FAKTORI RIZIKA ZA RAZVOJ KARDIOVASKULARNIH BOLESTI KOD BOLESNIKA SA TRANSPLANTIRANIM BUBREGOM

Dejan Petrović¹, Vladimir Miloradović²

¹Klinika za urologiju i nefrologiju, Centar za nefrologiju i dijalizu, Klinički centar „Kragujevac“, Kragujevac

²Klinika za internu medicinu, Centar za kardiologiju, Klinički centar „Kragujevac“, Kragujevac

RISK FACTORS FOR DEVELOPMENT OF CADIOVASCULAR DISEASES IN PATIENTS WITH TRANSPLANTED KIDNEY

Dejan Petrovic¹, Vladimir Miloradovic²

¹Clinic for Urology and Nephrology, Center for Nephrology and Dialysis, Clinical Center "Kragujevac", Kragujevac, Serbia

²Clinic for Internal Medicine, Center of Cardiology, Clinical Center "Kragujevac", Kragujevac, Serbia

SAŽETAK

Kardiovaskularne bolesti su značajan uzrok smrti bolesnika s transplantiranim bubregom. Rad je imao za cilj da analizira faktore rizika, patogenetske mehanizme razvoja kardiovaskularnih bolesti i da ukaže na klinički značaj ranog otkrivanja i pravovremenog lečenja kardiovaskularnih bolesti kod bolesnika s transplantiranim bubregom. Analizirani su stručni radovi i kliničke studije koje se bave etiopatogenezi, dijagnostikovanjem i lečenjem kardiovaskularnih bolesti kod bolesnika s transplantiranim bubregom. Povećana incidencija kardiovaskularnih bolesti kod bolesnika s transplantiranim bubregom posledica je visoke prevalencije tradicionalnih faktora rizika (gojaznost, pušenje, hipertenzija, hiperlipidemija, diabetes melitus), faktora rizika u vezi sa statusom transplantacije i njenim lečenjem (imunosupresivni agensi, odbacivanje grafta, virusne infekcije (citomegalovirus) i faktora rizika u vezi s hroničnim opadanjem funkcije alografta (anemija, opterećenje volumenom, hiperhomocisteinemija, oksidativni stres, sekundarni hiperparatiroidizam, mikroinflamacija). Među kardiovaskularnim bolestima najveću prevalenciju imaju hipertrofija leve komore, ishemijska bolest srca i srčana slabost. Rano otkrivanje bolesnika s povećanim rizikom za razvoj kardiovaskularnih bolesti omogućava optimizaciju i individualizaciju imunosupresivne terapije, ostvarivanje ciljnih vrednosti faktora kardiovaskularnog rizika, a sve to radi smanjenja kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta, povećanja preživljavanja alografta i boljeg kvaliteta života bolesnika s transplantiranim bubregom.

Cljučne reči: transplantacija bubrega; faktori rizika; kardiovaskularne bolesti.

ABSTRACT

Cardiovascular diseases represent a considerable cause of death among patients with transplanted kidney. The study was aimed at defining risk factors, pathogenic progression mechanisms for cardiovascular diseases and pointing at clinical importance for early detection and timely treatment of cardiovascular diseases in patients with transplanted kidney. Expert papers and clinical studies dealing with etiopathogenesis, diagnosis and treatment of cardiovascular diseases in patients with transplanted kidney were analyzed. Increased incidence of cardiovascular diseases in patients with transplanted kidney is the consequence of high prevalence of traditional risk factors (obesity, cigarette smoking, hypertension, hyperlipidemia, diabetes mellitus), risk factors due to status of transplantation and its treatment (immunosuppressive agents, graft rejection, viral infections (cytomegalovirus) and risk factors due to chronic reduction of allograft (anemia, volume strain stress, hyperhomocysteinemia, oxidative stress, secondary hyperparathyroidism, microinflammation). Left ventricular hypertrophy, ischemic heart disease and heart weakness bear the highest prevalence among cardiovascular diseases. Early detection of disease in patients with increased risk for progression of cardiovascular diseases enables optimization and individualization of immunosuppressive therapy, reaching aimed values for cardiovascular risk factors, all with the view to reduce cardiovascular morbidity and mortality, increase of allograft survival and better life quality of patients with transplanted kidney.

Key words: kidney transplantation; risk factors; cardiovascular diseases.

UVOD

Transplantacija bubrega je metoda za zamenu funkcije bubrega, koja pruža bolji kvalitet života i duže preživljavanje u odnosu na bolesnike koji se leče dijalizom (1, 2). Kardiovaskularne bolesti su značajan uzrok smrti bolesnika s transplantiranim bubregom, a nastaju zbog visoke prevalencije tradicionalnih (diabetes melitus, hipertenzija, hiperlipidemija, gojaznost), netradicionalni faktori rizika, koji su posledica opadanja

funkcije alografta (anemija, hiperhomocisteinemija, mikroinflamacija, oksidativni stres, sekundarni hiperparatiroidizam), kao i faktora rizika specifičnih za transplantaciju, uključujući imunosupresivnu terapiju i infekcije (slika 1) (1–6). Poznavanje kardiovaskularnog statusa primaoca bubrega u pretransplantacionom periodu i rano otkrivanje de novo faktora rizika za razvoj kardiovaskularnih bolesti omogućavaju pravovremenu

primenu odgovarajućeg lečenja i prilagođavanje (optimizacija i individualizacija) imunosupresivne terapije, da bi se smanjio rizik od kardiovaskularnih događaja kod ovih bolesnika (6–12).

FAKTORI RIZIKA ZA RAZVOJ KARDIOVASKULARNIH BOLESTI

Tradicionalni faktori rizika

Tradicionalni faktori rizika su prisutni u pretransplantacionom periodu, ali se mogu javiti i *de novo* u posttransplantacionom periodu, uglavnom kao posledica imunosupresivnog lečenja (6–11).

Gojaznost pogoduje razvoju rezistencije na insulin, dijabetes melitusu, ishemijskoj bolesti srca, a smanjuje i preživljavanje alografta (14). U zavisnosti od indeksa telesne mase povećanje u telesnoj težini se klasifikuje kao: preterana težina (25–29,9 kg/m²), gojaznost (30–34,9 kg/m²) i patološka gojaznost (≥ 35 kg/m²), a centralna gojaznost (obim struka > 88 cm za žene i > 102 cm za muškarce) faktor je rizika za opadanje funkcije alografta (14).

Metabolički sindrom je faktor rizika za razvoj kardiovaskularnih bolesti kod bolesnika s transplantiranim bubregom. Odlikuju ga gojaznost (centralni tip gojaznosti), fizička neaktivnost, hipertenzija (sistolni arterijski krvni pritisak veći od 130/80 mmHg), hiperlipidemija (trigliceridi $\geq 1,7$ mmol/l, HDL holesterol manji od 1,0 mmol/L kod muškaraca i manji od 1,3 mmol/L kod žena) i sistemska insulinska rezistencija (glikemija naštinu veća od 6,5 mmol/l), a pogoduje razvoju novootkrivenog dijabetes melitusa – NODM,

sistemske inflamacije, poremećaju funkcije alografta i razvoju kardiovaskularnih bolesti (14). Šest godina posle transplantacije bubrega 63% bolesnika ima kriterijume za metabolički sindrom, smanjeno preživljavanje alografta i povećan broj kardiovaskularnih događaja (14).

Pušenje cigareta je nezavisan faktor rizika za razvoj kardiovaskularnih događaja kod bolesnika s transplantiranim bubregom. U populaciji bolesnika sa transplantiranim bubregom prevalencija pušenja iznosi 25%, a prestanak pušenja uključuje farmakološku terapiju – NRT (*nicotine replacement therapy*) (14).

Hiperlipidemija se u periodu posle transplantacije javlja *de novo*, kao posledica imunosupresivnog lečenja (kortikosteroidi, blokatori kalcineurina – CNIs, sirolimus) (1). Razvoju hiperlipidemije doprinose i gojaznost, smanjena funkcija alografta, proteinurija i upotreba lekova (beta blokatori i diuretici) (14, 15). U populaciji bolesnika sa transplantiranim bubregom prevalencija hiperlipidemije iznosi 50–60% (14, 15). Hiperlipidemija povećava rizik za nastanak kardiovaskularnih događaja, ali i za smanjeno preživljavanje alografta (14, 15). Kod bolesnika s transplantiranim bubregom preporučuje se da ciljni nivo LDL holesterola bude < 2,6 mmol/L (< 100 mg/dL), a kod bolesnika s transplantiranim bubregom, dijabetes melitusom i/ili kardiovaskularnim bolestima ciljni nivo LDL holesterola treba da bude < 1,8 mmol/L (< 70 mg/dL) (14, 15). Promena životnih navika treba da uključuje: dijetu (holesterol < 200 mg/dan, < 7% zasićenih masnih kiselina, 10–25 g/dan vlakana), smanjenje telesne težine i povećanu fizičku aktivnost (14, 15). Ukoliko su vrednosti LDL holesterola održavaju u rasponu od 2,59–3,36 mmol/L (100–129 mg/dL) i posle 3 meseca od higijensko-dijetetskog režima i fizičke aktivnosti, započinje se s upotrebom statina (15).

Slika 1. Faktori rizika za razvoj kardiovaskularnih bolesti.

HLK – hipertrofija leve komore/LVH, CNIs – inhibitori kalcineurina, MPA – mikofenolat, mTORs blokatori/mTORs, Aza – azatioprin, CS – kortikosteroidi, PTH – parathormon

Zaštitno dejstvo statina sastoji se u smanjenju ukupnog i LDL holesterola, smanjenju proteinurije, C-reaktivnog proteina – CRP-a i smanjenju ožiljavanja intersticijuma transplantiranog bubrega (14, 15). Kod bolesnika koji primaju imunosupresivnu terapiju (ciklosporin, takrolimus), zbog istog puta metabolizma (sistem citohrom P450-CYP3A4) i rizika od razvoja rabdomiolize, dozu statina treba smanjiti na 10–20 mg/dan (14, 15). Fluvastatin se metaboliše preko CYP2C9, a rezultati kliničke studije ALERT (*Assessment of Lescol in Renal Transplantation*) pokazuju da fluvastatin smanjuje koncentraciju LDL holesterola za 32% (15). U poređenju s ciklosporinom, takrolimus obezbeđuje bolji profil lipida, dok je sirolimus povezan s većom incidencijom i težim poremećajem metabolizma lipida (15). Upotreba statina zahteva i odgovarajući monitoring nivoa kreatinin-fosfokinaze u krvi (15).

Hipertenzija se prema preporukama JNC VII (*Joint Committee on Prevention, Detection, and Evaluation of High Blood Pressure*) posle transplantacije bubrega definiše kao arterijski krvni pritisak > 140/90 mmHg (14–18). Prema ovoj definiciji, 75–90% bolesnika s transplantiranim bubregom ima hipertenziju (14–18). Patogeneza hipertenzije kod bolesnika s transplantiranim bubregom uključuje kvalitet bubrega koji se presađuje, akutno odbacivanje alografta, primenu blokatora kalcineurina (ciklosporin više nego takrolimus), stenoza renalne arterije alografta, stepen funkcije alografta, hronična imunska i neimunska oštećenja alografta i ponovni ili de novo razvoj glomerulonefritisa (14–18). Hipertenzija je faktor rizika za razvoj kardiovaskularnih bolesti, a smanjuje i preživljavanje alografta (14–18).

Lečenje hipertenzije uključuje nefarmakološke mere (redukcija telesne mase, povećana fizička aktivnost, restrikcija unosa natrijuma i vode). Prema preporukama DASH (*Dietary Approaches to Stop Hypertension*) unos natrijuma kod ovih bolesnika treba da bude 1.600 mg/dan (14–18). Kod bolesnika s transplantiranim bubregom blokatori kanala za kalcijum – CCB su lekovi prve linije (14–18). U specifičnim situacijama, kao što su proteinurija ili kardiovaskularne bolesti primenjuju se blokatori konvertaze angiotenzina I, blokatora receptora za angiotenzin II ili beta-blokatora (19). Diuretici Henleove petlje se koriste u slučaju prisustva viška tečnosti u ranom periodu posle transplantacije ili kada je funkcija alografta smanjena (15–18). Prema preporukama K/DOQI (*Kidney Disease Outcomes Quality Initiative*) ciljni arterijski krvni pritisak kod bolesnika s transplantiranim bubregom treba da bude ≤ 130/80 mmHg, a kod bolesnika sa proteinurijom ≤ 125/75 mmHg (14–18).

Poremećaj homeostaze glukoze koji nastaje neposredno posle transplantacije bubrega označava se kao hiperglikemija povezana sa transplantacijom – TAH (*transplant-associated hyperglycemia*). Ovaj termin uključuje poremećaj jutarnje glukoze – IFG (*impaired*

fasting glucose), oštećenu toleranciju glukoze – IGT (*impaired glucose tolerance*) i NODM (*new-onset diabetes mellitus*) (20, 21). Bolesnici kod kojih je jutarnja koncentracija glukoze u plazmi – FPG ≥ 6,9 mmol/L (≥ 126 mg/dL) imaju dijabetes melitus, a oni kod kojih je vrednost glukoze između 5,6 i 6,9 mmol/L (100–125 mg/dL) imaju IFG. Vrednosti glukoze posle 2 h od testa opterećenja sa 75 g glukoze između 7,8 i 11,1 mmol/L (140–200 mg/dL) ukazuju na IGT, dok vrednosti posle 2 h veće od 11,1 mmol/L (> 200 mg/dL) ukazuju na dijabetes melitus (20, 21). TAH je faktor rizika za razvoj kardiovaskularnih bolesti kod bolesnika s transplantiranim bubregom (20, 21). Faktori rizika za razvoj TAH-a mogu biti nepromenljivi (godine starosti, pol, rasa) i promenljivi: gojaznost, hipertenzija, infekcija hepatitisom C, imunosupresivni agensi (20, 21). Poslednjih godina, prospektivne studije pokazuju da 30% bolesnika u prvih šest meseci posle transplantacije bubrega razvije IFG ili NODM (20, 21).

Prevenција i lečenje TAH-a uključuju nefarmakološke (higijensko-dijetetski režim, fizička aktivnost) i farmakološke postupke (antidijabetesni lekovi, statini) (20, 21). Promena životnih navika uključuje svakodnevnu šetnju u trajanju od 30 minuta (fizičko opterećenje malog intenziteta). Poslednjih godina, pored konvencionalne terapije za smanjenje glukoze (oralni antidijabetesni agensi, tradicionalni preparati insulina) koristi se i nova terapija za lečenje TAH-a ((*thiazolidinediones* – TZDs (*rosiglitazone*, *pioglitazone*) i *meglitinides* (*repaglinide*, *nateglinide*)) (20, 21). Lečenje insulinom zahteva i do 40% bolesnika s transplantiranim bubregom (20, 21). Savremeni režim lečenja insulinom sastoji se u primeni insulina u jednoj dnevnoj dozi (agensi s dugotrajnim dejstvom / *once-daily long-acting agents*), kao što su *glargine* ili *detemir* za kontrolu bazalne glikemije i primeni analoga insulina brzog dejstva (*rapid-acting insulin analogues*), kao što su *aspart*, *lispro* i *glulisine*, za postprandijalnu kontrolu glikemije (20, 21). Ako su dnevne potrebe insulina manje od 15–20 U, potrebno je bolesniku insulin zameniti oralnim antidijabetesnim preparatima (oni koji stimulišu sekreciju insulina – *insulin secretagogue* (sulfonilureja ili *meglitinide*)) (20–22).

Prema kriterijumima ADA (*American Diabetes Association*) kod bolesnika sa transplantiranim bubregom ciljna vrednost FPG treba da bude od 5,0–7,2 mmol/L (90–130 mg/dL), postprandijalne vrednosti glikemije < 10 mmol/L (< 180 mg/dL), a glikozilirani hemoglobin – HbA1c < 7% (20, 21).

Netradicionalni faktori rizika

Poremećaj funkcije alografta je faktor rizika za razvoj kardiovaskularnih bolesti (1). Godinu dana posle transplantacije bubrega hroničnu bolest alografta u stadijumu ≥ 3 (jačina glomerulske filtracije – JGF < 60

ml/min/1,73m²) ima 60%, a u stadijumu 4 (JGF < 30 ml/min/1,73m²) 15% bolesnika (23). S opadanjem funkcije alografta pojavljuju se netradicionalni faktori rizika. Oni se javljaju kada jačina glomerulske filtracije – JGF padne ispod 60 ml/min/1,73m², a posebno kada je JGF < 45 ml/min/1,73m². U netradicionalne faktore rizika spadaju anemija, mikroinflamacija, oksidativni stres, hiperhomocisteinemija i sekundarni hiperparatireoidizam (poremećaj metabolizma kalcijuma i fosfata) (23).

Anemija je faktor rizika za razvoj kardiovaskularnih bolesti kod bolesnika sa transplantiranim bubregom (14). Američko društvo za transplantaciju – ACT (*American Society of Transplantation*) anemiju definiše kao koncentraciju hemoglobina – Hb < 120 g/L kod muškaraca i < 110 g/L kod žena (15, 24, 25). Anemija se javlja u 20–60% bolesnika s transplantiranim bubregom, a njena prevalencija je najveća u peri i ranom periodu posle transplantacije (od 6 do 12 meseci posle transplantacije bubrega). Glavni uzroci njenog razvoja u ranom posttransplantacionom periodu su: gubitak krvi zbog hirurške intervencije, nagli prestanak primene eritropoetina, nedostatak gvožđa, supresija kostne srži uzrokovana terapijom indukcije, povećana rezistencija na eritropoetin zbog infekcije (virusna infekcija) i/ili inflamatornog statusa uzrokovnog sistemskim imunim odgovorom na prisustvo aloantigena, primena lekova (ACE I, ARB, sirolimus i mikofenolat mofetil) (14, 15, 24, 25). Smanjeno stvaranje endogenog eritropoetina zbog gubitka funkcije alografta, rezistencija na eritropoetin zbog sekundarnog hiperparatireoidizma i hronične mikroinflamacije glavni su uzroci anemije u kasnom posttransplantacionom periodu (14, 15, 24, 25).

Lečenje bolesnika sa transplantiranim bubregom i posttransplantacionom anemijom treba započeti eritropoetinom, kada je koncentracija hemoglobina manja od 110 g/L, a ciljni nivo hemoglobina treba da bude 110–120 g/L (24, 25). Posttransplantaciona anemija (hemoglobin < 110 g/L posle tri meseca od transplantacije bubrega) povezana je s razvojem kongestivne srčane slabosti, manjim stepenom preživljavanja alografta i bolesnika, i većom stopom akutnog odbacivanja (26, 27).

Hiperhomocisteinemija je faktor rizika za opadanje funkcije alografta, kao i za razvoj aterosklerotskih kardiovaskularnih bolesti kod bolesnika s transplantiranim bubregom (1, 28). Bolesnici kod kojih je koncentracija ukupnog homocisteina u plazmi tHcy ≥ 12 μmol/L imaju 1,63 puta veći rizik za gubitak alografta, a vrednosti ≥ 20,8 μmol/L su povezane s povećanim rizikom za razvoj aterosklerotskih kardiovaskularnih događaja u populaciji bolesnika s transplantiranim bubregom (1, 28).

Mikroinflamacija je faktor rizika za razvoj aterosklerotskih kardiovaskularnih bolesti kod bolesnika s transplantiranim bubregom (1, 23). Ovi bolesnici imaju stalnu mikroinflamaciju niskog stepena, kao posledicu sistemskog imunog odgovora na prisustvo aloantigena, ali

i zbog hroničnih infekcija (*Chlamydia pneumoniae*) (23). C-reaktivni protein ≥ 5 mg/L (≥ 0.5 mg/dL) udružen je s povećanim rizikom za razvoj kardiovaskularnih događaja u populaciji bolesnika sa transplantiranim bubregom (1, 23).

Sekundarni hiperparatireoidizam je faktor rizika za razvoj kardiovaskularnih bolesti kod bolesnika s transplantiranim bubregom (29, 30). Posle transplantacije bubrega hiperparatireoidizam se održava kod 50% bolesnika, a karakteriše se hiperkalcemijom, hiperfosfatemijom i povećanom koncentracijom parathormona (intaktni parathormon-iPTH ≥ 65 pg/mL) (29, 30). Sekundarni hiperparatireoidizam u periodu posle transplantacije može da nastane i *de novo*, kao posledica opadanja funkcije alografta i nedostatka kalcitriola (29, 30). Poremećaj metabolizma kalcijuma i fosfata za posledicu ima kalcifikaciju perifernih arterija, uključujući i kalcifikaciju koronarnih arterija (30). Za procenu sadržaja kalcijuma u koronarnim arterijama koristi se EBCT (*electron beam computed tomography*) srčana kompjuterizovana tomografija (30). Ona omogućava otkrivanje primaoca bubrega koji imaju visok rizik za razvoj kardiovaskularnih događaja (30). U lečenju sekundarnog hiperparatireoidizma kod bolesnika s transplantiranim bubregom koriste se preparati kalcimimetika (cinakalcet u prosečnoj dozi od 30–40 mg/dan). Kalcimimetici smanjuju koncentraciju kalcijuma i parathormona u serumu, nemaju uticaja na opadanje funkcije alografta, ne utiču na povećanje broja epizoda akutnog odbacivanja alografta i nemaju neželjenih interakcija s imunosupresivnim agensima (30, 31). Cilj lečenja je da se ostvari ciljna vrednost iPTH < 65 pg/mL kod bolesnika s normalnom funkcijom alografta (30–32).

ZAKLJUČAK

Kardiovaskularne bolesti su značajan uzrok smrti bolesnika s transplantiranim bubregom. Strategija za optimalno lečenje kardiovaskularnih bolesti posle transplantacije bubrega treba da bude usmerena na glavne kardiovaskularne faktore rizika i treba da omogući ostvarivanje i održavanje njihovih ciljnih vrednosti. Izdvajanje bolesnika koji imaju visok kardiovaskularni rizik i pravovremena primena odgovarajućeg lečenja doprinose smanjenju kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta, popravljaju preživljavanje alografta i kvalitet života bolesnika s transplantiranim bubregom.

ZAHVALNOST

Autori zahvaljuju Ministarstvu za prosvetu i nauku Republike Srbije za projekat br. 175014 čija su sredstva korišćena kao jedan od izvora za finansijsku podršku istraživanja.

LITERATURA

1. Marcén R. Cardiovascular risk factors in renal transplantation-current controversies. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21 (Suppl 3): 3–8.
2. Pham PT, Pham PA, Pham PC, Parikh S, Danovitch G. Evaluation of adult kidney transplantation. *Semin Dial* 2010; 23: 595–605.
3. Lentine KL, Hurst FP, Jindal RM, et al. Cardiovascular risk assessment among potential kidney transplant candidates: approaches and controversies. *Am J Kidney Dis* 2010; 55: 152–67.
4. Young JB, Neumayer HH, Gordon RD. Pretransplant cardiovascular evaluation and posttransplant cardiovascular risk. *Kidney Int* 2010; 78 (Suppl 118): 1–7.
5. Wang LW, Fahim MA, Hayen A, Mitchell RL, Lord SW, Baines LA. Cardiac testing for coronary artery disease in potential kidney transplant recipients: a systematic review of test accuracy studies. *Am J Kidney Dis* 2011; 57: 476–87.
6. Liefeldt L, Budde K. Risk factors for cardiovascular disease in renal transplant recipients and strategies to minimize risk. *Transplant Int* 2010; 23: 1191–204.
7. Petrović D, Jagić N, Miloradović V, Stojimirović B. Non-traditional risk factors for development of cardiovascular complications in haemodialysis patients. *Ser J Exp Clin Res* 2009; 10: 95–102.
8. Petrović D, Miloradović V, Poskurica M, Stojimirović B. Dijagnostika i lečenje ishemijske bolesti srca kod bolesnika na hemodijalizi. *Vojnosanit Pregl* 2009; 66: 897–903.
9. Petrović D, Obrenović R, Stojimirović B. Risk factors for aortic valve calcification in patients on regular hemodialysis. *Int J Artif Organs* 2009; 32: 173–9.
10. Petrović D, Stojimirović B. Sekundarni hiperparatiroidizam – faktor rizika za razvoj kardiovaskularnih komplikacija kod bolesnika na hemodijalizi. *Med Pregl* 2010; 63: 674–80.
11. Petrović D, Miloradović V, Poskurica M, Stojimirović B. Srčana slabost kod bolesnika na hemodijalizi: procena i terapija. *Srp Arh Celok Lek* 2011; 139: 248–55.
12. Petrović D, Milovanović D, Miloradović V, Nikolić A, Petrović M, Đurđević P, Poskurica M. Kardio-renalni sindrom tip 2 – etiopatogeneza, dijagnostika i lečenje. Kardio-renalni sindrom tip 2 – etiopatogeneza, dijagnostika i lečenje. *Med Čas* 2012; 46: 30–4.
13. Petrović D, Milovanović D, Nikolić A, Poskurica M, Miloradović V, Stojimirović B. Poremećaj srčanog ritma kod bolesnika na hemodijalizi – klinički značaj i lečenje. *PONS Med Čas* 2010; 7: 109–116.
14. Shiralí AC, Bia MJ. Management of cardiovascular disease in renal transplant recipients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3: 491–504.
15. Gill JS. Cardiovascular disease in transplant recipients: current and future treatment strategies. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3(Suppl 2): 29–37.
16. Wadei HM, Textor SC. Hypertension in the kidney transplant recipient. *Transplant Rev* 2010; 24: 105–20.
17. Mangray M, Vella JP. Hypertension after kidney transplant. *Am J Kidney Dis* 2011; 57: 331–41.
18. Ponticelli C, Cucchiari D, Graziani G. Hypertension in kidney transplant recipients. *Transplantation Int* 2011; 24: 523–33.
19. Petrović D, Milovanović D, Nikolić A, Miloradović V, Đukić A. Klinički značaj blokade renin-angiotenzinaldosteron sistema u sprečavanju progresije hronične bolesti bubrega. *PONS Med Čas* 2011; 8: 8–25.
20. Crutchlow MF, Bloom RD. Transplant-associated hyperglycemia: a new look at an old problem. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2: 343–55.
21. Bloom RD, Crutchlow MF. New-onset diabetes mellitus in the kidney recipient: diagnosis and management strategies. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3 (Suppl 2): 38–48.
22. Petrović D, Nikolić A, Stojimirović B. Klinički značaj kontrole faktora rizika u sprečavanju progresije dijabetesne nefropatije. *Med Čas* 2010; 44: 19–27.
23. Moreso F, Grinyo JM. Graft dysfunction and cardiovascular risk-an unholy alliance. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 699–702.
24. Winkelmayr W, Chandraker A. Posttransplantation anemia: management and rationale. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3 (Suppl 2): 49–55.
25. Blosser CD, Bloom RD. Posttransplant anemia in solid organ recipients. *Transplantation Rev* 2010; 24: 89–98.
26. Chhabra D, Grafals M, Skaro AI, Parker M, Gallon L. Impact of anemia after renal transplantation on patients and graft survival and on rate of acute rejection. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3: 1168–74.
27. Borrows R, Loucaidou M, Chusney G, et al. Anaemia and congestive heart failure early post-renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 1728–34.
28. Winkelmayr WC, Kramar R, Curhan GC, et al. Fasting plasma total homocysteine levels and mortality and allograft loss in kidney transplant recipients: a prospective study. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 255–60.
29. Rosas SE, Mensah K, Weinstein RB, Bellamz SL, Rader DJ. Coronary artery calcification in renal transplant recipients. *Am J Transplant* 2005; 5: 1942–7.
30. Chonchol M, Wüthrich RP. Potential future uses of calcimimetics in patients with chronic kidney disease. *NDT Plus* 2008; 1 (Suppl 1): 36–46.
31. Morales E, Gutierrez E, Andres A. Treatment with calcimimetics in kidney transplantation. *Transplantation Rev* 2010; 24: 79–88.
32. Kasiske BL, Zeier MG. KDIGO Clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 2009; 9 (Suppl 3): 1–155.