antropometrijskih, laboratorijskih, parametara sastava tijela i krvnog tlaka	58
4.4. Povezanost razine adropina s dobi i indeksom tjelesne mase	59
5. DISKUSIJA.....	63
6. ZAKLJUČCI	72
7. SAŽETAK	74
8. SUMMARY.....	77
9. LITERATURA	80
10. ŽIVOTOPIS.....	110

1. UVOD

1.1. Kronična bubrežna bolest

Kronična bolest bubrega (KBB) i posebice završni stadij zatajenja bubrežne funkcije (engl. „*End stage renal disease*”, ESRD) poznati su kao značajni čimbenici rizika za nastanak kardiovaskularnih (KVB) bolesti i njenih komplikacija (1).

Transplantacija bubrega (TB) je metoda izbora liječenja ESRD-a i omogućava niz prednosti primateljima transplantata bubrega uključujući poboljšanje kvalitete i produljenje života (2).

Međutim, unatoč tim prednostima, bolesnici nakon TB-a dalje imaju veći rizik od razvoja glavnih KVB te kraći očekivani životni vijek u usporedbi s općom populacijom (3,4).

1.1.1. Definicija kronične bubrežne bolesti

KBB i njezin završni stadij predstavlja važan javno-zdravstveni problem koji je povezan s nastankom KVB-a i njihovim komplikacijama (1).

Poznato je kako je KBB postala jedan od vodećih uzroka smrti u 21. stoljeću što je dijelom posljedica povećanja čimbenika rizika, kao što su pretilost i šećerna bolest. Populacijske studije ukazuju na geografske razlike u prevalenciji KBB-a pa ih klasificiraju ovisno o razini dohotka i standardiziraju prema dobi (5).

Prema tome, procijenjena prevalencija KBB-a u zemljama s visokim dohotkom iznosi 8,6 % kod muškaraca odnosno 9,6 % kod žena, a u zemljama s niskim i srednjim dohotkom 10,6 % kod muškaraca, odnosno 12,5 % kod žena. Novije studije ukazuju na trend povećanja globalne prevalencije KBB-a tijekom posljednjih godine koja će uskoro postati 5. vodeći uzrok smrti, a trenutni broj bolesnika pogođenih stadijima 1-5 KBB-a procjenjuje se na 843,6 milijuna osoba diljem svijeta (5).

Prema definiciji KBB predstavlja oštećenje ili smanjenje funkcije bubrega tijekom najmanje tri uzastopna mjeseca što se procjenjuje glomerularnom filtracijom (engl. *Estimated glomerular filtration rate*, eGFR) čija je vrijednost ispod 60 ml/min/1,73 m². Osim smanjenja eGFR, kriteriji za postavljanje dijagnoze KBB-a mogu biti i albuminurija, abnormalnost sedimenta urina ili biokemijskih pretraga te poremećaji strukture bubrega utvrđeni slikovnim metodama ili patohistološkom analizom bioptata također u trajanju najmanje tri mjeseca (6).

KBB može biti posljedica bilo kojeg stanja koje dovodi do poremećaja funkcije bubrega, a najčešći uzročnici su dijabetička bolest bubrega, hipertenzivna nefroskleroza,

glomerulopatije te metabolički sindrom koji uključuje istodobno djelovanje arterijske hipertenzije, šećerne bolesti tipa 2 i pretilosti (7).

Osim poznatih tradicionalnih čimbenika rizika koji su povezani s razvojem KBB-a poput šećerne bolesti, arterijske hipertenzije, pušenja i slično utvrđeni su i tzv. netradicionalni čimbenici rizika poput stanja uhranjenosti i oksidativnog stresa (OS) (8).

OS je poremećaj ravnoteže u organizmu koji je karakteriziran nizom kemijskih reakcija pri čemu nastaju reaktivni oblici kisika (engl. „*Reactive oxygen species*”, ROS) poput superoksida i vodikovog peroksida te reaktivni oblici dušika (engl. „*Reactive nitrogen species*”, RNS) poput dušikova oksida (9).

Stvaranje ROS-a je dio metabolizma u procesima poput stvaranja energije, stanične signalizacije, sinteze hormona i enzima (10).

Istraživanja su pokazala povezanost između sistemske upale i OS-a u bolesnika s KBB-om. Također, OS pokreće upalni odgovor stimulirajući aktivaciju sinteze molekula poput IL-6 (interleukin 6), IL-8 (interleukin-8), TNF-alfa (faktor tumorske nekroze, engl. „*Tumor necrosis factor*“) i adhezijskih molekula (11).

Osim što OS ima značajnu ulogu u patofiziologiji KBB-a, važno je istaknuti njegov negativan utjecaj i na progresiju same bolesti (12).

Mehanizmi koji uzrokuju progresiju KBB bolesti su poremećaj oksidativnog signaliziranja te nastanak reaktivnih spojeva kao što su vodikov peroksid i hipoklorit koji oksidiraju proteine, lipide, enzime i nukleinske kiseline što posljedično dovodi do stanične smrti (13,14).


1.1.2. Klasifikacija kronične bubrežne bolesti


Cilj klasifikacije KBB-a je omogućiti kliničarima ispravan odabir strategije liječenja, analizu učinkovitosti liječenja te predvidjeti napredovanje KBB-a kao i procijeniti rizik za razvoj komplikacija (15,16). Prema međunarodnoj klasifikaciji KBB se klasificira u šest stadija ovisno o razini glomerularne filtracije eGFR koja se izračunava s pomoću formule, a koja koristi vrijednost serumskog kreatinina te uzima u obzir i druge parametre poput dobi, spola, rase ili tjelesne mase (17). KBB se klasificira dodatno i prema razini albuminurije u tri stadija korištenjem omjera albumin/kreatinin (engl. „*Albumin to creatine ratio*“, ACR) određen u jutarnjem uzorku urina. Razina ACR-a je povišena ako je vrijednost ≥ 30 mg/g.

Albuminurija je rani indikator oštećenja bubrežne funkcije te znak povećane propusnosti glomerularnih kapilara kao i marker za progresiju KBB-a te kardiovaskularnog

rizika (KV) u bolesnika s KBB-om. Za klasifikaciju KBB-a također je važna i razina eGFR koja KBB klasificira u šest stadija (stadij 1, stadij 2, stadij 3a, stadij 3b, stadij 4 i stadij 5). Prema toj klasifikaciji stadij 1 ima najmanji rizik i eGFR ≥ 90 ml/min dok stadij 5 ima vrlo visoki rizik za napredovanje KBB i vrijednost eGFR <15 ml/min (7,17).

eGFR ml/min/1,73 m ²		KATEGORIJE ALBUMINURIJE Omjer albumin/kreatinin		
		A1 < 30 mg/g < 3 mg/mmol	A2 30-299 mg/g 3 - 30 mg/mmol	A3 ≥ 300 mg/g ≥ 30 mg/mmol
Stadij 1	> 89	Nema KBB	Stadij 1 A2	Stadij 1 A3
Stadij 2	60 – 89	Nema KBB	Stadij 2 A2	Stadij 2 A3
Stadij 3a	45 – 59	Stadij 3a A1	Stadij 3a A2	Stadij 3a A3
Stadij 3b	30 – 44	Stadij 3b A1	Stadij 3b A2	Stadij 3b A3
Stadij 4	15 - 29	Stadij 4 A1	Stadij 4 A2	Stadij 4 A3
Stadij 5	< 15	Stadij 5 A1	Stadij 5 A2	Stadij 5 A3





Slika 1. Klasifikacija KBB-a prema kategorijama vrijednosti GFRA-a i albuminurije (prilagođeno prema: SGLT2 Inhibitors: Slowing of Chronic Kidney Disease Progression in Type 2 Diabetes)

1.1.3. Etiologija kronične bubrežne bolesti

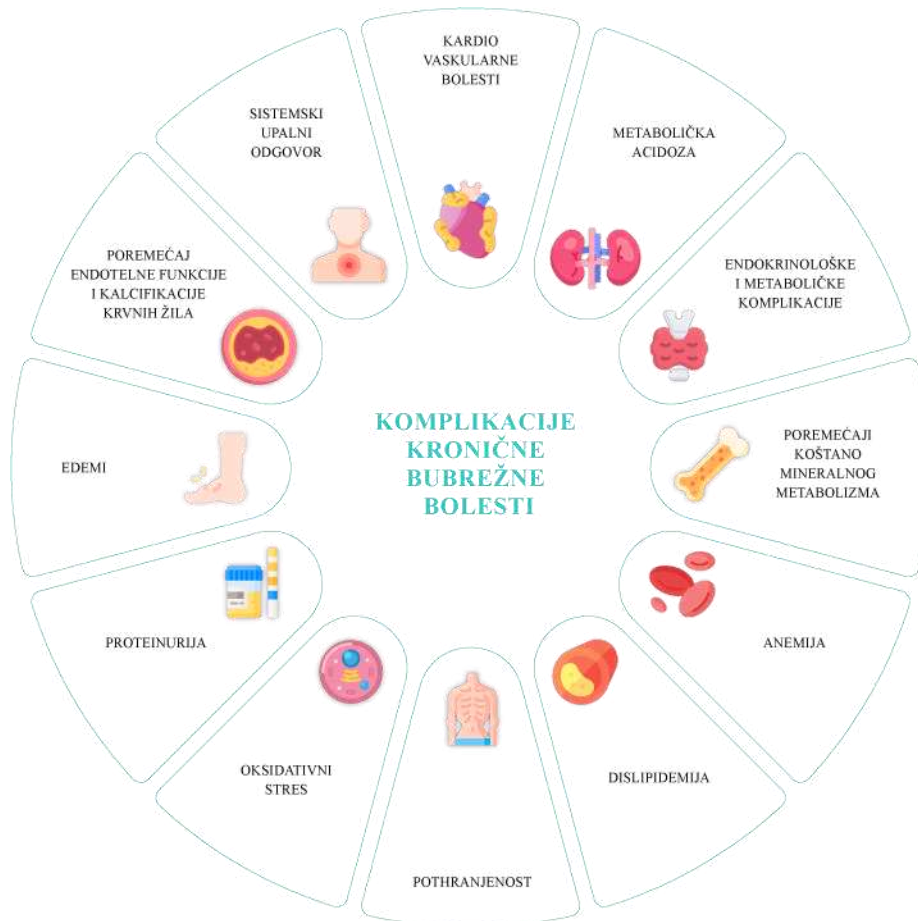
Incidencija završnog stadija KBB-a je u stalnom porastu (5). Uzroci KBB-a mogu biti višestruki, ali generalno se mogu podijeliti na one koji u podlozi imaju neku sistemsku bolest poput šećerne bolesti i arterijske hipertenzije te prema anatomskoj lokalizaciji patofiziološkog uzroka bolesti (renalni, ekstrarenalni).

Vodeći uzroci nastanka završnog stadija zatajenja bubrežne funkcije su arterijska hipertenzija i šećerna bolest. Metabolički sindrom u kojem se udružuju arterijska hipertenzija i šećerna bolest tipa 2 te pretilost, predstavlja veliki i rastući uzrok bubrežnog oštećenja (18).

Ovisno o anatomskoj lokaciji, uzroci KBB-a mogu biti prerenalne (akutna ili kronična ishemija), intrinzične renalne (glomeruloskleroza, glomerulonefritis) te postrenalne etiologije (refluksna nefropatija, opstrukcija) (7). Ostali sistemski uzroci mogu uključivati kronične infekcije, maligne bolesti i brojne genetske poremećaje.

Otkrivanje uzroka KBB-a je važno jer utječe na ispravan izbor liječenja i prognozu same bolesti. S obzirom na tendenciju globalnog starenja svjetske populacije čemu se pridružuju brojni komorbiditeti te sve veći utjecaj čimbenika rizika, u nadolazećem razdoblju se očekuje daljnji porast učestalosti KBB-a (19).

1.1.4. Komplikacije kronične bubrežne bolesti



Slika 2. Komplikacije kronične bubrežne bolesti

Autor: Maja Dodig Novaković

Ateroskleroza se smatra jednim od glavnih čimbenika koji doprinose povećanju KV rizika u populaciji oboljelih od KBB-a (19,20). U bolesnika s KBB-om nastaju dvije osnovne vrste promjena na krvnim žilama, a to su ateroskleroza i arterioskleroza. Karakteristika ateroskleroze je nastanak aterosklerotskih plakova na većim krvnim žilama, poput femoralnih, koronarnih i karotidnih arterija, a u njoj patogenezi ključnu ulogu imaju životna dob, arterijska hipertenzija, šećerna bolest, dislipidemija i metabolički sindrom.

Suprotno navedenom arterioskleroza predstavlja ukrućenje krvnih žila koje nastaje tijekom starenja, a u bolesnika s KBB-om se pojavljuje znatno ranije te zahvaća intimu i mediju velikih krvnih žila (aorte i zajedničke karotidne arterije). Tako izmijenjene krvne žile uvjetuju nastanak hemodinamskih promjena koje dobivaju na značaju s napredovanjem KBB-a, posebno kalcifikacije medije. Poremećaji u koštano-mineralnom metabolizmu imaju ključnu ulogu u nastanku kalcifikacija krvnih žila (21).

Bubrežna regulacija izlučivanja fosfata je ključni mehanizam u održavanju fosfatne homeostaze. Kod KBB-a, naročito u završnom stadiju, dolazi do narušavanja fosfatne homeostaze što rezultira hiperfosfatemijom (22)

Kada je ravnotežna fosfata poremećena dolazi do njihovog pojačanog nakupljanja u stijenci krvnih žila, naročito koronarnih arterija što rezultira njihovom pojačanom krutosti i posljedično razvoju KVB-a (22,23).

Mehanizmi koji povezuju završni stadij KBB-a i aterosklerozu zatim utječu na kronično preopterećenje volumena što ima učinak na krvni tlak i razvoj hipertrofije lijeve klijetke (HLK) te na nastanak krajnjih produkata glikacije (engl. „*Advanced glycation end products*“, AGE) kroz disfunkciju endotela (24).

Progresija KBB-a povezana je s visokom prevalencijom komplikacija koje pridonose povećanom morbiditetu i mortalitetu kao i lošijoj prognozi bolesnika s KBB-om te značajno utječu na kvalitetu života. Stoga je važno rano prepoznati KBB te pravovremeno započeti s liječenjem same bolesti kao i pridruženih komplikacija kako bi se očuvala bubrežna funkcija i doprinijelo boljoj kvaliteti života oboljelih (6).

Progresivna priroda KBB-a kao i pridružen visok KV rizik su veliki zdravstveni izazov i teret globalnog društva. Bolje razumijevanje pridruženih komplikacija KBB-a može poboljšati pravovremenu dijagnozu i liječenje bolesnika (25).

Brojni čimbenici rizika za razvoj KBB-a su zajednički s čimbenicima rizika za razvoj srčano žilnih bolesti stoga liječenjem onih rizičnih čimbenika KBB-a koji su promjenjivi, osim dobi bolesnika, možemo istovremeno utjecati i na razvoj KVB-a (26).

1.2. Arterijska hipertenzija

Arterijska hipertenzija i KBB su uzročno posljedično povezani. Visoke vrijednosti arterijskog tlaka mogu ubrzati nastanak i napredovanje KBB-a, dok poremećaj glomerularne filtracije u KBB-u loše utječe na regulaciju željenih vrijednosti arterijskog tlaka kao i na razvoj rezistentne arterijske hipertenzije (27).

Bolesnici s KBB-om često akumuliraju druge rizične faktore poput šećerne bolesti i dislipidemije, naročito sa stupnjem napredovanja KBB-a što posljedično utječe na povećanu incidenciju arterijske hipertenzije (28). Prevalencija arterijske hipertenzije u bolesnika s KBB-om ovisi o stadiju bolesti, a iznosi između 60 i 90 % (29).

Bolesnici koji ne uspijevaju postići ciljane vrijednosti arterijskog tlaka, unatoč uzimanju velikog broja antihipertenzivnih lijekova razvijaju rezistentnu arterijsku hipertenziju koja je osobito česta u bolesnika s KBB-om (30).

Prema definiciji, rezistentna arterijska hipertenzija označava stanje perzistentno povišenih vrijednosti arterijskog tlaka unatoč kombinaciji tri maksimalno dozirana lijeka različite skupine antihipertenzivnih lijekova, uključujući i diuretike (31).

2024.god. KDIGO smjernice (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) preporučile su vrijednosti arterijskog tlaka <120 mmHg u bolesnika s KBB-om (32).

Lijekovi s učinkom na renin-angiotenzin aldosteronski-sustav, snižavaju vrijednosti arterijskog tlaka i albuminuriju što usporava progresiju KBB-a.

Promjenom životnih navika (smanjenim unosom soli, redukcijom tjelesne mase, povećanjem fizičke aktivnosti, zdravom prehranom, prestankom pušenja) te propisivanjem medikamentozne terapije utječe se kako na razvoj tako i na samu progresiju KBB-a kao i na razvoj KVB-a (33).

1.3. Kardiovaskularne bolesti

KVB predstavljaju glavni uzrok mortaliteta u bolesnika s KBB-om pa potreba za prevencijom ovih komplikacija raste sa stupnjem oštećenja bubrežne funkcije (34).

Najčešće KVB u bolesnika s KBB-om su: srčano popuštanje (sistolička ili dijastolička disfunkcija), ishemijska bolest srca, valvularne srčane greške, perikarditis, aritmije te bolesti perifernih krvnih žila koje se mogu očitovati kao cerebrovaskularni inzulat ako su zahvaćene karotidne arterije, odnosno kao klaudikacije ako su zahvaćene arterije nogu (35).

Čimbenici KV rizika u bolesnika s KBB-om se dijele na tradicionalne i netradicionalne čimbenike rizika. Iako se na pojedine tradicionalne čimbenike rizika poput životne dobi, muškog spola i menopauze ne može utjecati postoje brojni čimbenici rizika na koje je usmjereno terapijsko djelovanje poput arterijske hipertenzije, hiperlipidemije, šećerne bolesti, prekomjerne tjelesne mase i pušenja. Vrlo važnu ulogu u razvoju KBB-a imaju i netradicionalni čimbenici rizika koje također trebamo uzeti u obzir. U netradicionalne čimbenike rizika ubrajamo anemiju, endotelnu disfunkciju odnosno poremećaj u sintezi NO (dušični oksid, engl.

„Nitric oxide“), trombogene čimbenike, poremećaje spavanja, perzistentnu kroničnu upalu, OS, proteinsko-energijsku pothranjenost (PEP), vaskularne kalcifikacije, prisutnost arteriovenske fistule, inzulinsku rezistenciju, hipervolemiju, hipotireozu te hiperhomocistinemiju (36).

1.4. Krajnji produkti glikacije

Krajnji produkti glikacije (engl. „*Advanced glycosylation end-products*“, AGE) su stabilni spojevi koji se nakupljaju na dugovječnim proteinima. AGE se formiraju reakcijom proteina ili lipida s aldoksa šećerima i daljnjim molekularnim preuređenjima. Starost, status OS, upale, funkcija jetre i bubrega i prehrana također utječu na nakupljanje AGE-a (37). Oni predstavljaju veliku grupu heterogenih molekula stvorenih neenzimatskom reakcijom glukoze s amino grupama proteina, peptida i nukleinskih kiselina (38–40).

Jedno od najvažniji svojstava AGE u praktičnom radu je njihova fluorescentnost. Nekoliko metoda mjeri nakupljanje AGE u organizmu poput ELISA-e (engl. „*Enzyme linked immunosorbent assay*“), plazma ili tkivna spektroskopija te kožna autofluorescencija kao najčešća metoda izbora (41–43). Formiranje AGE spojeva se pojačava u bolesnika sa šećernom bolesti (44,45) kao i u slučajevima pogoršanja bubrežne funkcije (40). Također, AGE spojevi pogoršavaju krutost arterija utječući na proizvodnju kolagena u stijenkama krvnih žila (46).

Kod KBB-a, nakupljanje AGE pripisuje se smanjenom izlučivanju zbog reducirane eGFR, povećanoj endogenoj formaciji i pretjeranom unosu prehranom (24,47).

Iako TB poboljšava bubrežnu funkciju, odnosno eGFR, vrijednost AGE ostaje i dalje nerazmjerno visoka što ukazuje na činjenicu da drugi čimbenici također utječu na njihovo stvaranje u KBB-u i nakon TB-a (24).

U stanjima u kojima je došlo do oštećenja funkcije presatka utvrđene su povišene vrijednosti AGE (48,49).

Međutim, točni postotak doprinosa AGE povećanom KV riziku kod bolesnika s TB-om još nije utvrđen. Dokazano je kako u nastanku vaskularnih kalcifikacija sudjeluju i AGE spojevi koji potiču proliferaciju i preobrazbu glatkih mišića krvnih žila u stanice slične osteoblastima što pak dovodi do zadebljanja i kalcifikacije stijenki krvnih žila (50). Povezanost AGE spojeva s krutošću krvnih žila pronađena je kod zdravih odraslih pojedinaca (46), hipertenzivnih bolesnika (51) i bolesnika liječenih hemodijalizom (HD) (52).

AGE spojevi uzrokuju oštećenje tkiva glikacijom proteina poput kolagena i elastina budući da takvi spojevi izazivaju krutost. Stoga se akumulacija AGE spojeva smatra patološkim

faktorom krutosti krvnih žila (53–55). Istraživanja su pokazala kako je nakupljanje AGE spojeva u bolesnika liječenih HD-om povezano s većim KV rizikom i mortalitetom.

Stvaranjem AGE produkata u tijelu (egzogeno ili endogeno) je fiziološki proces, a u slučaju pojačanog stvaranja dolazi do aktivacije kronične upale (56). Povećana dostupnost glukoze u krvi kod osoba oboljelih od šećerne bolesti dovodi do povećanog stvaranja AGE produkata i u konačnici do razvoja kroničnih komplikacija (57). Razina AGE u krvi povezana je s unosom hrane, naročito termički obrađene hrane (58). Mjerenje razine AGE na površini kože može predstavljati dijagnostički marker KV rizika (59).

1.4.1. Povezanost akumulacije krajnjih produkata glikacije i metaboličkih bolesti

Ateroskleroza je sporo napredujuća bolest čija simptomatologija ovisi o lokaciji samog aterosklerotskog plaka. Akumulacija AGE produkata u aterosklerotskom plaku aorte povezana je s gubitkom elastičnosti aorte, naročito kod bolesnika sa šećernom bolesti, arterijskom hipertenzijom i KBB-om (60).

AGE produkti reagiraju sa specifičnim receptorima poput RAGE receptora (engl. „*Receptor for advanced glycation end products*“) (61) uzrokujući NADPH (engl. „*Nicotinamide-adenine dinucleotide phosphate*“) aktivaciju što dovodi do razvoja OS u različitim stanicama (62) te posljedično do aktivacije makrofaga i trombocita s razvojem tromboembolijskih incidenata (63,64).

Između ostalog dolazi do aktivacije nekolicine proupalnih citokina poput: interleukina, interferona i monocitnih proteina. Također postoji povezanost s aktivacijom gena vezanih za rast, diferencijaciju i adheziju molekula. Akumulacija AGE spojeva je praćena sniženjem razine NO što za posljedicu ima anti-proliferativni i anti-upalni utjecaj (65).

Reaktivna forma nitrogena formirana ovim putem može konvertirati LDL (engl. „*Low density lipoprotein*“), koji predstavlja glavni doprinos razvoju ateroskleroze u oblik koji može lako migrirati u stijenku krvnih žila kao NO₂-LDL (64).

AGE produkti imaju utjecaj na aktivaciju monocita što dovodi do ekspresije CD36 receptora (engl. „*Cluster of differentiation*“) koji imaju snažan afinitet za AGE spojeve, a kao rezultat te interakcije lipoproteini se uklanjaju iz krvi prema stijenci krvne žile što pak dovodi do napredovanja ateroskleroze (66).

Krajnji produkti glikacije aktiviraju oksigenazu u trombocitima potencirajući aktivaciju inhibitora plazminogena PAI-1. (engl. „*Plasminogen activator inhibitor*“) (67).

Navedenim mehanizmom dolazi do agregacije trombocita, inhibicije mehanizama raspada krvnih ugrušaka, stabilizacije fibrina što u konačnici rezultira formiranjem krvnih ugrušaka na mjestima tkivnih oštećenja (64).

Razvoj ateroskleroze je uvjetovana i endotelnom disfunkcijom EPC stanica (engl. „*Endothelial progenitor cells*”) koje ne ispunjavaju svoju fiziološku funkciju, a to je popravak oštećenog endotela (68). AGE doprinose ovom patološkom mehanizmu procesom glikacije fibronektina što dovodi do smanjenja adhezije i migracije (69).

AGE produkti utječu i na vanjsku membranu osteoblasta (50). Dapače, ulaganje kalcija u aterosklerotski plak se događa u uznapredovanim stadijima ateroskleroze i direktno utječe na pojavu KV incidenata (70,71).

Pokazalo se kako postoji povezanost između povišene razine AGE spojeva u krvi kod bolesnika sa šećernom bolesti tipa 2 s razvojem KVB-a, bez obzira jesu li prethodno bili prisutni čimbenici rizika (starija dob, povišen indeks tjelesne mase (ITM), arterijska hipertenzija, hiperlipidemija, pušenje) (63,72).

Također kod bolesnika sa šećernom bolesti tipa 2 povišene razine AGE spojeva u koži su pokazale povezanost sa zadebljanjem IMT kompleksa (engl. „*intima-media thickness*“) i razvojem mikrovaskularnih komplikacija (73).

U studiji Kilhovd i sur. koncentracija AGE spojeva u krvi je bila znatno povišena kod bolesnika sa šećernom bolesti tipa 2 i KVB-om u odnosu na kontrolnu skupinu (74).

Glikacijom kolagena dolazi do formiranje trodimenzionalne mreže kolagena što rezultira krutošću krvnih žila i poremećajem strujanja krvi (75). Dodatno, akumulacija AGE spojeva koja je povezana s oštećenom bubrežnom funkcijom, predstavlja još jedan čimbenik rizika za razvoj KVB-a u bolesnika nakon TB-a (48,49,76–79).

1.5. Zadebljanje intima-medije u bolesnika s kroničnom bubrežnom bolesti

Debljina intima-medije tj. debljina mjerena ultrazvukom smatra se zamjenskim pokazateljem aterosklerotskih promjena na krvnim žilama. Mjerenje IMT-a može se primijeniti u kliničkoj praksi za otkrivanje rane faze ateroskleroze i predviđanje nestabilnosti aterosklerotskih plakova u različitim populacijama (80).

Veće vrijednosti IMT-a karotidnih i femoralnih arterija potvrđene histopatološkim nalazima koreliraju s višim stupnjevima ateroskleroze u bolesnika s KBB-om (81).

Brojne studije proturječnih rezultata istraživale su utjecaj TB-a na karotidni IMT. Jedna studija je pokazala postupno povećanje karotidnog IMT-a rano (nakon 2, 4 i 6 mjeseci) nakon TB-a (82), dok je druga studija izvijestila o poboljšanjima IMT-a 6 mjeseci nakon TB-a (83).

Unatoč tim proturječnim nalazima, vrijednosti IMT-a kod bolesnika s transplantiranim bubregom često ostaju više u usporedbi s općom populacijom (83,84).

IMT predstavlja debljinu intime i medije karotidnih arterija mjerenu putem B-moda ultrazvuka. Porast vrijednosti IMT-a može biti rezultat hipertrofije intime, medije ili oba sloja stijenke budući da je molekularni mehanizam odgovoran za porast vrijednosti IMT-a isti onom koji je odgovoran i za pojavnost i progresiju ateroskleroze (85).

Veličina plakova u zajedničkoj karotidnoj arteriji korelira sa stupnjem aterosklerotskih promjena u preostalom dijelu tijela. Nekoliko velikih studija o IMT-u objavljenih od 2002. god. pa nadalje potvrđuju povezanost vrijednosti IMT-a i KVB-a (85).

Dosadašnja istraživanja su pokazala kako su aterosklerotske promjene gotovo jednako prisutne u srčanim, moždanim i karotidnim arterijama. 1986. god. Pignoli i suradnici su po prvi put izvršili ultrazvučno mjerenje IMT-a karotidnih arterija (86).

Od tada je mjerenje IMT-a karotidnih arterija s pomoću ultrazvuka kao relativno jednostavan i lako izvediv postupak, postao surogatni marker procjene aterosklerotskih promjena teže dostupnih srčanih i moždanih arterija. Osim procjene IMT-a, ultrazvuk je omogućio i procjenu plaka, kalcifikacija i zadebljanje stijenke. IMT je dokazani indikator ranih aterosklerotskih promjena (80).

Uredne vrijednosti IMT-a ovise o metodologiji mjerenja, životnom stilu, prehrambenim navikama i rasi. Svi navedeni faktori uz dob i spol bi se trebali uzeti u obzir pri mjerenju IMT-a (87–91).

Mali karotidni aterosklerotski plakovi česti su nalaz u osoba starije životne dobi (iznad 50 god.), a starenjem se povećava prevalencija plakova (92).

Istraživanja su pokazala kako IMT raste kao odgovor na rano formiranje plaka pa se ta mjerenja uzimaju kao marker povišenog KV rizika. Vrijednost IMT-a veća od 0,9 mm uzima se kao abnormalan nalaz koji ukazuje na subkliničku ateroskleroza (93,94).

Jedan od razloga zašto se B mod ultrazvuk koristi u svrhu karakterizacije plaka i debljine IMT-a jest rano otkrivanje bolesnika s rizikom za nastanak tromboembolijskih incidenata kako bi na taj način spriječili mogući razvoj moždanog i srčanog udara.

1.6. Prehrana i nutritivni status bolesnika s kroničnom bubrežnom bolesti

Poznato je kako prehrana i nutritivni status imaju važnu ulogu u razvoju ateroskleroze i KV rizika u općoj populaciji (95), a posebno u bolesnika nakon TB-a (96,97). Prehrana i nutritivni status bolesnika s KBB-om su danas prepoznati kao važni čimbenici u patogenezi razvoja ateroskleroze i povišenog KV rizika. (95–97).

Bolesnici često imaju hipoproteinemiju, razvijenu pothranjenost i sarkopeniju (98), a ubrzo nakon TB-a suočavaju se s naglim porastom tjelesne mase i brojnim metaboličkim promjenama što predstavlja dodatni teret za ovu osjetljivu populaciju bolesnika (99,100).

1.6.1. Proteinsko-energijska pothranjenost i kronična bubrežna bolest

2008.god. International Society of Renal Nutrition and Metabolism (ISRNM) je predložila naziv PEP (proteinsko-energijska pothranjenost) za bolje razumijevanje i praćenje pothranjenosti u ovoj skupini bolesnika. PEP možemo definirati kao stanje koje je posljedica neadekvatnog unosa proteina i energije kao i stanjem u kojem dolazi do kontinuiranog katabolizma proteina, masti i mišićja (101).

Prema smjernicama ISRNM-a potrebno je ispuniti barem tri od četiri predložene kategorije, a u svakoj od njih ispuniti barem jedan kriterij. Kategorije uključuju biokemijske pokazatelje, ITM (indeks tjelesne mase), mišićnu masu i unos prehranom.

Jedan od kriterija PEP-a je sarkopenija odnosno smanjenje mišićne mase zbog čega je važno procijeniti stanje uhranjenosti ove skupine bolesnika. Jedna od takvih metoda je bioimpedancijska spektroskopija (engl. „*bioimpedance spectroscopy*“, BIS) koja služi za utvrđivanje udjela masnog i nemasnog tkiva (102).

Učestalost PEP-a raste s pogoršanjem bubrežne funkcije. Prevalencija PEP-a u skupini dijaliziranih bolesnika je u svijetu raznolika, a iznosi 18 - 75 % što pak ovisi o ekonomskom stanju i stupnju razvijenosti pojedine države te je odraz prevalencije pothranjenosti u sveukupnoj populaciji (103).

Učestalost PEP-a u KBB-u raste sa stupnjem pogoršanja bubrežne funkcije te u naprednim stadijima iznosi od 20 do 60 % te je povezana s većom stopom morbiditeta i mortaliteta.

Prevalencija PEP-a u bolesnika na peritonealnoj dijalizi prema rezultatima meta analize iznosi 16 - 98 % (104). Bolesnici koji su prije TB-a bili pothranjeni, imaju PEP prevalenciju

20 - 52 % dok su preostali karakterizirani stanjem pretilosti i komponentama metaboličkog sindroma (105).

Mnogobrojni čimbenici doprinose kroničnom upalnom stanju u KBB-u i posljedičnoj pothranjenosti. Bolesnici s KBB-om imaju nedostatan unos proteina kao i energije hranom što može biti posljedica anoreksije, različitih komorbiditeta koji utječu na pojačanu razgradnju proteina i nastanak mišićne atrofije. Pothranjenost može biti posredovana i različitim tvarima koji reguliraju apetit (leptin, grelin), adipokinima ili citokinima (98,106).

I drugi komorbiditeti poput depresije mogu dovesti do smanjenog unosa hrane, manjka kretanja te supresije anaboličkih hormona (98,107).

Pothranjeni bolesnici skloniji su razvoju komplikacija osnovne bolesti te nastanku infekcija. Također PEP dovodi do smanjenja respiratorne i srčane funkcije te razvoja metaboličke acidoze. Nadalje, na psihološkoj razini dovodi do razvoja depresije (108).

Smanjeni unos proteina i energije povezan je sa reduciranom tjelesnom aktivnošću i starenjem (109,110).

Metabolički poremećaji koji se javljaju tijekom starenja mogu ubrzati katabolizam i oslabiti sintetički odgovor mišićnih proteina na anaboličke podražaje što se zove anabolička rezistencija. Te promjene mogu dovesti do daljnjih poremećaja anabolizma mišićnih proteina u prisutnosti metaboličkog stresa poput stanja akutne i kronične bolesti (111,112).

Paralelno sa sarkopenijom, starenje je također često povezano i s poremećajem metabolizma masti u smislu akumulacije visceralne masti i ektopične masti (113).

KBB je čest uzrok PEP-a, a pothranjenost koja je često prisutna u starijih osoba vezana uz druge kronične bolesti može djelovati sinergistički i povećavati samu pothranjenost (114,115). Kaheksija predstavlja težak oblik PEP-a, a definira se kao kontinuiran gubitak proteinske mase i drugih energetske rezervi (101).

Iako bolesnici s KBB-om mogu imati naizgled uredne ili čak povišene vrijednosti ITM-a, također mogu biti i pothranjeni što je posljedica smanjenih vrijednosti mišićne mase te kompenzatornog povećanja masnog tkiva – termin koji se naziva „paradoks pretilosti“ (116).

Pothranjenost je povezana s lošijim ishodom liječenja što je naročito izraženo u hospitaliziranih bolesnika stoga je preporučljivo da bolesnici unutar bolničkog sustava budu podvrgnuti procjeni rizika za nastanak pothranjenosti (117,118).

Strategije u liječenju PEP-a uključuju liječenje sistemskih infekcija, upotrebu anaboličkih steroida, hormona rasta u kombinaciji s nutritivnim suplementima, stimulatorima apetita pa i vježbanjem čime se poboljšava ne samo nutritivni status ove skupine bolesnika nego i ukupna stopa preživljavanja (119).

Kriteriji za postavljanje dijagnoze PEP-a su gubitak tjelesne težine, gubitak masnog tkiva, gubitak mišićne mase, niske vrijednosti albumina, prealbumina ili kolesterola te redukcija unosa proteina odnosno smanjen unos energije. Barem jedan od navedenih kriterija treba biti zadovoljen kako bi se postavila dijagnoza PEP-a (120).

U bolesnika s KBB-om često je prisutna i anoreksija koja dodatno pridonosi razvoju kalorijskog deficita.

1.7. Metode nadomještanja bubrežne funkcije

KBB s vremenom napreduje te može dovesti do razvoja završnog stadija KBB-a u kojem je potrebno nadomjestiti bubrežnu funkciju. Poznate su tri metode nadomještanja zatajenja bubrežne funkcije: HD, peritonealna dijaliza i TB.

Bolesnici u završnom stadiju KBB-a koji korelira s $eGFR < 30 \text{ mL/min/1,73}$, trebali bi biti pod redovnim nadzorom nefrologa te upoznati s mogućnostima liječenja svoje bolesti što pak uključuje metode nadomještanja završnog stadija zatajenja bubrežne funkcije (dijalizu i TB) (121).

Značajan je učinak TB-a na produljenje životnog vijeka ove skupine bolesnika u odnosu na one bolesnike koji ostanu na dijalizi. Također, duljina trajanja dijalize je nezavisni faktor lošijeg ishoda bolesnika sa završnim stadijem KBB-a (122).

1.7.1. Hemodijaliza

HD je jedan od postupaka liječenja završnog stadija zatajenja bubrežne funkcije kada se upotrebom polupropusnih membrana odstranjuje višak tjelesne tekućine, korigira metabolička acidoza te postiže ravnoteža elektrolita dok se pročišćena krv vraća bolesniku (123). Kronično liječenje HD-a zahtijeva trajni krvožilni pristup od kojih razlikujemo arteriovensku fistulu (AVF), arteriovenski graft (AVG) te privremeni i trajni središnji venski kateter. Najpoželjniji način krvožilnog pristupa je AVF koji se uz adekvatnu njegu može koristiti godinama za liječenje HD-a (124).

Prilikom postupka HD-a, krv se uvodi u dijalizator koji posjeduje dva odjeljka. U prvom odjeljku protječe krv dok u drugom odjeljku protječe dijalizna otopina. Na ovaj način dolazi do korigiranja neravnoteže elektrolita kao i uklanjanja toksičnih produkata te viška tekućine. Liječenje HD-om ima i poznate komplikacije poput naglog pada krvnog tlaka, nastanka grčeva, infekcija i tromboza krvožilnih pristupa (124).

Prilikom postupka HD-a koriste se mehanizmi difuzije, konvekcije, ultrafiltracije i adsorpcije (125).

Bolesnici sa završnim stadijem zatajenja bubrežne funkcije najčešće se liječe HD-om 3 puta tjedno po 4 sata. Razlikuje se nekoliko osnovnih tipova HD-a, a to su: konvencionalna ili niskoprotočna, visokoučinkovita, visokoprotočna i adsorpcijska HD (126).

Učestalija upotreba HD-a kao i dulje trajanje samog postupka HD-a poboljšava kvalitetu života ove skupine bolesnika, postiže se bolja kontrola krvnog tlaka, poboljšava se nutritivni status te bolje regulira hiperfosfatemija i anemija (127).

Komplikacije postupka HD-a su sve rjeđe prisutne čemu doprinosi važna činjenica unaprjeđenja liječenja HD-om. Najčešće komplikacije su intradijalitička hipotenzija te grčevi mišića. Neke od komplikacija su i alergijske reakcije, svrbež, mučnina, povraćanje, bol u prsima i glavobolja (128,129).

1.7.2. Peritonealna dijaliza

Peritonealna dijaliza je metoda koja u odnosu na HD, bolesnicima pruža samostalan način života, bolju pokretljivost kao i bolju očuvanost ostatne bubrežne funkcije zbog njezinog dugotrajnijeg i kontinuiranog načina djelovanja, a većina bolesnika ju odbija zbog straha od komplikacija povezanih s infekcijama (130).

Zbog boljeg očuvanja rezidualne bubrežne funkcije, bolje kontrole krvnog tlaka i veće autonomije bolesnika, peritonealna dijaliza jasno pokazuje svoje prednosti u odnosu na HD. Važno je napomenuti i nižu cijenu zdravstvene skrbi ove skupine bolesnika (131–133).

Nakon što se bolesnicima ugradi peritonealni kateter i pričeka s cijeljenjem rane, bolesnici se educiraju za samostalno provođenje postupaka peritonealne dijalize. Glavni princip liječenja peritonealnom dijalizom je uklanjanje uremičkih toksina preko potrbušnice (peritoneuma) koji ima bogatu mrežu krvnih žila koje djeluju kao propusni filter. Pomoću katetera koji se uvodi intraperitonealno u trbušnu šupljinu utoči se sterilna otopina različitog kemijskog sastava i volumena gdje ostaje određeni vremenski period (individualna prilagodba pojedinom bolesniku). Dok je u trbušnoj šupljini otopina otklanja toksine i višak tekućine iz krvi pri čemu peritoneum služi kao filtracijska membrana. Otpadne tvari iz krvotoka prelaze u tekućinu, a tekućina se odbaci van peritonealne šupljine putem peritonealnog katetera i zamijeni novom tekućinom.

Glavne komplikacije peritonealne dijalize su mehaničke (hematom, opstrukcija peritonealnog katetera), infekcije (akutni peritonitis) koje potencijalno mogu biti životno

ugrožavajuće. Infekcije se mogu izbjeći pravilnom tehnikom uvođenja katetera kao i kontinuiranom edukacijom bolesnika o nužnim aseptičnim uvjetima prilikom rukovanja s peritonealnim kateterom (134).

1.7.3. Transplantacija bubrega

TB je metoda izbora koja omogućava produljenje života i značajno poboljšava kvalitetu života bolesnika sa završnim stadijem zatajenja bubrežne funkcije, ali ima i neke svoje poznate nedostatke. Bolesnici s transplantiranim bubregom suočavaju se s povećanim rizikom od KVB-a, razvoja ateroskleroze te niza metaboličkih promjena uslijed kontinuirane izloženosti imunosupresivnoj terapiji (2–4,19,20,24,135,136).

TB je ponekad i jedina preostala metoda liječenja bolesnika u završnom stadiju KBB-a kada se iscrpe svi vaskularni pristupi i druge opcije provođenja dijalize. Takvi bolesnici imaju bolje dugoročno preživljenje u odnosu na one koji ostanu na dijalizi (137).

Nakon TB-a, učinci predtransplantacijskih čimbenika rizika na aterosklerozu su minimalni no razdoblje nakon TB-a nosi izazove poput upotrebe imunosupresiva, povećanja tjelesne mase, pojavnosti šećerne bolesti kao i kroničnih infekcija što doprinosi razvoju ateroskleroze i povećane arterijske krutosti u ovoj populaciji bolesnika (135,136).

1.7.3.1. Komplikacije nakon transplantacije bubrega

Značajna poboljšanja kirurških tehnika kao i probrana te promišljena upotreba imunosupresivnih lijekova utjecali su na povoljniju prognozu transplantiranih bolesnika. Rizik od odbacivanja transplantata i razvoja infekcija treba se procijeniti individualno za svakoga bolesnika. Potencijalna etiologija infekcija ove skupine bolesnika je raznolika, uključujući česte bakterijske i virusne infekcije te rijetke oportunističke infekcije koje imaju klinički značaj kod imunosuprimiranih bolesnika (138). Mikrobiom primatelja je promijenjen uslijed kirurškog postupka, imunosupresivne terapije, antibiotske profilakse i utjecaja patogena od strane donora (139).

Komplikacije nakon TB-a javljaju se u 15 - 17 % svih slučajeva, a mogu se podijeliti na patofiziološke i kirurške. Najčešće patofiziološke komplikacije su odbacivanje doniranog organa, infekcije i kardiovaskularni incidenti dok su najčešće kirurške komplikacije vaskularne etiologije (tromboza ili stenoza renalne arterije) i podrijetla urinarnog trakta (striktura, pijelonefritis) (140).

Otkrivanje i implementacija moderne antimikrobne profilakse doprinijela je odgodi kao i smanjenju incidencije infekcija nakon TB-a (141).

1.7.3.2. Infekcije

Infekcije ostaju glavni uzrok komplikacija nakon TB-a (141,142).

Smatra se kako će 70 % bolesnika s transplantiranim bubregom imati epizodu infekcije u prve tri godine nakon TB-a (143).

Infekcije su drugi uzrok smrtnosti (nakon kardiovaskularnih incidenata) nakon transplantacije (144).

Nadalje, infekcije se mogu podijeliti na jedno od tri moguća post-transplantacijska razdoblja: rane post-transplantacije infekcije, infekcije tijekom vršnog razdoblja imunosupresije te kasne post-transplantacijske infekcije (138,141).

Brojni čimbenici utječu na vrijeme pojavnosti infekcija, poput zdravstvenog stanja donora i primatelja što uključuje ranije prisutne infekcije, imunološki status, antibiotsku profilaksu te upotrebu imunosupresivnih lijekova, imunodeficientna stanja, metabolička stanja (pothranjenost, uremija, loše kontrolirana šećerna bolest, ciroza jetre).

1.7.3.2.1. Rane post-transplantacijske infekcije

Javljaju se u prvih 30 dana nakon TB-a. Glavninu infekcija čine infekcije kirurške rane, upala pluća, infekcije mokraćnog sustava, bakterijemije kao i kolitis uzrokovan *Clostridium difficile* (145). Infekcije podrijetla primatelja su najčešće respiratorne virusne infekcije te okultne bakterije koje su bile u razdoblju inkubacije u vrijeme same TB. S druge strane, infekcije podrijetla donora, iako rijetke (0,2 %) također se javljaju u prvih 30 dana nakon TB-a. Definišu se kao infekcije prisutne u donoru, a koje su prenesene na primatelja bilo preko transplantiranog organa ili krvnim žilama (146–149). U bolesnika s atipičnim ranim i neobjašnjivim sepsama, vrućicama ili kod pogoršanja mentalnog statusa u prvih 30 - 45 dana nakon TB-a kliničari bi trebali postaviti sumnju na infekcije podrijetla donora.

1.7.3.2.2. Infekcije nakon vršnog razdoblja imunosupresije

U ove infekcije ubrajamo oportunističke infekcije podrijetla latentnih infekcija primatelja poput Epstein-Barr virusa (EBV), citomegalovirusa (CMV), herpes simplex virusa (HSV), hepatitis B virusa (HBV), hepatitis C virusa (HCV), tuberkuloze (TBC), a javljaju se između 30 dana do 6 mjeseci nakon TB ili unutar 3 mjeseca od liječenja akutnog odbacivanja presađenog organa (138,141).

1.7.3.2.3. Kasne infekcije

Tipično javljanje kasnih infekcija je u razdoblju od 6 - 12 mjeseci nakon TB-a ili više od 3 mjeseca nakon liječenja epizode odbacivanja transplantiranog organa (138,141).

U kasne infekcije nakon TB-a ubrajamo one infekcije koje su obično stečene i uključuju upale pluća, virusne respiratorne infekcije, infekcije mokraćnog sustava. Bolesnici se mogu inficirati različitim patogenima iz okoliša ili za vrijeme putovanja kao i u slučajevima smanjenog opreza što smo vidjeli za vrijeme COVID-19 infekcije.

U ovom post-transplantacijskom razdoblju rijetko se mogu prezentirati i oportunističke infekcije poput progresivne leukoencefalopatije ili pneumonije uzrokovane s *Pneumocystis jirovecii* (150).

Kako bi se infekcije izbjegle savjetuje se dobra termička obrada namirnica kao i izbjegavanje neprovjerenih crpilišta vode (151–154).

1.7.3.3. Kardiovaskularni rizici nakon transplantacije bubrega

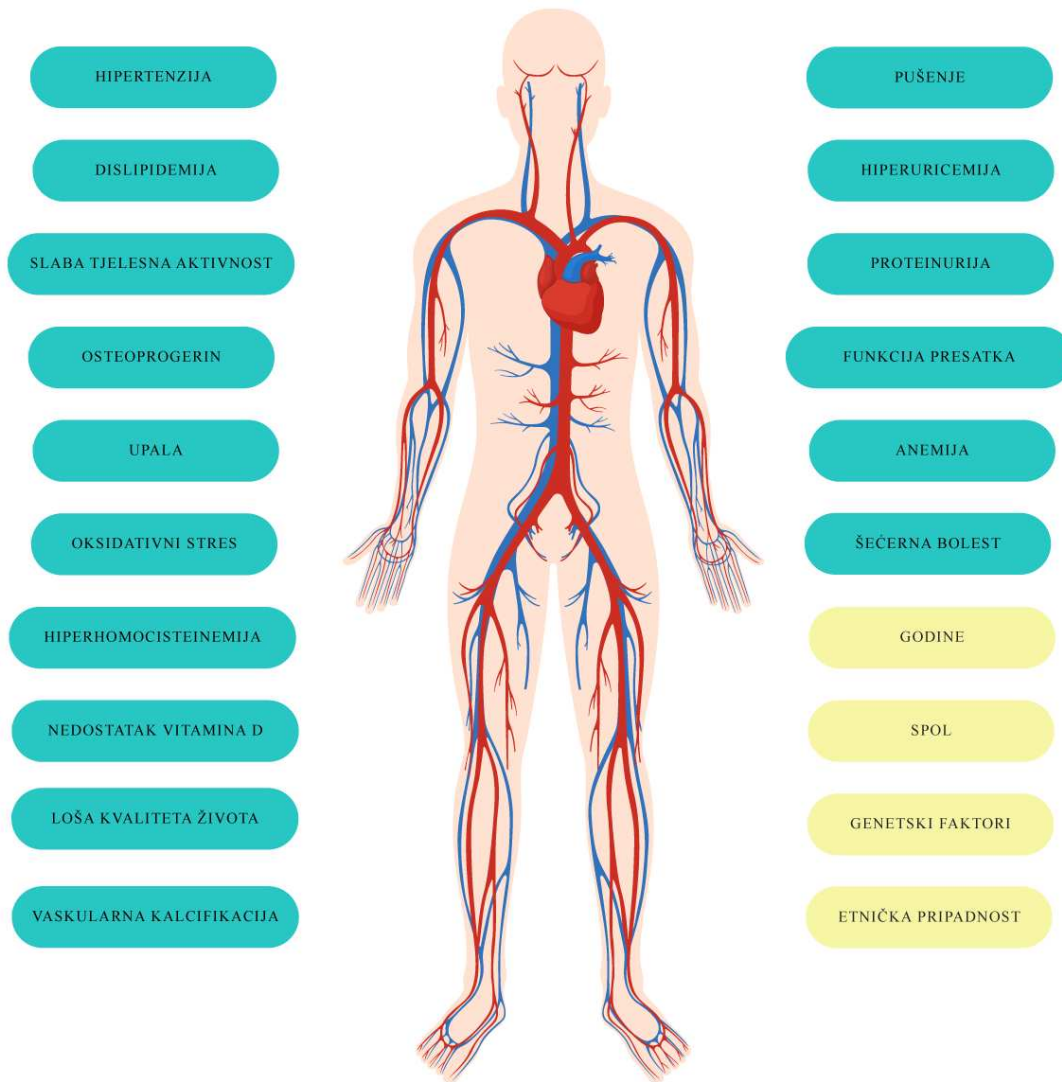
KVB su čest uzrok morbiditeta nakon TB-a i predstavljaju vodeći uzrok smrtnosti u ovoj populaciji bolesnika (155–157).

Brojni uzroci ranih post-transplantacijskih komplikacija su usko vezani s ranije prisutnim komorbiditetima poput arterijske hipertenzije, intolerancije glukoze, dislipidemije kao i srčano-žilnih bolesti (158,159).

Neki zajednički faktori KV rizika kao što su pretilost, šećerna bolest, dislipidemija, arterijska hipertenzija se često pogoršavaju nakon TB-a utjecajem imunosupresivnih lijekova (160).

Zbog ranije navedenoga preporučuje se procjena KV rizika kao i korekcija abnormalnosti prije same TB kako bi se smanjio rizik KV morbiditeta i mortaliteta nakon

TB-a. Ono što treba imati na umu je da je visok KV rizik rezultat interakcije genetičkih, okolišnih i stečenih faktora u ovoj populaciji bolesnika.



Slika 3. Kardiovaskularni rizici nakon transplantacije bubrega, tradicionalni (zeleno prikazani) i netradicionalni čimbenici rizika (žuto prikazani)

Autor: Maja Dodig Novaković

1.7.3.4. Šećerna bolest nakon transplantacije bubrega

Post-transplantacijska šećerna bolest se javlja u 20 - 30 % bolesnika s transplantiranim bubregom te predstavlja čest uzrok mortaliteta i KV oboljenja (161,162).

Rizični faktori za razvoj šećerne bolesti nakon TB-a uključuju obiteljsku predispoziciju, pretilost, dob, arterijsku hipertenziju i dislipidemiju. Mogućnost razvoja post-transplantacijske šećerne bolesti veća je kod onih bolesnika koji su i prije TB-a imali rizične faktore za razvoj šećerne bolesti (163).

Važnu ulogu u razvoju šećerne bolesti nakon TB-a imaju i imunosupresivni lijekovi. Glukokortikoidi potenciraju dijabetički efekt različitim mehanizmima poput povećanja apetita, rezistencije leptina i smanjenu iskoristivosti glukoze u mišićnim stanicama (164–171).

Inhibitori kalcineurina potenciraju razvoj šećerne bolesti nakon TB-a smanjenjem sekrecije inzulina te sudjelovanjem u nastanku inzulinske rezistencije (166,167).

Prevenција razvoja šećerne bolesti i KVB-a uključuje smanjeni kalorijski unos, adekvatnu fizičku aktivnost i održavanje tjelesne težine. Hipomagnezijemija je nezavisni rizični faktor za razvoj post-transplantacijske šećerne bolesti budući da magnezij regulira inzulinsku sekreciju i rezistenciju (172).

1.7.3.5. Arterijska hipertenzija nakon transplantacije bubrega

Arterijska hipertenzija je jedan od najvažnijih rizičnih faktora KV rizika (173).

Dogovorena definicija arterijske hipertenzije nakon TB-a ne postoji, a klinički se definira kao perzistiranje ili novonastale povišene vrijednosti arterijskog tlaka nakon TB-a (174).

Dokazano je kako su povišene vrijednosti arterijskog tlaka nakon TB-a povezane s učestalosti KV bolesti kao i mortalitetom u bolesnika s transplantirani bubregom (175).

Nekoliko faktora utječe na arterijsku hipertenziju poput imunosupresivne terapije koja uključuje inhibitore kalcineurina (engl. „*Calcineurin inhibitors*“, CNI) i steroide. CNI aktiviraju simpatički sustav i povećavaju vaskularnu rezistenciju aktivirajući faktore vazokonstrikcije istovremeno reducirajući sintezu vazodilatatora NO te posljedično dovode do retencije soli i vode kao i volumena ekstracelularne tekućine (176,177).

Kortikosteroidi aktiviraju renin - angiotenzin sustav, inhibiraju sintezu vazodilatatora kao što su NO i prostaciklin dovodeći do bubrežne vaskularne rezistencije kao i retencije soli i

tekućine. S obzirom na navedeno, ako je moguće preporučuje se maksimalno reducirati dozu steroida u imunosupresijskim protokolima tijekom praćenja bolesnika nakon TB-a (178).

Analize su pokazale kako izbjegavanje upotrebe steroida dovodi do smanjena KV rizika, ali i povećanog rizika od akutnog odbacivanja transplantiranog bubrega (179)

Drugi uzrok post-transplantacijske arterijske hipertenzije je stenoza renalne arterije (RA) što je česta vaskularna komplikacija, a incidencija joj varira između 1 - 23 % (180).

Preporuke za kontrolu arterijskog tlaka uključuju kontrolu tjelesne težine, restrikciju unosa soli, povećanje fizičke aktivnosti kao i ustezanje od pušenja kako bi se spriječio porast vrijednosti arterijskog tlaka. Preporučene vrijednosti arterijskog tlaka kod bolesnika s transplantiranim bubregom su < od 130 mmHg sistoličkog te < od 80 mmHg dijastoličkog tlaka, bez obzira na rizične faktore (181,182).

1.7.3.6. Dislipidemija nakon transplantacije bubrega

Kao što je i ranije spomenuto bolesnici s transplantiranim bubregom su visokorizična skupina bolesnika za razvoj KV poremećaja. Poremećaj metabolizma lipida je bitan čimbenik rizika u razvoju KBB-a u bolesnika s transplantiranim bubregom što doprinosi razvoju KV incidenata (183,184).

Šećerna bolest, pretilost, zloupotreba alkohola, dob, pušenje, hipotireoidizam, proteinurija, oštećenje bubrežne funkcije, upotreba diuretika i beta-blokatora kao i genetski faktori mogu dovesti do predispozicije razvoja hipertrigliceridemije odnosno hiperkolesterolemije (185).

Imunosupresivni lijekovi također doprinose razvoju dislipidemije. Jedan od primjera su glukokortikoidi koji potenciraju sintezu LDL-a (lipoprotein niske gustoće, engl. „*Low density lipoprotein*”) i inhibiraju lipoprotein lipazu (186).

Dok takrolimus ne igra značajnu ulogu u post-transplantacijskoj hiperkolesterolemiji (187), ciklosporini smanjuju izražajnost LDL receptora potencirajući aktivnost enzima koji reducira ekspresiju LDL receptora i smanjuje transport kolesterola do tankog crijeva (188,189).

S druge strane sirolimus i everolimus mogu imati kardioprotektivne učinke inhibirajući proliferaciju intime stijenke krvnih žila i stabilizirajući aterosklerotski plak (190).

Uz promjenu životnih navika u liječenju dislipidemije često je potrebno uvođenje statina. Statini su skupina lijekova koji snižavaju razinu LDL-a, povisuju razinu HDL-a (lipoprotein visoke gustoće, engl. „*High density lipoprotein*”) i umjereno snižavaju razinu triglicerida. Cilj u liječenju dislipidemije u bolesnika s transplantiranim bubregom je postići

serumsku vrijednost LDL-a $< 1,8$ mmol/L u prevenciji KVB-a. Najčešći statin u upotrebi je atorvastatin kojim se započinje liječenje do maksimalne doze 80 mg/dan (započinje se s 10 mg/dan). U slučaju da se ne postignu ciljane vrijednosti može se uvesti ezetimib, fluvastatin ili pravastatin koji imaju malu miotoksičnost. Potrebno je izbjegavati kombinaciju statina i fibrata (191).

Važno je naglasiti interakcije pojedinih imunosupresivnih lijekova poput ciklosporina, takrolimusa i sirolimusa sa statinima. Naime, statini se metaboliziraju preko CYP 450 enzima (CYTOKROM P450) dok imunosupresivi inhibiraju taj put i tako povećavaju koncentraciju statina u krvi. Kao rijetka, ali teška nuspojava upotrebe statina je miopatija uz značajno povišenje razine serumske kreatin-kinaze. Rabdomioliza je ozbiljna i teška nuspojava statina, naročito u kombinaciji s imunosupresivnim lijekovima poput ciklosporina (192).

Fibrati su skupina lijekova koja povećavaju aktivnost lipoprotein lipaze te posljedično smanjuje razine triglicerida s porastom razine HDL kolesterola. Istraživanja su pokazala da mogu popraviti lipidni profil i time smanjiti rizik od KV incidenata. Također uzrokuju albuminuriju i reverzibilni porast kreatinina (193).

1.7.3.7. Pretilost nakon transplantacije bubrega

Pretilost je u stalnom porastu, a budući da predstavlja rizični faktor za završni stadij bubrežne bolesti, porast tjelesne težine uočen je i u bolesnika nakon TB-a (194). Pretilost nije povezana samo s povećanim rizikom postoperativnih komplikacija već negativno utječe i na prihvaćanje doniranog bubrega kao i na porast KV komplikacija nakon TB-a (194,195).

Istraživanja su pokazala kako je $ITM > 30$ kg/m² povezan s većom stopom mortaliteta i smanjenjem mogućnosti prihvaćanja transplantiranog bubrega u usporedbi s bolesnicima čiji je $ITM < 30$ kg/m² (196).

Smatra se da je teško objektivno procijeniti pravi učinak pretilosti na KVB, budući da sama po sebi pretilost predstavlja rizični faktor za razvoj arterijske hipertenzije, dislipidemije, proteinurije i inzulinske retencije (197).

1.7.3.8. Hiperuricemija nakon transplantacije bubrega

U bolesnika s transplantiranim bubregom povezanost hiperuricemije i KVB-a je još nepotpuno istražena. Mokraćna kiselina može predstavljati faktor koji dodatno utječe na oštećenje malih krvnih žila i miokarda (198,199).

1.7.3.9. Oksidativni stres nakon transplantacije bubrega

Upalna stanja i OS su poznati KV čimbenici rizika u bolesnika s TB-om (200). Faktori koji mogu inducirati upalna stanja su ishemijsko-reperfuzijska ozljeda, odbacivanje transplantiranog organa te moždana smrt donora. Citokini, faktori rasta, koagulacijska kaskada i OS nepovratno utječu na aktivnost imunološkog sustava što dalje utječe na aterogenezu (201,202). Međusobna povezanost upalnih procesa i tromboze može povećati rizik od KVB-a (203). Druga važna posljedica upalnih procesa i OS-a je i razvoj kronične hipoksije (204).

Utjecaj interleukina 6 (IL-6), angiotenzina II, faktora rasta B i hipoksije može dovesti do pretjeranog nakupljanja izvanstaničnog matriksa (205,206).

Rezultat nakupljanja izvanstaničnog matriksa je razvoj tubulointersticijske fibroze i vaskularne ishemijske što dodatno potencira hipoksiju i aktivira imunološki sustav dovodeći do nekontrolirane fibroze doniranog organa (207).

OS u KBB-u nastaje zbog prevelike sinteze oksidansa kao posljedica aktivacije brojnih enzimatskih sustava poput NADPH oksidaze (nikotinamid adenin dinukleotid fosfat oksidaza) i ksantin oksidaze. Također se smatra posljedicom povećanog stvaranja slobodnih radikala i smanjenog klirensa oksidansa zbog bubrežne disfunkcije (208).

Kod bolesnika s KBB-om primijećena je povećana prooksidativna aktivnost koja je pospješena starijom dobi bolesnika, šećernom bolesti i kroničnom upalom, a koji međusobno sinergistički djeluju pojačavajući nastanak slobodnih radikala. Prooksidativna aktivnost dovodi do disfunkcije endotela zbog višestruke aktivacije PMN-a (polimorfonukleara) i monocita što je uključeno u patogenezu ateroskleroze i drugih komplikacija KBB-a (pothranjenosti, anemije) (209). Studije su dokazale kako se markeri upale i OS-a povećavaju tijekom HD-a oponašajući akutni imunološki odgovor što se dodatno potencira duljinom trajanja i vrstom HD-a (210).

Poznato je kako OS nastaje kao posljedica djelovanja prooksidacijskih molekula koje nadjačavaju antioksidativne obrambene mehanizme što se događa tijekom postupka HD-a. Smatra se da tijekom HD-a nastaje „oxidative burst“ zbog umnožavanja endotoksina i izloženosti krvi dijaliznoj membrani i dijalizatu pa se oralnom i intravenskom primjenom antioksidansa može djelomično smanjiti oksidativno oštećenje koje nastaje tijekom postupka HD-a (211).

OS je prepoznat kao čimbenik rizika u patogenezi ateroskleroze, uključujući i endotelnu disfunkciju u bolesnika s KBB-om (212). U bolesnika s KBB-om uočeno je kako kronična upala i malnutricija dodatno utječu na KV rizik te je uveden naziv MIA sindrom (pothranjenost, upala, ateroskleroza sindrom engl. „*Malnutrition, inflammation and atherosclerosis*

syndrome“). Glavnu ulogu u razvoju MIA sindroma imaju upalni citokini (npr. TNF alfa, IL-6). MIA sindrom je odgovoran za visoku stopu morbiditeta i mortaliteta u ovoj skupini bolesnika koja je usporediva s bolesnicima oboljelima od metastatskog karcinoma. Međudjelovanjem kronične upale i malnutricije dolazi do pogoršanja ranije prisutne upale kao i ubrzanja procesa ateroskleroze (213).

KV čimbenici rizika poput hiperkolesterolemije, arterijske hipertenzije i šećerne bolesti povećavaju stvaranje reaktivnih kisikovih radikala što rezultira OS-om odnosno oksidativnom modifikacijom LDL-a i fosfolipida koji doprinose aterogenezi. Slobodni radikali uzrokuju oksidativnu modifikaciju LDL-a što igra važnu ulogu u nastanku ateroskleroze. Smanjuje se bioraspoloživost NO-a uz ulazak oksidiranog LDL-a u stijenku krvne žile zbog poremećaja propusnosti što sve dovodi do nastanka endotelne disfunkcije (214).

Kronična upala rezultira aktivacijom slobodnih radikala, a pothranjenost (hipoalbuminemija) doprinosi svemu tome zbog smanjenja antioksidativnih obrambenih mehanizama što sinergistički utječe na oštećenje endotela, a time i na aterosklerozu i porast KV rizika (215).

1.7.3.10. Vaskularne kalcifikacije nakon transplantacije bubrega

Vaskularne kalcifikacije su česte u bolesnika s transplantiranim bubregom i pokazuju povezanost s povećanom stopom mortaliteta kao i veću incidenciju KVB-a (216).

U mnogim slučajevima kalcifikati krvnih žila su prisutni i davno prije TB-a u stanjima poput hiperkalcijemije, hiperfosfatemije, snižene razine vitamina D i sekundarnog hiperparatireoidizma (217).

Osteoprotegrin je citokin receptor iz obitelji faktora tumorske nekroze te doprinosi razvoju krutosti krvnih žila (218).

Sekundarni hiperparatireoidizam (SHPT) je rana i značajna komplikacija KBB-a. Liječenje uključuje supresiju paratireoidnog hormona (PTH) kako bi se spriječio gubitak koštane mase i metaboličke komplikacije koje mogu dovesti do porasta morbiditeta i mortaliteta u ovoj skupini bolesnika. Postoji pet glavnih opcija liječenja SHPT-a koji se mogu međusobno kombinirati, a one uključuju ograničenje unosa fosfata prehranom (edukacija bolesnika), primjena oralnih vezača fosfata, propisivanje sintetskih analoga vitamina D te kalcijmimetika (219). Kod bolesnika koji ne reagiraju na medikamentoznu terapiju preostala terapijska opcija je paratireoidektomija prije TB-a. Danas predstavlja rijedak terapijski postupak budući da se pravovremenim i boljim terapijskim pristupom postiže bolja kontrola fosfora i PTH (220).

1.7.3.11. Maligne bolesti nakon transplantacije bubrega

Iako TB predstavlja liječenje izbora za završni stadij zatajenja bubrežne funkcije te poboljšava bolesnikovu kvalitetu života, brojne komplikacije su izazov s kojim se bolesnici suočavaju (221). Bez obzira na brojne prednosti TB-a, prisutna je povećana učestalost malignih bolesti nakon TB-a (222–225).

Smatra se kako su uzroci multifaktorni, a najvjerojatniji okidač su imunosupresivni lijekovi i kronična izloženost njima (226–228).

Novonastale maligne bolesti su jedan od tri glavna uzroka smrti nakon TB-a dok smrt uslijed KVB-a i infekcija pokazuje tendenciju smanjivanja (229,230).

Većina epidemioloških studija posttransplantacijskih maligniteta imaju svoja ograničenja zbog malog uzorka, kratkom intervalu praćenja i oslanjanja na nacionalne registre budući da su njihova izvješća često nekompletna. Posljedično tome, realna incidencija i mortalitet su često i podcijenjeni (230). Učestalost malignih bolesti te mortalitet od istih u kontinuiranom su porastu pod utjecajem imunosupresivne terapije, ali i duljeg preživljavanja bolesnika s funkcionalnim transplantiranim bubregom. Također, duljina liječenja dijalizom prije TB-a povezana je s pojavom malignih bolesti nakon TB-a (231–233).

Malignomi kože su najčešći maligni tumori kod bolesnika s transplantiranim bubregom, pri čemu planocelularni karcinomi i karcinomi bazalnih stanica čine više od 90 % svih karcinoma kože. Preporučuje se da se primatelji transplantiranog bubrega educiraju o štetnim učincima izlaganja suncu kao i da imaju individualiziranu procjenu na temelju njihovih jedinstvenih čimbenika rizika. U ovoj skupini bolesnika važna je prevencija i edukacija zbog mogućeg povećanog rizika u budućnosti (234,235).

Drugi najčešći tumori nakon TB-a su RCC (engl. „*Renal cell carcinoma*“), maligniteti gastrointestinalnog trakta (GIT) i maligniteti mokraćnog sustava (236,237).

Dobre prognoze novootkrivenog RCC-a nakon TB-a su vjerojatno rezultat ranog otkrivanja, asimptomatske maligne bolesti te otkrivanja tumora u ranoj fazi što je rezultat učestalih kontrola i intenzivnog praćenja tih bolesnika nakon TB-a (238,239).

Jedna od hipoteza je da vrijeme provedeno na dijalizi može biti okidač ranije prisutnih, ali neotkrivenih karcinoma, vjerojatnije nego novonastali karcinomi (222).

Preventivni programi mogu uključivati niskodozni (engl. „*Low dose*“) CT pluća bolesnika s anamnezom pušenja ili kroničnim plućnim bolestima, češće kolonoskopije ili test na okultno krvarenje u ovoj skupini bolesnika (240–243).

1.7.4. Kontraindikacije za transplantaciju bubrega

Apsolutna kontraindikacija za TB je visoki stupanj srčane ili plućne bolesti, aktivna maligna bolest, aktivna infekcija, zloupotreba droga te nekontrolirana psihička bolest.

Relativne kontraindikacije za TB su varijabilne i mogu ovisiti o stavovima institucije, a uključuju morbidnu pretilost, nesuradnju bolesnika tijekom liječenja dijalizom, anamnezu neredovitog uzimanja propisanih lijekova, očekivani kraći životni vijek (kraći od pretpostavljenog vijeka trajanja transplantiranog bubrega) (244).

1.7.5. Klinički značaj transplantacije bubrega

Bolesnici nakon TB-a, imaju značajno veće dugogodišnje preživljenje u odnosu na one bolesnike koji su ostali na liječenju dijalizom. Ono što je značajno istaknuti je kako bolesnici s TB-om imaju i značajno bolju kvalitetu života (244).

1.8. Parodontitis

1.8.1. Uvod

Parodontitis je jedna od najčešćih kroničnih oralnih bolesti u odraslih koja zahvaća potporna tkiva zuba, dovodeći do njihova oštećenja i u konačnici do gubitka zubiju (18).

Nadalje, parodontitis je kronična, multifaktorna upalna bolest usne šupljine uzrokovana između ostalih i neravnotežom oralnih bakterija što za posljedicu dovodi do progresivne destrukcije kosti i mekih česti gingive. U uznapredovalim slučajevima parodontitis može dovesti do bolnih, krvarećih desni, bolnog žvakanja hrane pa i do gubitka zubala (245).

Glavni etiološki faktor za razvoj parodontitisa su bakterije koje provociraju reakciju imunološkog sustava domaćina što za posljedicu ima razvoj upale. Postepena progresija ovog imunološkog odgovora dovodi do destrukcije parodontalnog tkiva (246).

U slučaju kada je higijena usne šupljine zanemarena, bakterije stvaraju biofilm zajedno sa zubnim plakom koji s vremenom mineralizira. Ovaj biofilm na poseban način štiti bakterije od utjecaja antiseptika i antibiotika (247).

Rizični faktori za razvoj parodontitisa su loša oralna higijena, muški spol, životna dob, stres, pretilost, šećerna bolest, pušenje, konzumacija alkohola, loše prehrambene navike (poput

nedostatka kalcija, vitamina C i D), upotreba imunosupresivnih lijekova i neke nasljedne predispozicije (248–250). Teže forme parodontitisa povezane su sa sistemskim kroničnim bolestima poput KVB-a i šećerne bolesti koji su odgovorni za velik broj smrtnih slučajeva diljem svijeta (251).

Značajan broj dokaza potvrđuje povezanost između težih oblika parodontitisa i KVB-a, ukazujući kako osobe s parodontitisom imaju veću prevalenciju KVB-a (252).

Nadalje, u sustavnom pregledu Dos Santosa i sur., istaknuto je kako parodontološki status korelira s funkcijom presatka i sistemskim zdravljem bolesnika s transplantiranim bubregom (253).

Bolesti zubala i usne šupljine kao i aterosklerozom uvjetovane KVB su vrlo proširene diljem svijeta. Patogeneza ateroskleroze je složena, a vrlo važan rizični faktor patogeneze je kronična upala (254). Važno je naglasiti kako 10 - 15 % bolesnika s preboljelim srčanim infarktom nema klasične faktore rizika poput hiperlipidemije, šećerne bolesti i arterijske hipertenzije. Time se dodatno ističu mogući alternativni razlozi razvoja KVB-a poput kronične upale i imunološkog odgovora koji mogu imati ulogu u nestabilnosti aterosklerotskog plaka te okidajućeg tromboembolijskog incidenta (255).

Parodontitis i KVB dijele mnoge rizične faktore, dapače povišene vrijednosti leukocita, C-reaktivnog proteina (CRP), fibrinogena i proinflammatoryh citokina igraju ključnu ulogu u patogenezi KVB-a i parodontitisa (256).

Utjecaj parodontitisa na progresiju ateroskleroze je složen i nedovoljno poznat proces koji uključuje indirektne i direktne patogenetske mehanizme (257).

1.8.2. Patogeni usne šupljine u aterosklerotskim plakovima

Subgingivalni patogeni se mogu transportirati putem krvne struje na aterosklerotske plakove prisutne u različitim arterijama (258).

Studija Haraszthy i sur. analizirala je sastav aterosklerotskog plaka u karotidnim arterijama, koristeći 50 uzoraka biološkog materijala koji su sakupljeni tijekom postupka endarterektomije. Pokazalo se kako je 44 % od 50 ateroma bilo pozitivno na barem jedan parodontalni patogen. Zaključili su kako prisutnost parodontalnih patogena u aterosklerotskom plaku može biti direktno povezana s progresijom aterosklerotske lezije (259).

Ovi su rezultati potvrđeni istraživanjem Ratha i sur. koji su demonstrirali prisutnost DNA periodontalne bakterije u aterosklerotskom plaku koronarnih arterija. Uzorci su prikupljeni od bolesnika koji su prošli postupak koronarne endarterektomije (260).

Također je za napomenuti kliničku studiju Kannosh i suradnika koji su pokazali kako je kolonizacija parodontalnih patogena najviše utjecala na koronarne arterije, karotidne kao i femoralne arterije što dokazuje moguću direktnu destabilizaciju plaka koronarnih arterija patogenima usne šupljine (261).

Parodontitis koji je jedan od glavnih uzročnika gubitka zuba kod odraslih, povezan je s brojnim sustavnim bolestima poput KVB-a, šećerne bolesti i KBB-a (18,37,251–253).

Postoji povezanost između vrijednosti IMT-a karotidnih arterija i gubitka zuba, ukazujući na mogući povezani patološki mehanizam, kao što je poremećena mikrocirkulacija (252).

1.8.3. Parodontitis i kardiovaskularne bolesti

Postoje dvije teorije povezanosti parodontitisa i KVB-a. Jedna od teorija je utjecaj sistemskog upalnog odgovora i oslobađanja upalnih medijatora (262), dok je druga teorija otpuštanje bakterija s upalnog periodontalnog tkiva u krvnu struju (263).

Primarni cilj liječenja parodontitisa je smanjiti utjecaj patogenih bakterija i potencijalne progresivne upale (264).

Meta analiza Roca-Millan i sur. sažela je utjecaj liječenja parodontitisa na smanjenje KV rizika. Istraživanje je pokazalo kako liječenje parodontitisa doprinosi: snižavanju razine CRP-a, faktora tumorske nekroze, IL-6, leukocita kao i fibrinogena. Također su primijetili značajnu redukciju oksidacije LDL-a kao i HDL-a.

S kliničkog gledišta, naglašen je povoljni utjecaj parodontalnog zdravlja na KV i/ili metaboličke bolesti (265).

1.8.4. Hipertrofija gingive

Bolesnici s trasplantiranim bubregom su pod povišenim rizikom komplikacija zbog same pridružene bubrežne bolesti (kronične disfunkcije grafta), imunosupresije i uzimanja velikog broja drugih lijekova. Zdravlje usne šupljine, naročito parodonta se mijenja pod utjecajem TB-a, a isto tako loša oralna higijena negativno utječe na ishod same TB (47). Hipertrofija gingive, GO (engl. „*Gingival overgrowth*”) predstavlja abnormalni rast tkiva gingive što je jedna od najčešćih oralnih komplikacija u bolesnika s transplantiranim bubregom (47,266–271).

GO može biti inducirana metaboličkim i genetskim faktorima te lijekovima. Ovo stanje često ostaje neprepoznato, ali može se dodatno potencirati utjecajem imunosupresivnih i antihipertenzivnih lijekova u bolesnika s TB-om (272).

Lijekovi koji mogu izazvati ovakav poremećaj u ovoj skupini bolesnika su ciklosporin A i blokatori kalcijevih kanala. Ciklosporin A je imunosupresivni lijek koji pripada skupini lijekova CNI (273).

U velikog broja bolesnika s transplantiranim bubregom tijekom zadnjih godina takrolimus je zamijenio ciklosporin A u imunosupresivskim protokolima zbog manjeg broja neželjenih nuspojava (274).

Patogeneza GO nakon TB-a nije do kraja razriješena, a smatra se multifaktornom (275) gdje različiti genetski, biokemijski te drugi čimbenici poput dobi, spola i upalnih stanja u kojima dolazi do oslobađanja citokina (npr. IL-6, IL-8, IL-1B, PGE2) utječu na genetsku ekspresiju fibroblasta gingive (276). Primijećeno je kod životinjskih modela kako je GO ovisan o dozi lijekova. Također pokazuje teži stupanj kod muške populacije i mlađe dobne skupine. Nadalje GO je reverzibilan nakon prestanka upotrebe određenih lijekova i težeg stupnja je kod onih koji su imali prethodna upalna stanja gingive (277).

Slični rizični faktori postoje i kod bolesnika s transplantiranim bubregom. Seymour i sur. su 1996. god. objasnili patogenezu GO-a kao rezultat različitih čimbenika gdje je određena koncentracija lijekova bila potrebna da aktivira hiperplaziju u bolesnika s genetskim i dobним rizikom (276). Trackman je 2015. god. istražio molekularni aspekt teškog oblika GO-a i zaključio kako su različiti oblici ovisni o mehanizmu djelovanja određenog lijeka (278).

Glavna stavka koja se razlikovala među različitim lijekovima je bio stupanj posljedične upale i fibroze. Ciklosporin A inducira GO većeg stupnja upale i manjeg stupnja fibroze dok npr. amlodipin i nifedipin kao antihipertenzivni lijekovi induciraju veći stupanj fibroze (279).

GO se razvija u bolesnika s postojećim rizičnim faktorima 1 do 3 mjeseca nakon izloženosti određenim lijekovima. Mnogi transplantirani bolesnici imaju pridružene i druge bolesti poput arterijske hipertenzije. Ciklosporin A se indicira nakon TB-a kao dio imunosupresivnog protokola i takvi bolesnici ostanu gotovo asimptomatski kod blagog oblika GO-a. Bolesnici se mogu žaliti na osjećaj boli, oticanja ili krvarenje iz gingive što se često krivo protumači kao rezultat loše oralne higijene. Kako ozbiljnost GO-a napreduje tijekom vremena, žvakanje i govor se pogoršavaju.

Inspeksijski pregled oralne šupljine pokaže hiperplaziju najčešće labijalne gingive i interdentalnih papila koja s vremenom progredira do lobularnog izgleda. Distribucija je

najčešće simetrična i najprominentnija na mjestima ortodontskih materijala. Krvarenje se javlja kao posljedica pojačane vaskularizacije hipertrofičnog tkiva (280).

Dijagnoza GO-a se postavlja anamnezom i kliničkim pregledom. Smatra se kako je panoramska rentgenska snimka početak dijagnostike. Sljedeći korak je biopsija tkiva ako ne postoji tipična klinička slika i uzrok nije jasan. Histološka analiza bioptičkog uzorka pokazuje porast izvanstaničnog volumena te porast upalnih stanica.

Prevenција se postiže izbjegavanjem rizičnih lijekova za koje je poznata poveznica s GO (281).

Iako je ovo preporuka, često je teško izvedivo u kliničkoj praksi. Bolesnici bi trebali biti barem 3 do 6 mjeseci nakon TB-a pod nadzorom parodontologa. Tretman GO-a zahtijeva multidisciplinarni pristup uz suradnju oralnog kirurga i transplantacijskog tima, a uključuje supstituciju ili prilagođavanje doze lijekova, ne-kiruršku konzervativnu terapiju te kirurški periodontalni tretman (282,283).

Blagi oblici GO-a se mogu poboljšati konzervativnim tretmanom što uključuje profesionalno čišćenje plakova i samostalno održavanje oralne higijene (280,284).

Kod teških oblika GO-a potrebno je 6 do 12 mjeseci supstitucije ili zamijene lijeka kako bi se GO smanjio na blaži oblik, a jedan od primjera je zamjena Ciklosporina A takrolimusom. Kontroverzna je upotreba antibiotika u kraćem razdoblju (285–287). Azitromicin u kombinaciji s drugom konzervativnom terapijom znatno poboljšava ishod liječenja u odnosu na isključivu konzervativnu terapiju (288). Pokazano je kako azitromicin blokira staničnu proliferaciju i sintezu kolagena u odnosu na ciklosporin A (289).

Kirurški tretman je isključivo za one bolesnike koji ne pokazuju poboljšanje nakon konzervativne terapije, a uključuje gingivektomiju (290).

1.9. Adropin

Adropin je nedavno identificirani regulatorni protein, kodiran genima povezanima s ravnotežom energetske unosa (Enho), koji sudjeluje u održavanju energetske homeostaze (291,292). Ovaj peptidni hormon izražen je prvenstveno u jetri i mozgu, ali prisutan je i u drugim tkivima poput srca, malog mozga, pluća, bubrega, mišića i gušterače (293–295).

Nedavna istraživanja pokazala su kako je adropin uključen u regulaciju metabolizma glukoze, lipida i proteina, što je usko povezano s pretilošću, inzulinskom rezistencijom, dislipidemijom i aterogeneozom (292,293,296).

Studije na životinjama potvrdile su kako su razine adropina u serumu niske kod miševa s pretilošću izazvanom prehranom bogatom mastima te kako miševi s izostankom gena za adropin (AdrKO) pokazuju povećanu adipoznost unatoč normalnom unosu hrane (297).

Međutim, istraživanja koja su proučavala koncentracije adropina u plazmi kod ljudi ukazala su na određene razlike između spolova. Primjerice, žene imaju niže razine adropina u serumu u usporedbi s muškarcima (292).

Iako su većina istraživanja pokazala negativnu povezanost između ITM-a i razine adropina, ovo pravilo ponekad nije pokazano kao statistički značajno ili nije primjenjivo na oba spola. U studiji St-Onge, visoke koncentracije adropina u plazmi pronađene su samo kod muških bolesnika i povezane su s mršavijim fenotipom u mlađoj dobi (298).

Nasuprot tome, ova povezanost potpuno se okreće prema povećanom riziku od pretilosti kasnije u životu (298). Osim toga, odnos između koncentracija adropina u plazmi i razina kolesterola niskih gustoća lipoproteina (LDL-C) također je ovisan o spolu i prisutan je samo kod muškaraca (299).

Ovaj učinak adropina na homeostazu kolesterola izraženiji je u pretilih muških bolesnika i ograničen je na aterogeni LDL-C, bez utjecaja na razine lipoproteina vrlo niske gustoće (VLDL-C) ili lipoproteina visoke gustoće (HDL-C) (299).

Nadalje, veza između razina adropina i prehrambenih navika potvrđena je samo kod ženskih bolesnica. Koncentracije adropina u plazmi pokazale su pozitivnu povezanost s unosom masti (298) i negativnu s konzumacijom ugljikohidrata (300).

Nekoliko studija istraživalo je adropin, fokusirajući se na žensku populaciju u reproduktivnom razdoblju. Studija temeljena na ženama sa sindromom policističnih jajnika (PCOS), koji je povezan s pretilošću, dislipidemijom i inzulinskom rezistencijom, pokazala je niže razine adropina u serumu i folikularnoj tekućini kod žena s PCOS-om u usporedbi s kontrolnim pacijentima slične dobi i ITM-om (301).

Suprotno navedenome, studija temeljena na mlađoj androgenoj skupini s PCOS-om nije pronašla nikakvu povezanost između adropina ili drugih antropometrijskih parametara, ali su primijetili pozitivnu povezanost između adropina i razina androstenediona (302).

Rezultati nedavno objavljenog istraživanja koje je proučavalo ulogu adropina u autoimunim bolestima - primarnom Sjogrenovom sindromu (pSS), koji je češći kod žena, pokazalo je kako ovi bolesnici imaju značajno više razine adropina u serumu u usporedbi sa zdravim kontrolnim skupinama (303). Također, adropin je bio pozitivno povezan s HDL-C i antitijelima anti-SSA/Ro52 kod bolesnika s pSS-om.

Sukladno svemu ranije navedenome ne nalazi se istraživanja koja istražuju ulogu adropina i parametara sastava tijela u imunokompromitiranim populacijama bolesnika poput bolesnika s transplantiranim bubregom.

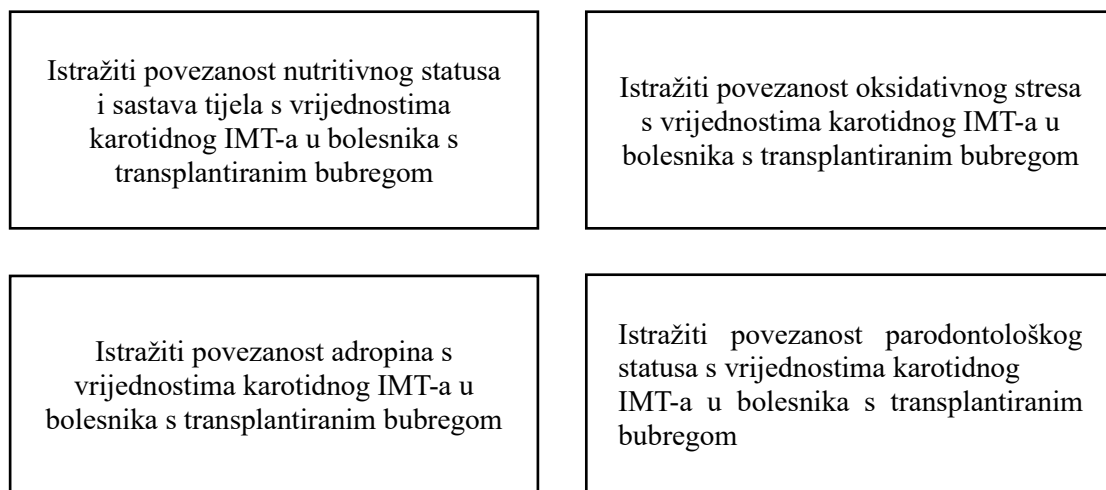
Adropin, peptidni hormon s važnom ulogom u metaboličkim procesima, trenutno se istražuje kao potencijalni pokazatelj nutritivnog statusa, posebno kod bolesnika liječenih HD-om (304,305).

Poznato je kako adropin suprimira stvaranje glukoze u jetri te poboljšava osjetljivost inzulina u jetri. Njegova uloga može biti relevantna u kontekstu dijagnoze i terapije pretilosti, jetrenih i KVB-a kao i različitih upalnih stanja. Razina adropina u tijelu varira u različitim fiziološkim i patološkim stanjima poput tumora. Uloga i metabolizam adropina su još uvijek nedovoljno istraženi. Rezultati nedavno objavljenih studija ukazuju na moguću ulogu adropina u metaboličkim procesima te na ulogu adropina kao markera nutritivnog statusa u bolesnika liječenih kroničnom HD-om (304,305).

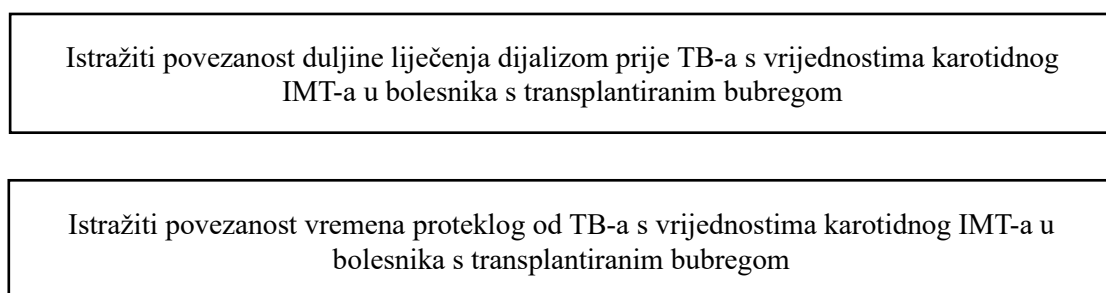
2. CILJ ISTRAŽIVANJA

Višestruka zamršenost zdravstvenih ishoda kod primatelja bubrežnog presatka nudi i izazove i mogućnosti u kliničkoj medicini. Uz sve veći broj TB-a i mnoštvo komplikacija koje mogu nastati nakon transplantacije, postoji ozbiljna potreba za razumijevanjem temeljnih mehanizama i povezanosti koje mogu utjecati na ishode bolesnika. Među brojnim mjerilima, debljina IMT-a pojavila se kao značajan pokazatelj KV zdravlja, sa širim implikacijama na cjelokupnu dobrobit bolesnika. Ovo istraživanje nastoji proniknuti u različite rizične čimbenike i njihovu povezanost s karotidnim IMT-om u bolesnika s presađenim bubregom, prepoznajući potencijal tih povezanosti za preoblikovanje skrbi i liječenja bolesnika.

Glavni ciljevi istraživanja, u skladu s problematikom, su:



Sporedni ciljevi istraživanja su:



Kroz razgraničenje tih primarnih i sekundarnih ciljeva, ovo istraživanje ima za cilj konstruirati sveobuhvatan okvir koji razjašnjava složene odnose između različitih zdravstvenih parametara i njihov utjecaj na IMT u primatelja bubrežnog presatka. Postizanje jasnoće u tom pogledu može pružiti ključne uvide u preventivne strategije, praćenje pacijenata i terapijske intervencije. U konačnici, holistički pristup koji podupire ove ciljeve naglašava predanost

unaprjeđenju skrbi usmjerene na bolesnika, osiguravajući da bolesnici s transplantiranim bubregom imaju manju stopu smrtnosti i veću kvalitetu života.

Postavljanje hipoteza ključno je za znanstveno istraživanje, služeći kao temeljna izjava koja vodi i oblikuje istraživačko putovanje. U kontekstu zamršene međuigre između TB-a i KV zdravlja, višestruke odrednice dolaze u fokus. Tjelesno stanje primatelja presađenog bubrega, vaskularna krutost, zdravlje parodonta, pa čak i specifični serumski markeri kao što je adropin, zajedno igraju uloge koje još nisu u potpunosti razjašnjene. Ove hipoteze stoga služe kao putokazi koji usmjeravaju istraživanje prema razumijevanju suptilnosti i složenosti ovih interakcija. Raščlanjivanjem svakog aspekta i uspostavljanjem potencijalnih odnosa, cilj nam je rasvijetliti ovu zamršenu mrežu međuovisnosti, što bi moglo utrti put sveobuhvatnijim i individualiziranim strategijama skrbi za pacijente.

1. Sastav tijela i debljina intima-medije:

Glavna hipoteza (GH1)	Postoji razlika u parametrima sastava tijela između dvije skupine ispitanika s transplantiranim bubregom s obzirom na IMT
Podhipoteza (1a)	Postoji razlika u udjelu visceralne masti i potkožne masnoće između dvije skupine ispitanika s transplantiranim bubregom s obzirom na IMT
Podhipoteza (1b)	Postoji negativna povezanost između udjela mišićne mase i IMT-a u bolesnika s transplantiranim bubregom

2. Vaskularna krutost i debljina intima-medije:

Glavna hipoteza (GH2)	Postoji povezanost između pokazatelja krutosti krvnih žila i IMT-a u bolesnika s transplantiranim bubregom
-----------------------	--

3. Parodontološki status i debljina intima-medije:

Glavna hipoteza (GH3)	Postoji razlika u CAL-u između dvije skupina ispitanika s transplantiranim bubregom s obzirom na IMT
Podhipoteza (3a)	Postoji povezanost između pokazatelja parodontološkog zdravlja i IMT u bolesnika s transplantiranim bubregom

4. Razine adropina u serumu i debljina intima-medije:

Glavna hipoteza (GH4)	Postoji razlika u vrijednosti adropina između dvije skupina ispitanika s transplantiranim bubregom s obzirom na IMT
Podhipoteza (4a)	Postoji povezanost između razine adropina i IMT-a u bolesnika s transplantiranim bubregom

Navedene hipoteze ne samo da označavaju očekivane odnose između različitih čimbenika i njihovog utjecaja na debljinu IMT-a, već također naglašavaju praznine i nepoznanice u postojećem korpusu znanja. Nadamo se kako će testiranjem ovih hipoteza doći do dubljeg razumijevanja, čime će se obogatiti trenutačne paradigme skrbi za bolesnike i liječenja primatelja bubrežnog presatka.

Dodatno, ishod ovog znanstvenog pothvata mogao bi potencijalno usmjeriti naredne studije, učvrstiti temeljno znanje i produžiti ciklus otkrića i inovacija u nefrološkim i KV domenama.

Nadalje, ove hipoteze, utemeljene na prijašnjim istraživanjima i promatranim kliničkim iskustvima, također naglašavaju zamršenu prirodu ljudskog tijela, naglašavajući kako različiti sustavi međusobno djeluju u zdravlju i bolesti. Konkretno, za bolesnike s transplantiranim bubregom, koji se već suočavaju s bezbrojnim izazovima nakon TB-a, razumijevanje ovih međusobno povezanih putova postaje još važnije.

Razjašnjavanje odnosa predloženih u hipotezama može dovesti do poboljšanih strategija skrbi za bolesnike, ne samo s medicinskog stajališta već i iz holističke perspektive dobrobiti bolesnika. Razumijevajući kako sastav tijela, vaskularna krutost, parodontološko zdravlje i razine serumskog adropina međusobno djeluju i utječu na KV zdravlje, kliničari mogu prilagoditi informiranije, specifičnije i učinkovitije intervencije.

Potvrda ili opovrgavanje ovih hipoteza može dovesti do novih pitanja, potičući istraživački duh. Takva pitanja mogu istražiti dublje odnose, identificirati druge potencijalne markere KV rizika ili čak proširiti istraživanje o tome kako različite intervencije mogu utjecati na krajnji ishod.

Navedene hipoteze ne služe samo kao izjave koje treba testirati, već i kao okvir za bolje razumijevanje višestruke prirode zdravlja i bolesti kod primatelja bubrežnog presatka, pružajući putokaz za buduća istraživanja i dublje razumijevanje skrbi za bolesnike.

3. ISPITANICI I POSTUPCI

3.1. Etika

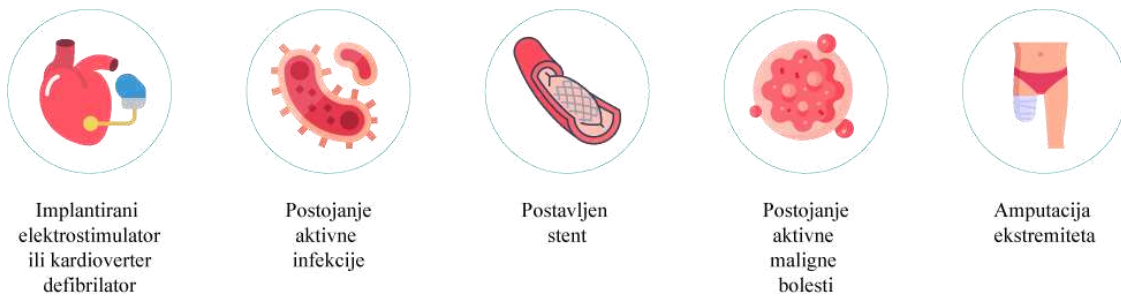
Svi ispitanici obaviješteni su o svrsi i prirodi studije i dali su pisanu suglasnost. Studiju je odobrilo Etičko povjerenstvo KBC-a Split, 30.08.2019.god. (Ur. No. 2181-147-01/06/M.S.-19-2, Class: 500-03/19-01/72), a istraživanje je provedeno slijedeći smjernice Helsinške deklaracije, Zakonu o zaštiti prava pacijenata (NN 169/04), Zakonu o provedbi Opće uredbe o zaštiti podataka (NN42 / 18), Hrvatskom kodeksu medicinske etike i deontologije (NN55 /08, 139/15).

3.2. Ispitanici

Ciljnu populaciju ispitanika uključenu u ovu studiju činili su odrasli bolesnici s transplantiranim bubregom (n=93) stariji od 18 godina s funkcionalnim bubregom i bez problema u mobilnosti te s praćenjem od više od godinu dana nakon TB-a. Studija je provedena u poliklinici Zavoda za nefrologiju i dijalizu, Klinike za unutarnje bolesti, Kliničkog bolničkog centra Split, Hrvatska u razdoblju od srpnja 2019. do listopada 2020. Protokol studije odobrilo je Etičko povjerenstvo KBC Split. Tri educirana liječnika medicine prikupila su podatke i izvršila mjerenja na ispitanicima. Svakom ispitaniku je pomno objašnjeno o kakvom se istraživanju radi, što ono uključuje te je svaki ispitanik dobrovoljno pristupio istraživanju i potpisao informirani pristanak.

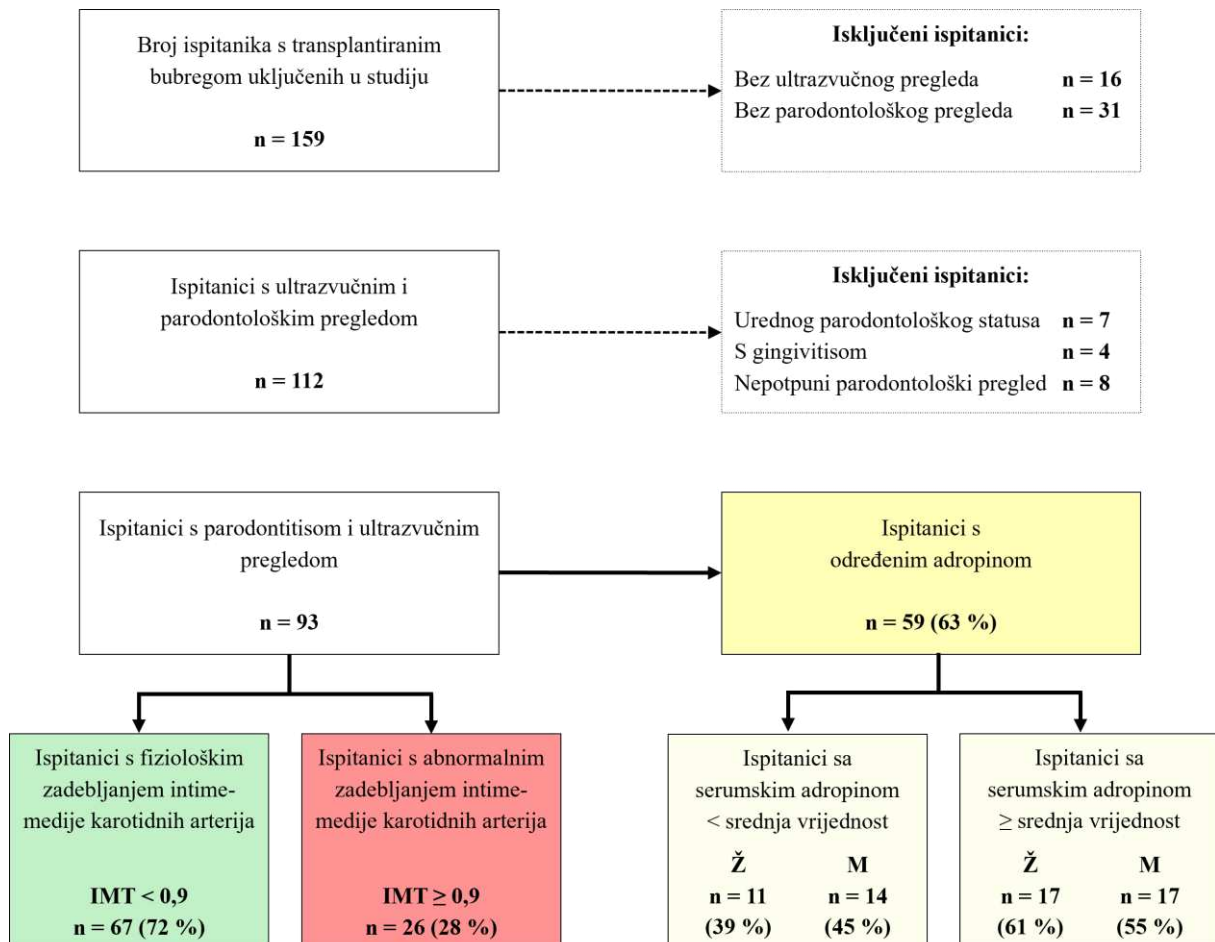
Isključeni su bili bolesnici koji su zadovoljili jedan od sljedećih isključujućih kriterija: imali ugrađeni elektrostimulator ili kardioverter-defibrilator, stentove ili amputaciju ekstremiteta; odbili sudjelovati u studiji; nisu prošli ultrazvučni ili parodontalni pregled; imali aktivnu infekciju; ili imali aktivnu malignu bolest.

Kriteriji isključenja su bili:



Slika 4. Kriteriji isključivanja bolesnika s transplantiranim bubregom

Autor: Maja Dodig Novaković



Slika 5. Hodogram istraživanja

Kratice: n, broj; IMT, debljina intima-medije

Autor: Maja Dodig Novaković

3.3. Povijest bolesti, klinički i laboratorijski parametri

Temeljitim pregledom medicinske dokumentacije bolesnika dobiveni su osnovni klinički podaci koji su uključivali dob i spol pacijenta, status pušenja, prisutnost i trajanje primarne KBB, čimbenike rizika za KVB (hiperlipidemija, arterijska hipertenzija i šećerna bolest), prisutnost KV i cerebrovaskularnih bolesti, datum TB-a te trajanje i vrstu dijalize prije TB.

Što se tiče laboratorijskih parametara, svi sudionici studije su podvrgnuti standardnom uzimanju periferne krvi istog dana kao i mjerenje sastava tijela i krvnog tlaka. Periferni venski uzorci krvi uzeti su nakon noćnog posta i obrađeni prema standardnim laboratorijskim postupcima od strane iskusnog medicinskog biokemičara koji nije bio upoznat sa skupinama. Konvencionalni hematološki i biokemijski parametri analizirani su istog dana. Uzorci za analizu adropina centrifugirani su i čuvani na $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ do analize.

Mjerali smo sljedeće parametre: urea (mmol/L), kreatinin (mmol/L), mokraćna kiselina (mmol/L), serumski albumin (g/L), fosfor (mmol/L), C-reaktivni protein (CRP; mg/L), kalcij (mmol/L), glukoza (mmol/L), trigliceridi (TG; mmol/L), ukupni kolesterol (UK; mmol/L), LDL-kolesterol (mmol/L), eritrociti (10^{12}), hemoglobin (g/L), srednji volumen eritrocita (MCV; fL), natrij (mmol/L), kalij (mmol/L) i procijenjenu glomerularnu filtraciju (eGFR; mL/min/1,73 m²) koristeći CKD-EPI (Collaboration Chronic Kidney Disease Epidemiology). Potpuna krvna slika dobivena je upotrebom hematološkog analizatora (Advia 120, Siemens, Erlangen, Njemačka).

Razine adropina u serumu određene su s pomoću komercijalnog ELISA testnog kompleta s dvostrukom vezom enzima (Phoenix Pharmaceuticals, Burlingame, CA, SAD) prema uputama proizvođača. Raspon testa bio je 0,3 - 20 ng/mL, osjetljivost 0,08 ng/mL, a među-istraživačka i intra-istraživačka koeficijent varijacije (CV) unutar probe bili su manji od 10 %.

3.4. Ultrazvučni pregled

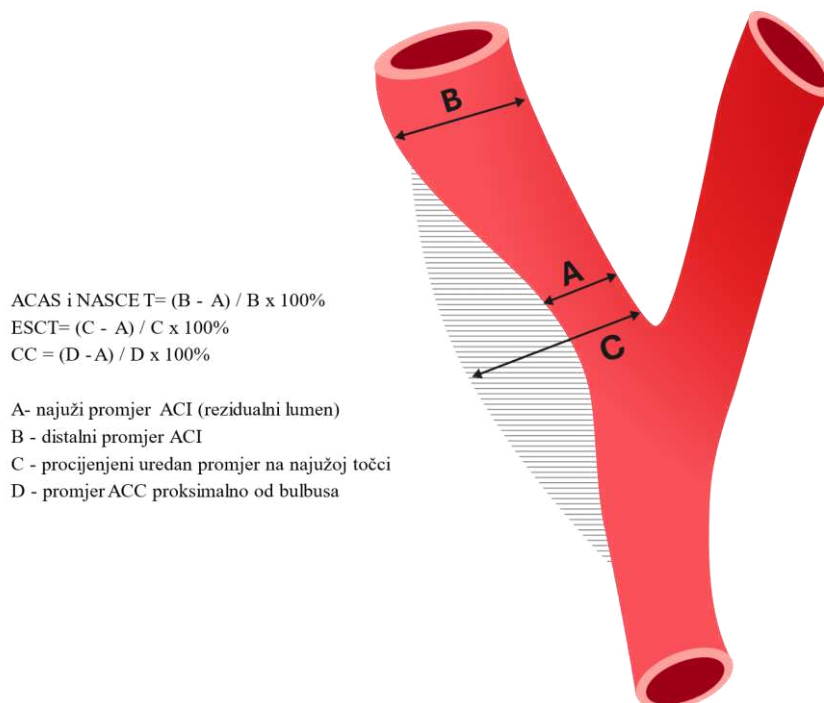
Sva su mjerenja obavljena od strane dva iskusna radiologa (M.D.N., S.L.K.) koji nisu imali informacije o kliničkim podacima i parodontalnom statusu ispitanika. Ultrazvučna evaluacija karotidne arterije izvršena je tehnikom B-moda s pomoću visokofrekventnog ultrazvučnog skenera (LOGIQ S8, GE, Healthcare, Medical Systems, Waukesha, WI, SAD) opremljenog linearnim pretvornikom od 7 - 10 MHz. Svaki ispitanik je pregledan u ležećem položaju s blago izvučenim vratom. Nakon optimizacije kvalitete slike, skeniranje je započeto

od proksimalnog dijela zajedničke karotidne arterije prema bifurkaciji, nakon čega je uslijedilo skeniranje unutarnje karotidne arterije. Pohranjene su dinamičke slike za procjenu debljine intime-medije koja je definirana kao udaljenost između granica lumen-intima i medija-adventicija karotidne arterije. Ultrazvučno se prikazuju kao dvije paralelne hiperehogene linije odvojene hipoehogenim područjem u odsutnosti aterosklerotskog plaka.

Točke mjerenja bile su udaljene 0,5 cm, 1 cm i 2 cm od bifurkacije unutar područja bez aterosklerotskog plaka. Prosječni karotidni IMT izračunat je kao srednja vrijednost svih šest mjerenja (po tri s obje strane). Povećana vrijednost definirana je kao $IMT \geq 0,9$ mm. Aterosklerotski plak smatran je fokalnim zadebljanjem stijenke od najmanje 50 % većim od okolne stijenke krvne žile.

Najbitniji element ultrazvučne analize karotidnih arterija jest stupnjevanje stenozе. Klinički značajna stenozа nalazi se na bifurkaciji i/ili polazištu ACI (unutarnja karotidna arterija, engl. „*Internal carotid artery*“), dok promjene na vanjskoj karotidnoj arteriji (ACE – engl. „*external carotid artery*“) nemaju veće kliničko značenje. Najšire upotrijebljena metoda stupnjevanja stenozе ACI je prema NASCET studiji (1-minimalni promjer ACI/promjer normalne ACI distalno na vratu) (23,306).

ODREĐIVANJE STUPNJA STENOZE



Slika 6. NASCET metoda – metoda stupnjevanja stenozе ACI

Autor: Maja Dodig Novaković

Mjerenje IMT-a karotidnih arterija B-modom ultrazvuka je jednostavna, sigurna i jeftina metoda, a prediktivna vrijednost ovog testa se povećava kada se IMT mjeri na više ekstrakranijalnih mjesta karotidne arterije (135).

IMT se može mjeriti i s bliže i udaljene stijenke karotidne arterije u odnosu na izvor ultrazvučnog vala. Na stijenci koja je udaljenija obično je lakše diferencirati mediju od adventicije na stijenci krvne žile pa se ova loklizacija mjerenja preporučava kao metodološki preciznija (80,136)

Evaluacija kvantitativnih ultrazvučnih Doppler parametara uključivala je vršnu sistoličku brzinu (engl. „*Peak systolic velocity*“, PSV), krajnju diastoličku brzinu 1 (engl. „*End diastolic velocity*“, EDV) i indeks otpora (engl. „*Resistance indeks*“, RI) obje unutarnje karotidne arterije.

3.5. Sastav tijela i antropometrijska mjerenja

Sastav tijela svakog ispitanika analiziran je korištenjem biološke impedancije (BIA) mjerenjem s uređajem Tanita MC-780 Multi Frequency Segmental Body Analyzer (Tokyo, Japan). BIA uključuje analizu sljedećih podataka: tjelesna masa (kg), mišićna masa (kg i %), skeletna mišićna masa (kg i %), masno tkivo (kg i %), nemasno tkivo (kg i %), visceralno masno tkivo, masno tkivo trupa (kg i %), skeletna mišićna masa (kg i %), sarkopenični indeks mišića (SMI), fazni kut (PhA (°)), ukupna tjelesna voda (TBW, kg), izvanstanična voda (EW, kg) i intrastanična voda (IW, kg).

Svi ispitanici su bili zamoljeni da se suzdrže od jela ili pića najmanje tri sata prije mjerenja, da uriniraju neposredno prije analize, te da se suzdrže od konzumacije alkohola, prekomjernog jedenja ili pijenja, te prekomjernog vježbanja najmanje jedan dan prije procjene sastava tijela.

Što se tiče antropometrijskih parametara, prikupljeni su podaci o visini, težini, ITM-u, opsegu struka (OS), opsegu srednjeg dijela nadlaktice (MUAC) i omjeru opsega struka i bokova (WhtR) svakog sudionika istraživanja.

3.6. Mjerenje krajnjih produkata glikacije

AGE su izmjereni na koži autofluorescencijom kože (SAF; engl. skin autofluorescence) s pomoću neinvazivnog stolnog uređaja (AGE Reader mu, Diagnostic's Technologies BV, Groningen, Nizozemska). SAF se izražava proizvoljnim jedinicama (AU; eng. Arbitrary units).

Uređaj koristi UV-A lampu koja emitira svjetlost i ugrađeni spektrometar za izračunavanje SAF dijeljenjem ekscitacije emitirane svjetlosti. Koža na podlaktici svakog sudionika se prije mjerenja očisti alkoholom i postavi na vrh uređaja. Sva mjerenja su se izvela na zdravom dijelu kože bez vidljivih abnormalnosti. Provedena su tri uzastopna mjerenja za svakog ispitanika studije te je izračunata vrijednost SAF-a.

3.7. Mjerenje centralnog krvnog tlaka i krutosti arterija

Korištenjem uređaja na bazi oscilometrije Agedio B900 (IEM, Stolberg, Njemačka), mjerili su se periferni i centralni krvni tlak, te krutost arterija. Izabrana je i precizno postavljena odgovarajuća manžeta za mjerenje temeljena na opsegu nadlaktice. Svi sudionici bili su analizirani dok su sjedili smireno, s naslonjenim leđima i rukama, neprekriženih nogu čvrsto na podu i praznim mjehurom. Prikupili smo informacije o perifernom sistoličkom krvnom tlaku (pSBP, mmHg), perifernom dijastoličkom krvnom tlaku (pDBP, mmHg), perifernom srednjem arterijskom tlaku (pMAP, mmHg), perifernom tlaku pulsa (pPP), centralnom sistoličkom krvnom tlaku (cSBP, mmHg), centralnom dijastoličkom krvnom tlaku (cDBP, mmHg), centralnom srednjem arterijskom tlaku (cMAP, mmHg), centralnom tlaku pulsa (cPP) te brzini pulsnog vala (PWV; m/s).

3.8. Pregled parodontološkog statusa

Svim sudionicima uzeta je strukturirana parodontološka anamneza na temelju upitnika, a koja je sadržavala podatke o učestalosti stomatoloških pregleda, osobnoj i obiteljskoj anamnezi parodontitisa, navikama pušenja i oralne higijene te podatke o kliničkim simptomima parodontitisa. Opsežan parodontološki pregled obavio je iskusni parodontolog (MR) s pomoću parodontalne sonde UNC 15 mm (Aesculap, Tuttlingen, Njemačka). Svi klinički parametri su izmjereni na šest mjesta: ukupni plak usne šupljine (FMPS, engl. „*Full mouth plaque score*“), krvarenje pri sondiranju (BoP, engl. „*Bleeding on probing*“), dubina sondiranja (PPD, engl. „*Periodontal probing depth*“), recesija gingive (GR, engl. „*Gingival recession*“) i gubitak kliničkog pričvrstka (CAL, engl. „*Clinical attachment level*“). FMPS i BoP su izraženi u postocima, dok su PPD, GR i CAL izraženi u milimetrima. Broj zuba, prosječni PD, prosječni CAL, BOP, FMPS, broj zuba s PD-om od 4, 5 i 6 mm, postotak mjesta s PD-om od 4, 5 i 6 mm i broj zuba s interdentalnim CAL-om od 1 - 2, 3 - 4 i 5 mm bile su parodontološke varijable procijenjene za svakog sudionika i uključene u analizu. Razmotrene su parodontološke varijable

kako bi se prema njima odredili parodontološki stadiji prema novoj klasifikacijskoj shemi, kako su predložili Tonetti et al. (32). Blagi do umjereni parodontitis je uključivao stadij I i II, dok je teški parodontitis uključivao stadij III i IV.

3.9. Statističke analize

Normalnost podataka prvo smo procijenili korištenjem Shapiro–Wilks testa. U slučajevima gdje su podaci bili normalno distribuirani, prikazani su kao srednja vrijednost i standardna devijacija (SD), dok su za podatke koji nisu bili normalno distribuirani, prikazani kao medijan i interkvartilni raspon (IQR). Kategorijski podaci prikazani su brojem i postotkom.

Za testiranje razlika između skupina primijenjeni su chi-kvadrat test, T-test ili Mann-Whitney test prema potrebi. Kako bismo procijenili prediktore razina adropina u serumu, prvo smo proveli univarijatnu linearnu regresiju, nakon čega smo sve parametre s vrijednostima p manjim od 0,1 uključili u LASSO regresijski model, koji je korišten za odabir najrelevantnijih varijabli. Konačno, primijenili smo multivarijatni model linearne regresije s odabranim varijablama nakon LASSO regresije kako bismo identificirali najjače prediktore razina adropina u serumu i dobili beta koeficijente, standardne pogreške i vrijednosti p.

Spearmanova korelacija ranga korištena je za procjenu postoji li statistički značajna korelacija između IMT-a i izmjerenih numeričkih parametara. Multivarijatna logistička regresijska analiza je provedena kako bi se pronašli prediktori za razvoj ateroskleroze u bolesnika s transplantiranim bubregom. Sve statistički značajne varijable identificirane iz deskriptivne statistike i korelacijske analize (s dodatnom informacijom o spolu) korištene su kao nezavisne varijable (nazvane Puni model). Sve ove varijable zatim su korištene kao ulaz za Boruta algoritam (35) što je algoritam koji uspoređuje važnost varijabli i odabire one koje treba zadržati u modelu. Odabranim varijablama zatim se provjeravala kolinearnost i ako ima faktor inflacije varijance (VIF; engl. „*variance inflation factor*“) veći od 4, uklonjene su. Ove novoodabrane varijable korištene su kao nezavisne varijable u drugom regresijskom modelu (nazvan Reducirani model), a njegov je izlaz korišten u postupnom regresijskom modelu kako bi se identificirali najvažniji prediktori za aterosklerozu kod KTR (nazvan konačni model). Svi regresijski modeli bili su međusobno uspoređeni korištenjem Akaike informacijskog kriterija (AIC), dok je kvaliteta modela procijenjena Hosmerovim i Lemeshowovim testom prilagodbe. Rezultati logističke regresije su prikazane s omjerima izgleda (OR) i 95 % intervalima pouzdanosti (CI). Statistički značajni rezultati bili su oni s vrijednošću $p < 0,05$.

4. REZULTATI

4.1. Povezanost debljine intima-medije s parodontološkim i nutritivnim statusom u bolesnika s transplantiranim bubregom

Ovo istraživanje sveukupno je obuhvatilo 159 ispitanika s funkcionalnim transplantiranim bubregom. Iz analize su isključeni oni ispitanici kojima nije napravljen ultrazvučni pregled ($n = 16$) kao i oni ispitanici kojima nisu obavili parodontološki pregled ($n = 31$). Također su iz studije isključeni i oni bolesnici koji dodatno nisu zadovoljavali kriterije studije (uredan parodontološki status, gingivitis, nepotpuni parodontološki pregled), a takvih je bilo 19.

Konačan broj ispitanika koji su zadovoljili kriterije za uključivanje u ovu analizu je bio 93, a medijan dobi bio je 62 godine. Nadalje, 50 (53,76 %) ispitanika su bili muškarci, a 43 žene (46,24 %).

Deskriptivna statistika cjelokupne ispitivane populacije prikazana je u **Tablici 1.** koja detaljno opisuje podatke o trajanju i vrsti dijalize, vremenu proteklom od TB-a, pridruženim bolestima, laboratorijskim i antropometrijskim pokazateljima, sastavu tijela i krvnom tlaku.

Medijan vremena proteklog od TB-a bio je 4,5 godina, a vrijeme liječenja dijalizom prije TB-a iznosilo je 2 godine za ispitivanu populaciju. Većina ispitanika su prije TB-a liječeni HD-om ($n = 51$; 55,43 %), dok je peritonealnom dijalizom liječeno ($n = 35$; 38,04%), a najmanji broj je liječen i HD i peritonealnom dijalizom ($n = 6$; 6,52 %).

Od ukupnog broja ispitanika arterijsku hipertenziju je imalo 81 (87,1 %), šećernu bolest 20 ispitanika (21,51 %), KBB 62 (69,66 %) ispitanika te je pušača bilo 16 (19,05 %).

Ispitanike smo podijelili u dvije skupine ovisno o debljini IMT-a karotidnih arterija pri čemu smo prag za abnormalnu vrijednost (koja ukazuje na subkliničku aterosklerozu) odredili vrijednost IMT-a $\geq 0,9$ mm.

Rezultati su pokazali kako je 67 (72 %) ispitanika imalo IMT $< 0,9$ mm, dok je 26 (28 %) imalo IMT $\geq 0,9$ mm. Ispitanici s vrijednošću IMT $\geq 0,9$ bili su značajno stariji ($p < 0,001$) te su imali značajno niže razine ukupnog kolesterola ($p = 0,016$).

Srednja vrijednost ITM-a čitave ispitivane populacije bila je 26,84 kg/m². Navedene skupine ispitanika nisu se međusobno razlikovale ni u jednom od promatranih antropometrijskih pokazatelja (ITM, opseg nadlaktice i struka te WHtR).

Analiza sastava tijela pokazala je kako postoji statistički značajna razlika između dvije skupine ispitanika s obzirom na IMT, odnosno kako bolesnici s većom vrijednosti IMT-a imaju statistički značajno manje masnog tkiva ($p < 0,044$). Analizom preostalih parametara krvnog tlaka i mjerenih ultrazvučnih parametara nije pronađena statistički značajna razlika.

Tablica 1. Deskriptivna statistika cjelokupne ispitivane populacije (n = 93) te razlike u ispitivanim parametrima između dvije skupine ispitanika s obzirom na vrijednost debljine intima-medije

	IMT < 0,9 n = 67	IMT ≥ 0,9 n = 26	Ukupno n = 93	P
Vrijeme proteklo od TB (godine), medijan (IQR)	4 (6,25)	6 (6,5)	4,5 (6,62)	0,206
Vrsta dijalize prije TB, n (%)				
Peritonealna dijaliza	26 (39,39)	9 (34,62)	35 (38,04)	
HD	35 (53,03)	16 (61,54)	51 (55,43)	0,686
Peritonealna dijaliza + HD	5 (7,58)	1 (3,85)	6 (6,52)	
Trajanje dijalize prije TB (godine), medijan (IQR)	2 (2)	3,5 (2,25)	2 (3)	0,130
Dob (godine) , medijan (IQR)	59 (15)	69,5 (7,75)	62 (14)	<0,001
Spol, n (%)				
Žene	34 (50,75)	34 (50,75)	43 (46,24)	
Muškarci	33 (49,25)	33 (49,25)	50 (53,76)	0,243
Prisutnost arterijske hipertenzije, n (%)				
Ne	10 (14,93)	2 (7,69)	12 (12,9)	
Da	57 (85,07)	24 (92,31)	81 (87,1)	0,556
Prisutnost šećerne bolesti, n (%)				
Ne	54 (80,6)	19 (73,08)	73 (78,49)	
Da	13 (19,4)	7 (26,92)	20 (21,51)	0,609
Status pušenja, n (%)				
Nepušači	29 (47,54)	12 (52,17)	41 (48,81)	
Nekadašnji pušači	19 (31,15)	8 (34,78)	27 (32,14)	0,609
Pušači	16 (19,05)	13 (21,31)	16 (19,05)	
Prisutnost kronične bubrežne bolesti, n (%)				
eGFR ≥ 60 mL/min/1,73 m ²	18 (28,12)	9 (36)	27 (30,34)	
eGFR < 60 mL/min/1,73 m ²	46 (71,88)	16 (64)	62 (69,66)	0,638
Laboratorijski pokazatelji				
Alb (g/L), medijan (IQR)	42 (5)	42 (4,25)	42 (4,75)	0,878
Ca (mmol/L), medijan (IQR)	2,44 (0,18)	2,42 (0,12)	2,43 (0,17)	0,711
CRP (mg/L), medijan (IQR)	2,6 (3,75)	1,8 (2,7)	2,5 (3,78)	0,406
E (10 ¹² /L), medijan (IQR)	4,69 (0,65)	4,78 (0,66)	4,71 (0,65)	0,546
GUP (mmol/L), medijan (IQR)	5,34 (0,82)	5,19 (1,04)	5,3 (0,88)	0,483
Hb (g/L), medijan (IQR)	133,67 (16,57)	139,24 (13,82)	135,24 (15,97)	0,140
K (mmol/L), srednja vrijednost (SD)	4,13 (0,5)	4,03 (0,44)	4,11 (0,49)	0,375
Ukupni kolesterol (mmol/L), srednja vrijednost (SD)	6,2 (1,23)	5,42 (1,2)	5,96 (1,27)	0,016
Kreatinin (mmol/L), medijan (IQR)	127,5 (54,5)	117 (50)	126 (59)	0,246
LDL (mmol/L), medijan (IQR)	3,75 (1,01)	3,25 (1,04)	3,6 (1,03)	0,056
MCV (fL), medijan (SD)	87,67 (5,88)	88,44 (4,93)	87,89 (5,6)	0,566
Na (mmol/L), medijan (IQR)	141 (3)	141 (3,25)	141 (3)	0,984
P (mmol/L), medijan (IQR)	1,01 (0,23)	0,99 (0,15)	1 (0,22)	0,263
Tgl (mmol/L), medijan (IQR)	1,9 (1,1)	1,65 (0,79)	1,8 (1,25)	0,152
Urati (mmol/L), medijan (IQR)	400 (81)	387 (60)	394 (76,25)	0,485
Urea (mmol/L), medijan (IQR)	9,15 (5,47)	8,9 (4,9)	9 (6)	0,338
eGFR (mL/min/1,73 m ²), medijan (IQR)	46,35 (30,17)	50,9 (26,9)	47,1 (27,4)	0,235
Antropometrijski parametri				
ITM (kg/m ²), srednja vrijednost (SD)	27,07 (4,36)	26,29 (3,07)	26,84 (4,02)	0,412
Opseg nadlaktice (cm), medijan (IQR)	30 (5)	27 (8,5)	30 (7)	0,568
Opseg struka (cm), srednja vrijednost (SD)	100,95 (12,89)	101,17 (10,22)	101 (12,24)	0,948
WHtR, (SD)	0,58 (0,07)	0,59 (0,06)	0,58 (0,07)	0,927
Parametri sastava tijela				
Masno tkivo (kg), medijan (IQR)	21,43 (8,97)	21,43 (8,97)	20,24 (8,49)	0,044
Masno tkivo (%), srednja vrijednost (SD)	25,7 (8,88)	25,7 (8,88)	24,57 (8,58)	0,061
Nemasno tkivo (kg), medijan (IQR)	57,2 (16,5)	57,2 (16,5)	60,2 (18,25)	0,547
Visceralno masno tkivo, srednja vrijednost (SD)	9,4 (4,08)	9,4 (4,08)	9,72 (3,82)	0,239
Mišićna masa (kg), medijan (IQR)	54,3 (15,7)	54,3 (15,7)	57,2 (17,4)	0,547

Skeletna mišićna masa (kg), medijan (IQR)	31,1 (11,9)	31,1 (11,9)	32 (11,4)	0,650
Skeletna mišićna masa (%), medijan (IQR)	40,27 (6,67)	40,27 (6,67)	40,78 (6,3)	0,246
Fazni kut, medijan (IQR)	5,1 (0,8)	5,1 (0,8)	5,1 (0,9)	0,134
Koštana masa (kg), srednja vrijednost (SD)	3,01 (0,53)	3,01 (0,53)	3,03 (0,54)	0,572
Masa visceralne masti trupa (kg), srednja vrijednost (SD)	11,25 (5,28)	11,25 (5,28)	10,63 (5,01)	0,081

Kratice: IMT, debljina intime-medije (mm); n, broj; TB, transplantacija bubrega; interquartile range IQR; HD, hemodijaliza; eGFR, procijenjena glomerularna filtracija koristeći CKD-EPI (mL/min/1,73 m²); Alb, serumski albumin (g/L); Ca, kalcij (mmol/L); CRP, C-reaktivni protein (mg/L); E, broj eritrocita, 10¹²/L; GUP, glukoza ujutro natašte (mmol/L); Hb, hemoglobin (g/L), K, kalij (mmol/L); LDL, lipoprotein niske gustoće (mmol/L); MCV, srednji volumen eritrocita (fL); Na, natrij (mmol/L); P, fosfor (mmol/L); Tgl, trigliceridi (mmol/L); ITM, indeks tjelesne mase (kg/m²); WHtR, omjer struka i bokova, p < 0,05

Analiza razlika između dviju skupina s obzirom na vrijednost IMT-a u parametrima tlaka, krutosti krvnih žila, AGE-a te ultrazvučnih parametara prikazana je u **Tablici 2**. Ispitanici s vrijednosti IMT \geq 0,9 mm imali su značajno veći PWV (p < 0,001) i RI (p = 0,008), a značajno manje vrijednosti EDV-a (p = 0,007). Analizom preostalih perifernih i centralnih parametara krvnog tlaka kao doplerskih ultrazvučnih parametara nije pronađena statistički značajna razlika (p < 0,001).

Tablica 2. Razlike u parametrima perifernog i centralnog arterijskog tlaka, krutosti krvnih, krajnjih produkata glikacije te ultrazvučnih parametara između dvije skupine ispitanika

	IMT < 0,9 n = 67	IMT \geq 0,9 n = 26	Ukupno n = 93	p
Skeletna mišićna masa (%), medijan (IQR)	40,27 (6,67)	41,98 (5,25)	40,78 (6,3)	0,246
Fazni kut, medijan (IQR)	5,1 (0,8)	4,95 (0,85)	5,1 (0,9)	0,134
Koštana masa (kg), srednja vrijednost (SD)	30,01 (0,53)	3,08 (0,55)	3,03 (0,54)	0,572
Visceralna masnoća trupa, (kg), srednja vrijednost (SD)	11,25 (5,28)	9,2 (4,04)	10,63 (5,01)	0,081
Parametri krvnog tlaka				
pSBP (mmHg), srednja vrijednost (SD)	132,25 (18,87)	139,17 (20,71)	134,14 (19,52)	0,140
pDBP (mmHg), srednja vrijednost (SD)	85,8 (12,06)	87,67 (14,97)	86,31 (12,85)	0,546
pMAP (mmHg), srednja vrijednost (SD)	108,16 (13,67)	112,5 (15,62)	109,27 (14,23)	0,231
ppP (mmHg), srednja vrijednost (SD)	49,2 (12,27)	55,79 (17,57)	50,88 (14)	0,063
cSBP (mmHg), srednja vrijednost (SD)	126,07 (16,45)	133,4 (20,03)	127,95 (17,6)	0,100
cDBP (mmHg), srednja vrijednost (SD)	86,66 (12)	87,93 (14,38)	86,98 (12,58)	0,692
cMAP (mmHg), srednja vrijednost (SD)	99,8 (12,57)	103,08 (14,76)	100,64 (13,15)	0,327
cPP (mmHg), srednja vrijednost (SD)	36,21 (10,53)	41,26 (14,29)	37,51 (11,73)	0,089
HR, srednja vrijednost (SD)	71,48 (11,11)	71,44 (11,65)	71,47 (11,19)	0,988
PR, medijan (IQR)	1,83 (0,33)	1,83 (0,46)	1,83 (0,35)	0,852
AIx, medijan (IQR)	19,5 (19)	23 (17)	19,75 (19)	0,865
PWV (m/s), srednja vrijednost (SD)	8,55 (1,6)	10,38 (1,43)	9,05 (1,75)	<0,001
AGE (AU), srednja vrijednost (SD)	3,16 (0,89)	3,58 (0,81)	3,26 (0,88)	0,130
Ultrazvučni parametri				
PSV srednja vrijednost (SD)	56,88 (12,27)	57,72 (15,99)	57,11 (13,33)	0,786
EDV srednja vrijednost (IQR)	15,85 (6,25)	13,68 (2,9)	15 (6,55)	0,007
RI srednja vrijednost (SD)	0,69 (0,09)	0,75 (0,08)	0,71 (0,09)	0,008

Kratice: IMT, debljina intime-medije (mm); n, broj; pSBP, periferni sistolički tlak (mmHg); pDBP, periferni dijastolički tlak (mmHg); pMAP, periferni srednji arterijski tlak (mmHg); ppP, periferni tlak pulsa (mmHg); cSBP, centralni sistolički tlak (mmHg); cDBP, centralni dijastolički tlak (mmHg); cMAP, centralni srednji arterijski tlak (mmHg); cPP, centralni tlak pulsa (mmHg); HR, srčana frekvencija, PR, periferni otpor;

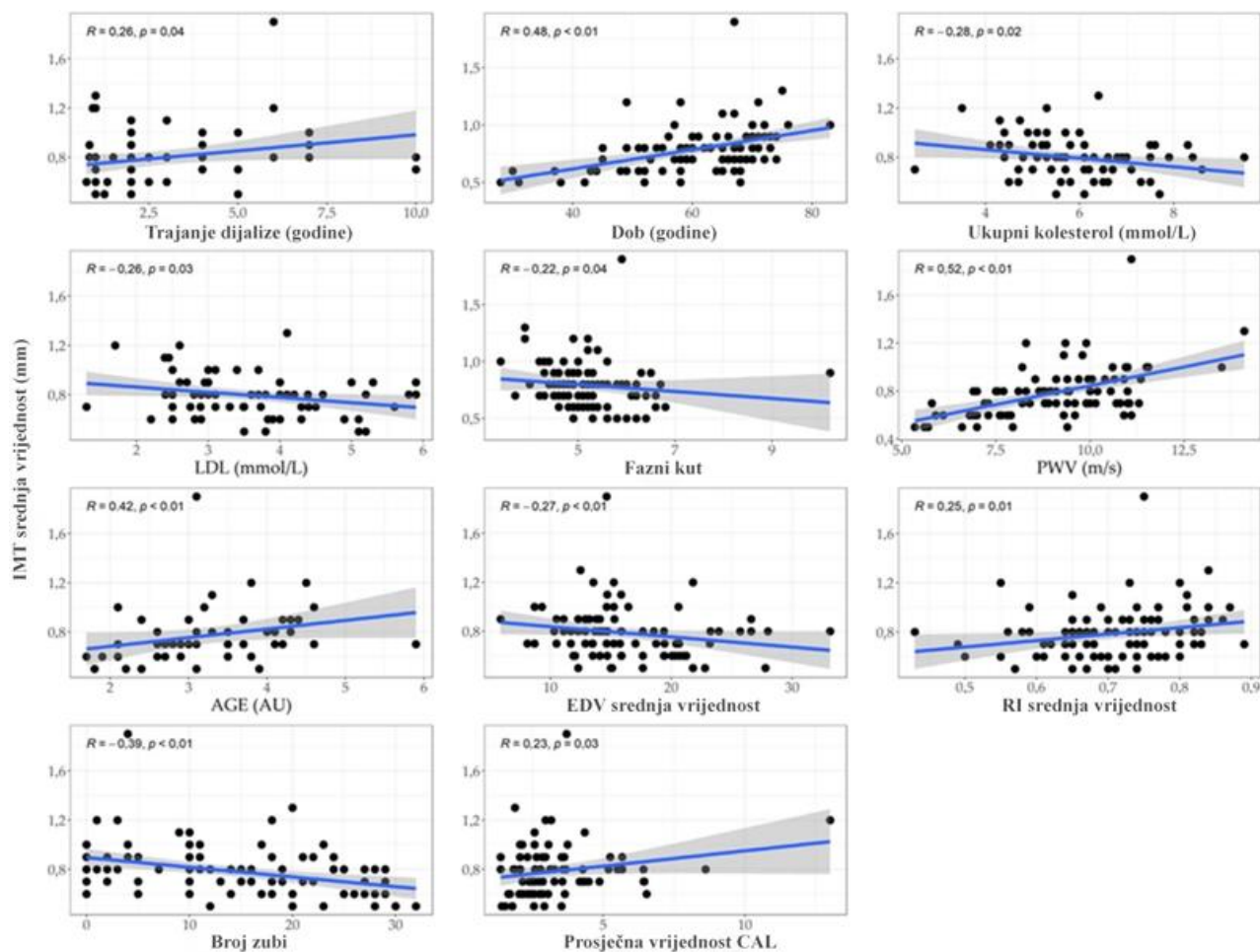
Aix, indeks augmentacije; PWV, brzina pulsno vala (m/s); AGE, krajnji produkti glikacije (AU); PSV, vršna sistolička brzina; EDV, vršna dijastolička brzina; RI, indeks otpora, $p < 0,05$

Analizom parametara parodontološkog statusa utvrđena je statistički značajna razlika u broju zubi pri čemu su ispitanici sa subkliničkom aterosklerozom imali značajno manji broj zubi. Svi ostali parametri (dentalni plak, krvarenje, prosječna dubina zubnog džepa, CAL) nisu pokazali statistički značajne razlike između skupina. Također nije utvrđena ni razlika u stupnju parodontitisa između ispitivanih skupina kako je i prikazano u **Tablici 3**.

Tablica 3. Razlike u parametrima parodontološkog statusa između dvije skupine ispitanika s obzirom na vrijednost debljine intima-medije

	IMT < 0,9 n = 67	IMT ≥ 0,9 n = 26	Ukupno n = 93	P
Parametri parodontološkog statusa				
Broj zubi, medijan (IQR)	16 (13,5)	10 (13,75)	14 (16)	0,024
Dentalni plak (%), medijan (IQR)	87 (40)	90 (40)	87,5 (40)	0,611
Krvarenje (%), medijan (IQR)	13 (24)	5 (34)	10 (26,75)	0,457
Prosječna dubina zubnog džepa, medijan (IQR)	2,08 (0,86)	1,91 (0,79)	1,98 (0,84)	0,340
Prosječni CAL, medijan (IQR)	2,75 (1,41)	2,97 (1,21)	2,86 (1,34)	0,602
Razlozi za gubitak zubi, N (%)				
Parodontitis	24 (35,82)	15 (57,69)	39 (41,94)	0,092
Ostali	43 (64,18)	11 (42,31)	54 (58,06)	
Parodontitis stupnjevi, N (%)				
I + II (srednje teški stupanj)	39 (58,21)	9 (34,62)	48 (51,61)	0,070
III + IV (teški stupanj)	28 (41,79)	17 (65,38)	45 (48,39)	

Kratice: IMT, debljina intime-medije; CAL (engl. „*Clinical attachment loss*”), klinički gubitak pričvrstka, $p < 0,05$



Slika 7. Povezanost između debljine intima-medije i ispitivanih parametara (trajanje dijalize, dob, ukupni kolesterol, LDL, fazni kut, PWV, AGE, EDV, RI, broj zubi, CAL), prikazane su samo statistički značajne povezanosti ispitivanih parametara.

Kratice: IMT, debljina intima-medije; LDL, kolesterol niske gustoće (mmol/L); PWV, brzina pulsog vala (m/s); AGE, krajnji produkti glikacije (AU); EDV, sistolička brzina protoka krvi; RI, indeks otpora; CAL, klinički gubitak pričvrstka.

Nadalje, rezultati su ukazali na statistički značajne pozitivne povezanosti između IMT i trajanja dijalize ($r = 0,26$; $p = 0,04$), dobi ($r = 0,48$; $p < 0,01$), PWV-a ($r = 0,52$; $p < 0,01$), AGE ($r = 0,42$; $p < 0,01$), RI ($r = 0,25$; $p = 0,01$) i CAL-a ($r = 0,23$; $p = 0,03$). S druge strane, nađene su statistički negativne povezanosti između IMT-a i razine ukupnog kolesterola ($r = -0,28$; $p = 0,02$), LDL-a ($r = -0,26$; $p = 0,03$), faznog kuta ($r = -0,22$; $p = 0,04$), EDV-a ($r = -0,27$; $p < 0,01$) i broja zubi ($r = -0,39$; $p < 0,01$) kao što je prikazano na **Slici 7**.

Također, rezultati višestrukih regresijskih modela s ciljem pronalaska prediktora ateroskleroze kod TB-a prikazani su u **Tablici 4**.

Tablica 4. Višestruka logistička regresija za određivanje prediktora debljine intima-medije u bolesnika s transplantiranim bubregom

Prediktor	OR	95% CI	p
Model (Nagelkerkov model R²:0,566, AIC: 91,83)			
Duljina liječenja dijalizom prije TB (godine)	1,29	0,9–1,85	0,172
Dob (godine)	1,1	0,93–1,3	0,278
Spol (muškarci)	3,6	0,62–20,87	0,153
Ukupni kolesterol(mmol/L)	0,57	0,07–4,43	0,591
LDL (mmol/L)	1,33	0,12–14,85	0,815
Masno tkivo (kg)	0,93	0,84–1,02	0,142
Fazni kut	2,9	0,75–11,2	0,123
PWV (m/s)	2,49	1,05–5,92	0,038
AGE (AU)	0,51	0,18–1,48	0,218
EDV srednja vrijednost	0,87	0,68–1,11	0,266
RI srednja vrijednost	0	0–33,84	0,139
Broj zubi	0,87	0,77–0,99	0,035
Prosječna vrijednost CAL	0,54	0,3–0,97	0,038
Reducirani model (nakon selekcije s Boruta; Nagelkerke algoritmom R²: 0,513, AIC: 89,26)			
Spol (muškarci)	3,45	0,8–14,91	0,098
Dob (godine)	1,02	0,89–1,18	0,765
Ukupni kolestreol (mmol/L)	0,67	0,38–1,2	0,183
Masno tkivo (kg)	0,95	0,88–1,03	0,194
PWV (m/s)	2,4	1,02–5,64	0,045
EDV srednja vrijednost	0,89	0,72–1,11	0,313
RI srednja vrijednost	0	0–204,34	0,257
Broj zubi	0,88	0,79–0,98	0,024
Prosječna vrijednost CAL	0,7	0,45–1,06	0,095
Konačni model (nakon selekcije; Nagelkerkov algoritam R²: 0,487, AIC: 83,88)			
Ukupni kolestreol (mmol/L)	0,57	0,33–1	0,051
Masno tkivo (kg)	0,92	0,85–0,99	0,033
PWV (m/s) *	2,24	1,37–3,69	0,001
Broj zubi	0,91	0,84–0,99	0,032
Prosječna vrijednost CAL	0,69	0,46–1,03	0,072

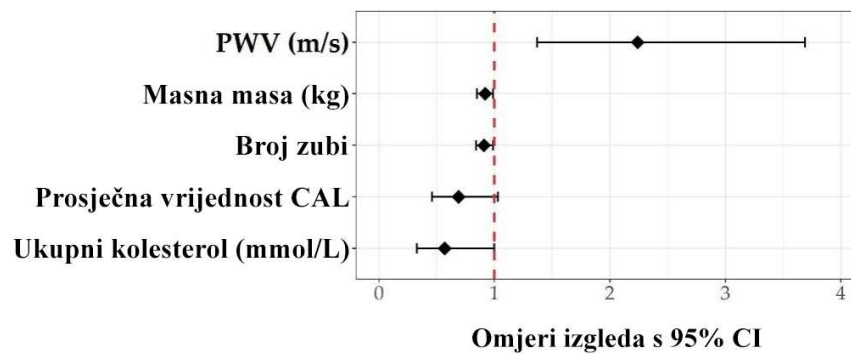
* PWV doprinosi s 25,5 % ukupne objašnjene varijance.

Kratice: TB, transplantacija bubrega; LDL, lipoprotein niske gustoće (mmol/L); PWV, brzina pulsog vala (m/s); AGE, krajnji produkti (AU); EDV, sistolička brzina; RI, indeks otpora; CAL, klinički gubitak pričvrstka, p<0,05.

Nakon odabira statistički značajnih varijabli iz deskriptivne statistike i analize korelacije, 12 varijabli korištene su kao neovisni prediktori za ateroskleroza u svih ispitanika. Spol je dodan kao neovisna varijabla jer bi mogao biti potencijalni smetajući faktor. Jedino su LDL i ukupni kolesterol pokazali značajnu povezanost (VIF > 4, podaci nisu prikazani) u potpunom modelu. Boruta algoritam odabrao je devet varijabli kao važne (trajanje dijalize, LDL i fazni kut su odbačeni).

Konačni regresijski model dokazao je da postoji veća vjerojatnost za razvoj većeg IMT-a u bolesnika s TB-om koji imaju veće vrijednosti PWV-a, manje masnog tkiva (kg) i manji

broj zubi. Konačnim modelom smo analizirali i ukupni CAL te ukupnu razinu kolesterola koje se nisu pokazale kao statistički značajne varijable (Slika 8). Ukupna objašnjena varijabilnost konačnog modela iznosila je 48,7 %, pri čemu je PWV sam utjecao s 25,5 %.



Slika 8. Najvažniji prediktori ateroskleroze u bolesnika s transplantiranim bubregom (konačni model).

Kratice: PWV, brzina pulsno vala (m/s); CAL, klinički gubitak pričvrstka; CI, pouzdanstveni interval.

4.2. Spolne razlike u vrijednostima adropina i sastavu tijela u bolesnika s transplantiranim bubregom

U ovu sub analizu su uključeni oni ispitanici koji su imali izmjerene vrijednosti serumske razine adropina. Uključeno je ukupno 59 ispitanika, 31 (53 %) muškaraca te 28 (47 %) postmenopauzalnih žena.

Analizirajući razlike u ispitivanim parametrima (u osnovnim kliničkim karakteristikama; antropometrijskim, laboratorijskim te parametrima sastava tijela i krvnog tlaka) između muškaraca i žena u skupini ispitanika s definiranom serumskom razinom adropina nije uočena statistički značajna razlika u vremenu proteklom od TB-a kao ni u pridruženim bolestima (arterijskoj hipertenziji, šećernoj bolesti, kardiovaskularnim i cerebrovaskularnim bolestima) kao ni navikama pušenja. Međutim, rezultati ukazuju kako su žene imale statistički značajno niže razine serumskog hemoglobina ($p = 0,09$), značajno više ukupnog kolesterola ($p = 0,028$) i fosfata ($p = 0,42$).

Također rezultati ukazuju na značajne razlike u parametrima sastava tijela. Muškarci su imali značajno više mišićne mase ($p < 0,001$) i tjelesne vode ($p < 0,001$), dok su žene imale statistički značajno više masnog tkiva ($p < 0,01$). Između muškaraca i žena nismo dokazali

razlike u ostalim parametrima, uključujući razine adropina u serumu, kako je prikazano u **Tablici 5.**

Prosječna vrijednost IMT-a u oba spola nije se značajno razlikovala te je iznosila 0,7 mm u ovoj skupini ispitanika s određenom serumskom razinom adropina.

Tablica 5. Razlike među spolovima u općim podacima, antropometrijskim i laboratorijskim parametrima te parametrima sastava tijela i arterijskog tlaka u bolesnika s mjerenim serumskim adropinom

Prediktori	Žene	Muškarci	p
	n = 28 (47 %)	n = 31 (53 %)	
Vrijeme proteklo od TB (godine), medijan (IQR)	5 (7,5)	5 (7)	0,993
Liječenje peritonealnom dijalizom, n (%)	13 (48,15)	9 (31,03)	0,394
Liječenje HD prije TB, n (%)	12 (44,44)	18 (62,07)	0,394
Liječenje peritonealnom dijalizom + HD prije TB, n (%)	2 (7,41)	2 (6,9)	0,394
Duljina liječenja dijalizom prije TB (godine), medijan (IQR)	1,75 (4)	3 (3,58)	0,379
Dob (godine), medijan (IQR)	60 (13,5)	65 (11,5)	0,168
Arterijska hipertenzija—ne, n (%)	4 (14,29)	5 (16,67)	1,000
Arterijska hipertenzija—da, n (%)	24 (85,71)	25 (83,33)	1,000
Šećerna bolest—ne, n (%)	23 (85,19)	24 (77,42)	0,676
Šećerna bolest—da, n (%)	4 (14,81)	7 (22,58)	0,676
Kardiovaskularne bolesti—ne, n (%)	22 (84,62)	24 (80)	0,920
Kardiovaskularne bolesti—da, n (%)	4 (15,38)	6 (20)	0,920
Cerebrovaskularne bolesti—ne, n (%)	25 (96,15)	27 (90)	0,710
Cerebrovaskularne bolesti—da, n (%)	1 (3,85)	3 (10)	0,710
Nepušači, n (%)	10 (40)	12 (50)	0,652
Bivši pušači, n (%)	7 (28)	7 (29,17)	0,652
Pušači, n (%)	8 (32)	5 (20,83)	0,652
Antropometrijski parametri			
Visina (cm), srednja vrijednost (SD)	165,04 (5,97)	178,38 (8,67)	<0,001
Težina (kg), srednja vrijednost (SD)	73,9 (14,15)	80,34 (15,17)	0,123
ITM (kg/m ²), srednja vrijednost (SD)	27,07 (4,73)	25,19 (4,02)	0,132
Opseg struka, srednja vrijednost (SD)	97,78 (14,75)	100,22 (11,49)	0,567
WHtR, srednja vrijednost (SD)	0,59 (0,09)	0,56 (0,06)	0,191
Laboratorijski parametri			
Albumin (g/L), srednja vrijednost (SD)	41,5 (3,05)	40,75 (3,43)	0,421
Kalcij (mmol/L), medijan (IQR)	2,47 (0,22)	2,43 (0,16)	0,416
CRP (mg/L), medijan (IQR)	2,5 (4,22)	2,25 (3,65)	0,769
Broj eritrocita ($\times 10^{12}$), srednja vrijednost (SD)	4,48 (0,47)	4,64 (0,61)	0,077
GUK natašte (mmol/L), medijan (IQR)	5,1 (0,75)	5,2 (0,85)	0,566
Hemoglobin (g/L), medijan (IQR)	130,44 (10,8)	139,1 (12,93)	0,009
Kalij (mmol/L), srednja vrijednost (SD)	4,02 (0,46)	4,21 (0,56)	0,169
Kolesterol (mmol/L), srednja vrijednost (SD)	6,13 (1,06)	5,35 (1,27)	0,028
Kreatinin (mmol/L), medijan (IQR)	112 (57)	123 (40)	0,231
LDL-C (mmol/L), srednja vrijednost (SD)	3,66 (0,89)	3,18 (1,05)	0,107
MCV (fL), srednja vrijednost (SD)	88,79 (5,38)	88,71 (5,54)	0,954
Na (mmol/L), medijan (IQR)	141,85 (1,69)	141,5 (1,56)	0,470
Fosfor (mmol/L), srednja vrijednost (SD)	1,1 (0,22)	0,97 (0,23)	0,042
Trigliceridi (mmol/L), medijan (IQR)	1,6 (1,1)	1,9 (1,67)	0,652
Urati (mmol/L), srednja vrijednost (SD)	387,44 (67,36)	389,86 (70,72)	0,896
Urea (mmol/L), medijan (IQR)	9,15 (3,65)	9,6 (2,6)	0,679
eGFR (mL/min/1,73 m ²), srednja vrijednost (SD)	48,73 (21,28)	53,92 (19,38)	0,344
Adropin (ng/ml), srednja vrijednost (SD)	2,37 (0,36)	2,37 (0,47)	0,974

Prediktori	Žene	Muškarci	p
	n = 28 (47 %)	n = 31 (53 %)	
Parametri sastava tijela			
Masno tkivo (kg), medijan (IQR)	21,8 (13,7)	12,6 (11,55)	0,003
Masno tkivo (%), srednja vrijednost (SD)	29,31 (7,95)	17,1 (7,52)	<0,001
Nemasno tkivo (kg), srednja vrijednost (SD)	51,51 (7,82)	66,52 (9,22)	<0,001
Visceralno masno tkivo, srednja vrijednost (SD)	7,4 (2,9)	9,62 (3,63)	0,021
Metabolička dob (godine), medijan (IQR)	50 (13)	50,5 (12)	0,817
Mišićna masa (kg), srednja vrijednost (SD)	48,9 (7,44)	63,12 (8,94)	<0,001
Skeletna mišićna masa (kg), medijan (IQR)	26 (4,4)	37,8 (7,63)	<0,001
Skeletna mišićna masa (%), srednja vrijednost (SD)	37,43 (5,55)	46,52 (7,5)	<0,001
Tjelesna masa (kg), srednja vrijednost (SD)	2,61 (0,38)	3,31 (0,43)	<0,001
Tjelesna voda (kg), srednja vrijednost (SD)	36,52 (5,62)	46,85 (6,84)	<0,001
Tjelesna voda (%), srednja vrijednost (SD)	50,1 (5,7)	58,41 (6,14)	<0,001
Fazni kut, srednja vrijednost (SD)	5,26 (0,6)	5,35 (0,91)	0,682
ECW, srednja vrijednost (SD)	16,21 (2,37)	19,45 (2,24)	<0,001
ICW, medijan (IQR)	19,4 (3,3)	28,2 (5,72)	<0,001
Količina visceralne masti trupa, srednja vrijednost (SD)	9,76 (4,65)	8,22 (5,72)	0,307
Parametri arterijskog tlaka			
pSBP (mmHg), srednja vrijednost (SD)	132,67 (18,38)	137,74 (14,05)	0,254
pDBP (mmHg), srednja vrijednost (SD)	86,61 (11,77)	87,48 (12,78)	0,793
pMAP (mmHg), srednja vrijednost (SD)	108,32 (12,92)	110,57 (11,76)	0,537
pPP (mmHg), srednja vrijednost (SD)	48,32 (14,67)	50,8 (11,97)	0,533
cSBP (mmHg), srednja vrijednost (SD)	126,38 (16,25)	130,36 (13,42)	0,376
cDBP (mmHg), srednja vrijednost (SD)	87,14 (12,27)	89,02 (12,01)	0,603
cMAP (mmHg), srednja vrijednost (SD)	100,22 (12,29)	102,8 (11,26)	0,465
cPP (mmHg), srednja vrijednost (SD)	35,8 (11,26)	39,24 (11,01)	0,303
AIx, srednja vrijednost (SD)	21,72 (13,77)	19,98 (12,22)	0,654
PWV(m/s), srednja vrijednost (SD)	8,83 (1,61)	9,15 (1,77)	0,502
Ultrazvučni parametri aterosklerotskih promjena karotidnih arterija i zadebljanja intima-medije			
PSV, srednja vrijednost (SD)	53,27 (13,04)	56,88 (13,94)	0,327
EDV, srednja vrijednost (SD)	17,33 (6,44)	15,58 (4,44)	0,258
RI, srednja vrijednost (SD)	0,67 (0,09)	0,71 (0,09)	0,116
IMT, medijan (IQR)	0,7 (0,2)	0,7 (0,2)	0,178

Kratice: n, broj; TB; transplantacija bubrega; HD, hemodijaliza; ITM, indeks tjelesne mase (kg/m²); WHtR, omjer opsega struka i bokova; CRP, C-reaktivni protein (mg/L); GUK, glukoza u krvi (mmol/L); LDL-C, kolesterol niske gustoće (mmol/L); MCV, srednji volumen stanice (fL); eGFR, procijenjeni glomerularni filtracijski kapacitet koristeći CKD-EPI (mL/min/1,73 m²); ECW, izvanstanična voda, ICW - unutarstanična voda; p, periferna; c, centralna; SBP, sistolički krvni tlak (mmHg); DBP, dijastolički krvni tlak (mmHg); MAP, srednji arterijski tlak (mmHg); PP, razlika između sistoličkog i dijastoličkog tlaka (mmHg); AIx, indeks augmentacije; PWV, brzina pulsno vala (m/s); PSV, vršna sistolička brzina; EDV, vršna dijastolička brzina; RI, indeks otpora, IMT, debljina intima-medije (mm); p < 0,1.

Kako bismo utvrdili postoje li razlike između spolova ovisno o višim i nižim razinama adropina, podijelili smo muškarce i žene u dvije podskupine prema prosječnoj vrijednosti adropina (\leq prosječna vrijednost i $>$ prosječna vrijednost). Stoga smo dobili dvije podskupine unutar oba spola – one s nižim i jednakom vrijednosti adropina i bolesnike s višim vrijednostima adropina u odnosu na srednju vrijednost koja je iznosila 2,37 ng/ml \pm 0,36 za žene, a muškarce 2,37 ng/ml \pm 0,47 – **Tablica 6**. U skupini žena 11 ispitanica (39 %) je imalo vrijednost adropina manju ili jednaku srednjoj vrijednosti adropina, dok je 17 žena (61 %) imalo vrijednost adropina veću od srednje vrijednosti adropina. Istu metodologiju koristili smo za kategorizaciju muškaraca u dvije podskupine: one s nižom ili jednakom vrijednosti adropina n = 14 (45 %) i

muškarce s višim vrijednostima adropina u odnosu na prosječnu vrijednost $n = 17$ (55 %). Postoji statistički značajna razlika u vrijednosti adropina i RI-a u skupini muškaraca (oni koji imaju adropin manji ili jednak srednjoj vrijednosti imaju statistički niži RI u odnosu na one muškarce koji imaju adropin veći od srednje vrijednosti); $p = 0,011$.

Tablica 6. Razlike u kliničkim obilježjima, antropometrijskim, laboratorijskim i parametrima sastava tijela te arterijskog tlaka između pojedinih podskupina bolesnika u oba spola kategoriziranima prema srednjoj vrijednosti adropina

Ukupni broj ispitanika sa mjerenim adropinom $n = 59$						
	Žene $n = 28$			Muškarci $n = 31$		
	Adropin \leq Srednja vrijednost $n=11$	Adropin $>$ Srednja vrijednost $n=17$	P	Adropin \leq Srednja vrijednost $n=14$	Adropin $>$ Srednja vrijednost $n=17$	P
Vrijeme proteklo od TB (godine) medijan (IQR)	3,5 (3,75)	6 (8)	0,236	5 (8)	5 (6,5)	0,567
Tip dijalize, n (%)						
Peritonealna dijaliza	5 (50)	8 (47,06)	0,893	6 (46,15)	3 (18,75)	0,257
HD	4 (40)	8 (47,06)	0,893	6 (46,15)	12 (75)	0,257
Peritonealna dijaliza + HD	1 (10)	1 (5,88)	0,893	1 (7,69)	1 (6,25)	0,257
Duljina liječenja dijalizom prije TB (godine) medijan (IQR)	1,25 (1,5)	2 (4)	0,517	2 (3,5)	4 (3)	0,256
Dob (godine) medijan (IQR)	54,45 (9,98)	60,71 (9,53)	0,108	62,5 (16,75)	65 (13)	0,361
Prisutnost kronične bubrežne bolesti, n (%)						
Ne	4 (40)	3 (17,65)	0,409	3 (23,08)	6 (37,5)	0,666
Da	6 (60)	14 (82,35)	0,409	10 (76,92)	10 (62,5)	0,666
Prisutnost arterijske hipertenzije, n (%)						
Ne	2 (18,18)	2 (11,76)	1,000	2 (15,38)	3 (17,65)	1,000
Da	9 (81,82)	15 (88,24)	1,000	11 (84,62)	14 (82,35)	1,000
Prisutnost šećerne bolesti, n (%)						
Ne	9 (90)	14 (82,35)	1,000	10 (71,43)	14 (82,35)	0,770
Da	1 (10)	3 (17,65)	1,000	4 (28,57)	3 (17,65)	0,770
Prisutnost kardiovaskularnih bolesti, n (%)						
Ne	8 (88,89)	14 (82,35)	1,000	11 (78,57)	13 (81,25)	1,000
Da	1 (11,11)	3 (17,65)	1,000	3 (21,43)	3 (18,75)	1,000
Prisutnost cerebrovaskularnih bolesti, n (%)						
Ne	8 (88,89)	17 (100)	0,742	12 (85,71)	15 (93,75)	0,903
Da	1 (11,11)	NA	0,742	2 (14,29)	1 (6,25)	0,903
Pušački status, n (%)						
Nepušači	2 (22,22)	8 (50)	0,290	5 (41,67)	7 (58,33)	0,713
Bivši pušači	4 (44,44)	3 (18,75)	0,290	4 (33,33)	3 (25)	0,713
Pušači	3 (33,33)	5 (31,25)	0,290	3 (25)	2 (16,67)	0,713
Antropometrijski parametri						
Opseg nadlaktice (cm), medijan (IQR)	30,67 (3,57)	28,57 (3,5)	0,179	28 (10)	27 (2,75)	0,510
Opseg struka (cm), srednja vrijednost (SD)	106,44 (8,78)	92,21 (15,35)	0,020	105,78 (12,01)	94,67 (8,17)	0,036
Visina (cm), srednja vrijednost (SD)	167,11 (6,75)	163,88 (5,35)	0,199	178,75 (6,52)	178,07 (10,41)	0,847
Težina (kg), srednja vrijednost (SD)	82,82 (12,2)	68,89 (12,9)	0,015	88,15 (17)	73,65 (9,67)	0,012
ITM (kg/m ²), srednja vrijednost (SD)	29,69 (4,04)	25,59 (4,54)	0,035	27,47 (4,27)	23,24 (2,58)	0,005
Laboratorijski parametri						
Albumin (g/L), srednja vrijednost (SD)	41,78 (2,77)	41,33 (,29)	0,738	40,18 (3,03)	41,17 (3,74)	0,478
Kalcij (mmol/L), medijan (IQR)	2,53 (0,16)	2,41 (0,15)	0,055	2,44 (0,17)	2,42 (0,16)	0,645
CRP (mg/L), medijan (IQR)	3,85 (5,75)	2,1 (3,72)	0,218	3,9 (5,3)	1,9 (2,55)	0,612
Broj eritrocita ($\times 10^{12}$), srednja vrijednost (SD)	4,6 (0,45)	4,39 (0,4)	0,229	4,53 (0,42)	4,9 (0,65)	0,091
GUK natašte (mmol/L), medijan (IQR)	5,1 (0,78)	5,11 (0,66)	0,967	5 (1)	5,3 (0,95)	0,258

Hemoglobin (g/L), medijan (IQR)	132,9 (11,05)	129 (10,71)	0,375	134,38 (12,71)	142,94 (12,16)	0,076
Kalij (mmol/L), srednja vrijednost (SD)	4,27 (0,4)	3,87 (0,44)	0,026	4,6 (0,9)	3,95 (0,45)	0,061
Kolesterol (mmol/L), srednja vrijednost (SD)	5,92 (1,97)	6,2 (0,67)	0,619	5,6 (1,53)	5,14 (1)	0,365
Kreatinin (mmol/L), medijan (IQR)	105,5 (84)	113 (40)	0,581	149 (59)	116 (34,5)	0,035
LDL-C (mmol/L), srednja vrijednost (SD)	3,3 (0,8)	3,7 (1)	0,363	3,34 (1,29)	3,05 (0,83)	0,500
MCV (fL), srednja vrijednost (SD)	87,29 (4,82)	89,73 (5,65)	0,269	89,3 (3,37)	88,19 (6,99)	0,607
Natrij (mmol/L), medijan (IQR)	141,12 (1,55)	142,33 (1,67)	0,121	141,64 (1,86)	141,4 (1,35)	0,710
Fosfor (mmol/L), srednja vrijednost (SD)	1,06 (0,27)	1,12 (0,18)	0,478	1,06 (0,27)	0,82 (0,2)	0,016
Trigliceridi (mmol/L), medijan (IQR)	1,8 (1,1)	1,6 (0,9)	0,591	2,65 (1,55)	1,16 (1,33)	0,037
Urat (mmol/L), srednja vrijednost (SD)	385,2 (78,47)	388,76 (62,48)	0,897	421,23 (63,17)	364,38 (67,8)	0,028
Urea (mmol/L), medijan (IQR)	9 (4,7)	9,3 (3,2)	1,000	11,42 (4,08)	9,32 (2,2)	0,087
Parametri sastava tijela						
Masno tkivo (kg), medijan (IQR)	26,69 (8,76)	19,99 (8,72)	0,079	20,1 (8,82)	9,45 (6,72)	0,003
Masno tkivo (%), srednja vrijednost (SD)	31,8 (7,42)	27,91 (8,12)	0,249	21,65 (6,15)	13,85 (6,82)	0,009
Visceralna mast trupa (kg), srednja vrijednost (SD)	56,3 (4,2)	47,95 (5,67)	0,044	70,75 (6,95)	63,49 (9,67)	0,055
Visceralna mast trupa, srednja vrijednost (SD)	8,44 (3)	6,81 (2,76)	0,182	11,6 (2,27)	8,21 (3,83)	0,021
Metabolička dob (godine), medijan (IQR)	50,56 (14,29)	48,25 (12,76)	0,682	51,5 (7,5)	49,5 (14,25)	0,907
Mišićna masa (kg), srednja vrijednost (SD)	53,5 (4)	45,5 (5,4)	0,044	67,25 (6,61)	60,18 (9,42)	0,054
Skeletna mišićna masa (kg), srednja vrijednost (SD)	29,1 (3,1)	25,2 (2,75)	0,033	38,97 (4,85)	35,09 (6,95)	0,144
Skeletna mišićna masa (%), medijan (IQR)	36,19 (5,39)	38,13 (5,68)	0,412	43,03 (3,31)	49,01 (8,71)	0,052
Tjelesna težina (kg), srednja vrijednost (SD)	2,8 (0,2)	2,45 (0,28)	0,056	3,5 (0,34)	3,17 (0,44)	0,060
Tjelesna voda (kg), srednja vrijednost (SD)	40,2 (2,8)	33,9 (3,82)	0,039	49,76 (5,47)	44,77 (7,14)	0,077
Tjelesna voda (%), srednja vrijednost (SD)	48,42 (5,31)	51,05 (5,86)	0,278	55,03 (4,08)	60,82 (6,33)	0,019
Fazni kut (°), medijan (IQR)	5,49 (0,72)	5,14 (0,5)	0,164	5,72 (0,79)	5,09 (0,92)	0,095
ECW, srednja vrijednost (SD)	17,67 (2,33)	15,39 (2,03)	0,018	20,68 (1,93)	18,58 (2,08)	0,020
ICW, srednja vrijednost (SD)	21,7 (2,3)	18,8 (2,07)	0,033	29,08 (3,62)	26,19 (5,18)	0,144
ECW/ICW, srednja vrijednost (SD)	0,8 (0,07)	0,8 (0,07)	0,911	0,72 (0,04)	0,72 (0,09)	0,796
Ukupni broj ispitanika s mjerenim Adropinom n = 59						
Žene n = 28						
Muškarci n = 31						
	Adropin ≤ Srednja vrijednost n=11	Adropin > Srednja vrijednost n=17	P	Adropin ≤ Srednja vrijednost n=14	Adropin > Srednja vrijednost n=17	P
Parametri arterijskog krvnog tlaka						
pSBP (mmHg), srednja vrijednost (SD)	132,68 (18,47)	132,66 (18,92)	0,997	139,19 (11,87)	136,29 (16,26)	0,594
pDBP (mmHg), srednja vrijednost (SD)	88,41 (11,09)	85,38 (12,42)	0,521	91,14 (14,48)	83,82 (10,02)	0,132
pMAP (mmHg), srednja vrijednost (SD)	108,28 (13,09)	108,34 (13,25)	0,991	111,82 (10,24)	109,32 (13,49)	0,630
pPP (mmHg), srednja vrijednost (SD)	43 (15,39)	51,31 (13,84)	0,179	45,64 (12,54)	55,95 (9,23)	0,040
cSBP (mmHg), srednja vrijednost (SD)	122,22 (17,47)	128,72 (15,61)	0,348	130,25 (9,65)	130,45 (16,62)	0,973
cDBP (mmHg), srednja vrijednost (SD)	89,72 (12,44)	85,69 (12,33)	0,442	93,4 (12,76)	85,05 (10,25)	0,113
cMAP (mmHg), srednja vrijednost (SD)	100,57 (12,85)	100,03 (12,39)	0,918	105,68 (10,56)	100,18 (11,72)	0,275
cPP (mmHg), srednja vrijednost (SD)	30,83 (13,19)	38,59 (9,32)	0,099	36 (12,09)	42,18 (9,53)	0,207
PWV (m/s), medijan (IQR)	8,1 (1,71)	9,24 (1,45)	0,091	9,4 (2,15)	9,6 (1,4)	0,460
pSBP (mmHg), srednja vrijednost (SD)	132,68 (18,47)	132,66 (18,92)	0,997	139,19 (11,87)	136,29 (16,26)	0,594
pDBP (mmHg), srednja vrijednost (SD)	88,41 (11,09)	85,38 (12,42)	0,521	91,14 (14,48)	83,82 (10,02)	0,132
pMAP (mmHg), srednja vrijednost (SD)	108,28 (13,09)	108,34 (13,25)	0,991	111,82 (10,24)	109,32 (13,49)	0,630
pPP (mmHg), srednja vrijednost (SD)	43 (15,39)	51,31 (13,84)	0,179	45,64 (12,54)	55,95 (9,23)	0,040
Ultrazvučni parametri aterosklerotskih promjena karotidnih arterija i zadebljanja intima-medije						
L IMT srednja vrijednost, medijan (IQR)	0,67 (0,23)	0,71 (0,14)	0,554	0,7 (0,3)	0,8 (0,2)	0,550
D IMT srednja vrijednost, medijan (IQR)	0,6 (0,08)	0,7 (0,25)	0,029	0,73 (0,22)	0,79 (0,19)	0,401
PSV, srednja vrijednost (SD)	52,89 (13,97)	53,53 (12,89)	0,910	52,89 (14,41)	59,93 (13,18)	0,181
EDV, srednja vrijednost (SD)	18,91 (7,53)	16,28 (5,64)	0,362	17,12 (4,59)	14,41 (4,06)	0,105
RI, srednja vrijednost (SD)	0,65 (0,06)	0,69 (0,1)	0,187	0,66 (0,1)	0,75 (0,07)	0,011
IMT, medijan (IQR)	0,6 (0,18)	0,7 (0,15)	0,161	0,7 (0,3)	0,7 (0,2)	0,253

Kratice: n, broj; TB, transplantacija bubrega; HD, hemodijaliza; ITM, indeks tjelesne mase (kg/m²); CRP, C-reaktivni protein (mg/L); GUK, glukoza natašte (mmol/L); LDL-C, lipoprotein niske gustoće; MCV, srednji volumen stanica (fL); ECW, izvanstanična voda, ICW, untarstanična voda; ECW/ICW, izvanstanična/unutarstanična voda; p, periferna; c, centralna; SBP - sistolički krvni tlak (mmHg); DBP - dijastolički krvni tlak (mmHg); MAP, srednji arterijski tlak (mmHg); PP, pulsni tlak; L IMT, lijevo debljina intima-medije (mm); D IMT desno

debljina intima-medije (mm); PSV, vršna sistolička brzina; EDV, vršna dijastolička brzina; RI, indeks otpora; IMT, debljina intima-medije (mm); $p < 0,1$.

Nije bilo statistički značajne razlike unutar podskupina ispitanika kategoriziranim prema različitim vrijednostima adropina u oba spola u vremenu proteklom od TB-a, vrsti dijalize prije TB-a, pridruženim bolestima i pušačkom statusu. Rezultati ukazuju na značajne razlike u oba spola unutar podskupina adropina u odnosu na tjelesnu težinu (kod žena $p = 0,015$; kod muškaraca $p = 0,012$), u odnosu na ITM (kod žena $p = 0,035$; kod muškaraca $p = 0,005$) te opsegu struka (kod žena $p = 0,020$; kod muškaraca $p = 0,036$). Sukladno navedenome, žene s većom tjelesnom težinom i većim ITM-om, većim opsegom struka imaju statistički značajno manju vrijednost adropina. Također, muškarci s većom tjelesnom težinom, većim ITM-om i većim opsegom struka imaju statistički značajno nižu vrijednost adropina. Nadalje, rezultati ukazuju na značajne razlike između spolova u odnosu na razine adropina i sastava tijela. Skupina ispitanika muškog spola s nižim razinama serumskog adropina imala je značajno veću masu masnog tkiva ($p = 0,003$) i veći postotak masnog tkiva ($p = 0,009$) u odnosu na skupinu s višim adropinom. Isti ispitanici su imali i značajno veću količinu visceralne masti ($p = 0,021$). Nasuprot tome, skupina žena s nižim razinama serumskog adropina imala je statistički značajno veću ukupnu mišićnu masu ($p = 0,044$) i masu skeletnih mišića ($p = 0,033$), što je prikazano u **Tablici 6**. Nadalje, muškarci s nižim vrijednostima adropina su statistički značajno imali veći postotak tjelesne vode u odnosu na drugu skupinu ($p = 0,019$), a skupina žena s nižim vrijednostima adropina imala je značajno veću masu tjelesne vode ($p = 0,039$) kako je prikazano u **Tablici 6**. Analizom razina adropina s laboratorijskim parametrima, utvrdili smo značajne razlike odnosno skupina muških ispitanika s nižim vrijednostima adropina je imala značajno više vrijednosti kreatinina ($p = 0,035$), triglicerida ($p = 0,037$) i urata ($p = 0,028$). Suprotno tome, u skupini s nižim vrijednostima adropina značajna razlika, odnosno veće vrijednosti uočene su samo za kalij ($p = 0,026$).

Analizom razlika adropina i parametara zadebljanja IMT-a pojedinačno u obje karotidne arterije potvrdili smo da postoji statistički značajna razlika IMT-a u žena samo s desne strane odnosno da žene s većom vrijednosti adropina imaju veći IMT na karotidnim arterijama desno ($p=0,029$). Računanjem zajedničkih vrijednosti u obje karotidne arterije nije dokazana statistički značajna razlika u ženskom spolu. Analizom IMT-a u muškaraca nismo dokazali značajne razlike ni u jednoj od karotidnih arterija kao ni u zajedničkoj vrijednosti za obje.

4.3. Povezanost razina serumskog adropina i kliničkih, antropometrijskih, laboratorijskih, parametara sastava tijela i krvnog tlaka

Kao što je prikazano u **Tablici 7**, univarijantna linearna regresijska analiza pokazala je da su dob ($p = 0,022$) i PhA ($p = 0,025$) značajni prediktori serumskih razina adropina u žena. Suprotno tome, u muškaraca razine serumskog adropina negativno su povezane s težinom ($p < 0,001$), ITM ($p < 0,001$), opsegom nadlaktice ($p = 0,010$) i opsegom struka ($p = 0,010$). Što se tiče parametara sastava tijela, pronašli smo značajnu negativnu povezanost za većinu parametara u muških ispitanika koji su pokazali značajno negativnu poveznost adropina s postotkom masnog tkiva ($p = 0,005$), masom nemasnog tkiva ($p = 0,001$), visceralnom masti tkiva ($p = 0,021$), mišićnom masom ($p = 0,001$), masom skeletnih mišića ($p = 0,002$), tjelesnom vodom ($p = 0,019$), postotkom tjelesne vode ($p = 0,015$), PhA ($p = 0,002$) i visceralnom masti trupa ($p = 0,002$). Analizirajući parametre krvnog tlaka, jedina značajna i negativna povezanost pronađena je za pDBP ($p = 0,019$) i cDBP ($p = 0,041$) kod muških, kako je prikazano u **Tablici 7**. Analizirajući IMT obje karotidne arterije i u oba spola nismo pronašli povezanost IMT-a s vrijednostima adropina odnosno nismo potvrdili da je adropin prediktor IMT-a u bolesnika s transplantiranim bubregom.

RI je statistički značajan prediktor za adropin kod muškaraca odnosno što su veće vrijednosti RI-a to je veća i vrijednost adropina.

Tablica 7. Usporedba muškaraca i žena u povezanosti prediktora s vrijednošću adropina u serumu

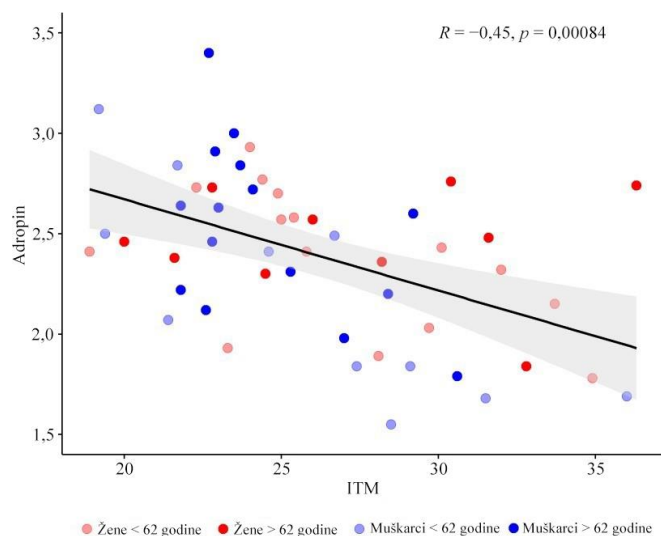
Prediktor	Univarijantna Linearna Regresija					
	Žene n = 28			Muškarci n = 31		
	Beta	SE	p	Beta	SE	p
Dob (godine)	0,015	0,006	0,022	0,011	0,006	0,105
Antropometrijski parametri						
Težina (kg)	-0,006	0,005	0,169	-0,023	0,005	0,000
ITM (kg/m^2)	-0,023	0,013	0,098	-0,082	0,018	0,000
Opseg nadlaktice (cm)	-0,010	0,019	0,608	-0,066	0,023	0,010
Opseg struka (cm)	-0,005	0,005	0,306	-0,026	0,009	0,010
Laboratorijski parametri						
Fosfor (mmol/L)	0,236	0,329	0,480	-0,814	0,375	0,039
Trigliceridi (mmol/L)	-0,019	0,084	0,822	-0,177	0,074	0,026
Parametri sastava tijela						
Masno tkivo (kg)	-0,007	0,007	0,348	-0,039	0,009	0,000
Masno tkivo (%)	-0,003	0,008	0,742	-0,037	0,012	0,005
Nemasno tkivo (kg)	-0,012	0,008	0,165	-0,034	0,009	0,001
Visceralno masno tkivo	-0,003	0,023	0,897	-0,065	0,026	0,021
Mišićna masa (kg)	-0,012	0,009	0,164	-0,036	0,009	0,001
Skeletna mišićna masa (kg)	-0,021	0,014	0,147	-0,043	0,014	0,006

Težina tijela (kg)	-0,234	0,168	0,176	-0,739	0,198	0,001
Tjelesna voda (kg)	-0,017	0,011	0,150	-0,044	0,013	0,002
Tjelesna voda (%)	0,003	0,012	0,808	0,040	0,015	0,015
Fazni kut	-0,238	0,100	0,025	-0,300	0,100	0,006
ECW	-0,036	0,027	0,199	-0,151	0,035	0,000
ICW	-0,028	0,018	0,146	-0,058	0,019	0,006
Visceralno masno tkivo	-0,010	0,014	0,499	-0,061	0,014	0,000
Parametri arterijskog krvnog tlaka						
pDBP (mmHg)	-0,004	0,006	0,494	-0,017	0,007	0,019
cDBP (mmHg)	-0,005	0,005	0,334	-0,018	0,008	0,041
Ultrazvučni parametri aterosklerotskih promjena karotidnih arterija i zadebljanja intima-medije						
L IMT srednja vrijednost	0,352	0,452	0,417	0,332	0,341	0,337
D IMT srednja vrijednost	0,700	0,414	0,104	0,780	0,407	0,065
PSV srednja vrijednost	-0,006	0,006	0,267	0,011	0,006	0,068
EDV srednja vrijednost	-0,019	0,011	0,088	-0,016	0,019	0,414
RI srednja vrijednost	0,681	0,820	0,415	2,147	0,823	0,014
IMT srednja vrijednost	0,599	0,499	0,242	0,666	0,414	0,119

Kratice: n, broj; ITM, indeks tjelesne mase (kg/m^2); ECW, izvanstanična voda; ICW, unutarstanična voda; pDBP, periferni dijastolički krvni tlak (mmHg); cDBP, centralni dijastolički krvni tlak (mmHg); L IMT, lijevo debljina intima-medije (mm); D IMT, desno debljina intima-medije (mm); PSV, vršna sistolička brzina; EDV, vršna dijastolička brzina; RI, indeks otpora; IMT, debljina intima-medije (mm); $p < 0,1$.

4.4. Povezanost razine adropina s dobi i indeksom tjelesne mase

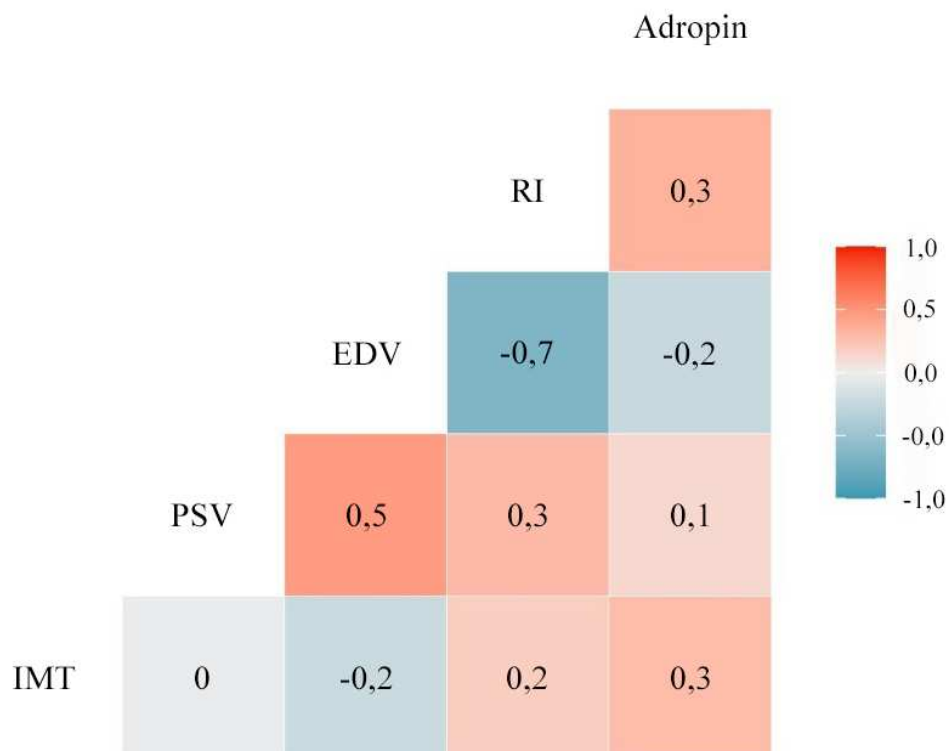
Multivarijatnom linearnom regresijskom analizom uzorka dokazana je značajna pozitivna korelacija serumske vrijednosti adropina s dobi ($p = 0,020$) i negativna korelacija s ITM-om ($p < 0,001$), kako je prikazano na **Slici 9**.



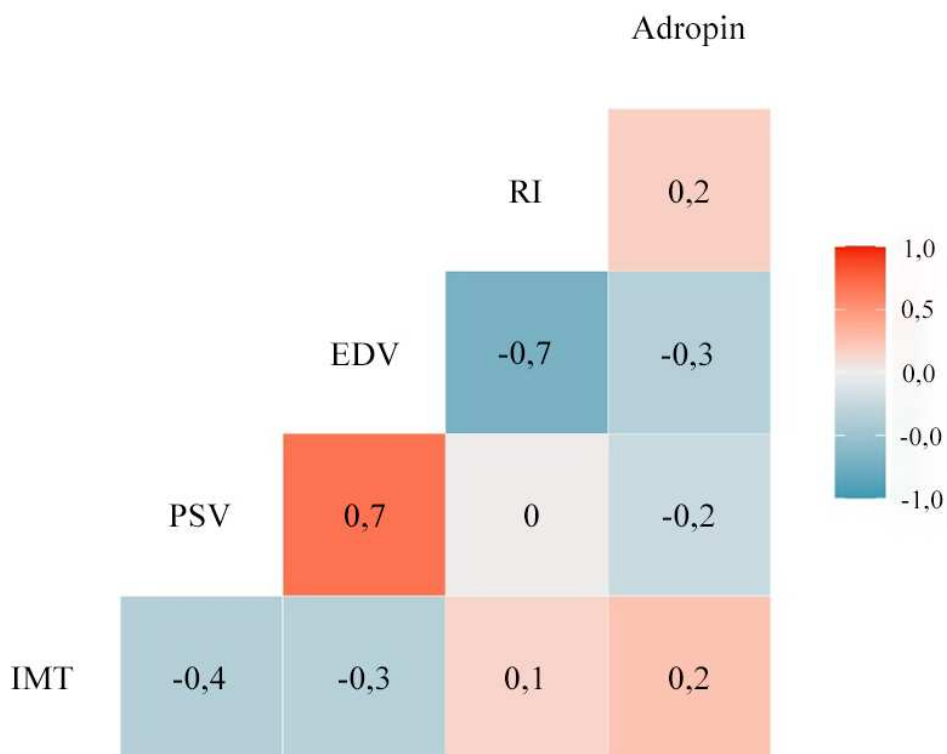
Kratice: ITM, indeks tjelesne mase (kg/m^2)

Slika 9. Povezanosti između serumske razine adropina i indeksa tjelesne mase u odnosu na dob i spol.

Nakon odabira najjačih prediktora za vrijednosti adropina u serumu prema multi-varijatnom LASSO modelu regresije, u žena je dokazano kako su značajno negativni prediktori za vrijednost adropina bili masa skeletnih mišića (kg; $\beta = -0,024$, $SE = 0,011$, $p = 0,043$) i fazni kut, PhA ($\beta = -0,207$, $SE = 0,099$, $p = 0,046$). U muškoj skupini ispitanika značajni prediktori za vrijednost adropina u serumu ITM ($\beta = -0,403$, $SE = 0,072$, $p < 0,001$) i masa tjelesne vode (kg; $\beta = -0,022$, $SE = 0,008$, $p = 0,003$).



Slika 10. Korelacije između adropina i parametara debljine intima-medije u svih ispitanika



Slika 10a. Korelacije između adropina i parametara debljine intima-medije u žena



Slika 10b. Korelacije između adropina i parametara debljine intima-medije u muškaraca

Grafikoni korelacija na slikama **10**, **10a** i **10b** pokazuju pozitivne i negativne korelacije između adropina i ostalih parametara (sve vrijednosti koje su veće ili jednake korelacijskom koeficijentu od 0,33 predstavljaju statistički značajne korelacije). Crveno su pozitivne korelacije, plavo su negativne korelacije. Adropin je značajno pozitivno koreliran s RI i IMT (u svim ispitanicima).

5. DISKUSIJA

Presadivanje bubrega je terapija izbora u liječenju bolesnika sa završnim stadijem zatajenja bubrežne funkcije. Međutim, bolesnici nakon TB-a podložni su razvoju brojnih metaboličkih poremećaja. Uporaba imunosupresivne terapije koja povećava rizik za razvoj šećerne bolesti i ateroskleroze nakon TB-a može pogoršati postojeće zdravstvene probleme ili potaknuti razvoj drugih poremećaja, uključujući razvoj infekcija, novonastalih malignoma nakon TB-a kao i poremećaja koštanog metabolizma (77).

Patogeneza KVB-a kao glavnog uzroka smrti u ovoj populaciji je multifaktorijalna. Modifikacija i prilagodba medikamentozne terapije u bolesnika nakon TB-a (smanjenje uporabe glukokortikoida, kalcineurinskih inhibitora ili drugih lijekova) kao i dosljedno i pravodobno liječenje šećerne bolesti, arterijske hipertenzije, hiperlipidemije i anemije mogu također smanjiti KV rizik u bolesnika s transplantiranim bubregom (48).

Prema našem saznanju, ovo je prvo istraživanje koje je istražilo povezanosti debljine IMT-a na karotidnim arterijama s AGE, parametrima sastava tijela, parodontološkim statusom i parametrima krvnog tlaka u bolesnika s transplantiranim bubregom. Rezultati našeg istraživanja ukazuju kako 27 % bolesnika s transplantiranim bubregom ima $IMT \geq 0,9$ mm. Također, bolesnici s višom vrijednosti IMT-a su bili statistički značajno stariji. Navedeni rezultat je očekivan s obzirom na to da je dob poznati važni čimbenik rizika za aterosklerotske bolesti srca (307).

Rezultati ranijih studija koje su procjenjivale IMT kod bolesnika s transplantiranim bubregom također su potvrdili kako starija dob utječe na povećanje IMT-a (308,309). U skladu s dosadašnjim saznanjima rezultati ove studije su potvrdili pozitivnu korelaciju između IMT-a i dobi u svih ispitanika naše studije bez obzira na spol. Nadalje, naši rezultati ukazuju na to kako su bolesnici s $IMT \geq 0,9$ mm imali značajno manje masnog tkiva (u kg) i niže razine ukupnog kolesterola, a navedeni pokazatelji govore u prilog dosadašnjih studija koje su dokazale da u bolesnika nakon TB-a postoji proteinska i energijska pothranjenost koja pak nastaje ranije kao posljedica dugogodišnje KBB-a i liječenja dijalizom. U skladu s našim rezultatom, Mineoka i suradnici su dokazali povezanost između pothranjenosti i subkliničke ateroskleroze kod bolesnika sa šećernom bolesti tipa 2 (310). Analizom preostalih parametara krvnog tlaka i njihovih ultrazvučnih parametara nije pronađena statistički značajna razlika.

Također, ispitanici s TB-om i $IMT \geq 0,9$ mm koji ukazuje na postojanje subkliničke ateroskleroze su imali značajno manji broj zuba što potvrđuje rezultate dosadašnjih studija koje su ukazale na povezanost broja zuba u starijoj populaciji s nastankom aterosklerotskih plakova na karotidnim arterijama (311).

Nadalje, pronašli smo značajnu pozitivnu korelaciju između duljine liječenja dijalizom prije TB-a i IMT-a u svih ispitanika. Suprotno tome, niti jedna od studija na bolesnicima liječenim HD-om nije potvrdila povezanost između duljine liječenja HD-a i IMT-a (312).

Moguće objašnjenje naših rezultata je veći broj ispitanika u našem istraživanju što doprinosi većoj značajnosti naše studije te činjenica da su našu ispitanici prije TB-a liječeni različitim dijaliznim metodama i njihovim kombinacijama, a ne samo HD-om prije TB-a.

Među 112 ispitanika s transplantiranim bubregom koji su prošli ultrazvučni i parodontološki pregled u našem istraživanju, njih 93 (83,08 %) imalo je postavljenu dijagnozu parodontitisa. Ovi rezultati ukazuju na visoku prevalenciju parodontitisa u ovoj populaciji bolesnika, čak i više nego kod bolesnika sa završnim stadijem KBB-a (313).

Rezultati našeg istraživanja pokazali su loš parodontološki status u obje skupine bolesnika s transplantiranim bubregom, bez obzira na vrijednosti IMT-a odnosno postojanje znakova subkliničke ateroskleroze. S obzirom na to da je zubni plak važan etiološki čimbenik za razvoj parodontitisa i izvor mikroorganizama koji mogu prodrijeti u krvotok iz parodontalnih tkiva s upalnim promjenama, važno je poboljšati navike oralne higijene ove skupine bolesnika. Od nedavno se sugerira korištenje paste za zube koja sadrži probiotike ili paraprobiotike jer ista može znatno smanjiti upalu parodontnih tkiva (314). Također se razmatra korištenje udloga na bazi probiotika kao zamjena za uobičajene antiseptike na bazi klorheksidina kako bi se izbjegle poznate nuspojave dugotrajne uporabe klorheksidina, poput promjene boje zuba (315).

Upotreba udloga posebno je važna za kontrolu plaka kod starijih osoba s ograničenom pokretljivošću (316).

Međutim, paraprobiotici bi se trebali razmatrati za uporabu kod bolesnika s transplantiranim bubregom jer su to neaktivni mikroorganizmi koji predstavljaju manji rizik uporabe u toj imunokompromitiranoj populaciji bolesnika.

Također, nađena je statistički značajna pozitivna korelacija između CAL-a i IMT-a, iako nije bilo razlike u CAL-u između dvije skupine prema IMT kategorijama, vjerojatno zbog malog broja ispitanika. Svi ostali parametri (dentalni plak, krvarenje) nisu pokazali statistički značajne razlike između skupina. Također nije utvrđena ni razlika u stupnju parodontitisa. Nadalje, ispitanici s $IMT \geq 0,9$ mm bili su značajno stariji i imali su manji broj zuba, što može utjecati na slabiju mogućnost žvakanja hrane i posljedično na manju ukupnu masu masnog tkiva. S obzirom na visoku prevalenciju parodontitisa među bolesnicima s TB-om i povezanost s IMT-om, parodontološka skrb preporučuje se kao dio cjelokupnog medicinskog upravljanja ovom osjetljivom populacijom bolesnika. Oni ispitanici s većom debljinom IMT-a imali su značajno manje zuba i značajno više vrijednost CAL-a. Također je važno napomenuti da su naši

rezultati pokazali kako su parodontološki parametri jedan od najvažnijih prediktora debljine IMT-a u ovoj populaciji bolesnika (136).

Dodatno, ispitanici s $IMT \geq 0,9$ mm imali su statistički više vrijednosti PWV-a određene oscilometrijom kao indirektni parametar arterijske krutosti (317), a značajno manje vrijednosti EDV-a. U skladu s dosadašnjim istraživanjima, povećanje krutosti krvnih žila pouzdan je pokazatelj povećanog ukupnog KV rizika odnosno pokazatelj povećanog mortaliteta i morbiditeta od KV rizika (318).

Osim toga, primijećene su više razine dijastoličkog tlaka i RI-a kod bolesnika s $IMT \geq 0,9$ mm, a svi ovi rezultati mogu se objasniti Bernoullijevim principom kretanja krvi, koji definira veću brzinu protoka krvi u krvnoj žili manjeg promjera i veće krutosti (317).

Zanimljivo je kako nismo pronašli statistički značajne razlike između dvije skupine ispitanika s obzirom na IMT u parametrima centralnog i perifernog arterijskog tlaka. Neke studije sugeriraju više razine arterijskog tlaka kod onih bolesnika s transplantiranim bubregom koji imaju i veću krutost krvnih žila (136,319). Važno je istaknuti iako smo primijetili taj trend, nije bio statistički značajan u našem uzorku. Poznato je kako su bolesnici s transplantiranim bubregom pod stalnim nadzorom nefrologa i velika se pažnja posvećuje regulaciji njihovog krvnog tlaka, što je jedno od mogućih objašnjenja rezultata u ovoj skupini bolesnika.

Dosadašnje studije su pokazale kako debljina IMT-a može poslužiti kao zamjenski marker prisutnosti i napredovanja ateroskleroze (320). Naši rezultati pokazuju značajnu pozitivnu korelaciju između PWV-a i IMT-a u ovoj skupini bolesnika što je dokazano regresijskim modelom. Štoviše i zadebljanje IMT-a kao predstadij aterosklerotskog plaka kao i porast PWV-a smatraju se posljedicama kumulativnog djelovanja različitih čimbenika KV rizika tijekom životnog vijeka (183,318).

Također, pojedine studije ukazuju kako u prvoj godini nakon TB-a nema značajnih promjena u aortnoj PWV, za razliku od većine drugih studija koje pokazuju napredovanje arterijske krutosti kod bolesnika s kroničnom bolesti bubrega tijekom istog razdoblja što su proturječni podatci (321). Naposljetku, u gotovo svim studijama koje procjenjuju ulogu krutosti arterija kao prediktora nepovoljnih ishoda u praćenju TB-a, PWV se pokazao kao neovisni prediktor kardiovaskularnih bolesti, gubitka bubrežne funkcije i smrtnosti bolesnika (136).

Rezultati nedavno objavljene pilot studije koja je istraživala krvožilne promjene tijekom duljeg vremena praćenja u bolesnika s transplantiranim bubregom su pokazali pogoršanje u smislu porasta PWV-a i IMT-a tijekom 6 mjeseci praćenja (321).

Dodatno, naši rezultati pokazuju značajnu pozitivnu korelaciju između razine AGE-a i debljine IMT-a među svim ispitanicima uključenim u ovo istraživanje. AGE sudjeluje u napredovanju ateroskleroze i niza drugih bolesti poput kroničnog zatajenja bubrega, Alzheimerove bolesti i šećerne bolesti (322–325).

Također, razine AGE-a su povezani s disfunkcijom endotela i ranim starenjem krvnih žila (312). Bolesnici s KBB-om izloženi su dugotrajnom djelovanju različitih medijatora upale i OS što za posljedicu ima povećanu sintezu AGE-a (326,327).

Rezultat prethodne studije s bolesnicima s transplantiranim bubregom pokazali su nižu prosječnu razinu AGE-a u usporedbi s našom ispitanicima (2,8 vs. 3,26). Moguće objašnjenje ovih razlika može biti dob bolesnika, naime ispitanici uključeni u naše istraživanje su bili stariji (62 godine vs. 52 godine) (328). Naša studija ima nekoliko ograničenja koja proizlaze prije svega iz presječenog dizajna, koji nas sprječava u donošenju uzročnih zaključaka. Moguća ograničenja u mjerenju AGE-a u našoj studiji uključuju endogene faktore prisutne u koži koji apsorbiraju emisijsku svjetlost, poput melanina kod osoba tamne puti, akutnih bolesti i napornih vježbi povezanih s glikoksidativnim stresom, egzogene čimbenike poput prehrane te upotrebe proizvoda za njegu kože.

Naši rezultati ukazuju na negativnu korelaciju između PhA i zadebljanja IMT-a. PhA je parametar analize bioimpedancije koji je neizravni pokazatelj nutritivnog statusa, odnosno mišićne snage i raspodjele tjelesne vode. Naime, u pothranjenih osoba koji su ujedno manje mišićne mase PhA je niži, a suprotno tome smanjena ukupna tjelesna voda ili stanje poput dehidracije korelira s višim vrijednostima PhA. Prema tome, naši ispitanici s većim vrijednostima IMT, očito su imali nepovoljnije vrijednosti sastava tijela, odnosno manji udio mišićne mase i pothranjeni. U studiji pacijenata na hemodijalizi je dokazana povezanost PhA ne samo s mišićnom masom, snagom i tjelesnom izvedbom, već i s ljestvicom kvalitete života i duljinom perioda bez hospitalizacije (329). Također, PhA je pokazatelj preživljenja pacijenta s TB-om pri duljem praćenju pri čemu se u jednoj studiji koja je tijekom 8 godina praćenja bolesnika s TB-om dokazala značajnu veću smrtnost pacijenata koji su imali niže vrijednosti PhA (330). Navedeni rezultati sugeriraju povezanost parametara nutritivnog statusa i IMT-a u bolesnika s transplantiranim bubregom.

S druge strane, naš konačni model regresije pokazao je kako je manja količina masnog tkiva jedan od prediktivnih čimbenika za veću vrijednost IMT-a u ovoj populaciji bolesnika. Ovo saznanje je u suprotnosti s rezultatima studije Mohsen i sur. koja je istraživala aterosklerotske promjene u karotidnoj arteriji nakon TB-a i utvrdila značajnu pozitivnu korelaciju između vrijednosti IMT-a, dobi i ITM-a (331). Moguće objašnjenje naših rezultata

može biti utjecaj sindroma pothranjenosti, upale i ateroskleroze te gubitka proteina tijekom liječenja dijalizom prije TB-a u našoj populaciji bolesnika. Nadalje, populacijske studije bolesnika liječenih HD-om ukazuju na negativnu korelaciju pretilosti s ukupnom smrtnošću te smrtnosti od KVB-a. Slijedom navedenoga, niske vrijednosti ITM-a povezane su s povećanom stopom smrtnosti, dok pretilost djeluje zaštitno i za posljedicu ima veću stopu preživljavanja bolesnika liječenih HD-om. Ovaj paradoks poznat je kao "reverzna epidemiologija" (332).

Nasuprot tome, jedna od studija s bolesnicima liječenih HD-om je analizirala spolne razlike u povezanosti ateroskleroze s postotkom tjelesne masti pritom dokazujući pozitivnu korelaciju samo u ženskih bolesnica liječenih HD-om, ali ne i u muškaraca (333).

Važno je napomenuti da ekstremi poput pothranjenosti i teške pretilosti u trenutku TB-a značajno utječu na negativni ishod, povećavaju znatni rizik od gubitka presatka i smrti bolesnika. Prema tome ciljani ITM kod bolesnika s transplantiranim bubregom je 22 - 27 kg/m²(334).

Naša populacija ispitanika imala je ITM od 26,87 kg/m² što je unutar navedenih preporučenih vrijednosti za očekivani povoljniji ishod u praćenju TB-a. No, kako bismo pojasnili ovu povezanost između količine masnog tkiva i rizika od ateroskleroze u bolesnika s transplantiranim bubregom, potrebne su buduće studije s većim brojem transplantiranih bolesnika.

U brojnim studijama navodi se kako je vitamin D važan čimbenik KV rizika i nutritivnog status ove populacije bolesnika (335), a ova skupina bolesnika često ima manjak vitamina D te time vjerojatno i povećani KV rizik, što nažalost nismo uzeli u obzir u našem istraživanju.

Naša studija ima nekoliko ograničenja koja proizlaze prije svega iz presječenog dizajna, koji nas sprječava u donošenju uzročnih zaključaka. Moguća ograničenja u mjerenju AGE-a u našoj studiji uključuju endogene faktore prisutne u koži koji apsorbiraju emisijsku svjetlost, poput melanina kod osoba tamne puti, akutnih bolesti i napornih vježbi povezanih s glikoksidativnim stresom, egzogene čimbenike poput prehrane te upotrebe proizvoda za njegu kože.

Rezultati učinjene sub analize među ispitanicima podijeljenim po spolu koji su imali određene serumske razine adropina pokazali su statistički značajne razlike u većini antropometrijskih i parametara sastava tijela, kao i nekih laboratorijskih i parametara krvnog tlak između skupina s višim i nižim vrijednostima adropina, što je bilo izraženije kod muškaraca. Kod muškaraca, većina ovih antropometrijskih i parametara sastava tijela također

su ostali negativni prediktori serumske razine adropina. Kod muškaraca, adropin je bio značajan prediktor PhA.

Multivarijatna analiza pokazala je da su neovisni prediktori također bili različiti između muškaraca i žena. Ovi rezultati potvrđuju značajne spolne razlike u razinama adropina u TB-u.

Studija je potvrdila da su niže razine adropina povezane s većom tjelesnom težinom i količinom masnog tkiva, što je procijenjeno sljedećim antropometrijskim parametrima: težina, opseg struka, WHtR i ITM. Iako su se spomenuti parametri razlikovali u različitim skupinama, bili su značajni prediktori razina adropina samo kod muškaraca. Negativna veza između adropina, debljanja i ITM-a bila je dobro potvrđena u prethodnim istraživanjima provedenim u različitim skupinama ispitanika (336,337).

Razina adropina pokazala se nižom u pretilih u usporedbi s populacijom normalne tjelesne mase sugerirajući moguću ulogu ovog hormona u razvoju pretilosti. Kod žena su samo skeletna masa i mišićna masa bile značajno veće u skupini s nižim razinama adropina. Slični rezultati dobiveni su u studiji Yosae i sur. (336), koja je uspoređivala bolesnike s metaboličkim sindromom, pretilošću i bolesnike normalne tjelesne mase, uključujući više od 86 % muškaraca mlađih dobnih skupina unutar ispitivane populacije. Čini se da je veća količina tjelesne masti povezana s negativnim utjecajem na serumske vrijednosti adropina. Međutim, točna uloga adropina u patogenezi pretilosti još nije u potpunosti razjašnjena. Ostaje nejasno je li prekomjerna sinteza adropina samo odgađa dobitak tjelesne mase ili ga sprječava. Također još nije točno objašnjen mehanizam snižavanja koncentracije serumskog adropina dok se povećavaju količine viška tjelesne masti.

Laboratorijski parametri ispitivani u našem istraživanju općenito nisu bili povezani s razinama serumskog adropina, osobito u žena. Prethodne studije su pokazale kako visoke razine adropina mogu poboljšati metabolizam lipida te su opisane negativne veze između adropina i razine kolesterola, LDL-C i TG te pozitivne veze s HDL-C (304,338).

Studije koje su istraživale povezanost vrijednosti adropina i dislipidemije u bolesnika liječenih HD-om (339) utvrdile su kako nakon isključivanja određenih faktora smetnji ne postoji povezanost vrijednosti adropina s vrijednosti lipida. Slično tome, studija Hu i sur. kod bolesnika sa šećernom bolesti tipa 2 pokazala je kako ne postoji povezanost između lipida i vrijednosti adropina (340).

U našem uzorku nismo dokazali povezanost između vrijednosti lipida i adropina. Buduća istraživanja su potrebna kako bi se razjasnila uloga adropina u homeostazi lipida.

Parametri krvnog tlaka općenito nisu pokazali povezanost s vrijednostima adropina, osim za cDBP i pDBP u muških ispitanika, koji su se razlikovali između različitih podskupina

ispitanika te su potvrđeni kao negativni prediktori adropina. Prethodne studije pokazale su kako su koncentracije adropina niže kod bolesnika s arterijskom hipertenzijom (341).

Dokazano je kako adropin potiče proizvodnju NO, koji djeluje kao vazodilatator (342). Također je dokazano kako je adropin uključen u kontrolu funkcija endotelnih stanica (295) te može utjecati na krvni tlak štiteći funkciju endotela, a niske razine adropina povezane su s endotelnom disfunkcijom (343), što bi djelomično moglo objasniti povezanost.

U ispitanika ženskog spola, skeletna mišićna masa i PhA pokazali su se kao negativni prediktori za serumske razine adropina. PhA je mjera tjelesnog sastava koja odražava stabilnost stanica. Pokazalo se kako je PhA niži u pretilosti i metaboličkom sindromu. U prethodnom istraživanju, PhA je bio pozitivno povezan s postotkom tjelesne masti, opsegom nadlaktice i mišićnom masom (344). Prethodna istraživanja su pokazala općenito slabiju povezanost između ženskog spola i razine adropina u usporedbi s muškarcima, što se može djelomično objasniti utjecajem estrogena (345). Međutim, u našoj skupini ispitivane žene su sve bile postmenopauzalnom razdoblju te je tako isključen je utjecaj estrogena na serumske vrijednosti adropina.

Do sada je provedeno nekoliko istraživanja na bolesnicima s KBB-om koja su pokazala niže vrijednosti adropina u bolesnika liječenih dijalizom u usporedbi s kontrolama (304,339).

Studija temeljena na animalnom modelu KBB-a pokazala je kako adropin ima zaštitni učinak na upalu i progresiju oštećenja bubrega (346).

U drugoj studiji, snižene razine adropina povezane su s bubrežnom disfunkcijom kod bolesnika sa šećernom bolesti tipa 2 te se adropin predložio kao biomarker za rani dijagnostički znak dijabetičke nefropatije (347).

Najnovija studija potvrdila je kako su bolesnici sa šećernom bolesti tipa 2 i kroničnim zatajenjem srca uz niže vrijednosti serumskog adropina, skloniji razvoju KBB-a (348).

Također, nedavne studije predložile su mogući imunomodulatorni učinak adropina. Oboljeli od autoimune bolesti poput reumatoidnog artritisa imaju niže razine adropina (303,349).

Sukladno našim saznanjima u literaturi se ne nalazi istraživanja provedena u populaciji bolesnika s transplantiranim bubregom koje su usporedive s našim istraživanjem. Imunosupresivni lijekovi koje uzimaju bolesnici s transplantiranim bubregom potencijalno bi mogli ometati i narušiti zaštitne imunomodulatorne učinke adropina, ali točan mehanizam treba još razjasniti.

Glavna snaga ovog istraživanja je u tome što je ovo prvo istraživanje koje je analiziralo povezanost parodontoloških i nutritivnih parametara s IMT-om u specifičnoj populaciji

bolesnika s transplantiranim bubregom. Također smo i u podskupinama ispitanika s obzirom na spol analizirali i povezanost serumskih vrijednosti adropina s parametrima sastava tijela i IMT-a kao markerom subkliničke ateroskleroze. Nadalje, važno je napomenuti da je ova skupina bolesnika specifična zbog brojnih pridruženih bolesti poput šećerne bolesti, pretilosti, arterijske hipertenzije i KVB-a.

Rezultati ovog istraživanja pružit će nove uvide u moguću ulogu adropina u patofiziologiji KV rizika kod ove osjetljive imunokompromitirane populacije bolesnika. Nadalje, pokazat ćemo povezanost parodontološkog statusa s IMT-om, a time i nastankom i progresijom aterosklerotskih promjena.

Ograničenja ove sub analize učinjene s ispitanicima koji su imali određenu serumsku vrijednost adropina uključuju relativno malen broj bolesnika s TB-om i nedostatak zdrave kontrolne skupine. Dizajn presječne studije nije omogućio definiranje uzročno posljedičnih veza. Potrebne su prospektivne i randomizirane kontrolirane studije s većim uzorkom ispitanika kako bi se istražio odnos između parodontološke bolesti i IMT-a u ovoj populaciji bolesnika.

6. ZAKLJUČCI

1. Rezultati našeg istraživanja ukazuju da postoji pozitivna korelacija između IMT-a i dobi između svih sudionika našeg istraživanja. Naši rezultati pokazuju da su TB s $IMT \geq 0.9$ mm imali značajno manju masu masti (kg) i niže razine kolesterola.
2. U ovoj populaciji bolesnika dokazana je visoka prevalencija parodontitisa. Bolesnici s TB i $IMT \geq 0.9$ mm imali su manji broj zuba i veću vrijednost CAL-a. Ti parodontološki parametri su se dokazali kao najvažniji prediktori IMT-a u TB.
3. Bolesnici s TB i $IMT \geq 0.9$ mm imali su statistički više razine PWV, EDV i RI kao indirektni parametar arterijske krutosti.
4. Za istaknuti je značajnu pozitivnu korelaciju između trajanja dijalize prije transplantacije bubrega i IMT-a među svim sudionicima našeg istraživanja.
5. Studija je pokazala negativnu povezanost nutritivnog statusa i IMT-a u transplantiranih bolesnika koja je potvrđena nižom masom masnog tkiva u bolesnika s većom vrijednosti IMT-a.
6. Naša studija je potvrdila značajnu pozitivnu korelaciju između AGE i debljine IMT-a među svim ispitanicima našeg istraživanje. Rezultati ove studije sugeriraju moguće povezanosti između AGE te nutritivnog i parodontološkog statusa s IMT-om kao surogatnim pokazateljem ateroskleroze kod TB-a.
7. Naša studija je pokazala statistički značajne spolne razlike u razinama adropina u bolesnika s TB-om.
8. Rezultati našeg istraživanja su pokazali kako većina antropometrijskih i parametara sastava tijela, kao i neki laboratorijski i parametri krvnog tlaka su se razlikovali u podskupinama ispitanika kategoriziranim prema vrijednostima adropina. Muškarci su imali značajno više mišićne mase i tjelesne vode dok su žene imale značajno više masnog tkiva. Pojedini laboratorijski parametri (Hb, Ca) su se statistički značajno razlikovali u muškaraca i žena.
9. Našim istraživanjem dokazano je kako u muškaraca s TB-om postoji povezanost nižih vrijednosti adropina s većom količinom i postotkom masnog tkiva. U žena s TB-om su niže vrijednosti adropina povezane s većom masom mišića i ukupnom skeletnom mišićnom masom.
10. Laboratorijski parametri analizirani u našem istraživanju općenito nisu bili povezani s razinama seruma adropina, osobito kod žena.

7. SAŽETAK

UVOD: Cilj ovog istraživanja bio je procijeniti IMT kao surogatnog markera ateroskleroze i analizirati moguće čimbenike rizika za povećanje vrijednosti IMT-a kod bolesnika s transplantiranim bubregom te analizirati njegovu povezanost s nutritivnim i parodontološkim statusom. Ovo istraživanje je analiziralo povezanost adropina s parametrima sastava tijela u bolesnika s TB-om, posebno naglašavajući razlike između spolova.

MATERIJALI I METODE: U ovo je istraživanje uključeno 93 bolesnika s TB-om. Prikupljeni su podaci o kliničkim i laboratorijskim parametrima, sastavu tijela, antropometriji, mjerenjima krajnjih produkata glikacije, krvnom tlaku i krutosti arterija. Svi sudionici podvrgnuti su ultrazvučnom pregledu IMT-a i procjeni parodontološkog statusa. Razine adropina u serumu određene su s pomoću komercijalnog ELISA testnog kompleta.

REZULTATI: TB s vrijednosti $IMT \geq 0,9$ bili su značajno stariji, imali su nižu razinu ukupnog kolesterola, masnog tkiva i manji broj zuba. Također su imali značajno više vrijednosti PWV-a, RI-a i EDV-a. Potvrdili smo pozitivnu korelaciju između vrijednosti IMT-a i trajanja dijalize, dobi, parametara krutosti krvnih žila, AGE-a, RI-a i CAL-a. Regresijski model je pokazao da je IMT u TB-u povezan s većom krutošću krvnih žila, pothranjenosti i manjim brojem zuba. Bolesnici s TB i $IMT \geq 0.9$ mm imali su manji broj zuba i veću vrijednost CAL-a. Ti parodontološki parametri su se dokazali kao najvažniji prediktori IMT-a u TB. Analiza je obuhvatila podskupinu bolesnika od 59 TB-a (28 žena u postmenopauzi i 31 muškarca), koje su dodatno kategorizirane prema vrijednostima adropina u odnosu na prosječnu vrijednost svake skupine. Univarijatna regresijska analiza pokazala je negativnu povezanost razina adropina s većinom antropometrijskih i parametara sastava tijela u muških TB-a. Suprotno tome, razina adropina u serumu bila je negativno povezana samo s faznim kutem u ženskih TB-ova. Multivarijatna regresija analiza pokazala je da su u ženskoj skupini TB-a skeletna mišićna masa i fazni kut bili jedini negativni prediktori, dok su u muškaraca negativni prediktori bili ITM i udio tjelesne vode.

ZAKLJUČAK: Rezultati našeg istraživanja sugeriraju da su nutritivni i parodontološki status povezani s većom vrijednosti IMT-a kod TB-a. Nalazi sugeriraju da adropin može imati različit utjecaj na metaboličku homeostazu u TB-ova s obzirom na spol i može se smatrati negativnim prediktorom sastava tijela u ovoj skupini bolesnika. Glavna snaga ovog našeg istraživanja bolesnika s TB-om je u tome što je ovo prva studija analize povezanosti parodontoloških,

nutritivnih parametara i medijatora upale poput adropina sa zadebljanjem intima-medije kao zamjenskog markera subkliničke ateroskleroze i KV rizika.

Ključne riječi: debljina intima-medije, transplantacija bubrega, adropin, parodontološki status

8. SUMMARY

TITLE: ASSOCIATIONS OF NUTRITIONAL AND PERIODONTAL STATUS WITH THE INTIMA-MEDIA THICKNESS OF CAROTID ARTERIES IN KIDNEY TRANSPLANT RECIPIENTS

INTRODUCTION: This study aimed to evaluate intima-media thickness (IMT) as a surrogate marker for atherosclerosis and to analyze potential risk factors associated with increased IMT values in kidney transplant patients as well as to analyze its connection with nutritional and parodontal status. This study analyzed the relationship between adipon levels and body composition parameters in kidney transplant patients, with a particular focus on gender differences.

MATERIALS AND METHODS: This study included 93 kidney transplant patients. Clinical and laboratory parameters, body composition, anthropometrics, advanced glycation end products (AGEs), blood pressure, and arterial stiffness measurements were collected. All participants underwent ultrasound examination of IMT and periodontal assessment.

Adipon levels in serum determined with commercial ELISA test set.

RESULTS: Patients with IMT values ≥ 0.9 mm were significantly older, had lower levels of total cholesterol, less adipose tissue, and fewer teeth. They also showed significantly higher values for pulse wave velocity (PWV), resistive index (RI), and end-diastolic velocity (EDV). We confirmed a positive correlation between IMT values and dialysis duration, age, vascular stiffness parameters, AGE, RI, and clinical attachment loss (CAL). Regression modeling indicated that IMT in kidney transplant recipients was associated with higher vascular stiffness, malnutrition, and a lower number of teeth. Kidney transplant recipients with IMT ≥ 0.9 mm had less number of teeth i higher value of CAL. These parodontal paramete have proven to be the most important predictors of IMT in KTR. The analysis included a subset of 59 transplant patients (28 postmenopausal women and 31 men), further categorized based on adipon values relative to the average within each group. Univariate regression analysis revealed a negative association between adipon levels and most anthropometric and body composition parameters in male transplant patients. In contrast, serum adipon levels were negatively associated only with phase angle in female patients. Multivariate regression analysis showed that skeletal muscle mass and phase angle were the only negative predictors in the female group, while in men, body mass index (BMI) and body water percentage were negative predictors.

CONCLUSION: Our findings suggest that nutritional and periodontal status are associated with higher IMT values in kidney transplant patients. These findings suggest that adropin may have a sex-specific impact on metabolic homeostasis in kidney transplant patients and may be considered a negative predictor of body composition within this patient group.

The primary strength of this study on kidney transplant recipients lies in being the first to analyze the association between periodontal and nutritional parameters and inflammatory mediators like adropin with intima-media thickness as a marker of subclinical atherosclerosis and CV risk.

Keywords: intima-media thickness, kidney transplantation, adropin, parodontal status

9. LITERATURA

1. Gansevoort RT, Correa-Rotter R, Hemmelgarn BR, Jafar TH, Heerspink HJL, Mann JF, et al. Chronic kidney disease and cardiovascular risk: Epidemiology, mechanisms, and prevention. *The Lancet*. 2013;382(9889):339–52.
2. Voora S, Adey DB. Management of Kidney Transplant Recipients by General Nephrologists: Core Curriculum 2019. *American Journal of Kidney Diseases*. 2019;73(6):866–79.
3. Glicklich D, Vohra P. Cardiovascular risk assessment before and after kidney transplantation. *Cardiol Rev*. 2014;22(4):153–62.
4. Pita-Fernández S, Pértega-Díaz S, Valdés-Cañedo F, Seijo-Bestilleiro R, Seoane-Pillado T, Fernández-Rivera C, et al. Incidence of cardiovascular events after kidney transplantation and cardiovascular risk scores: Study protocol. *BMC Cardiovasc Disord*. 2011;11(1):1–6.
5. Kovesdy CP. Epidemiology of chronic kidney disease: an update 2022. *Kidney Int Suppl* (2011). 2022;12(1):7–11.
6. Chapter 1: Definition and classification of CKD. *Kidney Int Suppl* (2011). 2013;3(1):19–62.
7. Jameson JL, Kasper DL, Longo DL, Fauci AS, Hauser SL, Loscalzo J, Herausgeber. *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 20th edition. New York, N.Y.: McGraw-Hill Medical; 2018. 2113–2113 S.
8. Stenvinkel P, Carrero JJ, Axelsson J, Lindholm B, Heimbürger O, Massy Z. Emerging Biomarkers for Evaluating Cardiovascular Risk in the Chronic Kidney Disease Patient: How Do New Pieces Fit into the Uremic Puzzle? *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008;3(2):505.
9. Boveris A, Cadenas E, Stoppani AOM. Role of ubiquinone in the mitochondrial generation of hydrogen peroxide. *Biochemical Journal*. 1976;156(2):435.
10. Dröge W. Free radicals in the physiological control of cell function. *Physiol Rev*. 2002;82(1):47–95.
11. Handelman GJ, Walter MF, Adhikarla R, Gross J, Dallal GE, Levin NW, et al. Elevated plasma F2-isoprostanes in patients on long-term hemodialysis. *Kidney Int*. 2001;59(5):1960–6.
12. Forman HJ, Zhang H. Targeting oxidative stress in disease: promise and limitations of antioxidant therapy. *Nature Reviews Drug Discovery* 2021. 2021;20(9):689–709.
13. Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MTD, Mazur M, Telser J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int J Biochem Cell Biol*. 2007;39(1):44–84.

14. Forman HJ, Zhang H. Targeting oxidative stress in disease: promise and limitations of antioxidant therapy. *Nat Rev Drug Discov*. 2021;20(9):689–709.
15. Levey AS, Coresh J. Chronic kidney disease. *Lancet*. 2012;379(9811):165–80.
16. Tonelli M, Muntner P, Lloyd A, Manns BJ, James MT, Klarenbach S, et al. Using proteinuria and estimated glomerular filtration rate to classify risk in patients with chronic kidney disease: a cohort study. *Ann Intern Med*. 2011;154(1):12–21.
17. Wang X, Lewis J, Appel L, Cheek DA, Contreras G, Faulkner M, et al. Validation of creatinine-based estimates of GFR when evaluating risk factors in longitudinal studies of kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17(10):2900–9.
18. Kassebaum NJ, Bernabé E, Dahiya M, Bhandari B, Murray CJL, Marcenes W. Global Burden of Severe Periodontitis in 1990-2010: A Systematic Review and Meta-regression. *J Dent Res*. 2014;93(11):1045.
19. London G, Covic A, Goldsmith D, Wiecek A, Suleymanlar G, Ortiz A, et al. Arterial aging and arterial disease: interplay between central hemodynamics, cardiac work, and organ flow-implications for CKD and cardiovascular disease. *Kidney Int Suppl* (2011). 2011;1(1):10–2.
20. Kolonko A, Chudek J, Szotowska M, Kuczera P, Wiecek A. Cardiovascular Risk Factors and Markers of Atherosclerosis in Stable Kidney Transplant Recipients. *Transplant Proc*. 2016;48(5):1543–50.
21. Hruska KA, Mathew S, Lund R, Qiu P, Pratt R. Hyperphosphatemia of chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2008;74(2):148–57.
22. Craver L, Marco MP, Martínez I, Rue M, Borràs M, Martín ML, et al. Mineral metabolism parameters throughout chronic kidney disease stages 1-5--achievement of K/DOQI target ranges. *Nephrol Dial Transplant*. 2007;22(4):1171–6.
23. Beneficial Effect of Carotid Endarterectomy in Symptomatic Patients with High-Grade Carotid Stenosis. *New England Journal of Medicine*. 1991;325(7):445–53.
24. Steenbeke M, Speeckaert R, Desmedt S, Glorieux G, Delanghe JR, Speeckaert MM. The Role of Advanced Glycation End Products and Its Soluble Receptor in Kidney Diseases. *International Journal of Molecular Sciences* 2022, Vol 23, Page 3439. 2022;23(7):3439.
25. Bansal N, Katz R, Robinson-Cohen C, Odden MC, Dalrymple L, Shlipak MG, et al. Absolute Rates of Heart Failure, Coronary Heart Disease, and Stroke in Chronic Kidney Disease: An Analysis of 3 Community-Based Cohort Studies. *JAMA Cardiol*. 2017;2(3):314–8.

26. Stevens PE, Levin A. Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline. *Ann Intern Med.* 2013;158(11):825–30.
27. Ku E, Lee BJ, Wei J, Weir MR. Hypertension in CKD: Core Curriculum 2019. *American Journal of Kidney Diseases.* 2019;74(1):120–31.
28. Clement DL, De Buyzere ML, De Bacquer DA, de Leeuw PW, Duprez DA, Fagard RH, et al. Prognostic Value of Ambulatory Blood-Pressure Recordings in Patients with Treated Hypertension. *New England Journal of Medicine.* 2003;348(24):2407–15.
29. Horowitz B, Miskulin D, Zager P. Epidemiology of hypertension in CKD. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2015;22(2):88–95.
30. Tanner RM, Calhoun DA, Bell EK, Bowling CB, Gutiérrez OM, Irvin MR, et al. Prevalence of apparent treatment-resistant hypertension among individuals with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013;8(9):1583–90.
31. Carey RM, Calhoun DA, Bakris GL, Brook RD, Daugherty SL, Dennison-Himmelfarb CR, et al. Resistant Hypertension: Detection, Evaluation, and Management: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Hypertension.* 2018;72(5):E53–90.
32. Stevens PE, Ahmed SB, Carrero JJ, Foster B, Francis A, Hall RK, et al. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int.* 2024;105(4S):S117–314.
33. Converse RL, Jacobsen TN, Toto RD, Jost CMT, Cosentino F, Fouad-Tarazi F, et al. Sympathetic overactivity in patients with chronic renal failure. *N Engl J Med.* 1992;327(27):1912–8.
34. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu C yuan. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med.* 2004;351(13):1296–305.
35. Wanner C, Amann K, Shoji T. The heart and vascular system in dialysis. *Lancet.* 2016;388(10041):276–84.
36. Stenvinkel P, Carrero JJ, Axelsson J, Lindholm B, Heimbürger O, Massy Z. Emerging Biomarkers for Evaluating Cardiovascular Risk in the Chronic Kidney Disease Patient: How Do New Pieces Fit into the Uremic Puzzle? *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008;3(2):505.
37. Sanz M, Marco del Castillo A, Jepsen S, Gonzalez-Juanatey JR, D’Aiuto F, Bouchard P, et al. Periodontitis and cardiovascular diseases: Consensus report. *J Clin Periodontol.* 2020;47(3):268–88.

38. Goldberg T, Cai W, Peppas M, Dardaine V, Baliga BS, Uribarri J, et al. Advanced glycoxidation end products in commonly consumed foods. *J Am Diet Assoc.* 2004;104(8):1287–91.
39. Mallipattu SK, He JC, Uribarri J. Role of advanced glycation endproducts and potential therapeutic interventions in dialysis patients. *Semin Dial.* 2012;25(5):529–38.
40. DS R, D C, TC W, M L. Advanced glycation end products: a Nephrologist's perspective. *Am J Kidney Dis.* 2000;35(3):365–80.
41. Lutgers HL, Graaff R, Links TP, Ubink-Veltmaat LJ, Bilo HJ, Gans RO, et al. Skin autofluorescence as a noninvasive marker of vascular damage in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2006;29(12):2654–9.
42. Münch G, Keis R, Weßels A, Riederer P, Bahner U, Heidland A, et al. Determination of advanced glycation end products in serum by fluorescence spectroscopy and competitive ELISA. *Eur J Clin Chem Clin Biochem.* 1997;35(9):669–78.
43. Odetti P, Traverso N, Cosso L, Noberasco G, Pronzato MA, Marinari UM. Good glycaemic control reduces oxidation and glycation end-products in collagen of diabetic rats. *Diabetologia.* 1996;39(12):1440–7.
44. Cooper ME. Importance of advanced glycation end products in diabetes-associated cardiovascular and renal disease. *Am J Hypertens.* 2004;17(12 Pt 2):S31–8.
45. Goh SY, Cooper ME. Clinical review: The role of advanced glycation end products in progression and complications of diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(4):1143–52.
46. Semba RD, Najjar SS, Sun K, Lakatta EG, Ferrucci L. Serum carboxymethyl-lysine, an advanced glycation end product, is associated with increased aortic pulse wave velocity in adults. *Am J Hypertens.* 2009;22(1):74–9.
47. Nunes-dos-Santos DL, Gomes S V., Rodrigues VP, Pereira ALA. Periodontal status and clinical outcomes in kidney transplant recipients: A systematic review. *Oral Dis.* 2020;26(1):22–34.
48. Colombo G, Reggiani F, Astori E, Altomare A, Finazzi S, Garavaglia ML, et al. Advanced oxidation protein products in nondiabetic end stage renal disease patients on maintenance haemodialysis. *Free Radic Res.* 2019;53(11–12):1114–24.
49. Sotomayor CG, Gomes-Neto AW, van Londen M, Gans ROB, Nolte IM, Berger SP, et al. Circulating Advanced Glycation Endproducts and Long-Term Risk of Cardiovascular Mortality in Kidney Transplant Recipients. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2019;14(10):1512–20.

50. Vahed SZ, Mostafavi S, Khatibi SMH, Shoja MM, Ardalan M. Vascular Calcification: An Important Understanding in Nephrology. *Vasc Health Risk Manag.* 2020;16:167–80.
51. McNulty M, Mahmud A, Feely J. Advanced glycation end-products and arterial stiffness in hypertension. *Am J Hypertens.* 2007;20(3):242–7.
52. Ueno H, Koyama H, Tanaka S, Fukumoto S, Shinohara K, Shoji T, et al. Skin autofluorescence, a marker for advanced glycation end product accumulation, is associated with arterial stiffness in patients with end-stage renal disease. *Metabolism.* 2008;57(10):1452–7.
53. Meerwaldt R, Hartog JW, Graaff R, Huisman RJ, Links TP, Den Hollander NC, et al. Skin autofluorescence, a measure of cumulative metabolic stress and advanced glycation end products, predicts mortality in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16(12):3687–93.
54. Nishizawa Y, Koyama H, Inaba M. AGEs and cardiovascular diseases in patients with end-stage renal diseases. *J Ren Nutr.* 2012;22(1):128–33.
55. Wagner Z, Molnár M, Molnár GA, Tamaskó M, Laczy B, Wagner L, et al. Serum carboxymethyllysine predicts mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2006;47(2):294–300.
56. Perrone A, Giovino A, Benny J, Martinelli F. Advanced Glycation End Products (AGEs): Biochemistry, Signaling, Analytical Methods, and Epigenetic Effects. *Oxid Med Cell Longev.* 2020;2020.
57. Sharma C, Kaur A, Thind SS, Singh B, Raina S. Advanced glycation End-products (AGEs): an emerging concern for processed food industries. *J Food Sci Technol.* 2015;52(12):7561–76.
58. Gill V, Kumar V, Singh K, Kumar A, Kim JJ. Advanced Glycation End Products (AGEs) May Be a Striking Link Between Modern Diet and Health. *Biomolecules.* 2019;9(12).
59. Wierusz-Wysocka B, Araszkiwicz A, Schläffke J. Advanced glycation end products. A new biomarker of diabetes and late complications of disease? *Clinical Diabetology.* 2013;2(3):96–103.
60. Wang JC, Bennett M. Aging and atherosclerosis: mechanisms, functional consequences, and potential therapeutics for cellular senescence. *Circ Res.* 2012;111(2):245–59.
61. Uribarri J, del Castillo MD, de la Maza MP, Filip R, Gugliucci A, Luevano-Contreras C, et al. Dietary advanced glycation end products and their role in health and disease. *Adv Nutr.* 2015;6(4):461–73.

62. Warwas M, Piwowar A, Pol GK Farm, 2010 undefined. Zaawansowane produkty glikacji (AGE) w organizmie – powstawanie, losy, interakcja z receptorami i jej następstwa. *Farm Pol*, 2010.
63. Yamagishi S ichi. Role of advanced glycation end products (AGEs) and receptor for AGEs (RAGE) in vascular damage in diabetes. *Exp Gerontol*. 2011;46(4):217–24.
64. Kuzan A, Chwiłkowska A, Kobielarz M, Pezowicz C, Gamian A. Glikacja białek macierzy zewnątrzkomórkowej i jej znaczenie w miażdżycy. *Postepy Hig Med Dosw*. 2012;66.
65. Yuan T, Yang T, Chen H, Fu D, Hu Y, Wang J, et al. New insights into oxidative stress and inflammation during diabetes mellitus-accelerated atherosclerosis. *Redox Biol*. 2019;20:247–60.
66. Meerwaldt R, van der Vaart MG, van Dam GM, Tio RA, Hillebrands JL, Smit AJ, et al. Clinical relevance of advanced glycation endproducts for vascular surgery. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2008;36(2):125–31.
67. Cepas V, Collino M, Mayo JC, Sainz RM. Redox Signaling and Advanced Glycation Endproducts (AGEs) in Diet-Related Diseases. *Antioxidants (Basel)*. 2020;9(2).
68. Li Y, Zhou Q, Pei C, Liu B, Li M, Fang L, et al. Hyperglycemia and Advanced Glycation End Products Regulate miR-126 Expression in Endothelial Progenitor Cells. *J Vasc Res*. 2016;53(1–2):94–104.
69. Son M, Kang WC, Oh S, Bayarsaikhan D, Ahn H, Lee J, et al. Advanced glycation end-product (AGE)-albumin from activated macrophage is critical in human mesenchymal stem cells survival and post-ischemic reperfusion injury. *Sci Rep*. 2017;7(1).
70. Henning RJ. Type-2 diabetes mellitus and cardiovascular disease. *Future Cardiol*. 2018;14(6):491–509.
71. Timercan T, Şveç I, Pantea V, Ambros A, Lîsfi L. Advanced glycation end products in isoproterenol-induced acute myocardial infarction. *Med Pharm Rep*. 2019;92(3):235–8.
72. Hegab Z, Gibbons S, Neyses L, Mamas MA. Role of advanced glycation end products in cardiovascular disease. *World J Cardiol*. 2012;4(4):90.
73. Araszkiwicz A, Naskret D, Zozulinska-Ziolkiewicz D, Pilacinski S, Uruska A, Grzelka A, et al. Skin autofluorescence is associated with carotid intima-media thickness, diabetic microangiopathy, and long-lasting metabolic control in type 1 diabetic patients. Results from Poznan Prospective Study. *Microvasc Res*. 2015;98:62–7.

74. Kilhovd BK, Berg TJ, Birkeland KI, Thorsby P, Hanssen KF. Serum levels of advanced glycation end products are increased in patients with type 2 diabetes and coronary heart disease. *Diabetes Care*. 1999;22(9):1543–8.
75. Saito M, Kida Y, Kato S, Marumo K. Diabetes, collagen, and bone quality. *Curr Osteoporos Rep*. 2014;12(2):181–8.
76. Chen JH, Lin X, Bu C, Zhang X. Role of advanced glycation end products in mobility and considerations in possible dietary and nutritional intervention strategies. *Nutr Metab (Lond)*. 2018;15(1):72.
77. Stingham AEM, Massy ZA, Vlassara H, Striker GE, Boullier A. Uremic Toxicity of Advanced Glycation End Products in CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2016;27(2):354–70.
78. Calviño J, Cigarran S, Gonzalez-Tabares L, Menendez N, Latorre J, Cillero S, et al. Advanced glycation end products (AGEs) estimated by skin autofluorescence are related with cardiovascular risk in renal transplant. *PLoS One*. 2018;13(8).
79. Baskal S, Post A, Kremer D, Bollenbach A, Bakker SJL, Tsikas D. Urinary excretion of amino acids and their advanced glycation end-products (AGEs) in adult kidney transplant recipients with emphasis on lysine: furosine excretion is associated with cardiovascular and all-cause mortality. *Amino Acids*. 2021;53(11):1679–93.
80. Kabłak-Ziembicka A, Przewłocki T. Clinical Significance of Carotid Intima-Media Complex and Carotid Plaque Assessment by Ultrasound for the Prediction of Adverse Cardiovascular Events in Primary and Secondary Care Patients. *J Clin Med*. 2021;10(20).
81. Nezami N, Ghabili K, Shokouhi-Gogani B, Mirchi M, Ghojazadeh M, Safa J, et al. The Relationship between Carotid and Femoral Artery Intima-Media Thickness and Histopathologic Grade of Atherosclerosis in Patients with Chronic Kidney Disease. *Nephron*. 2018;139(2):159–69.
82. Nafar M, Khatami F, Kardavani B, Farjad R, Pour-Reza-Gholi F, Firoozan A. Atherosclerosis After Kidney Transplantation: Changes of Intima-Media Thickness of Carotids During Early Posttransplant Period. *Urol J*. 2007;4(2):105–10.
83. Yilmaz MI, Sonmez A, Saglam M, Cayci T, Kilic S, Unal HU, et al. A longitudinal study of inflammation, CKD-mineral bone disorder, and carotid atherosclerosis after renal transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015;10(3):471–9.
84. Recio-Mayoral A, Banerjee D, Streater C, Kaski JC. Endothelial dysfunction, inflammation and atherosclerosis in chronic kidney disease--a cross-sectional study of

- predialysis, dialysis and kidney-transplantation patients. *Atherosclerosis*. 2011;216(2):446–51.
85. Stein JH, Korcarz CE, Hurst RT, Lonn E, Kendall CB, Mohler ER, et al. Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: a consensus statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. Endorsed by the Society for Vascular Medicine. *J Am Soc Echocardiogr*. 2008;21(2):93–111.
 86. Pignoli P, Tremoli E, Poli A, Oreste P, Paoletti R. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation*. 1986;74(6):1399–406.
 87. Haroun MK, Jaar BG, Hoffman SC, Comstock GW, Klag MJ, Coresh J. Risk factors for chronic kidney disease: a prospective study of 23,534 men and women in Washington County, Maryland. *J Am Soc Nephrol*. 2003;14(11):2934–41.
 88. Stein JH, Douglas PS, Srinivasan SR, Bond MG, Tang R, Li S, et al. Distribution and cross-sectional age-related increases of carotid artery intima-media thickness in young adults: the Bogalusa Heart Study. *Stroke*. 2004;35(12):2782–7.
 89. Bots ML, Evans GW, Riley WA, Grobbee DE. Carotid intima-media thickness measurements in intervention studies: design options, progression rates, and sample size considerations: a point of view. *Stroke*. 2003;34(12):2985–94.
 90. Kablak-Ziembicka A, Przewlocki T, Tracz W, Pieniazek P, Musialek P, Sokolowski A. Gender differences in carotid intima-media thickness in patients with suspected coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 2005;96(9):1217–22.
 91. O'Rourke MF, Hashimoto J. Mechanical factors in arterial aging: a clinical perspective. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50(1):1–13.
 92. Tan KT, van Beek EJR, Brown PWG, Van Delden OM, Tijssen J, Ramsay LE. Magnetic resonance angiography for the diagnosis of renal artery stenosis: A meta-analysis. *Clin Radiol*. 2002;57(7):617–24.
 93. Rountas C, Vlychou M, Vassiou K, Liakopoulos V, Kapsalaki E, Koukoulis G, et al. Imaging modalities for renal artery stenosis in suspected renovascular hypertension: prospective intraindividual comparison of color Doppler US, CT angiography, GD-enhanced MR angiography, and digital subtraction angiography. *Ren Fail*. 2007;29(3):295–302.

94. Broome DR, Girguis MS, Baron PW, Cottrell AC, Kjellin I, Kirk GA. Gadodiamide-associated nephrogenic systemic fibrosis: why radiologists should be concerned. *AJR Am J Roentgenol.* 2007;188(2):586–92.
95. Wei T, Liu J, Zhang D, Wang X, Li G, Ma R, et al. The Relationship Between Nutrition and Atherosclerosis. *Front Bioeng Biotechnol.* 2021;9.
96. Goldfarb Cyrino L, Galpern J, Moore L, Borgi L, Riella L V. A Narrative Review of Dietary Approaches for Kidney Transplant Patients. *Kidney Int Rep.* 2021;6(7):1764–74.
97. Hwang JH, Ryu J, An JN, Kim CT, Kim H, Yang J, et al. Pretransplant malnutrition, inflammation, and atherosclerosis affect cardiovascular outcomes after kidney transplantation. *BMC Nephrol.* 2015;16(1).
98. Hanna RM, Ghobry L, Wassef O, Rhee CM, Kalantar-Zadeh K. A Practical Approach to Nutrition, Protein-Energy Wasting, Sarcopenia, and Cachexia in Patients with Chronic Kidney Disease. *Blood Purif.* 2020;49(1–2):202–11.
99. Sabbatini M, Ferreri L, Pisani A, Capuano I, Morgillo M, Memoli A, et al. Nutritional management in renal transplant recipients: A transplant team opportunity to improve graft survival. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2019;29(4):319–24.
100. Sgambat K, Amatya K, Moudgil A. Nutritional challenges across the spectrum of chronic kidney disease. *Asian Journal of Pediatric Nephrology.* 2019;
101. Fouque D, Kalantar-Zadeh K, Kopple J, Cano N, Chauveau P, Cuppari L, et al. A proposed nomenclature and diagnostic criteria for protein-energy wasting in acute and chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2008;73(4):391–8.
102. Ikizler TA, Burrowes JD, Byham-Gray LD, Campbell KL, Carrero JJ, Chan W, et al. KDOQI Clinical Practice Guideline for Nutrition in CKD: 2020 Update. *Am J Kidney Dis.* 2020;76(3 Suppl 1):S1–107.
103. Leinig CE, Moraes T, Ribeiro S, Riella MC, Olandoski M, Martins C, et al. Predictive value of malnutrition markers for mortality in peritoneal dialysis patients. *J Ren Nutr.* 2011;21(2):176–83.
104. Carrero JJ, Thomas F, Nagy K, Arogundade F, Avesani CM, Chan M, et al. Global Prevalence of Protein-Energy Wasting in Kidney Disease: A Meta-analysis of Contemporary Observational Studies From the International Society of Renal Nutrition and Metabolism. *J Ren Nutr.* 2018;28(6):380–92.
105. Treviño Becerra A. *Nutrición Clínica en Insuficiencia Renal Crónica y Trasplante Renal. Visión Internacional.* 3a ED. Prado; 2014.

106. den Hoedt CH, Bots ML, Grooteman MPC, van der Weerd NC, Penne EL, Mazairac AHA, et al. Clinical predictors of decline in nutritional parameters over time in ESRD. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2014;9(2):318–25.
107. Gupta J, Mitra N, Kanetsky PA, Devaney J, Wing MR, Reilly M, et al. Association between albuminuria, kidney function, and inflammatory biomarker profile in CKD in CRIC. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012;7(12):1938–46.
108. Barker LA, Gout BS, Crowe TC. Hospital malnutrition: prevalence, identification and impact on patients and the healthcare system. *Int J Environ Res Public Health*. 2011;8(2):514–27.
109. Hood DA, Memme JM, Oliveira AN, Triolo M. Maintenance of Skeletal Muscle Mitochondria in Health, Exercise, and Aging. *Annu Rev Physiol*. 2019;81:19–41.
110. Evans WJ. Skeletal muscle loss: cachexia, sarcopenia, and inactivity. *Am J Clin Nutr*. 2010;91(4).
111. Cuthbertson D, Smith K, Babraj J, Leese G, Waddell T, Atherton P, et al. Anabolic signaling deficits underlie amino acid resistance of wasting, aging muscle. *FASEB J*. 2005;19(3):1–22.
112. Kim IY, Park S, Jang J, Wolfe RR. Understanding Muscle Protein Dynamics: Technical Considerations for Advancing Sarcopenia Research. *Ann Geriatr Med Res*. 2020;24(3):157–65.
113. Batsis JA, Villareal DT. Sarcopenic obesity in older adults: aetiology, epidemiology and treatment strategies. *Nat Rev Endocrinol*. 2018;14(9):513–37.
114. Chen KC, Jeng Y, Wu WT, Wang TG, Han DS, Özçakar L, et al. Sarcopenic Dysphagia: A Narrative Review from Diagnosis to Intervention. *Nutrients*. 2021;13(11).
115. Dai LL, Li WL, Zheng DF, Wang WH, Xie HF, Ma JW. Prevalence and Management Recommendations for Disease-Related Malnutrition in Chronic Kidney Disease Patients with and without Diabetes. *Int J Endocrinol*. 2022;2022.
116. Silva MIB, Picard K, Klein MRST. Sarcopenia and sarcopenic obesity in chronic kidney disease: update on prevalence, outcomes, risk factors and nutrition treatment. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2022;25(6):371–7.
117. Cederholm T, Barazzoni R, Austin P, Ballmer P, Biolo G, Bischoff SC, et al. ESPEN guidelines on definitions and terminology of clinical nutrition. *Clin Nutr*. 2017;36(1):49–64.

118. Kovesdy CP, Kopple JD, Kalantar-Zadeh K. Management of protein-energy wasting in non-dialysis-dependent chronic kidney disease: reconciling low protein intake with nutritional therapy. *Am J Clin Nutr.* 2013;97(6):1163–77.
119. Cano NJM, Aparicio M, Brunori G, Carrero JJ, Cianciaruso B, Fiaccadori E, et al. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: adult renal failure. *Clin Nutr.* 2009;28(4):401–14.
120. Lee KH, Cho JH, Kwon O, Kim SU, Kim RH, Cho YW, et al. Low prealbumin levels are independently associated with higher mortality in patients on peritoneal dialysis. *Kidney Res Clin Pract.* 2016;35(3):169–75.
121. Rocco M, Daugirdas JT, Depner TA, Inrig J, Mehrotra R, Rocco M V., et al. KDOQI Clinical Practice Guideline for Hemodialysis Adequacy: 2015 Update. *American Journal of Kidney Diseases.* 2015;66(5):884–930.
122. Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, Ojo AO, Ettenger RE, Agodoa LYC, et al. Comparison of Mortality in All Patients on Dialysis, Patients on Dialysis Awaiting Transplantation, and Recipients of a First Cadaveric Transplant. *New England Journal of Medicine.* 1999;341(23):1725–30.
123. Bašić-Jukić N. Osnovni principi hemodijalize. In: *Hemodijaliza*. 1st ed. Zagreb: Medicinska naklada; 2018. S. 36–44.
124. Nissenson A, Fine R, Mehrotra R, Zaritsky J. *Handbook of dialysis therapy*. 2022.
125. Devčić IM, ... IBMF, 2010 undefined. Online hemodijafiltracija–novi standard u liječenju hemodijalizom? *Medicina Fluminensis*, 2010.
126. Bašić-Jukić N. Modaliteti izvantjelesne dijalize. In: *Hemodijaliza*. 1st Aufl. Zagreb: Medicinska naklada; 2018. S. 45–60.
127. Haag-Weber M. Treatment options to intensify hemodialysis. *Kidney Blood Press Res.* 2003;26(2):90–5.
128. Raimann JG. *Handbook of Dialysis Fifth Edition* by John T.Daugirdas, Peter G.Blake and Todd S.Ing. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins, 2014, 900 pp. (ISBN-13: 978-1451144291). *Hemodialysis International.* 2015;19(4):609–10.
129. Jurić I. Akutne Komplikacije Hemodijalize. In: Bašić-Jukić N, Herausgeber. *Hemodijaliza*. 1st Aufl. Zagreb: Medicinska naklada; 2018.
130. Moist LM, Port FK, Orzol SM, Young EW, Ostbye T, Wolfe RA, et al. Predictors of loss of residual renal function among new dialysis patients. *J Am Soc Nephrol.* 2000;11(3):556–64.

131. Sinnakirouchenan R, Holley JL. Peritoneal dialysis versus hemodialysis: risks, benefits, and access issues. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2011;18(6):428–32.
132. François K, Bargman JM. Evaluating the benefits of home-based peritoneal dialysis. *Int J Nephrol Renovasc Dis.* 2014;7:447–55.
133. Brown EA, Blake PG, Boudville N, Davies S, de Arteaga J, Dong J, et al. International Society for Peritoneal Dialysis practice recommendations: Prescribing high-quality goal-directed peritoneal dialysis. *Perit Dial Int.* 2020;40(3):244–53.
134. Szeto CC, Li PKT, Johnson DW, Bernardini J, Dong J, Figueiredo AE, et al. ISPD Catheter-Related Infection Recommendations: 2017 Update. *Perit Dial Int.* 2017;37(2):141–54.
135. Georgianos PI, Pikilidou MI, Liakopoulos V, Balaskas E V., Zebekakis PE. Arterial stiffness in end-stage renal disease-pathogenesis, clinical epidemiology, and therapeutic potentials. *Hypertens Res.* 2018;41(5):309–19.
136. Korogiannou M, Xagas E, Marinaki S, Sarafidis P, Boletis JN. Arterial Stiffness in Patients With Renal Transplantation; Associations With Co-morbid Conditions, Evolution, and Prognostic Importance for Cardiovascular and Renal Outcomes. *Front Cardiovasc Med.* 2019;6.
137. Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, Ojo AO, Ettenger RE, Agodoa LYC, et al. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *N Engl J Med.* 1999;341(23):1725–30.
138. Fishman JA. Infection in solid-organ transplant recipients. *N Engl J Med.* 2007;357(25):2601–14.
139. Selin LK, Cornberg M, Brehm MA, Kim SK, Calcagno C, Ghersi D, et al. CD8 memory T cells: cross-reactivity and heterologous immunity. *Semin Immunol.* 2004;16(5):335–47.
140. Kobayashi K, Censullo ML, Rossman LL, Kyriakides PN, Kahan BD, Cohen AM. Interventional radiologic management of renal transplant dysfunction: indications, limitations, and technical considerations. *Radiographics.* 2007;27(4):1109–30.
141. Van Delden C, Stampf S, Hirsch HH, Manuel O, Meylan P, Cusini A, et al. Burden and Timeline of Infectious Diseases in the First Year After Solid Organ Transplantation in the Swiss Transplant Cohort Study. *Clin Infect Dis.* 2020;71(7):E159–69.
142. Fishman JA. Infection in Organ Transplantation. *Am J Transplant.* 2017;17(4):856–79.

143. Dharnidharka VR, Agodoa LY, Abbott KC. Risk factors for hospitalization for bacterial or viral infection in renal transplant recipients--an analysis of USRDS data. *Am J Transplant.* 2007;7(3):653–61.
144. Snyder JJ, Israni AK, Peng Y, Zhang L, Simon TA, Kasiske BL. Rates of first infection following kidney transplant in the United States. *Kidney Int.* 2009;75(3):317–26.
145. Dorschner P, McElroy LM, Ison MG. Nosocomial infections within the first month of solid organ transplantation. *Transpl Infect Dis.* 2014;16(2):171–87.
146. Kaul DR, Vece G, Blumberg E, La Hoz RM, Ison MG, Green M, et al. Ten years of donor-derived disease: A report of the disease transmission advisory committee. *Am J Transplant.* 2021;21(2):689–702.
147. Wolfe CR, Ison MG. Donor-derived infections: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant.* 2019;33(9).
148. Ison MG, Nalesnik MA. An update on donor-derived disease transmission in organ transplantation. *Am J Transplant.* 2011;11(6):1123–30.
149. Ison MG, Hager J, Blumberg E, Burdick J, Carney K, Cutler J, et al. Donor-derived disease transmission events in the United States: data reviewed by the OPTN/UNOS Disease Transmission Advisory Committee. *Am J Transplant.* 2009;9(8):1929–35.
150. Fishman JA, Gans H. Pneumocystis jiroveci in solid organ transplantation: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant.* 2019;33(9).
151. Avery RK, Michaels MG. Strategies for safe living following solid organ transplantation- Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant.* 2019;33(9).
152. Buchan CA, Kotton CN. Travel medicine, transplant tourism, and the solid organ transplant recipient-Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant.* 2019;33(9).
153. Danziger-Isakov L, Kumar D. Vaccination of solid organ transplant candidates and recipients: Guidelines from the American society of transplantation infectious diseases community of practice. *Clin Transplant.* 2019;33(9).
154. Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, Davies EG, Avery R, Tomblyn M, et al. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. *Clinical Infectious Diseases.* 2014;58(3):309–18.

155. Hart A, Weir MR, Kasiske BL. Cardiovascular risk assessment in kidney transplantation. *Kidney Int.* 2015;87(3):527–34.
156. Awan AA, Niu J, Pan JS, Erickson KF, Mandayam S, Winkelmayr WC, et al. Trends in the Causes of Death among Kidney Transplant Recipients in the United States (1996-2014). *Am J Nephrol.* 2018;48(6):472–81.
157. Wyld MLR, De La Mata NL, Masson P, O’Lone E, Kelly PJ, Webster AC. Cardiac Mortality in Kidney Transplant Patients: A Population-based Cohort Study 1988-2013 in Australia and New Zealand. *Transplantation.* 2021;
158. Stoumpos S, Jardine AG, Mark PB. Cardiovascular morbidity and mortality after kidney transplantation. *Transplant International.* 2015.
159. Jeon HJ, Bae HJ, Ham YR, Choi DE, Na KR, Ahn MS, et al. Outcomes of end-stage renal disease patients on the waiting list for deceased donor kidney transplantation: A single-center study. *Kidney Res Clin Pract.* 2019;
160. Rangaswami J, Mathew RO, Parasuraman R, Tantisattamo E, Lubetzky M, Rao S, et al. Cardiovascular disease in the kidney transplant recipient: Epidemiology, diagnosis and management strategies. *Nephrology Dialysis Transplantation.* 2019;
161. Jenssen T, Hartmann A. Post-transplant diabetes mellitus in patients with solid organ transplants. *Nature Reviews Endocrinology.* 2019.
162. Rodríguez-Rodríguez AE, Porrini E, Hornum M, Donate-Correa J, Morales-Febles R, Khemlani Ramchand S, et al. Post-Transplant Diabetes Mellitus and Prediabetes in Renal Transplant Recipients: An Update. *Nephron.* 2021.
163. Shivaswamy V, Boerner B, Larsen J. Post-transplant diabetes mellitus: Causes, Treatment, and Impact on Outcomes. *Endocrine Reviews.* 2016.
164. Beaupere C, Liboz A, Fève B, Blondeau B, Guillemain G. Molecular mechanisms of glucocorticoid-induced insulin resistance. *International Journal of Molecular Sciences.* 2021.
165. Li JX, Cummins CL. Fresh insights into glucocorticoid-induced diabetes mellitus and new therapeutic directions. *Nature Reviews Endocrinology.* 2022.
166. Øzbay LA, Smidt K, Mortensen DM, Carstens J, Jørgensen KA, Rungby J. Cyclosporin and tacrolimus impair insulin secretion and transcriptional regulation in INS-1E beta-cells. *Br J Pharmacol.* 2011;
167. Chakkera HA, Kudva Y, Kaplan B. Calcineurin Inhibitors: Pharmacologic Mechanisms Impacting Both Insulin Resistance and Insulin Secretion Leading to Glucose Dysregulation and Diabetes Mellitus. *Clinical Pharmacology and Therapeutics.* 2017.

168. Torres A, Hernández D, Moreso F, Serón D, Burgos MD, Pallardó LM, et al. Randomized Controlled Trial Assessing the Impact of Tacrolimus Versus Cyclosporine on the Incidence of Posttransplant Diabetes Mellitus. *Kidney Int Rep.* 2018;
169. Triñanes J, Rodríguez-Rodríguez AE, Brito-Casillas Y, Wagner A, De Vries APJ, Cuesto G, et al. Deciphering Tacrolimus-Induced Toxicity in Pancreatic β Cells. *American Journal of Transplantation.* 2017;
170. Li Z, Sun F, Zhang Y, Chen H, He N, Chen H, et al. Tacrolimus induces insulin resistance and increases the glucose absorption in the jejunum: A potential mechanism of the diabetogenic effects. *PLoS One.* 2015;
171. Blagosklonny M V. Fasting and rapamycin: diabetes versus benevolent glucose intolerance. *Cell Death and Disease.* 2019.
172. Feng J, Wang H, Jing Z, Wang Y, Cheng Y, Wang W, et al. Role of Magnesium in Type 2 Diabetes Mellitus. *Biological Trace Element Research.* 2020.
173. Kjeldsen SE. Hypertension and cardiovascular risk: General aspects. *Pharmacological Research.* 2018.
174. Tantisattamo E, Molnar MZ, Ho BT, Reddy UG, Dafoe DC, Ichii H, et al. Approach and Management of Hypertension After Kidney Transplantation. *Frontiers in Medicine.* 2020.
175. Carpenter MA, John A, Weir MR, Smith SR, Hunsicker L, Kasiske BL, et al. BP, cardiovascular disease, and death in the folic acid for vascular outcome reduction in transplantation trial. *Journal of the American Society of Nephrology.* 2014;
176. Hošková L, Málek I, Kopkan L, Kautzner J. Pathophysiological mechanisms of calcineurin inhibitor-induced nephrotoxicity and arterial hypertension. *Physiological Research.* 2017.
177. Klein IH, Abrahams AC, Van Ede T, Oey PL, Ligtenberg G, Blankestijn PJ. Differential effects of acute and sustained cyclosporine and tacrolimus on sympathetic nerve activity. *J Hypertens.* 2010;
178. Mebrahtu TF, Morgan AW, West RM, Stewart PM, Pujades-Rodriguez M. Oral glucocorticoids and incidence of hypertension in people with chronic inflammatory diseases: A population-based cohort study. *CMAJ.* 2020;
179. Knight SR, Morris PJ. Steroid avoidance or withdrawal after renal transplantation increases the risk of acute rejection but decreases cardiovascular risk. A Meta-analysis. *Transplantation.* 2010;

180. Fervenza FC, Lafayette RA, Alfrey EJ, Petersen J. Renal artery stenosis in kidney transplants. *American Journal of Kidney Diseases*. 1998;
181. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2018;
182. Cheung AK, Chang TI, Cushman WC, Furth SL, Hou FF, Ix JH, et al. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int*. 2021;
183. Devine PA, Courtney AE, Maxwell AP. Cardiovascular risk in renal transplant recipients. *Journal of Nephrology*. 2019.
184. Agarwal A, Prasad GVR. Post-transplant dyslipidemia: Mechanisms, diagnosis and management. *World J Transplant*. 2016;
185. Kobashigawa JA, Kasiske BL. Hyperlipidemia in solid organ transplantation. *Transplantation*. 1997.
186. Thölking G, Schulte C, Jehn U, Schütte-Nütgen K, Pavenstädt H, Suwelack B, et al. The tacrolimus metabolism rate and dyslipidemia after kidney transplantation. *J Clin Med*. 2021;
187. Kockx M, Glaros E, Leung B, Ng TW, Berbée JFP, Deswaerte V, et al. Low-Density Lipoprotein Receptor-Dependent and Low-Density Lipoprotein Receptor-Independent Mechanisms of Cyclosporin A-Induced Dyslipidemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2016;
188. Tavori H, Rashid S, Fazio S. On the function and homeostasis of PCSK9: Reciprocal interaction with LDLR and additional lipid effects. *Atherosclerosis*. 2015.
189. Badiou S, Garrigue V, Dupuy AM, Chong G, Cristol JP, Mourad G. Small Dense Low-Density Lipoprotein in Renal Transplant Recipients: A Potential Target for Prevention of Cardiovascular Complications? *Transplant Proc*. 2006;
190. Ferraro RA, Leucker T, Martin SS, Banach M, Jones SR, Toth PP. Contemporary Management of Dyslipidemia. *Drugs*. 2022.
191. Sorice GP, Muscogiuri G, Mezza T, Prioletta A, Giaccari A. Metabolic syndrome in transplant patients: An academic or a health burden? In: *Transplantation Proceedings*. 2011.

192. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk. *European Heart Journal*. 2020.
193. Ponticelli C, Arnaboldi L, Moroni G, Corsini A. Treatment of dyslipidemia in kidney transplantation. *Expert Opinion on Drug Safety*. 2020.
194. Ri M, Aikou S, Seto Y. Obesity as a surgical risk factor. *Annals of Gastroenterological Surgery*. 2018.
195. Lafranca JA, IJermans JNM, Betjes MGH, Dor FJMF. Body mass index and outcome in renal transplant recipients: A systematic review and meta-analysis. *BMC Med*. 2015;
196. Lentine KL, Rocca-Rey LA, Bacchi G, Wasi N, Schmitz L, Salvalaggio PR, et al. Obesity and cardiac risk after kidney transplantation: Experience at one center and comprehensive literature review. *Transplantation*. 2008;
197. Ladhani M, Craig JC, Irving M, Clayton PA, Wong G. Obesity and the risk of cardiovascular and all-cause mortality in chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2017.
198. Ponticelli C, Podestà MA, Moroni G. Hyperuricemia as a trigger of immune response in hypertension and chronic kidney disease. *Kidney International*. 2020.
199. Bardin T, Richette P. Definition of hyperuricemia and gouty conditions. *Current Opinion in Rheumatology*. 2014.
200. Heeschen C, Dimmeler S, Hamm CW, van den Brand MJ, Boersma E, Zeiher AM, et al. Soluble CD40 Ligand in Acute Coronary Syndromes. *New England Journal of Medicine*. 2003;
201. Hancock WW, Buelow R, Sayegh MH, Turka LA. Antibody-induced transplant arteriosclerosis is prevented by graft expression of anti-oxidant and anti-apoptotic genes. *Nat Med*. 1998;
202. Stallone G, Pontrelli P, Rascio F, Castellano G, Gesualdo L, Grandaliano G. Coagulation and Fibrinolysis in Kidney Graft Rejection. *Frontiers in Immunology*. 2020.
203. Lu X, Hu MC. Klotho/FGF23 Axis in Chronic Kidney Disease and Cardiovascular Disease. *Kidney Diseases*. 2017;
204. Higgins DF, Kimura K, Bernhardt WM, Shrimanker N, Akai Y, Hohenstein B, et al. Hypoxia promotes fibrogenesis in vivo via HIF-1 stimulation of epithelial-to-mesenchymal transition. *Journal of Clinical Investigation*. 2007;
205. Liu M, Ning X, Li R, Yang Z, Yang X, Sun S, et al. Signalling pathways involved in hypoxia-induced renal fibrosis. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. 2017.

206. Ponticelli C, Campise MR. The inflammatory state is a risk factor for cardiovascular disease and graft fibrosis in kidney transplantation. *Kidney International*. 2021.
207. Vostálová J, Galandáková A, Svobodová AR, Orolinová E, Kajabová M, Schneiderka P, et al. Time-course evaluation of oxidative stress-related biomarkers after renal transplantation. *Ren Fail*. 2012;
208. Duni A, Liakopoulos V, Rapsomanikis KP, Dounousi E. Chronic Kidney Disease and Disproportionally Increased Cardiovascular Damage: Does Oxidative Stress Explain the Burden? *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2017.
209. Locatelli F, Canaud B, Eckardt KU, Stenvinkel P, Wanner C, Zoccali C. Oxidative stress in end-stage renal disease: An emerging treat to patient outcome. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2003;
210. Sangeetha Lakshmi B, Harini Devi N, Suchitra MM, Srinivasa Rao PVLN, Siva Kumar V. Changes in the inflammatory and oxidative stress markers during a single hemodialysis session in patients with chronic kidney disease. *Ren Fail*. 2018;
211. Liakopoulos V, Roumeliotis S, Zarogiannis S, Eleftheriadis T, Mertens PR. Oxidative stress in hemodialysis: Causative mechanisms, clinical implications, and possible therapeutic interventions. *Seminars in Dialysis*. 2019.
212. Ling X, Therapy KKRR, 2018 undefined. Oxidative stress in chronic kidney disease. SpringerXC Ling, KL KuoRenal Replacement Therapy, 2018•Springer. 2018;4(1).
213. Zyga S, Christopoulou G, Malliarou M. Malnutrition-inflammation-atherosclerosis syndrome in patients with end-stage renal disease. *J Ren Care*. 2011;
214. Li H, Horke S, Förstermann U. Vascular oxidative stress, nitric oxide and atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2014.
215. Himmelfarb J, Stenvinkel P, Ikizler TA, Hakim RM. Perspectives in renal medicine: The elephant in uremia: Oxidant stress as a unifying concept of cardiovascular disease in uremia. *Kidney Int*. 2002;
216. Morena M, Jausent I, Dupuy AM, Bargnoux AS, Kuster N, Chenine L, et al. Osteoprotegerin and sclerostin in chronic kidney disease prior to dialysis: Potential partners in vascular calcifications. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2015;
217. Sotomayor CG, Te Velde-Keyzer CA, de Borst MH, Navis GJ, Bakker SJL. Lifestyle, inflammation, and vascular calcification in kidney transplant recipients: Perspectives on long-term outcomes. *J Clin Med*. 2020;

218. Keyzer CA, De Borst MH, Van Den Berg E, Jahnen-Dechent W, Arampatzis S, Farese S, et al. Calcification Propensity and Survival among Renal Transplant Recipients. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2016;
219. Drüeke TB, Ritz E. Treatment of secondary hyperparathyroidism in CKD patients with cinacalcet and/or vitamin D derivatives. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2009.
220. Lau WL, Obi Y, Kalantar-Zadeh K. Parathyroidectomy in the Management of Secondary Hyperparathyroidism. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2018;13(6):952–61.
221. Rana A, Gruessner A, Agopian VG, Khalpey Z, Riaz IB, Kaplan B, et al. Survival benefit of solid-organ transplant in the United States. *JAMA Surg*. 2015;
222. Au EH, Chapman JR, Craig JC, Lim WH, Teixeira-Pinto A, Ullah S, et al. Overall and site-specific cancer mortality in patients on dialysis and after kidney transplant. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2019;
223. Miao Y, Everly JJ, Gross TG, Tevar AD, First MR, Alloway RR, et al. De novo cancers arising in organ transplant recipients are associated with adverse outcomes compared with the general population. *Transplantation*. 2009;
224. Vajdic CM, Van Leeuwen MT. Cancer incidence and risk factors after solid organ transplantation. *International Journal of Cancer*. 2009.
225. Acuna SA, Fernandes KA, Daly C, Hicks LK, Sutradhar R, Kim SJ, et al. Cancer mortality among recipients of solid-organ transplantation in Ontario, Canada. *JAMA Oncol*. 2016;
226. AlBugami M, Kiberd B. Malignancies: Pre and post transplantation strategies. *Transplantation Reviews*. 2014.
227. Pendón-Ruiz De Mier V, Navarro Cabello MD, Martínez Vaquera S, Lopez-Andreu M, Aguera Morales ML, Rodriguez-Benot A, et al. Incidence and Long-Term Prognosis of Cancer after Kidney Transplantation. In: *Transplantation Proceedings*. 2015.
228. Campistol JM, Cuervas-Mons V, Manito N, Almenar L, Arias M, Casafont F, et al. New concepts and best practices for management of pre- and post-transplantation cancer. *Transplantation Reviews*. 2012.
229. Chapman JR, Webster AC, Wong G. Cancer in the transplant recipient. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2013;
230. Buxeda A, Redondo-Pachón D, Pérez-Sáez MJ, Bartolomé Á, Mir M, Pascual-Dapena A, et al. Gender differences in cancer risk after kidney transplantation. *Oncotarget*. 2019;

231. Penn I. Occurrence of cancers in immunosuppressed organ transplant recipients. *Clin Transpl.* 1998;
232. Hollenbeak CS, Todd MM, Billingsley EM, Harper G, Dyer AM, Lengerich EJ. Increased incidence of melanoma in renal transplantation recipients. *Cancer.* 2005;
233. Maisonneuve P, Agodoa L, Gellert R, Stewart JH, Bucciante G, Lowenfels AB, et al. Cancer in patients on dialysis for end-stage renal disease: An international collaborative study. *Lancet.* 1999;
234. Sprangers B, Nair V, Launay-Vacher V, Riella L V., Jhaveri KD. Risk factors associated with post-kidney transplant malignancies: An article from the Cancer-Kidney International Network. *Clinical Kidney Journal.* 2018.
235. European best practice guidelines for renal transplantation. Section IV: Long-term management of the transplant recipient. *Nephrol Dial Transplant.* 2002;
236. Piselli P, Serraino D, Segoloni GP, Sandrini S, Piredda GB, Scolari MP, et al. Risk of de novo cancers after transplantation: Results from a cohort of 7217 kidney transplant recipients, Italy 1997-2009. *Eur J Cancer.* 2013;
237. Piselli P, Verdirosi D, Cimaglia C, Busnach G, Fratino L, Ettore GM, et al. Epidemiology of de novo malignancies after solid-organ transplantation: Immunosuppression, infection and other risk factors. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2014;
238. Lengwiler E, Stampf S, Zippelius A, Salati E, Zaman K, Schäfer N, et al. Solid cancer development in solid organ transplant recipients within the Swiss Transplant Cohort Study. *Swiss Med Wkly.* 2019;
239. Neuzillet Y, Tillou X, Mathieu R, Long JA, Gigante M, Paparel P, et al. Renal cell carcinoma (RCC) in patients with end-stage renal disease exhibits many favourable clinical, pathologic, and outcome features compared with RCC in the general population. *Eur Urol.* 2011;
240. Evans WK, Flanagan WM, Miller AB, Goffin JR, Memon S, Fitzgerald N, et al. Implementing low-dose computed tomography screening for lung cancer in Canada: implications of alternative at-risk populations, screening frequency, and duration. *Curr Oncol.* 2016;
241. Zhang SX, Liu Y. [Primary lung cancer in Chinese renal transplant recipients: a single-center analysis]. *Journal of Southern Medical University.* 2017;37(6):715–20.

242. de Koning HJ, van der Aalst CM, de Jong PA, Scholten ET, Nackaerts K, Heuvelmans MA, et al. Reduced Lung-Cancer Mortality with Volume CT Screening in a Randomized Trial. *New England Journal of Medicine*. 2020;
243. Kasiske BL, Vazquez MA, Harmon WE, Brown RS, Danovitch GM, Gaston RS, et al. Recommendations for the outpatient surveillance of renal transplant recipients. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2000;
244. Abramowicz D, Cochat P, Claas FHJ, Heemann U, Pascual J, Dudley C, et al. European Renal Best Practice Guideline on kidney donor and recipient evaluation and perioperative care. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2015.
245. Kinane DF, Stathopoulou PG, Papapanou PN. Periodontal diseases. *Nature Reviews Disease Primers*. 2017.
246. Hajishengallis G. Immunomicrobial pathogenesis of periodontitis: Keystones, pathobionts, and host response. *Trends in Immunology*. 2014.
247. Sanz M, D'aiuto F, Deanfield J, Fernandez-Avilés F. European workshop in periodontal health and cardiovascular disease - Scientific evidence on the association between periodontal and cardiovascular diseases: A review of the literature. In: *European Heart Journal, Supplement*. 2010.
248. Degasperi GR, Etchegaray A, Marcelino L, Sicard A, Villalpando K, Pinheiro SL. Periodontal Disease: General Aspects from Biofilm to the Immune Response Driven by Periodontal Pathogens. *Adv Microbiol*. 2018;
249. Priyamvara A, Dey AK, Bandyopadhyay D, Katikineni V, Zaghlol R, Basyal B, et al. Periodontal Inflammation and the Risk of Cardiovascular Disease. *Current Atherosclerosis Reports*. 2020.
250. Surma S, Romańczyk M, Witalińska-Łabuzek J, Czerniuk MR, Łabuzek K, Filipiak KJ. Periodontitis, Blood Pressure, and the Risk and Control of Arterial Hypertension: Epidemiological, Clinical, and Pathophysiological Aspects—Review of the Literature and Clinical Trials. *Current Hypertension Reports*. 2021.
251. Kinane DF. Causation and pathogenesis of periodontal disease. *Periodontol 2000*. 2001;
252. Shimizu Y, Yamanashi H, Kitamura M, Miyata J, Nonaka F, Nakamichi S, et al. Association between periodontitis and chronic kidney disease by functional atherosclerosis status among older Japanese individuals: A cross-sectional study. *J Clin Periodontol*. 2023;50(4):430–9.

253. Tonetti MS, Jepsen S, Jin L, Otomo-Corgel J. Impact of the global burden of periodontal diseases on health, nutrition and wellbeing of mankind: A call for global action. *J Clin Periodontol.* 2017;
254. Wolf D, Ley K. Immunity and Inflammation in Atherosclerosis. *Circulation Research.* 2019.
255. Cagnina A, Chabot O, Davin L, Lempereur M, Maréchal P, Oury C, et al. Atherosclerosis, an inflammatory disease. *Rev Med Liege.* 2022;
256. Zardawi F, Gul S, Abdulkareem A, Sha A, Yates J. Association Between Periodontal Disease and Atherosclerotic Cardiovascular Diseases: Revisited. *Frontiers in Cardiovascular Medicine.* 2021.
257. Kholy K El, Genco RJ, Van Dyke TE. Oral infections and cardiovascular disease. *Trends in Endocrinology and Metabolism.* 2015.
258. Figuero E, Lindahl C, Marín MJ, Renvert S, Herrera D, Ohlsson O, et al. Quantification of Periodontal Pathogens in Vascular, Blood, and Subgingival Samples From Patients With Peripheral Arterial Disease or Abdominal Aortic Aneurysms. *J Periodontol.* 2014;
259. Haraszthy VI, Zambon JJ, Trevisan M, Zeid M, Genco RJ. Identification of Periodontal Pathogens in Atheromatous Plaques. *J Periodontol.* 2000;
260. Rath SK, Mukherjee M, Kaushik R, Sen S, Kumar M. Periodontal pathogens in atheromatous plaque. *Indian J Pathol Microbiol.* 2014;
261. Kannosh I, Staletovic D, Toljic B, Radunovic M, Pucar A, Petrovic SM, et al. The presence of periopathogenic bacteria in subgingival and atherosclerotic plaques— An age related comparative analysis. *J Infect Dev Ctries.* 2018;
262. Paraskevas S, Huizinga JD, Loos BG. A systematic review and meta-analyses on C-reactive protein in relation to periodontitis. *J Clin Periodontol.* 2008;35(4):277–90.
263. Padilla C, Lobos O, Hubert E, González C, Matus S, Pereira M, et al. Periodontal pathogens in atheromatous plaques isolated from patients with chronic periodontitis. *J Periodontal Res.* 2006;41(4):350–3.
264. Sweeting LA, Davis K, Cobb CM. Periodontal Treatment Protocol (PTP) for the general dental practice. *Journal of dental hygiene: JDH / American Dental Hygienists' Association.* 2008;
265. Teeuw WJ, Slot DE, Susanto H, Gerdes VEA, Abbas F, D'Aiuto F, et al. Treatment of periodontitis improves the atherosclerotic profile: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Periodontology.* 2014.

266. da Silva LCF, de Almeida Freitas R, de Andrade MP, Piva MR, Martins-Filho PRS, de Santana Santos T. Oral lesions in renal transplant. *Journal of Craniofacial Surgery*. 2012;
267. Patil S, Maheshwari S, Wadhawan R, Kaswan S. Prevalence of oral lesions in kidney transplant patients: A single center experience. *Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation*. 2015;
268. Ghafari A, Poorabbas R, Takieh JA, Sepehrvand N, Kargar C, Hatami S. Gingival enlargement and its risk factors in kidney transplant patients receiving cyclosporine A. *Iran J Kidney Dis*. 2010;
269. Greenberg K V., Armitage GC, Shiboski CH. Gingival Enlargement Among Renal Transplant Recipients in the Era of New-Generation Immunosuppressants. *J Periodontol*. 2008;
270. Cezário ES, Cota LOM, Ferreira SD, Siqueira FM, Soares R V., Zenóbio EG, et al. Gingival overgrowth in renal transplant subjects medicated with tacrolimus in the absence of calcium channel blockers. *Transplantation*. 2008;
271. de Oliveira Costa F, Diniz Ferreira S, de Miranda Cota LO, da Costa JE, Aguiar MA. Prevalence, Severity, and Risk Variables Associated With Gingival Overgrowth in Renal Transplant Subjects Treated Under Tacrolimus or Cyclosporin Regimens. *J Periodontol*. 2006;
272. Informational Paper: Drug-Associated Gingival Enlargement. *J Periodontol*. 2004;
273. Lloveras J. Use of cyclosporine in renal transplantation. *Transplant Proc*. 2004;
274. Cota LOM, Aquino DR, Franco GCN, Cortelli JR, Cortelli SC, Costa FO. Gingival overgrowth in subjects under immunosuppressive regimens based on cyclosporine, tacrolimus, or sirolimus. *J Clin Periodontol*. 2010;
275. Cebeci I, Kantarci A, Firatli E, Çarın M, Tuncer Ö. The Effect of Verapamil on the Prevalence and Severity of Cyclosporine-Induced Gingival Overgrowth in Renal Allograft Recipients. *J Periodontol*. 1996;
276. Seymour RA. The pathogenesis of drug-induced gingival overgrowth. *J Clin Periodontol*. 1996;
277. Nishikawa S, Nagata T, Morisaki I, Oka T, Ishida H. Pathogenesis of Drug-Induced Gingival Overgrowth. A Review of Studies in the Rat Model. *J Periodontol*. 1996;
278. Trackman PC, Kantarci A. Molecular and clinical aspects of drug-induced gingival overgrowth. *Journal of Dental Research*. 2015.
279. Uzel MI, Kantarci A, Hong H, Uygur C, Sheff MC, Firatli E, et al. Connective Tissue Growth Factor in Drug-Induced Gingival Overgrowth. *J Periodontol*. 2001;

280. Taylor BA. Management of drug-induced gingival enlargement. *Australian Prescriber*. 2003.
281. Hall EE. Prevention and treatment considerations in patients with drug-induced gingival enlargement. *Current opinion in periodontology*. 1997.
282. Seymour RA, Smith DG. The effect of a plaque control programme on the incidence and severity of cyclosporin-induced gingival changes. *J Clin Periodontol*. 1991;
283. Pejcic A, Djordjevic V, Kojovic D, Zivkovic V, Minic I, Mirkovic D, et al. Effect of periodontal treatment in renal transplant recipients. *Medical Principles and Practice*. 2014;
284. Pundir AJ, Pundir S, Yeltiwar RK, Farista S, Gopinath V, Srinivas TS. Treatment of drug-induced gingival overgrowth by full-mouth disinfection: A non-surgical approach. *J Indian Soc Periodontol*. 2014;
285. Wong W, Hodge MG, Lewis A, Sharpstone P, Kingswood JC. Resolution of cyclosporin-induced gingival hypertrophy with metronidazole. *The Lancet*. 1994.
286. Aral CA, Dilber E, Aral K, Sarıca Y, Sivrikoz ON. Management of cyclosporine and nifedipine-induced gingival hyperplasia. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 2015;
287. Mavrogiannis M, Ellis JS, Thomason JM, Seymour RA. The management of drug-induced gingival overgrowth. *Journal of Clinical Periodontology*. 2006.
288. Ramalho VLC, Ramalho HJ, Cipullo JP, Azoubel R, Burdmann EA. Comparison of azithromycin and oral hygiene program in the treatment of cyclosporine-induced gingival hyperplasia. *Ren Fail*. 2007;
289. Kim JY, Park SH, Cho KS, Kim HJ, Lee CK, Park KK, et al. Mechanism of azithromycin treatment on gingival overgrowth. *J Dent Res*. 2008;
290. Ilgenli T, Atilla G, Baylas H. Effectiveness of Periodontal Therapy in Patients With Drug-Induced Gingival Overgrowth. Long-Term Results. *J Periodontol*. 1999;
291. Kumar KG, Trevaskis JL, Lam DD, Sutton GM, Koza RA, Chouljenko VN, et al. Identification of Adropin as a Secreted Factor Linking Dietary Macronutrient Intake with Energy Homeostasis and Lipid Metabolism. *Cell Metab*. 2008;
292. Butler AA, Zhang J, Price CA, Stevens JR, Graham JL, Stanhope KL, et al. Low plasma adropin concentrations increase risks of weight gain and metabolic dysregulation in response to a high-sugar diet in male nonhuman primates. *Journal of Biological Chemistry*. 2019.

293. Gao S, McMillan RP, Jacas J, Zhu Q, Li X, Kumar GK, et al. Regulation of substrate oxidation preferences in muscle by the peptide hormone adropin. *Diabetes*. 2014;
294. Aydin S, Kuloglu T, Aydin S, Eren MN, Yilmaz M, Kalayci M, et al. Expression of adropin in rat brain, cerebellum, kidneys, heart, liver, and pancreas in streptozotocin-induced diabetes. *Mol Cell Biochem*. 2013;
295. Lovren F, Pan Y, Quan A, Singh KK, Shukla PC, Gupta M, et al. Adropin is a novel regulator of endothelial function. *Circulation*. 2010;
296. Butler AA, Tam CS, Stanhope KL, Wolfe BM, Ali MR, O’Keeffe M, et al. Low circulating adropin concentrations with obesity and aging correlate with risk factors for metabolic disease and increase after gastric bypass surgery in humans. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2012;
297. Ganesh Kumar K, Zhang J, Gao S, Rossi J, McGuinness OP, Halem HH, et al. Adropin deficiency is associated with increased adiposity and insulin resistance. *Obesity*. 2012;
298. St-Onge MP, Shechter A, Shlisky J, Tam CS, Gao S, Ravussin E, et al. Fasting plasma adropin concentrations correlate with fat consumption in human females. *Obesity*. 2014;
299. Ghoshal S, Stevens JR, Billon C, Girardet C, Sitaula S, Leon AS, et al. Adropin: An endocrine link between the biological clock and cholesterol homeostasis. *Mol Metab*. 2018;
300. Stevens JR, Kearney ML, St-Onge MP, Stanhope KL, Havel PJ, Kanaley JA, et al. Inverse association between carbohydrate consumption and plasma adropin concentrations in humans. *Obesity*. 2016;
301. Bousmpoula A, Kouskouni E, Benidis E, Demeridou S, Kapeta-Kourkouli R, Chasiakou A, et al. Adropin levels in women with polycystic ovaries undergoing ovarian stimulation: correlation with lipoprotein lipid profiles. *Gynecological Endocrinology*. 2018;
302. Kuliczowska-Płaksej J, Mierzwicka A, Jończyk M, Stachowska B, Urbanowych A, Bolanowski M. Adropin in women with polycystic ovary syndrome. *Endokrynol Pol*. 2019;
303. Danolić MJ, Perković D, Petrić M, Barišić I, Gugo K, Božić J. Adropin serum levels in patients with primary Sjögren’s syndrome. *Biomolecules*. 2021;
304. Boric-Skaro D, Mizdrak M, Luketin M, Martinovic D, Tokic D, Vilovic M, et al. Serum adropin levels in patients on hemodialysis. *Life*. 2021;
305. Kałużna-Oleksy M, Krysztofiak H, Migaj J, Wleklík M, Dudek M, Uchmanowicz I, et al. Relationship between nutritional status and clinical and biochemical parameters in

- hospitalized patients with heart failure with reduced ejection fraction, with 1-year follow-up. *Nutrients*. 2020;
306. Barnett HJ, Taylor DW, Eliasziw M, Fox AJ, Ferguson GG, Haynes RB, et al. Benefit of carotid endarterectomy in patients with symptomatic moderate or severe stenosis. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. *N Engl J Med*. 1998;
 307. Tyrrell DJ, Goldstein DR. Ageing and atherosclerosis: vascular intrinsic and extrinsic factors and potential role of IL-6. *Nat Rev Cardiol*. 2021;18(1):58–68.
 308. Aghaghazvini L, Hakemi M, Vaghardoost A, Shakiba M, Saberi-Demneh A, Fathi M. The Effect of Kidney Transplantation on Carotid Artery Intima-Media Thickness in End-Stage Renal Disease Patients. *SN Compr Clin Med*. 2019;1(11):855–60.
 309. Ossareh S, Alaei A, Saedi D. Carotid intima-media thickness in maintenance hemodialysis patients role of cardiovascular risk factor. *Iranian Journal of Kidney Diseases* |. 2011;5:169–74.
 310. Mineoka Y, Ishii M, Hashimoto Y, Nakamura N, Fukui M. Malnutrition assessed by controlling nutritional status is correlated to carotid atherosclerosis in patients with type 2 diabetes. *Endocrine Journal*, 2019. 2019;66(12):1073–82.
 311. Holmlund A, Lind L. Number of Teeth Is Related to Atherosclerotic Plaque in the Carotid Arteries in an Elderly Population. *J Periodontol*. 2012;83(3):287–91.
 312. Nakashima AY, Yorioka N, Asakimori Y, Ito T, Masaki T, Shigemotoand K, et al. Different risk factors for the maximum and the mean carotid intima-media thickness in hemodialysis patients. *Internal medicine*, 2003. 2003;42:1095–9.
 313. Ruospo M, Palmer SC, Craig JJ, Gentile G, Johnson DW, Ford PJ, et al. Prevalence and severity of oral disease in adults with chronic kidney disease: a systematic review of observational studies. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 2014.
 314. Butera A, Gallo S, Pascadopoli M, Maiorani C, Microorganisms AM, 2022 undefined. Paraprobiotics in non-surgical periodontal therapy: Clinical and microbiological aspects in a 6-month follow-up domiciliary protocol for oral hygiene. *ScribanteMicroorganisms*, 2022. 2022;
 315. Butera A, Gallo S, Maiorani C, Molino D, Chiesa A, Preda C, et al. Probiotic alternative to chlorhexidine in periodontal therapy: evaluation of clinical and microbiological parameters. *ScribanteMicroorganisms*, 2020. 2020;
 316. Lindenmüller I, mucosa JLT applications and the, 2011 undefined. Oral care. Topical applications and the mucosa, 2011.

317. Rocha E. [Pulse wave velocity: a marker of arterial stiffness and its applicability in clinical practice]. *Rev Port Cardiol.* 2011;30(9):699–702.
318. Mitchell A, Opazo Saez A, Kos M, Witzke O, Kribben A, Nürnberger J. Pulse wave velocity predicts mortality in renal transplant patients. *Eur J Med Res.* 2010;15(10):452–5.
319. Mallamaci F, Tripepi R, Leonardis D, ... AM, 2016 undefined. Nocturnal hypertension and altered night–day BP profile and atherosclerosis in renal transplant patients. *Transplantation*, 2016.
320. Medicine MBJ oJ I, 1994 undefined. Carotid artery intima-media thickness as an indicator of generalized atherosclerosis. *Journal of Internal Medicine*, 1994.
321. Birdwell K, Jaffe G, Bian A, Wu P, nephrology TIB, 2015 undefined. Assessment of arterial stiffness using pulse wave velocity in tacrolimus users the first year post kidney transplantation: a prospective cohort study. *BMC nephrology*, 2015. 2015;16(1).
322. Prasad K. AGE–RAGE stress: a changing landscape in pathology and treatment of Alzheimer’s disease. *Mol Cell Biochem.* 2019;459(1–2):95–112.
323. Prasad A, Bekker P, review STC in, 2012 undefined. Advanced glycation end products and diabetic cardiovascular disease. *journals.lww.com*.
324. Yamagishi SI, Matsui T, Ueda SI, Nakamura K, Imaizumi T. Advanced glycation end products (AGEs) and cardiovascular disease (CVD) in diabetes. *Cardiovascular & Hematological Agents in Medicinal Chemistry*, 2007.
325. Oleniuc M, Schiller A, Secara I, Onofriescu M, Hogas S, Apetrii M, et al. Evaluation of advanced glycation end products accumulation, using skin autofluorescence, in CKD and dialysis patients. *Int Urol Nephrol.* 2012;44(5):1441–9.
326. Goldin A, Beckman JA, Schmidt AM, Creager MA. Advanced glycation end products: sparking the development of diabetic vascular injury. *Circulation.* 2006;114(6):597–605.
327. Atzeni I, Zande S van de, Westra J, Methods JZ, 2022 undefined. The AGE Reader: A non-invasive method to assess long-term tissue damage. *Methods*, 2022.
328. Singh VP, Bali A, Singh N, Jaggi AS. Advanced glycation end products and diabetic complications. *Korean J Physiol Pharmacol.* 2014;18(1):1–14.
329. Kang SH, Do JY, Kim CJ. Impedance-derived phase angle is associated with muscle mass, strength, quality of life, and clinical outcomes in maintenance hemodialysis patients. *Plos one*, 2022. 2022;17(1 January).

330. kaya E, Bakir A, Koseoglu YK, Velidedeoglu M, Trabulus S, Seyahi N. Association of Nutritional Assessment by Phase Angle With Mortality in Kidney Transplant Patients in an 8-Year Follow-Up. *Progress in Transplantation*. 2019;29(4):321–6.
331. Nafar M, Khatami F, Kardavani B, Farjad R, Pour-Reza-Gholi F, Firoozan A. Atherosclerosis after kidney transplantation: changes of intima-media thickness of carotids during early posttransplant period. *Urology Journal*, 2007. 2007;4(2):105–15.
332. Kalantar-Zadeh K, Block G, Humphreys MH, Kopple JD. Reverse epidemiology of cardiovascular risk factors in maintenance dialysis patients. *Kidney International*. 2003.
333. Sezer S, Karakan Ş, Şaşak G, Tural E, Özdemir Acar FN. Body Fat Percentage as a Risk Factor for Atherosclerosis but not for Inflammation for Hemodialysis Patients: Differences Between Genders. *Journal of Renal Nutrition*. 2012;
334. Yin S, Wu L, Huang Z, Fan Y, Lin T, Song T. Nonlinear relationship between body mass index and clinical outcomes after kidney transplantation: A dose-response meta-analysis of 50 observational studies. *Surgery (United States)*. 2022.
335. Battaglia Y, Cojocaru E, Fiorini F, Granata A, Esposito P, Russo L, et al. Vitamin D in kidney transplant recipients. *Clinical nephrology*. 2020.
336. Yosae S, Khodadost M, Esteghamati A, Speakman JR, Shidfar F, Nazari MN, et al. Metabolic Syndrome Patients Have Lower Levels of Adropin When Compared With Healthy Overweight/Obese and Lean Subjects. *Am J Mens Health*. 2017;
337. Soltani S, Kolahdouz-Mohammadi R, Aydin S, Yosae S, Clark CCT, Abdollahi S. Circulating levels of adropin and overweight/obesity: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Hormones*. 2022.
338. Akcılar R, Koçak FE, Şimşek H, Akcılar A, Bayat Z, Ece E, et al. The effect of adropin on lipid and glucose metabolism in rats with hyperlipidemia. *Iran J Basic Med Sci*. 2016;
339. Grzegorzewska AE, Niepolski L, Mostowska A, Warchoń W, Jagodziński PP. Involvement of adropin and adropin-associated genes in metabolic abnormalities of hemodialysis patients. *Life Sci*. 2016;
340. Hu W, Chen L. Association of Serum Adropin Concentrations with Diabetic Nephropathy. *Mediators Inflamm*. 2016;
341. Gu X, Li H, Zhu X, Gu H, Chen J, Wang L, et al. Inverse correlation between plasma adropin and ET-1 levels in essential hypertension a cross-sectional study. *Medicine (United States)*. 2015;

342. Fujie S, Hasegawa N, Sato K, Fujita S, Sanada K, Hamaoka T, et al. Aerobic exercise training-induced changes in serum adropin level are associated with reduced arterial stiffness in middle-aged and older adults. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2015;
343. Bozic J, Kumric M, Kurir TT, Males I, Borovac JA, Martinovic D, et al. Role of adropin in cardiometabolic disorders: From pathophysiological mechanisms to therapeutic target. *Biomedicines*. 2021.
344. Bučan Nenadić D, Radić J, Kolak E, Vučković M, Novak I, Selak M, et al. Phase Angle Association with Dietary Habits and Metabolic Syndrome in Diabetic Hypertensive Patients: A Cross-Sectional Study. *Nutrients*. 2022;
345. Meda C, Dolce A, Vegeto E, Maggi A, Della Torre S. ER α -Dependent Regulation of Adropin Predicts Sex Differences in Liver Homeostasis during High-Fat Diet. *Nutrients*. 2022;
346. Yazgan B, Avcı F, Memi G, Tastekin E. Inflammatory response and matrix metalloproteinases in chronic kidney failure: Modulation by adropin and spexin. *Exp Biol Med*. 2021;
347. Es-Haghi A, Al-Abyadh T, Mehrad-Majd H. The Clinical Value of Serum Adropin Level in Early Detection of Diabetic Nephropathy. *Kidney Blood Press Res*. 2021;
348. Berezina TA, Obradovic Z, Boxhammer E, Berezin AA, Lichtenauer M, Berezin AE. Adropin Predicts Chronic Kidney Disease in Type 2 Diabetes Mellitus Patients with Chronic Heart Failure. *J Clin Med*. 2023;
349. Simac P, Perkovic D, Bozic I, Bilopavlovic N, Martinovic D, Bozic J. Serum Adropin Levels in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Life*. 2022;

10. ŽIVOTOPIS

Maja Dodig Novaković rođena je 28. listopada 1985. godine u Splitu. Svoje obrazovanje započela je u Zdravstvenoj školi u Splitu, gdje je 2004. godine završila smjer farmaceutski tehničar. Iste godine upisuje Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, na kojem je diplomirala 2010. godine kao doktor medicine. Nakon odrađenog pripravničkog staža u Kliničkom bolničkom centru Split, položila je stručni ispit i stekla odobrenje za samostalan rad 2011. godine.

Maja je započela svoju profesionalnu karijeru kao liječnik u Zavodu za hitnu medicinu Šibensko-kninske županije, gdje je radila do 2014. godine. Tada je odlučila specijalizirati kliničku radiologiju u Općoj bolnici Šibenik. Godine 2019. uspješno je položila specijalistički ispit iz kliničke radiologije i od tada radi kao specijalist na ovom području.

2018. godine aktivno sudjeluje kao vanjski suradnik na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Splitu, doprinoseći nastavi na katedrama Kliničke propedeutike i Interne medicine. Maja je članica Hrvatskog društva za radiologiju (HDRT) i redovito sudjeluje u stručnim aktivnostima i edukacijama.

Osim kliničkog rada, autorica je dva znanstvena i stručna rada, čime doprinosi razvoju i unapređenju prakse u kliničkoj radiologiji.

Članci publicirani u časopisima indeksiranim u CC:

1. Dodig Novaković M, Lovrić Kojundžić S, Radić M, Vučković M, Gelemanović A, Roguljić M, Kovačević K, Orešković J, Radić J. Number of Teeth and Nutritional Status Parameters Are Related to Intima-Media Thickness in Dalmatian Kidney Transplant Recipients. *J Pers Med.* 2022 Jun 16;12(6):984. doi: 10.3390/jpm12060984. PMID: 35743767; PMCID: PMC9225251.
2. Radić J, Lovrić Kojundžić S, Gelemanović A, Vučković M, Budimir Mršić D, Šupe Domić D, Novaković MD, Radić M. Serum Adropin Levels and Body Mass Composition in Kidney Transplant Recipients-Are There Sex Differences? *Diagnostics (Basel).* 2023 Aug 26;13(17):2768. doi: 10.3390/diagnostics13172768. PMID: 37685307; PMCID: PMC10486552.