

# Παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου μετά τη νεφρική μεταμόσχευση

Χ. Μελεξοπούλου Θ. Πέννα Σ. Μαρινάκη

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η καρδιαγγειακή νόσος αποτελεί την κύρια αιτία θνητότητας μετά τη μεταμόσχευση νεφρού. Πολλοί παραδοσιακοί, αλλά και μη παραδοσιακοί παράγοντες κινδύνου είναι παρόντες στους ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο τελικού σταδίου και συνεχίζουν να υπάρχουν ή/και επιδεινώνονται μετά τη μεταμόσχευση νεφρού. Αυτό οφείλεται εν μέρη στα φάρμακα της ανοσοκαταστολής που προστίθενται στους ασθενείς αυτούς. Επιπλέον, παράγοντες σχετιζόμενοι με τη μεταμόσχευση, όπως η δυσλειτουργία του νεφρικού μοσχεύματος και η φλεγμονή, αυξάνουν περαιτέρω τον καρδιαγγειακό κίνδυνο. Η επιθετική διαχείριση των παραδοσιακών παραγόντων κινδύνου παραμένει ο ακρογωνιαίος λίθος πρόληψης των καρδιαγγειακών νοσημάτων στη μεταμόσχευση νεφρού.

**Λέξεις-κλειδιά:** παράγοντες κινδύνου, μεταμόσχευση νεφρού, καρδιαγγειακή νόσος

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η μεταμόσχευση νεφρού αποτελεί την καλύτερη θεραπευτική επιλογή για τους ασθενείς με τελικού σταδίου χρόνια νεφρική νόσο, αφού προσφέρει την καλύτερη επιβίωση και ποιότητα ζωής<sup>1</sup>. Παρ' όλα αυτά οι ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού εξακολουθούν να έχουν υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο και μάλιστα πολλαπλάσιο σε σχέση με αυτό του γενικού πληθυσμού<sup>2</sup>. Εκτός από τους παραδοσιακούς παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου, σημαντικό ρόλο φαίνεται να παίζουν και μη παραδοσιακοί παράγοντες κινδύνου σχετιζόμενοι με τη μεταμόσχευση νεφρού.

## Επιδημιολογία

Η επίπτωση των καρδιαγγειακών νοσημάτων στους ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού είναι πενταπλάσια του γενικού πληθυσμού. Πιο συγκεκριμένα, μελέτες σε μεταμοσχευμένους δείχνουν επίπτωση εμφράγματος του μυοκαρδίου σε ποσοστά 5,6% και

11,1% στα 1 και 3 έτη μετά τη μεταμόσχευση αντίστοιχα<sup>3</sup>, ενώ τα επεισόδια συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας είναι τριπλάσια του γενικού πληθυσμού. Επίσης, έχει παρατηρηθεί ότι το πρώτο μετα-μεταμοσχευτικό χρονικό διάστημα ο κίνδυνος αυτός είναι υψηλότερος, ακόμα και σε σχέση με τον κίνδυνο των ασθενών που παραμένουν σε καθαρή, γι' αυτό και είναι σημαντικός ο ενδεδειγμένος προμεταμοσχευτικός έλεγχος<sup>4</sup>. Ειδικά σε κάποιες ομάδες ασθενών με ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου, σε διαβητικούς, σε παχύσαρκους, σε λήπτες «οριακών» μοσχευμάτων και σε λήπτες δεύτερης μεταμόσχευσης υπάρχουν μελέτες που δείχνουν ακόμα πιο υψηλή καρδιαγγειακή θνητότητα<sup>5</sup>. Ακόμα, αξίζει να σημειωθεί ότι πάνω από το 50% των καρδιαγγειακών θανάτων συμβαίνει αιφνιδώς και θεωρείται ότι είναι απότοκος αρρυθμιών και καρδιακής ανακοπής. Έτσι, η μη αθηρωματική καρδιαγγειακή νόσος φαίνεται να έχει ιδιαίτερη σημασία σε αυτή την ομάδα ασθενών.

Νεφρολογική Κλινική και Μονάδα Μεταμόσχευσης Νεφρού, Ιατρική Σχολή, ΕΚΠΑ, Γ.Ν.Α «Λαϊκό»

✉ **Αλληλογραφία:** Χριστίνα Α. Μελεξοπούλου, Επιμελήτρια Α', Νεφρολογική Κλινική και Μονάδα Μεταμόσχευσης Νεφρού, Ιατρική Σχολή, ΕΚΠΑ, Γ.Ν.Α «Λαϊκό» • ΤΚ: 11527 • Τηλ.: 2132061151 • E-mail: xmelexopoulou@gmail.com

## ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ ΝΕΦΡΟΥ

Η αυξημένη καρδιαγγειακή θνητότητα σε ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού οφείλεται α) στην ύπαρξη παραδοσιακών παραγόντων κινδύνου (υπέρταση, δυσλιπιδαιμία, σακχαρώδης διαβήτης, κάπνισμα, παχυσαρκία), που ήδη προϋπήρχαν από την περίοδο που οι ασθενείς ήταν σε κάθαρση, β) στην εμφάνιση de novo παραδοσιακών παραγόντων κινδύνου, που εμφανίζονται μετά τη μεταμόσχευση, αλλά και γ) σε μη παραδοσιακούς παράγοντες κινδύνου σχετιζόμενους με τη μεταμόσχευση, με κυριότερο τα ανοσοκατασταλτικά φάρμακα<sup>6</sup>. Οι παραδοσιακοί παράγοντες κινδύνου, αν και έχουν συσχετιστεί με την εξέλιξη της χρόνιας νεφρικής νόσου, δεν επαρκούν για να εξηγήσουν το μέγεθος της καρδιαγγειακής θνησιμότητας στους μεταμοσχευμένους νεφρού<sup>7</sup>. Έτσι, σημαντική φαίνεται να είναι η επίδραση των μη παραδοσιακών παραγόντων κινδύνου.

### Παραδοσιακοί παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου

#### Υπέρταση

Από τους παραδοσιακούς παράγοντες κινδύνου η υπέρταση είναι η πιο συχνή και παρατηρείται στο 60%-90% των ληπτών νεφρικών μοσχευμάτων<sup>8</sup>. Στην πραγματικότητα η πλειοψηφία των ασθενών αυτών είχε υπέρταση και πριν τη μεταμόσχευση νεφρού, όταν ήταν σε κάθαρση ή σε προ-τελικό στάδιο χρόνιας νεφρικής νόσου. Υπάρχουν ωστόσο και παράγοντες σχετιζόμενοι με τη μεταμόσχευση που εμπλέκονται στην παθογένεια και εμφάνιση de novo υπέρτασης μετά τη μεταμόσχευση νεφρού, όπως είναι η λήψη αναστολέων καλσινευρίνης και κορτικοειδών. Άλλοι πιθανοί παράγοντες de novo υπέρτασης μπορεί να είναι η στένωση της νεφρικής αρτηρίας του μεταμοσχευμένου νεφρού και η χρόνια δυσλειτουργία του μοσχεύματος. Ανεξάρτητα από την αιτία της υπέρτασης, οι μελέτες δείχνουν ότι αυτή σχετίζεται με αύξηση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων και της θνητότητας, καθώς και με αυξημένο κίνδυνο δυσλειτουργίας του μοσχεύματος<sup>9</sup>. Ο Kasiske και οι συν. έδειξαν ότι σε μεταμοσχευμένους νεφρού για κάθε 10 mmHg αύξηση της συστολικής αρτηριακής πίεσης, ο κίνδυνος θνητότητας αυξάνεται κατά 18%<sup>8</sup>. Ο καλύτερος τρόπος διάγνωσης της υπέρτασης στους μεταμοσχευμένους είναι η 24ωρη περιπατητική καταγραφή της, η οποία φαίνεται ότι υπερτερεί της μέτρησης αρτηριακής πίεσης ιατροείου.

Ο βέλτιστος στόχος αρτηριακής πίεσης στη μεταμόσχευση νεφρού παραμένει ασαφής, λόγω έλλειψης τυχαιοποιημένων μελετών. Οι τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες των KDIGO συστήνουν αρτηριακή πίεση με στόχο <130/80 mmHg για όλους τους μεταμοσχευμένους νεφρού και μάλιστα με χρήση οποιασδήποτε κατηγορίας αντιυπερτασικού. Υπάρχουν ωστόσο περιπτώσεις στις οποίες μια συγκεκριμένη κατηγορία φαρμάκου μπορεί να είναι πιο επιθυμητή. Οι διυδροπυριδινικοί αναστολείς των διαύλων ασβεστίου μπορούν να εξουδετερώσουν τις αγγειοσυσπαστικές επιδράσεις των αναστολέων καλσινευρίνης και επειδή δεν αλληλεπιδρούν με τα ανοσοκατασταλτικά, αποτελούν την πρώτη επιλογή των ειδικών, ιδιαίτερα για το πρώτο μεταμοσχευτικό χρονικό διάστημα. Οι αναστολείς του μεταπρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (AMEA) και οι αναστολείς των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης (ARB) είναι χρήσιμοι στη μείωση της λευκωματουρίας, ενώ μπορεί να βελτιώσουν και την πολυερυθραιμία όταν εμφανιστεί μετά τη μεταμόσχευση<sup>10</sup>. Ωστόσο, η χρήση τους στην πολύ πρώιμη περίοδο μετά τη μεταμόσχευση απαιτεί στενή παρακολούθηση. Αν και η χρήση των αναστολέων του άξονα έχει συσχετιστεί με κίνδυνο υπερκαλιαιμίας, με κατάλληλη παρακολούθηση του καλίου και της νεφρικής λειτουργίας έχουν αποδειχθεί ασφαλή σε μεταμοσχευμένους. Η διαθεσιμότητα πλέον των νεότερων αντι-υπερκαλιαιμικών ουσιών (patiomer και sodium zirconium cyclosilicate) πιθανόν να δώσει την ευκαιρία για ευρύτερη χρήση των αναστολέων του άξονα στη μεταμόσχευση νεφρού. Τα υπάρχοντα δεδομένα προς το παρόν δεν δείχνουν καρδιαγγειακό όφελος από τη χρήση των αναστολέων του άξονα. Η μεγάλη αναδρομική μελέτη της Collaborative Study Cohort με 39.000 λήπτες νεφρικού μοσχεύματος δεν έδειξε διαφορά στα καρδιαγγειακά συμβάματα με τη χρήση AMEA/ARB σε σύγκριση με τη χρήση άλλων αντιυπερτασικών φαρμάκων<sup>11</sup>.

Ανεξάρτητα από την επιλογή των αντιυπερτασικών φαρμάκων, ο στόχος στη μεταμόσχευση παραμένει η επίτευξη επαρκούς ελέγχου της αρτηριακής πίεσης για τη βελτίωση της λειτουργίας του μοσχεύματος και της επιβίωσης του ασθενούς.

### Σακχαρώδης διαβήτης

Στην Ευρώπη, το 26% των ασθενών με χρόνια νεφρική νόσο τελικού σταδίου έχει διαβητική νεφροπάθεια ως πρωτοπαθή αιτία<sup>12</sup>. Έτσι ένα ποσοστό

των μεταμοσχευμένων νεφρού έχει ήδη σακχαρώδη διαβήτη. Υπάρχει όμως και ένα σημαντικό ποσοστό μη διαβητικών ασθενών που θα εμφανίσει σακχαρώδη διαβήτη μετά τη μεταμόσχευση νεφρού. Ο νεοεμφανιζόμενος σακχαρώδης διαβήτης μετά τη μεταμόσχευση νεφρού (PTDM) κυμαίνεται από 4%-25%<sup>13</sup>. Χαρακτηρίζεται από αντίσταση στην ινσουλίνη και η επίδρασή του είναι σημαντική στην επιβίωση των ασθενών. Τα ανοσοκατασταλτικά φάρμακα και πιο συγκεκριμένα οι αναστολείς καλσινευρίνης και τα κορτικοειδή σχετίζονται με την εμφάνιση σακχαρώδους διαβήτη μετά τη μεταμόσχευση. Οι Kasiske και συν. έδειξαν ότι οι διαβητικοί ασθενείς που μεταμοσχεύονται έχουν τριπλάσιο καρδιαγγειακό κίνδυνο σε σχέση με τους μη διαβητικούς, ενώ ο προσαρμοσμένος κίνδυνος για περιφερική αγγειακή νόσο είναι 28 φορές υψηλότερος<sup>14</sup>. Στη μελέτη ALERT, τόσο ο νεοεμφανιζόμενος, όσο και ο προϋπάρχων σακχαρώδης διαβήτης ήταν ανεξάρτητοι παράγοντες κινδύνου για μη θανατηφόρο έμφραγμα μυοκαρδίου και για καρδιακό θάνατο (HR:2,41 και 2,82 αντίστοιχα)<sup>5</sup>.

Η διαχείριση του σακχαρώδους διαβήτη μετά τη μεταμόσχευση αποτελεί πρόκληση για τον κλινικό ιατρό και η συμβολή ειδικού διαβητολόγου είναι συχνά απαραίτητη. Στην πρώιμη μετά τη μεταμόσχευση υπεργλυκαιμία, η ινσουλίνη είναι συνήθως απαραίτητη για τη ρύθμιση του σακχάρου, λόγω της λήψης υψηλών δόσεων κορτικοστεροειδών. Παρ' όλα αυτά στη συνέχεια με αλλαγές στον τρόπο ζωής και με απώλεια σωματικού βάρους είναι δυνατή η χρήση από του στόματος υπογλυκαιμικών παραγόντων. Από τις νεότερες φαρμακευτικές ουσίες οι αναστολείς των συμμεταφορέων γλυκόζης και νατρίου τύπου 2 (SGLT2) και οι αγωνιστές του υποδοχέα του γλυκαγονοειδούς πεπτιδίου 1 (GLP1) φαίνονται ιδιαίτερα υποσχόμενα φάρμακα στη μεταμόσχευση νεφρού<sup>15</sup>.

### **Δυσλιπιδαιμία**

Περισσότερο από το 60% των μεταμοσχευμένων νεφρού έχει δυσλιπιδαιμία. Η μεταμόσχευση σχετίζεται με αύξηση της ολικής χοληστερόλης, της LDL-χοληστερόλης και των τριγλυκεριδίων, κυρίως λόγω της χρήσης των ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων. Τα κορτικοειδή, οι αναστολείς mTOR και οι αναστολείς καλσινευρίνης έχουν επιβαρυντική επίδραση στο λιπιδαιμικό προφίλ των ασθενών<sup>16</sup>. Επίσης, στους ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού,

υπάρχει ισχυρή συσχέτιση μεταξύ δυσλιπιδαιμίας και καρδιαγγειακού κινδύνου. Ο κίνδυνος ισχαιμικής καρδιοπάθειας είναι διπλάσιος σε τιμές χοληστερόλης ορού > 200 mg/dl ή σε τιμές τριγλυκεριδίων ορού > 350 mg/dl<sup>4</sup>. Ακόμα, η συγγέντρωση της ολικής χοληστερόλης 1 έτος μετά τη μεταμόσχευση έχει σχετιστεί με θνητότητα από όλα τα αίτια<sup>14</sup>. Οι κατευθυντήριες οδηγίες KDIGO συστήνουν θεραπεία με στατίνη σε όλους τους μεταμοσχευμένους νεφρού, ανεξάρτητα από τα επίπεδα LDL. Πρέπει πάντα κατά την έναρξη θεραπείας με στατίνη να λαμβάνεται υπόψη η αλληλεπίδρασή της με τα ανοσοκατασταλτικά φάρμακα. Για τη χρήση των νεότερων αντιλιπιδαιμικών παραγόντων, όπως είναι οι αναστολείς Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9), δεν υπάρχουν ακόμα πολλά δεδομένα σε μεταμοσχευμένους<sup>17</sup>. Υπάρχουν ωστόσο case reports με καλά αποτελέσματα ως προς τη μείωση της LDL χοληστερόλης, καλό προφίλ ασφάλειας, ενώ δεν φαίνεται να επηρεάζουν τα επίπεδα των ανοσοκατασταλτικών<sup>18</sup>.

### **Παχυσαρκία**

Τα τελευταία χρόνια παρατηρείται μια σταδιακή αύξηση του σωματικού βάρους των ληπτών νεφρικού μοσχεύματος. Επιδημιολογικά δεδομένα από τις ΗΠΑ δείχνουν ότι το 35% των μεταμοσχευμένων στις ΗΠΑ είναι παχύσαρκοι τη στιγμή της μεταμόσχευσης (BMI  $\geq$  30 kg/m<sup>2</sup>). Ακόμα, είναι γεγονός ότι μετά τη μεταμόσχευση παρατηρείται μια σταδιακή αύξηση του σωματικού βάρους των ληπτών. Το πρώτο έτος της μεταμόσχευσης το 50% των ασθενών θα αυξήσει το σωματικό του βάρος > 10%<sup>19</sup>. Η παχυσαρκία, σε αντίθεση με ό,τι συμβαίνει στην αιμοκάθαρση, συνδέεται με αύξηση της καρδιαγγειακής θνητότητας μετά τη μεταμόσχευση. Η μελέτη των Lentine και συν. έδειξε ότι ο κίνδυνος καρδιαγγειακής νόσου, και ειδικά καρδιακής ανεπάρκειας και κολπικής μαρμαρυγής, αυξάνεται κατά 25% για κάθε 5 μονάδες αύξησης του BMI των ληπτών<sup>20</sup>. Επίσης, η παχυσαρκία σχετίζεται με υπέρταση, δυσλιπιδαιμία, διαταραγμένη ανοχή στη γλυκόζη και πρωτεϊνουρία στους μεταμοσχευμένους νεφρού, στοιχεία που σχετίζονται με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο.

### **Κάπνισμα**

Το κάπνισμα, όπως συμβαίνει στον γενικό πληθυσμό, έτσι και στη μεταμόσχευση νεφρού έχει σχε-

τιστεί με αύξηση του κινδύνου για καρδιαγγειακά νοσήματα, αλλά και με κακοήθειες. Μάλιστα, η αρνητική επίδρασή του στην επιβίωση των μεταμοσχευμένων ασθενών είναι παρόμοια με αυτή του σακχαρώδους διαβήτη<sup>21</sup>. Σε μια μελέτη με περισσότερους από 1.300 λήπτες νεφρικού μοσχεύματος, το ιστορικό καπνίσματος με 11-25 πακέτα/έτη σχετίστηκε με 1,56 αύξηση του σχετικού καρδιαγγειακού κινδύνου<sup>22</sup>. Επίσης, σε μια πρόσφατη post hoc ανάλυση της μελέτης FAVORIT φάνηκε ότι η συνέχιση του καπνίσματος μετά τη μεταμόσχευση αυξάνει τον κίνδυνο θνητότητας από όλα τα αίτια κατά 70%<sup>23</sup>. Αν και είναι λίγα τα δεδομένα για τον αντίκτυπο της διακοπής του καπνίσματος μετά τη μεταμόσχευση, είναι λογική η υπόθεση ότι ο λήπτης θα ωφεληθεί, όπως συμβαίνει μετά τη διακοπή του καπνίσματος και στον γενικό πληθυσμό.

### **Μη παραδοσιακοί παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου**

Στους μη παραδοσιακούς παράγοντες κινδύνου, περιλαμβάνονται τα ανοσοκατασταλτικά φάρμακα, η ύπαρξη φλεγμονής, η αναιμία, η υπερομοκυστεϊναμία, η δυσλειτουργία του νεφρικού μοσχεύματος και οι διαταραχές ασβεστίου-φωσφόρου.

### **Ανοσοκατασταλτικά φάρμακα**

Τα ανοσοκατασταλτικά φάρμακα, αν και είναι απαραίτητα συστατικά μιας επιτυχημένης μεταμόσχευσης νεφρού, έχουν και αρνητικές επιδράσεις στους μεταμοσχευμένους νεφρού. Έτσι, φαίνεται να επηρεάζουν πολλούς παραδοσιακούς παράγοντες κινδύνου, όπως την υπέρταση, την υπερλιπιδαιμία, το σάκχαρο, αλλά και τη νεφρική λειτουργία<sup>24</sup>. Είναι αποδεδειγμένο ότι οι αναστολείς καλσινευρίνης (κυκλοσπορίνη και τακρόλιμους) παρεμβαίνουν στον μεταβολισμό των λιπιδίων, στη δημιουργία ανθεκτικής υπέρτασης και στην εμφάνιση σακχαρώδους διαβήτη μετά τη μεταμόσχευση. Ανάλογα, τα κορτικοειδή προκαλούν αντίσταση στην ινσουλίνη, νεοεμφανιζόμενο σακχαρώδη διαβήτη, δυσλιπιδαιμία, αλλά και υπέρταση μέσω κατακράτησης νατρίου και νερού. Οι αναστολείς mammalian target of rapamycin (mTOR), σιρόλιμους και εβερόλιμους, χαρακτηρίζονται κυρίως από τη δημιουργία υπερχοληστερολαιμίας και υπερτριγλυκεριδαιμίας. Η αντιμετώπιση των ανεπιθύμητων ενεργειών των ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων δεν είναι πάντοτε εύκολη, αφού οι μεταμοσχευμένοι ασθενείς λαμβάνουν

καθημερινά έναν μεγάλο αριθμό δισκίων και υπάρχει δυσκολία στη συμμόρφωσή τους. Παρόλληλα, κάθε αλλαγή των ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων μπορεί να επηρεάσει τη βιωσιμότητα του μοσχεύματος, λόγω αύξησης του κινδύνου απόρριψης<sup>25</sup>.

### **Φλεγμονή**

Η ύπαρξη φλεγμονής συνδέεται με διάφορες καταστάσεις που παρουσιάζονται μετά τη μεταμόσχευση νεφρού, όπως με επεισόδια απόρριψης (κυτταρική απόρριψη ή μέσω αντισωμάτων), με λοιμώξεις (βακτηριακές ή ιογενείς), καθώς και με τη χρόνια δυσλειτουργία του νεφρικού μοσχεύματος. Η ιντερλευκίνη-6 (IL-6) και η C-reactive protein (CRP) έχουν βρεθεί ότι είναι ανεξάρτητοι παράγοντες κινδύνου για καρδιακά επεισόδια και θάνατο σε μεταμοσχευμένους νεφρού<sup>26</sup>. Αν και, ο ρόλος της χρόνιας φλεγμονής στην εγκατάσταση και την εξέλιξη της αθηρωματικής νόσου έχει μελετηθεί διεξοδικά στον γενικό πληθυσμό, δεν υπάρχουν ιδιαίτερες βιβλιογραφικές αναφορές στη μεταμόσχευση νεφρού<sup>27</sup>.

### **Πρωτεϊνουρία**

Πρωτεϊνουρία παρατηρείται σε 20%-40% των μεταμοσχευμένων ασθενών. Η πρωτεϊνουρία αποτελεί δείκτη ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας, ενώ υπάρχουν μελέτες που τη συσχετίζουν με αύξηση του καρδιαγγειακού κινδύνου. Μια μελέτη από τον Fernan dez-Fresnedo και τους συνεργάτες του<sup>28</sup> έδειξε ότι η εμφάνιση πρωτεϊνουρία στη μεταμόσχευση διπλασιάζει τον κίνδυνο καρδιαγγειακών παθήσεων και τη θνησιμότητα από κάθε αιτία.

### **Δυσλειτουργία νεφρικού μοσχεύματος**

Είναι γνωστό ότι η χρόνια νεφρική νόσος, από άποψη καρδιαγγειακού κινδύνου, θεωρείται ισοδύναμη με τη στεφανιαία νόσο<sup>29</sup>. Ακόμα και η ήπια νεφρική βλάβη επηρεάζει τη συχνότητα των καρδιαγγειακών συμβαμάτων. Δυστυχώς, μια επιτυχημένη μεταμόσχευση νεφρού δεν εξασφαλίζει στον λήπτη απόλυτα φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Μια post hoc ανάλυση της μελέτης FAVORIT έδειξε ότι για κάθε 5 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> αύξηση του eGFR, σε επίπεδα κάτω από τα 45 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, υπάρχει 15% μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου<sup>30</sup>. Έτσι, η διατήρηση της καλύτερης δυνατής νεφρικής λειτουργίας στο μόσχευμα είναι τεράστιας σημασίας για την τροποποίηση του καρδιαγγειακού κινδύνου στους μεταμοσχευμένους ασθενείς<sup>31</sup>.

### Υπερομοκυστεϊναιμία

Πολλές μελέτες έχουν δείξει ότι η υπερομοκυστεϊναιμία αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα καρδιαγγειακού κινδύνου στους μεταμοσχευμένους νεφρού. Η φαρμακευτική όμως αντιμετώπισή της με χορήγηση φυλλικού οξέος και βιταμινών B6 και B12 σε μεταμοσχευμένους ασθενείς δεν οδήγησε σε μείωση των καρδιαγγειακών νοσημάτων, όπως έδειξε η μελέτη του Bostom και συν.<sup>32</sup> Ως επακόλουθο, βάσει των διαθέσιμων δεδομένων, δεν συνιστάται η θεραπεία της υπερομοκυστεϊναιμίας στη μεταμόσχευση νεφρού.

### Αναιμία

Αναιμία παρατηρείται σε 20%-45% των μεταμοσχευμένων νεφρού. Η αιτιολογία της είναι πολυπαραγοντική και οφείλεται, μεταξύ άλλων, στη λήψη αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοστενσίνης, στη χρήση μυκοφενολικού οξέος και αναστολέων του mTOR υποδοχέα, καθώς και στη χρόνια δυσλειτουργία και την προοδευτική έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας του μοσχεύματος. Η αναιμία στους ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού έχει συσχετισθεί με ανάπτυξη υπερτροφίας της αριστερής κοιλίας και συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια<sup>33</sup>.

### Πρόγνωση καρδιαγγειακού κινδύνου και μεταμόσχευση νεφρού

Στον γενικό πληθυσμό έχουν αναπτυχθεί πολλά υπολογιστικά μοντέλα για την πρόγνωση του καρδιαγγειακού κινδύνου. Ένα τέτοιο παράδειγμα αποτελεί το Framingham risk score. Τα μοντέλα αυτά έχουν δημιουργηθεί βάσει ενός συγκεκριμένου δείγματος ατόμων και δεν είναι αξιόπιστα σε ειδικούς πληθυσμούς. Στους ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού ο καρδιαγγειακός κίνδυνος με τα μοντέλα αυτά υποεκτιμάται, αφού μη παραδοσιακοί παράγοντες κινδύνου, ειδικοί για τον συγκεκριμένο πληθυσμό, παίζουν σημαντικό ρόλο. Οι προσπάθειες πλέον έχουν επικεντρωθεί στην ανεύρεση βιοδεικτών καρδιαγγειακού κινδύνου που θα μπορούσαν να προστεθούν σε ήδη υπάρχοντα προγνωστικά μοντέλα με σκοπό την ενίσχυση της αξιοπιστίας τους σε ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού.

### Μέτρα πρόληψης παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου μετά τη μεταμόσχευση νεφρού

Τα καρδιαγγειακά νοσήματα αποτελούν την πρώτη

αιτία θανάτου των ασθενών με μεταμόσχευση νεφρού και η πρόληψή τους θεωρείται πρωταρχικός στόχος για τη βελτίωση της επιβίωσης, τόσο των ασθενών, όσο και των μοσχευμάτων. Η επιθετική διαχείριση της προϋπάρχουσας καρδιαγγειακής νόσου είναι ένας σημαντικός άξονας για την πρόληψη των ανεπιθύμητων εκβάσεων της καρδιαγγειακής νόσου. Η βέλτιστη ρύθμιση της αρτηριακής υπέρτασης, του σακχαρώδη διαβήτη και της δυσλιπιδαιμίας πρέπει να είναι ο πρωταρχικός μας στόχος. Οι μελέτες δείχνουν ανεπαρκή αντιμετώπιση των παραδοσιακών παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου. Ο Carpenter και συν. έδειξαν ότι σε σύνολο 4.107 μεταμοσχευμένων νεφρού, το 69% είχε αρτηριακή πίεση πάνω από τον στόχο των κατευθυντήριων οδηγιών<sup>34</sup>.

### Υγιεινή διατροφή

Η σωστή διατροφή πρέπει να περιλαμβάνεται στους πρώτους στόχους των προληπτικών μέτρων αντιμετώπισης των παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου. Ο ασθενής θα πρέπει να καταναλώνει λαχανικά, φρούτα, δημητριακά ολικής αλέσεως, όσπρια, υγιεινές πηγές πρωτεΐνης και φυτικά έλαια. Η πρόσληψη γλυκών, ζαχαρούχων ποτών, φρουκτόζης, άλατος και κόκκινου κρέατος πρέπει να είναι περιορισμένη. Η θερμιδική πρόσληψη πρέπει να προσαρμόζεται ώστε να αποφεύγεται η αύξηση του σωματικού βάρους, ενώ σε υπέρβαρους ή παχύσαρκους ασθενείς, πρέπει να εφαρμόζονται διααιτιολογία για την προώθηση της απώλειας βάρους.

Η χρήση προβιοτικών, πρεβιοτικών και συνβιοτικών δεν έχει αποδειχθεί ότι βοηθάει. Ωστόσο, μελέτες για το μικροβίωμα έχουν αποκαλύψει σημαντικές συσχετίσεις μεταξύ συγκεκριμένων μικροβίων και μιας σειράς φλεγμονωδών νοσημάτων. Έτσι, είναι δυνατόν να υποθέσουμε ότι η χορήγησή τους μπορεί να βελτιώσει την κατάσταση φλεγμονής σε λήπτες μοσχευμάτων.

### Preemptive μεταμόσχευση νεφρού

Ο καρδιαγγειακός κίνδυνος μετά τη μεταμόσχευση έχει βρεθεί ότι είναι σημαντικά χαμηλότερος σε ασθενείς που υποβάλλονται σε preemptive μεταμόσχευση νεφρού, δηλαδή σε μεταμόσχευση πριν από την έναρξη εξωνεφρικής κάθαρσης, ανεξάρτητα από την προγενέστερη καρδιαγγειακή νόσο<sup>35</sup>. Η αποφυγή της κάθαρσης και των επιπλοκών της φαίνεται ότι είναι καθοριστική στη μείωση των καρ-

διαγγειακών συμβαμάτων. Οι ασθενείς σε κάθαρση έχουν πολλούς παράγοντες που επιταχύνουν την αθηροσκλήρωση και την αρτηριακή ασβεστοποίηση, τη δυσλειτουργία του μυοκαρδίου, αλλά και την υπερτροφία της αριστερής κοιλίας, συμβάλλοντας ακόμα και στην ανάπτυξη καρδιακής ανεπάρκειας. Η έγκαιρη ανεύρεση κατάλληλων ζώντων δοτών και η προετοιμασία της μεταμόσχευσης είναι απαραίτητα στοιχεία για την πραγματοποίηση μιας preemptive μεταμόσχευσης νεφρού.

### Άσκηση

Η φυσική δραστηριότητα ανήκει στους τροποποιησιμους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου και μπορεί να οδηγήσει μακροπρόθεσμα στη βελτίωση της υγείας των μεταμοσχευμένων ασθενών<sup>36</sup>. Δυστυχώς, μια πρόσφατη ανασκόπηση έδειξε ότι η άσκηση στην οποία υποβάλλονται οι μεταμοσχευμένοι είναι πολύ λιγότερη από αυτή του γενικού πληθυσμού, αλλά και από την άσκηση που κάνουν οι ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο. Χρειάζεται εξειδικευμένη και διαρκής ενημέρωση, τόσο των ληπτών νεφρικών μοσχευμάτων, όσο και των οικογενειών τους για τα σωματικά οφέλη της άσκησης. Είναι σημαντικό να γνωρίζουν όλοι οι μεταμοσχευμένοι γιατί, πώς, πότε, και πόσο συχνά πρέπει να έχουν σωματική δραστηριότητα. Η χρήση της τεχνολογίας (π.χ. smart watches) μπορεί να βοηθήσει στην ποσοτικοποίηση της καθημερινής δραστηριότητας και στον προγραμματισμό εξατομικευμένου προγράμματος άσκησης.

### ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Τα καρδιαγγειακά νοσήματα εξακολουθούν να αποτελούν την κύρια αιτία θνητότητας στους μεταμοσχευμένους ασθενείς. Μετά τη μεταμόσχευση νεφρού υπάρχει ένας μοναδικός συνδυασμός παραδοσιακών και μη παραδοσιακών παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου, με τα ανοσοκατασταλτικά φάρμακα να παίζουν σημαντικό ρόλο. Οι κατευθυντήριες οδηγίες συστήνουν μείωση των παραδοσιακών παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου με μεταβολή του τρόπου ζωής και τη χρήση της κατάλληλης φαρμακευτικής αγωγής. Παρ' όλα αυτά, η διάγνωση και η βέλτιστη διαχείριση των ασθενών με μεταμόσχευση νεφρού παραμένει ασαφής λόγω της απουσίας μεγάλων τυχαιοποιημένων μελετών.

### SUMMARY

C. Melexopoulou, T. Penna, S. Marinaki

#### Cardiovascular risk in renal transplant recipients

*Arterial Hypertension 2023; 32: 54-60.*

Cardiovascular disease remains the leading cause of death after kidney transplantation. Several traditional and non-traditional risk factors may be present before or may worsen after transplantation. This is due in part to the immunosuppressive drugs added to these patients. In addition, transplant-related factors such as renal graft dysfunction and inflammation further increase cardiovascular risk. Aggressive management of traditional risk factors remains the cornerstone of cardiovascular disease prevention after kidney transplantation.

Key-words: risk factors, kidney transplantation, cardiovascular disease.

### BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, et al. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *N Engl J Med* 1999; 341: 1725-30.
2. Baigent C, Burbury K, Wheeler D. Premature cardiovascular disease in chronic renal failure. *Lancet* 2000; 356: 147-52.
3. Lentine KL, Brennan DC, Schnitzler MA. Incidence and predictors of myocardial infarction after kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 496-506.
4. Kasiske BL, Chakkeri HA, Roel J. Explained and unexplained ischemic heart disease risk after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 1735-1743.
5. Jardine AG, Fellstrom B, Logan JO, et al. Cardiovascular risk and renal transplantation: post hoc analyses of the Assessment of Lescol in Renal Transplantation (ALERT) Study. *Am J Kidney Dis* 2005; 46: 529-36.
6. Ghanta M, Kozicky M, Jim B. Pathophysiologic and treatment strategies for cardiovascular disease in end-stage renal disease and kidney transplantations. *Cardiol Rev* 2015; 23: 109-18.
7. Neale J, Smith AC. Cardiovascular risk factors following renal transplant. *World J Transplant* 2015; 5: 183-95.
8. Kasiske BL, Anjum S, Shah R, et al. Hypertension after kidney transplantation. *Am J Kidney Dis* 2004; 43: 1071-81.
9. Mangray M, Vella JP. Hypertension after kidney transplant. *Am J Kidney Dis* 2011; 57: 331-41.
10. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension* 2018; 71: e13-e115.

11. Hiremath S, Fergusson DA, Fergusson N, Bennett A, Knoll GA. Renin-Angiotensin System Blockade and Long-term Clinical Outcomes in Kidney Transplant Recipients: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Am J Kidney Dis* 2017; 69: 78-86.
12. Kramer A, Pippias M, Noordzij M, et al. The European Renal Association - European Dialysis and Transplant Association (ERA-EDTA) Registry Annual Report 2015: a summary. *Clin Kidney J* 2018; 11: 108-22.
13. Pham PT, Pham PM, Pham SV, Pham PA, Pham PC. New onset diabetes after transplantation (NODAT): an overview. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2011; 4: 175-86.
14. Kasiske BL, Guijarro C, Massy ZA, Wiederkehr MR, Ma JZ. Cardiovascular disease after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7: 158-65.
15. AlKindi F, Al-Omary HL, Hussain Q, Al Hakim M, Chaaban A, Boobes Y. Outcomes of SGLT2 Inhibitors Use in Diabetic Renal Transplant Patients. *Transplant Proc* 2020; 52: 175-8.
16. Boots JM, Christiaans MH, van Hooff JP. Effect of immunosuppressive agents on long-term survival of renal transplant recipients: focus on the cardiovascular risk. *Drugs* 2004; 64: 2047-73.
17. Melexopoulou C, Marinaki S, Oikonomou E, et al. PCSK9 and inflammatory biomarkers in the early post kidney transplantation period. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2021; 25: 4762-72.
18. Warden BA, Kaufman T, Minnier J, Duell PB, Fazio S, Shapiro MD. Use of PCSK9 Inhibitors in Solid Organ Transplantation Recipients. *JACC Case Rep* 2020; 2: 396-9.
19. Johnson CP, Gallagher-Lepak S, Zhu YR, et al. Factors influencing weight gain after renal transplantation. *Transplantation* 1993; 56: 822-7.
20. Lentine KL, Rocca-Rey LA, Bacchi G, et al. Obesity and cardiac risk after kidney transplantation: experience at one center and comprehensive literature review. *Transplantation* 2008; 86: 303-12.
21. Cosio FG, Falkenhain ME, Pesavento TE, et al. Patient survival after renal transplantation: II. The impact of smoking. *Clin Transplant* 1999; 13: 336-41.
22. Kasiske BL, Klinger D. Cigarette smoking in renal transplant recipients. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 753-9.
23. Weinrauch LA, Claggett B, Liu J, et al. Smoking and outcomes in kidney transplant recipients: a post hoc survival analysis of the FAVORIT trial. *Int J Nephrol Renovasc Dis* 2018; 11: 155-64.
24. Rodrigo E, Fernandez-Fresnedo G, Valero R, et al. New-onset diabetes after kidney transplantation: risk factors. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: S291-5.
25. Murakami N, Riella LV, Funakoshi T. Risk of metabolic complications in kidney transplantation after conversion to mTOR inhibitor: a systematic review and meta-analysis. *Am J Transplant* 2014; 14: 2317-27.
26. Winkelmayr WC, Lorenz M, Kramar R, Fodinger M, Horl WH, Sunder-Plassmann G. C-reactive protein and body mass index independently predict mortality in kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 2004; 4: 1148-54.
27. Ponticelli C, Campise MR. The inflammatory state is a risk factor for cardiovascular disease and graft fibrosis in kidney transplantation. *Kidney Int* 2021; 100: 536-45.
28. Fernandez-Fresnedo G, Escallada R, Rodrigo E, et al. The risk of cardiovascular disease associated with proteinuria in renal transplant patients. *Transplantation* 2002; 73: 1345-8.
29. NKF. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39: S1-266.
30. Weiner DE, Carpenter MA, Levey AS, et al. Kidney function and risk of cardiovascular disease and mortality in kidney transplant recipients: the FAVORIT trial. *Am J Transplant* 2012; 12: 2437-45.
31. Legendre C, Canaud G, Martinez F. Factors influencing long-term outcome after kidney transplantation. *Transpl Int* 2014; 27: 19-27.
32. Bostom AG, Carpenter MA, Kusek JW, et al. Homocysteine-lowering and cardiovascular disease outcomes in kidney transplant recipients: primary results from the Folic Acid for Vascular Outcome Reduction in Transplantation trial. *Circulation* 2011; 123: 1763-70.
33. Rigatto C, Foley R, Jeffery J, Negrijn C, Tribula C, Parfrey P. Electrocardiographic left ventricular hypertrophy in renal transplant recipients: prognostic value and impact of blood pressure and anemia. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 462-8.
34. Carpenter MA, Weir MR, Adey DB, House AA, Bostom AG, Kusek JW. Inadequacy of cardiovascular risk factor management in chronic kidney transplantation – evidence from the FAVORIT study. *Clin Transplant* 2012; 26: E438-46.
35. Davis CL. Preemptive transplantation and the transplant first initiative. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2010; 19: 592-7.
36. Kang AW, Bostom AG, Kim H, et al. Physical activity and risk of cardiovascular events and all-cause mortality among kidney transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant* 2020; 35: 1436-43.