

Učestalost arterijske hipertenzije u bolesnika sa transplantiranim bubregom i povezanost s nutritivnim statusom

Čuljak, Željka

Master's thesis / Diplomski rad

2017

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:171:897905>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-26**



Repository / Repozitorij:

[MEFST Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET**

Željka Čuljak

**UČESTALOST ARTERIJSKE HIPERTENZIJE U BOLESNIKA SA
TRANSPLANTIRANIM BUBREGOM I POVEZANOST S NUTRITIVNIM
STATUSOM**

Diplomski rad

Akadska godina 2016./2017.

Mentor:

doc. dr. sc. Josipa Radić, dr.med

Split, srpanj 2017.

**SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET**

Željka Čuljak

**UČESTALOST ARTERIJSKE HIPERTENZIJE U BOLESNIKA SA
TRANSPLANTIRANIM BUBREGOM I POVEZANOST S NUTRITIVNIM
STATUSOM**

Diplomski rad

Akadska godina 2016./2017.

Mentor:

doc. dr. sc. Josipa Radić, dr.med

Split, srpanj 2017.

SADRŽAJ

1. UVOD	1
1.1. ARTERIJSKA HIPERTENZIJA	2
1.1.1. Epidemiologija arterijske hipertenzije	4
1.1.2. Etiologija arterijske hipertenzije	5
1.1.3. Klinička slika arterijske hipertenzije	9
1.1.4. Komplikacije arterijske hipertenzije	10
1.1.5. Liječenje arterijske hipertenzije	12
1.2. ARTERIJSKA HIPERTENZIJA I KRONIČNA BUBREŽNA BOLEST	13
1.2.1. Metode nadomještanja bubrežne funkcije	14
1.3. TRANSPLANTACIJA BUBREGA	17
1.3.1. Komplikacije nakon transplantacije bubrega	18
1.4. ARTERIJSKA HIPERTENZIJA NAKON TRANSPLANTACIJE BUBREGA	23
1.4.1. Epidemiologija arterijske hipertenzije nakon transplantacije bubrega	23
1.4.2. Etiologija arterijske hipertenzije nakon transplantacije bubrega	23
1.4.3. Klinička slika arterijske hipertenzije nakon transplantacije bubrega	26
1.4.4. Liječenje arterijske hipertenzije u bolesnika sa transplantiranim bubregom	27
1.4.5. Komplikacije vezane uz arterijsku hipertenziju u bolesnika sa transplantiranim bubregom	28
2. CILJ ISTRAŽIVANJA	29
2.1. Cilj istraživanja	30
2.2. Hipoteza	30
3. MATERIJALI I METODE	31
3.1. Ustroj i protokol istraživanja	32
3.2. Subjekti istraživanja	32
3.3. Intervencije, mjerenja i druga opažanja	33
3.4. Statistička analiza	33

4. REZULTATI.....	35
5. RASPRAVA	45
6. ZAKLJUČCI.....	50
7. POPIS CITIRANE LITERATURE.....	52
8. SAŽETAK.....	67
9. SUMMARY	70
10. ŽIVOTOPIS	73

ZAHVALA

Zahvaljujem se mojoj dragoj mentorici doc.dr.sc. Josipi Radić, dr.med na nesebičnoj podršci, prijateljskom pristupu, uloženom trudu, strpljenju i stručnoj pomoći oko izrade diplomskog rada. Velika mi je čast imati Vas za mentora.

Od srca veliko hvala mojoj obitelji za njihova odricanja, bezuvjetnu potporu i ljubav tijekom cijelog mog školovanja. Hvala što se uvijek vjerovali u moj uspjeh.

Također hvala mojim prijateljima i svim dragim ljudima na pruženoj podršci tijekom mog akademskog putovanja.

1. UVOD

1.1. ARTERIJSKA HIPERTENZIJA

Arterijska hipertenzija (AH) vodeći je čimbenik rizika za nastanak kardiovaskularnih, cerebrovaskularnih i bubrežnih bolesti, te je prema izvještaju Svjetske zdravstvene organizacije (SZO) jedan od najvećih problema današnjice, kako u razvijenim zemljama tako i u zemljama u razvoju.¹

Naglašavajući važnost liječenja AH, Europsko društvo za hipertenziju (*eng. ESH-European Society of hypertension*) i Europsko kardiološko društvo (*eng. ESC-European Society of Cardiology*) objavljuju 2003. godine prve, a 2013. godine najnovije zajedničke smjernice za dijagnosticiranje i liječenje AH. Te savjetodavne smjernice, na temelju opsežnog i kritičkog pregleda podataka dobivenih iz studija koje zadovoljavaju visoke znanstvene standarde, nude dostupne i uravnotežene praktične preporuke zdravstvenim djelatnicima uključenim u liječenje AH.

Prema zadnjim klasifikacijskim kriterijima ESH-ESC iz 2013. godine AH definira se vrijednostima arterijskog tlaka iznad 140/90 mmHg izmjerenim u ordinaciji baždarenim živinim tlakomjerom (**Tablica 1.**). Ciljne vrijednosti arterijskog krvnog tlaka za sve hipertoničare su <140/90 mmHg. Izuzetak su dijabetičari s preporukom arterijskog tlaka <140/85 mmHg, dijabetičari s proteinurijom gdje je ciljna vrijednost sistoličkog arterijskog tlaka <130 mmHg te osobe starije životne dobi (preporučena ciljna vrijednost sistoličkog arterijskog tlaka u starijih hipertoničara sa sistoličkim arterijskim tlakom ≥ 160 mmHg je između 150 i 140 mmHg; ako je sistolički arterijski tlak ≥ 140 mmHg u onih mlađih od 80 godina koji su dobrog zdravstvenog stanja i dobro podnose terapiju treba uzeti u obzir ciljnu vrijednost sistoličkog arterijskog tlaka <140 mmHg). Kod osoba s kroničnom bubrežnom bolesti (KBB) ciljne vrijednosti arterijskog tlaka su <140/90 mmHg, dok u osoba koje uz KBB imaju i proteinuriju ciljna vrijednost arterijskog tlaka je 130/90 mmHg.²

Tablica 1. Definicija i klasifikacija arterijskog tlaka (mmHg)

Kategorija	Sistolički krvni tlak	Dijastolički krvni tlak
Optimalan	<120	<80
Normalan	120-129	80-84
Visoko normalan	130-139	85-89
Hipertenzija		
Stupanj 1	140-159	90-99
Stupanj 2	160-179	100-109
Stupanj 3	≥180	≥110
Izolirana sistolička hipertenzija	≥140	<90

Američko društvo za hipertenziju (*eng. JNC VII - Joint National Committee*) uvelo je pojam “prehipertenzije” za osobe za sistoličkim krvnim tlakom od 120 do 139 mmHg i dijastoličkim krvnim tlakom od 80 do 89 mmHg. Prema ESH-ESC smjernicama (Tablica 1.) te su osobe podijeljene u dvije skupine: osobe s urednim krvnim tlakom i osobe s visoko normalnim krvnim tlakom. Važno je razlikovati ove dvije skupine s obzirom da osobe s visoko normalnim arterijskim tlakom imaju povećan ukupni kardiovaskularni rizik te ako imaju pridružene bolesti, zahtijevaju uvođenje terapije, što nije slučaj kod osoba s normalnim tlakom.³ S druge strane, prema JNC VII sve osobe s prehipertenzijom (sistolički od 120 do 139 te dijastolički krvi tlak od 80 do 89 mmHg) zahtijevaju promjenu životnih navika, no unutar te skupine postoje i osobe koje ne trebaju nikakvu intervenciju (osobe bez rizičnih čimbenika). Prema zadnjim JNC VIII smjernicama podignut je prag početka liječenja bolesnika >60 godina sa 140/90 mmHg na 150/90 mmHg. Za pacijente <60 godina, oni koji imaju pridružene bolesti kao što je dijabetes ili kronična bubrežna bolest ciljne vrijednosti arterijskog tlaka su <140/90 mmHg.⁴

Za većinu bolesnika sa arterijskom hipertenzijom koji uzimaju antihipertenzivnu terapiju arterijski tlak <140/90 mmHg smatra se odgovarajućim. Prema tome, slijedeći postojeće smjernice, većina pacijenata koji su dobro kontrolirani trebala bi ostati unutar visokog normalnog raspona krvnog tlaka (sistolički arterijski tlak 130-139 mmHg i dijastolički arterijski tlak 85-89 mmHg).

SPRINT (*eng. The Systolic blood pressure Intervention Trial*) je prva randomizirana kontrolirana studija koja je pokazala kako su ciljne vrijednosti sistoličkog krvnog tlaka <120 mmHg povezane sa nižom stopom razvoja neželjenih kardiovaskularnih događaja u odnosu na ciljne vrijednosti <140 mmHg.⁵ Nadalje, rezultati SPRINT studije su pokazali kako bolesnici ≥50 godina često pate od izolirane sistoličke hipertenzije i kako je 5-godišnja kontrola

sistolickog arterijskog krvnog tlaka od 121,5 mmHg u usporedbi s 134,6 mmHg dovela do smanjenja neželjenih kardiovaskularnih ishoda za 25% i smanjenja ukupne smrtnosti za 27%.⁶

Uz pojam AH treba razlikovati i rezistentnu arterijsku hipertenziju (RAH). RAH definira se nemogućnošću postizanja ciljnih vrijednosti arterijskog tlaka unatoč upotrebi triju antihipertenziva, u punoj dozi, od kojih je jedan obvezno diuretik. RAH smatra se i vrijednost arterijskog tlaka u okviru ciljnih vrijednosti uz upotrebu četiriju antihipertenzivnih lijekova.^{7,8} ESH i ESC definiraju postojanje RAH kada promjena životnog stila i upotreba najmanje triju antihipertenziva u adekvatnoj dozi ne snižavaju sistolički i dijastolički arterijski tlak na zadovoljavajući način.⁹

1.1.1. Epidemiologija arterijske hipertenzije

AH ima približno 40% svjetske populacije starije od 25 godina.¹⁰ Broj ljudi koji boluju od AH je u kontinuiranom porastu te je u razdoblju od 1980. do 2008. godine zabilježen porast od 600 milijuna na 1 milijardu oboljelih od AH.¹⁰ Procjenjuje se da će do 2025. godine svaki treći stanovnik u svijetu, u dobi nakon dvadesete godine života, imati AH.¹¹

Prema podacima zadnjih ESH/ESC smjernica iz 2013. godine ukupna prevalencija AH u općoj populaciji kreće se oko 30-45% i značajno raste sa starenjem populacije. Prevalencija tzv. hipertenzije bijelog ogrtača kreće se od 13-32%, slične vrijednosti odnose se i na tzv. maskiranu hipertenziju.² Prevalencija AH u Hrvatskoj (prema studiji Epidemiologija arterijske hipertenzije u Hrvatskoj-EHUH) je 37,5% i viša je u žena (39,7%) nego u muškaraca (35,2%).¹²

Prema izvještaju Svjetske zdravstvene organizacije (SZO) prevalencija AH raste s porastom populacije, starosti i rizičnih faktora vezanih uz način života poput nepravilne prehrane, prekomjernog konzumiranja alkohola, nedovoljne fizičke aktivnosti, povišene tjelesne mase i duže izloženosti stresu. Posljedice AH veće su u pušača, pretilih osoba, osoba s visokim kolesterolom i dijabetičara te mogu dovesti do razvoja neželjenih komplikacija poput srčanog udara, moždanog udara i zatajenja funkcije bubrega.¹⁰ Broj osoba koje imaju AH u mlađim dobnim skupinama veći je u muškoj nego u ženskoj populaciji, dok je u starijoj dobnj skupini dvostruko veći postotak žena s AH u odnosu na muškarce.¹³ Žene češće imaju izoliranu sistoličku AH.¹⁴

Svako povećanje sistoličkog krvnog tlaka za 20 mmHg ili povećanje dijastoličkog tlaka za 10 mmHg u dobi od 40 do 70 godina udvostručuje rizik za razvoj kardiovaskularnih bolesti.¹⁵ Prema podacima SZO kardiovaskularne bolesti vodeći su uzrok smrti u svijetu; od

njih godišnje umire 16,6 milijuna ljudi diljem svijeta, odnosno 5 milijuna ljudi u Europi.¹⁶ Povišeni arterijski tlak odgovoran je za 54% svih cerebrovaskularnih incidenata i 47% svih ishemijskih bolesti srca, a najveći dio komplikacija zbog povišenog arterijskog tlaka nastaje u radno sposobne populacije (u dobi od 45 do 69 godine).¹⁷

Poznato je kako najveći broj bolesnika s AH ima blagu ili umjerenu AH te kako je apsolutna opasnost od razvoja neželjenih kardiovaskularnih komplikacija upravo najviša u ovim skupinama bolesnika. Stoga se najveća korist od prevencije i liječenja tih bolesnika, a time i smanjivanja učestalosti neželjenih kardiovaskularnih incidenata, može očekivati upravo u tom najvećem dijelu populacije s AH.

1.1.2. Etiologija arterijske hipertenzije

AH ovisno o etiologiji dijelimo na primarnu ili esencijalnu AH i sekundarnu AH. Primarna ili esencijalna AH nalazi se u 85 do 95% slučajeva.¹⁸ Definira se nemogućnošću da joj se pronađe uzrok, a vjerojatno je u najvećem broju slučajeva posljedica genski naslijeđene greške u homeostazi soli. Kada znamo uzrok onda govorimo o sekundarnoj AH. Uzroci sekundarne AH mogu se podijeliti na renalne (stenoza bubrežne arterije, bolest bubrežnog parenhima), kardiovaskularne (koarktacija aorte), endokrine (pretežno primarni aldosteronizam, manje Cushingov sindrom i feokromocitom, rijetko disfunkcija štitnjače, akromegalija i primarni hiperparatiroidizam) te opstruktivna apneja za vrijeme spavanja.

Esencijalna AH je najčešće posljedica međuodnosa gena i vanjskih čimbenika. Više genskih sustava uključeno je u homeostazu zbog važnosti održavanja arterijskog tlaka za sve životne funkcije. Udio u homeostazi arterijskog tlaka, pa tako i poremećajima, imaju oni geni koji reguliraju reapsorpciju soli i vode u bubrežnim tubulima, što upućuje na to kako je bubreg jedan od središnjih organa u esencijalnoj hipertenziji, ne samo kao ciljni organ nego kao i pokretač poremećaja. Esencijalna AH vjerojatno je, u najvećem broju slučajeva, posljedica genski naslijeđene greške u homeostazi soli.¹⁹

Puno veći utjecaj na nastanak AH imaju vanjski čimbenici, od kojih je najveća pozornost usmjerena unosu kuhinjske soli. Prekomjeren unos soli može doprinijeti nastanku RAH. Jedan od pretpostavljenih učinaka soli na porast arterijskog tlaka je povećanje volumena izvanstanične tekućine i perifernog vaskularnog otpora, dijelom zbog aktivacije simpatičkog živčanog sustava.² Meta analiza 26 kliničkih pokusa pokazala je kako smanjenje izlučivanja natrija u 24-satnom urinu za 78 mmol-a rezultira sniženjem sistoličkog arterijskog tlaka za 2 mmHg i dijastoličkog arterijskog tlaka za 1 mmHg u normotenzivnih osoba, a u

hipertoničara sniženjem sistoličkog za 5 mmHg i dijastoličkog arterijskog tlaka za 2,7 mmHg.²⁰ Najnovije ESH/ESC smjernice preporučuju smanjiti unos soli na 5 do 6 grama dnevno.²

Posebno treba naglasiti **povezanost arterijske hipertenzije s nutritivnim statusom**. Prekomjerna tjelesna masa (indeks tjelesne mase [ITM]= 25-29,9 kg/m²) i pretilost (ITM> 30 kg/m²) vrlo su rasprostranjene pojave s izraženim trendom porasta prevalencije u većini zemalja svijeta.²¹ Svjetska incidencija pretilosti udvostručila se od 1980. godine, a pretilost se danas navodi kao peti vodeći uzrok smrti diljem svijeta.²² U svijetu broj odraslih osoba s ITM>25kg/m² povećao se s 28,8% muškaraca i 29,8% žena 1980. godine na 36,9% muškaraca i 38% za žene u 2013. godini.²³ Prekomjerna tjelesna masa i pretilost povezane su s povišenim kardiovaskularnim rizikom i lošijim preživljavanjem.²⁴ Prekomjerman sadržaj tjelesne masti također je predispozicija i za povišeni arterijski tlak. Nekoliko je studija pokazalo jasnu povezanost porasta arterijskog tlaka s povećanjem tjelesne težine.²⁵ Poznato je kako pretili ispitanici imaju 3,5 puta veću vjerojatnost da razviju AH i da se 60% AH može pripisati povećanju masnog tkiva. Ako se tjelesna masa poveća za 5% povećava se rizik od AH tijekom 4 godine za 30%.²⁰ Prema rezultatima *Framingham Heart Study* smatra se da je u 78% muškaraca i 65% žena uzrok AH debljina.²⁶

Pretpostavljeni mehanizmi koji povezuju povišenu tjelesnu masu i arterijski tlak su složeni i međusobno ovisni. Glavna ulogu, osim genetskih i okolišnih čimbenika, ima stimulacija simpatičkog živčanog sustava, funkcija bubrega i nadbubrežne žlijezde, endotela, adipokina i inzulinske rezistencije.²⁴

Pretilost, čak i kada nije praćena povećanjem krvnog tlaka, uzrokuje porast adrenergičke aktivacije te dovodi do porasta serumskih vrijednosti norepinefrina te porasta frekvencije.²⁷ Istodobna prisutnost pretilosti i AH povezana je s pojačanom aktivacijom simpatikusa.²⁸ Distribucija masnoća je također vrlo važna. Studije su jasno pokazale kako je stupanj aktivnosti simpatikusa veći kod bolesnika s visceralnom raspodjelom tjelesne masti^{29,30}, a postoji izravna korelacija između aktivacije simpatikusa i opsega struka.³¹ Pokazano je da se kod pretilosti i AH povezane s pretilosti javlja oštećenje u kontroli baroreceptora koji kontroliraju simpatičku živčanu aktivnost. Povećana aktivnost simpatikusa odgovorna je za povećanu bubrežnu reapsorpciju natrija. Poremećaj u natriurezi i povećanje renalne tubularne reapsorpsije natrija mogu biti povezani s povećanom mineralokortikoidnom aktivnosti.³² Pretpostavlja se da povišene razine aldosterona mogu biti potaknute od adipocita iz masnog tkiva.³³ Kao posljedica toga dolazi do povećanja volumena izvanstanične tekućine i

aktivacije renin-angiotenzin-aldosteron sustava (RAAS-a).³⁴ Neki dokazi sugeriraju i ulogu cirkulirajućih razina kortizola u patogenezi AH povezane s pretilošću aktivacijom RAAS-a.³⁵

Postoji uska povezanost između andrenergičog tonusa i vaskularne funkcije i na centralnoj i na perifernoj razini preko čimbenika koji reguliraju vaskularni tonus kao što su dušikov oksid (NO), endotelin i RAAS. Smanjena dostupnost NO prisutna je kod pretilosti, AH povezane s pretilosti i nekoliko drugih patofizioloških stanja.³⁶ Smanjena dostupnost NO najčešće je posljedica povišene razine oksidativnog stresa krvožilnog sustava.³⁷

Dva najvažnija proizvoda masnog tkiva koja su uključena u kontrolu arterijskog tlaka reguliranjem arterijskog tonusa su leptin i adiponektin. Leptin je peptid koji smanjuje apetit i povećava potrošnju energije stimulacijom receptora u središnjem živčanom sustavu.³⁸ Postoji korelacija između razine leptina u plazmi i visceralne masti.³⁹ Nedavne studije pokazuju da središnji RAAS posreduje u učinku leptina na bubrežnu simpatičku aktivnost i smeđu termogenezu masnog tkiva bez utjecaja na učinak leptina vezan uz unos hrane (tzv. selektivna rezistencija leptina).⁴⁰ Adiponektin je još jedan peptid čije su razine snižene u pretilih bolesnika. Smatra se da ovaj peptid može biti zaštitni od porasta arterijskog krvnog tlaka kroz mehanizam koji ovisi o endotelu.⁴¹

Pretilost je povezana i s visokim razinama inzulina u plazmi i inzulinskom rezistencijom.³⁹ Nekoliko je posljedica navedenih stanja. Postprandijalna hiperinzulinemija nije u stanju inhibirati lipolizu i to potiče veće oslobađanje slobodnih masnih kiselina koje pridonose metaboličkim abnormalnostima, oksidativnom stresu i vaskularnoj disfunkciji kod pretilih bolesnika.⁴² Hiperinzulinemija povećava proizvodnju angiotenzina II i stimulira signalni put mitogen-aktivirane protein kinaze koji posreduje proaterogene učinke inzulina. Istovremeno, angiotenzin II inhibira fosfatidilinozitol-3 kinaza signalni put inzulina koji posreduje vazodilacijski učinak inzulina na krvnim žilama i povećava unos glukoze u mišiće.^{43,44}

Dobro je poznata povezanost gubitka tjelesne težine i vrijednosti arterijskog tlaka. Podaci meta-analize pokazuju da prosječan gubitak od 5,1 kg tjelesne mase snižava sistolički arterijski tlak za 4,4 mmHg, a dijastolički arterijski tlak za 3,6 mmHg.² Preporuka za sve normotenzivne osobe (kao prevencija hipertenzije) i hipertenzivne osobe (kako bi snizili arterijski tlak) je smanjiti tjelesnu masu do ITM 25 kg/m². Također, opseg struka u muškaraca treba biti manji od 102 cm, a u žena manji od 88 cm.² Osim što smanjenje tjelesne mase snižava arterijski tlak, postoje dokazi o povoljnim učincima i na druge pridružene čimbenike rizika kao što su inzulinska rezistencija, hiperlipidemija, hiperkolesterolemija, opstruktivna apneja u spavanju.⁴⁵

Osobe s povišenim arterijskim tlakom često imaju i **pridružene bolesti** kao što su KBB, šećerna bolest, metabolički sindrom, hiperkolesterolemija te opstruktivna apneja u snu. Učestalost AH u oboljelih od **šećerne bolesti** je oko 2 puta viša u odnosu na nedijabetičku populaciju, a u oba tipa šećerne bolesti je u porastu. Prisutna je u oko 70% bolesnika, a prevalencija varira ovisno o tipu šećerne bolesti, rasi i etničkoj pripadnosti.⁴⁶ U osoba sa šećernom bolešću tipa 1 AH usko korelira s razvojem nefropatije, obično nije prisutna prilikom dijagnoze, a sistolički i dijastolički krvni tlak rastu proporcionalno. Porast vrijednosti tlaka prati porast razine albumina u 24 satnom urinu. U bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 AH je obično nazočna prilikom dijagnoze šećerne bolesti, a porast sistoličkog tlaka izraženiji je od dijastoličkog. Nadalje, u ovoj skupini bolesnika AH je povezana s debljinom, dislipidemijom i inzulinskom rezistencijom, sastavnicama metaboličkog sindroma - kliničkog entiteta udruženog s povećanom kardiovaskularnom ugroženošću.⁴⁷ U dijabetičara je učestalija hiperlipidemija, hipertrigliceridemija te snižene vrijednosti HDL-a.

AT i KBB također su usko povezane. AH javlja se u 80%-85% svih bolesnika s KBBi, pri čemu se veća prevalencija javlja kod onih bolesnika s lošijom funkcijom bubrega. MDRD studija (*eng. Modification of Diet in Renal Disease Study*) pokazala je kako se prevalencija AH povećava sa 65% na 95% kako pada razina glomerularne filtracije sa 85% na 15%.⁴⁸ Kontrola razine arterijskog tlaka iznimno je važna kod bolesnika s KBB kako bi se se zaštitio bubreg te smanjio popratni povišeni ukupni kardiovaskularni rizik.⁴⁹

Ostali čimbenici rizika koji utječu na visinu arterijskog tlaka su prekomjerni unos alkohola, pušenje te izloženost stresu. Pušenje predstavlja glavni čimbenik rizika za razvoj aterosklerotskih kardiovaskularnih bolesti. Pušenje uzrokuje porast arterijskog tlaka i frekvencije, a promjene traju duže od 15 minuta nakon pušenja jedne cigarete, a nastaju kao posljedica stimulacije simpatičkog živčanog sustava. Zabilježen je istovremeni porast plazmatske razine kateholamina i arterijskog tlaka.² U svrhu prevencije velikog broja kardiovaskularnih bolesti, sve pušače treba savjetovati da prestanu pušiti.

Postoji linearna veza između konzumiranja alkohola, vrijednosti arterijskog tlaka i prevalencije AH. Redovno konzumiranje alkohola povišuje arterijski tlak u liječenih hipertoničara. Prelazak s umjerenog na prekomjerno konzumiranje alkohola povezano je s povišenim arterijskim tlakom i povećanim rizikom od moždanog udara, pogotovo kod epizodičnog konzumiranja alkohola u svrhu opijanja.⁴⁵ Preporuka je ograničiti unos alkohola na 20-30 grama etanola dnevno u hipertenzivnih muškaraca i 10-20 grama u hipertenzivnih žena.²⁰

1.1.3. Klinička slika arterijske hipertenzije

AH dugo je asimptomatska bolest, većinom do pojave ireverzibilnih promjena. Simptomi i znakovi bolesti vezani su uz zahvaćene organske sustave i nisu specifični za AH te se AH obično otkriva pomoću probira ili kad bolesnik zatraži pomoć zbog neke druge zdravstvene tegobe. Tako se neki bolesnici žale na glavobolju (osobito u području zatiljka, u jutarnjim satima), omaglicu, vrtoglavicu, tinitus (šum u ušima), promjene vida ili sinkopu.⁵⁰ Prilikom fizikalnog pregleda, pregledom očnog fundusa i nalazom hipertenzivne retinopatije može se posumnjati na postojanje AH.⁵¹

Neki simptomi i znakovi mogu pobuditi sumnju na sekundarnu hipertenziju. Centralna (visceralna) pretilost, intolerancija glukoze, lice poput punog mjeseca, "buffalo hump" (zadebljanje poput grbe u području spoja vrata i leđa) te strije na koži mogu ukazivati na Cushingov sindrom. Šum koji se čuje prilikom auskultacije abdomena može ukazivati na stenozu bubrežne arterije. Sniženi krvni tlak na nogama kao i odgođeni ili oslabljeni pulsevi nad femoralnim arterijama mogu ukazivati na koarktaciju aorte. AH koja se pojavljuje u napadima praćena glavoboljom, palpitacijama, bljedilom i znojenjem treba pobuditi sumnju na feokromocitom.⁵²

Nekad se AH može očitovati hipertenzivnom krizom. To je izrazito povišenje vrijednosti sistoličkog (≥ 180 mmHg) i dijastoličkog (≥ 110 mmHg) arterijskog tlaka. Osobe čije su vrijednosti krvnog tlaka tako visoke ne moraju imati simptome, ali češće od opće populacije navode glavobolje i slabost.⁵³ Hipertenzivna kriza može se podijeliti na hipertenzivnu emergenciju i hipertenzivnu urgenciju, ovisno o oštećenju ciljnih organa. U ova oštećenja ubraja se hipertenzivna encefalopatija, uzrokovana edemom i disfunkcijom mozga, a obilježena glavoboljama i promijenjenim stanjem svijesti. Drugi znak oštećenja ciljnih organa je edem papile optičkog živca te krvarenja i eksudat na očnoj pozadini. Bol u prsištu može ukazivati na oštećenje srčanog mišića koje može uznapredovati do infarkta miokarda ili ponekad do disekcije aorte. Zaduha, kašalj i iskašljavanje sukrvavog sadržaja karakteristični su znakovi plućnog edema. Također može doći do naglog pogoršanja funkcije bubrega (akutno bubrežno zatajenje) i mikroangiopatske hemolitičke anemije. U takvim okolnostima nužno je brzo snižavanje arterijskog tlaka pomoću intravenskih antihipertenzivnih lijekova.⁵⁴ Nasuprot tome, kod hipertenzivnih kriza gdje nemamo oštećenja ciljnih organa (hipertenzivna urgencija) snižavanje krvnog tlaka mora se postići u roku od nekoliko dana. Prenaglo snižavanje tlaka može smanjiti protok krvi kroz bubrege, mozak i miokard i pridonijeti

oštećenju organa, tako da je akutno snižavanje tlaka neopravdano, osim u slučajevima emergencije.⁵²

1.1.4. Komplikacije arterijske hipertenzije

AH hipertenzija vodeći je čimbenik rizika za morbiditet i mortalitet širom svijeta.⁵⁵ Ako dugo traje ostavlja trajne posljedice na krvne žile pojedinih tkiva i organa što dovodi do razvoja komplikacija. Te komplikacije mogu se podijeliti hipertenzivne komplikacije u užem smislu koje su izravni odraz povišenog arterijskog tlaka (hipertrofija lijeve klijetke, zatajivanje srca, oštećenje bubrežne funkcije, cerebralno krvarenje, encefalopatija, disekcija aorte, maligna hipertenzija) te na aterosklerotske komplikacije koje su posljedica multiplih poremećaja, a povišeni arterijski tlak ima jedno od važnijih mjesta (infarkt miokarda, koronarna bolest, ishemijski inzult, bolest perifernih arterija). (**Tablica 2.**)

Tablica 2. Komplikacije arterijske hipertenzije

Vaskularne komplikacije	Cerebrovaskularne komplikacije
<ul style="list-style-type: none"> • Endotelna disfunkcija • Remodeliranje • Generalizirana ateroskleroza • Aterosklerotske stenozе • Aneurizme aorte 	<ul style="list-style-type: none"> • Akutna hipertenzivna encefalopatija • Moždani udar • Intracerebralno krvarenje • Lakunarni infarkt • Vaskularna demencija • Retinopatija
Srčane komplikacije	Bubrežne komplikacije
<ul style="list-style-type: none"> • Hipertrofija lijevog ventrikula • Fibrilacija atriја • Koronarna mikroangiopatija • Kronična bolest srca • Srčani udar • Zastoj srca 	<ul style="list-style-type: none"> • Albuminurija • Proteinurija • Kronična renalna insuficijencija • Zastoj bubrega

Hipertenzivnu vaskulopatiju karakterizira disfunkcija endotela i remodeliranje malih i velikih arterija. To dovodi do smanjenje sposobnosti dilatacije krvnih žila što se klinički može manifestirati kao angina, nastajanje plaka s posljedičnom stenozom i aneurizme velikih arterija, posebno aorte.⁵⁶

Srce je najčešće i najteže zahvaćen organ u nekontroliranih hipertoničara. Hipertenzivna bolest srca posljedica je niza strukturnih i funkcionalnih promjena na srcu koje dovode do hipertrofije lijeve klijetke, dijastoličke disfunkcije, abnormalnosti u protoku krvi

zbog aterosklerotske bolesti koronarnih arterija i srčanih aritmija.⁵⁷ Hipertenzivna bolest srca obično je klinički asimptomatska, ali može se manifestirati u uznapređovalom stadiju kao angina pectoris, dispneja i aritmija. Ovi simptomi mogu se pripisati smanjenoj koronarnoj rezervi, slaboj sistoličkoj i dijastoličkoj funkciji lijevog ventrikula, atrijskoj fibrilaciji i ventrikulskoj aritmiji. Hipertrofija lijevog ventrikula povećava rizik od infarkta miokarda, zatajenja srca i iznenadne srčane smrti tri do pet puta.⁵⁸ Masa lijevog ventrikula i veličina lijevog atrija nezavisni su čimbenici rizika za učestalost atrijske fibrilacije u hipertenzivnih bolesnika i time povećavaju rizik od embolijskih incidenata.⁵⁹ Smanjenje mase lijevog ventrikula smanjuje rizik od kardiovaskularnih događaja za 50%.⁶⁰

AH najvažniji je faktor rizika za nastanak moždanog udara koji je u 80% slučajeva posljedica ishemijskog infarkta.¹⁵ Lakunarni infarkti, mikrohemoragije i fokalne ili difuzne lezije bijele tvari su rane hipertenzivne, mikroangiopatske komplikacije. Razvoj vaskularne demencije može se povezati sa loše liječenom ili neliječenom AH.⁶¹ Hipertenzivna retinopatija također je jedna od posljedica AH gdje dolazi do oštećenja krvnih žila mrežnice uslijed visokog krvnog tlaka.⁶²

Dugotrajna AH dovodi do funkcionalnih i strukturnih promjena bubrega. Nakon 15 do 20 godina hipertenzivna nefropatija često dovodi do kroničnog zatajenja bubrega. Može se otkriti pomoću ranih simptoma kao što su pojava blage albuminurije i smanjenje glomerularne filtracije.⁶³ Albuminurija je posljedica strukturnih i funkcionalnih promjena na glomerulima koji dovode do povećane propusnosti. Poznato je kako albuminurija nije samo prediktor za razvoj KBB već je i prediktor za razvoj kardiovaskularnih komplikacija.⁶⁴ LIFE studija (*eng. The Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension trial*) pokazala je kako je smanjenje albuminurije u hipertenzivnih bolesnika s hipertrofijom lijevog ventrikula povezano s smanjenjem kardiovaskularnih komplikacija⁶⁵; u RENAAL studiji (*eng. Reduction of End Points in Type 2 Diabetes With the Angiotensin II Antagonist Losartan study*) u bolesnika s hipertenzijom, dijabetesom i albuminurijom, smanjenje albuminurije također je rezultiralo smanjenjem kardiovaskularnih komplikacija.⁶⁶

Od komplikacija AH godišnje umire 9,4 milijuna ljudi diljem svijeta. Ona je odgovorna za najmanje 45% svih smrti od srčanih bolesti i 51% svih smrti od moždanog udara.⁶⁷ Rano otkrivanje početnog oštećenja organa uz adekvatnu terapiju može usporiti ili spriječiti daljnju progresiju nastalih oštećenja dok se oštećenja nalaze u reverzibilnoj fazi.⁵⁶

1.1.5. Liječenje arterijske hipertenzije

Terapijski pristup u liječenju AH sastoji se od farmakološkog i nefarmakološkog liječenja.

Promjena životnih navika važna je kako za prevenciju tako i za liječenje AH. Promjene životnih navika za koje je općenito prihvaćeno da snižavaju arterijski tlak ili kardiovaskularni rizik su: prestanak pušenja, smanjenje i stabilizacija tjelesne mase, smanjenje prekomjernog unosa alkohola, tjelesna aktivnost, smanjenje unosa kuhinjske soli, povećanje unosa voća i povrća i smanjenje unosa zasićenih masti kao i ukupnog unosa masti.⁶⁸

Prema ESH-ESC smjernicama imamo pet temeljnih skupina antihipertenziva: tiazidski diuretici, beta blokatori, blokatori kalcijских kanala, ACE inhibitori i blokatori angiotenzinskih receptora. Osim pet glavnih skupina antihipertenziva, najnovije ESH/ESC smjernice kao ostale antihipertenzive navode blokatore $\alpha 1$ receptora, inhibitore renina (noviji lijekovi) koji imaju određena ograničenja, antagoniste aldosterona, antiadrenergike koji djeluju centralno te lijekove s učinkom na arterijsku glatku muskulaturu (npr. natrijev nitroprusid kod hipertenzivne krize). Ovi lijekovi se mogu koristiti u kombinaciji s ostalim antihipertenzivima. Sve skupine lijekova prikladne su za započinjanje i održavanje antihipertenzivnog liječenja bilo kao monoterapija ili u nekim međusobnim kombinacijama. Svaka skupina ima određena specifična svojstva, prednosti i ograničenja koja je potrebno poznavati kako bismo ih mogli optimalno koristiti. Neka klinička stanja ili pridružene bolesti preferiraju određenu skupinu lijekova koje su se u randomiziranim kliničkim studijama pokazala superiornijima u odnosu na druge (**Tablica 3.**)²

Tablica 3. Antihipertenzivno liječenje. Lijekovi kojima treba dati prednost u određenim stanjima (prema smjernicama ESH/ESC 2013.)

Supkliničko oštećenje organa	Preferirani lijekovi
<ul style="list-style-type: none"> • Hipertrofija lijeve klijetke • Asimptomatska ateroskleroza • Mikroalbuminurija • Renalna disfunkcija 	<ul style="list-style-type: none"> • ACEI, CA, ARB • CA, ACEI • ACEI, ARB • ACEI, ARB
Klinički događaj	Preferirani lijekovi
<ul style="list-style-type: none"> • Raniji cerebrovaskularni inzult • Raniji infarkt srca • Angina pektoris • Zatajivanje srca • Fibrilacija atriya • Bubrežno zatajivanje/ proteinurija • Periferna arterijska bolest 	<ul style="list-style-type: none"> • Bilo koji antihipertenziv • BB, ACEI, ARB • BB, CA • Diuretik, BB, ACEI, ARB, antagonisti aldosterona • ARB, ACEI, • ACEI, ARB • ACEI, CA
Stanja	Preferirani lijekovi
<ul style="list-style-type: none"> • Izolirana sistolička hipertenzija (stariji) • Metabolički sindrom • Šećerna bolest • Trudnoća • Crna rasa 	<ul style="list-style-type: none"> • Diuretik, CA • ACEI, ARB, CA • ACEI, ARB • CA, metildopa, BB • Diuretik, CA

ACEI: inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima; ARB: blokatori angiotenzinskih receptora; CA: blokatori kalcijских kanala; BB: beta blokator

1.2. ARTERIJSKA HIPERTENZIJA I KRONIČNA BUBREŽNA BOLEST

KBB klinički je sindrom obilježen progresivnim i trajnim oštećenjem svih funkcija bubrega: ekskrecijske, endokrine i metaboličke funkcije. KBB rastući je javnozdravstveni problem u svijetu s prevalencijom od 15% u zemljama razvijenog svijeta.^{69,70} Fenomen starenja populacije u zemljama razvijenog svijeta uz porast prevalencije pridruženih bolesti, posebno šećerne bolesti i arterijske hipertenzije, rezultira porastom incidencije KBB.⁷¹ Mnoge bolesti dovode do kroničnog zatajenja bubrega. Dijabetička i hipertenzivna nefropatija vodeći su uzroci uznapredovale kronične insuficijencije bubrega te je stoga razumljivo da se incidencija bolesnika sa završnom fazom kronične insuficijencije bubrega povećava. Ostali česti uzroci KBB su kronični glomerulonefritis, policistična bolest bubrega i kronični pijelonefritis.⁷²

Završni stadij KBB predstavlja ireverzibilno smanjenje bubrežne funkcije u tolikoj mjeri da bolesnik ne može preživjeti bez kontinuirane primjene jedne od metoda nadomještanja bubrežne funkcije.

1.2.1. Metode nadomještanja bubrežne funkcije

U metode nadomještanja zatajenja bubrežne funkcije ubrajamo hemodijalizu (HD), peritonejsku dijalizu (PD) i transplantaciju bubrega (TX). Najbolji oblik nadomjesne terapije za bolesnike sa završnim stadijem KBB je TX.⁷³

Glavni čimbenici koji određuju metodu nadomjesnog liječenja završnog stadija KBB su dostupnost, kliničke kontraindikacije i preferencije bolesnika s obzirom na njihov životni stil.⁷⁴

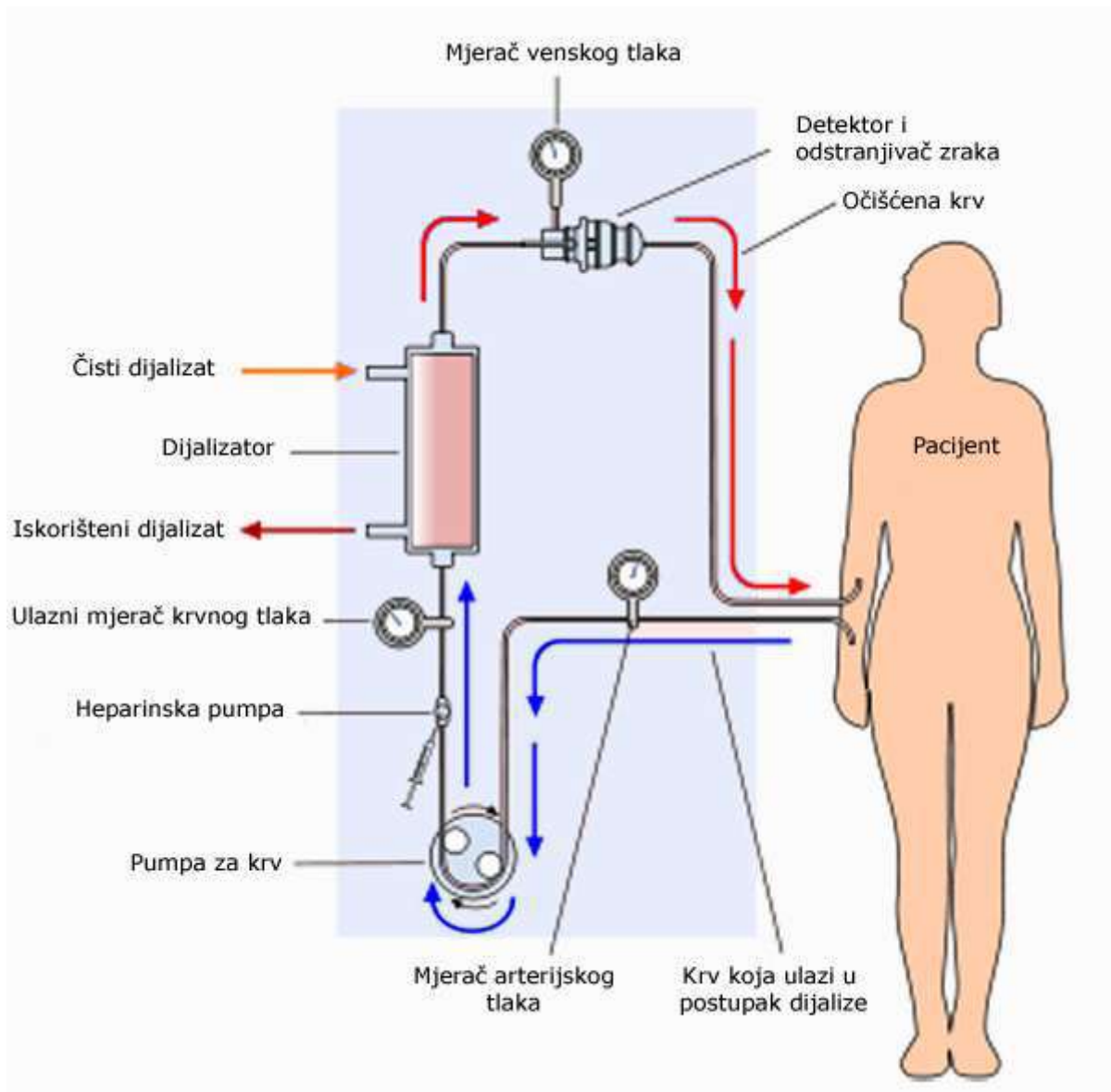
Nadoknađivanje bubrežne funkcije kroničnom dijalizom treba započeti prije nego se u bolesnika razviju po život opasne komplikacije. Najbolje je započeti kada bolesnik ima uznapredovalu bubrežnu bolest no još uvijek se dobro osjeća, nije pothranjen, nema tešku metaboličku acidozu ili neku drugu komplikaciju zatajenja bubrega, te nije preopterećen tekućinom. Obično se to događa kada dođe do gubitka 90% ili više bubrežne funkcije. Svakako, liječenje dijalizom treba započeti prije nego se glomerularna filtracija snizi na 6 ml/min. Kod bolesnika sa šećernom bolesti može se razmišljati o ranijem započinjanju liječenja dijalizom. U svakom slučaju, da bi se izbjeglo padanje glomerularne filtracije ispod vrijednosti 6 ml/min, liječenje dijalizom treba započeti već kada je vrijednost glomerularne filtracije između 8 do 10 ml/min (u bolesnika sa šećernom bolesti klirens kreatinina veći od 15ml/min).⁷⁵

Unatoč korisnosti i rasprostranjenosti dijalize, u liječenju završnog stadija KBB krajnji je cilj TX, jer omogućuje potpuni nadomjestak izvorne bubrežne funkcije. Nažalost, njena je široka primjena ograničena dostupnošću organa za transplantaciju.⁷⁶

Hemodijaliza

U kliničkom značenju hemodijaliza je postupak kojim se iz krvi uremičara uklanjaju razgradni produkti (toksini), višak elektrolita (kalij) i voda uz istodobno dodavanje važnih tvari koje manjkaju, a potrebne su organizmu (bikarbonati). Za provođenje postupka HD potrebni su: aparat za hemodijalizu, dijalizator (umjetni bubreg), krvne linije, igle za dijalizu (ili centralni venski kateter), koncentрати za dijalizu (acetatna otopina ili kisela i bikarbonatna otopina) i voda koja je prethodno posebnim postupkom očišćena od suvišnih elektrolita,

organskih tvari, bakterija i njihovih razgradnih produkata (endotoksina) (**Slika 1.**). Za provođenje učinkovite HD potrebno je osigurati krvožilni pristup koji će davati 200-400 mL krvi u minuti. Metoda arteriovenske fistule zlatni je standard u pristupu krvožilnom sustavu bolesnika na hemodijalizi.⁷⁷ Najčešće se stvara anastomoza između cefalične vene i radijalne arterije (tzv. Brescia-Cimino anastomoza).⁷⁸ Zgrušavanje krvi u izvantjelesnom optoku sprječava se heparinizacijom. Vrsta i doza heparina propisuje se individualno, prilagođeno bolesniku.



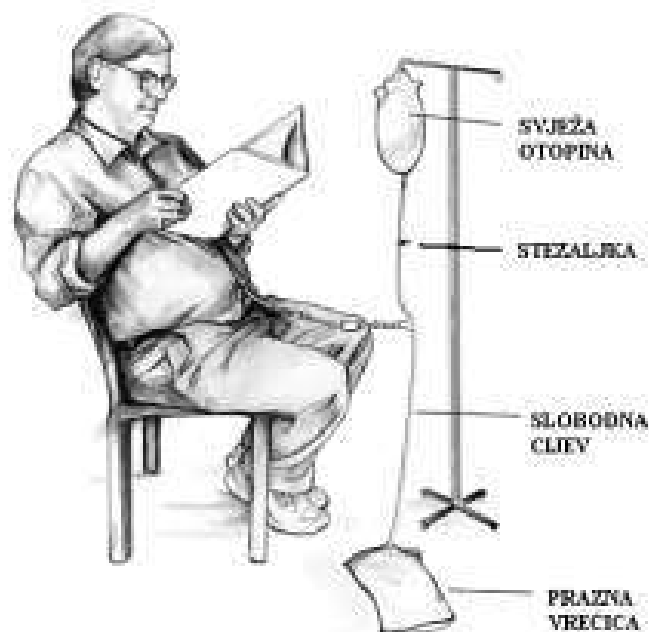
Slika 1. Bolesnica na hemodijalizi

Preuzeto s <https://www.ztm.hr/?q=hr/content/hemodijaliza-0>

Peritonejska dijaliza

U liječenju PD koristi se peritonealna membrana kao polupropusna membrana za izmjenu tvari. Metoda je vrlo jednostavna i temelji se na utakanju otopine (koja sadržava elektrolite i glukozu ili ikodekstrin kao osmotske tvari) u trbušnu šupljinu, obično djelovanjem sile teže. Uremički toksini prelaze iz krvi u dijalizat niz koncentracijski gradijent postupkom difuzije, dok osmolalnost dijalizata određuje prolazak vode. Dijalizat se istače iz trbušne šupljine i čitav postupak ponavlja. Za provođenje PD potrebno je u trbušnu šupljinu postaviti peritonejski kateter.⁷⁹

S obzirom na tehničku izvedbu postoji nekoliko vrsta peritonealne dijalize: kontinuirana ambulantna peritonealna dijaliza (CAPD) i automatizirana peritonealna dijaliza (APD). CAPD standardno uključuje četiri dnevne izmjene 2-2,5 litre koje traju 4-8 sati i predstavlja najčešće upotrebljavanu vrstu peritonejske dijalize (**Slika 2**). Kod APD aparat tijekom noći obavlja 3-10 izmjena dok bolesnik spava (**Slika 3**). Oblik APD-e kada pacijent zadržava otopinu u trbuhu tijekom dana nazivamo kontinuirana ciklička PD (CCPD), a ukoliko pacijent ima „suhi“ dan nazivamo je noćna intermitentna PD (NIPD).⁸⁰



Slika 2. Bolesnik na CAPD

Preuzeto s <http://urocarechennai.com/dialysis>



Slika 3. Bolesnik na APD

Preuzeto s <http://www.njkidney.com/dialysis.htm>

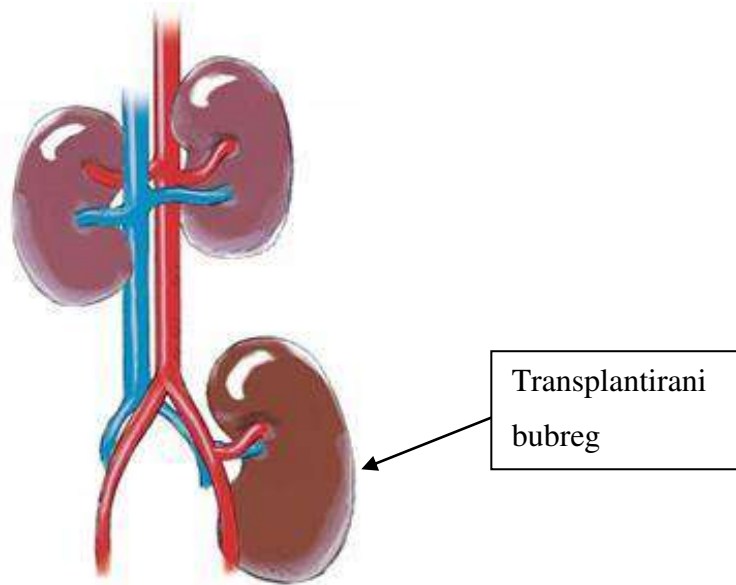
1.3. TRANSPLANTACIJA BUBREGA

TX najbolja je metoda liječenja završnog stadija zatajenja bubrežne funkcije.⁸¹ Njome se često postiže uredna egzokrina i endokrina funkcija bubrega, tako da jedan transplantirani bubreg može u potpunosti zamijeniti izgubljenu funkciju vlastitih bubrega. Ali TX nije izlječenje ako se gleda u odnosu na čitav organizam jer bez obzira na uspješnost zahtijeva doživotno uzimanje lijekova protiv mogućeg odbacivanja transplantata i redovite kontrole.

TX predstavlja optimalni modalitet liječenja završnog stadija zatajenja bubrežne funkcije i u usporedbi sa metodama dijaliznog liječenja značajno produžava preživljavanje bolesnika,^{82,83} kvalitetu života⁸⁴ i dugoročno smanjuje troškove liječenja.^{85,86} Nadalje, TX je učinkovitija i jeftinija metoda nadomještanja bubrežne funkcije nego dijaliza, i to za sve podskupine bolesnika, uključujući starije od 60 godina i dijabetičare.⁸⁴ Unatoč tomu, njena široka primjena ograničena je manjkom organa, nepovoljnim imunološkim odgovorom primatelja i nuspojavama imunosupresivnih lijekova.⁸⁷ Danas se smatra da TX bolesnicima nudi nedvojbeno najbolju kvalitetu života i najveće stope preživljenja, bez obzira na demografsku skupinu kojoj pripadaju.^{87,88}

Kirurškim postupcima tijekom TX bubreg davatelja smješta se u donji dio trbušne šupljine primatelja, pri čemu se bubrežna arterija i vena spajaju na veliku zdjeličnu arteriju i venu primatelja. Mokraćovod presađenog bubrega pripaja se na mokraćni mjehur primatelja.^{89,90}

Bolesnici tijekom života mogu mijenjati različite modalitete nadomještanja bubrežne funkcije. TX, PD i HD međusobno se u potpunosti ne isključuju, već je ukoliko jedna od njih postane nedostatna za zamjenu rada bubrega, potrebno na vrijeme prijeći na drugu i ponovo bolesniku omogućiti dobru rehabilitaciju, kako bi bio sposoban za TX.



Slika 4. Položaj transplantiranog bubrega

Preuzeto s

<http://www.fresenius.hr/Obubrezima/Lije%C4%8Denje/Transplantacija/Vrsitransplantacija.aspx>

1.3.1. Komplikacije nakon transplantacije bubrega

Nakon TX bolesnici su podložni razvoju brojnih komplikacija. Komplikacije koje nastaju nakon TX mogu biti: kirurške komplikacije, komplikacije koje nastaju u sklopu odbacivanja transplantiranog bubrega, infekcije, novonastale maligne bolesti nakon transplantacije bubrega, novonastala šećerna bolest nakon transplantacije bubrega, pretilost, srčanožilne i koštane bolesti (**Tablica 4**).

Tablica 4. Komplikacije vezane uz transplantaciju bubrega

Kirurške komplikacije <ul style="list-style-type: none">• Infekcije rane• Krvarenje• Limfocela• Tromboza krvnih žila presatka• Stenoza arterije presatka• Propuštanje mokraćne• Opstrukcija mokraćnog sustava
Reakcija odbacivanja presatka <ul style="list-style-type: none">• Akutno odbacivanje• Kronična nefropatija presatka
Infekcije <ul style="list-style-type: none">• Infekcije urinarnog trakta• Citomegalovirusne infekcije• Epstein- Barr virusne infekcije• Infekcije Herpes zoster virusom• Gljivične infekcije• Ostale infekcije nakon transplantacije bubrega (infekcija BK poliooma virusom)
Malignomi
Novonastala šećerna bolest
Pretilost
Srčanožilne bolesti <ul style="list-style-type: none">• Arterijska hipertenzija• Hiperlipidemija• Hiperkolesterolemija• Srčani udar• Moždani udar
Koštane bolesti <ul style="list-style-type: none">• Osteoporoza• Avaskularna nekroza ili osteonekroza

Infekcije

Infekcije su najčešće komplikacije nakon TX i čest uzrok poboljšavanja i smrtnog ishoda nakon TX i zauzimaju drugo mjesto među uzrocima zatajenja funkcije transplantiranog bubrega.⁹¹ Infekcije nakon TX bubrega imaju predvidivu pojavnost.⁹² Tradicionalno shvaćanje je da se u prvom mjesecu nakon TX javljaju nazokomijalne infekcije uzrokovane stečenim, bolničkim patogenima ili pak kao posljedica kirurških procedura i komplikacija ili se javljaju infekcije prenesene od donora. Infekcije uzrokovane oportunističkim patogenim mikroorganizmima javljaju se kasnije, pet mjeseci nakon transplantacije bubrega, odražavajući jači utjecaj immunosupresivne terapije na razvoj infekcija. Kasne infekcije nastaju kao sekundarna posljedica infekcije oportunističkim patogenim mikroorganizmima ili su uzrokovane klasičnim uzročnicima. Oportunistički patogeni mikroorganizmi su česti

uzročnici u bolesnika koji zahtijevaju veće doze imunosupresivne terapije ili su bili izloženi specifičnim uzročnicima iz okoliša. Iako je ova vremenska podjela nastanka infekcija nakon transplantacije korisna polazna točka u detekciji infekcija, važno je istaknuti kako se vremenska pojavnost određenih infekcija može značajno izmijeniti ovisno o izboru imunosupresivne terapije koja utječe na ukupnu dozu imunosupresije u različitom razdoblju.⁹³

Malignomi

Zloćudni tumori čest su uzrok morbiditeta i mortaliteta u primatelja bubrežnog presatka, a javljaju se češće nego u pripadnika opće populacije ili bolesnika na liječenju dijalizom.⁹⁴ Među čimbenicima rizika posebno se ističu dob, imunosupresivno liječenje, kronične virusne infekcije i pušenje. Karcinom bazalnih stanica, Kaposijev sarkom, karcinom vulve i perineuma, ne-Hodgkinov limfom, planocelularni karcinom, hepatobilijarni karcinom i karcinom in situ grla maternice češće se javljaju u primatelja organa nego u općoj populaciji.⁹⁵ Karcinomi dojke, pluća, debelog crijeva i prostate nisu češći nego li u općoj populaciji.⁹⁶ Preživljavanje primatelja bubrežnog presatka sa zloćudnim tumorom je loše, a mogućnosti liječenja su ograničene zbog prisustva presatka ili pridruženih bolesti. U slučaju pojave maligne bolesti obično se isključuje ili značajno smanjuje doza imunosupresivne terapije. Preventivnim mjerama i redovitim pregledima može se smanjiti incidencija ili rano otkriti zloćudne bolesti, a time smanjiti pobol i smrtnost bolesnika.

Novonastala šećerna bolest nakon transplantacije bubrega

Među različitim komplikacijama koje nastaju nakon transplantacije bubrega je i novonastala šećerna bolest nakon transplantacije bubrega (*eng. NODAT new-onset diabetes after transplantation*).⁹⁷ Učestalost novonastale šećerne bolesti nakon transplantacije bubrega je u stalnom porastu⁹⁸ i varira od 2% do 53% temeljeno na različitim izračunima.⁹⁹

Prema preporukama Američkog udruženja dijabetičara (ADA - *eng. American Diabetes Association*) i Svjetske zdravstvene organizacije revidiranima 2010. godine, dijagnoza novonastale šećerne bolesti nakon transplantacije bubrega postavlja se u bolesnika sa transplantiranim bubregom i simptomima šećerne bolesti ako je vrijednost glukoze nakon 2 sata u dvosatnom oralnom testu glukoze (*eng. OGTT- oral glucose tolerance test*) ≥ 11.1 mmol/L.¹⁰⁰

Dobro je poznato da se novonastala šećerna bolest nakon transplantacije bubrega javlja obično rano u razdoblju nakon transplantacije bubrega. Američki podaci ukazuju kako je

pojavnost NODAT u prva tri mjeseca nakon transplantacije 9.1%, 16% u prvih 12 mjeseci, a 24 % nakon 36 mjeseci.¹⁰¹

Čimbenici rizika za NODAT mogu se podijeliti na one čimbenike rizika na koje ne možemo utjecati i na one na koje možemo utjecati. U čimbenike rizika za NODAT na koje ne možemo utjecati ubrajamo stariju životnu dob, crnu rasu, pozitivnu obiteljsku anamnezu na postojanje šećerne bolesti i ranije potvrđenu intoleranciju glukoze.¹⁰² S obzirom da populacija bolesnika sa završnim stadijem zatajenja bubrežne funkcije stari, moguće je očekivati daljnji porast pojavnosti NODAT jer se sve veći broj bolesnika starije životne dobi transplantira zbog završnog stadija zatajenja bubrežne funkcije. Dob bolesnika se smatra najznačajnijim čimbenikom rizika za NODAT.¹⁰³ Smatra je da i policistična bolest bubrega predstavlja čimbenik rizika za novonastalu šećernu bolest nakon transplantacije bubrega.¹⁰⁴

Postoje mnogobrojni čimbenici rizika za NODAT na koje možemo utjecati. U ovu skupinu čimbenika rizika ubrajamo pretilost, metabolički sindrom, način života, virusne infekcije, akutno odbacivanje te imunosupresivnu terapiju (kortikosteroide, inhibitore kalcineurina, sirolimus).⁹⁷ Jedan od najznačajnijih čimbenika rizika na kojega možemo utjecati je pretilost. Smatra se da pretilost značajno povećava rizik NODAT te je izračunati relativni rizik za pretilost 1.73. Rizik za NODAT linearno raste za svaki kilogram nakon 45 kilograma tjelesne težine. Kortikosteroidi su i dalje dio većine protokola posttransplantacijske imunosupresivne terapije i predstavljaju modificirajući čimbenik rizika za NODAT, ovisan o dozi i duljini korikosteroidne terapije.¹⁰³

Bolesnici sa transplantiranim bubregom i NODAT imaju gotovo jednak rizik za razvoj akutnih i kroničnih komplikacija šećerne bolesti kao i bolesnici sa šećernom bolesti tip 2.⁹⁷ Jasno je kako NODAT ima važan utjecaj na ishode bolesnika sa transplantiranim bubregom. Rezultati ranijih studija su pokazali kako je tijekom 12 godina praćenja preživljavanje grafta bolesnika sa NODAT samo 48% u usporedbi sa 70% preživljavanjem grafta bolesnika koji nisu razvili šećernu bolest nakon TX.¹⁰⁵

Pretilost

Uspješna TX za bolesnika znači prestanak brojnih ograničenja u prehrani, osobito onih vezanih uz unos tekućine, ali i namirnica bogatih fosforom i kalijem.¹⁰⁶ To kod bolesnika izaziva osjećaj blagostanja i dramatično povećava apetit, uzrokujući povećanje tjelesne mase, što može dovesti do razvoja prekomjerne tjelesne težine i pretilosti^{107,108}, porasta ITM, razine albumina i ukupnog kolesterola.¹⁰⁹

U prvoj godini nakon TX dolazi do prekomjernog porasta tjelesne težine i razvoja pretilosti sa prosječnim porastom tjelesne težine od 10-35%.¹¹⁰ Dobro je poznato kako je prekomjerni porast tjelesne težine u prvoj godini nakon TX također čimbenik rizika i za razvoj metaboličkog sindroma i NODAT.^{103, 111-113}

Povećanje ITM nakon TX također znatno smanjuje preživljenje grafta.¹¹⁴ Povećanje ITM nastaje kao posljedica ranije spomenutog povećanja apetita, sedentarnog načina života, prehrane bogate ugljikohidratima te kortikosteroidne terapije.

Iako porast tjelesne težine i razvoj pretilosti izaziva zabrinutost, nije svaki porast tjelesne težine nakon TX nepoželjan. Naime, visoka stopa pothranjenosti je zabilježena među bolesnicima sa završnim stadijem zatajenja bubrežne funkcije liječenih dijalizom,¹¹⁵ čak i kod onih sa visokim vrijednostima ITM.¹¹⁶ Niske vrijednosti ITM, pothranjenost i snižena mišićna masa povezani su sa lošijim preživljavanjem nakon TX.^{117,118}

Nije dovoljno pratiti samo porast tjelesne težine već i druge pokazatelje nutritivnog statusa (pokazatelje proteinsko-energetske pothranjenosti i vrijednosti serumskog albumina) kao i sastav tijela tijekom liječenja i praćenja bolesnika sa transplantiranim bubregom. Važno je naglasiti kako porast tjelesne težine u prvoj godini nakon transplantacije smanjuje vijek grafta¹¹⁴ i kako pretilost predstavlja čimbenik rizika koji povećava smrtnost i rizik za gubitak grafta unutar 12 mjeseci nakon TX u usporedbi sa transplantiranim bolesnicima koji imaju normalnu tjelesnu težinu.¹¹⁹

Arterijska hipertenzija nakon transplantacije bubrega

AH je jedan od najčešćih kliničkih problema koji se javlja kod primatelja transplantiranih bubrega i povezana je sa skraćenim preživljavanjem grafta i povišenim kardiovaskularnim morbiditetom i mortalitetom.²

1.4. ARTERIJSKA HIPERTENZIJA NAKON TRANSPLANTACIJE BUBREGA

1.4.1. Epidemiologija arterijske hipertenzije nakon transplantacije bubrega

AH nakon TX je česta, ali prevalencija varira ovisno o proučavanoj populaciji i definiciji. Ukupna prevalencija, definirana kao korištenje antihipertenzivnih sredstava sa ili bez povišenog krvnog tlaka je oko 85%.¹²⁰

Učestalost RAH nije poznata, naime nema epidemioloških istraživanja vezanih uz RAH. U ordinaciji liječnika obiteljske medicine javlja se u 5 % bolesnika, dok se u ambulanti nefrologa (s obzirom na selekciju bolesnika) javlja i u do 50 % bolesnika, ovisno o stadiju kronične bubrežne bolesti.¹²¹ Obično se smatra da je učestalost RAH puno veća, no razlog je tome u nepridržavanju ranije navedenoj definiciji odnosno nerazlikovanju pseudorezistentne odnosno prividne RAH od prave RAH. Uzroci prividne RAH su: nepridržavanje preporučenom liječenju, neadekvatno doziranje lijekova, nepravilnosti u mjerenju arterijskog tlaka, hipertenzija bijelog ogrtača. Uzroci prave RAH su pridružena stanja, neadekvatan barorefleksni luk, interakcije s drugim lijekovima kao što su npr. nesteroidni antireumatici, hipervolemija, sekundarna AH i genske varijacije.

Bolesnici u kojih se češće registrira RAH su stariji (RAH se osobito nalazi u onih koji su stariji od 75 godina), oni u kojih je utvrđena hipertrofija lijeve klijetke, koji su debeli, pušači, koji pretjerano konzumiraju sol, koji imaju više vrijednosti bazalnog arterijskog tlaka, koji su dijabetičari, žene, crnci i bolesnici s KBB. Kronično zatajenje funkcije bubrega najizraženiji je prediktor rezistencije na liječenje antihipertenzivima.^{7,8}

1.4.2. Etiologija arterijske hipertenzije nakon transplantacije bubrega

Čimbenici koji utječu na pojavu AH nakon TX mogu se podijeliti na one čimbenike vezane uz primatelja i one vezane uz donora bubrega.

Tablica 5. Čimbenici koji utječu na pojavu AH nakon transplantacije bubrega

Čimbenici vezani uz primatelja	Čimbenici vezani uz donora
<ul style="list-style-type: none">• Genetički profil primatelja• Dob• Dobivanje na težini• Prekomjerni unos soli• Prekomjerni unos alkohola• Pušenje• Prisutnost opstruktivne apneje za vrijeme spavanja	<ul style="list-style-type: none">• Starija dob• Postojeća hipertenzija• Lošija kvaliteta grafta

Većina slučajeva posttransplantacijske AH rezultat je više faktora specifičnih za primatelje transplantiranih bubrega. Povećanje arterijskog tlaka nakon TX nastaje kao posljedica različitih čimbenika, uključujući dobivanje na tjelesnoj težini, prekomjerni unos soli, pušenje i prekomjerni unos alkohola.¹²² Ostali čimbenici primatelja koji pridonose nastanku AH nakon TX uključuju genetički profil primatelja, dob primatelja, ITM primatelja, prisutnost opstruktivne apneje za vrijeme spavanja i prisutnost endokrinih tumora (npr. feokromocitom).¹²⁰

Nekoliko čimbenika donora nezavisno je povezano s posttransplantacijskom AH. To uključuje već postojeću hipertenziju donora, stariju životnu dob donora i lošiju kvalitetu grafta. Nekoliko je genetskih varijanti, uključujući polimorfizme unutar gena koji kodiraju za ABCC2, ABC1, CYP3A5 i APOL-1, povezano s disfunkcijom ranog presatka i naknadnom hipertenzijom nakon transplantacije.¹²⁰ Veličina bubrega donora u odnosu na primatelja također ima ulogu u razvoju AH nakon TX. Razlika između veličine bubrega donora i primatelja može dovesti do smanjene funkcije nefrona i kasnije glomerularne hipertrofije i intraglomerularne hipertenzije. Kvaliteta bubrega donora dugo je poznata kao važan doprinos AH nakon TX. Poznato je da primatelji lošije kvalitetnih bubrega imaju veću incidenciju hipertenzije nakon transplantacije.¹²³

Tablica 6. Uzroci posttransplantacijske arterijske hipertenzije

Karakteristike donora organa <ul style="list-style-type: none">• Starija dob• Postojeća hipertenzija• Lošija kvaliteta grafta
Renalna disfunkcija grafta <ul style="list-style-type: none">• Akutno odbacivanje organa• Odgođena funkcija grafta• Kronična nefropatija grafta
Zadržani „zavičajni“ bubreg
Stenoza bubrežne arterije
Lijekovi <ul style="list-style-type: none">• Inhibitori kalcineurina• Kortikosteroidi
Posttransplantacijski hiperparatireoidizam

Akutni i kronični oblici disfunkcije transplantiranog bubrega također su povezani s posttransplantacijskom AH. Ograničeni broj organa od živih donora doveo je do povećane uporabe bubrega od suboptimalnih kadavera. Prošireni kriteriji za donora bubrega uključuju osobe starije od 50 godina sa poviješću AH, osobe koje imaju vrijednost kreatinina od 1,5 mg/dL ili osoba koja je umrla od posljedica cerebrovaskularnog događaja. Organi dobiveni od takvih donora obično su povezani sa smanjenom funkcijom neposredno nakon TX (tzv. posttransplantacijska akutna tubularna nekroza) koja ponekad zahtjeva terapiju dijalizom (tzv. posttransplantacijska odgođena funkcija presatka).¹²⁴ Bilo koji uzrok ozljeđivanja transplantiranog bubrega može dovesti do de novo ili pogoršanja AH nakon TX. Među najčešćim uzrocima su akutno odbacivanje i kronična ozljeda grafta (uključujući kronično odbijanje posredovano antitijelima, intersticijsku fibrozu/tubularnu atrofiju), trombotska mikroangiopatija i rekurentna glomerularna bolest. Akutno odbacivanje često je povezano s AH.¹²⁰

AH nakon TX također se javlja u primatelja transplantiranih bubrega koji još imaju svoje nativne bubrege, pogotovo u onih sa kroničnim glomerulonefritisom.^{125,126} Ako se primjenom blokatora angiotenzinskih receptora ili ACE- inhibitora bilježi pad vrijednosti arterijskog tlaka uz povoljan hemodinamski odgovor tada možemo govoriti kako sustav renin-angiotenzin ima značajnu patogenetsku ulogu u nastanu AH kod nativnih bubrega.

Stenoza bubrežne arterije javlja se u različitom postotku nakon TX, u rasponu od 1 do 23%.¹²⁷ Točan razlog za takvu varijabilnost nije jasan, ali može biti povezana s kirurškim tehnikama TX. Stenoza bubrežne arterije je potencijalno reverzibilan uzrok pacijentovog morbiditeta i disfunkcije grafta u posttransplantacijskom periodu.¹²⁴ Pojava AH i/ili RAH,

razvoj poremećaja bubrežne funkcije u kombinaciji s primjenom ACE- inhibitora ili blokatora angiotenzinskih receptora, posttransplantacijska policitemija te ponavljanje epizoda plućnog edema su stanja koja moraju pobuditi sumnju na stenozu bubrežne arterije.¹²⁸

Određeni imunosupresivni lijekovi imaju glavnu ulogu u razvoju AH nakon TX. Inhibitori kalcineurina (CNI) (ciklosporin >takrolimus) i kortikosteroidi su povezani s povišenim krvnim tlakom kao rezultat povećane retencije natrija i vode.¹²⁹ Posebno, kortikosteroidi se smatraju važnim uzrokom hipertenzije kod pacijenata s transplantiranim bubregom. Neki centri izvještavaju da imunosupresivni protokoli s nižom dozom steroida ili potpuno ukidanje steroida dovodi do poboljšane kontrole arterijskog tlaka¹³⁰, dok drugi ukazuju kako je rizik od akutnog odbacivanja transplantiranog bubrega veći s povlačenjem steroida, koje može nepovoljno utjecati na arterijski tlak.¹³¹ Povećanje prevalencije posttransplantacijske AH vidljivo je s obzirom na široku primjenu CNI, osobito ciklosporina. Patofiziologija AH inducirane ciklosporinom može biti povezana s izravnim učincima na krvožilni sustav. Bubrežno zadržavanje natrija izazvano ciklosporinom vjerojatno je povezano s vazokonstrikcijom aferentne glomerularne arterije.¹³² Podaci iz registra i opažanja iz kliničkih ispitivanja sugeriraju niže stope AH nakon TX s imunosupresivnim protokolom na bazi takrolimusa u usporedbi s ciklosporinskim protokolom.¹³³ Neke studije pokazale su prednost prebacivanja pacijenata s ciklosporinskog imunosupresivnog protokola na takrolimus s obzirom na kontrolu arterijskog tlaka.¹²⁰ S obzirom na važnost adekvatne imunosupresije, a s ciljem prevencije odbacivanja transplantiranog bubrega, potrebno je pažljivo razmotriti odluke o prilagodbi vrste i doze imunosupresivnih lijekova kako bi se olakšala kontrola arterijskog tlaka nakon TX.

Paratireidektomija nakon transplantacije bubrega povezana je sa značajnim poboljšanjem što se tiče arterijskog tlaka i hiperlipidemije, kao i sa pogoršanjem funkcije renalnog alografta.¹²⁰

1.4.3. Klinička slika arterijske hipertenzije nakon transplantacije bubrega

AH dugo je asimptomatska bolest, većinom do pojave ireverzibilnih promjena. Simptomi i znakovi bolesti vezani su uz zahvaćene organske sustave i nisu specifični za arterijsku hipertenziju. Nadalje, AH u bolesnika s transplantiranim bubregom najčešće se očituje u vidu srčanožilnih, cerebrovaskularnih i bubrežnih komplikacija. Uznapredovala ateroskleroza najčešće dovodi do srčanog infarkta, kongestivnog srčanog zatajenja, moždanog udara, ishemičnog kolitisa ili periferne žilne bolesti. Pored čimbenika rizika koji su nazočni u

općoj populaciji, u primatelja bubrežnog presatka aterosklerozu dodatno pospješuju čimbenici kroničnog bubrežnog zatajenja, hipertrofija lijeve klijetke i fibroza miokarda.¹³⁴

1.4.4. Liječenje arterijske hipertenzije u bolesnika sa transplantiranim bubregom

Terapijski pristup u liječenju AH u bolesnika sa transplantiranim bubregom sastoji se od farmakološkog i nefarmakološkog liječenja.

Nefarmakološke mjere u liječenju AH iste su kao i za opću populaciju bolesnika bez TX bubrega, kao što je ranije navedeno.

Većina bolesnika sa transplantiranim bubregom imaju koristi od primjene **diuretika**. Iako je u ovoj populaciji provedeno vrlo ograničeni broj studija o korištenju diuretika,^{135,136} čini se da se ista pravila koja reguliraju njihovu uporabu u bolesnika koji nisu transplantirani primjenjuju i kod bolesnika sa transplantiranim bubregom. Liječnik treba imati na umu da se razvoj nuspojava povezanih s diuretikom, poput hiperuricemije (ponekad dovodi do gihta), hipomagnezije, hiperlipidemije i netolerancije glukoze povećava kod onih bolesnika liječenih s inhibitorima kalcineurina.^{137,138} Pojava diuretikom inducirane hipokalemije (česta pojava u populaciji bez transplantata) rijetka je kod bolesnika liječenih inhibitorima kalcineurina zbog poremećene distalne tubularne sekrecije kalija koja se javlja zajedno s upotrebom tih sredstava. Diuretska terapija je također povezana s razvojem posttransplantacijske policitemije.¹³⁹

Blokatori kalcijских kanala se obično koriste u bolesnika sa transplantiranim bubregom. Kroz duži period pokazali su se kao lijek izbora u liječenju posttransplantacijske AH.¹⁴⁰ Osnova za njihovu upotrebu izvedena je iz istraživanja koja su pokazala kako blokatori kalcijevih kanala uklanjaju preglomerularnu vazokonstrikciju induciranu akutnom primjenom ciklosporina.¹⁴¹

Objavljene smjernice preporučuju rutinsku primjenu **ACE inhibitora i blokatora angiotenzinskih receptora** za bolesnike sa dijabetičkom i nedijabetičkom bolesti bubrega s proteniurijom, čak i u odsutnosti AH.¹⁴² Objavljeni podaci ukazuju na povećanje nuspojava povezanih s primjenom ACE inhibitora i blokatora angiotenzinskih receptora, kao što je smanjena funkcija bubrega (posebno u kombinaciji s diuretikom)¹⁴³, anemija¹⁴⁴, i hiperkalemija¹⁴⁵, koja bi mogla ograničiti njihovu učinkovitost u bolesnika sa transplantiranim bubregom.

Beta blokatori su skupina lijekova koja se često koristi u liječenju AH bolesnika sa transplantiranim bubregom. Povećana učestalost dislipidemije (povišeni trigliceridi i snižen

HDL), veći rizik od razvoja dijabetesa i veće razine inhibitora kalcineurina (s karvedilolom) opisane su u bolesnika liječenih tom skupinom lijekova.^{146,147}

1.4.5. Komplikacije vezane uz arterijsku hipertenziju u bolesnika sa transplantiranim bubregom

Redovita kontrola krvnog tlaka te liječenje AH lijekovima i promjenom životnih navika u bolesnika sa transplantiranim bubregom bitni su kako bi se izbjeglo razvoj komplikacija vezanih uz AH ili da ih se barem svede na minimum. Dugotrajna AH dovodi do funkcionalnih i strukturnih promjena transplantiranog bubrega. Povećani intraglomerularni tlak u loše kontroliranih hipertoničara rezultira povećanim prolaskom albumina kroz glomerularnu bazalnu membranu, što se klinički manifestira kao mikroalbuminurija.⁶³

Istraživanja su pokazala kako je AH nezavisni čimbenik rizika za kardiovaskularne bolesti nakon TX¹⁴⁸, a mnogi istraživači jasno su dokumentirali štetne posljedice hipertenzije na kratkoročne i dugoročne ishode renalnih graftova.¹⁴⁹

Povezanost AH i smrti kod bolesnika sa transplantiranim bubregom posreduje povećani rizik od kardiovaskularnih bolesti zato što je nekontrolirana posttransplantacijska AH povezana s povećanim rizikom od kongestivnog zatajenja srca i ishemijskim srčanim bolestima.^{150,151}

Osim smanjenog preživljavanja grafta, posttransplantacijska AH povezana je sa kraćim preživljavanjem pacijenata. Svako povećanje sistoličkog krvnog tlaka od 10 mmHg iznad 140 mmHg povezano je s omjerom rizika smrti od 1,18. U prospektivnim studijama nije dokazano da stroga kontrola krvnog tlaka smanjuje rizik od kardiovaskularnih bolesti i smrti bolesnika sa transplantiranim bubregom. Ipak, veliki broj studija u kojima su više vrijednosti krvnog tlaka povezane s lošijim rezultatima, naglašava važnost liječenja posttransplantacijske hipertenzije.¹³⁴

Slijedom navedenoga cilj ovoga istraživanja je istražiti učestalost arterijske hipertenzije u bolesnika sa transplantiranim bubregom koji se liječe u Kliničkom bolničkom centru Split te postoji li povezanost između pokazatelja nutritivnog statusa sa vrijednostima arterijskog tlaka u bolesnika sa transplantiranim bubregom.

2. CILJ ISTRAŽIVANJA

2.1. Cilj istraživanja

Cilj je istražiti učestalost arterijske hipertenzije u bolesnika sa transplantiranim bubregom koji se liječe pri Zavodu za nefrologiju i dijalizu, Kliničkog bolničkog centra Split te postoji li povezanost između pokazatelja nutritivnog statusa sa vrijednostima arterijskog tlaka u bolesnika sa transplantiranim bubregom.

2.2. Hipoteza

1. Učestalost arterijske hipertenzije u bolesnika sa transplantiranim bubregom je visoka.
2. Učestalost rezistentne arterijske hipertenzije u bolesnika sa transplantiranim bubregom je visoka.
3. Postoji povezanost između indeksa tjelesne mase i vrijednosti arterijskog tlaka u bolesnika sa transplantiranim bubregom.
4. Postoje razlike u vrijednostima arterijskog tlaka između bolesnika koji imaju $ITM < 25 \text{ kg/m}^2$ i bolesnika koji imaju $ITM \geq 25 \text{ kg/m}^2$.
5. Postoji razlike u vrijednostima arterijskog tlaka među bolesnicima s obzirom na postojanje šećerne bolesti.
6. Postoje razlike u kliničkim i laboratorijskim parametrima između bolesnika sa povišenim sistoličkim krvnim tlakom i bolesnika sa normalnim vrijednostima sistoličkog krvnog tlaka.
7. Postoje razlike u vrijednostima arterijskog tlaka i pokazateljima nutritivnog statusa između bolesnika koji uzimaju manje od tri antihipertenzivna lijeka i bolesnika koji uzimaju tri ili više antihipertenzivnih lijekova.

3. MATERIJALI I METODE

3.1. Ustroj i protokol istraživanja

Istraživanje je provedeno među bolesnicima sa transplantiranim bubregom koji se kontroliraju u Dnevnoj bolnici Zavoda za nefrologiju i dijalizu, Klinike za unutarnje bolesti, Kliničkog bolničkog centra Split.

Ispitanici u ovim istraživanjima bili su svi bolesnici koji su transplantirani dulje od mjesec dana u trenutku započinjanja istraživanja, koji su u potpunosti razumjeli protokol istraživanja te ispitivanju pristupili dragovoljno, koji su stariji od 18 godina i imaju funkcionalni transplantirani bubreg te imaju urednu dokumentaciju o ranijem liječenju dijaliznim metodama.

Glavni ulazni podaci sa svakog ispitanika bili su: dob, spol, duljina liječenja metodom nadomještanja bubrežne funkcije (mjeseci), vrijeme proteklo od transplantacije bubrega (mjeseci), primarna bubrežna bolest, tjelesna težina (kg), tjelesna visina (cm), opseg struka (cm), opseg bokova (cm) te opseg nadlaktice (cm). Također, za svakog ispitanika zabilježen je podatak o postojanju šećerne bolesti, o uzimanju antihipertenzivne terapije, o vrsti antihipertenzivne terapije, o broju antihipertenzivnih lijekova te podaci o uzimanju statina.

Glavne mjere ishoda bile su: vrijednosti sistoličkog krvnog (SKT), vrijednosti dijastoličkog krvnog tlaka (DKT), serumske vrijednosti ureje, kreatinina, željeza ($\mu\text{mol/L}$), triglicerida, kolesterola-ukupnog, lipoproteina niske gustoće (*eng. low density lipoproteins*, LDL)(mmol/L), hemoglobina, albumina (g/L), CRP-a (mg/L), urata, glukoze, kalcija, fosfora (mmol/L), intaktnog paratireoidnog hormona (iPTH) (pmol/L) te je izračunat indeks tjelesne mase (ITM) (kg/m^2) i saturacija transferina (TSAT).

Vrijednost arterijskog tlaka koja je zabilježena u ovom istraživanju (SKT i DKT) predstavlja prosjek vrijednosti zabilježenih unatrag tri mjeseca prije provedenog istraživanja (uključujući vrijednosti izmjerene u ordinaciji prilikom redovitih kontrola, vrijednosti zabilježene u kućnim mjerenjima arterijskog tlaka kao i vrijednosti koje su dobivene kontinuiranim ambulantnim mjerenjem arterijskog tlaka).

3.2. Subjekti istraživanja

Ispitanici u ovim istraživanjima bili su svi bolesnici koji imaju funkcionalni transplantirani bubreg najmanje mjesec dana i kontroliraju se u Dnevnoj bolnici Zavoda za nefrologiju i dijalizu, a prije transplantacije bubrega su se liječili različitim metodama

nadomještanja bubrežne funkcije i koji su stariji od 18 godina te su u potpunosti razumjeli protokol istraživanja te ispitivanju pristupili dragovoljno.

Ispitanici koji su pristali na sudjelovanje u istraživanju su bili obaviješteni o tome da će njihovi podaci biti korišteni samo u svrhu istraživanja te se neće upotrijebiti u nikakvu drugu svrhu.

U istraživanje je uključeno ukupno 198 bolesnika, 108 muškarca te 90 žena.

3.3. Intervencije, mjerenja i druga opažanja

Za svakog ispitanika zabilježeni su podaci: dob, spol, duljina liječenja metodom nadomještanja bubrežne funkcije (mjeseci), vrijeme proteklo od transplantacije bubrega (mjeseci), primarna bubrežna bolest, tjelesna težina (kg), tjelesna visina (cm), opseg struka (cm), opseg bokova (cm), opseg nadlaktice (cm). Također, za svakog ispitanika zabilježen je podatak o postojanju šećerne bolesti, o uzimanju antihipertenzivne terapije, o vrsti antihipertenzivne terapije, o broju antihipertenzivnih lijekova, o uzimanju statina te podatak o metodi nadomještanja bubrežne funkcije dijalizom (HD ili PD).

Nadalje, za svakog bolesnika zabilježe su vrijednosti SKT i DKT. Vrijednost SKT i DKT tlaka koje su zabilježene u ovom istraživanju predstavlja prosjek vrijednosti zabilježenih unatrag prije provedenog istraživanja (uključujući vrijednosti izmjerene u ordinaciji prilikom redovitih kontrola, vrijednosti zabilježene u kućnim mjerenjima arterijskog tlaka kao i vrijednosti koje su dobivene kontinuiranim ambulantnim mjerenjem arterijskog tlaka).

Uz ranije navedeno, za svakog zabilježene su serumske vrijednosti ureje, kreatinina, željeza ($\mu\text{mol/L}$), triglicerida, kolesterola-ukupnog, LDL (mmol/L), hemoglobina, albumina (g/L), CRP-a (mg/L), urata, glukoze, kalcija, fosfora (mmol/L), intaktnog paratireoidnog hormona (iPTH) (pmol/L), TIBC (*eng. Total Iron Binding Capacity*) ukupni kapacitet vezivanja željeza te je izračunat ITM (kg/m^2) i TSAT.

3.4. Statistička analiza

Normalnost raspodjele testirana je Kolmogorov - Smirnovim Z testom. Podaci su prikazani kao aritmetička sredina \pm standardna devijacija.

Za određivanje povezanosti među varijablama, korišten je test značajnosti Personovog koeficijenta korelacije, uz prikaz dijela podataka jednadžbom i pravcem linearne regresije.

Ispitanici su bili podijeljeni u dvije skupine prema spolu, modalitetu nadomjesnog liječenja zatajenja bubrežne funkcije prije transplantacije bubrega, postojanju šećerne bolesti, vrijednostima SKT i DKT, vrijednosti ITM te s obzirom na broj i vrstu antihipertenzivnih lijekova, a za testiranje razlika u kliničkim i laboratorijskim parametrima između dviju skupina ispitanika korišten je Studentov t test za neovisne uzorke.

Vrijednost $p < 0.05$ smatrana je statistički značajnom. Za statističku obradu podataka poslužio je kompjutorski program SPSS for Windows, verzija 17.0 (Chicago, Illinois, Sjedinjene Američke Države).

4. REZULTATI

U istraživanje je uključeno ukupno 198 ispitanika, 108 (58,7%) muškaraca i 90 (41,3%) žena. Prosječna dob ispitanika bila je $58,07 \pm 12,07$ godina, a duljina liječenja dijalizom prije transplantacije bubrega $51,49 \pm 43,41$ mjeseci. Od ukupnog broja ispitanika 150 (72,4%) je liječeno hemodijalizom, a 48 (27,6%) ispitanika postupcima kronične ambulatne PD prije transplantacije bubrega. Opisna statistika za sve ispitanike prikazana je u **Tablici 7.**, a etiologija zatajenja bubrežne funkcije za sve ispitanike prikazana je u **Tablici 8.**

Rezultati su pokazali kako od ukupnog broja bolesnika 100 (50,51 %) bolesnika je uzimalo statine, 9 (4,55%) bolesnika nije uzimalo niti jedan antihipertenziv, dok je 189 (95,45%) bolesnika uzimalo antihipertenzivnu terapiju. Udio bolesnika koji su uzimali pojedinačni antihipertenzivni lijek prikazan je u **Tablici 9.**

Među bolesnicima koji su uzimali antihipertenzivnu terapiju, 85 (44,97%) bolesnika je uzimalo manje od 3 antihipertenzivna lijeka, dok je 104 (55,03%) bolesnika uzimalo tri ili više antihipertenzivnih lijekova. Razlike u kliničkim i laboratorijskim pokazateljima između bolesnika koji su uzimali manje od tri antihipertenzivna lijeka i bolesnika koji su uzimali tri ili više antihipertenzivnih lijekova prikazane su u **Tablici 10.**

Oni ispitanici koji su uzimali manje od tri antihipertenzivna lijeka imali su statistički značajno niže vrijednosti SKT ($137,26 \pm 18,72$ vs. $146,10 \pm 18,18$, $p = 0,002$) te ITM ($25,42 \pm 3,50$ vs. $26,92 \pm 3,07$, $p = 0,005$) nego li bolesnici sa transplantiranim bubregom koji su uzimali tri ili više antihipertenzivnih lijekova. Također i vrijednosti DKT bile su niže u istoj skupini bolesnika, ali razlika nije dosegla statističku značajnost ($81,25 \pm 9,24$ vs. $83,23 \pm 8,89$, $p = 0,154$).

Nadalje, rezultati ukazuju kako su oni bolesnici koji su u terapiji uzimali inhibitore angiotenzin konvertirajućeg enzima i blokatore angiotenzinskih receptora imali statistički značajno niže vrijednosti SKT ($135,46 \pm 13,95$ vs. $143,19 \pm 19,52$, $p = 0,047$). Također, vrijednosti DKT su također bile niže, ali razlika nije dosegla statističku značajnost ($79,86 \pm 6,39$ vs. $82,77 \pm 9,47$, $p = 0,121$).

Važno je istaknuti kako nije nađena statistički značajna razlika između muškaraca i žena sa transplantiranim bubregom u vrijednostima SKT ($140,45 \pm 17,73$ vs. $143,87 \pm 20,52$, $p = 0,121$) i DKT ($82,84 \pm 8,29$ vs. $81,60 \pm 10,06$, $p = 0,188$). Također, nije nađeni ni statistički značajna razlika između muškaraca i žena sa transplantiranim bubregom u ITM ($26,26 \pm 2,99$ vs. $26,12 \pm 3,88$, $p = 0,407$) i vrijednostima serumskih albumina ($42,26 \pm 5,18$ vs. $42,19 \pm 5,13$, $p = 0,467$).

Kada smo sve ispitanike podijelili u dvije skupine, ovisno o vrijednostima SKT (bolesnici sa vrijednostima SKT ≥ 140 mmHg te bolesnici sa SKT < 140 mmHg) rezultati su

pokazali kako su oni bolesnici koji su imali SKT ≥ 140 mmHg imali i više vrijednosti ITM u usporedbi sa bolesnicima koji su imali SKT < 140 mmHg ($26,50 \pm 3,29$ vs. $25,84 \pm 3,44$, $p = 0,141$), ali razlika nije bila statistički značajna. Za napomenuti je kako su bolesnici koji su imali SKT ≥ 140 mmHg imali i statistički značajno više vrijednosti DKT ($84,88 \pm 8,81$ vs. $77,94 \pm 7,66$, $p < 0,001$) te su bili statistički značajno stariji ($60,35 \pm 10,54$ vs. $54,02 \pm 13,99$, $p < 0,001$) u usporedbi sa bolesnicima koji su imali SKT < 140 mmHg. Razlike u kliničkim i laboratorijskim parametrima između ispitanika sa SKT ≥ 140 mmHg te ispitanika sa SKT < 140 mmHg prikazane su u **Tablici 11**.

Nadalje, 40 (20,2 %) bolesnika sa transplantiranim bubregom je imalo postavljenu dijagnozu šećerne bolesti, a 25 (62,5) je liječeno inzulinskom terapijom. Razlike u kliničkim i laboratorijskim parametrima između bolesnika koji su imali šećernu bolest i bolesnika koji nisu imali šećernu bolest (N=158) prikazane su u **Tablici 12**.

Povezanost ITM sa vrijednostima SKT, DKT te drugih kliničkih i lab. parametara prikazana je u **Tablici 13**. Također, povezanost između ITM i glukoze prikazana je na **Slici 5**. Kada smo sve ispitanike podijelili u dvije skupine, ovisno o ITM, bolesnici koji su imali ITM ≥ 25 kg/m² (N=101) imali su više vrijednosti DKT u usporedbi s bolesnicima sa ITM < 25 kg/m² (N=97), ali razlika nije bila statistički značajna ($82,32 \pm 8,50$ vs. $83,46 \pm 10,64$, $p = 0,500$). Također vrijednosti SAT bile su više među bolesnicima sa ITM ≥ 25 kg/m², ali razlika nije bila statistički značajna ($144,05 \pm 18,94$ vs. $139,44 \pm 19,48$, $p = 0,183$).

Rezultati pokazuju kako nije bilo statistički značajne razlike u vrijednostima sistoličkog ($143,05 \pm 19,17$ vs. $138,16 \pm 18,28$, $p = 0,069$) i dijastoličkog arterijskog tlaka ($82,23 \pm 9,12$ vs. $82,76 \pm 9,06$, $p = 0,371$) te ITM ($26,29 \pm 3,23$ vs. $26,15 \pm 3,69$, $p = 0,417$) između bolesnika koji su prije transplantacije bubrega liječeni HD i onih koji su liječeni PD iako su bolesnici liječeni HD bili statistički značajno stariji ($59,56 \pm 11,04$ vs. $53,74 \pm 14,09$, $p = 0,002$), dulje liječeni metodom nadomještanja bubrežne funkcije ($59,21 \pm 47,67$ vs. $32,52 \pm 21,02$, $p = 0,001$) i dulje bili transplantirani ($88,23 \pm 64,19$ vs. $54,91 \pm 37,86$, $p < 0,001$).

Tablica 7. Opisna statistika svih ispitanika (N=198)

	X ±	SD	Minimum	Maksimum
Dob bolesnika (godine)	58,07 ±	12,07	20,00	81,00
Vrijeme od tx bubrega (mjeseci)	79,80 ±	59,95	1,00	371,00
Duljina liječenja dijalizom (mjeseci)	51,49 ±	43,41	3,00	238,00
Indeks tjelesne mase (kg/m ²)	26,20 ±	3,37	19,00	34,50
Sistolički krvni tlak (mmHg)	141,82 ±	18,91	90,00	190,00
Dijastolički krvni tlak (mmHg)	82,34 ±	9,03	50,00	110,00
Eritrociti (x10 ¹² /L)	4,73 ±	0,62	3,10	6,50
Hemoglobin (g/L)	134,34 ±	16,54	91,00	186,00
MCV (fL)	86,18 ±	8,68	0,40	100,20
Željezo (mmol/L)	12,92 ±	6,02	1,00	32,00
Feritin	207,70 ±	271,04	5,00	1338,00
TSAT (%)	23,65 ±	11,98	1,00	54,00
Leukociti (x10 ⁹ /L)	6,90 ±	2,01	3,20	15,70
C- reaktivni protein	5,60 ±	8,70	0,10	59,90
Urea (mmol/L)	10,21 ±	4,70	4,00	31,00
Kreatinin (μmol/L)	137,85 ±	73,09	54,00	627,00
Glukoza (mmol/L)	5,68 ±	1,60	2,00	15,00
Albumini (g/L)	42,23 ±	5,15	25,00	74,00
Kolesterol (mmol/L)	4,96 ±	1,51	2,40	8,41
LDL (mmol/L)	3,36 ±	0,97	1,30	6,60
Trigliceridi (mmol/L)	2,11 ±	1,22	0,60	7,70
Kalcij (mmol/L)	2,42 ±	0,18	1,24	2,87
Fosfor (mmol/L)	0,99 ±	0,24	0,43	1,90
iPTH (pmol/L)	16,14 ±	12,50	1,00	66,00
Urati (mmol/L)	419,52 ±	89,50	196,00	830,00
opseg nadlaktice (cm)	29,53 ±	3,10	24,00	35,00
opseg struka (cm)	99,50 ±	11,67	84,00	128,00
opseg bokova (cm)	104,03 ±	9,98	82,00	135,00

Legenda: X±SD, aritmetička sredina ± standardna devijacija; **MCV**, (*eng. Mean Corpuscular Volume*) prosječni volumen eritrocita; **TSAT**, saturacija transferina(*eng. transferrin saturation*); **LDL**, (*eng. Low-density Lipoprotein*); **iPTH**, intaktni paratireoidni hormon

Tablica 8. Primarna bubrežna bolest bolesnika svih ispitanika (N=198)

Primarna bubrežna bolest	Broj bolesnika (N)	Postotak (%)
Šećerna bolest	11	5,55
Glomerularne bolesti	41	21,03
Arterijska hipertenzija	16	8,08
Intersticijske bolesti	2	1,01
Policistična bolest bubrega	36	18,18
Nefrolitijaza	12	6,06
Nepoznata primarna bubrežna bolest	80	40,09

Tablica 9. Udio bolesnika koji su uzimali određeni antihipertenzivni lijek među onim ispitanicima koji su imali propisanu antihipertenzivnu terapiju (N= 189).

Antihipertenzivna terapija	Broj bolesnika (N)	Postotak (%)
Lijekovi sa djelovanjem na renin-angiotenzin-aldosteronski sustav	30	15,15
a) Inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima	26	13,13
b) Blokatori angiotenzinskih receptora	4	2,02
Blokatori kalcijских kanala	120	60,60
Diuretici	140	70,70
Antihipertenzivi s centralnim djelovanjem	152	77,95
a) Antihipertenzivi s centralnim djelovanjem – moksonidin	83	41,91
b) Antihipertenzivi s centralnim djelovanjem – urapidil	69	34,84

Tablica 10. Razlike u kliničkim i laboratorijskim parametrima između ispitanika koji su uzimali manje od 3 antihipertenzivna lijeka (N= 85) te onih koji su uzimali više od 3 antihipertenzivna lijeka (N=104).

	Bolesnici koji su uzimali manje od tri antihipertenzivna lijeka (N=85)		Bolesnici koji su uzimali tri ili više antihipertenzivnih lijeka (N=104)		P
	X±	SD	X±	SD	
Indeks tjelesne mase (kg/m²)	25,42 ±	3,50	26,92 ±	3,07	0,005*
Sistolički krvni tlak (mmHg)	137,26 ±	18,72	146,10 ±	18,19	0,001*
Dijastolički krvni tlak (mmHg)	81,25 ±	9,24	83,23 ±	8,90	0,077
Hemoglobin (g/L)	135,81 ±	17,44	132,61 ±	15,52	0,099
MCV (f/L)	86,58 ±	10,78	85,73 ±	6,29	0,261
Folna kiselina	7,90 ±	4,24	20,85 ±	4,31	0,022*
Vitamin B12	343,90 ±	151,56	360,67 ±	193,91	0,456
Željezo (mmol/L)	13,88 ±	6,70	11,56 ±	4,59	0,010*
Feritin	227,51 ±	140,80	190,73 ±	351,89	0,369
TSAT (%)	25,31 ±	13,14	21,71 ±	10,78	0,092
C- reaktivni protein	5,88 ±	9,72	5,45 ±	7,86	0,370
Urea (mmol/L)	9,28 ±	3,97	11,08 ±	5,21	0,005*
Kreatinin (μmol/L)	126,25 ±	47,78	149,17 ±	89,86	0,019*
Glukoza (mmol/L)	5,47 ±	1,43	5,86 ±	1,74	0,050*
Albumini (g/L)	41,48 ±	4,72	42,86 ±	5,49	0,046*
Kolesterol (mmol/L)	4,12 ±	0,71	4,82 ±	1,52	0,019*
LDL (mmol/L)	3,19 ±	0,92	3,50 ±	0,97	0,019*
Trigliceridi (mmol/L)	1,98 ±	1,11	2,22 ±	1,31	0,104
Kalcij (mmol/L)	2,41 ±	0,21	2,43 ±	0,16	0,251
Fosfor (mmol/L)	0,99 ±	0,24	0,99 ±	0,24	0,500
iPTH (pmol/L)	11,65 ±	8,46	19,81 ±	14,08	0,023*
Urati (mmol/L)	397,85 ±	91,75	438,49 ±	84,52	0,001*

Legenda: X±SD, aritmetička sredina ± standardna devijacija; **P**, stupanj značajnosti, *P<0,05; **MCV**, (*eng. Mean Corpuscular Volume*) prosječni volumen eritrocita; **TSAT**, saturacija transferina (*eng. transferrin saturation*); **LDL**, (*eng. Low-density Lipoprotein*); **iPTH**, intaktni paratireoidni hormon

Tablica 11. Razlika u kliničkim i laboratorijskim parametrima između bolesnika sa povišenim sistoličkim (N= 111) i normalnim sistoličkim krvnim tlakom (N= 87), Studentov t test za nezavisne uzorke.

	Sistolički arterijski tlak ≥140 mmHg		Sistolički arterijski tlak < 140 mmHg		P
	X ±	SD	X ±	SD	
Dob bolesnika (godine)	60,35 ±	10,54	54,02 ±	13,99	<0,001*
Vrijeme od tx (mjeseci)	80,07 ±	65,31	78,02 ±	53,08	0,416
Duljina liječenja D (mj.)	53,70 ±	45,99	49,89 ±	39,40	0,301
ITM (kg/m ²)	26,50 ±	3,29	25,84 ±	3,44	0,141
DAT (mmHg)	84,88 ±	8,81	77,94 ±	7,66	<0,001*
Hemoglobin (g/L)	133,25 ±	16,33	136,86 ±	17,41	0,087
Željezo (mmol/L)	12,36 ±	5,87	13,63 ±	6,22	0,125
TSAT (%)	22,67 ±	11,45	24,79 ±	13,12	0,226
C- reaktivni protein	5,66 ±	9,41	5,13 ±	7,57	0,354
Urea (mmol/L)	10,32 ±	4,74	9,91 ±	4,43	0,290
Kreatinin (μmol/L)	137,24 ±	79,80	137,63 ±	53,37	0,486
Glukoza (mmol/L)	5,68 ±	1,45	5,57 ±	1,69	0,317
Albumini (g/L)	42,49 ±	5,79	42,10 ±	3,80	0,327
Kolesterol (mmol/L)	5,53 ±	1,52	4,44 ±	1,37	0,008*
LDL (mmol/L)	3,34 ±	0,91	3,37 ±	1,08	0,430
Trigliceridi (mmol/L)	2,11 ±	1,23	2,09 ±	1,18	0,457
Magnezij (mmol/L)	1,26 ±	1,17	0,84 ±	0,10	0,220
Kalcij (mmol/L)	2,43 ±	0,17	2,41 ±	0,20	0,233
Fosfor (mmol/L)	0,98 ±	0,25	0,96 ±	0,22	0,312
iPTH (pmol/L)	18,96 ±	14,80	11,63 ±	5,34	0,037*
Urati (mmol/L)	430,64 ±	87,99	404,16 ±	91,28	0,031*
opseg nadlaktice (cm)	29,84 ±	3,40	29,30 ±	2,50	0,331
opseg struka (cm)	101,11 ±	12,44	97,40 ±	10,42	0,214
opseg bokova (cm)	105,37 ±	10,14	102,40 ±	9,97	0,229

Legenda: X±SD, aritmetička sredina ± standardna devijacija; **P**, stupanj značajnosti, *P<0,05; **DAT**, dijastolički arterijski tlak; **TX**, transplantacija bubrega; **D**, dijaliza; **ITM**, indeks tjelesne mase; **mj.**, mjeseci; **TSAT**, saturacija transferina (*eng. transferrin saturation*); **LDL**, (*eng. Low-density Lipoprotein*); **iPTH**, intaktni paratireoidni hormon

Tablica 12. Razlike u kliničkim i laboratorijskim parametrima između bolesnika koji su imali šećernu bolest (n=40) i bolesnika koji nisu imali šećernu bolest (N=158), (Studentov t-test za nezavisne uzorke, jednokračni).

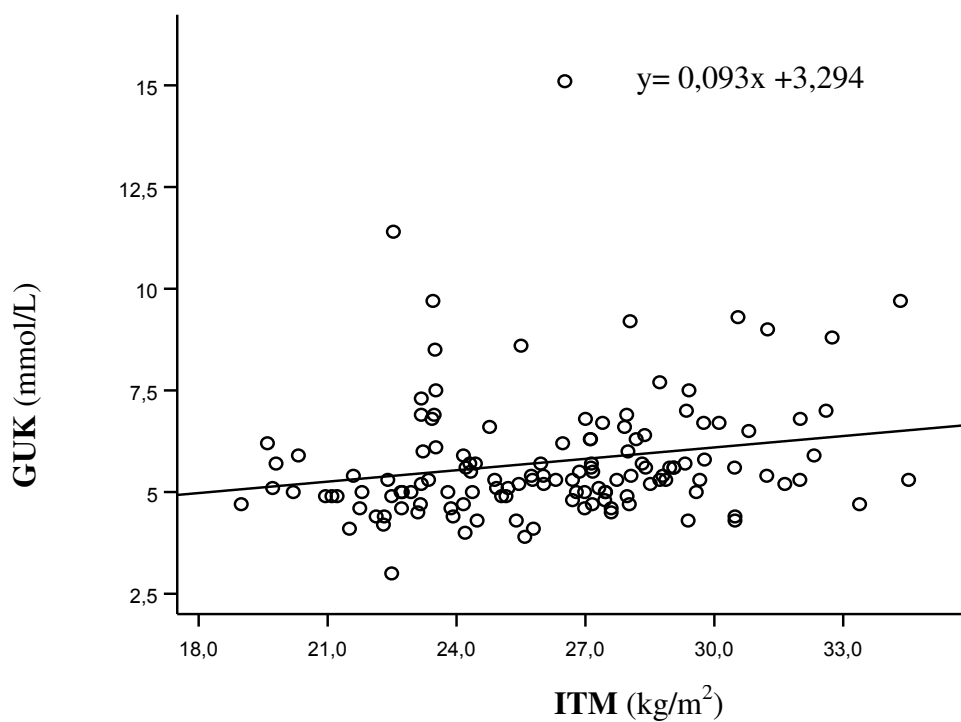
	Bolesnici koji nisu imali šećernu bolest (N= 158)		Bolesnici koji su imali šećernu bolest (N=40)		P
	X ±	SD	X ±	SD	
Dob bolesnika (godine)	56,53 ±	12,61	63,63 ±	8,19	<0,001*
Vrijeme od tx (mjeseci)	84,85 ±	62,17	61,69 ±	52,16	0,018*
Duljina liječenja D (mj.)	53,46 ±	46,97	45,97 ±	31,53	0,178
ITM (kg/m ²)	25,89 ±	3,28	27,75 ±	3,21	0,005*
SAT (mmHg)	141,29 ±	19,29	144,62 ±	17,52	0,168
DAT (mmHg)	80,00 ±	8,67	83,02 ±	9,12	0,034*
Hemoglobin (g/L)	134,70 ±	17,39	133,05 ±	14,04	0,292
Željezo (mmol/L)	13,01 ±	5,94	11,39 ±	5,30	0,110
TSAT (%)	24,88 ±	12,40	17,94 ±	8,31	0,019*
C- reaktivni protein	5,92 ±	9,70	4,72 ±	4,19	0,222
Urea (mmol/L)	9,84 ±	4,61	11,62 ±	4,88	0,017*
Kreatinin (µmol/L)	136,76 ±	68,40	144,08 ±	89,52	0,290
Glukoza (mmol/L)	5,33 ±	0,96	6,94 ±	2,54	<0,001*
Albumini (g/L)	42,23 ±	5,03	42,24 ±	5,71	0,500
Kolesterol (mmol/L)	4,53 ±	1,23	5,28 ±	2,29	0,025*
LDL (mmol/L)	3,36 ±	0,96	3,35 ±	0,98	0,465
Trigliceridi (mmol/L)	2,03 ±	1,08	2,44 ±	1,60	0,035*
Kalcij (mmol/L)	2,43 ±	0,19	2,38 ±	0,13	0,076
Fosfor (mmol/L)	0,97 ±	0,25	1,02 ±	0,21	0,128
iPTH (pmol/L)	14,55 ±	9,62	22,25 ±	18,88	0,055
Urati (mmol/L)	415,39 ±	92,30	436,60 ±	78,34	0,094
opseg nadlaktice (cm)	29,52 ±	3,19	30,17 ±	2,86	0,328
opseg struka (cm)	100,43 ±	11,66	97,50 ±	12,83	0,297
opseg bokova (cm)	104,17 ±	10,70	105,00 ±	7,48	0,430

Legenda: X±SD, aritmetička sredina ± standardna devijacija; **P:** stupanj značajnosti, *P<0,05; **TX**, transplantacija bubrega; **D**, dijaliza, **mj.** mjeseci; **ITM**, indeks tjelesne mase; **SAT**, sistolički arterijski tlak; **DAT**, dijastolički arterijski tlak; **TSAT**, saturacija transferina (*eng. transferrin saturation*); **LDL**, (*eng. Low-density Lipoprotein*); **iPTH**, intaktni paratireoidni hormon

Tablica 13. Povezanost indeksa tjelesne mase sa kliničkim i laboratorijskim pokazateljima među svim ispitanicima (N=198). (Pearsonov koeficijent korelacije, jednokračni).

	Indeks tjelesne mase (kg/m ²)	
	Koeficijent Korelacije	P
Vrijeme od tx bubrega (mjeseci)	0,034	0,351
Sistolički krvni tlak (mmHg)	0,186	0,017*
Dijastolički krvni tlak (mmHg)	0,019	0,415
Hemoglobin (g/L)	0,102	0,121
MCV (fL)	-0,005	0,479
Željezo (mmol/L)	-0,061	0,267
C- reaktivni protein	-0,002	0,490
Urea (mmol/L)	-0,099	0,128
Kreatinin (μmol/L)	-0,087	0,160
Glukoza (mmol/L)	0,204	0,009*
Albumini (g/L)	-0,081	0,183
LDL (mmol/L)	0,129	0,076
Kolesterol (mmol/L)	0,339	0,016*
Trigliceridi (mmol/L)	0,201	0,012*
Kalcij (mmol/L)	0,086	0,163
Fosfor (mmol/L)	-0,066	0,226
iPTH (pmol/L)	0,318	0,036*
Urati (mmol/L)	-0,042	0,314
opseg nadlaktice (cm)	0,816	<0.001*
opseg struka (cm)	0,761	<0.001*
opseg bokova (cm)	0,726	<0.001*

Legenda: P: stupanj značajnosti, *P<0,05; **MCV**, (*eng. Mean Corpuscular Volume*) prosječni volumen eritrocita; **TSAT**, saturacija transferina (*eng. transferrin saturation*); **LDL**, (*eng. Low-density Lipoprotein*); **iPTH**, intaktni paratireoidni hormon



Slika 5. Pravac linearne regresije s pripadajućom jednačbom ($y = - 0,093x + 3,294$) koji prikazuje povezanost između indeksa tjelesne mase (ITM) i glukoze u krvi u svih ispitanika (N=198)

5. RASPRAVA

AH je jedan od najčešćih kliničkih problema koji se javlja kod bolesnika sa transplantiranim bubregom i povezana je sa skraćenim preživljavanjem grafta i povišenim kardiovaskularnim morbiditetom i mortalitetom.² Rezultati našeg istraživanja su pokazali kako je 95,45% bolesnika sa transplantiranim bubregom uzimalo antihipertenzivnu terapiju. Dobiveni rezultati o prevalenciji AH iz našeg istraživanja su u skladu sa podacima iz literature gdje se navodi kako je ukupna prevalencija AH, definirana kao korištenje antihipertenzivnih sredstava sa ili bez povišenog krvnog tlaka, oko 85%.¹²⁰ Također, Kasiske i sur. navode kako 80% do 90% bolesnika nakon TX bubrega ima AT.¹³⁴

Među našim bolesnicima najčešće propisivani antihipertenzivni lijekovi bili su oni sa djelovanjem na centralni živčani sustav te diuretici, a najrjeđe propisivani antihipertenzivni lijekovi bili su oni sa djelovanjem na RAAS. Prema podacima iz drugih istraživanja tri najčešće propisivane skupine antihipertenziva u bolesnika sa transplantiranim bubregom su diuretici, beta blokatori i blokatori kalcijevih kanala.¹²⁰ Sukladno rezultatima našeg istraživanja Kasiske i sur. također su pokazali kako su najrjeđe propisivani antihipertenzivni lijekovi bili su oni sa djelovanjem na RAAS. Poznate nuspojave vezane uz primjenu lijekova sa djelovanjem na RAAS (ACE inhibitora i blokatora angiotenzinskih receptora) kao što pogoršanje funkcije bubrega (posebno u kombinaciji s diuretikom)¹⁴³, anemija¹⁴⁴ i hiperkalemija¹⁴⁵ su vjerojatno odgovorne za njihovo rjeđe propisivanje u liječenju AH bolesnika sa transplantiranim bubregom.

Nadalje, rezultati našeg istraživanja su pokazali kako 77,95% bolesnika sa transplantiranim bubregom uzima lijekove sa djelovanjem na centralni živčani sustav. Moguće objašnjenje za učestalo propisivanje ovih antihipertenzivnih lijekova u liječenju AH naših bolesnika leži u činjenici kako veliki broj naših bolesnika ima $ITM \geq 25 \text{ kg/m}^2$. Dobro je poznato kako je istodobna prisutnost pretilosti i AH povezana s pojačanom aktivacijom simpatikusa.²⁸ Povećana aktivnost simpatikusa odgovorna je za povećanu bubrežnu reapsorpciju natrija, a poremećaj u natriurezi i povećanje renalne tubularne reapsorpsije natrija mogu biti povezani s povećanom mineralokortikoidnom aktivnosti.³² Kao posljedica toga dolazi do povećanja volumena izvanstanične tekućine i aktivacije RAAS.³⁴ Sve navedeno može biti razlog za učestalo propisivanje ove skupine antihipertenzivnih lijekova u liječenju AT u bolesnika s transplantiranim bubregom.

Rezultati ovog istraživanja pokazali su kako su bolesnici sa rezistentnom arterijskom hipertenzijom (oni koji su uzimali tri ili više antihipertenzivna lijeka u terapiji) imali statistički značajno veći ITM te serumske vrijednosti albumina što govori o mogućoj povezanosti AT i statusa uhranjenosti bolesnika sa transplantiranim bubregom. Dobro je

poznato kako nakon uspješne transplantacije bubrega, uz funkcionalni graft, bolesnici obično imaju dramatičan porast apetita i porast tjelesne težine.^{152, 153} U prvoj godini nakon transplantacije bubrega dolazi do prekomjernog porasta tjelesne težine i razvoja pretilosti sa prosječnim porastom tjelesne težine od 10-35%.¹¹⁰ ITM, kao i razina albumina i ukupnog kolesterola, značajno rastu nakon transplantacije.¹⁰⁹ Postavlja se pitanje da li su bolesnici koji su tijekom liječenja postupcima dijalize imali zadovoljavajući nutritivni status tj. više serumske vrijednosti albumina bili skloniji prekomjernom porastu tjelesne težine, razvoju metaboličkog sindroma i nastanku šećerne bolesti nakon transplantacije. Rezultati našeg istraživanja još jednom su potvrdili značajnu povezanost AT i statusa uhranjenosti bolesnika sa transplantiranim bubregom. Slijedom navedenoga, može se zaključiti kako je važno uz liječenje AT pratiti i nutritivni status bolesnika nakon TX, posebno porast ITM nakon TX.

Također, bolesnici sa rezistentnom arterijskom hipertenzijom (oni koji su uzimali tri ili više antihipertenzivna lijeka u terapiji) imali su statistički značajno više vrijednosti glukoze, kolesterola i LDL-a. Rezultati našeg istraživanja u skladu su s podacima iz većine drugih istraživanja koja govore da je dobitak na tjelesnoj težini znatan i čest kod bolesnika nakon transplantacije bubrega, te da prevalencija pretilosti u ovoj populaciji doseže i 40%.¹⁵⁴ Dobro je poznato kako je prekomjerni porast tjelesne težine u prvoj godini transplantacije također čimbenik rizika i za razvoj metaboličkog sindroma i novonastale šećerne bolesti nakon transplantacije bubrega.^{103, 111-113} Sukladno navedenom, bolesnici s rezistentnom arterijskom hipertenzijom imaju više vrijednosti glukoze, kolesterola i LDL-a.

Analizirajući razlike AT između muškaraca i žena nije nađena statistički značajna razlika u vrijednostima između muškaraca i žena. Mogući razlog leži u činjenici da nije bilo statistički značajne razlike u dobi, duljini liječenja dijalizom prije TX, vremenu proteklom od TX te drugim mjerenim antropometrijskim parametrima kod naših bolesnika. Suprotno našim rezultatima, rezultati drugih istraživanja govore kako postoji razlika u vrijednostima AT između muškaraca i žena. Nekoliko studija je pokazalo kako muškarci bez obzira na rasu i nacionalnost imaju veću učestalost AT nego žene u dobi od 18 do 39 godina. U dobi od 50 do 69 godina ta razlika se smanjuje, a nakon 70 godine žene imaju veću učestalost hipertenzije u svim rasnim skupinama.¹⁵⁵ Također, neželjeni kardiovaskularni događaji javljaju se dvaput češće kod muškaraca nego kod žena.¹⁵⁶ Stoga bi kod uspoređivanja prevalencije AT između muškaraca i žena tijekom životnog vijeka trebalo uzeti u obzir i činjenicu da se s godinama mijena omjer osoba sa AT.

Važno je istaknuti kako je u bolesnika sa rezistentnom arterijskom hipertenzijom (oni koji su uzimali tri ili više antihipertenzivna lijeka u terapiji) nađena statistički značajno viša

vrijednost iPTH. Također, statistički značajno viša vrijednost iPTH nađena je i u onih bolesnika koji su imali vrijednosti SAT-a ≥ 140 mmHg. Također, rezultati ukazuju i na statistički značajnu povezanost između iPTH i ITM, oni bolesnici sa transplantiranim bubregom koji su imali više vrijednosti ITM imali su i statistički značajno više vrijednosti iPTH. Rezultati našeg istraživanja slični su rezultatima ranijih istraživanja. U većine bolesnika nakon uspješne TX dolazi do normalizacije razine kalcija, fosfora i kalcitriola, a smanjenje iPTH događa se otprilike godinu dana nakon transplantacije bubrega.¹⁵⁷ Međutim, povišene razine iPTH opažene su u 25% bolesnika godinu dana nakon transplantacije bubrega, unatoč zadovoljavajućoj funkciji bubrega.¹⁵⁸ Poznato je kako su povišene razine iPTH povezane s povišenim arterijskim tlakom i sa hipertrofijom lijeve klijetke. Visoka razina iPTH može uzrokovati štetne učinke u metabolizmu i funkciji miokarda.¹⁵⁹ Također, rezultati nekoliko studija su pokazali da su visoke razine iPTH povezane s visokim ITM. Pretpostavljeni mehanizam je da iPTH stimulira bubrežnu hidroksilaciju 25(OH) vitamina D u aktivni oblik 1-25(OH) vitamin D koji povećava dotok kalcija u adipocite. Povećana razina intracelularnog kalcija pojačava pohranjivanje lipida u adipocitima i aktivira fosfodiesterazu 3B koja naknadno smanjuje lipolizu izazvanu katekolaminima. Navedeni učinci stimuliraju pohranu lipida u masnom tkivu. Također, veća razina iPTH uočena je u žena nego u muškaraca što može biti posljedica utjecaja estrogena.¹⁶⁰

Analizirajući demografske karakteristike bolesnika sa vrijednostima SAT ≥ 140 mmHg, rezultati pokazuju kako su ti bolesnici bili statistički značajno stariji te su imali i značajno više vrijednosti ukupnog kolesterola u usporedbi sa bolesnicima čije su vrijednosti SAT < 140 mmHg. Rezultati našeg istraživanja su u skladu sa rezultatima ranijih istraživanja koji ukazuju kako učestalost AH značajno raste s porastom životne dobi.² Porastom životne dobi češće se javljaju i druge pridružene bolesti poput šećerne bolesti, hiperkolesterolemije, metaboličkog sindroma, KBB i opstruktivna apneja u snu.¹⁰

Dobro je poznato kako nakon uspješne TX ,uz funkcionalni graft, bolesnici obično imaju dramatičan porast apetita i porast tjelesne težine, sa prosječnim porastom tjelesne težine od 10-35% u prvoj godini nakon TX.^{110, 152, 153} Također, dobro je poznato kako je prekomjerni porast tjelesne težine u prvoj godini nakon TX čimbenik rizika i za razvoj metaboličkog sindroma i NODAT.^{103, 111-113} Rezultati našeg istraživanja pokazali su kako oni bolesnici sa transplantiranim bubregom koji imaju pridruženu šećernu bolest imaju statistički značajno više vrijednosti ITM te DKT. Iako su i vrijednosti SAT bile više u dijabetičara, razlika nije dosegla statističku značajnost. Ovi podaci govore o povezanosti šećerne bolesti, statusa uhranjenosti i AH u bolesnika sa transplantiranim bubregom. Poznato je kako je

učestalost AH u oboljelih od šećerne bolesti oko 2 puta viša u odnosu na nedijabetičku populaciju, a u oba tipa šećerne bolesti je u porastu. Prisutna je u oko 70% bolesnika, a prevalencija varira ovisno o tipu šećerne bolesti, rasi i etničkoj pripadnosti.⁴⁶

Nadalje, bolesnici koji su imali više vrijednosti ITM imali su i statistički značajno više vrijednosti ukupnog kolesterola i triglicerida. Rezultati drugih studija također navode da postoji značajna korelacija između pretilosti i triglicerida u plazmi bolesnika sa transplantiranim bubregom. Osobe koje imaju veći ITM imaju više razine triglicerida i kolesterola u plazmi. Razina triglicerida pobliže korelira sa opsegom struka (visceralna pretilost) nego s ITM. Dobro je poznato da gubitak težine znatno smanjuje razinu kolesterola i triglicerida, stoga je gubitak tjelesne težine jedan od ključnih čimbenika u liječenju ove populacije bolesnika.¹⁶¹

Nedostatak ovog istraživanja je što nismo analizirali utjecaj ukupnog porasta tjelesne težine nakon TX na arterijski tlak, nismo uzeli u obzir promjene prehrambenih navika bolesnika nakon TX te imunosupresijski protokol (s obzirom da je većina naših bolesnika na imunosupresijskom protokolu koji se temelji na inhibitorima kalcineurina). Buduća prospektivna istraživanja trebala bi biti dizajnirana sa ciljem prospektivnog, dugoročnog praćenja promjena prehrambenih navika te nutritivnog statusa nakon TX te utjecaja promjena istih na arterijski tlak (pogoršanje postojeće AT te pojavnost *de novo* AT nakon TX), pojavnost pretilosti, inzulinske rezistencije i NODAT. Također, buduća istraživanja bi trebala dati odgovor na pitanje da li se intenzivnim praćenjem nutritivnog statusa i AH prije transplantacije i nakon transplantacije bubrega može utjecati na učestalost AH i pretilosti nakon TX sa ciljem održavanja zadovoljavajuće funkcije grafta te smanjena razvoja neželjenih komplikacija što bi u konačnosti smanjilo morbiditet i mortalitet ove skupine bolesnika.

6. ZAKLJUČCI

Sukladno prethodno navedenim hipotezama i analiziranim rezultatima iz ovog istraživanja dobiveni su sljedeći zaključci:

1. Učestalost arterijske hipertenzije u bolesnika sa transplantiranim bubregom je visoka. Postotak bolesnika koji uzima antihipertenzivnu terapiju iznosi 95,45%.
2. Učestalost rezistentne arterijske hipertenzije u bolesnika sa transplantiranim bubregom je visoka. Postotak bolesnika koji su uzimali tri ili više antihipertenzivnih lijekova iznosi 55,03%.
3. Postoji statistički značajna povezanost između ITM i vrijednosti SAT u bolesnika sa transplantiranim bubregom. Također postoji pozitivna korelacija između ITM i vrijednosti DKT, ali povezanost nije dosegla statističku značajnost.
4. Postoje razlike u vrijednostima arterijskog tlaka između bolesnika koji imaju $ITM < 25$ kg/m^2 i bolesnika koji imaju $ITM \geq 25$ kg/m^2 , ali razlika nije dosegla statističku značajnost.
5. Postoji statistički značajna razlika u vrijednostima DAT među bolesnicima s obzirom na postojanje šećerne bolesti, naime dijabetičari su imali statistički značajno više vrijednosti DAT. Također, bolesnici sa šećernom bolesti imali su i više vrijednosti SAT, ali razlika nije dosegla statističku značajnost.
6. Postoje razlike u kliničkim i laboratorijskim parametrima između bolesnika sa povišenim SAT i bolesnika sa normalnim vrijednostima SAT. Bolesnici koji su imali povišene vrijednosti SAT (≥ 140 mmHg) bili su statistički značajno stariji, imali više vrijednosti DAT, urata i iPTH.
7. Bolesnici koji su uzimali tri ili više antihipertenzivnih lijekova imali su statistički značajno više vrijednosti ITM, SAT, iPTH i albumina u usporedbi sa bolesnicima koji su uzimali manje od tri antihipertenzivna lijeka.

7. POPIS CITIRANE LITERATURE

1. Ezzati M, Lopez AD, Rodgers A, Vander Hoorn S, Murray CJ. Comparative Risk Assessment Collaborating Group. Selected major risk factors and global and regional burden of disease. *Lancet* 2002;360 (9343):1347-60.
2. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redán J, Zanchetti A, Böhm M i sur. 2013 Practice guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and the European Society of Cardiology (ESC): ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens.* 2013;31(19):1925-38.
3. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr i sur. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 2003;42(6):1206-52.
4. Shrouf T, Rudy DW, Piascik MT. Hypertension update, JNC8 and beyond. *Curr Opin Pharmacol.* 2017;33:41-6.
5. Ruiz-Hurtado G, Banegas JR, Sarafidis PA, Volpe M, Williams B, Ruilope LM. Has the SPRINT trial introduced a new blood-pressure goal in hypertension? *Nat Rev Cardiol.* 2017. doi: 10.1038/nrcardio.2017.74.
6. Wright JT Jr, Williamson JD, Whelton PK Snyder JK, Sink KM, Rocco MV i sur. SPRINT Research Group A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med.* 2015;373(22):2103-16.
7. Kaplan NM, Sica DA. Resistant hypertension. U: Izzo JL, SicaDA, Black HR i sur. *Hypertension primer*, 4. izd. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2008:248-350.
8. Calhoun DA, Jones D, Textor S, Goff DC, Murphy TP, Toto RD i sur. American Heart Association Professional Education Committee. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation and treatment: a scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. *Circulation* 2008;117(25):510-26.
9. Epstein M. Resistant hypertension: prevalence and evolving concept. *J Clin Hypertens* 2007; 9 (Supl 1):2-6.
10. A global brief on hypertension-World Health Organization. WHO [Internet]. 2016. [Citirano 25.06.2017.] Dostupno na: http://www.who.int/cardiovascular_diseases/publications/global_brief_hypertension/en/

11. Vitezić D. Važnost smjernica i farmakoekonomike u liječenju arterijske hipertenzije. *Medix* 2013; 104/105:246-51.
12. Dika Ž, Pećin I, Jelaković B. Epidemiologija arterijske hipertenzije u Hrvatskoj i svijetu. *Medicus* 2007;16:137-45.
13. Regitz-Zagrosek V, Kararigas G. Mechanistic pathways of sex differences in cardiovascular disease. *Physiol Rev* 2017;97(1):1-37.
14. Mancusi C, Gerds E, De Simone G, Abdelhai YM, Lønnebakken MT, Boman K i sur. Impact of isolated systolic hypertension on normalization of left ventricular structure during antihypertensive treatment (the LIFE study). *Blood Pressure* 2014;23(4):206–12.
15. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002;360(9349):1903-13.
16. Lawes CM, Vander Hoorn S, Law MR i sur. High blood pressure. In: Ezzati M, Lopez AD, Rodgers A, Murray CJL. Comparative quantification of health risks; global and regional burden of disease attributable selected major risk factors. Geneva: World Health Organization, 2004:281-390.
17. Lawes CM, Hoorn SV, Rodgers A; International Society of Hypertension. Global burden of blood pressure-related disease, 2001. *Lancet* 2008;371 (9623):1513-8.
18. Carretero OA, Oparil S. Essential hypertension. Part I: Definition and etiology. *Circulation* 2000;101(3):329–35.
19. Garfinkle MA. Salt and essential hypertension: pathophysiology and implications for treatment. *J Am Soc Hypertens*. 2017;11(6):385-91.
20. Kuzmanić D, Laganović M, Željковиć-Vrkić T, Kos J, Fištrek M. Značenje dijetetskih mjera u prevenciji i liječenju hipertenzije. *Medicus* 2007;16:167-72.
21. Kalantar-Zadeh K, Kopple JD. Obesity paradox in patients on maintenance dialysis. *Contrib Nephrol*. 2006;151:57-69.
22. Garland JS. Elevated body mass index as a risk factor for chronic kidney disease: current perspectives. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2014;7:347-55.
23. Ng M, Fleming T, Robinson M, Thomson B, Graetz N, Margono C i sur. Global, regional, national prevalence of overweight and obesity in children and adults 1980-2013: a systematic analysis. *Lancet* 2014;384 (9945):766-81.
24. Seravalle G, Grassi G. Obesity and hypertension. *Pharmacol Res* 2017;19;122:1-7.

25. Wang Y, Wang QJ. The prevalence of prehypertension and hypertension among US adults according to the new Joint National Committee guidelines. *Arch Intern Med* 2004;164(19):2126-34.
26. Hubert HB, Feinleib M, McNamara PM, Castelli WP. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow-up of participants in the Framingham Heart Study. *Circulation* 1983;67(5):968-77.
27. Young JB, Macdonald IA. Sympathoadrenal activity in human obesity: heterogeneity of findings since 1980. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1992;16(12):959-67.
28. Grassi G, Seravalle G, Dell'Oro R, Turri C, Bolla GB, Mancia G. Adrenergic and reflex abnormalities in obesity-related hypertension. *Hypertension* 2000;36(4):538-42.
29. Grassi G, Dell'Oro R, Facchini A, Quarti Trevano F, Bolla GB, Mancia G. Effects of central and peripheral body fat distribution on sympathetic and baroreflex function in obese normotensive. *J Hypertens* 2004;22(12):2363-9.
30. Alvarez GE, Ballard TP, Beske SD, Davy KP. Subcutaneous obesity is not associated with sympathetic neural activation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2004;287(1):H414-8.
31. Canoy D, Luben R, Welch A, Bingham S, Wareham N, Day N i sur. Fat distribution, body mass index and blood pressure in 22090 men and women in the Norfolk cohort of the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC-Norfolk) study. *J Hypertens* 2004;22(11):2067-74.
32. Bochud VB, Burnier M. The association of aldosterone with obesity-related hypertension and the metabolic syndrome. *Semin Nephrol* 2007;27(5):529-37.
33. Willenberg HS, Schinner S, Ansurudeen I. New mechanisms to control aldosterone synthesis. *Horm Metab Res* 2008;40(7):435-41.
34. Sharma AM. Is there a rationale for angiotensin blockade in the management of obesity hypertension? *Hypertension* 2004;44(1):12-9.
35. Masuzaki H, Yamamoto H, Kenyon CJ, Elmquist JK, Morton NM, Paterson JM i sur. Transgenic amplification of glucocorticoid action in adipose tissue causes high blood pressure in mice. *J Clin Invest* 2003;112(1):83-90.
36. Brunner H, Cockcroft JR, Deanfield J, Donald A, Ferrannini E, Halcox J i sur. Endothelial function and dysfunction. Part II: association with cardiovascular risk factors and diseases. A statement by the Working Group on Endothelins and Endothelial Factors of the European Society of Hypertension. *J Hypertens* 2005;23(2):233-46.

37. Taddei S, Virdis A, Ghiadoni L, Magagna A, Salvetti A. Vitamin C improves endothelium-dependent vasodilation by restoring nitric oxide activity in essential hypertension. *Circulation* 1998;97(22):2222-9.
38. Rasouli N, Kern PA. Adipocytokines and the metabolic complications of obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93(11 Suppl 1):S64-73.
39. Seravalle G, Grassi G. Sympathetic nervous system, hypertension, obesity, and metabolic syndrome. *High Blood Press Cardiovasc Prev* 2016;23(3):175-9.
40. Mark AL. Selective leptin resistance revisited. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2013;305(6):566-81.
41. Yiannikouris F, Gupte M, Putnam K, Cassis L. Adipokines and blood pressure control. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2010;19(2):195-200.
42. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988;37(2):1595-1607.
43. Reaven GM. Insulin resistance and its consequences. In: *Diabetes Mellitus: A fundamental and clinical text*. 3rd ed. LeRoith D, Taylor SI, Olefsky JM, eds. Philadelphia: Lippincott, Williams and Wilkins, 2004:899-915.
44. Wang CC, Goalstone ML, Draznin B. Molecular mechanisms of insulin resistance that impact cardiovascular biology. *Diabetes* 2004;53(11):2735-40.
45. 2007 Smjernice za dijagnosticiranje i liječenje arterijske hipertenzije. Hrvatsko društvo za hipertenziju [Internet]. 2016. [Citirano 25.06.2017.] Dostupno na: <http://www.hdh.hr/hrvatski/desno/smjernice-za-lijecenje-hipertenzije/2007-smjernice-lijecenja-arterij-hipertenz/smjernice%202007.pdf>
46. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2008. *Diabetes Care* 2008;31 Suppl 1:S12-54..
47. Kjeldsen SE, Naditch-Brule L, Perlini S, Zidek W, Farsang C. Increased prevalence of metabolic syndrome in uncontrolled hypertension across Europe: the Global Cardiometabolic Risk Profile in Patients with hypertension disease survey. *J Hypertens* 2008;26(10):2064-70.
48. Mann, J.F.E. Overview of hypertension in acute and chronic kidney disease. in: G.L. Bakris, N.M. Kaplan, J.P. Forman (Eds.) *Overview of hypertension in acute and chronic kidney disease*. UpToDate, Waltham, MA; 2015.
49. Marquez DF, Ruiz-Hurtado G, Ruilope L. The impact of antihypertensives on kidney disease. *F1000Res*. 2017;2;6:611.

50. Fisher ND, Williams GH (2005). Hypertensive vascular disease. U: Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, i sur. Harrison's Principles of Internal Medicine, 16th, str. 1463–81, New York, NY: McGraw-Hill. ISBN 0-07-139140-1
51. Wong TY, Mitchell P. The eye in hypertension. *Lancet*. 2007;369(9559):425-35.
52. Beevers G, Lip GYH, O'Brien E. The pathophysiology of hypertension. *BMJ* 2001;322(7291):912-6.
53. Papadopoulos DP, Mourouzis I, Thomopoulos C, Makris T, Papademetriou V. Hypertension crisis. *Blood Press*. 2010;19(6):328-36.
54. Marik PE, Varon J. Hypertensive crises: challenges and management. *Chest* 2007;131(6) :1949–62.
55. Lopez AD, Mathers CD, Ezzati M, Jamison DT, Murray CJ. Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: systematic analysis of population health data. *Lancet* 2006; 367 (9524):1747–57.
56. Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Burnier M, Caulfield MJ i sur. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *J Hypertens* 2009; 27(11):2121–58.
57. Schmieder RE, Messerli FH. Hypertension and the heart. *J Hum Hypertens* 2000;14(10-11): 597–604.,
58. Okin PM, Jern S, Devereux RB, Kjeldsen SE, Dahlöf B; LIFE Study Group. Effect of obesity on electrocardiographic left ventricular hypertrophy in hypertensive patients: the losartan intervention for endpoint (LIFE) reduction in hypertension study. *Hypertension* 2000; 35 (1 Pt 1):13–8.
59. Verdecchia P, Reboldi G, Gattobigio R, Bentivoglio M, Borgioni C, Angeli F i sur. Atrial fibrillation in hypertension: predictors and outcome. *Hypertension* 2003;41(2):218–23.
60. Verdecchia P, Angeli F, Borgioni C, Gattobigio R, de Simone G, Devereux RB. Changes in cardiovascular risk by reduction of left ventricular mass in hypertension: a meta-analysis. *Am J Hypertens* 2003;16 (11 Pt 1):895–9.
61. Chen X, Wen W, Anstey KJ, Sachdev PS. Prevalence, incidence, and risk factors of lacunar infarcts in a community sample. *Neurology* 2009;73(4):266–72.
62. van den Born BJ, Hulsman CA, Hoekstra JB, Schlingemann RO, van Montfrans GA. Value of routine funduscopy in patients with hypertension: systematic review. *BMJ* 2005; 331 (7508):73.

63. Leoncini G, Ratto E, Viazzi F, Conti N, Falqui V, Parodi A i sur. Global risk stratification in primary hypertension: the role of the kidney. *J Hypertens* 2008;26(3):427–32.
64. Schmieder RE, Schrader J, Zidek W, Tebbe U, Bramlage P, Paar WD i sur. Subclinical albuminuria, microalbuminuria and proteinuria-accepted cardiovascular risk markers? *Dtsch Med Wochenschr* 2006;131(47):2665–71.
65. Ibsen H, Olsen MH, Wachtell K, Borch-Johnsen K, Lindholm LH, Mogensen CE i sur. Reduction in albuminuria translates to reduction in cardiovascular events in hypertensive patients: Losartan intervention for endpoint reduction in hypertension study. *Hypertension* 2005;45(2):198–202.
66. de Zeeuw D, Remuzzi G, Parving HH, Keane WF, Zhang Z, Shahinfar S i sur. Albuminuria, a therapeutic target for cardiovascular protection in type 2 diabetic patients with nephropathy. *Circulation* 2004;110(8): 921–7.
67. Lim SS, Vos T, Flaxman AD, Danaei G, Danaei G, Shibuya K, Adair-Rohani H i sur. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990-2010 : a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012;380 (9859): 2224-60.
68. Dickinson HO, Mason JM, Nicolson DJ, Campbell F, Beyer FR, Cook JV i sur. Lifestyle interventions to reduce raised blood pressure: a systematic review of randomized controlled trials. *J Hypertens* 2006;24(2):215-33.
69. Fox CS, Larson MG, Vasan RS, Guo CY, Parise H, Levy D i sur. Cross-sectional association of kidney function with valvular and annular calcification: the Framingham heart study. *J Am Soc Nephrol* 2006;17(2):521-7.
70. Nitsch D, Felber Dietrich D, von Eckardstein A, Gaspoz JM, Downs SH, Leuenberger P i sur. Prevalence of renal impairment and its association with cardiovascular risk factors in a general population: results of the Swiss SAPALDIA study. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21(4):935-44.
71. Owen WF Jr. Patterns of care for patients with chronic kidney disease in the United States: dying for improvement. *J Am Soc Nephrol* 2003;14(7 Suppl 2):S76-80.
72. Wald R, Waikar SS, Liangos O, Pereira BJ, Chertow GM, Jaber BL. Acute renal failure after endovascular vs open repair of abdominal aortic aneurysm. *Vasc Surg* 2006;43(3):460-6.
73. Bond M, Pitt M, Akoh J, Moxham T, Hoyle M, Anderson R. The effectiveness and cost-effectiveness of methods of storing donated kidneys from deceased donors: a

- systematic review and economic model. *Health Technol Assess* 2009;13(38):iii-iv, xi-xiv, 1-156.
74. Peritoneal dialysis in the treatment of stage 5 chronic kidney disease. London, UK: NICE; 2011., str. 4.
 75. Dombros N, Dratwa M, Feriani M, Gokal R, Heimbürger O, Krediet R i sur. EBPG Expert Group on Peritoneal Dialysis. European best practice guidelines for peritoneal dialysis. 2 The initiation of dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20Suppl 9:ix3-ix7.
 76. Fleming G. Renal replacement therapy review. *Organogenesis* 2011;7(1):2-12.
 77. Peters VJ, Clemons G, Augustine B. “Fistula First” as a CMS breakthrough initiative: improving vascular access through collaboration. *Nephrol Nurs J* 2005;32(6):686-7.
 78. Hong SY, Yoon YC, Cho KH, Lee YH, Han IY, Park KT i sur. Clinical analysis of radiocephalic fistula using side-to-side anastomosis with distal cephalic vein ligation. *Korean J Thorac Cardiovasc Surg* 2013;46(6):439-43.
 79. Galešić K, Sabljarić Matovinović M. Kronična renalna insuficijencija. U: Vrhovac B, Jakšić B, Labar B, Vucelic B, urednici. *Interna medicina*, 4. izdanje. Zagreb: Naknada Ljevak; 2008. 1087-91.
 80. Heimbürger O, Blake PG. Apparatus for peritoneal dialysis. U: Daugirdas JT, Blake PG, Ing TS. *Handbook of dialysis*. 4. izd. Philadelphia: Lippincott, Williams and Wilkins, 2007. 339-55.
 81. Aparicio M, Cano N, Chauveau P, Azar R, Canaud B, Flory A i sur. Nutritional status of haemodialysis patients: a French national cooperative study. French Study Group for Nutrition in Dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14(7):1679–86.
 82. McDonald SP, Russ GR. Survival of recipients of cadaveric kidney transplants compared with those receiving dialysis treatment in Australia and New Zealand, 1991–2001. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17(12):2212–19.
 83. Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, Ojo AO, Ettenger RE, Agodoa LY i sur. 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.
 84. Laupacis A, Keown PNP, Krueger H, Krueger H, Ferguson B, Wong C i sur. A study of the quality of life and cost-utility of renal transplantation. *Kidney Int* 1996;50(1):235–42.

85. Howard K, Salkeld G, White S, McDonald S, Chadban S, Craig JC i sur. The cost-effectiveness of increasing kidney transplantation and home-based dialysis. *Nephrology* 2009;14(1):123–32.
86. Haller M, Gutjahr G, Kramar R, Harnoncourt F, Oberbauer R. Cost-effectiveness analysis of renal replacement therapy in Austria. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26(9):2988–95.
87. Abecassis M, Bartlett ST, Collins AJ, Davis CL, Delmonico FL, Friedewald JJ i sur. Kidney transplantation as primary therapy for end-stage renal disease: A National Kidney Foundation/Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (NKF/KDOQITM) conference. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3(2):471-80.
88. Tonelli M, Wiebe N, Knoll G, Bello A, Browne S, Jadhav D i sur. Systematic review: kidney transplantation compared with dialysis in clinically relevant outcomes. *Am J Transplant* 2011;11(10):2093-109.
89. Prinssen R, Verhoeven ELG, Buth J, Cuypers PW, van Sambeek MR, Balm R i sur. A randomized trial comparing conventional and endovascular repair of abdominal aortic aneurysm. *N Engl J Med* 2004;351(16):1607-18.
90. Greenberg RK, Chuter TA, Lawrance-Brown M, Haulon S, Nolte L; Zenith Investigators.. Analysis of renal function after aneurysm repair with a device using suprarenal fixation (Zenith AAA Endovascular Graft) in contrast to open surgical repair. *J Vasc Surg* 2004;39(6):1219-28.
91. Ko KS, Cho DO, Ahn JH, Lee TW, Ihm CG, Chang SG i sur. Infections after renal transplantation. *Transplant Proc* 1994;26(4):2072–4.
92. Fishman JA. Infection in solid-organ transplant recipients. *N Engl J Med* 2007;357(25):2601–14.
93. Karuthu S, Blumberg EA. Common Infections in Kidney Transplant Recipients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012;(12):2058–70.
94. Briggs JD. Causes of death after renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16(8):1545-9.
95. Feng S, Buell JF, Chari R, DiMaio JM, Hanto DW. Tumors and transplantation: the 2003 third annual ASTS state of the art winter symposium. *Am J Transplant* 2003;3(12):1481-7.
96. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 2009;9Suppl 3:S1-155.

97. Palepu S, Prasad GV. New-onset diabetes mellitus after kidney transplantation: Current status and future directions. *World J Diabetes* 2015;6(3):445-55.
98. Sarno G, Muscogiuri G, De Rosa P. New-onset diabetes after kidney transplantation: prevalence, risk factors, and management. *Transplantation* 2012;93(12):1189-95.
99. Oterdoom LH, Van Ree RM, De Vries AP, Gansevoort RT, Schouten JP, van Son WJ i sur. Urinary creatinine excretion reflecting muscle mass is a predictor of mortality and graft loss in renal transplant recipients. *Transplantation* 2008;86(3):391–8.
100. Davidson J, Wilkinson A, Dantal J, Dotta F, Haller H, Hernández D i sur. New-onset diabetes after transplantation: 2003 International consensus guidelines. Proceedings of an international expert panel meeting. Barcelona, Spain, 19 February 2003. *Transplantation* 2003; 75(10 Suppl):SS3-24.
101. Kasiske BL, Snyder JJ, Gilbertson D, Matas AJ. Diabetes mellitus after kidney transplantation in the United States. *Am J Transplant* 2003;3(2):178-85.
102. Chakkerla HA, Weil EJ, Swanson CM, Dueck AC, Heilman RL, Reddy KS i sur. Pretransplant risk score for new-onset diabetes after kidney transplantation. *Diabetes Care* 2011;34(19):2141-5.
103. Rodrigo E, Fernández-Fresnedo G, Valero R, Ruiz JC, Piñera C, Palomar R i sur. New-onset diabetes after kidney transplantation: risk factors. *J Am Soc Nephrol* 2006;17(12 Suppl 3):S291-5.
104. Hamer RA, Chow CL, Ong AC, McKane WS. Polycystic kidney disease is a risk factor for new-onset diabetes after transplantation. *Transplantation* 2007;83(1):36-40.
105. Miles AM, Sumrani N, Horowitz R, Homel P, Maursky V, Markell MS i sur. Diabetes mellitus after renal transplantation: as deleterious as nontransplant-associated diabetes? *Transplantation* 1998;65(3):380-4.
106. Bašić-Jukić N, Radić J, Klarić D, Jakić M, Vujičić B, Gulin M i sur. Croatian guidelines for screening, prevention and treatment of protein-energy wasting in chronic kidney disease patients. *Lijec Vjesn.* 2015;137(1-2):1-8.
107. Kalantar-Zadeh K, Cano NJ, Budde K, Chazot C, Kovesdy CP, Mak RH i sur. Diets and enteral supplements for improving outcomes in chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol.* 2011;7(7):369-84.
108. Ramani G, Abraham G, Mathew M, Lesley N. Nutritional assessment of renal transplant recipients using DEXA and biochemical parameters. *J Nutr Disorders Ther* 2013;4:134.

109. du Plessis AS, Randall H, Escreet E, Höll M, Conradie M, Moosa MR i sur. Nutritional status of renal transplant patients. *S Afr Med J* 2002;92(1):68-74.
110. Orazio L, Chapman J, Isbel NM, Campbell KL. Nutrition care for renal transplant recipients: an evaluation of service delivery and outcomes. *J Ren Care* 2014;40(2):99–106.
111. Courivaud C, Kazory A, Simula-Faivre D, Chalopin J-M, Ducloux D. Metabolic syndrome and atherosclerotic events in renal transplant recipients. *Transplantation* 2007;83(12):1577–81.
112. Fernandes JF, Leal PM, Rioja S, Bregman R, Sanjuliani AF, Barreto Silva MI i sur. Adiposity and cardiovascular disease risk factors in renal transplant recipients: Are there differences between sexes? *Nutrition* 2013;29(10):1231–6.
113. Cullen TJ, McCarthy MP, Lasarev MR, Barry JM, Stadler DD. Body mass index and the development of new-onset diabetes mellitus or the worsening of pre-existing diabetes mellitus in adult kidney transplant patients. *J Ren Nutr* 2014;24(2):116–22.
114. Ducloux D, Kazory A, Simula-Faivre D, Chalopin JM. One-Year Post-transplant weightgain is a risk factor for graft loss. *Am J Transplant.* 2005;5(12):2922-8.
115. Kalantar-Zadeh K, Ikizler TA, Block G, Avram MM, Kopple JD. Malnutrition inflammation complex syndrome in dialysis patients: causes and consequences. *Am J Kidney Dis* 2003;42(5):864–81.
116. Beddhu S, Pappas LM, Ramkumar N, Samore M. Effects of body size and body composition on survival in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2003;14(9):2366–72.
117. Meier-Kriesche HU, Arndorfer JA, Kaplan B. The impact of body mass index on renal transplant outcomes: a significant independent risk factor for graft failure and patient death. *Transplantation* 2002;73(1):70–4.
118. Oterdoom LH, Van Ree RM, De Vries AP, Gansevoort RT, Schouten JP, van Son WJ i sur. Urinary creatinine excretion reflecting muscle mass is a predictor of mortality and graft loss in renal transplant recipients. *Transplantation* 2008;86(3):391–8.
119. Hoogeveen EK, Aalten J, Rothman KJ, Roodnat JJ, Mallat MJ, Borm G i sur. Effect of obesity on the outcome of kidney transplantation: a 20-year follow-up. *Transplantation* 2011;91(8):869–74.
120. Weir MR, Burgess ED, Cooper JE, Fenves AZ, Goldsmith D, McKay D i sur. Assessment and management of hypertension in transplant patients. *J Am Soc Nephrol* 2015;26(6):1248-60.

121. Ljutić D, Jeličić I. Rezistentna arterijska hipertenzija. *Medicus* 2007;16:195-9.
122. Weir MR. Blood pressure management in the kidney transplant recipient. *Adv Chronic Kidney Dis* 2004;11(2):172-183.
123. Blanca L, Jiménez T, Cabello M, Sola E, Gutierrez C, Burgos D i sur. Cardiovascular risk in recipients with kidney transplants from expanded criteria donors. *Transplant Proc* 2012;44(9):2579–81.
124. Rubin MF. Hypertension following kidney transplantation. *Adv Chronic Kidney Dis* 2011;18(1):17-22.
125. Arias M, Fernandez-Fresnedo G, Rodrigo E i sur. Non-immunologic intervention in chronic allograft nephropathy. *Kidney Int Suppl* 2005;99: S118-23.
126. Huysmans FT, Hoitsma AJ, Koene RA. Factors determining the prevalence of hypertension after renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 1987;2(1):34-8.
127. Fornara P, Doehn C, Fricke L, Durek C, Thyssen G, Jocham D i sur. Laparoscopic bilateral nephrectomy: results in 11 renal transplant patients. *J Urol* 1997;157(2):445-9.
128. Hurst FP, Abbott KC, Neff RT, Elster EA, Falta EM, Lentine KL i sur. Incidence, predictors and outcomes of transplant renal artery stenosis after kidney transplantation: analysis of USRDS. *Am J Nephrol* 2009;30(5):459-7.
129. Ligtenberg G, Hene RJ, Blankestijn PJ, Koomans HA. Cardiovascular risk factors in renal transplant patients: cyclosporin A versus tacrolimus. *J Am Soc Nephrol* 2001;12(2):368-73.
130. Giessing M, Fuller TF, Tuellmann M, Slowinski T, Budde K, Liefeldt L. Steroid and calcineurin inhibitor free immunosuppression in kidney transplantation: State of the art and future developments. *World J Urol* 2007;25(3):325–32.
131. Knight SR, Morris PJ. Steroid avoidance or withdrawal after renal transplantation increases the risk of acute rejection but decreases cardiovascular risk. *Ameta-analysis. Transplantation* 2010;89(1):1-14.
132. Gardiner SM, March JE, Kemp PA, Fallgren B, Bennett T. Regional haemodynamic effects of cyclosporine A, tacrolimus and sirolimus in conscious rats. *Br J Pharmacol* 2004;141(4):634.
133. Krämer BK, Del Castillo D, Margreiter R, Sperschneider H, Olbricht CJ, Ortuño J i sur. European Tacrolimus versus Cyclosporin Microemulsion Renal Transplantation Study Group: Efficacy and safety of tacrolimus compared with ciclosporin A in renal

- transplantation: Three-year observational results. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23(7):2386–92.
134. Kasiske BL, Anjum S, Shah R, Skogen J, Kandaswamy C, Danielson B i sur. Hypertension after kidney transplantation. *Am J Kidney Dis* 2004;43(6):1071–81.
 135. Gago Fraile M, Fernandez Fresnedo G, Gomez-Alamillo C, de Castro SS, Arias M. Clinical and epidemiological characteristics of refractory hypertension in renal transplant patients. *Transplant Proc* 2009;41(6):2132-3.
 136. Gehr TW, Sica DA, Brater C, Davis J, Fakhry I. Furosemide pharmacokinetics and pharmacodynamics in renal transplantation. *Clin Pharmacol Ther* 1988;43(5):547-53.
 137. Domenic A, Sica MD, Todd WB, Gehr MD. Furosemide in renal transplantation. *Int J Artif Organs* 1986;9(3):147-8.
 138. Lin HY, Rocher LL, McQuillan MA. Schmaltz S, Palella TD, Fox IH. Cyclosporine-induced hyperuricemia and gout. *N Engl J Med* 1989;321(5):287-92.
 139. Curtis JJ. Management of hypertension after transplantation. *Kidney Int Suppl* 1993;43:S45-9.
 140. Luke RG. Pathophysiology and treatment of posttransplant hypertension. *J Am Soc Nephrol*. 1991 Aug;2(2 Suppl 1):S37-44.
 141. Hilbrands LB, Hoitsma AJ, van Hamersvelt HW , Wetzels JF, Huysmans FT, Koene RA. Acute effects of nifedipine in renal transplant recipients treated with cyclosporine or azathioprine. *Am J Kidney Dis* 1994;24(5):838-45.
 142. Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI).K/DOQI clinical practice guidelines on hypertension and antihypertensive agents in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2004; 43(5 Suppl 1):S1-290.
 143. Garcia TM, da Costa JA, Costa RS, Ferraz AS. Acute tubular necrosis in kidney transplant patients treated with enalapril. *Ren Fail* 1994;16(3):419-23.
 144. Hiremath S, Fergusson D, Doucette S, Mulay AV, Knoll GA. Renin angiotensin system blockade in kidney transplantation: a systematic review of the evidence. *Am J Transplant* 2007;7(10):2350-60.
 145. Palmer BF. Managing hyperkalemia caused by inhibitors of the reninangiotensin-aldosterone system. *N Engl J Med* 2004;351(6):585-92.
 146. Gress TW, Nieto FJ, Shahar E, Wofford MR, Brancati FL. Hypertension and antihypertensive therapy as risk factors for type 2 diabetes mellitus. *Atherosclerosis Risk in Communities Study*. *N Engl J Med* 2000;342(13):905-12.

147. Kaijser M, Johnsson C, Zezina L, Backman U, Dimény E, Fellström B. Elevation of cyclosporin A blood levels during carvedilol treatment in renal transplant patients. *Clin Transplant* 1997;11(6):577-81.
148. Kasiske BL, Chakkera HA, Roel J. Explained and unexplained ischemic heart disease risk after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2000;11(9):1735-43.
149. Opelz G, Wujciak T, Ritz E. Association of chronic kidney graft failure with recipient blood pressure. Collaborative Transplant Study. *Kidney Int* 1998;53(1):217-22.
150. Aakhus S, Dahl K, Widerøe TE. Cardiovascular disease in stable renal transplant patients in Norway: Morbidity and mortality during a 5-yr follow-up. *Clin Transplant* 2004;18(5):596–604.
151. Rigatto C, Parfrey P, Foley R, Negrijn C, Tribula C, Jeffery J. Congestive heart failure in renal transplant recipients: Risk factors, outcomes, and relationship with ischemic heart disease. *J Am Soc Nephrol* 2002;13(4):1084– 90.
152. Teplan V, Schück O, Stollová M, Vítko S. Obesity and hyperhomocysteinaemia after kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:71–3.
153. Locsey L, Asztalos L, Kincses Z, Berczi C, Paragh G. The importance of obesity and hyperlipidaemia in patients with renal transplants. *Int Urol Nephrol* 1998;30:767–75.
154. Chruściel B, Stompór T, Sułowicz W. Nutritional status of patients with functioning graft assessed by clinical examination, anthropometry and bioimpedance. *Przegl Lek* 2001;58(9):828-32.
155. Sandberg K, Ji H. Sex differences in primary hypertension. *Biol Sex Differ* 2012;3(1):7.
156. Pencina MJ, D’Agostino RB, Larson MG, Massaro JM, Vasan RS. Predicting the 30-year risk of cardiovascular disease: the framingham heart study. *Circulation* 2009, 119:3078-84.
157. Torres A, Rodríguez AP, Concepción MT, García S, Rufino M, Martín B i sur. Parathyroid function in long-term renal transplant patients: importance of pre-transplant PTH concentrations. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13 Suppl 3:94-7.
158. Evenepoel P, Claes K, Kuypers D, Maes B, Bammens B, Vanrenterghem Y. Natural history of parathyroid function and calcium metabolism after kidney transplantation: a single-centre study. *Nephrol. Dial. Transplant* 2004;19:1281-7.
159. Randon RB, Rohde LE, Comerlato L, Ribeiro JP, Manfro RC. The role of secondary hyperparathyroidism in left ventricular hypertrophy of patients under chronic hemodialysis. *Braz J Med Biol Res* 2005;38:1409–16.

160. McCarty MF, Thomas CA. PTH excess may promote weight gain by impeding catecholamine-induced lipolysis: Implications for the impact of calcium, vitamin D, and alcohol on body weight. *Med Hypotheses* 2003;61;535– 42.
161. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation*. 2002;106:3143-421.

8. SAŽETAK

Cilj istraživanja:

Arterijska hipertenzija je učestala među bolesnicima s transplantiranim bubregom. Također nakon transplantacije bubrega dolazi do dramatičnog porasta apetita i tjelesne mase. Slijedom navedenoga, cilj ovog presječnog istraživanja bio je istražiti učestalost arterijske hipertenzije u bolesnika s transplantiranim bubregom koji se liječe pri Zavodu za nefrologiju i dijalizu, Kliničkog bolničkog centra Split te istražiti postoji li povezanost između pokazatelja nutritivnog statusa s vrijednostima arterijskog tlaka u ovoj populaciji bolesnika.

Materijali i metode:

Ispitanici su bili svi bolesnici koji imaju funkcionalni transplantirani bubreg najmanje mjesec dana i kontroliraju se u Dnevnoj bolnici Zavoda za nefrologiju i dijalizu, Klinike za unutarnje bolesti, Kliničkog bolničkog centra Split. Za svakog ispitanika zabilježeni su: dob, spol, duljina liječenja metodom nadomještanja bubrežne funkcije (mjeseci), vrijeme proteklo od transplantacije bubrega (mjeseci), primarna bubrežna bolest, tjelesna masa (kg), tjelesna visina (cm), opseg struka (cm), opseg bokova (cm), opseg nadlaktice (cm). Također, za svakog ispitanika zabilježen je podatak o postojanju šećerne bolesti, o uzimanju antihipertenzivne terapije, o vrsti antihipertenzivne terapije, o broju antihipertenzivnih lijekova, o uzimanju statina te podatak o metodi nadomještanja bubrežne funkcije dijalizom. Nadalje, za svakog bolesnika zabilježe su vrijednosti SKT i DKT te serumske vrijednosti ureje, kreatinina, željeza ($\mu\text{mol/L}$), triglicerida, kolesterola-ukupnog, LDL (mmol/L), hemoglobina, albumina (g/L), CRP-a (mg/L), urata, glukoze, kalcija, fosfora (mmol/L), intaktnog paratireoidnog hormona (iPTH) (pmol/L), TIBC (*eng. Total Iron Binding Capacity*) ukupni kapacitet vezivanja željeza te je izračunat ITM (kg/m^2) i TSAT.

Rezultati:

U istraživanje je uključeno ukupno 198 ispitanika, 108 (58,7%) muškaraca i 90 (41,3%) žena, prosječne dobi $58,07 \pm 12,07$ godina. Rezultati su pokazali kako je 100 (50,51%) bolesnika uzimalo statine, 9 (4,55%) bolesnika nije uzimalo niti jedan antihipertenziv, dok je 189 (95,45%) bolesnika uzimalo antihipertenzivnu terapiju. Oni ispitanici koji su uzimali manje od tri antihipertenzivna lijeka imali su statistički značajno niže vrijednosti SKT ($137,26 \pm 18,72$ vs. $146,10 \pm 18,18$, $p = 0,001$) te ITM ($25,42 \pm 3,50$ vs. $26,92 \pm 3,07$, $p = 0,005$) nego li bolesnici koji su uzimali tri ili više antihipertenzivnih lijekova. Nadalje, oni bolesnici koji su uzimali tri ili više antihipertenzivnih lijekova imali su statistički značajno više vrijednosti ITM ($26,92 \pm 3,07$ vs. $25,42 \pm 3,50$, $p = 0,005$), SAT ($146,10 \pm 18,18$ vs. $137,26 \pm 18,72$, $p =$

0,001), iPTH ($19,81 \pm 14,08$ vs. $11,65 \pm 8,46$, $p = 0,023$) i albumina ($42,86 \pm 5,49$ vs. $41,48 \pm 4,72$, $p = 0,046$) u usporedbi sa bolesnicima koji su uzimali manje od tri antihipertenzivna lijeka. Kada smo sve ispitanike podijelili u dvije skupine, ovisno o vrijednostima SKT (bolesnici sa vrijednostima $SKT \geq 140$ mmHg te bolesnici sa $SKT < 140$ mmHg) rezultati su pokazali kako su oni bolesnici koji su imali $SKT \geq 140$ mmHg bili su statistički značajno stariji ($60,35 \pm 10,54$ vs. $54,02 \pm 13,99$, $p < 0,001$), imali više vrijednosti DAT ($84,88 \pm 8,81$ vs. $77,94 \pm 7,66$, $p < 0,001$), urata ($430,64 \pm 87,99$ vs. $404,16 \pm 91,28$, $p = 0,031$) i iPTH ($18,96 \pm 14,80$ vs. $11,63 \pm 5,34$, $p = 0,037$). Dijabetičari su imali statistički značajno više vrijednosti DAT ($83,02 \pm 9,12$ vs. $80,00 \pm 8,67$, $p = 0,034$) u usporedbi s bolesnicima koji nisu imali šećernu bolest.

Zaključak:

Rezultati pokazuju kako je među bolesnicima s transplantiranim bubregom visoka prevalencije arterijske hipertenzije. Također razvidna je i povezanost nutritivnog statusa s vrijednostima arterijskog tlaka u ovoj populaciji bolesnika. Buduća, prospektivna, multicentrična istraživanja trebala bi dati odgovor na pitanje da li se intenzivnim praćenjem nutritivnog statusa i intervencijama prije transplantacije i nakon transplantacije bubrega može utjecati na učestalost arterijske hipertenzije nakon transplantacije bubrega. Također potrebno je pratiti nutritivni status nakon transplantacije bubrega i zbog rizika razvoja novonastale šećerne bolesti kako bi se pravovremenom detekcijom problema i intervencijama smanjio rizik nastanka šećerne bolesti, arterijske hipertenzije te ostalih neželjenih komplikacija nakon transplantacije bubrega koje utječu na morbiditet i mortalitet ove populacije bolesnika.

9. SUMMARY

Objectives:

Arterial hypertension is common amongst patients with transplanted kidney. Also, kidney transplantation often results in dramatic improvement of appetite and gain of body weight. Therefore, the aim of this cross-sectional study was to analyse the prevalence of arterial hypertension in patients with transplanted kidney who are being treated at the Department of Nephrology and Dialysis at the University Hospital of Split and to investigate whether there is a correlation between the nutritional status parameters and arterial blood pressure values in this study population.

Materials and methods:

All of the participants in this study were patients with transplanted kidney that have had functional transplanted kidney for at least one month and who are regularly controlled in the Daily hospital of the Department of Nephrology and Dialysis at the University Hospital of Split. Patients age, gender, duration of the renal replacement therapy (months), time elapsed since the kidney transplantation (months), primary kidney disease, body weight (kg), body height (cm), waist circumference (cm), hip circumference (cm), and mid-upper arm circumference (cm) were recorded for each patient in this study. Also, for each patient history of diabetes, data about antihypertensive therapy, type of antihypertensive therapy, number of antihypertensive drugs taken, statin therapy and dialysis modality were recorded. Furthermore, values of systolic (SBP) and diastolic blood pressure (DBP) and serum values of urea, creatinine, iron ($\mu\text{mol/L}$), triglycerides, cholesterol levels, LDL (mmol/L), haemoglobin, albumin (g/L), C- reactive protein (mg/L), urate, glucose, calcium, phosphorus (mmol/L), intact parathyroid hormone (iPTH) (pmol/L), total iron binding capacity, body mass index (BMI) (kg/m^2), and transferrin saturation were determined.

Results:

Total of 198 patients were included in this study, 108 (58.7%) males and 90 (41.3%) females. The average age was 58.07 ± 12.07 years. The results showed that 100 (50.51%) of patients were taking statins, 9 (4.55%) patients were not taking any antihypertensive drugs, while 189 (95.45%) patients were taking antihypertensive therapy. Those patients who received less than three antihypertensive drugs as part of their antihypertensive therapy, had statistically significant lower values of SBP (137.26 ± 18.72 vs. 146.10 ± 18.18 , $p = 0.001$)

and BMI (25.42 ± 3.50 vs. 26.92 ± 3.07 , $p = 0.005$) than patients taking three or more antihypertensive drugs. Furthermore, those patients who had taken three or more antihypertensive drugs had significantly higher BMI (26.92 ± 3.07 vs. 25.42 ± 3.50 , $p = 0.005$), higher SBP (146.10 ± 18.18 vs. 137.26 ± 18.72 , $p = 0.001$), iPTH (19.81 ± 14.08 vs. 11.65 ± 8.46 , $p = 0.023$) and serum albumin (42.86 ± 5.49 vs. 41.48 ± 4.72 , $p = 0.046$) compared to patients taking less than three antihypertensive drugs. When all study subjects were divided into two groups, depending on the values of SBP (patients with SBP values ≥ 140 mmHg and patients with SBP <140 mmHg) the results showed that those patients with SBP ≥ 140 mmHg were significantly older (60 , $P <0.001$), had more DBP values (84.88 ± 8.81 vs. 77.94 ± 7.66 , $p <0.001$), higher urates (430.64 ± 87.99 vs. 404.16 ± 91.28 , $p = 0.031$) and iPTH (18.96 ± 14.80 vs. 11.63 ± 5.34 , $p = 0.037$). Diabetics patients had significantly higher values of DBP (83.02 ± 9.12 vs. 80.00 ± 8.67 , $p = 0.034$) compared to patients who did not have diabetes.

Conclusion:

The results of this study have shown high prevalence of arterial hypertension in patients with transplanted kidney. The significant correlation of parameters of nutritional status and arterial pressure in this patient population were found. Future, prospective, multicentre studies should answer the question whether intensive monitoring of nutritional status and interventions prior to transplantation and after the kidney transplantation may affect the frequency of arterial hypertension after kidney transplantation. It is also necessary to monitor the nutritional status after kidney transplantation, because of the risk of developing diabetes so that we could detect the problem on time and intervene if necessary to reduce the risk of developing diabetes, arterial hypertension and other unwanted complications after kidney transplantation which could affect the morbidity and the mortality of this patient population.

10. ŽIVOTOPIS

OSOBNI PODACI:

Ime i prezime: Željka Čuljak

Datum i mjesto rođenja: 19. veljače 1993. godine, Split, Hrvatska

Državljanstvo: Hrvatsko

Adresa stanovanja: Šibenska 51, 21000 Split, Hrvatska

Telefon: +385981899499

E-adresa: zeljkaculjak8@gmail.com

OBRAZOVANJE:

1999. – 2007. Osnovna škola „Kman-Kocunar“, Split

2007. – 2011. IV. gimnazija „Marko Marulić“, Split

2011. – 2017. Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, smjer doktor medicine

ZNANJA I VJEŠTINE:

Aktivno služenje engleskim (B2 razina) i talijanskim jezikom (A2 razina)

Aktivno korištenje programskim paketom MS Office

Posjedovanje organizacijskih, administrativnih i socijalnih vještina

Vozačka dozvola B kategorije