

# Metabolički sindrom nakon transplantacije jetre

---

**Bajkovec, Lucija**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2020**

*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://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:517392>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-07-30**



*Repository / Repozitorij:*

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

**LUCIJA BAJKOVEC**

**METABOLIČKI SINDROM NAKON TRANSPLANTACIJE JETRE**

**DIPLOMSKI RAD**



ZAGREB, 2020.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Zavodu za gastroenterologiju, Klinike za internu medicinu KB Merkur, pod vodstvom prof. dr. sc. Anne Mrzljak i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2019./2020.

## **POPIS KRATICA**

ACE – angiotenzin konvertirajući enzim

A-FABP – adipocitni protein koji veže masne kiseline (engl. adipocyte fatty acid-binding protein)

ALT – alanin transaminaza

BMI – indeks tjelesne mase (engl. body mass index)

ELTR – European Liver Transplant Registry

GLP-1 – glukagonu-slični peptid-1 (engl. glucagon-like peptide 1)

HCC – hepatocelularni karcinom

HDL – lipoprotein visoke gustoće (engl. high density lipoprotein)

HMG-CoA – 3-hidroksi-3-metilglutaril-koenzim A

IDF – Međunarodna federacija za dijabetes (engl. International Diabetes Federation )

LDL – lipoprotein niske gustoće (engl. low density lipoprotein)

MELD – engl. Model for End-Stage Liver Disease

MS – metabolički sindrom

NAFLD – nealkoholna masna bolest jetre (engl. nonalcoholic fatty liver disease)

NASH – nealkoholni steatohepatitis (engl. nonalcoholic steatohepatitis)

NCEP -ATP -III – Nacionalni program obrazovanja o kolesterolu Panel liječenja za odrasle III (engl. National Cholesterol Education Program – Adult Treatment Panel III)

SGLT-2 – kotransporter natrija i glukoze 2 (engl. sodium-glucose co-transporter-2)

TJ – transplantacija jetre

VLDL – lipoprotein vrlo niske gustoće (engl. very low density lipoprotein)

# SADRŽAJ

SAŽETAK

SUMMARY

1	UVOD .....	1
2	METABOLIČKI SINDROM NAKON TRANSPLANTACIJE JETRE .....	2
2.1	EPIDEMIOLOGIJA METABOLIČKOG SINDROMA .....	5
2.2	PRETILOST NAKON TRANSPLANTACIJE JETRE.....	5
2.3	ŠEĆERNA BOLEST NAKON TRANSPLANTACIJE JETRE .....	7
2.4	HIPERTENZIJA NAKON TRANSPLANTACIJE JETRE.....	10
2.5	DISLIPIDEMIJA NAKON TRANSPLANTACIJE JETRE.....	11
3	NEALKOHOLNA MASNA BOLEST JETRE JETRENOG PRESATKA .....	14
4	KARDIOVASKULARNI RIZIK NAKON TRANSPLANTACIJE JETRE.....	17
5	ZAKLJUČAK.....	19
	ZAHVALE .....	21
	POPIS LITERATURE .....	22
	ŽIVOTOPIS.....	34

## SAŽETAK

Lucija Bajkovec: Metabolički sindrom nakon transplantacije jetre

Transplantacija jetre (TJ) uspješna je terapijska metoda za liječenje uznapredovalih kroničnih jetrenih bolesti kao i hepatocelularnog karcinoma. Kao posljedica uspješnog zbrinjavanja akutnih komplikacija i sve dužeg preživljenja pacijenata danas su u fokusu interesa kasne komplikacije nakon TJ. Metabolički sindrom (MS) javlja se u 40-60% pacijenata u prvih 6 mjeseci nakon transplantacije i obuhvaća nekoliko komponenti: pretilost, šećernu bolest, dislipidemiju i hipertenziju. Značajno utječe na preživljenje jer nosi visok rizik za pojavu kardiovaskularnih bolesti, koje su najvažniji uzrok smrtnosti u kasnom poslijetransplantacijskom razdoblju. MS je češći kod pacijenata nakon TJ nego u općoj populaciji, a važnu ulogu u njegovom razvitku imaju imunosupresivni lijekovi. Posljednjih godina na važnosti dobiva i nealkoholna masna bolest jetre (engl. nonalcoholic fatty liver disease – NAFLD), jetrena manifestacija metaboličkog sindroma, koja ne samo što je sve češća indikacija za TJ, već se javlja i kao kasna komplikacija TJ te je povezana s većim rizikom za kardiovaskularne incidente. Ne postoji specifična terapija za MS, stoga je ključna prevencija, rana detekcija i adekvatno liječenje pojedinih komponenti metaboličkog sindroma. Ovaj pregledni rad sveobuhvatno prezentira dosadašnje spoznaje o epidemiologiji, dijagnostici, liječenju, komplikacijama i prognozi metaboličkog sindroma nakon transplantacije jetre.

**Ključne riječi:** transplantacija jetre, metabolički sindrom, pretilost, šećerna bolest, hipertenzija, dislipidemija, nealkoholna masna bolest jetre

## SUMMARY

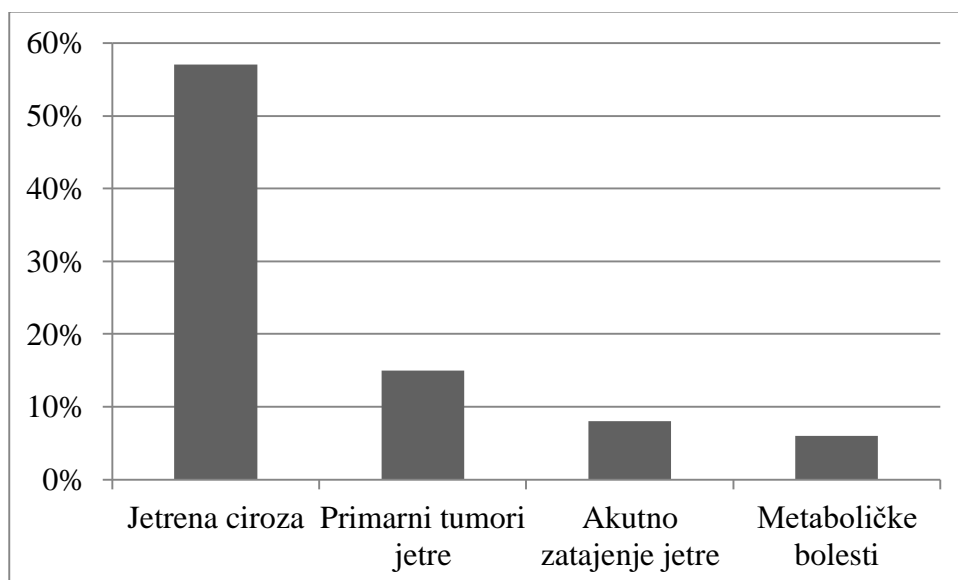
Lucija Bajkovec: Metabolic syndrome after liver transplantation

Liver transplantation (LT) is a therapeutic method for end-stage liver diseases and hepatocellular carcinoma. As a result of the successful management of acute complications and prolonged patient survival, transplant medicine focuses on chronic complications after transplant procedure. Metabolic syndrome affects 40-60% of patients after LT within first 6 months after operation and includes several components: obesity, diabetes, dyslipidemia and hypertension. It has a significant influence on patient survival because it increases the risk for cardiovascular diseases, that are the major causes of death in late posttransplant period. Metabolic syndrome occurs more often in patients after transplantation compared to general population, mainly because of the effect of immunosuppressive therapy. In recent years, non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), which is considered to be liver manifestation of metabolic syndrome, has gained the importance. Not only it has become more common as indication for LT, but its prevalence raises late after LT and carries greater risk for cardiovascular incidents. There is no specific therapy for metabolic syndrome, therefore prevention, early detection and adequate treatment of individual components are the key in managing metabolic syndrome. This paper summarizes the current knowledge about epidemiology, diagnosis, treatment, complications and prognosis of metabolic syndrome after liver transplantation.

**Key words:** liver transplantation, metabolic syndrome, obesity, diabetes, hypertension, dyslipidemia, nonalcoholic fatty liver disease

## 1 UVOD

Transplantacija jetre (TJ) opcija je liječenja uznapredovale kronične jetrene bolesti, a vodeće indikacije danas čine ciroza (57%), primarni tumori jetre (15%) i akutno zatajenje jetre (8%) (1).



Graf 1: Indikacije za transplantaciju jetre prema European Association for the Study of the Liver (1)

Zahvaljujući napretku u kirurškim metodama, perioperativnom zbrinjavanju, boljem odabiru donora i primatelja presatka te upotrebi imunosupresiva, transplantacija jetre donosi odlične rezultate (2). Tako primjerice jednogodišnje preživljenje nakon TJ iznosi 85-90%, a petogodišnje 75-80% (3, 4). Uslijed poboljšanja kratkoročnih i dugoročnih ishoda transplantacije, u ukupnom morbiditetu i mortalitetu nakon TJ značajniji postaju ekstrahepatalni uzroci (5), poput metaboličkog sindroma (MS) i njegovih posljedica (6). Metabolički sindrom uključuje više metaboličkih poremećaja, a to su arterijska hipertenzija, inzulinska rezistencija, dislipidemija i pretilost (7). Povezuje se s razvojem nealkoholne masne bolesti jetre (engl. non-alcoholic fatty liver disease – NAFLD) (8) i povišenim kardiovaskularnim rizikom (9). Kao jedan od najvažnijih faktora u nastanku ovih metaboličkih abnormalnosti i komorbiditeta treba spomenuti imunosupresivnu terapiju (10) čiji je utjecaj vidljiv kod svih komponenti MS-a (5). Ne postoje razrađene i standardizirane



smjernice za liječenje MS-a (11), pa je najbolji pristup korištenje dostupnih terapijskih metoda za pojedine komponente sindroma (3).

Ovaj pregledni rad sveobuhvatno prezentira dosadašnje spoznaje o epidemiologiji, dijagnostici, liječenju, komplikacijama i prognozi metaboličkog sindroma nakon transplantacije jetre.

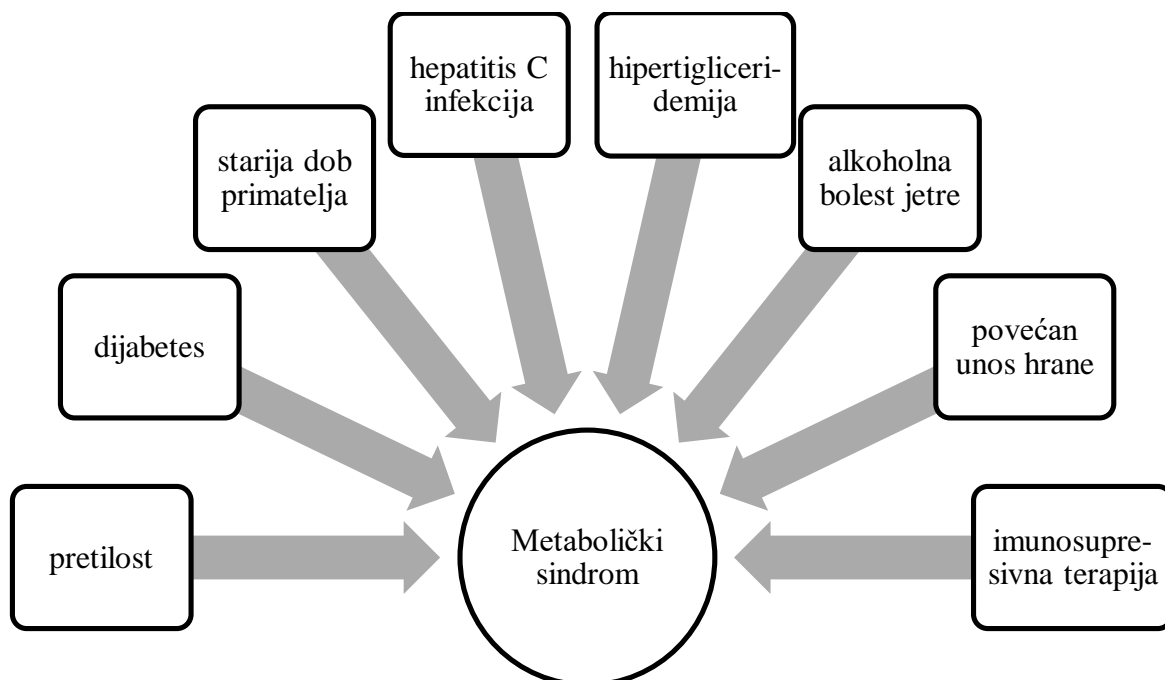
## 2 METABOLIČKI SINDROM NAKON TRANSPLANTACIJE JETRE

Postoji više kriterija za postavljanje dijagnoze metaboličkog sindroma, a najčešće su korišteni kriteriji američkog Nacionalnog programa obrazovanja o kolesterolu Panel liječenja za odrasle III (engl. National Cholesterol Education Program – Adult Treatment Panel III – NCEP-ATP-III ) (12). Osim te, koristi se i definicija Međunarodne federacije za dijabetes (engl. International Diabetes Federation – IDF) (Tablica 1)(11) . Prema NCEP-ATP-III za postavljanje dijagnoze metaboličkog sindroma moraju biti zadovoljena bilo koja tri od sljedećih kriterija: centralni tip debljine, dislipidemija, hipertenzija ili hiperglikemija. Prema IDF-u, metabolički sindrom definira se kao centralni tip pretilosti uz još dvoje od navedenog: hipertrigliceridemija, snižene vrijednosti lipoproteina visoke gustoće (engl. high density lipoprotein – HDL), hipertenzija i hiperglikemija.

Tablica 1: Dijagnostički kriteriji za metabolički sindrom. Modificirano prema Davis BC, Shadab Siddiqui M., Curr Treat Options Gastroenterol, 2017. (11)						
BMI – indeks tjelesne mase (engl. body mass index)						
Kriteriji	BMI	Opseg struka	Serumski trigliceridi	HDL	Arterijska hipertenzija	Glukoza natašte
NCEP-ATP-III	≥30 kg/m <sup>2</sup>	≥102 cm - muškarci, ≥88 cm - žene	≥150 mg/dL	<40 mg/dL – muškarci, <50 mg/dL – žene	≥130/85 mm Hg	>110 mg/dL
IDF	≥30 kg/m <sup>2</sup>	ovisno o etničkoj pripadnosti, ne mjeri se ako je BMI > 30kg/m <sup>2</sup>	≥150 mg/dL	<40 mg/dL – muškarci, <50 mg/dL – žene	≥130/85 mm Hg	≥100 mg/dL

Važne metaboličke funkcije, kao što su glukoneogeneza, glikogenoliza, metabolizam lipida i sinteza kolesterola odvijaju se u jetri (11). Jetrene bolesti dovode do remećenja tih procesa i pojave metaboličkih poremećaja (11), a nakon transplantacije javljaju se dodatni čimbenici koji utječu na metabolizam (13).

Pojava inzulinske rezistencije najvažniji je faktor u razvoju metaboličkog sindroma jer potiče razvoj upale, hiperkoagulabilnosti i aterogeneze u organizmu (14). Stanje upale koje je nastalo zbog razvoja inzulinske rezistencije utječe na razvoj drugih metaboličkih poremećaja (15). Pretilost i dijabetes prije transplantacije nose značajan rizik za razvoj metaboličkog sindroma nakon transplantacije (13). Ostali rizični čimbenici koji se povezuju s razvojem MS-a su starija dob primatelja, infekcija hepatitis C virusom, alkoholna bolest jetre, hipertigliceridemija i niska razina HDL kolesterola (9, 16). Nakon transplantacije u pacijenata često dolazi do povećanog unosa hrane i porasta tjelesne mase što može rezultirati metaboličkim poremećajima (14, 3). Lijekovi koji se koriste u svrhu imunosupresije također značajno pridonose nastanku MS-a (14) (Tablica 2), pa je preporučljivo korištenje najmanjih efektivnih doza (17).



Slika 1: Rizični čimbenici koji utječu na pojavu metaboličkog sindroma

Tablica 2: Učinak imunosupresivnih lijekova na komponente metaboličkog sindroma, modificirano prema: Cotter TG, Charlton M., Liver Transplantatio, 2019. (17)

Komponenta metaboličkog sindroma	Kortikosteroidi	Takrolimus	Ciklosporin
Pretilost	++	+	+
<i>De novo</i> šećerna bolest	+++	+	+
Dislipidemija	+	+	++
Hipertenzija	+	++	++

Metabolički sindrom ima značajnu ulogu u morbiditetu i mortalitetu nakon TJ. Povezuje se s nizom komorbiditeta i nosi rizik za razvoj NAFLD i nealkoholnog steatohepatitisa (engl. non-alcoholic steatohepatitis – NASH) (8, 18) te hepatocelularnog karcinoma (engl. hepatocellular carcinoma, HCC) (19). Pacijenti kod kojih se razvije MS ili njegove komponente imaju veći rizik za kardiovaskularne bolesti (9).

Liječenje MS-a uključuje promjene životnih navika te liječenje i kontrolu pojedinih komponenti, budući da ne postoji farmakološka terapija specifična za metabolički sindrom. Prvenstveno je ključno pravovremeno prepoznavanje rizičnih faktora i njihovo zbrinjavanje te što ranija intervencija (16, 11). U svrhu što ranije detekcije MS-a, nastoje se istražiti potencijalni prediktivni čimbenici. Primjerice, adipocitni protein koji veže masne kiseline (engl. adipocyte fatty acid-binding protein – A-FABP) potencijalni je biomarker za MS (20). Osim toga, mogućnost procjene rizika za razvoj MS-a pružaju i mjerenje površine mišića psoasa kompjuteriziranom tomografijom, mjerenje debljine kožnog nabora u području tricepsa i praćenje snage stiska šake (21, 22, 23).

## **2.1 EPIDEMIOLOGIJA METABOLIČKOG SINDROMA**

Prema podacima European Liver Transplant Registry (ELTR) (24), u periodu 1969.-2011. bilježi se stalan porast transplantacija jetre. Tome pridonose nove mogućnosti odabira donora nakon moždane smrti i srčane smrti, a povećava se i broj transplantacija sa živućeg donora (25). Pacijenti kojima je transplantirana jetra predstavljaju rizičnu skupinu za razvoj metaboličkih poremećaja i metaboličkog sindroma (11).

Metabolički sindrom nakon TJ javlja se češće nego u općoj populaciji (26, 27), zahvaća 40-60% pacijenata unutar prvih 6 mjeseci nakon TJ, a najveća je učestalost kod pacijenata kod kojih je primarna etiologija NAFLD (28, 29, 30, 31, 32). Zadnjih godina NAFLD postaje i sve češća indikacija za TJ, posebno u zapadnim zemljama (32). Točna prevalencija NAFLD u svijetu nije poznata, ali procjenjuje se na 25%, a u Europi na 23% (33). Prema podacima ELTR-a, od 2002. godine do 2016., transplantacije zbog NASH-a, koji predstavlja oblik NAFLD-a, su porasle s 1.2% na 8.4% (34).

Važnost prevalencije metaboličkog sindroma i NAFLD nakon TJ je u poveznici s kardiovaskularnim bolestima (9, 35) koje čine 12-16% ukupnog mortaliteta kod pacijenata s transplantiranom jetrom (14).

## **2.2 PRETILOST NAKON TRANSPLANTACIJE JETRE**

Prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji, prekomjerna tjelesna težina definirana je kao indeks tjelesne težine (engl. body mass index – BMI) iznad 25 kg/m<sup>2</sup>, a pretilost kao BMI iznad 30 kg/m<sup>2</sup> (36). Pretilost je prepoznati i dokazani rizični čimbenik za razvoj metaboličkog sindroma nakon TJ (13). U 30-70% pacijenata nakon transplantacije razvit će se prekomjerna tjelesna težina ili pretilost (37). Nakon transplantacije pacijenti pokazuju tendenciju povećanog unosa hrane, a najviše dobivaju na težini u prvoj godini nakon TJ (37).

Rizični čimbenici za razvoj pretilosti nakon TJ su dob starija od 50 godina i pretilost prije transplantacije (37, 38). Povećan apetit kao posljedica odsustva bolesti i djelovanja lijekova te prekid kataboličkog stanja koje se razvilo zbog ciroze, smatraju se mehanizmima koji dovode do porasta tjelesne težine (5). Kortikosteroidi djeluju na apetit, povećavajući ga,

a potiču i odlaganje masti te smanjuju sintezu proteina (39, 40). Ciklosporin i takrolimus također dovode do porasta tjelesne težine i do redukcije mišićne mase (41, 42).

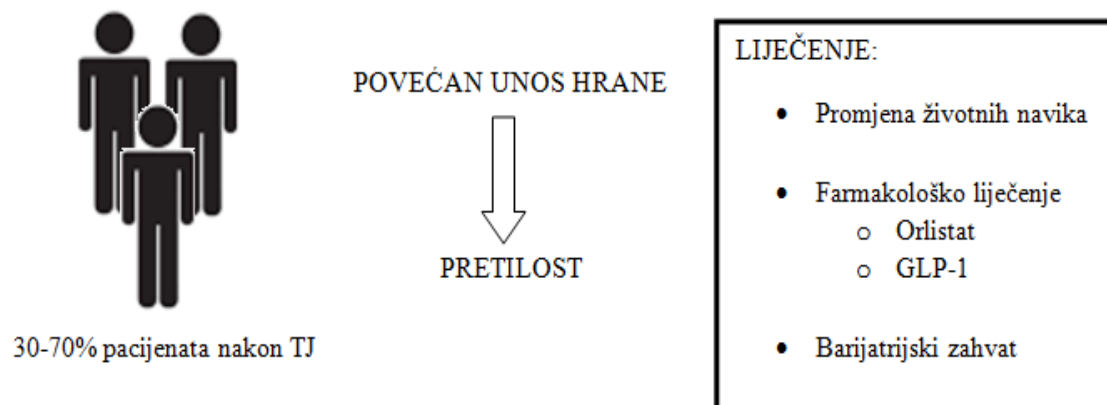
Pretilost nosi rizik za niz perioperativnih i postoperativnih komplikacija. Pretili pacijenti dulje borave u jedinicama intenzivne njege nakon operacije, češće su komplikacije tijekom zahvata, dehiscencija rane, viša stopa reoperacija, bilijarnih komplikacija i infekcija (43). U postoperativnom periodu, više su stope morbiditeta i mortaliteta, a glavni uzrok su kardiovaskularne bolesti (44). Osim toga, češća je i pojava dijabetesa tipa II i NAFLD te progresije fibroze nakon TJ (45).

Zbog velikog utjecaja na kvalitetu života i preživljenje, nužno je prepoznavanje pretilosti kao rizičnog čimbenika te aktivna prevencija i liječenje. Pošto je prva godina nakon transplantacije najkritičnija za porast tjelesne težine, tada je potrebno praćenje i savjetovanje pacijenata (17).

Postoje tri razine liječenja: promjena životnih navika, farmakološka terapija i kirurško liječenje pretilosti (5). Promjena životnih navika uključuje pravilnu prehranu i redovitu tjelesnu aktivnost. To je prva linija liječenja koja se pokazala manje učinkovitom jer se mali udio pacijenata pridržava uputa za promjenu stila života (46). Unos kolesterola trebao bi biti smanjen i preporučuje se mediteranska prehrana (17). Pokazalo se da je konzumacija kave protektivni čimbenik za razvoj fibroze jetre i NASH-a (47, 48) te da smanjuje rizik za pojavu MS-a (49). Važno je međutim napomenuti da u otprilike 25% pretilih pacijenata istovremeno postoji i malnutricija, a kod takvih pacijenata reducirani unos kalorija i tjelovježba bili bi štetni pa je potrebna pravilna procjena prije započinjanja liječenja (50).

Od farmakološke terapije, moguća je primjena orlistata koji reverzibilno inhibira pankreatičnu lipazu (5). Orlistat se pokazao dovoljno učinkovitim i sigurnim lijekom uz kontroliranu primjenu imunosupresivne terapije (51). S druge strane, česte su nuspojave od strane gastrointestinalnog sustava, npr. inkontinencija (52). Nadalje, od farmakološke terapije ulogu u liječenju šećerne bolesti tipa II kod pretilih osoba ima glukagonu-slični peptid-1 (engl. glucagon-like peptide 1 – GLP-1) koji ima dokazane kardiovaskularne benefite. Osim hipoglikemijskog učinka, pogoduje smanjenju tjelesne težine pa ima primjenu i u liječenju pretilosti (5). Negativne strane tog lijeka su njegova još uvijek visoka cijena, primjena u obliku injekcija i učestala pojava mučnine (17).

Barijatrijski zahvat je kirurška metoda liječenja pretilosti. Najčešće se koristi metoda „rukav gastrektomije“ (engl. sleeve gastrectomy) nakon koje je adekvatna apsorpcija imunosupresivnih lijekova očuvana. Zahvat se može izvesti prije, uz ili nakon transplantacije. Izvođenje zahvata prije transplantacije jetre moguće je ako se radi o nižim stadijima jetrene bolesti, prije razvoja komplikacija kao što je portalna hipertenzija (32). Istovremena transplantacija jetre i barijatrijska operacija rijetko se izvode (53). Provođenje zahvata nakon TJ povezano je s lošim ishodima pa stoga nije preporučljivo (54).



Slika 2: Pretilost u pacijenata nakon TJ (GLP-1 – glucagon-like peptide 1)

### 2.3 ŠEĆERNA BOLEST NAKON TRANSPLANTACIJE JETRE

Hiperglikemija i šećerna bolest pokazuju visoku prevalenciju nakon transplantacije svih solidnih organa (55). U 80% pacijenata s cirozom jetre postoji poremećaj u metabolizmu glukoze te većinom poremećaj perzistira i nakon TJ (5). Nakon TJ u 30% pacijenata može se javiti *de novo* šećerna bolest većinom u prvom mjesecu nakon zahvata (56, 57).

Neki rizični čimbenici za nastanak *de novo* šećerne bolesti nakon transplantacije jednaki su kao i u općoj populaciji: starija životna dob primatelja, muški spol, pretilost, šećerna bolest u obitelji, oštećena tolerancija glukoze (58). Osim toga, kod pacijenata s transplantiranom jetrom dodatni rizični čimbenici su infekcija hepatitis C virusom ili citomegalovirusom, terapija kortikosteroidima ili inhibitorima kalcineurina, a rizična je i dulja hospitalizacija u jedinicama intenzivne njege, hiperglikemija rano nakon transplantacije

i centralni tip pretilosti prije TJ (58). Određene karakteristike donora također pridonose razvoju šećerne bolesti: dob starija od 60 godina, steatotični presadak, trajanje hladne ishemije dulje od 9 sati, presadak od mrtvog donora (58).

Kortikosteroidi nose rizik za razvoj šećerne bolesti jer je njihova primjena praćena smanjenom funkcijom beta-stanica i pojavom inzulinske rezistencije (59). Inhibitori kalcineurina utječu na sekreciju inzulina, tako da smanjuju i bazalnu i glukozom induciranu sekreciju (60). Takrolimus češće uzrokuje šećernu bolest od ciklosporina, te je potentniji imunosupresiv (61).

Novonastala šećerna bolest nakon transplantacije značajno utječe na preživljenje, a čak i prolazna šećerna bolest (traje dulje od mjesec dana, a kraće od 6 mjeseci) vodi do lošijih ishoda i smanjenog preživljenja (62, 57). Pokazalo se da je novonastala šećerna bolest značajnija kao rizični čimbenik za kardiovaskularne bolesti nego šećerna bolest prije transplantacije te da doprinosi nastanku renalnog zatajenja i postoperativnih infekcija (63, 64). Kasne komplikacije kao tromboza hepatalne arterije te akutno i kronično odbacivanje presatka, češće se javljaju u pacijenata s *de novo* šećernom bolesti (57, 65).

Za postizanje boljeg preživljenja i manje komplikacija potrebna je dobra kontrola razine glukoze u krvi (66, 67, 68). Kod svih kandidata za TJ nužno je postići optimalnu kontrolu šećera u krvi prije transplantacije (69). Poseban izazov predstavlja kontrola hiperglikemije u ranom postoperativnom periodu kad je ravnoteža razine glukoze u krvi narušena zbog stresnog odgovora organizma, uvođenja imunosupresije i kortikosteroida te zbog istovremene potrebe za kontrolom boli u pacijenta (5). Liječenje hiperglikemije u ranom postoperativnom periodu uključuje dijabetičku dijetu i inzulin (17).

Nakon transplantacije važna je redovita kontrola glukoze u krvi (70). Trebalo bi kontrolirati glukozu u krvi natašte te postotak glikoziliranog hemoglobina (HbA<sub>1c</sub>) 3-6 mjeseci nakon transplantacije, ponovno 12 mjeseci od transplantacije te nakon tog jednom godišnje. Ciljna vrijednost HbA<sub>1c</sub> je <7.0 % (70). Da bi se rano otkrile komplikacije šećerne bolesti, jednom godišnje preporučuje se napraviti oftalmološki pregled zbog mogućeg razvoja retinopatije i analizu mokraće da bi se detektirala eventualna proteinurija (5).

U trećine pacijenata s *de novo* šećernom bolesti nakon transplantacije dobra kontrola glikemije nije postignuta (71). Potreban je individualni pristup i uzimanje u obzir svih pacijentovih karakteristika i komorbiditeta (5). Liječenje započinje promjenama životnih

navika, druga linija liječenja su peroralni hipoglikemici, a ukoliko nisu postignuti željeni rezultati, prelazi se na liječenje inzulinom (55). Od peroralnih hipoglikemika, metformin je lijek prvog izbora (72). Nepromijenjen se izlučuje preko bubrega pa je u slučaju smanjene bubrežne funkcije povećan rizik za pojavu nuspojava kao što je laktična acidoza (58, 17). Preparati sulfonilureje također su sigurni za primjenu, iako mogu dovesti do izraženije hipoglikemije i porasta tjelesne težine (4). Pioglitazon je dobar izbor u pacijenata s NASH-om (4), ali također može uzrokovati porast tjelesne težine (17). Analoz GLP-1 ne metaboliziraju se u jetri, pa nemaju značajnih interakcija s drugim lijekovima (73). Ipak, mogu utjecati na apsorpciju imunosupresiva jer odgađaju pražnjenje želuca (74, 5). Inhibitori kotransportera natrija i glukoze 2 (engl. sodium-glucose co-transporter-2 – SGLT-2) ne smatraju se pogodnim za pacijente nakon transplantacije jer pokazuju diuretski učinak (75) uz nuspojave kao što su smanjenje volumena tekućine, genitourinarne infekcije i euglikemična ketoacidoza, pa ih treba izbjegavati (70, 76).

Tablica 3: Zbrinjavanje pacijenata s hiperglikemijom nakon TJ. Modificirano prema Fatourou EM, Tsochatzis EA., Lancet Gastroenterol Hepatol, 2019. (5)

<b>Kontrola glukoze u krvi i HbA<sub>1c</sub></b>	3-6 mjeseci nakon TJ, 12 mjeseci nakon TJ, nadalje jednom godišnje
<b>Održavanje ciljne vrijednosti HbA<sub>1c</sub></b>	<7.0 %
<b>Godišnje kontrole</b>	Oftalmološki pregled, screening za proteinuriju
<b>Promjene životnog stila</b>	Dijeta
<b>Hipoglikemici</b>	Metformin prvi izbor



## 2.4 HIPERTENZIJA NAKON TRANSPLANTACIJE JETRE

Arterijska hipertenzija podrazumijeva povišen sistolički (>140 mmHg) ili dijastolički tlak (>90 mmHg) (77). Javlja se u otprilike 70% pacijenata nakon TJ, a pacijenti su najviše podložni ovom poremećaju u ranom postoperativnom periodu (9). Prije transplantacije hipertenzija se javlja rjeđe jer je u pacijenata s cirozom jetre, koja je najčešća indikacija za TJ (1), prisutna periferna vazodilatacija (5).

Povišen tlak nakon TJ može se objasniti djelovanjem imunosupresivnih lijekova (11). Kortikosteroidi koji se koriste kao imunosupresivi pokazuju mineralokortikoidno djelovanje i dovode do aktivacije renin-aldosteronskog sustava (17, 78). Njihova primjena praćena je porastom sistemnog vaskularnog otpora i kontraktilnosti miokarda (17). Djeluju na proizvodnju prostaciklina i dušičnog oksida, koja je smanjena, dok je s druge strane učinak angiotenzina II i norepinefrina izraženiji (78, 79). Inhibitori kalcineurina također uzrokuju hipertenziju (11). Učinak na krvni tlak posljedica je retencije soli i vode, zbog vazokonstriktivnog djelovanja na aferentne renalne arteriole (80). Primjena ciklosporina nosi veći rizik za razvoj hipertenzije od takrolimusa (81).

Hipertenzija nakon TJ je u trećine pacijenata loše kontrolirana (82). Neadekvatno liječenje nosi rizik za razvoj kronične bubrežne bolesti, moždanog ili srčanog udara i srčanog zatajenja (83, 84, 85). Ciljne vrijednosti krvnog tlaka su <130/80 mmHg (70). Liječenje započinje promjenom životnog stila, a to uključuje ograničenje unosa soli, gubitak težine i tjelovježbu te prestanak pušenja (86). U ranom postoperativnom periodu nužno je i prilagoditi imunosupresivnu terapiju da bi se izbjegli neželjeni učinci na krvni tlak (5).

Od farmakološke terapije, blokatori kalcijevih kanala optimalan su izbor jer imaju obrnuti učinak na vazokonstrikciju koja je posredovana inhibitorima kalcineurina (70). Amlodipin pokazuje minimalne interakcije s drugim lijekovima pa je dobar izbor kod pacijenata nakon transplantacije (87). Nifedipin, diltiazem i verapamil imaju izraženije interakcije s drugim lijekovima i mogu povišiti razine inhibitora kalcineurina, pa se ne primjenjuju kod ovih pacijenata (37). Druga linija liječenja su kardioselektivni beta-blokatori (37). Inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima (ACE inhibitori) i blokatori receptora angiotenzina imaju ulogu u liječenju hipertenzije kod bubrežnog zatajenja posredovanog inhibitorima kalcineurina (88). Rano nakon transplantacije njihov učinak na krvni tlak je neznatan zbog niske razine renina u plazmi, a postoji i opasnost od razvoja hiperkalemije (5).

Tiazidi i diuretici petlje zbog utjecaja na ravnotežu elektrolita i bubrežnu funkciju predstavljaju zadnju liniju liječenja (5).

U 30% pacijenata dobra kontrola krvnog tlaka postiže se tek uz primjenu više lijekova (87). Ako hipertenzija ne odgovara na liječenje antihipertenzivnim lijekovima, potrebno je promijeniti izbor imunosupresivnih lijekova, zbog njihovog izraženog učinka na krvni tlak. (17).

#### PROMJENA ŽIVOTNIH NAVIKA

- ograničen unos soli
- prestanak pušenja
- gubitak težine
- tjelovježba

#### FARMAKOLOŠKA TERAPIJA

- blokatori kalcijevih kanala - amlodipin
- kardioselektivni beta-blokatori
- ACE inhibitori kod bubrežnog zatajenja

Slika 3: Opcije liječenja hipertenzije kod pacijenata nakon TJ

## 2.5 DISLIPIDEMIJA NAKON TRANSPLANTACIJE JETRE

Dislipidemija se nakon transplantacije jetre javlja s učestalošću od 40 do 60 % (1). Prije transplantacije u pacijenata s cirotičnom jetrom, razine lipida su niske zbog oštećene sintetske funkcije jetre (5). Ipak, oštećena sintetska funkcija jetre može rezultirati i niskim razinama HDL kolesterola pa je moguć razvoj dislipidemije (7). Preoperativno je veća učestalost dislipidemije kod kolestatske bolesti jetre s očuvanom sintetskom funkcijom (89, 27).

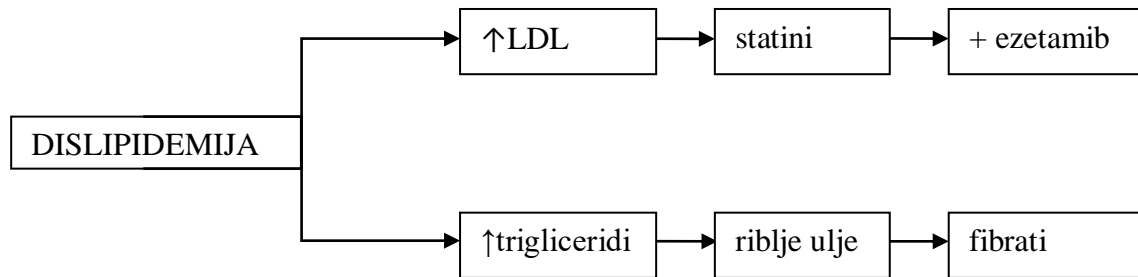
Za razvoj dislipidemije nakon TJ najvažniji je učinak imunosupresiva (5). Kortikosteroidi utječu na metabolizam lipida i glukoze: potiču sintezu masnih kiselina, perifernu lipolizu i inzulinsku rezistenciju te povećavaju udio masnog tkiva (80). Od

inhibitora kalcineurina, ciklosporin češće uzrokuje dislipidemiju nego takrolimus (81). Učinak ciklosporina uključuje povećano stvaranje lipoproteina vrlo male gustoće (engl. very low density lipoprotein – VLDL), blokadu vezanja kolesterola niske gustoće lipoproteina (engl. low density lipoprotein cholesterol – LDL cholesterol) za receptore i promjene u prijenosu triglicerida u ciljna tkiva (92, 93, 94). Inhibicijom enzima hidroksilaze, ciklosporin koči sintezu žučnih kiselina iz kolesterola pa tako smanjuje izlučivanje kolesterola preko žuči (95). Na razvoj dislipidemije utječu i drugi faktori, visok BMI, poremećaj metabolizma glukoze – inzulinska rezistencija, bubrežne bolesti koje uzrokuju smanjenu funkciju i genetski čimbenici (96).

Hipertrigliceridemija se javlja češće nego hiperkolesterolemija te se najčešće radi o izoliranom poremećaju, rjeđe udruženom s hiperkolesterolemijom (27, 97). U liječenju izolirane hipertrigliceridemije koriste se riblje ulje i fibrati (98, 17). Riblje ulje nema interakcija s drugim lijekovima ni znatnijeg učinka na razine imunosupresiva (17), dok fibrati mogu uzrokovati porast u razinama inhibitora kalcineurina (99), pa je uz korištenje ovih lijekova potreban veći oprez.

Redovita kontrola kolesterola i triglicerida nužna je za uspješno liječenje dislipidemije. Preporučljivo je raditi lipidogram 3-6 mjeseci nakon transplantacije, nakon godinu dana te nakon tog jednom godišnje (70). Ciljna vrijednost LDL kolesterola je <100 mg/dL, a triglicerida <250 mg/dL (70). Liječenje obično započinje promjenom životnog stila, a to podrazumijeva fizičku aktivnost, pravilnu prehranu te prilagodbu imunosupresivne terapije (86). Karakteristično je za dislipidemiju nakon TJ da je otporna na takve modifikacije životnih navika (17). Ako se na taj način ne postignu ciljne vrijednosti lipida, prelazi se na farmakološku terapiju (17). Statini su inhibitori 3-hidroksi-3-metilglutaril-koenzim A (HMG-CoA) reduktaze i prvi su izbor farmakološke terapije (11) jer se pokazalo da su učinkoviti za liječenje hiperkolesterolemije i hipertrigliceridemije kod pacijenata nakon transplantacije solidnih organa (100). Metabolizam većine statina odvija se u jetri djelovanjem enzima citokrom P450-3A4 pa su moguće interakcije s imunosupresivnim lijekovima (5). Zato se preporučuje primjena statina koji se ne metaboliziraju tim putem (fluvastatin, pravastatin) te započinjanje terapije niskim dozama uz polako podizanje doze (1, 101). Ezetimib je još jedna terapijska opcija, a siguran je u primjeni kao dodatak liječenju statinima (102). Modifikacija imunosupresivne terapije nekad je nužna za liječenje težih stupnjeva dislipidemije, kada nema odgovora na terapiju statinima. U tom slučaju, potrebno je zamijeniti ciklosporin

takrolimusom (103), zbog spomenutog značajnijeg utjecaja ciklosporina na razvoj dislipidemije (91).



Slika 4: Pristup liječenju dislipidemije. Modificirano prema Fatourou EM, Tsochatzis EA., Lancet Gastroenterol Hepatol, 2019. (5)

### 3 NEALKOHOLNA MASNA BOLEST JETRE JETRENOG PRESATKA

Nealkoholna masna bolest jetre je među najučestalijim kroničnim bolestima jetre, te se smatra jetrenom manifestacijom metaboličkog sindroma (104). Uključuje spektar promjena na jetri, od masne jetre i NASH-a pa do ciroze (104).

Rekurentna NAFLD javlja se u 30-60% pacijenata kojima je jetra transplantirana zbog NAFLD, unutar 1-5 godina od transplantacije (105). U 5-10% tih pacijenata razvit će se uznapredovala fibroza (105). Rizični čimbenici za pojavu rekurentne bolesti su visok BMI, povišene razine triglicerida nakon TJ (32) i više doze steroida u imunosupresivnoj terapiji (106). Novonastala NAFLD nakon transplantacije javlja se u 20-35% pacijenata, a 2-4% razvije fibrozu (107, 108, 109). Čimbenici koji doprinose pojavi *de novo* bolesti su pretilost, terapija takrolimusom, šećerna bolest, hiperlipidemija, hipertenzija ili alkoholna ciroza kao primarna indikacija za transplantaciju (109, 110). Za detekciju NAFLD nakon transplantacije preporučuju se neinvazivne metode, kao kombinacija vrijednosti razine alanin transaminaze (ALT) u krvi i ultrazvuka (111), magnetna rezonanca ili tranzijentna elastografija (112), a biopsija jetre se izvodi tek u slučaju abnormalnog nalaza (17). Rekurentna NAFLD javlja se ranije nakon transplantacije nego novonastala, ireverzibilna je uz lošiji tijek i izraženiju progresiju fibroze (113).

**Tablica 3: Usporedba rekurentne i *de novo* NAFLD nakon transplantacije jetre**

	Rekurentna NAFLD	<i>De novo</i> NAFLD
<b>Incidencija unutar 5 godina</b>	30-60 % pacijenata	20-35% pacijenata
<b>Udio pacijenata u kojih se razvila fibroza</b>	5-10%	2-4%
<b>Rizični čimbenici</b>	Visok BMI, povišeni trigliceridi, visoke doze kortikosteroida	Alkoholna ciroza, pretilost, šećerna bolest, hipertenzija, hiperlipidemija, terapija takrolimusom
<b>Vrijeme pojave</b>	Rano nakon transplantacije	Kasnije nakon transplantacije
<b>Tijek</b>	Teži oblik, ireverzibilna	Blaža, rjeđe ireverzibilna

Pacijenti s NASH-om češće razviju metabolički sindrom (32). Uz NASH se često javljaju disfunkcije drugih organa. Zbog učestale pojave bolesti koronarnih arterija uz NASH, preporuka je prije transplantacije napraviti kardiološku obradu koja uključuje stres-ehokardiografiju, a u slučaju abnormalnog nalaza, i invazivnu pretragu – angiografiju (35, 32). NASH se povezuje i s rizikom za razvoj kronične bubrežne bolesti prije i poslije TJ, a to potvrđuje sve veća učestalost istovremene transplantacije bubrega i jetre kod NASH ciroze (114, 115). U 2-12% pacijenata razvije se i HCC (116). Problem predstavlja ultrazvučna dijagnostika HCC-a kod pacijenata s masnom jetrom, zbog slabije kvalitete prikaza. Stoga se preoperativno provodi kompjuterizirana tomografija ili magnetna rezonanca za detekciju karcinoma ili drugih promjena (32). Hipotireoidizam, hipogonadizam, hipopituitarizam, osteoporoza i opstruktivna apneja u snu, još su neka stanja koja se javljaju kao komorbiditeti uz NAFLD (117).

Zbog sve veće prevalencije pretilosti u svijetu, masna jetra se često nalazi i u donora (32). Steatoza presatka indikator je lošijih ishoda nakon transplantacije, zbog promjena u jetrenim stanicama koje mogu voditi do nekroze hepatocita i smanjenog regenerativnog potencijala (118, 119). Jetra se ne koristi kao presadak ako je udio masti u hepatocitima >60% (32), iako su mogući dobri ishodi transplantacije masne jetre u primatelja s niskom vrijednosti prema MELD (engl. Model for End-Stage Liver Disease) ljestvici (120).

Ne postoji specifična farmakološka terapija za NAFLD ili NASH (121). Prije transplantacije potrebna je klinička evaluacija i detekcija rizičnih čimbenika (17). Poželjna je redukcija tjelesne mase kod pretilih pacijenata i isključenje mogućih konkomitantnih jetrenih bolesti (17). MS prisutan je u 36-63% pacijenata s NAFLD pa je potrebna i procjena metaboličkog statusa (33). Liječenje zahtjeva multidisciplinarni pristup, modifikaciju životnih navika i prilagodbu imunosupresivne terapije (32). Kod pretilih pacijenata, pokazalo se da gubitak težine od 7% vodi do smanjenog nakupljanja masti i smanjenja upale u jetri prije transplantacije (122). Da bi se smanjio rizik za razvoj metaboličkih poremećaja i masne jetre, preporuka je koristiti najmanje učinkovite doze imunosupresiva (32).

Pioglitazon i vitamin E pokazuju umjeren učinak u liječenju NASH-a, ali ne djeluju na fibrozu (123). Obetikolična kiselina u dozi od 10 ili 25 mg ima povoljan učinak na fibrozu, ali i velika je učestalost pruritusa kao nuspojave (124). Telmisartan je antihipertenzivni lijek koji također pokazuje povoljan učinak na komponente metaboličkog sindroma i na fibrozu

(15). Barijatrijski zahvat može se smatrati metodom liječenja masne jetre i MS-a kod pretilih pacijenata (125).

Preživljenje nakon TJ kod pacijenata s NASH-om je otprilike jednako kao i kod drugih etiologija ali noviji podaci pokazuju da pacijenti s NASH-om imaju veći rizik za smrt od kardiovaskularnih ili cerebrovaskularnih bolesti (126, 127, 128).

#### 4 KARDIOVASKULARNI RIZIK NAKON TRANSPLANTACIJE JETRE

Kardiovaskularne bolesti među najučestalijim su uzrocima mortaliteta nakon transplantacije jetre (37), a TJ se smatra nekardiološkim zahvatom visokorizičnim za nastanak infarkta miokarda i srčane smrti u prvih mjesec dana nakon operacije (129). S obzirom na vrijeme pojave, kardiovaskularne bolesti dijele se u dvije skupine: kardiovaskularni događaji koji nastaju u perioperativnom ili ranom postoperativnom periodu i oni koji se javljaju u kasnijem periodu (5). Preegzistirajući rizični čimbenici i komplikacije tijekom operativnog zahvata utječu na pojavu kardiovaskularnih poremećaja u ranom periodu, dok za nastanak kasnih ključnu ulogu ima metabolički sindrom (5).

Prije zahvata nužna je kardiološka obrada, koja kod pacijenata s niskim kardiovaskularnim rizikom uključuje elektrokardiogram i transtorakalni ultrazvuk (1). Kod pacijenata starijih od 50 godina ili onih koji imaju neki od rizičnih čimbenika – hipertenzija, hiperlipidemija, šećerna bolest ili pušenje, u obradu je nužno uključiti i neki od testova opterećenja (npr. stres ehokardiografija) (1). Ako rezultati provedenog testa opterećenja ukazuju na ishemiju, potrebna je daljnja evaluacija (130), a u slučaju postojeće kardiovaskularne bolesti, transplantacija jetre je kontraindicirana (131).

U polovici pacijenata s cirozom jetre razvije se kardiomiopatija koja se manifestira sistoličkom i/ili dijastoličkom disfunkcijom i elektrofiziološkim poremećajima (132, 133). Citrotična kardiomiopatija pridonosi razvoju ostalih komplikacija jetrene ciroze, a utječe i na ishode transplantacije (134, 135).

U ranom periodu nakon TJ, u prvih mjesec dana, postoji značajan rizik za kardiovaskularne poremećaje i za infarkt miokarda (129). Postreperfuzijski sindrom karakteriziran padom sistoličkog tlaka i hemodinamskom nestabilnošću posljedica je otpuštanja citokina iz jetrenog presatka i može pogoršati već postojeće kardiološke poremećaje (130, 135). Od metaboličkih uzroka, dijabetes i hipertenzija prije transplantacije predstavljaju rizične čimbenike za rane kardiovaskularne komplikacije (136).

Bolest koronarnih arterija ima značajan udio u ukupnom morbiditetu i mortalitetu u kasnom periodu nakon transplantacije (137). MS i njegove komponente povezuju se s višim morbiditetom i mortalitetom od kardiovaskularnih bolesti. Prema metaanalizi iz 2012. godine (138), pacijenti s dijagnosticiranim MS-om nakon transplantacije imaju četiri puta viši rizik za kardiovaskularne incidente od onih bez MS-a. Pretili pacijenti u usporedbi s ne-pretilima



imaju veći mortalitet od kardioloških uzroka unutar 5 godina od transplantacije (44). Šećerna bolest također je rizični čimbenik za bolesti kardiovaskularnog sustava, s tim da *de novo* šećerna bolest ima značajniju ulogu nego šećerna bolest od prije transplantacije (64). Hipertenzija nakon transplantacije jetre može dovesti do pojave infarkta miokarda i srčanog zatajenja (84), a još jedan značajni rizični čimbenik za kardiovaskularne komplikacije nakon transplantacije je dislipidemija (37). NASH je također praćen većom učestalošću koronarne arterijske bolesti (35).

Zbog visoke incidencije kardiovaskularnih komplikacija nakon TJ, nužna je pravilna procjena rizika i liječenje već postojećih srčanih i krvožilnih bolesti prije samog zahvata (131). Nakon transplantacije, cilj je prevencija razvoja komponenti metaboličkog sindroma i procjena kardiovaskularnog rizika (14).

## 5 ZAKLJUČAK

Metabolički sindrom nakon transplantacije jetre česta je komplikacija u kasnom postoperativnom periodu. Multifaktorijalne je etiologije, a istaknuta je uloga imunosupresivnih lijekova. Zbog MS-a povećan je rizik za kardiovaskularne incidente koji su važni uzrok smrtnosti u kasnom poslijetransplantacijskom periodu. Kako ne postoji jedinstven lijek za MS, cilj je uklanjanje rizičnih čimbenika i liječenje pojedinih komponenti, pretilosti, šećerne bolesti, hipertenzije i dislipidemije.

Pretilost nakon TJ razvija se u značajnog broja pacijenata u prvoj godini nakon zahvata. Rizični čimbenici za razvitak pretilosti su sama pretilost prije transplantacije, starija životna dob i imunosupresivni lijekovi, osobito steroidi. Pretilost povećava incidenciju perioperativnih komplikacija, a postoperativno utječe na pojavnost ostalih komponenti MS-a i razvitak kardiovaskularnih bolesti. U poslijetransplantacijskom razdoblju osobitu pažnju treba usmjeriti promjeni životnih navika, edukaciji pacijenata o pravilnoj prehrani i važnosti fizičke aktivnosti. U iznimnim slučajevima u obzir dolazi i farmakološka terapija te barijatrijski zahvat.

Šećerna bolest česta je nakon TJ, ili kao nastavak već postojeće bolesti, ili kao *de novo* oblik. I u slučaju šećerne bolesti imunosupresivi imaju centralnu ulogu. Šećerna bolest povezana je s razvojem kardiovaskularnih komplikacija, dovodi do veće učestalosti postoperativnih infekcija, renalnog zatajenja i do odbacivanja jetrenog presatka. Pacijente sa šećernom bolesti potrebno je pratiti u skladu s razrađenim smjernicama te uspostaviti kontrolu glikemije uz pomoć peroralnih hipoglikemika ili inzulina.

Hipertenzija, iako rijetka u pacijenata koji čekaju TJ, učestalo se javlja postoperativno kao rezultat liječenja imunosupresivima. Mineralokortikoidno djelovanje steroida te retencija soli i vode uz vazokonstriktivni učinak inhibitora kalcineurina glavni su mehanizmi razvoja hipertenzije. Zbog toga su najbolji izbor u liječenju blokatori kalcijevih kanala koji poništavaju vazokonstriktivni efekt inhibitora kalcineurina. Kod nekih pacijenata potrebno je primijeniti kombinaciju više lijekova da bi se postigli ciljani rezultati.

Dislipidemija nakon TJ posljedica je oštećene sintetske funkcije jetre i nuspojava imunosupresiva. Osim toga, rizični čimbenici su i visok BMI i inzulinska rezistencija. Češća je hipertrigliceridemija koja se može liječiti ribljim uljem i fibratima. Hiperkolesterolemija zahtjeva modifikaciju životnih navika, no karakteristično nema dobrog odgovora na taj modalitet liječenja, pa se uvode statini kao prvi izbor farmakološke terapije.

NAFLD javlja se kao manifestacija MS-a, ali i česta je indikacija za TJ. Osim rekurentne bolesti, u pacijenata nakon TJ javlja se i *de novo* bolest. Oba oblika povezana su s upotrebom imunosupresiva i metaboličkim poremećajima. Rekurentna bolest javlja se s većom učestalosti, u ranijem postoperativnom periodu i ima lošiji ishod. NAFLD potencira nastanak komorbiditeta kao što su HCC, osteoporoza, hipogonadizam i ostali endokrinološki poremećaji. Specifičnog liječenja nema, važna je eliminacija potencijalnih rizičnih čimbenika, gubitak težine kod pretilih pacijenata i prilagodba imunosupresivne terapije.

Kardiovaskularne bolesti značajni su uzrok morbiditeta i mortaliteta nakon TJ. Mogu se razviti već prije TJ zbog jetrene ciroze, a u poslijeoperacijskom periodu povezane su s razvojem MS-a i NAFLD. Zbog velikog utjecaja na preživljenje, potrebna je kardiološka obrada i procjena stanja pacijenata da bi se pravovremeno otkrili i liječili kardiovaskularni komorbiditeti.

Zaključno, metabolički sindrom nakon TJ smanjuje ukupno preživljenje pacijenata i utječe na kvalitetu života. Stoga je nužno razraditi metode prevencije i osigurati smjernice za liječenje MS-a. Zbog izražene uloge imunosupresivnih lijekova u nastajanju metaboličkih poremećaja, potrebna je individualna prilagodba i korištenje najmanjih učinkovitih doza. Pošto se zdravi stil života smatra terapijskom opcijom kod komponenti MS-a, potrebna je i edukacija pacijenata. Važno je rano djelovanje i prevencija razvoja metaboličkih poremećaja kako bi se smanjila prevalencija MS-a i postigli bolji dugoročni rezultati TJ-e.

## **ZAHVALE**

Najprije bih htjela zahvaliti svojoj mentorici, prof. dr. sc. Anni Mrzljak, na stručnim savjetima, trudu i angažmanu oko ovog diplomskog rada.

Hvala i mojoj obitelji i prijateljima, a posebno mojoj majci Mariji, na podršci i motiviranju tijekom studiranja.

## POPIS LITERATURE

1. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: liver transplantation. *J Hepatol.* 2016; 64: 433-85
2. Song,A.T.W.; Avelino-Silva, V.I.; Pecora, R.A.A.; Pugliese, V.; D'Albuquerque, L.A.C.; Abdala, E. Liver transplantation: Fifty years of experience. *World J. Gastroenterol.* 2014, 20, 5363-5374
3. Watt KD, Pedersen RA, Kremers WK, Heimbach JK, Charlton MR.Evolution of causes and risk factors for mortality post-liver transplant: results of the NIDDK long-term follow-up study. *Am J Transplant.* 2010; 10: 1420-27
4. Pelaez-Jaramillo MJ,Cardenas-Mojica AA, Gaete PV, Mendivil CO.Post-liver transplantation diabetes mellitus: a review of relevance and approach to treatment. *Diabetes Ther* 2018; 9: 521-43
5. Fatourou EM, Tsochatzis EA. Management of metabolic syndrome and cardiovascular risk after liver transplantation. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2019;4(9):731–741
6. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation.* 2002; 106(25):3143-421European Liver Transplant Registry 2016
7. Grundy SM, Cleman JI, Daniels SR, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute scientific statement. *Circulation.* 2005;112(17):2735-52
8. Charlton M, Kasparova P, Weston S, Lindor K, Maor-Kendler Y, Wiesner RH, et al. Frequency of nonalcoholic steatohepatitis as a cause of advanced liver disease. *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Disease and the International Liver Transplantation Society* 2001;7:608-14
9. Laryea M, Watt KD, Molinari M, et al. Metabolic syndrome in liver transplant recipients: prevalence and association with major vascular events. *Liver Transpl.* 2007; 13:1109-14
10. Giusto M, Latanazi B, Di Gregorio V, Giannelli V, Lucidi C, Merli M. Changes in nutritional status after liver transplantation. *World J Gastroenterol.* 2014; 20:10682-10690

11. Davis BC, Shadab Siddiqui M. Liver Transplantation: the Role of Metabolic Syndrome. *Curr Treat Options Gastroenterol.* 2017;15(2):316–31
12. Expert Panel on Detection, Evaluation. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA.* 2001;285(19):2486-97
13. Thoenfer LB, Rostved AA, Pommergaard HC, Rasmussen A. Risk factors for metabolic syndrome after liver transplantation: a systematic review and meta-analysis. *Transplant Rev.* 2017; 32(1):69-77
14. Gitto S, Villa E. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Metabolic Syndrome after Liver Transplant. *Int J Mol Sci.* 2016;17(4):490.
15. Gitto S, Vitale G, Villa E, Andreone P. Treatment of nonalcoholic steatohepatitis in adults: Present and future. *Gastroenterol Res Pract.* 2015
16. Kallwitz, ER. Metabolic syndrome after liver transplantation: Preventable illness or common consequence? *World J Gastroenterol.* 2012;18:3627-3634
17. Cotter TG, Charlton M. Nonalcoholic Steatohepatitis after Liver Transplantation. *Liver Transpl.* 2019. 0–2 p.
18. Malik SM, DeVera ME, Fontes P, Shaikh O, Sasatomi E, Ahmad J. Recurrent disease following liver transplantation for nonalcoholic steatohepatitis cirrhosis. *Liver Transpl.* 2009;15:1843-51
19. Turati F, Talamini R, Pelucchi C, et al. Metabolic syndrome and hepatocellular carcinoma risk. *Br J Cancer.* 2013;108(1):222-8
20. Schmilovitz-Weiss H, Laish I, Levi Z, et al. Serum adipocyte fatty acid binding protein i liver transplant recipients and the metabolic syndrome. *Ann Hepatol.* 2012;11(3):343-349
21. Tandon P, Ney M, Irwin I, et al. Severe muscle depletion in patients on the liver transplant wait list: its prevalence and independent prognostic value. *Liver Transpl.* 2012;18(10):1209-1216
22. Alvares-da-Silva MR, Reverbel da Silviera T. Comparison between handgrip strenght, subjective global assessment and prognostic nutritional index in assessing malnutrition and predicting clinical outcome in cirrhotic outpatients. *Nutrition.* 2005;21(2):113-117

23. Figueiredo FA, Dickson ER, Pasha TM, et al. Utility of standard nutritional parameters in detecting body cell mass depletion in patients with end-stage liver disease. *Liver Transpl.* 2000;6(5):575-581
24. European Liver Transplant Registry [Internet]. Paris, 2016. – Overall indication and results; [Pristupljeno 7.03.2020.] Dostupno na: <http://www.eltr.org/Overall-indication-and-results.html>
25. Farkas S, Hackl C, Jürgen Schlitt H. Overview of the Indications and Contraindications for Liver Transplantation. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2014;4(5)
26. Bernard A, Konyn P, Saab S. Medical management of metabolic complications of liver transplant recipients. *Gastroenterol Hepatol.* 2016;12:601-608
27. Pagadala M, Dasarathy S, Egtesad B, McCullough AJ. Posttransplant metabolic syndrome: An epidemic waiting to happen. *Liver Transpl.* 2009;15:1662-1670
28. Anastacio LR, Diniz KG, Ribeiro HS, et al. Prospective evaluation of metabolic syndrome and its components among long-term liver recipients. *Liver Int.* 2014; 34:1094-101
29. Kallwitz ER, Loy V, Mettu P, Von Roenn N, Berkes J, Cotler SJ. Physical activity and metabolic syndrome in liver transplant recipients. *Liver transplantation: official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society* 2013;19:1125-31
30. Lunati ME, Grancini V, Agnelli F, Gatti S, Masserini B, Zimbalatti D, et al. Metabolic syndrome after liver transplantation: short-term prevalence and pre- and post-operative risk factors. *Digestive and liver disease: official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver* 2013;45:833-9
31. Sprinzl MF, Weinmann A, Lohse N, Tönissen H, Koch S, Schattenberg J, et al. Metabolic syndrome and its association with fatty liver disease after orthotopic liver transplantation. *Transpl Int.* 2013;26:67-74
32. Vinaixa C, Selzner N, Berenguer M. Fat and liver transplantation: clinical implications. *Transpl Int.* 2018; 31(8):828-37
33. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology.* 2016;64:73-84

34. Haldar D, et al. Frequency and outcomes of liver transplantation for nonalcoholic steatohepatitis in Europe, PS-041,ILC 2018
35. Patel S, Kiefer TL, Ahmed A, et al. Comparison of the frequency of coronary artery disease in alcohol-related versus non-alcohol-related endstage liver disease. *Am J Cardiol.* 2011;108(11):1552-1555
36. World Health Organization [Internet]. Geneva, 2020. March – Global Database on Body Mass Index; [ažurirano 17.03.2020; pristupljeno 17.03.2020.] Dostupno na: <http://apps.who.int/bmi/index.jsp>
37. Watt KD, Charlton MR. Metabolic syndrome and liver transplantation: a review and guide to management. *J Hepatol.* 2010; 53: 199-206
38. Luca L, Westbrook R, Tsochatzis EA, Metabolic and cardiovascular complications in the liver transplant recipient. *Ann Gastroenterol.* 2015;28:183-92
39. Van den Ham EC, Kooman JP, Christiaans MH, Leunisses KM, van Hooff JP. Posttransplantation weight gain is predominantly due to an increase in body fat mass. *Transplantation.* 2000;70:241-242
40. Mercier JG, Hokanson JF, Brooks GA. Effects of cyclosporin A on skeletal muscle mitochondrial respiration and endurance time in rats. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995;151:1532-1536
41. Sakuma K, Yamaguchi A. The functional role of calcineurin in hypertrophy, regeneration, and disorders of skeletal muscle. *J Biomed Biotechnol.* 2010;2010
42. Miyabara EH, Conte TC, Silva MT, Baptista IL, Bueno C, Fiamoncini J, Lambertucci RH, Serra CS, Brum PC, Curi T, et al. Mammalian target of rapamycin complex 1 is involved in differentiation of regenerating myofibers in vivo. *Muscle Nerve.* 2010;42:778-787
43. Heimbach J. Debate: A bridge too far-liver transplantation for nonalcoholic steatohepatitis will overwhelm the organ supply. *Liver Transplant.* 2014;20(S2):32-37
44. Nair S, Verma S, Thuluvath PJ. Obesity and its effect on survival in patients undergoing orthotopic liver transplantation in the United States. *Hepatology.* 2002;35:105-109
45. Saab S, Lalezari D, Pruthi P, Alper T, Tong MH. The impact of obesity on patient survival in liver transplant recipients: a meta-analysis. *Liver Int.* 2015;35(1):164-70
46. Krasnoff JB, Vintro AQ, Ascher NL, et al. A randomized trial of exercise and dietary counseling after liver transplantation. *Am J Transplant.* 2006;6:1896-905



47. Modi AA, Feld JJ, Park Y, et al. Increased caffeine consumption is associated with reduced hepatic fibrosis. *Hepatology*. 2010;51:201-9
48. Molloy JW, Calcagno CJ, Williams CD, et al. Association of coffee and caffeine consumption with fatty liver disease, nonalcoholic steatohepatitis, and degree of hepatic fibrosis. *Hepatology*. 2012;55:429-36
49. Marventano S, Salomone F, Godos J, et al. Coffee and tea consumption in relation with nonalcoholic fatty liver and metabolic syndrome: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Clin Nutr*. 2016;35:1269-1281
50. Berzigotti A, Saran U, Dufour JF. Physical activity and liver disease. *Hepatology*. 2016;63:1026-40
51. Cassiman D, Roelants M, Vandenplas G, et al. Orlistat treatment is safe in overweight and obese liver transplant recipients: a prospective, open label trial. *Transpl Int*. 2006;19:1000-05
52. Padwal R, Li SK, Lau DC. Long-term pharmacotherapy for obesity and overweight. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004:CD004094
53. Diwan TS, Rice TC, Heimbach JK, Schauer DP. Liver transplantation and bariatric surgery: timing and outcomes. *Liver Transpl*. 2018;24:1280-87
54. Lazzati A, Iannelli A, Schneck AS, et al. Bariatric surgery and liver transplantation: a systematic review a new frontier for bariatric surgery. *Obes Surg*. 2015;25:134-42
55. Sharif A, Hecking M, De Vries APJ, Porrini E, Hornum M, Rasoul-Rockenschaub S, et al. Proceedings from an international consensus meeting on posttransplantation diabetes mellitus: Recommendations and future directions. *Am J Transplant*. 2014;14:1992-2000
56. Shivaswamy V, Boerner B, Larsen J. Post-transplant diabetes mellitus: causes, treatment, and impact on outcomes. *Endocr Rev*. 2016;37:37-61
57. Moon JJ, Barbeito R, Faradji RN, Gaynor JJ, Tzakis AG. Negative impact of new-onset diabetes mellitus on patient and graft survival after liver transplantation: Long-term follow up. *Transplantation*. 2006;82:1625-28
58. Grancini V, Resi V, Palmieri E, Pugliese G, Orsi E. Management of diabetes mellitus in patients undergoing liver transplantation. *Pharmacol Res*. 2019;141:556-573
59. Sgourakis G, Dedemadi G. Corticosteroid-free immunosuppression in liver transplantation: an evidence-based review. *World J Gastroenterol*. 2014;20(31):10703-14

60. Larsen JL, Bannett RG, Burkman T, et al. Tacrolimus and sirolimus cause insulin resistance in normal sprague dawley rats. *Transplantation*. 2006;82(4):466-70
61. Haddad EM, McAlister VC, Renouf E, Malthaner R, Kjaer MS, Glud LL. Cyclosporin versus tacrolimus for liver transplanted patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;(4)(4): CD005161
62. Liu FC, Lin JR, Chen HP, Tsai YF, Yu HP. Prevalence, predictive factors, and survival outcome of new-onset diabetes mellitus after liver transplantation: a population-based cohort study. *Medicine (Baltimore)* 2016;95: e3829
63. Lv C, Zhang Y, Chen X, et al. New-onset diabetes after liver transplantation and its impact on complications and patient survival. *J Diabetes*. 2015;7:881-90
64. Roccaro GA, Goldberg DS, Hwang WT, et al. Sustained posttransplantation diabetes is associated with long-term major cardiovascular events following liver transplantation. *Am J Transplant*. 2018;18:207-15
65. John PR, Thuluvath PJ. Outcome of liver transplantation in patients with diabetes mellitus: a case-control study. *Hepatology*. 2001;34:889-95
66. Ammori JB, Sigakis M, Englesbe MJ, O'Reilly M, Pelletier SJ. Effect of intraoperative hyperglycemia during liver transplantation. *J Surg Res*. 2007;140:227-33
67. Wallia A, Schmidt K, Oakes DJ, et al. Glycemic control reduces infections in post-liver transplant patients: results of a prospective, randomized study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102:451-59
68. Park C, Hsu C, Neelakanta G, et al. Severe intraoperative hyperglycemia is independently associated with surgical site infection after liver transplantation. *Transplantation*. 2009;87:1031-36
69. Ahmadi H, Azar ST. Liver disease and diabetes: association, pathophysiology, and management. *Diabetes Res Clin Pract* 2014;104:53-62
70. Charlton M, Levitsky J, Aqel B, et al. International Liver Transplantation Society consensus statement on immunosuppression in liver transplant recipients. *Transplantation*. 2018;102:727-43
71. Alvarez-Sotomayor D, Satorres C, Rodriguez-Medina B, et al. Controlling diabetes after liver transplantation: room for improvement. *Transplantation*. 2016;100: e66-73
72. American Diabetes Association, Standards of Medical Care in Diabetes - 2018, *Diabetes Care*. 2018; 41(Suppl. 1):S1-S159

73. Gangopadhyay KK, Singh P. Consensus statement on dose modifications of antidiabetic agents in patients with hepatic impairment. *Indian J Endocrinol Metab.* 2017;21:341–354
74. Drucker DJ, Sherman SI, Bergenstal RM, Buse JB. The safety of incretin-based therapies—review of the scientific evidence. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:2027–2031
75. Thomas MC, Cherney DZI. The actions of SGLT2 inhibitors on metabolism, renal function and blood pressure. *Diabetologia.* 2018;61:2098–2107
76. Lupsa BC, Inzucchi SE. Use of SGLT2 inhibitors in type 2 diabetes: weighing the risks and benefits, *Diabetologia.* 2018;61:2118–2125
77. James PA, Oparil S, Carter BL, et al. Evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eight Joint National Committee (JNC 8). *JAMA.* 2014;311(5):507-20
78. Saruta T. Mechanism of glucocorticoid-induced hypertension. *Hypertens Res.* 1996;19(1):1-8
79. Ong SL, Whitworth JA. How do glucocorticoids cause hypertension: role of nitric oxide deficiency, oxidative stress, and eicosanoids. *Endocrinol Metab Clin N Am.* 2011;40(2):393-407
80. Hoorn EJ, Walsh SB, McCormick JA, Zietse R, Unwin RJ, Ellison DH. Pathogenesis of calcineurin inhibitor-induced hypertension. *J Nephrol.* 2012;25(3):269-75
81. Canzanello VJ, Textor SC, Taler SJ, et al. Late hypertension after liver transplantation: a comparison of cyclosporine and tacrolimus (FK 506). *Liver Transpl Surg.* 1998;4(4):328-34
82. Martinez-Saldivar B, Prieto J, Berenguer M, et al. Control of blood pressure in liver transplant recipients. *Transplantation.* 2012;93:1031-37
83. Leithead JA, Ferguson JW, Hayes PC. Modifiable patient factors are associated with the late decline in renal function following liver transplantation. *Clin Transpl.* 2012;26(3):E316-23
84. Howard G, Banach M, Cushman M, et al. Is blood pressure control for stroke prevention the correct goal? The lost opportunity of preventing hypertension. *Stroke.* 2015;46(6):1595-600
85. Sciarretta S, Palano F, Tocci G, Baldini R, Volpe M. Antihypertensive treatment and development of heart failure in hypertension: a Bayesian network meta-analysis of

- studies in patients with hypertension and high cardiovascular risk. *Arch Intern Med.* 2011;171(5):384-94
86. Lentine KL, Costa SP, Weir MR, et al. Cardiac disease evaluation and management among kidney and liver transplantation candidates: a scientific statement from the American College of Cardiology Foundation: endorsed by the American Society of Transplant Surgeons, American Society of Transplantation, and National Kidney Foundation. *Circulation.* 2012;126(5):617-63
  87. Neal DA, Brown MJ, Wilkinson IB, Byrne CD, Alexander GJ. Hemodynamic effects of amlodipine, bisoprolol, and lisinopril in hypertensive patients after liver transplantation. *Transplantation.* 2004;77(5):748-50
  88. Lubel J, Herath C, Burrell L, et al. Liver disease and the renin-angiotensin system: recent discoveries and clinical implications. *J Gastroenterol Hepatol.* 2008;23:1327-38
  89. Dec GW, Konda N, Farrell ML, Dienstag J, Cosimi AB, Semigran MJ. Cardiovascular complications following liver transplantation. *Clin Transplant.* 1995;9:463-471
  90. Buchman AL. Side effects of corticosteroid therapy. *J Clin Gastroenterol.* 2001;33(4):289-94
  91. Manzarbeitia C, Reich DJ, Rothstein KD, Braitman LE, Levin S, Munoz SJ. Tacrolimus conversion improves hyperlipidemic states in stable liver transplant recipients. *Liver Transpl.* 2001;7(2):93-9
  92. Wu J, Zhu YH, Patel SB. Cyclosporin-induced dyslipoproteinemia is associated with selective activation of SREBP-2. *Am J Phys.* 1999;277(6 Pt 1):E1087-94
  93. Hulzebos CV, Bijleveld CM, Stellaard F, et al. Cyclosporine A-induced reduction of bile salt synthesis associated with increased plasma lipids in children after liver transplantation. *Liver Transpl.* 2004;10(7):872-80
  94. Vaziri ND, Liang K, Azad H. Effect of cyclosporine on HMG-CoA reductase, cholesterol 7 $\alpha$ -hydroxylase, LDL receptor, HDL receptor, VLDL receptor, and lipoprotein lipase expressions. *J Pharmacol EXP Ther.* 2000;294(2):778-83
  95. Agarwal A, Prasad GV. Post-transplant dyslipidemia: mechanisms, diagnosis and management. *World J Transplant.* 2016;6:125-134
  96. Hüsing A, Kabar I, Schmidt HH. Lipids in liver transplant recipients. *World J Gastroenterol.* 2016;22:3315-3324

97. Gisbert C, Prieto M, Berenguer M, Breto M, Carrasco D, de Juan M, et al. Hyperlipidemia in liver transplant recipients: Prevalence and risk factors. *Liver Transplant Surg.* 1997;3:416-422
98. McKenney J, Sica D. Role of prescription omega-3 fatty acids in the treatment of hypertriglyceridemia. *Pharmacotherapy.* 2007;27:715-28
99. Asberg A. Interactions between cyclosporin and lipid-lowering drugs: implications for organ transplant recipients. *Drugs.* 2003;63:367-78
100. Martin J, Cavanaugh T, Trumbull L, et al. Incidence of adverse events with HMG-CoA reductase inhibitors in liver transplant patients. *Clin Transplant.* 2008;22:113-9
101. Lucey MR, Terrault N, Ojo L, Hay JE, Neuberger J, Blumberg E, Teperman LW. Long-term management of the successful adult liver transplant: 2012 practice guideline by American Association for the Study of Liver Diseases and the American Society of Transplantation. *Liver Transplant.* 2013;19:3-26
102. Almutairi F, Peterson TC, Molinari M, et al. Safety and effectiveness of ezetimibe in liver transplant recipients with hypercholesterolemia. *Liver Transpl.* 2009;15:504-8
103. Neal DA, Gimson AE, Gibbs P, Alexander GJ. Beneficial effects of converting liver transplant recipients from cyclosporin to tacrolimus on blood pressure, serum lipids, and weight. *Liver Transpl.* 2001;7:533-39
104. Liu A, Galoosian A, Kaswala D, Li AA, Gadiparthi C, Cholankeril G, et al. Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Epidemiology, Liver Transplantation Trends and Outcomes, and Risk of Recurrent Disease in the Graft. *J Clin Transl Hepatol.* 2018;6:420-424
105. Yalamachili K, Saadeh S, Klintmalm GB, Jennings LW, Davis GL. Nonalcoholic fatty liver disease after liver transplantation for cryptogenic cirrhosis or nonalcoholic fatty liver disease. *Liver Transpl.* 2010;16:431-39
106. Dureja P, Mellinger J, Agni R, et al. NAFLD recurrence in liver transplant recipients. *Transplantation.* 2011;91(6):684-689
107. Seon S, Maganti K, Khehra M, et al. De novo nonalcoholic fatty liver disease after liver transplantation. *Liver Transpl.* 2007;13:844-47
108. Losurdo G, Castellaneta A, Rendina M, Carparelli S, Leandro G, Di Leo A. Systemic review with meta-analysis: de novo non-alcoholic fatty liver disease in liver-transplanted patients. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018;47:704-14

109. Dumortier J, Giostra E, Belbouab S, et al. Non-alcoholic fatty liver disease in liver transplant recipients: another story of „seed and soil“. *American J Gastroenterol.* 2010;105:613-20
110. Contos MJ, Cales W, Sterling RK, et al. Development of nonalcoholic fatty liver disease after orthotopic liver transplantation for cryptogenic cirrhosis. *Liver Transpl.* 2001;7:363-73
111. Singal AW, KD, Heimbach JH, Charlton MR. Recurrence of Metabolic Syndrome and Non-Alcoholic Steatohepatitis After Liver Transplantation – A Comparative Analysis. *Hepatology.* 2012;53:Submitted to the AASLD 2012
112. Vinciguerra T, Brunati A, David E, et al. Transient elastography for non-invasive evaluation of post-transplant liver graft fibrosis in children. *Pediatr Transplant.* 2018;22
113. Vallin M, Guillaud O, Boillot O, Hervieu V, Scoazec JY, Dumortier J. Recurrent or de novo nonalcoholic fatty liver disease after liver transplantation: natural history based on liver biopsy analysis. *Liver Transpl.* 2014;20:1064-71
114. Houlihan DD, Armstrong MJ, Davidov Y, et al. Renal function in patients undergoing transplantation for nonalcoholic steatohepatitis cirrhosis: time to reconsider immunosuppression regimens?. *Liver Transpl.* 2011;17:1292-8
115. Singal AK, Salameh H, Kuo YF, et al. Evolving frequency and outcomes of simultaneous liver kidney transplants based on liver disease etiology. *Transplantation.* 2014;98:216-21
116. White DL, Kanwal F, El.Serag HB. Association Between Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Risk for Hepatocellular Cancer, Based on Systematic Review. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2012;10(12):1342-1359
117. VanWagner LB, Rinella ME. Extrahepatic Manifestations of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Curr Hepatol Rep.* 2016;15:75-85
118. Selzner M, RüDiger HA, Sindram D, Madden J, Clavien PA. Mechanisms of hepatic ischemic injury are different in the steatotic and normal rat liver. *Hepatology.* 2000;32(6):1280-1288
119. Selzner N, Selzner M, Jochum W, Amann-Vesti B, Graf R, Clavien PA. Mouse livers with macrosteatosis are more susceptible to normothermic ischemic injury than those with microsteatosis. *J Hepatol.* 2006;44(4)694-701

120. McCormack L, Petrowsky H, Jochum W, Mullhaupt B, Weber M, Weber M, Clavien PA. Use of severely steatotic grafts in liver transplantation: A matched case-control study. *Ann Surg.* 2007;246(6):940-946
121. Lombardi R, Onali S, Thorburn D, Davidson BR, Gurusamy KS, Tsochatzis E. Pharmacological interventions for non-alcohol related fatty liver disease (NAFLD): an attempted network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;3:CD011640
122. Promrat K, Kleiner DE, Niemeier HM, Jackvony E, Kearns M, Wands JR, et al. Randomized controlled trial testing the effects of weight loss on nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2010;51:121-129
123. Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV, et al. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med.* 2010;362:1675-85
124. Ratziu V, Sanyal AJ, Loomba R, et al. Regenerate: Design of a pivotal, randomised, phase 3 study evaluating the safety and efficacy of obeticholic acid in patients with fibrosis due to nonalcoholic steatohepatitis. *Contemp Clin Trials.* 2019
125. Lassailly G, Caiazzo R, Pattou F, Mathurin P. Perspectives on treatment for nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology.* 2016
126. Charlton MR, Burns JM, Pedersen RA, et al. Frequency and outcomes of liver transplantation for nonalcoholic steatohepatitis in the United States. *Gastroenterology.* 2011;141:1249-53
127. Wang X, Li J, Riaz DR, et al. Outcomes of liver transplantation for nonalcoholic steatohepatitis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2014;12:394-402
128. Nagai S, Collins K, Chau LC, et al. Increased Risk of Death in First Year After Liver Transplantation Among Patients with Nonalcoholic Steatohepatitis vs Liver Disease of Other Etiologies. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2019
129. Kristensen SD, Knuuti J, Saraste A, Anker S, Botker HE, Hert SD, et al. 2014 ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: Cardiovascular assessment and management: The Joint Task Force on non-cardiac surgery: Cardiovascular assessment and management of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Anaesthesiology (ESA). *Eur Heart J.* 2014;35:2383-2431
130. Zaky A, Bendjelid K. Appraising cardiac dysfunction in liver transplantation: An ongoing challenge. *Liver Int.* 2015;35:12-29

131. Plotogea O, Ilie M, Sandru V, Chitoroiu A, Bratu O, Diaconu C. Cardiovascular and Metabolic Consequences of Liver Transplantation: A Review. *Medicina*. 2019;55:489
132. Moller S, Henriksen JH. Cirrhotic cardiomyopathy. *J Hepatol*. 2010;53:179-190
133. Moller S, Henriksen JH. Cardiovascular complications of cirrhosis. *Gut*. 2008;57:268-278
134. Liu H, Gaskari SA, Lee SS. Cardiac and vascular changes in cirrhosis: Pathogenic mechanisms. *World J Gastroenterol*. 2006;12:837-842
135. Bezinover D, Kadry Z, McCullough P, McQuillan PM, Uemura T, Welker K et al. Release of cytokines and hemodynamic instability during the reperfusion of a liver graft. *Liver Transplant*. 2011;17:324-330
136. VanWagner LB, Lapin B, Levitsky J, Wilkins JT, Abecassis MM, Skaro AI, et al. High early cardiovascular mortality after liver transplantation. *Liver Transplant*. 2014;20:1306-1316
137. DeLuca L, Westbrook R, Tsochatzis EA. Metabolic and cardiovascular complications in the liver transplant recipient. *Ann Gastroenterol*. 2015;28:182-192
138. Madhwal S, Atreja A, Albeldawi M, Lopez R, Post A, Costa MA. Is liver transplantation a risk factor for cardiovascular disease? A meta-analysis of observational studies. *Liver transpl*. 2012;18:1140-46



## ŽIVOTOPIS

Moje ime je Lucija Bajkovec, rođena sam 1995. godine u Čakovcu. Završila sam osnovnu školu u Podturnu te opću gimnaziju u Čakovcu. 2014. upisala sam Medicinski fakultet u Zagrebu. Tijekom studiranja bila sam demonstrator na katedrama za Histologiju i embriologiju, Pedijatriju i Kliničku propedeutiku. Osim toga, sudjelovala sam u projektu promicanja mentalnog zdravlja mladih – „Pogled u sebe“, kao edukator u srednjim školama. 2017. godine dobila sam Dekanovu nagradu za društveni doprinos kao članica pjevačkog zbora „Lege artis“. Aktivno se služim engleskim jezikom.