Metabolički sindrom nakon transplantacije jetre

Višnjić, Ana

Master's thesis / Diplomski rad

2014

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

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:645779

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-29**



Repository / Repozitorij:

Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository







SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKUTET

Ana Višnjić

Metabolički sindrom nakon transplantacije jetre

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2014.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKUTET

Ana Višnjić

Metabolički sindrom nakon transplantacije jetre

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2014

Ovaj diplomski rad izrađen je na Klinici za unutarnje bolesti Kliničke bolnice Merkur Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, pod vodstvom doc.dr.sc. Anne Mrzljak, dr.med. i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2013/2014.

Mentor rada: doc.dr.sc. Anna Mrzljak, dr.med.

POPIS KRATICA

ACEI:	inhibitori angiotenzin-konvertirajućeg enzima (prema engl. *angiotensin-converting- enzyme inhibitor*)
AIH:	autoimuni hepatitis
ARB:	blokatori angiotenzin-2 receptora (prema engl. *angiotensin II receptor blockers*)
BKK:	blokatori kalcijskih kanala
BMI:	indeks tjelesne mase (prema engl. *body mass index*)
CCC:	kolangiocelularni karcinom (prema engl. *cholangiocelluar cancer*)
CNI:	kalcineurinski inhibitori (prema engl. *calcineurin inhibitors*)
HBV:	heptatitis B virus
HCC:	hepatocelularni karcinom (prema engl*. hepatocelluar carcinoma*)
HCV:	hepatitis C virus
HDL:	lipoprotein visoke gustoće (prema engl. *high density lipoprotein*)
LDL:	lipoproteini niske gustoće (prema engl. *low density lipoprotein*)
MPA:	mikofenolna kiselina (prema engl. *mycophenolic acid*)
MS:	metabolički sindrom
mTOR:	ciljana molekula rapamicina u sisavaca (prema engl. *mammalian target of rapamycin inhibitor*)
PBC:	primarna bilijarna ciroza
PSC:	primarni sklerozirajući kolangitis (prema engl. *primary sclerosing cholangitis*)
PTMS:	posttransplantacijski metabolički sindrom
ŠB:	šećerna bolest
TJ:	transplantacija jetre

SADRŽAJ

1. SAŽETAK

2. SUMMARY

3. UVOD _____ *1*

3.1. Posttransplantacijski metabolički sindrom _____ **1**

3.2. Čimbenici rizika _____ **2**

3.2.1. Tradicionalni čimbenici rizika _____ 2

3.2.2. Netradicionalni čimbenici rizika _____ 3

3.3. Posljedice posttransplantacijskog metaboličkog sindroma _____ **5**

3.3.1. Kardiovaskularna bolest _____ 5

3.3.2. Zatajenje bubrega _____ 5

3.3.3. Rekuretni hepatits C _____ 6

3.4. Prevencija i liječnje PTMS-a _____ **6**

3.4.1. Prevencija i liječenje debljine _____ 6

3.4.2. Liječenje hipertenzije _____ 7

3.4.3. Liječenje šećerne bolesti _____ 7

3.4.4. Liječnje dislipidemije _____ 8

4. HIPOTEZA _____ *9*

5. CILJEVI RADA _____ *9*

6. PACIJENTI I METODE _____ *10*

7. REZULTATI _____ *12*

7.1. Osnovna obilježja bolesnika _____ **12**

7.2. Usporedba bolesnika s i bez PTMS-a _____ **18**

8. RASPRAVA _____ *22*

9. ZAKLJUČCI _____ *26*

10. ZAHVALA _____ *27*

11. LITERATURA _____ *28*

12. ŽIVOTOPIS _____ *34*

1. SAŽETAK

Metabolički sindrom nakon transplantacije jetre

Prekomjerna tjelesna težina, šećerna bolest, dislipidemija i arterijska hipertenzija česte su komplikacije nakon transplantacije jetre (TJ). Porijeklo ovih promjena najčešće je multifaktorijalno, a njihova međusobna interakcija doprinosi razvoju postransplantacijskog metaboličkog sindroma (PTMS), koji povisujući kardiovaskularni rizik može značajno utjecati na dugoročni morbiditet i mortalitet transplantiranih bolesnika.

Cilj ovog rada bio je odrediti prevalenciju i karakteristike metaboličkog sindroma u bolesnika nakon transplantacije jetre i istražiti njegove komponente tijekom i nakon prve godine od transplantacije. Metabolički sindrom u studiji definiran je temeljem modificiranih NCEP (National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III) kriterija. U istraživanju analizirano je 98 odraslih bolesnika (prosječne starosti 55,8±9,3 god, 75,5% muškaraca) u sklopu redovitih postTJ kontrola s medijanom praćenja od 20 mjeseci (raspon 1-180). Povećani opseg struka bio je prisutan kod 66,7%, hipertrigliceridemija kod 29,6%, smanjen HDL kolesterol kod 32,7%, arterijska hipertenzija kod 78,6%, hiperglikemija kod 68,4% bolesnika, dok je 70,4% primalo antihipertenzivnu odnosno 29,6% specifičnu dijabetološku terapiju. Prevalencija PTMS u analiziranoj skupini iznosila je 65,3%. Bolesnici s PTMS su bili prosječno stariji (p=0,02), imali veći opseg struka (p <0,001), više vrijednosti triglicerida (p<0,001), niži HDL (p<0,001), viši sistolički tlak (p=0,047), koriste više antihiperteziva (p=0,01) i hipolipemika (p=0,048), ali se nisu razlikovali s obzirom na spol, osnovu bolest jetre (alkohol, virusi) tip imunosupresivne terapije, vrijednosti glikemije, primjenu dijabetološke terapije i dijastoličkog tlaka (n=ns) u odnosu na transplantiranu skupinu bez PTMS. Bolesnici transplantirani unutar godinu dana imali su statistički značajno niže vrijednosti dijastoličkog tlaka (p=0,03) i vrijednosti HDL kolesterola (p=0,03) te koristili manje hipolipemika (p=0,03) u odnosu na ranije transplantirane bolesnike.

Visoka prevalencija metaboličkih komplikacija nakon TJ ukazuje na postojanje dodatnih faktora rizika u odnosu na opću populaciju, te upućuje na potrebu aktivnijeg istraživanja kao i pristupa preveneciji i liječenju PTMS i njezinih komponenata s ciljem smanjenja morbiditeta i mortaliteta transplantiranih bolesnika

Ključne riječi: tranplantacija jetre, transplantacija jetre/komorbiditeti, metabolički sindrom, metabolički sindrom/prevalencija

2. SUMMARY

Metabolic syndrome after liver transplantation

Obesity, diabetes, dislipidemia, and arterial hypertension are frequently observed after LT. The origin of these conditions is mostly multifactorial and their interaction leed to the developement of , a posttransplantation metabolic syndrome (PTMS). PTMS increases the risk of cardiovascular events which are the leading causes of morbidity and mortality in longterm transplant recipients.

The aim of this study was to define the prevalence and characteristics of metabolic syndrome in patients after LT and to investigate its components within and after first year of LT. Metabolic syndrome was defined according to the guidelines of the National Cholesterol Education Progam Adult Treatment Panel III (NCEP- ATP III). 98 adult patients after LT (mean age 55,8±9,3 years, 75,5% male) were analysed, with themedian follow up of 20 months (range 1-180). An enlarged waist circumference, hypertriglyceridemia, low HDL cholesterol, high blood pressure and hyperglicerimia were present in 66.7%, 29.6%, 32.7%, 78.6% and 68.4% of cases, respectively. 70.4% patients of patients in the sudy were taking antihypertensive and 29.6% antidiabetic therapy. The prevalence of PTMS was 65.3%. Patients with PTMS were older (p=0,02), had greater waist circumference (p<0,001), higher triglycerides (p<0,001), lower HDL (p<0,001), higher systolic blood pressure (p=0,047), used more antihypertensive (p=0,01) and hypolipemic (p=0,048) drugs. There were no differences among groups in gender, etiology of liver disease (alcohol, HCV, HBV etc.), type of immunosuppressive drugs, antidiabetc therapy and diastolic blood pressure. The patients transplanted within one year had significantly lower diastolic blood pressure (p=0.03), lower HDL (p=0,03) and used less hypolipemic drugs (p=0,03).

A higher prevalence of metabolic complications after LT, compared to the general population is indicative of additional risk factors within this population. Therefore, the need of active research and approach of prevention and treatment of PTMS is necessary, with the aim of decreasing morbidity and mortality of patients after LT.

Key words: liver transplantation, liver transplantation/comorbidities, metabolic syndrome/prevalence

3. UVOD

3.1. Posttransplantacijski metabolički sindrom

Transplantacija jetre (TJ) standardna je metoda izliječenja terminalne faze kronične jetrene bolesti. Zahvaljujući napretku kiruške tehnike, kao i modernim imunosupresivnim lijekovima dugoročno (5-godišnje) preživljenje bolesnika danas je više od 70% (Adam et al. 2003) Posljedično rastućem broju transplantiranih bolesnika kao i njihovim sve dužim životnim vijekom, vodeći problem u transplantacijskoj medicini postaju kronične komplikacije poput arterijske hipertenzije, hiperlipidemije, šećerne bolesti (ŠB), metaboličkog sindroma (MS), kronične bolesti bubrega te tumora. Predmet ovog istraživanja je, postransplantacijski metabolički sindrom (PTMS) nakon TJ.

Metabolički sindrom definiran je smjernicama The National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (NCEP-ATPIII) te uključuje prisutnost 3 ili više sljedećih komponenta: centralne debljine (opseg struka >102 cm kod muškaraca, >88 cm kod žena), hipertrigliceridemije (>1.7 mmol/L), smanjenog HDL kolesterol (<1.0/L mmol u mušakraca, <1.3 mmol/L u žena), povišenog krvnog tlaka (≥130/85 mm Hg ili primjenu specifične terapije), povišene glukoze natašte (>5.6mmol/L ili primjenu specifične terapije) (Grundy et al. 2005).

Incidencija PTMS-a je danas u kontinuiranom porastu i značajno povisuje rizik razvoja kardiovaskularnih incidenata koji su jedan od vodećih uzroka smrtnosti transplantiranih bolesnika u kasnom posttransplantacijskom razdoblju (Desai et al. 2010; Johnston et al. 2002; Watt & Charlton 2010). Morbiditetu i mortalitetu pacijenata s PTMS-om doprinosi i veća učestalost kronične bubrežne bolesti i infektivnih komplikacija (Watt & Charlton 2010).

Prevalencije komponetna MS-a kod bolesnika nakon transplantacije jetre su izrazito visoke, te za debljinu iznose 21-43% (Stegall et al. 1995; Everhart et al. 1998; Richards et al. 2005; Wawrzynowicz-Syczewska et al. 2009), za arterijsku hipertenziju 62-69% (Stegall et al. 1995; Hanouneh et al. 2008; Trotter et al. 2001; Canzanello et al. 1995), za šećernu bolest 14-61% (Hanouneh et al. 2008; Stegall et al. 1995; Laryea et al. 2007), za hipertrigliceridemiju 36-70% (Bianchi et al. 2008; Gisbert et al. 1997; Dehghani et al. 2007), dok 48-52% bolesnika nakon TJ imaju

snižene vrijednosti HDL kolesterola (Laryea et al. 2007; Munoz et al. 1991). Aktualna literatura upozorava na visoku prevalenciju metaboličkih komplikacija u transplantiranoj populaciji pri čemu se prevalencija PTMS-a kreće od 44% do 58% (Laryea et al. 2007; Bianchi et al. 2008), što je bar dva puta češće nego u općoj populaciji (Ford et al. 2010).

Povećana incidencija i prevalencija PTMS-a u odnosu na opću populaciju, upućuje na postojanje specifičnih čimbenika rizika u ovoj skupini pacijenata, te osim na tradicionalne čimbenike rizika (spol, dob, pretilost, infekcija virusom hepatitisa C), upućuje i na dodatne čimbenike poput imunosupresivnih lijekova.

3.2. Čimbenici rizika

3.2.1. Tradicionalni čimbenici rizika

Porast tjelesne težine nakon transplantacije jetre od izuzetne je važnosti za oporavak pacijentovog nutritivnog statusa. No, pacijenti obično zadobiju više kilograma nego što je potrebno. Prosječno jedna trećina pacijenta, koja je imala normalnu težinu prije transplantacije, postat će pretila nakon TJ (Stegall et al. 1995; Bianchi et al. 2008; Everhart et al. 1998; Munoz et al. 1991). Incidencija debljine nakon prve postoperativne godine je iznosi 15,5% do 40,7% (Stegall et al. 1995; Richards et al. 2005), ovisno kako o definiciji, i kontinuirano raste do kraja druge postoperativne godine, nakon čega stagnira. U istraživanju Dumortier i suradnika na 774 bolesnika, srednja vrijednost indeksa tjelesne mase (eng. body mass index, BMI) povisila se s 24.8 kg/m² na 27.0 kg/m² u prvoj posttransplantacijskog godini, te na 28.1 kg/m² u drugoj godini, nakon čega su daljne promjene u BMI-u bile statistički neznačajne (Dumortier et al. 2006). Čimbenici koji se obično povezuju s pretilosti su starija životna dob (Richards et al. 2005; Anastacio et al. 2010), obiteljska anamneza pretilosti, povećani BMI prije bolesti (Everhart et al. 1998; Richards et al. 2005; Anastacio et al. 2011), fizička neaktivnost (Krasnoff et al. 2006) i povećani BMI donora (Everhart et al. 1998). Utjecaj imunosupresivnih lijekova na razvoj pretilosti nije do kraja razjašnjen. Doza prendizolona identificirana je kao nezavisni čimbenik rizika za razvitak debljine (Everhart et al. 1998). No, jednom kad je debljina dijagnosticirana, smanjenje doze prednizolona neće dovesti do gubitka na težini (Stegall et al. 1995). Bolesnici liječeni ciklosporinom češće razviju debljinu nego oni liječeni takrolimusom (Canzanello et al. 1997) (Tablica 1.). Bliska povezanost

pretilosti i MS dobro je demonstrirana odsutnošću MS kod pacijenta s BMI< 25 kg/m² (Watt & Charlton 2010a).

Starija životna dob značajan je čimbenik razvoja PTMS-a, dok se spol transplantiranih pacijenta u većina studija nije izdvojio kao značajan čimbenik rizika (Laryea et al. 2007).

Etiologija jetrenog zatajenja i rekurentne bolesti jetre još su neki od tradicionalnih rizičnih čimbenika za razvoj PTMS-a. Prevalencija PTMS-a kod pacijenata koji su transplantirani zbog alkoholne bolesti jetre iznosi 74% (Laryea et al. 2007), kriptogene ciroze 90%, hepatitisa C 79%, dok je niska prevalencija nađena kod pacijenta koji su imali primarni sklerozirajući kolangitis (18%) ili akutno zatajenje jetre (29%). U manjeg broja bolesnika pojava PTMS-a može biti posljedica rekuretne bolesti jetre, najčešće nealkoholnog steatohepatitisa u transplatiranoj jetri (Angelico et al. 2003).

3.2.2. Netradicionalni čimbenici rizika

Doživotna imunosupresivna terapija nakon TJ potrebna je radi kontrole aloimunog odgovora s ciljem sprječavanja odbacivanja presatka. Mehanizmi djelovanja, kao i nuspojave podjedinačnih imunosupresiva različiti su. Mnogi imunosupresivni lijekovi donose sa sobom brojne komplikacije. Nuspojave, pa tako i one metaboličke nastoje se minimalizirati istovremenom primjenom više imunosupresiva u manjim dozama, pri čemu kontrola imunološkog odgovora na različitim razinama ostaje zadovoljavajuća. Najčešće kombinacije imunosupresivnih lijekova uključuju kalcineurinske inhibitore (CNI, eng. calcineurin inhibitors), glukokortikoide, antimetabolite i/ili inhibitore proliferacijskog signala (mTORI, eng. mammalian target of rapamycin inhibitor) (Hrstić & Ostojić 2008).

Kalcineurinski inhibitori (ciklosporin i takrolimus) najčešće su primjenjivani imunosupresivni lijekovi koji, inhibicijom kalcineurin fosfataze u citosolu T-limfocita sprječavaju transkripciju interlukina-2 nužnog za proliferaciju T limfocita. U najčešće nuspojave ubrajaju se nefrotoksičnost, neurotoksičnost, arterijska hipertenzija te metaboličke komplikacije poput hiperlipidemije i šećerne bolesti (Labar & Vrhovac 2008). Primjena ciklosporina povezana je s većom učestalosti hipertenzije (Neal et al. 2001; Canzanello et al. 1997; Stegall et al. 1997; Rabkin et al. 2002) i hiperlipidemije

(Canzanello et al. 1997; Stegall et al. 1997; Rabkin et al. 2002; Charco et al 1999) u odnosu na takrolimus, dok je takrolimus povezan s većom učestalosti šećerne bolesti u odnosu na ciklosporin (Khalili et al. 2004; Levy et al. 2004; McAlister et al. 2006; Tueche 2003; Kuo et al. 2010; Sanchez-Perez et al. 2008) (Tablica 1.).

Glukokortikoidi svoje imunosupresivno djelovanje primarno ostvaruju na T-staničnu aktivaciju, inhibirajući stvaranje upalnih citokina i ograničavajući aktivnost protutijela i komplementa. Povezani su s brojnim metaboličkim nuspojavama poput šećerne bolesti (Schäcke et al. 2002), hiperlipidemije (Stegall et al. 1997; Fernández-Miranda et al. 1998), arterijske hipertenzije (Schäcke et al 2002), osteoporoze i i dr. (Labar & Vrhovac 2008; Anić & Kaštelan 2008) (Tablica 1.).

Antimetaboliti djeluju inhibicijom sinteze purina, ometajući stanični ciklus i proliferaciju T limfocita. Najčešće korišteni lijek iz ove skupine je mikofenolna kiselina (MPA, eng. mycophenolic acid), koje ne izaziva metaboličke nuspojave već je povezana s gastrointestinalnim tegobama i mijelotoksičnosti (Labar & Vrhovac 2008; Langrehr et al. 2006).

Inhibicijom proliferacijskog signala, vežući se na molekule s kinaznom aktivnošću mTOR-a, mTOR (Mammalian Target of Rapamycin) inhibitori (sirolimus i everolimus) inhibiraju produkciju interleukina i zaustavljaju progresiju staničnog ciklusa. Najznačajnije nuspojave mTOR inhibitora su hematološki poremećaji i metabolički poremećaji poput hiperlipidemije (Labar & Vrhovac 2008; Neff et al. 2003) (Tablica 1.).

Tablica 1. Metaboličke nuspojave imunosupresivnih lijekova

Komponenta MS-a	Imunosupresivi
Hipertenzija	Glukokortikoidi, ciklosporin>takrolimus
DM	Glukokortikoidi, takrolimus>ciklosporin
Debljina	Glukokortikoidi, ciklosporin
Dislipidemija	Glukokortikoidi, ciklosporin>takrolimus, sirolimus

3.3. Posljedice posttransplantacijskog metaboličkog sindroma

3.3.1. Kardiovaskularna bolest

Vjerojatnost nastanka koronarne bolesti unutar 10 godina veća je kod pacijenta nakon TJ (11%) nego kod opće populacije (7%) (Neal et al. 2004). Velika prospektivna multicentrična studija pokazala je da su vodeći nehepatalni uzroci smrti nakon TJ, malignitet (29,5%) i kardiovaskularna bolest (19,3%) (Watt et al. 2008). Ista studija izdvojila je šećernu bolest i arterijsku hipertenziju, komponente PTMS-a, kao najznačajnije rizične čimbenike mortaliteta od kardiovaskularnih bolesti (Watt et al. 2008).

3.3.2. Zatajenje bubrega

Bubrežno oštećenje nakon TJ često se povezuje s nefrotoksičnošću kaclineurinskih inhibitora, no postoje i drugi uzroci koje treba uzeti u obzir. Komponente metaboličkog sindroma na različite su načine povezane s disfunkcijom bubrega. Neliječena hipertenzija dovodi do fibrozacije i hijalinizacije krvih žila remeteći time protok i regulaciju protoka u bubregu. Postupno u bubregu propadaju parenhimne stanice, razvija se tubularna atrofija i glomerularna fibroza čime nastaje nefroskleroza, koja završava kroničnim bubrežnim zatajenjem (Gamulin i sur. 2011). No, hipertenzija ujedno može biti i uzrokovana primarnim ili sekundarnim bubrežnim promjenama koje ili dovode do poremećaja volumena ili poremećaja reninske regulacije arterijskog tlaka.

U bolesnika sa šećernom bolesti dolazi do neenzimatske glikozilacije bjelančevina i njihovog nakupljanja u kapilarama glomerula uzrokujući njihovo oštećenje, tj. dijabetičku glomerulopatiju. Bolest je karakterizirana povećanom propusnošću glomerularne bazalne membrane i difuznom glomerulosklerozom koji uzrokuju kronično bubrežno zatajenje. Upravo je dijabetička glomerulopatija glavni uzrok bubrežnog zatajenja u općoj populacijom (Damjanov i sur. 2011). Obzirom na povišenu incidenciju ŠB nakon TJ, pokazalo se da ona značajno može pridonijeti razvitku bubrežnog zatajenja nakon TJ (Pawarod et al. 2003).

3.3.3. Rekuretni hepatits C

Inzulinska rezistencija i dijabetes na više su načina povezani s hepatitisom C. Za oboje je dokazano da su rizični čimbenici za progresiju fibroze jetre kod pacijenta s hepatitisom C ili s rekurentnim hepatitisom C (Veldt et al. 2009; Hanouneh et al. 2008). Također, pokazalo se da je i prisutnost PTMS rizični faktor za histološku progresiju rekuretnog hepatitisa C (Hanouneh et al. 2008). S druge strane, povratak hepatitisa C u alograft predstavlja rizični faktor za razvoj šećerne bolesti (Chen et al. 2009).

3.4. Prevencija i liječnje PTMS-a

3.4.1. Prevencija i liječenje debljine

Prevencija ili smanjenje centralne debljine, multimodalnim pristupom uključujući dijetu, vježbanje i primjenu farmakoterapije, glavni je terapijski cilj kod pacijenta s PTMS-om (Savvidaki et al. 2011; Christopher et al. 2006). Većina transplantiranih bolesnika usprkos poboljšanju kvalitete života nakon TJ zadrže sjedilački način života (Beyer et al. 1999; Painter et al. 2001), te samo četvrtina bolesnika postaje fizički aktivnija. Kod fizički aktivnih bolesnika manja je incidencija hipertenzije, te češće dolazi do samnjenja BMI (Painter et al. 2001). Malo je podataka koji govore o vrsti namirica i preporučenom kalorijskom unosu za bolesnike nakon TJ, a kod više od dvije trećine bolesnika ustanovljeno prekomjerno uzimanje kalorija (Roske & Plauth 1999). U istraživanju, koje je koristilo orlistat na maloj grupi bolesnika, nađeno je samnjenje opsega struka ali ne i BMI-a (Cassiman et al. 2006). Uporaba ovog lijeka u transplantiranoj populaciji ograničena je radi mogućnosti interferencije s imunosupresivima. Prevencija neumjerenog dobivanja na masi kroz edukaciju, nutricionistička savjetovanja i izrada programa za fizičku aktivnost transplantiranih bolesnika neophodna je za samnjenje postransplantacijske pretilosti. Ukoliko navedene mjere ne rezultiraju odgovarajućim gubitkom na masi, u obzir dolaze druge terapijske intervencije poput zamjene ciklosporina takrolimusom ili barijatrijska kirurgija kao posljednja mogućnost liječenja (Watt & Charlton 2010) Dosada su objavljeni samo pojedini prikazi slučajeva barijatrskih operacija izvedenih

na transplantiranim bolesnicima (Butte et al. 2007; Campsen et al. 2008). Zbog mogućnosti oštećenja bilijarnog sustava i ometanja apsorpcije imunosupresiva, ta metoda nije široko rasprostranjena.

3.4.2. Liječenje hipertenzije

Ciljna vrijednost tlaka kod transplantiranih pacijenata, s obzirom na uobičajeno postojanje više rizičnih faktora za kardiovaskularnu bolest (debljina, ŠB, dislipidemija), je ispod 130/80 mmHg (Chobanian et al. 2003). Zbog mehanizma nastanka posttransplantacijske arterijske hipertenzije, koja uključuje konstrikciju renalnih arteriola posljedično djelovanju kalcineurinskih inhibitora, blokatori kalcijevih kanala (BKK) su dobra farmakološka opcija. Randomizirana kontolirana studija pokazala je da su BKK učinkoviti u zaštiti bubrega kod arterijske hipertenzije (Midtvedt et al. 2001). Amlodipin predstavlja prvu liniju lijekova s obzirom na minimalno interferiraje s CNI-a i ograničane nuspojave. Prva generacija BKK-a (npr., nifedipin ili verapamil) mogu inhibirati citokrom P450 i povisiti razinu CNI zbog čega ih treba izbjegavati. Do 30% pacijenata nakon TJ treba više od jednog lijeka u kontroli arterijske hipertenzije (Neal et al. 2004). Ukoliko BKK nisu učinkoviti ili ih bolesnik ne tolerira, preporučeno je dodati ili ih zamjeniti s kardioselektivnim beta blokatorima, poput metoprolola ili atenolola (neselektivni beta blokeri mogu smanjiti protok portalnim krvotokom). Inhibitori angiotenzin-konvertirajućeg enzima (ACEI) ili blokatori angiotenzin-2 receptora (ARB) mogu se primijeniti kod bolesnika s teško reguliranom arterijskom hipertenzijom. No, ACEI i ARB mogu imati nepovoljni učinak na renalnu funkciju kod bolesnika koji uzimaju CNI i izazvati hiperkalijemiju stoga moraju biti primijenjeni s oprezom. Diuretici se ne koriste kao primarna terapija zbog opasnosti od elektrolitskog disbalansa i dislipidemije inducirane kombinacijom s CNI-a (Charlton 2009).

3.4.3. Liječenje šećerne bolesti

Liječenje posttransplantacijske šećerne bolesti (ŠB) uključuje standardnu medicinsku i nutricijsku terapiju, uključujući odgovarajuću dijetu s gubitkom na težini

te inzulinsku terapiju i peroralne hipoglikemike (Wilkinson A et al. 2005). U peri- i ranom postoperativnom periodu obično je potrebna upotreba inzulina. Najčešće se primjenjuje kombinacija srednjodjelujućeg s kratkodjelujućim inzulinom kako bi se osigurala regulacija postprandijalnog povišenja glukoze u krvi. Modulirajući imunosupresiju, smanjujući dozu glukokortikoida ili njihovim ukidanjem, može se postići bolja regulacija ŠB. Kod pacijenta s izrazito teško kontroliranim dijabetesom izmjena takrolimusa ciklosporinom je također opcija (Dumortier et al. 2006).

3.4.4. Liječnje dislipidemije

Dislipidemija u transplantiranih bolesnika obično je nuspojava glukokortikoida te visokih doza ciklosporina ili takrolimusa (Charlton 2009). S obzirom na brzo ukidanje glukokortikoida nakon TJ, i smanjenje održavajuće doze CNI-a, dolazi do regulacije vrijednosti lipida, te je farmakološka terapija rijetko potrebna. Lijekovi su indicirani kod pacijenta čija se dislipidemija ne regulira ukidanjem steroida. Samo liječenje slično je liječenju netransplantiranih bolesnika no, može biti komplicirano interakcijama lijekova. Te interakcije mogu dovesti do promjena u razini imunosupresiva i/ili njihovoj povećanoj toksičnosti, uključujući rabdomiolizu (Charlton 2009). Stoga, lijekovi za regulaciju dislipidemije moraju biti izabrani s oprezom, uzimajući u obzir pacijentovu kombinaciju imunosupresije te prateći njihovu razinu u krvi.

Većina pacijenta liječi se statinima. Parvastatin i fluvastatin imaju prednost zbog smanjene interakcije s imunosupresivima. Ciljne vrijednosti lipida individualne su, a ovise o pacijentovoj kardiovaskularnoj anamnezi i prisutnosti drugih rizičnih čimbenika.

4. HIPOTEZA

Prekomjerna tjelesna težina, šećerna bolest, hiperlipdemija i arterijska hipertenzija česte su komplikacije nakon TJ. Porijeklo ovih promjena najčešće je multifaktorijalno, a njihova međusobna interakcija doprinosi razvoju postransplantacijskog metaboličkog sindroma (PTMS). Hipoteza rada jest da će metabolički sindrom biti česta kronična komplikacija nakon transplantacije jetre i da će se odmakom od transplantacije povećavati.

5. CILJEVI RADA

Opći cilj ovog istraživanja je odrediti prevalenciju metaboličkog sindroma i pojednih komponenta nakon transplantacije jetre prema smjernicama NCEP-a (National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III) (NCEP 2002).

Specifični ciljevi rada:

1. Istražiti karakteristike bolesnika sa i bez PTMS nakon TJ.
2. Istražiti komponente MS u bolesnika transplantiranih unutar i nakon 1 godine.

6. PACIJENTI I METODE

U ovoj presječenoj studiji analizirani su podaci 98 odraslih bolesnika nakon transplantacije jetre. Svi bolesnici koji su sudjelovali u studiji, transplantirani su i praćeni u Kliničkoj bolnici Merkur. Prijedlog i provedbu istraživanja odobrilo je Etičko povjerenstvo Kliničke bolnice Merkur, kao i Etičko povjerenstvo Medicinskog fakulteta u Zagrebu. Istraživanje se provelo uz poštivanje etičkih načela i bioetičkih principa koji su u skladu s Nürnberškim kodeksom i najnovijom revizijom Helsinške deklaracije (World Medical Association 2013).

Uključni kriteriji za studiju bili su: dob bolesnika (≥18), period nakon transplantacije jetre ≥ mjesec dana, stabilna klinička slika i potpisan informativni pristanak. Podaci bolesnika prikupljani su tijekom protokolarnih post-transplantacijskih kontrola u razdoblju od 3 mjeseca (14/11/2013 do 19/02/2014), a uključivali su podatke iz medicinske dokumentacije, aktualnog kliničkog pregleda i laboratorijskih analiza.

Podaci dobiveni iz medicinske dokumentacije uključivali su; datum transplantacije, datum kontrole, spol, dob, primarnu bolest jetre (alkohol, virusne bolesti, autoimune bolesti, kolestatske bolesti, malignome jetre i druge bolesti jetre), tip imunosupresivne i vrstu i dozu ne-imunosupresivne (antihipertenzivne, dijabetološke i hipolipemičke) terapije u trenutku kontrole. Ukoliko su bolesnici bili podvrgnuti postupku retransplantacije radi gubitka presatka (6 bolesnika) datum transplantacije odnosio se na datum prve transplantacije jetre. Gotovo svi bolesnici primali su standardni imunosupresivni protokol koji se sastojao od kalcineurinskog inhibitora (CNI), ciklosporina ili takrolimusa, i mikofenolne kiseline (MPA), te steroida koji je kod većina bolesnika ukinut 3 mjeseca nakon TJ. Radi prethodnih nuspojava CNI ili MPA u manjeg broja bolesnika, imunosupresiju je sačinjavao mTOR inhibitor, sirolimus ili je nastavljena primjena steroida.

Svim bolesnicima u studiji na dan kontrole učinjen je kompletan klinički pregled, mjerenje arterijskog tlaka i antropometrijsko mjerenje. Arterijski tlak mjeren je u dva navrata u sjedećem položaju nakon minimalno 5 minuta odmora odgovarajućom manžetom prema preporukama Europskog društva za hipertenziju (*ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension.* 2013)

Antropometrijsko mjerenje, opsega struka izvršeno je felksibilnom mjernom trakom (cm) na polovici linije koja spaja donji kraj rebara i lijačnu kristu prema preporukama Internacionalnog društva za naprednu kineantropometriju.

Uzorci venske krvi sakupljani su punkcijom kubitalne vene u odgovarajuće epruvete s EDTA, pri čemu su lipidni profil (kolesterol HDL, kolesterol LDL, trigliceridi) i glukoza na tašte određeni prema standardiziranim protokolima u sklopu Zavoda za kliničku kemiju Kliničke bolnice Merkur akreditiranom ISO 15189 putem Međunarodnih smjernica za vanjsku procjenu kvalitete (Flegar-Meštrić et al, 2010).

Posttransplantacijski metabolički sindrom u studiji definiran je prema smjernicama NCEP-a (National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III) (NCEP 2002) ukoliko je bilo prisutno 3 ili više komponenata:

(1) centralna debljina (opseg struka >102 cm kod muškaraca, >88 cm kod žena)

(2) povišeni trigliceridi >1.7 mmol/L

(3) smanjen HDL kolesterol <1.0 mmol/L u mušakraca i <1.3 mmol/L u žena)

(4) povišeni arterijski tlak ≥130/85 mm Hg ili primjena specifične terapije

(5) povišena glukoza natašte >5.6mmol/L) ili primjena specifične terapije.

Statistička analiza provedena je pomoću programskog paketa SPSS verzija 17.01. Normalnost raspodjele testirana je Shapiro-Wilksovim testom. Testiranje razlika numeričkih varijabli (npr., dob bolesnika, HDL kolesterol, trigliceridi, GUK) između grupa, provedeno je parametrijskim testom (t-test) kod normalne raspodjele, a kod odstupanja od normale, neparametrijskim testom (Mann-Whitney testom). Numeričke varijable prikazane su kao srednja vrijednost i standardna devijacija, te ukoliko je bilo potrebno i raspon. Testiranje razlika kategorijskih varijabli (spola, osnove bolesti jetre, vrste lijekova) između grupa provedno je $\chi 2$ testom. Prevalencija metaboličkog sindroma kao i njegovih komponenti izražena je u postocima. Podaci su prikazani grafički i tabelarno. Razina statističke značajnosti za ovo istraživanje određena je na $p<0,05$.

7. REZULTATI

7.1. Osnovna obilježja bolesnika

U ovoj presječenoj studiji sudjelovao je 98 odraslih bolesnika nakon transplantacije jetre. U istraživanoj kohorti bolesnika analizirano je 74 (75,5%) muškaraca i 24 (24,5%) žena, prosječne starosti 55,8 ± 9,3 godina (raspon od 27 do 76 godina) u sklopu redovnih posttransplantacijskih kontrola s medijanom praćenja od 20 mjeseci (raspon od 1 do 180) (Tablica 2).

Gotovo polovica bolesnika 45 (45,9%) transplantirana je zbog alkoholne bolesti jetre, 19 (19,4)% bolesnika zbog virusne bolesti jetre (hepatitis B 8,2%, hepatitis C 11,2%), 8 (8,2%) bolesnika transplantirano je zbog autoimunih bolesti jetre (PBC, PSC, AIH), a 25 (25,5%) bolesnika zbog neke druge osnovne bolesti jetre (npr. Wilsonova bolest, Budd Chiarijev sindrom, sekundarna bilijarna ciroza kriptogena ciroza i dr.) (Tablica 2.). Trećina bolesnika (26,5%) uz osnovnu bolest jetre transplanitrana je i zbog prateće maligne bolesti jetre (predominanto zbog HCC 80,8%).

Svi bolesnici nakon transplantacije primali su sličan imunosupresivni protokol koji se sastojao od kortikosteroida (ukinuti 3 mjeseca nakon TJ), mikofenolne kiseline (MPA) i kalcineurinskog inhibitora, ciklosporina ili takrolimusa. Kod određenog manjeg broja bolesnika steroidi su nastavljeni nakon 3 mjeseca u slučaju indikacije poput terapije recentnog odbacivanja, nuspojava drugih imunosupresiva, profilakse ili terapije autoimune bolesti jetre. Također u manjeg broja bolesnika uslijed nuspojava drugih imunosupresiva imunosupresiju je sačinjavao mTOR inhibitor sirolimus.

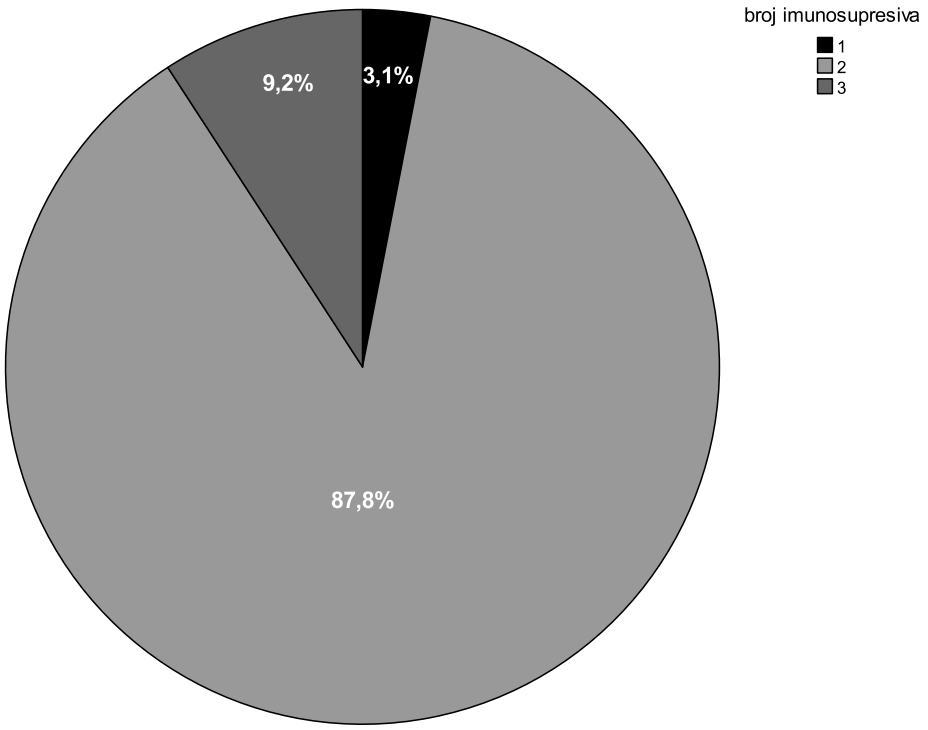
Tablica 2. Osnove karakteristike ispitivane populacije nakon transplantacije jetre (N=98).

Karakteristike	Vrijednosti
Dob (godina)	
sr.vrij±SD	55.8 ± 9.3
raspon	27-76
Spol n(%)	
muškarci	74 (75,5%)
žene	24 (24,5%)
Vrijeme od transplantacije (mjeseci)	
sr.vrij±SD	28.9 ± 32.8
raspon	1-180
Indikacija za transplantaciju n(%)	
Alkohol	45 (45,9%)
Virusi	19 (19,4%)
HCV	11 (11,2%)
HBV	8 (8,2%)
autoimune bolesti ukupno	8 (8,2%)
PBC, PSC	6 (6,1%)
AIH	2 (2,0%)
druge indikcije	25 (25,5%)
Maligne bolesti ukupno (HCC+CCC)*	26 (26,5%)
Imunosupresivi n(%)	
kalcineurinski inhibitori	91 (92,9%)
takrolimus/cikosporin	52 (53,1%)/39 (39,8%)
MMF	94 (95,9%)
mTOR inhibitori	4 (4,1%)
Steroidi	13 (13,3%)

***maligne bolesti jetre u sklopu osnove bolesti ili samostalo; HCC hepatocelularni karcinom, CCC kolangiocelularni karcinom**

Najveći postotak bolesnika (87,8%) primalo je dvojnu imunosupresivnu terapiju, dok je 9,2% primalo trojnu imunosupresivnu terapiju, a svega 3,1% bolesnika primalo je jedan imunosupresivni lijek (Slika 1).

Slika 1. Raspodjela imunosupresivnih protokola (prema broju lijekova) u ispitivanoj populaciji.



91 (92,9%) bolesnik primao je kalcineurinski inhibitor (CNI) (53,1% takrolimus, a 39,8% cikosporin). Mikofenolnu kiselinu (MPA) primalo je 94 (95,9%) bolesnika, steroide 13 (13,3%), a mTOR inhibitor (sirolimus) 4 (4,1%) bolesnika (Tablica 2.).

Tablica 3. Karakteristike komponenta metaboličkog sindroma u ispitivanoj populaciji nakon transplantacije jetre (n=98).

Karakteristike	Vrijednosti
GUK	
sr.vrij±SD, mmol/L	6.7 ± 2.0
GUK > 5,6 mmol/L, n(%)	67 (68,4%)
Terapija DM n(%)	29 (29,6%)
Opseg struka	
sr.vrij±SD cm	104.5 ± 15.4
muškarci >102 cm, n(%)	50 (67,6%)
žene >88 cm, n(%)	15 (62,5%)
povećani opseg struka n(%)	65 (66,3%)
Trigliceridi	
sr.vrij±SD, mmol/L	1.5 ± 0.8
≥ 1,7 mmol/L n(%)	29 (29,6%)
HDL kolesterol	
sr.vrij±SD, mmol/L	1.4 ± 0.5
smanjeni HDL n(%)	32 (32,7%)
muškarci < 1.0 mmol/L n(%)	23 (31,1%)
žene < 1.3 mmol/L n(%)	9 (37,5%)
hipolipemik n(%)	16 (16,3%)
Krvni tlak (RR)	
sistolički, sr.vrij±SD mmHg	138.3 ± 19.5
dijastolički, sr.vrij±SD mmHg	87.8 ± 11.2
RR ≥ 130/85 mmHg n(%)	77 (78,6%)
antihipertenzivna terapija n(%)	69 (70,4%)
Metabolički sindrom n(%)	**64 (65,5%)**

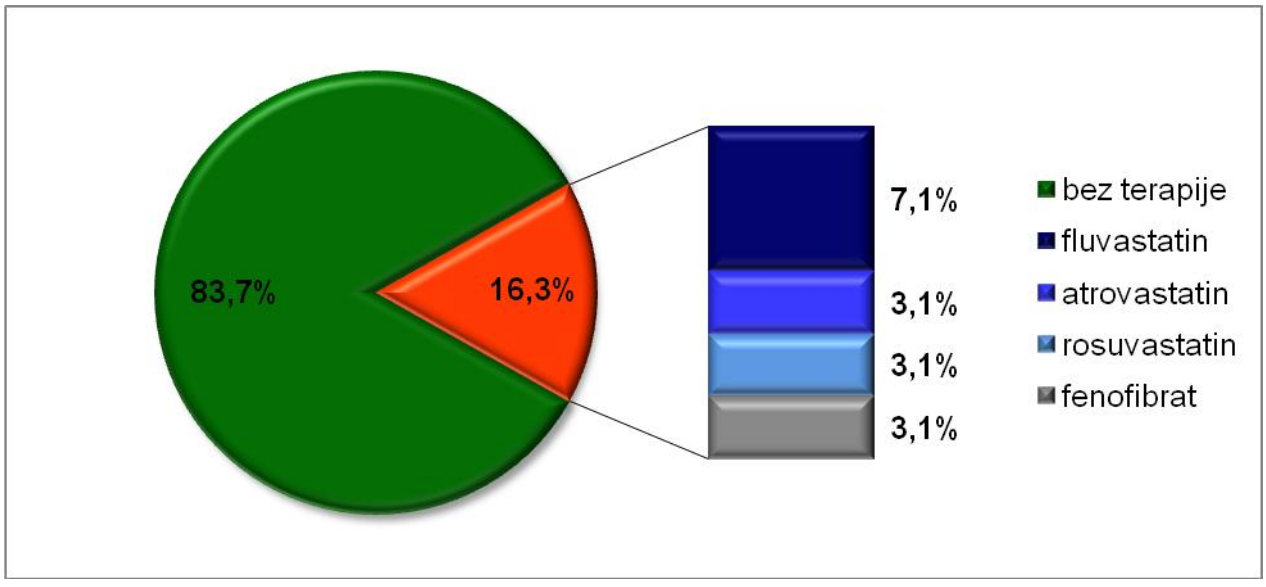
Posttransplantacijske vrijednosti glukoze natašte u ispitivanoj skupini kretale su se od 3,9 do 18,3 mmol/L, dok je srednja vrijednost glukoze iznosila je 6,7±2.0 mmol/L. Čak 68,4% bolesnika imalo vrijednosti glukoze natašte >5,6 mmol/L, dok je svega 29,6% bolesnika primalo specifičnu dijabetološku terapiju (Tablica 3.). Od bolesnika na specifičnoj dijabetološkoj terapiji (n=29), njih 28 (96,6%) primalo je inzulinsku terapiju, a 3 (10,3%) bolesnika oralne hipoglikemike (od toga 2 bolesnika kombinaciju inzulina i oralnih hipoglikemika).

Prosječni opseg struka u ukupnoj ispitivanoj skupini iznosio je 104.5 ± 15.4 cm. Više od polovice (67,6%) ispitivanih muškaraca imalo je opseg struka veći od 102 cm, kao i više od polovice (62,2%) ispitivanih žena koje su imale je opseg struka veći od 88 cm. Definiran navedenim vrijednostima, centralni tip debljine u ispitivanoj skupini bio je prisutan u više od polovice bolesnika (66,3%) (Tablica 3).

Srednja vrijednosti triglicerida nakon transplantacije iznosila je 1.5 ± 0.8 mmol/L. Povišene trigliceride u serumu (≥1,7 mmol/L) imalo je 29,6% bolesnika.

Srednja vrijednost HDL kolesterola iznosila je 1.4 ± 0.5 mmol/L. Smanjen HDL kolesterol bio je prisutan kod 32,7% bolesnika. 23 (31.1%) muškaraca je imalo HDL manji od 1.0 mmol/L dok je 9 (37,5%) žena imalo HDL manji od 1.3 mmol/L. 16,3% bolesnika primalo je hipolipemičnu terapiju. Najčešće korišteni statin bio je fluvastatin u 7,1% slučajeva (Slika 2.).

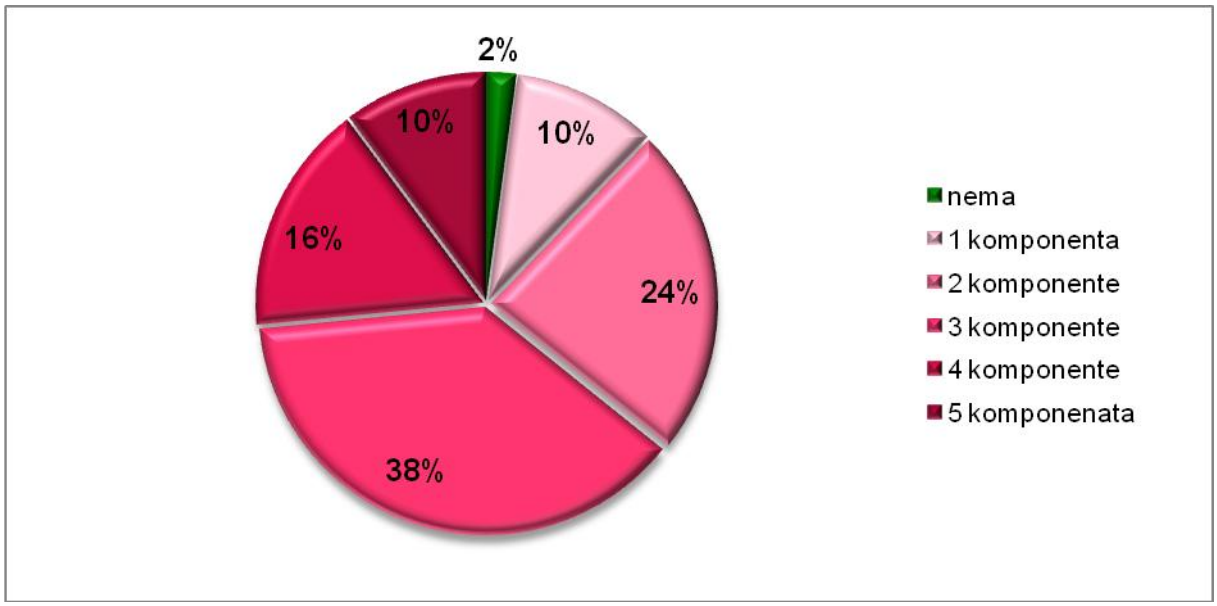
Slika 2. Raspodjela hipolipemične terapije u ispitivanoj skupini



Prosječni sistolički tlak u ispitivanoj skupini iznosio je 138.3 ± 19.5 mmHg, a prosječni dijastolički 87.8 ± 11.2 mmHg. Povišeni krvni tlak (≥130/85 mmHg) bio je prisutan kod 78,6% ispitanika. 70,4% bolesnika primalo antihipertenzivnu terapiju, od čega su najzastupljeniji bili blokatori kalcijevih kanala (diltiazem), koristilo ih 55 (56,1%) bolesnika. Na drugom mjestu po zastupljenosti bili su beta blokatori, tj. upotrebljavalo ih je 30 (30,6%) bolesnika. Drugi antihipertenzivi, poput ACE-inhibitrora te diuretika bili su manje zastupljeni (Tablica 3.).

10 (10,2%) bolesnika imalo je jednu komponentu metaboličkog sindroma, 23 (23,5%) bolesnika imalo je dvije komponete metabličkog sindroma, 37 (37,8%) bolesnika imalo je 3 komponente metaboličkog sindroma, 16 (16,3%) bolesnka imalo je 4 komponente, a 10 (10,2%) svih 5 komponenata metaboličkog sindroma (Slika 3.).

Slika 3. Raspodjela broja komponenata metaboličkog sindroma u ispitivanoj skupini (n=98).



Prevalencija PTMS-a prema smjernicama NCEP-a (National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III) (NCEP 2002) u analiziranoj skupini iznosila je 65,3%.

7.2. Usporedba bolesnika s i bez PTMS-a

Bolesnici s posttransplantacijskim metaboličkim sindromom (PTMS, n=64) bili su statistički značajno stariji od bolesnika bez metaboličkog sindroma (nPTMS) (p=0,02). Imali značajno veći opseg struka od nPTMS bolesnika (p <0,001), više vrijednosti triglicerida (p<0,001), niži HDL (p<0,001), viši sistolički tlak (p=0,047), koriste više antihipertenziva (p=0,01) i hipolipemika (p=0,048), ali se nisu razlikovali s obzirom na spol (p=0,22), osnovu bolest jetre (alkohol, HCV, HBV, p=n.s), tip imunosupresivne terapije (ciklosporin, takrolimus, MMF, p=n.s), vrijednosti glikemije (p=0,1), primjenu dijabetološke terapije (p=0,17) i dijastoličkog tlaka 85±12 mmHg (p=0,06) u odnosu na transplantiranu skupinu bez PTMS (Tablica 4.)

Tablica 4. Karakteristike transplantiranih bolesnika s i bez metaboličkog sindroma.

Karakteristike	PTMS (n=64)	nPTMS (n=34)	P vrijednost
dob (sr.vrij±SD god.)	57 ± 7	53 ± 12	0,02
spol, m%/ž%	79,7%/20,3%	67,6%/32,4%	0,19
vrijeme praćenja (mj.)	27.25 ± 23.85	31.86 ± 45.48	0,51
Indikacija za transplantaciju			
alkohol, n(%)	34 (53,1%)	11 (32,4%)	0,05
virusi (HCV+HBV), n%	13 (20,3%)	6 (17,7%)	0,75
Imunosupresivi			
CNI; tac(%):ciklo(%)*	56,7%/43,3%	58,1%/41,9%	0,90
MMF(%)	98,4%	91,2%	0,12
Opseg struka (cm)	110,47 ± 12,61	93 ± 13,84	<0,001
Povećani opseg struka n(%)	89,1%	23,5%	<0,000
GUK (mmol/L)	6,93 ± 2,18	6,27 ± 1,45	0,12
GUK > 5,6 mmol/L (%)	78,1%	50,0%	0,004
Terapija DM n(%)	34%	21%	0,17
Trigliceridi (mmol/L)	1,80 ± 0,88	0,99 ± 0,32	<0,001
Trigliceridi ≥ 1,7 mmol/L (%)	43,8%	2,9%	<0,000
HDL (mmol/L)	1,2 ± 0,35	1,63 ± 0,60;	<0,001
Smanjeni HDL (%)	46,9%	5,9%	<0,000
Hipolipemik, %	23%	6%	0,048
Hipertenzija RR n(%)	85,9%	64,7%	0,015
sistolički, sr.vrij±SD mmHg	141 ± 19	133 ± 20	0,047
dijastolički, sr.vrij±SD mmHg	85 ± 12	89 ± 11	0,06
antihipertenzivna terapija, %	80%	53%	0,01

***broj bolesnika na CNI=91; PTMS 60, nPTS 31**

Nadalje bolesnici su arbitrarno bili podijeljeni u dvije skupine kako bi se istražile komponente PTMS s obzirom na vrijeme od transplantacije; unutar godinu dana (n=35, skupina <1) i više od jedne godine (n=65, skupina >1).

Između skupina nisu nađene razlike u dobi, spolu, indikacijama za transplantaciju jetre kao niti u imunosupresivnoj terapiji (p=ns) (Tablica 5). Također nije nađeno razlike vezano za komponente MS poput opsega struka (p=ns), glikemije (p=ns), primjene dijabetološke terapije (p=0,87), kao i razine serumskih tirglicerida (p=ns). Bolesnici transplatirani više od godinu dana (skupina >1) imali su značajno više vrijednosti HDL kolesterola (1.40 ± 0.48 mmol/L) u odnosu na skupinu <1 (1.26± 0.50 mmol/L), te su koristili znatno više hipolipemika (Tablica 5). Također razlikovali su se prema dijastoličkim vrijednostima krvnog tlaka, koje su u kasnom transplantacijskom razdoblju bile značajno povišene (p=0,03). Iako je skupina >1 imala nominalno više vrijednosti sistoličkog tlaka kao i nominalno veću primjenu antihipertenzinve terapije, taj trend nije dosegao statističku značajnost (Tablica 5.)

Između skupina nije bilo razilka u prevalenciji PTMS (p=0,41).

Tablica 5. Karakteristike bolesnika transplantiranih do godine dana i više od jedne godine.

Karakteristike	TJ <1 godine (n=35)	TJ >1 godine (n=63)	P vrijednost
dob (sr.vrij±SD god.)	54,63±9,95	56,43±8,91	0,40
spol, m/ž(%)	80/20	73/27	0,44
Indikacija za transplantaciju			
alkohol, n(%)	20 (57,1%)	25 (39,7%)	0,10
virusi (HCV+HBV), n%	4 (11,4%)	15 (23,8%)	0,14
Imunosupresivi			
CNI; tac/ciklo(%)	42.9/57.1	38.1/50,8	0,12
MMF, n(%)	35 (100%)	59 (93,7%)	0,13
Opseg struka,cm	102.54 ± 15.15	105.60 ± 15.49	0,35
Povećani opseg struka, n(%)	60,0%	69,8%	0,32
GUK,mmol/L	6.80 ± 2.37	6.65 ± 1.73	0,92
GUK > 5,6 mmol/L, (%)	65,7%	69,8%	0,67
Terapija DM (%)	28,6%	30,2%	0,87
Trigliceridi,mmol/L	1.46 ± 0.71	1.55 ± 0.89	0,85
Trigliceridi ≥ 1,7 mmol/L, (%)	28,6%	30,2%	0,87
HDL,mmol/L	1.26 ± 0.50	1.40 ± 0.48	0,03
Smanjeni HDL (%)	42,9%	27,0%	0,11
Hipolipemik,(%)	5,7%	22,2%	0,03
Hipertenzija RR (%)	68,6%	84,1%	0,07
sistolički, sr.vrij±SD, mmHg	135.5 ± 18.6	139.8 ± 19.9	0,35
dijastolički, sr.vrij±SD, mmHg	84.7 ± 11.3	89.4 ± 10.8	0,03
antihipertenzivna terapija, (%)	65,7%	73,0%	0,45
PTMS n(%)	21 (60%)	43 (68,3%)	0,41

8. RASPRAVA

Metaboličke komplikacije danas su među vodećim uzrocima morbiditeta i mortaliteta u kasnom razdoblju nakon transplantacije solidnih organa (Desai et al. 2010; Johnston et al. 2002; Watt & Charlton 2010). Mehanizam njihovog nastanak je složen, i ovisi o brojnim čimbenicima prije i poslije transplantacije. Klaster metaboličkih komplikacija koji sačinjavaju hiperglikemija, dislipidemija, pretilost i arterijska hipertenzija definiran nazivom, metabolički sindrom, poznat je u općoj populaciji kao značajan čimbenik kardiovaskularnog rizika. Rastućim brojem transplantirane populacije kao i njihovim sve boljim preživljenjem metaboličke komplikacije odražene u sklopu metaboličkog sindroma sačinjavaju značajnu postransplantacijsku patologiju, s prevalencijom koja se kreće od 44% do 58% (Laryea et al. 2007; Bianchi et al. 2008). Ovako visoka prevalencija metaboličkog sindroma u odnosu na opću populaciju (oko 23%) (Ford et al. 2010) ukazuje na specifičnost transplantirane populacije u kojoj osim tradicionalnih očigledno postoje i neki dodatni faktori rizika.

Cilj ovog rada bio je odrediti prevalenciju i karakteristike metaboličkog sindroma u bolesnika nakon transplantacije jetre i istražiti njegove komponente tijekom i nakon prve godine od transplantacije.

Ovo presječno istraživanje provedeno je na 98 odraslih bolesnika nakon TJ, a metabolički sindrom definiran je prema NCEP smjericama. Prevalencija posttransplantacijskog metaboličkog sindroma (PTMS) iznosila je 65,3%. Naši rezultati ukazuju na alarmantno visoku prevalenciju PTMS, koja je viša u odnosu na do sada objavljene podatke koji se kreću od 44-58% na istoj populaciji bolesnika (Laryea et al. 2007, Bianchi et al. 2008)

U našem istraživanju bolesnici sa PTMS bili su stariji (57±7 godina) u odnosu na bolesnike bez PTMS (53±12 godina, p=0,02), te se nisu razlikovali s obzirom na spol, što je u skladu s dosadašnjim istraživanjima (Laryea et al. 2007). Iako dosadašnje studije navode povišenu prevalenciju PTMS kod određenih etiologija jetrenog zatajenja (alkoholna bolest, hepatits C), naši rezultati ne ukazuju na razlike s obzirom na etiologiju jetrene bolesti kod bolesnika sa i bez PTMS (p=ns), iako je trend kod alkoholne bolesti jetre bio prisutan (53,1% vs 32,4%) nije dosegnuo

statističku značajnost (p=0,05). S obzirom na tip imunosupresivne terapije, između bolesnika s PTMS-om i bez PTMS-a nije utvrđena statistički značajna razlika (p=ns) što je u skladu s rezultatima dosadašnjih istraživanja (Bianchi et al. 2008, Laryea et al. 2007).

Analizom pojedinih komponenti metaboličkog sindroma u našoj studiji ističe se upravo prevalencija debljine. Debljina, definirana temeljem NCEP smjernica kao opseg struka (m>102 cm, ž>88 cm) (NCEP 2002), bila je prisutna u 66,3% transplantiranih bolesnika. Ovaj podatak značajno odskače u odnosu na do sada poznatu prevalenciju koja iznosi do 32% (Bianchi et al. 2008). Bolesnici s PTMS imali su značajno veći opseg struka (110.47±12.61 cm) u odnosu na bolesnike bez PTMS (93±13.84 cm). Problem debljine u postransplantacijskom razdoblju od ranije je prepoznat, a uzroci za njegov nastanak su multifaktorijalni poput više životne dobi, obiteljske pretilosti, povećanog BMI prije TJ, posttransplantacijske fizičke neaktivosti te imunosupresivnih lijekova. Međutim, procjena debljine temeljena na opsegu struka u populaciji bolesnika nakon transplantacije jetre, može rezultirati precijenjenim vrijednostima rezultata radi razvitka postoperativnih ventralnih hernija. Ventralne hernije, prema podacima u literaturi javljaju se u 5-34% bolesnika nakon transplantacije jetre, a posljedica su kiruške tehnike, hematoma, infekcije ili lošeg cijeljenja rane (Fikatas et al. 2013). Također u našoj skupini otprilike 30% bolesnika imalo je određeni stupanj ventralne hernije, stoga vrijednosti opsega struka u našem istraživanju mogu rezultirati precijenjenom prevalencijom debljine, a time i metaboličkog sindroma. Nažalost u literaturi do sada nije definirana referenta metoda za procjenu debljine u transplantiranoj populaciji, te se ona procijenjuje na različite načine; opsegom struka, omjerom struka i bokova, kožnog nabora, bioimpedancije pa i putem sofisticiranijih metoda poput magnetske rezonance što dodatno otežava interpretaciju rezultata. Svakako da procjena debljine mjerenjem opsega struka nije idealna metoda u ovoj skupini bolesnika, ali je zbog svoje dostupnosti i jednostavnosti prihvaćena i u dosadašnjom studijama (Bianchi et al. 2008; Anastacio et al. 2011). Međutim njezine rezultate valje interpretirati s oprezom.

Srednja vrijednost glukoze u ispitivanoj populaciji nakon TJ iznosila je 6.7±2.0 mmol/L, pri čemu nije nađeno statitički značajne razlike kod bolesnika s i bez PTMS. U našem istraživanju 68,4% bolesnika imalo je vrijednosti glukemije na tašte

>5.6mmol/L što je usporedivo s podacima iz studije Laryea i suradnika gdje je iznosila 61% (Laryea et al. 2007). U našoj studiji oko 1/3 bolesnika (29,6%) primala je specifičnu dijabetološku terapiju. Ovako visoki postotak neregulirane glikemije ukazuje na poteškoće adekvatne kontrole i liječenja šećerne bolesti nakon transplantacije. Osim toga transplantirani bolesnici su pod povišenim rizikom od razvitka šećerne bolesti, a značajan čimbenik rizika za njezin razvitak kao i otežanu kontrolu predstavlja imunosupresivna terapija steroidima i takrolimusom (Khalili et al. 2004; Levy et al. 2004; McAlister et al. 2006; Tueche 2003; Kuo et al. 2010; Sanchez-Perez et al. 2008). U ovom istraživanju većina bolesnika primala je takrolimus (53,1%), međutim nije utvrđena značajna povezanost s PTMS-om. Razlog tome može predstavljati relativno mali uzorak ispitanika u studiji (n=98).

Prema smjericama NCEP-a, hipertenzija je definirana vrijednostima krvnog tlaka ≥130/85 mmHg. U našoj studiji prevalencija hipertenzije iznosila je 78,6%. Srednja vrijednost sistoličkog tlaka u skupini bolesnika s PTMS iznosila je 141±19 mmHg i bila je značajno viša u odnosu na vrijednosti bolesnika bez PTMS (133±20 mmHg), dok između skupina nije zabilježena razlika u dijastoličkim vrijednostima tlaka. Većina bolesnika (70,4%) u ispitivanoj skupini primala je antihipertnzivnu terapiju; i to znatno više bolesnika s PTMS (80%), međutim čak 53% bolesnika bez PTMS primalo je neki od antihipertenzivnih lijekova. Najzastupljeniji antihipertenziv u obje skupine bolesnika bio blokator kalcijevih kanala (diltiazem), što je sukladno aktualnim preporukama. Iako je zabilježen trend porasta hipertenzije odmakom od transplantacije (68,6% vs 84,1%), on nije dosegao statističku značajnost, kao niti vrijednosti sistoličkog tlaka. Odmakom od transplantacije u našoj skupini značajno se povisila dijastolička vrijednost tlaka (84.7 84,7±11.3 mmHg vs 89.4±10.8 mmHg). Prema podacima iz literature prevalencija arterijske hipertenzije nakon TJ iznosi 62-69% (Stegall et al. 1995; Hanouneh et al. 2008; Trotter et al. 2001; Canzanello et al. 1995) što je gotovo za 2,5 puta više nego u općoj populaciji (25,3%) (Jelaković & Duraković 2008). Razvitak hipertenzije nakon TJ multifaktorijalan je i ovisi o brojnim faktorima poput tjelesne mase, razvitka i progresije bubrežnog zatajenja, nuspojava glukokortikoida (Schäcke et al 2002), a kao značajan posttransplantacijski faktor izdvajaju se kalcineurinski inhibitori, takrolimus te osobito ciklosporin (Neal et al. 2001; Rabkin et al. 2002). Kalcineurinski inhibitori danas, još uvijek predstavljaju okosnicu imunosupresivnih protokla nakon TJ, bilo u kombinaciji s drugim

imunosupresivima ili kao monoterapija, usprkos svojim dobro definiranim nuspojavama poput nefrotokičnosti, neurotoskičnosti, šećerne bolesti, dislipidemije, hiperkalemije i arterijske hipertenzije (Labar & Vrhovac 2008). Stoga je visoka prevalencija hipertenzije u transplantiranoj skupini bolesnika očekivana, i zahtjeva adekvatan pristup, te sustavnu kontrolu i liječenje kako bi se smanjile dugoročne kardiovaskularne komplikacije.

U našem istraživanju 29,6% bolesnika imalo je povišene vrijednosti triglicerida (≥1,7 mmol/L), dok je 32,7% bolesnika imalo snižene vrijednosti HDL kolesterola (m<1,0 mmol/L,ž<1,3mmol/L). Bolesnici s PTMS imali značajno više vrijednosti triglicerida (1,80±0,88 mmol/L) i značajno niže vrijednosti HDL kolesterola (1,2±0,35 mmol/L) u odnosu na bolesnike bez PTMS-a (0,99±0,32 mmol/L odnosno 1,63±0,60). Nadalje, naši rezultati ukazuju da odmakom od transplantacije dolazi do značajnog porasta vrijednosti HDL kolesterola (1.26±0.50 mmol/L vs 1.40± 0.48 mmol/L), što je u skladu s značajno višom primjenom hipolipemika kod bolesnika više od godinu dana nakon TJ, ali i općenitom redukcijom ukupne imunosupresivne terapije i njihovih nuspojava. U studiji Bianchi i suradnika na 296 bolesnika nakon TJ, 36,8% bolesnika imalo je povišene vrijednosti triglicerida, dok je 50,0% imalo snižene vrijednosti HDL kolesterola (Bianchi et al. 2008). Također studija Laryea i suradnika na 118 transplantiranih bolesnika bilježi veću prevalenciju dislipidemije u odnos na našu, gdje je hipertrigliceridemija zabilježena kod 45% bolesnika, dok je 48% imalo snižene vrijednosti HDL kolesterola. Naši rezultati ukazuju na nižu prevalenciju dislipidemije u odnosu na dvije spomenute studije, za što odgovorne mogu biti razlike u kohorti bolesnika npr. predominatna etiologija jetrenog zatajenja, oblik i doza imunosupresivnog liječenja kao i pristup liječenju dislipidemije.

9. ZAKLJUČCI

- Ova studija ukazuje na značajnu problematiku transplantirane populacije u kojoj je gotovo univerzalan (98%) problem metaboličkih komplikacija.
- Metabolički sindrom prisutan je u više od polovice (65,3%) bolesnika nakon TJ.
- Bolesnici bez PTMS nakon TJ nisu pošteđeni metaboličkih komplikacija, te preostalih 24% ima dvije, a 10% bolesnika jednu od komponenta PTMS.
- U ukupnoj transplantiranoj populaciji deblijna je prisutana kod 66,7%, hipertrigliceridemija kod 29,6%, smanjen HDL kolesterol kod 32,7%, arterijska hipertenzija kod 78,6%, hiperglikemija kod 68,4% bolesnika, dok je 70,4% primalo antihipertenzivnu odnosno 29,6% specifičnu dijabetološku terapiju.
- Bolesnici s PTMS su prosječno stariji, imaju veći opseg struka, više vrijednosti triglicerida i viši sistolički tlak, te niži HD kolesterol, koriste više antihiperteziva i hipolipemika u odnosu na transplantiranu skupinu bez PTMS.
- Odmakom od transplantacije (> 1 god) ne dolazi do značajnih promjena ni u prevalenciji kao ni komponentama metaboličkog sindroma, osim vrijednosti dijastoličkog tlaka i HDL kolesterola, te potrošnje hipolipemika.
- Visoka prevalencija metaboličkih komplikacija nakon TJ ukazuje na postojanje dodatnih faktora rizika u odnosu na opću populaciju, te upućuje na potrebu aktivnijeg istraživanja kao i pristupa preveneciji i liječenju PTMS i njezinih komponenata s ciljem smanjenja morbiditeta i mortaliteta transplantiranih bolesnika.

10. ZAHVALA

Zahvaljujem mentorici doc.dr.sc. Anni Mrzljak, dr.med., na predloženoj temi, strpljenju i velikoj pomoći tijekom izrade diplomskog rada. Najviše zahvaljujem na svim dobivenim stručnim i poučnim savjetima prilikom pisanja istog.

Zahvaljujem također i Ivi Košuti, dr.med., na nesebičnoj pomoći oko prikupljanja literature i korisnim savjetima pri izradi ovog rada.

11. LITERATURA

1. Adam R, McMaster P, O'Grady JG, Castaing D, Klempnauer JL, Jamieson N, Neuhaus P, Lerut J, Salizzoni M, Pollard S, Muhlbacher F, Rogiers X, Garcia Valdecasas JC, Berenguer J, Jaeck D, Moreno Gonzalez E (2003) Evolution of liver transplantation in Europe: report of the European Liver Transplant Registry. Liver Transpl 9:1231-43.

2. Anastácio LR, Lima AS, Toulson Davisson Correia MI (2010) Metabolic syndrome and its components after liver transplantation: incidence, prevalence, risk factors, and implications. Clin Nutr 29:175-9.

3. Anastácio LR, Ferreira LG, Ribeiro Hde S, Liboredo JC, Lima AS, Correia MI (2011) Metabolic syndrome after liver transplantation: prevalence and predictive factors. Nutrition 27:931-7.

4. Angelico F, Del Ben M, Francioso S, Hurtova M, Battista S, Palmieri GP, Tisone G, Angelico M (2003) Recurrence of insulin resistant metabolic syndrome following liver transplantation. Eur J Gastroenterol Hepatol 15:99-102.

5. Anić B, Kaštelan D (2008) Kortikosteroidi i anabolni steroidi U: Vrhovac B, Jakšić B, Reiner Ž, Vucelić B (Ur.) Interna medicina. Zagreb, Naklada Ljevak, str. 314-22.

6. Beyer N, Aadahl M, Strange B, Kirkegaard P, Hansen BA, Mohr T, Kjaer M (1999) Improved physical performance after orthotopic liver transplantation. Liver Transpl Surg 5:301-9.

7. Bianchi G, Marchesini G, Marzocchi R, Pinna AD, Zoli M (2008) Metabolic syndrome in liver transplantation: relation to etiology and immunosuppression. Liver Transpl 14:1648-54.

8. Butte JM, Devaud N, Jarufe NP, Boza C, Pérez G, Torres J, Pérez-Ayuso RM, Arrese M, Martínez J (2007) Sleeve gastrectomy as treatment for severe obesity after orthotopic liver transplantation. Obes Surg 17:1517-9.

9. Campsen J, Zimmerman M, Shoen J, Wachs M, Bak T, Mandell MS, Kam I (2008) Adjustable gastric banding in a morbidly obese patient during liver transplantation. Obes Surg 18:1625-7.

10. Canzanello VJ, Textor SC, Taler SJ, Wilson DJ, Schwartz L, Wiesner RH, Porayko MK, Krom RA (1995) Renal sodium handling with cyclosporin A and FK506 after orthotopic liver transplantation. J Am Soc Nephrol 5:1910-7.

11. Canzanello VJ, Schwartz L, Taler SJ, Textor SC, Wiesner RH, Porayko MK, Krom RA (1997) Evolution of cardiovascular risk after liver transplantation: a

comparison of cyclosporine A and tacrolimus (FK506). Liver Transpl Surg 3:1-

12. Cassiman D, Roelants M, Vandenplas G, Van der Merwe SW, Mertens A, Libbrecht L, Verslype C, Fevery J, Aerts R, Pirenne J, Muls E, Nevens F (2006) Orlistat treatment is safe in overweight and obese liver transplant recipients: a prospective, open label trial. Transpl Int 19:1000-5.

13. Charco R, Cantarell C, Vargas V, Capdevila L, Lázaro JL, Hidalgo E, Murio E, Margarit C (1999) Serum cholesterol changes in long-term survivors of liver transplantation: a comparison between cyclosporine and tacrolimus therapy. Liver Transpl Surg 5:204-8.

14. Charlton N (2009) Obesity, hiperlipidemia, and metabolic syndrome. Liver Transpl 15:83-9.

15. Chen T, Jia H, Li J, Chen X, Zhou H, Tian H (2009) New onset diabetes mellitus after liver transplantation and hepatitis C virus infection: meta-analysis of clinical studies. Transpl Int 22:408-15.

16. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC,Green LA, Izzo JL (2003)The seventh report of theJoint National Committee on Prevention, Detection,Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: theJNC 7 report. JAMA 289:2560-72

17. Christopher V, Al-Chalabi T, Richardson PD, Muiesan P, Rela M, Heaton ND, O'Grady JG, Heneghan MA (2006) Pregnancy outcome after liver transplantation: a single-center experience of 71 pregnancies in 45 recipients. Liver Transpl 12:1138-43.

18. Damjanov I, Jukić S, Nola M (2011) Patologija. Zagreb, Medicinska naklada, str. 665-7.

19. Dehghani SM, Taghavi SA, Eshraghian A, Gholami S, Imanieh MH, Bordbar MR, Malek-Hosseini SA (2007) Hyperlipidemia in Iranian liver transplant recipients: prevalence and risk factors. J Gastroenterol. 42:769-74.

20. Desai S, Hong JC, Saab S (2010) Cardiovascular risk factors following orthotopic liver transplantation: predisposing factors, incidence and management. Liver Int 30:948-57.

21. Dumortier J, Bernard S, Bouffard Y, Boillot O (2006) Conversion from tacrolimus to cyclosporine in liver transplanted patients with diabetes mellitus. Liver Transpl 12:659-64.

22. ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension. (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 31:1925-38.

23. Everhart JE, Lombardero M, Lake JR, Wiesner RH, Zetterman RK, Hoofnagle JH (1998) Weight change and obesity after liver transplantation: incidence and risk factors. Liver Transpl Surg 4:285-96.

24. Fernández-Miranda C, de la Calle A, Morales JM, Guijarro C, Aranda JL, Gómez-Sanz R, Gómez-Izquierdo T, Larumbe S, Moreno E, Rodicio JL, del Palacio A (1998) Lipoprotein abnormalities in long-term stable liver and renal transplanted patients. A comparative study. Clin Transplant 12:136-41.

25. Flegar-Meštrić Z, Nazor A, Perkov S, Šurina B, Kardum-Paro MM, Šiftar Z, Sikirica M, Sokolić I, Ožvald I, Vidas Ž (2010) Accreditation of medical laboratories in Croatia – experiences of the Institute of clinical chemistry, University Hospital Merkur, Zagreb. Coll Antropol 34:181-6.

26. Ford ES, Giels WH, Dietz WH (2002) Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. JAMA 287:356-9.

27. Gisbert C, Prieto M, Berenguer M, Bretó M, Carrasco D, de Juan M, Mir J, Berenguer J (1997) Hyperlipidemia in liver transplant recipients: prevalence and risk factors. Liver Transpl Surg. 3:416-22.

28. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, Gordon DJ, Krauss RM, Savage PJ, Smith SC Jr, Spertus JA, Costa F; American Heart Association; National Heart, Lung, and Blood Institute (2005) Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. Circulation 112:2735-52.

29. Hanouneh IA, Feldstein AE, McCullough AJ Miller C, Aucejo F, Yerian L, Lopez R, Zein NN (2008) The significance of metabolic syndrome in the setting of recurrent hepatitis C after liver transplantation. Liver Transpl 14:1287-93.

30. Hrstić I, Ostojić R (2008) Transplantacija u gastroenterologiji. U: Vrhovac B, Jakšić B, Reiner Ž, Vucelić B (Ur.) Interna medicina. Zagreb, Naklada Ljevak, str. 334-6.

31. Johnston SD, Morris JK, Cramb R, Gunson BK, Neuberger J (2002) Cardiovascular morbidity and mortality after orthotopic liver transplantation. Transplantation 73:901-6.

32. Khalili M, Lim JW, Bass N, Ascher NL, Roberts JP, Terrault NA (2004) New onset diabetes mellitus after liver transplantation: the critical role of hepatitis C

infection. Liver Transpl 10:349-55.

33. Krasnoff JB, Vintro AQ, Ascher NL, Bass Nm, Paul SM, Dodd MJ, Painter PL (2006) A randomized trial of exercise and dietary counseling after liver transplantation. Am J Transplant 6:1896-905.

34. Kuo HT, Sampaio MS, Ye X, Reddy P, Martin P, Bunnapradist S (2010) Risk factors for new-onset diabetes mellitus in adult liver transplant recipients, an analysis of the Organ Procurement and Transplant Network/United Network for Organ Sharing database. Transplantation 89:1134-40.

35. Labar B, Vrhovac B (2008) Imunosupresijski lijekovi U: Vrhovac B, Jakšić B, Reiner Ž, Vucelić B (Ur.) Interna medicina. Zagreb, Naklada Ljevak,str. 334-6.

36. Langrehr JM, Klupp J, Glanemann M, Junge G, Pfitzmann R, Bahra M, Radtke C, Neumann U, Neuhaus R, Neuhaus P (2006) Long-term results of mycophenolate mofetil as part of immunosuppressive induction therapy after liver transplantation. Clin Transplant 20:272-83.

37. Laryea M, Watt KD, Molinari M, Walsh MJ, McAlister VC, Marotta PJ, Nashan B, Peltekian KM (2007) Metabolic syndrome in liver transplant recipients: prevalence and association with major vascular events. Liver Transpl 13:1109-14.

38. Levy G, Villamil F, Samuel D, Sanjuan F, Grazi GL, Wu Y, Marotta P, Boillot O, Muehlbacher F, Klintmalm G; LIS2T Study Group (2004) Results of lis2t, a multicenter, randomized study comparing cyclosporine microemulsion with C2 monitoring and tacrolimus with C0 monitoring in de novo liver transplantation. Transplantation 77:1632-8.

39. McAlister VC, Haddad E, Renouf E, Malthaner RA, Kjaer MS, Gluud LL (2006) Cyclosporin versus tacrolimus as primary immunosuppressant after liver transplantation: a meta-analysis. Am J Transplant 6:1578-85.

40. Midtvedt K, Hartmann A, Foss A, Fauchald P, Nordal KP,Rootwelt K, Holdaas H (2001) Sustained improvement of renal graft function for two years in hypertensive renal transplantrecipients treated with nifedipine as compared tolisinopril. Transplantation 72:1787-92.

41. Munoz SJ, Deems RO, Moritz MJ, Martin P, Jarrell BE, Maddrey WC (1991) Hyperlipidemia and obesity after orthotopic liver transplantation. Transplant Proc 23:1480-3.

42. Neal DA, Gimson AE, Gibbs P, Alexander GJ (2001) Beneficial effects of converting liver transplant recipients from cyclosporine to tacrolimus on blood pressure, serum lipids, and weight. Liver Transpl 7:533-9.

43. Neal DA, Tom BD, Luan J, Wareham NJ, Gimson AE, Delriviere LD, Byrne CD, Alexander GJ (2004) Is there disparity between risk and incidence of cardiovascular disease after liver transplant? Transplantation 77:93-9.

44. Neff GW, Montalbano M, Tzakis AG (2003) Ten years of sirolimus therapy in orthotopic liver transplant recipients.Transplant Proc 35:209-16.

45. Painter P, Krasnoff J, Paul SM, Ascher NL (2001) Physical activity and health-related quality of life in liver transplant recipients. Liver Transpl 7:213-9.

46. Pawarode A, Fine DM, Thuluvath PJ (2003) Independent risk factors and natural history of renal dysfunction in liver transplant recipients. Liver Transpl 9:741-7.

47. Rabkin JM, Corless CL, Rosen HR, Olyaei AJ (2002) Immunosuppression impact on long-term cardiovascular complications after liver transplantation. Am J Surg 183:595-9.

48. Richards J, Gunson B, Johnson J, Neuberger J (2005) Weight gain and obesity after liver transplantation. Transpl Int 18:461-6.

49. Roske AE, Plauth M (1999) Liver transplantation, body composition, and substrate utilization: does organ transplantation normalize the metabolic situation of the patient? Nutrition 15:504-5.

50. Sánchez-Pérez B, Aranda Narváez JM, Santoyo Santoyo J, Fernández-Aguilar JL, Suárez Muñoz MA, González-Sánchez AJ, Pérez Daga JA, Ramírez Plaza CP, Carrasco Campos J, Jiménez Mazure C, Becerra Ortíz R (2008) Influence of immunosuppression and effect of hepatitis C virus on new onset of diabetes mellitus in liver transplant recipients.Transplant Proc 40:2994-6.

51. Savvidaki E, Koukoulaki M, Benou A, Roumeliotou M, Fourtounas C, Kalliakmani P, Papachristou E, Vlachojannis JG, Goumenos D (2011) Ezetimibe is effective in the treatment of persistent hyperlipidemia or renal allograft recipients. Clin Nephro 75:107-12.

52. Schäcke H, Döcke WD, Asadullah K.(2002) Mechanisms involved in the side effects of glucocorticoids. Pharmacol Ther. 96:23-43.

53. Siddiqui MS, Sterling RK (2012) Posttransplant metabolic syndrome. Int J Hepatol doi:10.1155/2012/891516

54. Stegall MD, Everson GT, Schroter G, Karrer F, Bilir B, Sternberg T, Shrestha R, Wachs M, Kam I (1997) Prednisone withdrawal late after adult liver transplantation reduces diabetes, hypertension, and hypercholesterolemia without causing graft loss. Hepatology 25:173-7.

55. Stegall MD, Everson G, Schroter G, Bilir B, Karrer F, Kam I (1995) Metabolic complications after liver transplantation. Diabetes, hypercholesterolemia, hypertension, and obesity. Transplantation 60:1057-60.

56. Stegall MD, Wachs ME, Everson G, Steinberg T, Bilir B, Shrestha R, Karrer F, Kam I (1997) Prednisone withdrawal 14 days after liver transplantation with mycophenolate: a prospective trial of cyclosporine and tacrolimus. Transplantation 64:1755-60.

57. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) (2002) Expert Panel on Detection, evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. Circulation 106:3143-421.

58. Trotter JF, Wachs ME, Trouillot TE, Bak T, Kugelmas M, Kam I, Everson G (2001) Dyslipidemia during sirolimus therapy in liver transplant recipients occurs with concomitant cyclosporine but not tacrolimus. Liver Transpl 7:401-8.

59. Tueche SG (2003) Diabetes mellitus after liver transplant new etiologic clues and cornerstones for understanding. Transplant Proc 35:1466-8.

60. Veldt BJ, Poterucha JJ, Watt KD, Wiesner RH, Hay JE, Rosen CB, Heimbach JK, Janssen HL, Charlton MR (2009) Insulin resistance, serum adipokines and risk of fibrosis progression in patients transplanted for hepatitis C. Am J Transplant 9:1406-13.

61. Watt KD, Pedersen R, Kremers WK, Charlton MR (2008) Risk factors associated with long-term mortality after liver transplantation: an analysis of multi-center, prospective Niddk database. Hepatology 48:s66.

62. Watt KD, Charlton MR (2010) Metabolic syndrome and liver transplantation: a review and guide to management. J Hepatol 53:199-206.

63. Wawrzynowicz-Syczewska M, Karpińska E, Jurczyk K, Laurans L, Boroń-Kaczmarska A (2009) Risk factors and dynamics of weight gain in patients after liver transplantation. Ann Transplant 14:45-50.

64. Wilkinson A, Davidson J, Dotta F, Home PD, Keown P, Kiberd B, Jardine A, Levitt N, Marchetti P, Markell M, Naicker S, O'Connell P, Schnitzler M, Standl E,Torregosa JV, Uchida K, Valantine H, Villamil F, Vincenti F, Wissing M (2005) Guidelines for the treatment and management of new-onset diabetes after transplantation. Clin Transplant 19:291-8.

65. Wilson PW, Grundy SM (2003) The metabolic syndrome: practical guide to origins and treatment: Part I. Circulatio 108:1422-4.

66. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects (2013). JAMA 310:2191-4.

12. ŽIVOTOPIS

Rođena sam 7. ožujaka 1989. godine u Zagrebu gdje sam i završila osnovnu školu. Maturirala sam 2008. g. u zagrebačkoj V. gimnaziji te iste godine upisala Medicinski fakultet u Zagrebu. Dobitnica sam Dekanove nagrade Medicinskog fakulteta za najboljeg studenta u akademskoj godini 2009./2010. Od 2011. do 2013. bila sam demonstrator pri Katedri za patologiju, a od 2012. do danas sam demonstrator pri Katedri za internu medicinu gdje sudjelujem u provođenju vježbi sa studentima na KB Merkur. U sklopu programa međunarodnih razmjena studenata medicine, u rujnu 2012. godine bila sam stipendista na stručnoj praksi na Zavodu za nefrologiju i reumatologiju, Klinike za internu medicinu, Universitaets Klinik Eppendorf, Hamburg, Njemačka te u kolovozu 2013. na Zavodu za gastroenterologiju i hepatologiju, Klinike za internu medicinu, Hospital of the University of Pennsylvania, Sjedinjene Američke Države. Aktivno sam sudjelovala na „6. Hrvatskom kongresu o debljini s međunarodim sudjelovanjem“, 9.-11. svibnja 2014., s radom Višnjić A, Košuta I, Bradić T, Sobocan N, Filipec Kanižaj T, Mrzljak A **„***Prevalencija metaboličkog sindroma nakon transplantacije jetre“* koji je osvojio nagradu za najbolji poster. Aktivno se služim engleskim i njemačkim jezikom.