

# Il rischio cardiovascolare nel paziente con trapianto renale

G. Stallone<sup>1</sup>, B. Infante<sup>1</sup>, A. Schena<sup>1</sup>, S. Di Paolo<sup>1</sup>, G. Grandaliano<sup>1</sup>, L. Gesualdo<sup>2</sup>, F.P. Schena<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Dipartimento Emergenza Trapianti D'Organo, DETO, Divisione di Nefrologia, Università degli Studi di Bari - Policlinico, Bari

<sup>2</sup> Università degli Studi di Foggia, Cattedra di Nefrologia, Foggia

## Cardiovascular risk and renal transplantation

*Cardiovascular disease after renal transplantation is often the expression of a disease process that first started with the onset of renal dysfunction many years before, and its prevention starts with the early predialysis phase of chronic renal failure and with the aggressive treatment of hypertension and dyslipidemia. The evidence that dialysis treatment itself accelerates arterial damage is poor. After transplantation, however, many patients are restored to a state not of normal renal function but of chronic renal impairment and have drug-induced hypertension and dyslipidemia, resulting in a vastly increased risk of atherosclerosis. Further research is required on optimal strategies to prevent or ameliorate cardiovascular disease, to establish the roles of lipid-lowering and antihypertensive therapies after transplantation and to define immunosuppressive ad hoc treatments for each kind of patient. (G Ital Nefrol 2004; 21: 144-55)*

**KEY WORDS:** Cardiovascular disease, Risk factors, Immunosuppressive treatment, Renal transplantation

**PAROLE CHIAVE:** Malattia cardiovascolare, Fattori di rischio, Terapia immunosoppressiva, Trapianto renale

## Commento dell'Editore

*Il trapianto renale migliora sia la quantità che la qualità di vita del paziente con malattie renali. Tuttavia il rischio cardiovascolare (CV) dopo il trapianto renale rimane alto. È da verificare se un controllo ottimale della Pressione Arteriosa e del Colesterolo, insieme a una terapia immunosoppressiva quanto più personalizzata, riducono gli eventi CV. Rimane ancora da studiare il ruolo dei fattori di rischio emergenti.*

## Introduzione

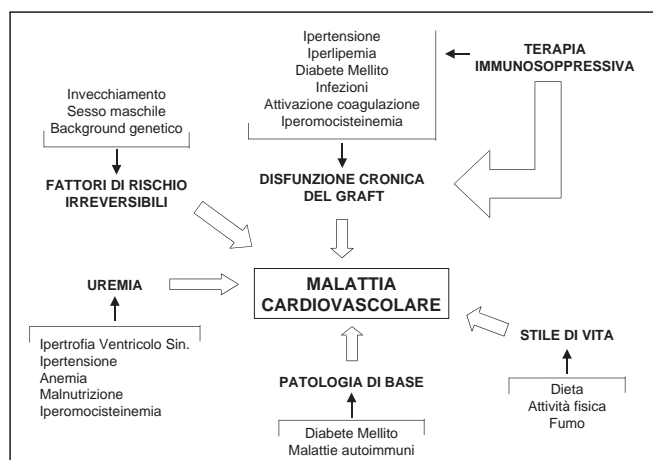
### Parte I

Col termine "malattia cardiovascolare" (MCV) si indica diversi disordini, soprattutto di natura aterogena, che interessano cuore (cardiopatía ischemica, scompenso cardiaco congestizio, ipertrofia ventricolare sinistra), cervello (trombosi, emorragia) e/o arti inferiori (arteriopatia obliterante). Le complicanze cardiovascolari rappresentano a tutt'oggi la principale causa di mortalità in pazienti riceventi un tra-

pianto renale. Negli Stati Uniti la percentuale di mortalità per malattia cardiovascolare nei pazienti trapiantati è circa il doppio rispetto alla popolazione generale (0.54% vs 0.28%) (1). È stato inoltre stimato che la malattia cardiovascolare si sviluppa approssimativamente 20 anni prima nel trapiantato renale rispetto alla popolazione generale (2). Fra le diverse complicanze cardiovascolari, la miocardiopatia ischemica è la più frequente causa di mortalità (più del 50%) nei pazienti portatori di trapianto renale (3).

Diversi sono i fattori che espongono il paziente trapiantato ad un aumentato rischio di complicanze cardiovascolari. Oltre ai fattori di rischio diffusi fra la popolazione generale, il trapiantato renale è esposto al rischio aterogeno pre-trapianto (trattamento dialitico) ed a quello post-trapianto, correlato principalmente alla terapia immunosoppressiva (4). Inoltre, recenti dati epidemiologici, suggeriscono che diverse nuove molecole quali l'omocisteina, molecole di adesione cellulare correlate con gli stati di infezione ed infiammazione cronica, nonché alterazioni della bilancia coagulazione/fibrinolisi, possono essere associate ad un aumentato rischio di MCV (5) (Fig. 1).

L'esperienza Scandinava mostra che fra il secondo ed il terzo anno post-trapianto il 41.1% di organi trapiantati sono



**Fig. 1** - Fattori di rischio per lo sviluppo di malattia cardiovascolare nel paziente portatore di trapianto renale.

persi per disfunzione cronica, ma non meno del 42% sono persi per morte del paziente con graft funzionante (3). Di recente la National Kidney Foundation Task Force on Cardiovascular Disease ha confrontato la frequenza di malattia coronarica e di ipertrofia ventricolare nella popolazione generale in relazione alle diverse modalità di terapia sostitutiva (6). Tali complicanze risultano meno frequenti nei pazienti trapiantati (15% di coronaropatie, 50% di ipertrofie ventricolari) rispetto ai pazienti in emodialisi o in dialisi peritoneale (40% di coronaropatie, 75% di ipertrofie ventricolari), ma il rischio risulta aumentato di due-tre volte rispetto alla popolazione generale (5-12% di coronaropatie, 20% di ipertrofie ventricolari). Sebbene la mortalità sia più alta fra i pazienti trapiantati rispetto alla popolazione generale, il trapianto garantisce una migliore sopravvivenza rispetto alle altre possibilità di trattamento sostitutivo. Questo è stato recentemente dimostrato da Ojo et al (7) che ha confrontato i pazienti emodializzati in lista d'attesa per trapianto con pazienti trapiantati, evidenziando una migliore sopravvivenza del paziente trapiantato eccetto che per un periodo transitorio post-operatorio, in cui per ovvie ragioni la mortalità risulta aumentata dopo il trapianto.

Cosio et al (8) hanno dimostrato che l'età, il diabete, il fumo e la durata della dialisi sono fattori di rischio indipendente di morte dopo trapianto. È stato inoltre dimostrato che una precoce evoluzione della malattia renale primitiva determina un aumentato rischio per lo sviluppo di MCV post-trapianto. Stefanski et al (9) hanno riscontrato valori pressori più elevati, sebbene nell'ambito del range di normalità, e rimodellamento ventricolare sinistro in pazienti affetti da Nefropatia a depositi mesangiali di IgA (IgAN) persino quando la clearance dell'inulina risultava essere ancora normale. Anche con una clearance dell'inulina normale infatti, i pazienti affetti da malattie renali presentano insulino-resistenza (10) ed aumentati livelli di Lipoproteina a [Lp(a)] (11). Appare quindi evidente che una larga quota di pazienti viene avviata a trattamento sostitutivo con un

danno vascolare già esistente, sviluppato durante l'evoluzione della nefropatia. Questo aspetto rappresenta un argomento interessante per il precoce trattamento dei fattori di rischio cardiovascolare nei pazienti in fase pre-uremica e per il mantenimento dei pazienti dializzati in lista d'attesa il meno tempo possibile, anche per poter ridurre il rischio cardiovascolare post-trapianto.

Non risulta, pertanto, sorprendente che le alterazioni cardiovascolari pre-trapianto sono importanti fattori predittivi indipendenti per l'eventuale morte del paziente con graft funzionante. Infatti, in soggetti affetti da nefropatia cronica riconosciamo fattori di rischio per malattia cardiovascolare "tradizionali" e "non-tradizionali" (12). Identifichiamo come tradizionali i fattori di rischio indicati dal Framingham Heart Study utilizzati per stimare il rischio di sviluppo di malattia cardiaca ischemica sintomatica (13), ossia ipertensione, diabete, ipercolesterolemia, fumo; l'equazione di rischio di Framingham risulta però insufficiente per valutare tutti i fattori di rischio cardiovascolare dei soggetti nefropatici (14) primo perché altri fattori (non-tradizionali) possono giocare un importante ruolo nel promuovere lo sviluppo di patologia ischemica nel paziente nefropatico, secondo, perché i "fattori tradizionali" hanno un differente rischio di relazione qualitativo e quantitativo con lo sviluppo di MCV nei pazienti nefropatici rispetto alla popolazione generale. Per esempio il nefropatico può avere una lunga storia ed un grado più severo di ipertensione oppure essere in trattamento farmacologico da diversi anni.

I principali fattori "non-tradizionali" sono rappresentati da: iperomocisteinemia, stress ossidativo, elevati markers dell'infiammazione. Pertanto, i fattori "non-tradizionali" saranno identificati come quelli in grado di soddisfare le seguenti condizioni: potenzialità biologica che il fattore possa promuovere un aumentato rischio di sviluppare la MCV; dimostrazione che il rischio aumenta con la severità della nefropatia; dimostrazione di una associazione fra fattore di rischio e MCV nel nefropatico in studi osservazionali; dimostrazione, in trials clinici controllati verso placebo che la terapia per un determinato fattore di rischio riduce l'incidenza di sviluppo della cardiopatia.

Allo stesso modo, tali fattori sono responsabili di un aumentato rischio di sviluppo di patologia cardiovascolare nei pazienti portatori di trapianto renale i quali sono esposti, inoltre, agli effetti collaterali dei differenti regimi immunosoppressivi.

## Test di verifica

### 1) Qual è la principale causa di morte nel paziente portatore di trapianto renale?

- Neoplasia
- Malattia cardiovascolare
- Infezione
- Rigetto acuto

**2) Nella popolazione di pazienti trapiantati renali, rispetto alla popolazione generale, il rischio di morte per malattia cardiovascolare è:**

- a. Aumentato
- b. Diminuito
- c. Uguale

**3) Fra le diverse complicanze cardiovascolari, qual è la più frequente causa di morte nei pazienti portatori di trapianto renale?**

- a. Angina instabile
- b. Miocardiopatia ischemica
- c. Trombosi venosa profonda
- d. Trombosi arteriosa
- e. Dissecazione aortica.

La risposta corretta alle domande sarà disponibile sul sito internet [www.sin-italia.org/gin](http://www.sin-italia.org/gin) e sul prossimo numero del Giornale cartaceo

## Parte II

### Fattori di rischio tradizionali

#### Ipertensione arteriosa

L'ipertensione arteriosa è un fenomeno frequente nel portatore di trapianto renale, e la sua genesi è sicuramente multifattoriale. Ci sono comunque valide argomentazioni per considerare l'ipertensione arteriosa, in particolare la sistolica, come un importante fattore di rischio in termini di sopravvivenza sia del paziente sia dell'organo trapiantato (15). È stato infatti osservato che c'è un rischio aumentato per la sopravvivenza dell'organo e del paziente in caso di aumentati livelli di pressione arteriosa sistolica. Pertanto, c'è una tendenza al mantenimento dei valori pressori entro i range di normalità stabiliti pari a 130/85 mmHg dal VII report della Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure National Kidney Foundation (16). Ma se è facile giustificare i rigorosi target di livelli pressori suggeriti da JNC VII, è certamente difficile riuscire a rispettarli.

Sebbene l'organo trapiantato sia al tempo stesso colpevole e vittima dell'ipertensione, ci sono buone argomentazioni per attribuire alla presenza dell'ipertensione post-trapianto un ruolo causale sulla sopravvivenza del graft. La relazione di causalità fra ipertensione e sopravvivenza dell'organo è stata osservata in riceventi senza storia di rigetto e livelli normali di creatinemia dopo un anno dal trapianto (17).

È ormai dimostrata l'associazione tra ipertensione e disfunzione cronica dell'organo trapiantato nonché fra la severità dell'ipertensione ed il grado di insufficienza renale; è altrettanto chiaro che la disfunzione cronica del graft è, a sua volta, una delle principali cause di sviluppo di

	Ipertensione	Assetto Lipidico	Diabete mellito
Ciclosporina	↑↑↑	↑↑	↑
Tacrolimus	↑↑	↑	↑↑
Corticosteroidi	↑	↑↑	↑↑↑
MMF	unknown	unknown	unknown
Rapamicina	unknown	↑↑↑	unknown

Fig. 2 - Impatto dei farmaci immunosoppressivi nel determinismo dei principali fattori di rischio per lo sviluppo di malattia cardiovascolare nel paziente portatore di trapianto renale.

ipertensione post-trapianto (18). Frei et al hanno dimostrato l'esistenza di una forte associazione tra la presenza di ipertensione al momento del trapianto e la successiva disfunzione cronica dell'organo trapiantato, piuttosto che fra disfunzione cronica del trapianto e match HLA (19), suggerendo che l'ipertensione può essere la causa piuttosto che il semplice risultato della disfunzione del graft (20). Al contrario, Massy et al hanno evidenziato che, sebbene l'ipertensione sia un fattore di rischio per lo sviluppo di disfunzione cronica del graft, in un'analisi multivariata essa non risulta indipendente da altri fattori non-immunologici quali la presenza di proteinuria e le conseguenti ipoalbuminemia ed iperdislipidemia (21).

Le alterazioni dell'handling (trasposto/rissorbimento tubulare) del sodio sono le principali cause di diverse forme di ipertensione possono essere trasmesse con il rene trapiantato, indicando che tali anomalie sono intrinseche al rene stesso (22). A dimostrazione di queste ipotesi, Guidi et al hanno dimostrato in studi prima retrospettivi (23) e poi prospettici (24) che in riceventi un trapianto renale da donatore iperteso e con storia familiare di ipertensione, che non assumevano inibitori della calcineurina, il rischio di sviluppo di ipertensione post-trapianto aumentava solo nei riceventi normotesi e senza storia familiare di ipertensione. Inoltre, questi pazienti avevano un rischio aumentato di sviluppare ipertensione e presentavano un danno maggiore durante gli episodi di rigetto.

La terapia immunosoppressiva svolge un ruolo sicuramente importante nell'azione ipertensiva. Ciclosporina, tacrolimus e steroidi, infatti, contribuiscono tutti all'ipertensione post-trapianto al contrario di azatioprina, micofenolato e rapamicina per i quali non è stato dimostrato alcun effetto sulla pressione arteriosa (25) (Fig. 2). Infatti, mentre nell'era pre-ciclosporina, l'ipertensione rappresentava una complicanza nel 50-70% dei trapiantati renali, dopo l'introduzione degli inibitori della calcineurina nella comune pratica clinica, la prevalenza di tale complicanza ha raggiunto livelli del 70-80% (18, 25).

Nell'uomo il principale meccanismo attraverso il quale la CsA determina ipertensione è rappresentato dalla sodio-

ritenzione con conseguente espansione della volemia, con relativa soppressione dell'asse renina-angiotensina (26).

Studi in pazienti portatori di trapianto cardiaco mostrano che la CsA induce un aumento dell'attività simpatica (27) attraverso un possibile effetto sulle immunofilline del sistema nervoso, effetto che potrebbe essere responsabile della sodio-ritenzione (28). La CsA, inoltre, induce un aumentato rilascio di endotelina (29) e determina una vasocostrizione intrarenale, con un'azione predominante sulle arteriole afferenti. Ancora, la CsA up-regola nell'uomo, il recettore per l'angiotensina II nelle cellule muscolari lisce, incrementando l'entrata del calcio nella cellula con conseguente amplificazione della stimolazione cellulare (30). Elevati livelli di angiotensina II sono stati riscontrati infatti in pazienti ipertesi; è interessante sottolineare che la stessa angiotensina II può contribuire allo sviluppo dell'aterogenesi stimolando la proliferazione delle cellule muscolari lisce e l'attività lipo-ossigenasica che, a sua volta, può determinare l'aumento degli indici di flogosi e l'ossidazione delle LDL (Fig. 3).

Il Tacrolimus determina ipertensione probabilmente mediante meccanismi simili, sebbene molti studi di conversione da CsA a Tacrolimus evidenziano un miglioramento dell'ipertensione (31). L'interpretazione di questi risultati è comunque complicata dal fatto che è la stessa funzione renale che spesso migliora in seguito a tale conversione.

Infine, sebbene l'ipertensione sia una ben nota caratteristica della sindrome di Cushing, l'influenza degli steroidi sull'ipertensione post-trapianto è variabile. Numerosi studi supportano l'ipotesi che gli steroidi predispongano i pazienti all'ipertensione dopo il trapianto; in particolare, due studi randomizzati che prevedevano la sospensione dello steroide ne confermano l'effetto benefico sull'ipertensione, sebbene l'apparente miglioramento sembra essere transitorio e non più evidente ad un anno dalla sospensione dello steroide stesso (32).

Alla luce dei diversi meccanismi che sottendono all'ipertensione arteriosa post-trapianto, appare evidente che non ci sia un unico farmaco o classe di farmaci di scelta per il trattamento; pertanto, l'associazione delle diverse categorie di antiipertensivi, piuttosto che gli elevati dosaggi di un unico farmaco, sarebbero raccomandabili per un adeguato trattamento dell'ipertensione arteriosa post-trapianto. Il raggiungimento di dosi ottimali di farmaci immunosoppressori, specificatamente steroidi ed inibitori della calcineurina, è comunque essenziale per un migliore management dell'ipertensione.

### Dislipidemia

La presenza di dislipidemia nel paziente trapiantato è osservabile già dai primi giorni dopo il trapianto (33). Il profilo lipoproteico nel post-trapianto è caratterizzato da un aumento del colesterolo totale ed LDL, delle VLDL e

dei trigliceridi. I livelli di colesterolo HDL sono generalmente normali o persino più alti, sebbene sia frequente un'alterazione qualitativa delle lipoproteine HDL (34). Le LDL sembrano inoltre essere più suscettibili all'ossidazione, mentre i livelli di antiossidanti sono più bassi nei pazienti trapiantati trattati con CsA (35).

Fattori genetici predisponenti, comparsa di proteinuria, disfunzione renale, sviluppo di diabete, l'uso di diuretici e/o  $\beta$ -bloccanti ed infine immunosoppressori come steroidi, ciclosporina (36) e rapamicina (37) sono implicati nello sviluppo dell'iper-dislipidemia (Fig. 2).

Gli steroidi amplificano l'attività dell'acetil-coenzima A carbossilasi e la sintetasi degli acidi grassi liberi, aumentano la sintesi epatica di VLDL, downregolano l'attività del recettore delle LDL della idrossi-metilglutaril Coenzima A reductasi ed inibiscono la lipoproteinlipasi (34). Il risultato finale è un aumento dei livelli di VLDL, colesterolo totale e trigliceridi ed una riduzione di lipoproteine HDL.

La CsA inibisce l'enzima 26-idrossilasi riducendo, in tal modo, la sintesi di acidi biliari a partire dal colesterolo ed il trasporto di colesterolo all'intestino. Lega inoltre il recettore delle LDL determinando un aumento dei livelli di colesterolo-LDL; riduce infine la clearance di VLDL ed LDL mediante la riduzione dell'attività lipoproteinlipasi (34). La rapamicina (o Sirolimus: SRL) può determinare un aumento dei livelli di colesterolo e trigliceridi, probabilmente interferendo con la lipoprotein lipasi. In particolare, sembra amplificare l'ipercolesterolemia CsA-indotta e l'ipertrigliceridemia steroide-indotta in maniera dose-dipendente (37). Il SRL sembra inoltre interferire con la clearance delle lipoproteine a bassa densità, probabilmente inibendo la lipolisi e/o distruggendo il segnale di trasduzione dell'insulina o di fattori di crescita simil-insulina necessari per l'uptake degli acidi grassi da parte degli adipociti.

Diversi studi epidemiologici documentano la relazione fra elevati livelli di colesterolo, trigliceridi, LDL e sviluppo di MCV. Anche bassi livelli di HDL si associano ad aumentato rischio di MCV (38). Le LDL ossidate sono inoltre coinvolte in numerosi processi aterogenetici, compreso l'attivazione della cascata coagulativa (39).

L'ipercolesterolemia, probabilmente attraverso l'ossidazione delle LDL, e l'aumento della Lp(a) sono importanti fattori di rischio per lo sviluppo di malattie vascolari aterosclerotiche. Cressman et al (40) hanno dimostrato che le concentrazioni di Lp(a) rappresentano un fattore predittivo indipendente di malattia cardiovascolare in pazienti uremici, ma più recentemente è stato dimostrato che non è la concentrazione, ma il fenotipo il vero fattore predittivo di eventi cardiovascolari (41). Diversi report descrivono una riduzione di livelli di Lp(a) dopo trapianto, sebbene la Lp(a) non sia suscettibile di interventi terapeutici (41). Le anomalie nel metabolismo dei lipidi sono frequenti nei pazienti uremici (42) e sembrano persino accentuarsi dopo il trapianto. Comunque, i livelli lipemici pre-trapianto

sembrano avere una stretta correlazione con l'iperlipemia post-trapianto. Nei due anni successivi al trapianto è stato dimostrato un aumento del colesterolo totale, dovuto ad incremento di colesterolo LDL ed HDL e riduzione del colesterolo VLDL con invariati livelli di trigliceridi totali e VLDL e riduzione degli LDL (43).

Wanner et al, hanno recentemente discusso l'uso delle statine per la prevenzione della malattia cardiovascolare (MCV) e della perdita dell'organo trapiantato (44), suggerendone l'uso routinario. Un aspetto molto interessante riveste infine il ruolo dell'aterosclerosi intesa come stato microinfiammatorio (45). È stato dimostrato che nei portatori di trapianto renale alcuni marcatori di flogosi quali le proteine della fase acuta (PCR, Lp(a), fibrinogeno), glicoproteine endoteliali, inibitori della fibrinolisi ed alcune citochine, in particolare IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  ed IL-6 sono predittivi di morte cardiovascolare (46).

La dislipidemia riveste quindi un importante ruolo come fattore di rischio per lo sviluppo di cardiopatia ischemica e per il suo effetto sulla disfunzione cronica del trapianto, che a sua volta aumenta il rischio di MCV (47).

Bisogna infine sottolineare che, così come la dislipidemia si manifesta precocemente nella maggior parte dei pazienti trapiantati, altrettanto precocemente andrebbe iniziato il trattamento ipolipemizzante. I diversi approcci prevedono l'esercizio fisico, una terapia dietetica, ridotte dosi di immunosoppressori e farmaci ipolipemizzanti. I pazienti con ipertrigliceridemia, ad esempio, andrebbero sottoposti a diete ipocaloriche con restrizione dell'apporto di zuccheri semplici e di alcool, limitando l'introito di grassi a meno del 30% dell'apporto calorico giornaliero. Inoltre, in accordo con il National Cholesterol Education Program, i farmaci ipolipemizzanti andrebbero somministrati per livelli plasmatici di colesterolo-LDL superiori a 190 mg/dL ed anche più bassi (160 mg/dL) se associati ad altri fattori di rischio. Le principali classi di farmaci ipocolesterolemizzanti sono: inibitori della HMG-CoA reduttasi (statine), chelanti degli acidi biliari, acido nicotinico. I derivati dell'acido fibrico (fibrati) sono invece indicati in soggetti con ipertrigliceridemia severa.

### Diabete

L'iperiperglicemia e lo sviluppo di diabete *de novo* sono importanti fattori di rischio per la sopravvivenza nei pazienti trapiantati (15). Circa il 15-20% di pazienti trapiantati svilupperà diabete nel post-trapianto. Tale fenomeno è parzialmente dovuto all'influenza della terapia immunosoppressiva, soprattutto steroidi ed inibitori della calcineurina (Fig. 2).

La malattia cardiovascolare rappresenta la maggior causa di morte in pazienti diabetici con un rischio più elevato nelle femmine rispetto ai maschi (48), nella popolazione generale. Allo stesso modo, anche nella popolazione di pazienti trapiantati il rischio di mortalità cardiovascola-

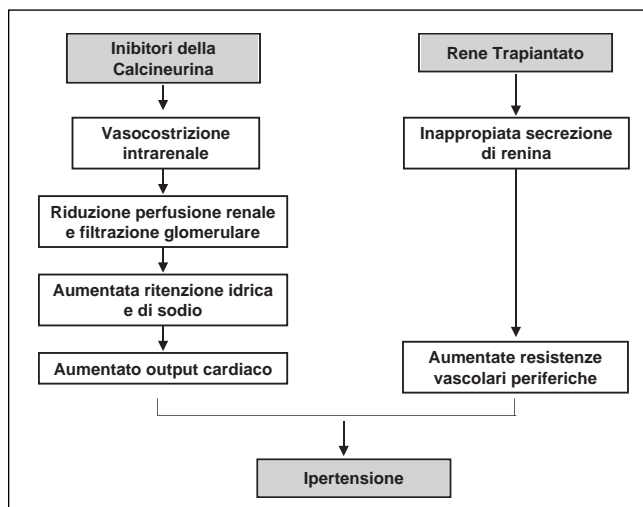


Fig. 3 - Impatto dei farmaci immunosoppressivi nel determinismo dei principali fattori di rischio per lo sviluppo di malattia cardiovascolare nel paziente portatore di trapianto renale.

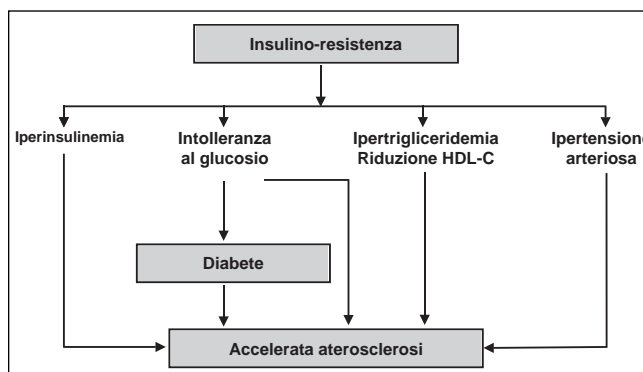


Fig. 4 - Ruolo dell'Insulino-resistenza nella patogenesi dell'aterosclerosi.

re è più alto fra i diabetici che fra i non diabetici (49).

L'insulino-resistenza e la conseguente iperinsulinemia compensatoria del diabete, aumentano il rischio di MCV. L'iperinsulinemia causa inoltre ipertrofia delle pareti vasali (50) e favorisce lo sviluppo di altri fattori di rischio aterogeno, come l'ipertrigliceridemia, l'aumento dei livelli plasmatici di LDL, la riduzione dei livelli plasmatici di HDL e l'ipertensione arteriosa (51) (Fig. 4).

Tra i fattori di rischio per lo sviluppo di diabete sono da annoverare, oltre alla storia familiare, l'età, la razza ed il peso (Body Mass Index: BMI), le terapie immunosoppressive (inibitori della calcineurina e steroidi) e forse una predisposizione genetica (17).

I due principali meccanismi attraverso i quali gli steroidi inducono diabete sembrano essere l'insulino-resistenza e l'incremento del peso corporeo (52). L'effetto diabetogeno degli steroidi è noto da molto tempo; è stato dimostrato

che, ad una riduzione del dosaggio di steroidi corrisponde una diminuzione della glicemia; in particolare si è stimato che per ogni riduzione di 1 mg di steroidi si ha una riduzione della glicemia a 2 ore dal carico orale di circa 2 mg/dL (52).

Tra gli inibitori della calcineurina, il Tacrolimus è quello che sembra esporre i pazienti ad un rischio maggiore di diabete mellito. Lo studio US FK506, condotto su pazienti trapiantati renali (53) ha mostrato, nei pazienti di razza caucasica, un'incidenza di diabete mellito ad 1 anno dal trapianto, del 12.2% se trattati con FK, vs il 1.1% se trattati con ciclosporina. La CsA esercita effetto diabetogeno attraverso diversi meccanismi: inibisce direttamente la produzione di insulina da parte delle cellule  $\beta$  del pancreas (54); riduce il catabolismo degli steroidi attraverso un meccanismo competitivo per il citocromo P450. Il Tacrolimus ha lo stesso effetto diabetogeno della CsA, ma sembra anche esercitare un'azione tossica diretta sulle cellule insulari (55).

Ciclosporina e Tacrolimus, anche se molecole non strutturalmente correlate, appartengono alla famiglia dei farmaci leganti le immunofiline, ed entrambi agiscono inibendo la calcineurina. Una meta-analisi di studi randomizzati, ha evidenziato che dopo trapianto di rene, il tacrolimus è associato ad una significativa riduzione del rigetto acuto, ma determina un aumento significativo della prevalenza del diabete mellito ad un anno dal trapianto se comparato a protocolli che impiegano la ciclosporina (56). In sostanza quindi il tacrolimus, porta ad una maggiore incidenza di diabete che, ad un anno dal trapianto, è pari a 5 volte quella dei pazienti trattati con CsA. La riduzione dei livelli plasmatici di tacrolimus comporta un miglioramento del metabolismo glucidico. Il meccanismo mediante il quale si crea l'effetto diabetogeno è riconducibile ad un diretto effetto dei due farmaci a livello della cellula beta-pancreatica. Il processo di secrezione insulinica, da parte delle cellule beta è  $Ca^{2+}$ -dipendente. Normalmente il glucosio entra nella cellula beta tramite una specifica proteina di trasporto (GLUT-2). La trasformazione in glucosio-6-fosfato, attiva la glicolisi, la quale genera ATP. L'aumento intracellulare dell'ATP comporta l'inibizione e la chiusura dei canali  $K^+$ -sensibili, la depolarizzazione della membrana plasmatica e l'ingresso del  $Ca^{2+}$  extracellulare unitamente alla mobilizzazione del  $Ca^{2+}$  dai depositi intracellulari. Questi processi determinano l'esocitosi dei granuli contenenti insulina, con liberazione dell'insulina stessa nel torrente circolatorio. Pertanto, qualsiasi interferenza sul metabolismo del  $Ca^{2+}$  intracellulare da parte di agenti immunosoppressivi, ha implicazioni sulla secrezione di insulina. Gillison (54) ha evidenziato che l'aggiunta di CsA a colture di cellule pancreatiche riduce la secrezione di insulina e che l'inibizione è specifica per il rilascio insulinico, non essendo interessata la secrezione di glucagone e di arginina. Inoltre, studi istochimici ed

ultrastrutturali hanno evidenziato che, dopo somministrazione di un inibitore della calcineurina si riscontrano, a livello delle cellule beta pancreatiche, alterazioni caratterizzate da dilatazione delle cisterne del reticolo, aumento dell'apparato del Golgi ed una significativa riduzione del numero dei granuli secretori (57). È pensabile, che l'interferenza da parte della CsA avvenga a livello dei processi di attivazione del sistema calmodulino-dipendente, condizionando così una diminuzione del trasporto delle microvescicole, contenenti il materiale prosecretorio, dal sistema reticolo-endoteliale all'apparato di Golgi. Gli studi immuno-istochimici su pancreas di ratto, hanno inoltre evidenziato un elevato contenuto di FKBP-12 nelle cellule beta pancreatiche rispetto alle cellule alfa. Questa condizione comporta un più alto accumulo intra-cellulare di tacrolimus e quindi un effetto più tossico a livello delle strutture secernenti l'insulina. Al contrario, il basso contenuto di FKBP nelle cellule alfa, comporta un maggiore contenuto di calcineurina ed una maggiore resistenza agli effetti tossici (55). Infine, una aumentata produzione di anticorpi anti-insulina è stata riscontrata nei pazienti in terapia con tacrolimus rispetto a quelli trattati con CsA (16% vs 0%,  $p < 0.05$ ) (58).

Tra le maggiori conseguenze del diabete sembrerebbe esserci un aumentato rischio di rigetto. I pazienti, inoltre, sono certamente più esposti ad infezioni, complicanze cardiovascolari e complicanze degenerative del diabete. Tutto ciò comporta una maggiore probabilità di andare incontro ad insufficienza d'organo, morbilità e mortalità. I dati riportati da Vesco (59) mettono in evidenza che il 64% dei pazienti diabetici ha almeno un episodio di rigetto acuto, evento che invece si osserva solo nel 27% di quelli non diabetici. Inoltre, gli stessi AA (59) riportano che il paziente diabetico ha un rischio di infezioni del 54% rispetto al 17% del non diabetico; è importante ricordare che il diabetico con glicosuria è soggetto più facilmente a infezioni delle vie urinarie, che già di per sé costituiscono un rischio di disfunzione del trapianto renale. Infine Revanur (60) riporta che la probabilità di sopravvivenza d'organo tra i pazienti diabetici e non diabetici è simile a 5 anni (88% vs 74%) ma si riduce del 20% a 10 anni nei pazienti diabetici (45% vs 65%).

## Test di verifica

### 1) Quali sono i principali meccanismi patogenetici dell'ipertensione post-trapianto legati all'uso degli Inibitori della Calcineurina?

- Vasocostrizione intrarenale
- Ridotta filtrazione glomerulare
- Aumentata ritenzione idrosalina
- Tutte le precedenti

**2) Fra i diversi farmaci immunosoppressivi, quale ha il maggiore impatto sullo sviluppo della dislipidemia post-trapianto?**

- a. Tacrolimus
- b. Ciclosporina
- c. Micofenolato mofetile
- d. Corticosteroidi
- e. Rapamicina

**3) Attraverso quali meccanismi gli inibitori della calcineurina esercitano l'azione diabetogena?**

- a. Azione tossica diretta sulle cellule beta-pancreatiche
- b. Riduzione del catabolismo degli steroidi attraverso un meccanismo competitivo per il citocromo P450
- c. Inibizione della produzione di insulina
- d. Tutte le precedenti.

La risposta corretta alle domande sarà disponibile sul sito internet [www.sin-italia.org/gin](http://www.sin-italia.org/gin) e sul prossimo numero del Giornale cartaceo

## Parte III

### Fattori non tradizionali

#### *Iperomocisteinemia*

L'omocisteina è un aminoacido solforato che deriva dalla demetilazione della metionina. L'omocisteina è tossica per l'endotelio, è protrombotica, aumenta la produzione di collagene e riduce la disponibilità di ossido nitrico (61). Molti studi hanno dimostrato che l'iperomocisteinemia è un fattore di rischio indipendente per malattie coronariche, del circolo cerebrale, dei vasi periferici. Pazienti con insufficienza renale cronica, compresi i dializzati, presentano livelli plasmatici di omocisteina da due a quattro volte superiori alla norma (62). L'iperomocisteinemia è comune anche nei trapiantati renali (63) e può contribuire ad incrementare il rischio per MCV.

Il meccanismo di sviluppo dell'iperomocisteinemia nei nefro-trapiantati non è completamente chiaro. Età e sesso non ne influenzano i livelli plasmatici (62). Deficit di vitamina B12 e di folati sembrano invece essere associati all'iperomocisteinemia, sebbene i livelli ematici di queste sostanze sono normali nei pazienti trapiantati (64). I deficit di piridossal fosfato, associati con iperomocisteinemia da carico di post-metionina, si sono invece riscontrati nei pazienti trapiantati (65). Il deterioramento della funzione renale è una importante causa di iperomocisteinemia. I livelli sierici di omocisteina sono positivamente correlati con quelli di creatinina e le riduzioni del filtrato glomerulare sono fortemente ed indipendentemente associate con aumenti lineari dei livelli di omocisteina a digiuno; sebbene lo status vitaminico del paziente ha una influenza marginale sui livelli di omocisteina (66).

In relazione alla terapia immunosoppressiva, sembra che la dose cumulativa di steroidi sia correlata con i livelli plasmatici di omocisteina totale (62). Il ruolo della CsA, invece, è più incerto. Arnadottir et al (67) hanno dimostrato che pazienti trattati con ciclosporina presentano livelli plasmatici significativamente più alti rispetto ai soggetti trattati con azatioprina e steroidi. Al contrario, Ducloux et al (68) con un'analisi multivariata, dimostravano che la CsA non risulta essere una variabile indipendente sui livelli plasmatici di omocisteina totale, in pazienti trapiantati. Recentemente è stata, inoltre, osservata una forte influenza del polimorfismo della metilen-tetraidrolato reductasi sulla concentrazione ematica di omocisteina nei pazienti trapiantati (69). Le lesioni vascolari riscontrate in pazienti iperomocisteinemici sono caratterizzate da spessore fibromuscolare dei piccoli vasi (70) e ricordano gli aspetti della nefropatia cronica del trapianto (71), suggerendo che elevati livelli plasmatici di omocisteina possono influenzare la sopravvivenza del graft a lungo termine promuovendo sclerosi vascolare nel rene trapiantato.

Pertanto, poichè i livelli plasmatici di folati e di vitamina B12 sono inversamente correlati con i livelli di omocisteina, mentre i livelli di vitamina B6 sono inversamente associati con un incremento del carico di derivati della metionina nel plasma rispetto ai livelli di omocisteina totali, una supplementazione con queste vitamine potrebbe teoricamente migliorare il metabolismo della omocisteina stessa. Recentemente, uno studio controllato verso placebo ha dimostrato in 29 pazienti portatori di trapianto renale con funzione stabile del graft, che in soggetti con lieve iperomocisteinemia, una combinazione di acido folico (5 mg/die), vitamina B6 (50 mg/die) e vitamina B12 (0,4 mg/die), somministrati per 6 settimane, riducevano i livelli plasmatici di omocisteina almeno del 25% rispetto ai livelli di partenza, e che il 75% di tutti i pazienti raggiungeva valori normali di omocisteinemia (72).

È chiaro quindi, che ulteriori studi sono necessari per valutare la possibilità di introdurre la somministrazione di folati, B6 e B12 nel trattamento routinario dei pazienti trapiantati.

#### *Marcatore di flogosi*

Numerosi report hanno dimostrato una correlazione fra l'incidenza di aterosclerosi e la presenza di patogeni specifici, inclusi *Chlamydia pneumoniae*, *Helicobacter pylori*, Cytomegalovirus (CMV) ed Herpes virus (5). I potenziali meccanismi derivano dalla risposta infiammatoria alle infezioni. Le infezioni ed il rilascio di endotossine da parte di agenti batterici stimolano i monociti, aumentano la secrezione di IL-1 e di TNF, aumentano l'adesività piastrinica, riducono i livelli di antitrombina III e downregolano la fibrinolisi (73). L'endotossina può anche aumentare i livelli di trombossano A2, inibire l'attivazione del plasmidogeno tissutale, ridurre l'attività lipoprotein-lipolipica e

danneggiare le cellule endoteliali. Le infezioni possono inoltre alterare il metabolismo glicidico e lipidico. Tali conseguenze metaboliche possono contribuire ad aumentare il RCV.

Il CMV può produrre effetti aterogeni attraverso diversi meccanismi. Il CMV induce un aumento dell'infiltrato perivascolare monocito-macrofagico che gioca un ruolo importante nello sviluppo delle lesioni aterosclerotiche (74). Può inoltre causare danno endoteliale che partecipa allo sviluppo delle lesioni intimali nell'aterosclerosi umana. Le citochine rilasciate durante una risposta alle cellule infettate dal CMV hanno la capacità di incrementare l'espressione di ICAM-1 e VCAM-1 sulle cellule endoteliali (75). Infine, queste molecole mediano l'interazione dei leucociti mononucleati circolanti con l'endotelio vascolare, evento precoce nell'aterosclerosi (5). È interessante sottolineare che, nel paziente trapiantato, VCAM-1 ed ICAM-1 sono upregolate ed iperesprese a livello dei capillari peritubulari, dei tubuli prossimali e dell'endotelio, in maniera particolare durante gli episodi di attivazione del sistema immunitario, sia acuti che cronici (75).

Anche alcuni fattori della coagulazione sembrano coinvolti nel RCV; elevati livelli plasmatici di fibrinogeno, fattore VII e fattore di von Willebrand sembrano infatti essere associati con un aumentato rischio di accidenti cardiovascolari nella popolazione generale (5). Tali fattori risultano elevati nel paziente portatore di trapianto renale, riscontrandosi livelli più alti nei pazienti che vanno incontro ad eventi cardio-vascolari, rispetto agli altri. Una alterata fibrinolisi, con conseguente rischio di trombosi, può anche manifestarsi in alcuni pazienti trapiantati come conseguenza degli elevati livelli di inibitore dell'attivazione del plasminogeno (PAI-1), che risulta aumentato nei pazienti trattati con CsA, nei diabetici e nei dislipidemici (76).

### *Stress ossidativo*

Lo stress ossidativo può essere definito come uno sbilanciamento fra la formazione di specie reattive dell'ossigeno (reactive oxygen species: ROS) e la capacità antiossidante totale dell'organismo (total anti-oxidant capacity: TAOC). Quando la barriera antiossidante è incapace di allontanare la quota di radicali liberi generati, si verifica un'aumentata perossidazione dei lipidi che può causare invecchiamento e molte altre patologie, comprese le complicanze aterosclerotiche cardiovascolari. La misura della funzione del sistema di attività ossidante ed antiossidante può pertanto indicare la suscettibilità individuale alle malattie indotte dagli ossidanti ed il grado di danno ossidativo che si presenta in diverse fasi.

Poche informazioni sono disponibili circa il ruolo dello stress ossidativo come causa di aterosclerosi prematura in pazienti portatori di trapianto renale. Diversi sono i fattori

che possono influenzare il pattern di stress ossidativo in questi pazienti: i globuli rossi rappresentano un sistema antiossidante ed è pertanto possibile ipotizzare che uno stato anemico prolungato può portare a deplezione del meccanismo antiossidante glutatione-mediato, con conseguente prevalenza di fattori ossidativi aterogeni. L'anemia è considerata un fattore di rischio indipendente per lo sviluppo di MCV nella popolazione generale (77), nei pazienti dializzati (78) e nei pazienti trapiantati (79). L'ipertrofia ventricolare sinistra e la disfunzione cardiaca sono considerate le più importanti complicanze cardiache dell'anemia (78, 80). È ipotizzabile che nei pazienti trapiantati l'anemia possa determinare un'alterazione dell'equilibrio fra stress ossidativo e barriera antiossidante e determinare, in tal modo, disfunzione miocardica (81).

### *Obesità*

Esiste una stretta relazione fra l'eccessivo accumulo di adipe e morbidità e mortalità cardiovascolare. L'obesità è spesso associata con dislipidemia, elevate concentrazioni di PAI-1, insulino-resistenza, ipertrofia ventricolare sinistra, aumento dello spessore delle pareti e del diametro del ventricolo sinistro (82). Nei pazienti trapiantati obesi (con body mass index superiore a 30 kg/m<sup>2</sup>) gli eventi cardiovascolari rappresentano la principale causa di morte.

L'alta incidenza di diabete post-trapianto contribuisce all'elevato RCV in questi pazienti. A causa dell'elevata mortalità post-trapianto, un'attenta valutazione dello status cardiovascolare ed appropriate misure dietetiche devono essere adottate in soggetti obesi candidati al trapianto renale.

### *Fumo*

Una larga messe di studi evidenzia che nella popolazione generale i soggetti fumatori presentano un aumentato rischio di MCV rispetto ai non-fumatori. Nel paziente trapiantato un'anamnesi positiva per abitudine al fumo si associa con un'alta prevalenza di morbidità cardiovascolare. Nel paziente trapiantato, l'impatto negativo del fumo è quantitativamente simile a quello del diabete (83).

### **Nostra esperienza**

Dal 1 Aprile 1992 al 31 Dicembre 2003 sono stati eseguiti presso il Centro Trapianti del Policlinico di Bari 563 trapianti (465 da donatore cadavere e 98 da donatore vivente). La percentuale delle complicanze cardio-cerebro-vascolari da noi osservata è stata del 4.4% (n° 25 pz).

È stato interessante osservare, in accordo con i dati della letteratura, che l'incidenza di tali complicanze ha



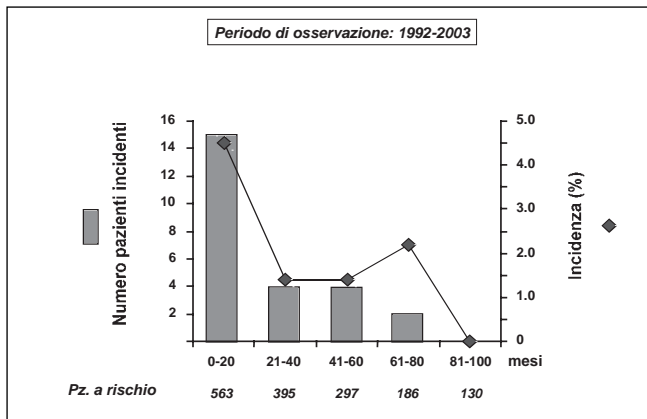


Fig. 5 - Numero di pazienti incidenti e percentuale di incidenza di accidenti cardio-cerebro-vascolari osservati nella popolazione di pazienti trapiantati renali c/o il Centro Trapianti del Policlinico di Bari.

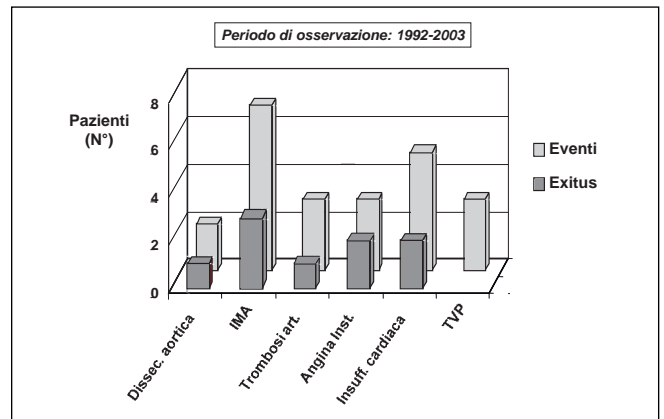


Fig. 6 - Numero delle principali complicanze cardio-cerebro-vascolari e relativi decessi osservati nella popolazione di pazienti trapiantati renali c/o il Centro Trapianti del Policlinico di Bari.

raggiunto i livelli più elevati nel periodo immediatamente post-trapianto (follow-up 0-20 mesi) per ridursi drasticamente dopo il quinto anno dal trapianto e non osservarsi affatto dopo il settimo anno (Fig. 5). Nella Figura 6 sono riportate in dettaglio le principali complicanze cardio-vascolari osservate tra i nostri pazienti. A conferma della pericolosità di tali complicanze e della relativa attenzione che la gestione delle stesse necessita, abbiamo osservato che 9 dei 25 pazienti (36%) che sono andati incontro a complicanze cardio-vascolari sono poi deceduti a seguito di tali complicanze (Fig. 6).

## Test di verifica

**1) L'iperomocisteinemia è correlata con un aumentato rischio di sviluppo di malattia cardio-vascolare. Attraverso quali meccanismi svolge la propria azione aterogena? Quale/i il/i meccanismo/i coinvolto/i nel processo aterogeno? (Consentita risposta multipla)**

- Aumentata produzione di collagene
- Ridotto potere antiossidante
- Azione diretta sull'endotelio
- Azione pro-trombotica

**2) Fra le principali infezioni del paziente trapiantato, quelle da citomegalovirus ed Herpes-virus sembrano strettamente correlate con una aumentata incidenza di aterosclerosi. Attraverso quali meccanismi questi patogeni esercitano un'azione aterogena? (Consentita risposta multipla)**

- Aumento dell'infiltrato perivascolare e danno endoteliale diretto
- Mielodepressione
- Rilascio di citochine e molecole di adesione
- Tutte le precedenti

**3) Per la genesi multifattoriale della malattia cardiovascolare post-trapianto sarebbe consigliabile. (Consentita risposta multipla)**

- Attenta valutazione del paziente nel pre-trapianto
- Uso routinario di ipolipemizzanti
- Controllo aggressivo dell'ipertensione arteriosa post-trapianto
- Personalizzazione del regime immunosoppressivo
- Tutte le precedenti

La risposta corretta alle domande sarà disponibile sul sito internet [www.sin-italia.org/gin](http://www.sin-italia.org/gin) e sul prossimo numero del Giornale cartaceo

## Conclusioni

La presenza di cardiopatia ischemica pre-trapianto è un potente fattore predittivo indipendente di morte cardiovascolare post-trapianto (8, 84). Di conseguenza, la valutazione cardiologica dei pazienti candidati al trapianto, secondo le Linee Guida dell'American Society of Transplant Physicians, è da considerarsi indispensabile nel tentativo di ridurre il rischio di MCV post-trapianto (84). A tutt'oggi non sono disponibili dati basati sull'evidence-based medicine ricavati da studi controllati sul management dei pazienti trapiantati per le modalità di profilassi e trattamento della malattia cardiaca. Possiamo quindi soltanto elencare una serie di raccomandazioni basate sul comune senso clinico.

I fattori di rischio per MCV possono essere raggruppati in due categorie principali: fattori di rischio *non modificabili* quali l'età, il sesso maschile e la familiarità per patologie cardiovascolari, e fattori di rischio *potenzialmente modificabili* quali le abitudini di vita (fumo, igiene alimentare, attività fisica), l'ipertensione,

la dislipidemia, il diabete post-trapianto, il regime immunosoppressivo. È evidente che le raccomandazioni riguardano prevalentemente se non esclusivamente i fattori di rischio potenzialmente modificabili.

È ormai dimostrato che il RCV si riduce significativamente nei pazienti che smettono di fumare, riducono l'eccesso di alcool, riducono il peso corporeo e si dedicano alle attività fisiche.

Nel paziente trapiantato, data la miriade di meccanismi patogenetici dell'ipertensione post-trapianto, non è possibile individuare con certezza quale farmaco o classe di farmaci sia più indicata per il singolo paziente. È raccomandabile comunque adottare un atteggiamento piuttosto aggressivo nel controllo della pressione arteriosa nel tentativo di mantenere dei valori pressori entro i range di normalità stabiliti pari a 130/85 mmHg. Nella abituale pratica clinica i farmaci maggiormente utilizzati sono: calcio-antagonisti, ACE-inibitori, antagonisti recettoriali dell'angiotensina II, ed, in seconda battuta  $\alpha$  e  $\beta$ -bloccanti.

Le anomalie del metabolismo lipidico sono frequenti nei pazienti trapiantati. Tali fattori di rischio aterosclerotico possono non soltanto contribuire all'aumento di morbilità e mortalità cardiovascolare, ma anche contribuire alla progressione del danno cronico dell'organo trapiantato. Appare quindi essenziale identificare i pazienti a rischio precocemente e, laddove possibile, già in epoca pre-trapianto. L'uso di farmaci ipolipemizzanti quali statine come prima scelta e fibrati come seconda è ormai raccomandato sin dall'immediato post-trapianto.

I principali farmaci immunosoppressori hanno un effetto sfavorevole sui fattori di rischio per MCV; essi, infatti, sono potenzialmente in grado di determinare o slatentizzare le alterazioni del metabolismo lipidico e glicidico e l'ipertensione post-trapianto. È altrettanto chiaro che non possiamo ancora evitare l'uso di questi

farmaci, sebbene possiamo agire sulla loro combinazione e sul dosaggio nel tentativo di selezionare ed individualizzare il protocollo immunosoppressivo analizzando il profilo dei diversi fattori di rischio di ciascun paziente.

## Riassunto

La malattia cardiovascolare (MCV) post-trapianto rappresenta spesso l'espressione di un processo patologico iniziato molti anni prima, già col manifestarsi della nefropatia. La sua prevenzione dovrebbe quindi iniziare nella fase pre-dialitica dell'insufficienza renale cronica con trattamenti aggressivi sia dell'ipertensione che della dislipidemia. È noto che il trattamento dialitico stesso accelera il danno vascolare. Dopo il trapianto, inoltre, non tutti i pazienti presentano una funzione renale "normale" e sviluppano ipertensione e/o dislipidemia iatrogena, accumulando un notevole aumento di rischio di aterosclerosi. Ulteriori studi sono ancora necessari per ottimizzare le strategie di prevenzione e di miglioramento della MCV, per stabilire il ruolo delle terapie ipolipemizzante ed antiipertensiva nel post-trapianto ed infine per delineare protocolli immunosoppressivi ad hoc per le diverse tipologie di pazienti.

Indirizzo degli Autori:

Prof. Francesco Paolo Schena

Dipartimento Emergenza Trapianti D'Organo - DETO

Divisione di Nefrologia - Università degli Studi di Bari - Policlinico

Piazza Giulio Cesare, 11

70124 Bari

e-mail: fp.schena@nephro.uniba.it

## Bibliografia

1. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *J Am Soc Nephrol* 1998; 4: S16-23.
2. Aakhus S, Dahl K, Widerne TE. Cardiovascular morbidity and risk factors in renal transplant patients. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 54: 648-54.
3. Lindholm A, Albrechtsen D, Frodin L, et al. Ischemic heart disease. Major cause of death and graft loss after renal transplantation in Scandinavia. *Transplantation* 1995; 60: 451-7.
4. Raine AEG. Cardiovascular complication after renal transplantation. In Morris PJ (ed.). *Kidney Transplantation. Principle and Practice*, 4th edn. London: WB Saunders, pp 339-55.
5. Frishman WH. Biologic markers as predictors of cardiovascular disease. *Am J Med* 1998; 140: S18-27.
6. Report from the National Kidney Foundation Task Force on Cardiovascular Disease. Controlling the epidemic of cardiovascular disease in chronic renal disease: What do we know? What do we need to learn? Where do we go from here? *Am J Kidney Dis* 1998; 5 (suppl. 3) S1-199.
7. Ojo AO, Port FK, Wolfe RA, et al. Comparative mortality risks of chronic dialysis and cadaveric transplantation in black end-stage renal disease patients. *Am J Kidney Dis* 1994; 24: 59-64.
8. Cosio FG, Alamir A, Yim S, et al. Patient survival after renal transplantation: The impact of dialysis pre-transplant. *Kidney Int* 1998; 53: 767-72.
9. Stefanski A, Schmidt KG, Waldherr R, Ritz E. Early increase in blood pressure and diastolic left ventricular malfunction in patients with glomerulonephritis. *Kidney Int* 1996; 50: 1321-6.
10. Fliser D, Pacini G, Engelleiter R, et al. Insulin resistance and

- hyperinsulinemia are already present in patients with incipient renal disease. *Kidney Int* 1998; 53: 1343-7.
11. Kronenberg F, Kuen E, Ritz E, et al. Lp(a) plasma concentrations in mild and moderate renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 105-15.
  12. Sarnak MJ, Levey AS. Cardiovascular disease and chronic renal disease: a new paradigm. *Am J Kidney Dis* 2000; 35: S117-31.
  13. Wilson PWF, D'Agostino RB, Levy D, et al. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998; 97: 1837-47.
  14. Longenecker JC, Coresh J, Powe NR et al. Traditional cardiovascular disease risk factors in dialysis patients compared with the general population: the CHOICE study. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 1918-27.
  15. Opelz G, Wujciak T, Ritz E. Association of chronic kidney graft failure with recipient blood pressure. Collaborative Transplant Study. *Kidney Int* 1998; 53: 217-22.
  16. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: The JNC 7 Report. *JAMA* 2003; 289: 2560-71
  17. Ritz E, Schwenger V, Wiesel M, Zeier M. Atherosclerotic complications after renal transplant. *Transpl Int* 2000; 13: S14-9.
  18. Ponticelli C, Montagnino G, Aroldi A. Hypertension after transplantation. *Am J Kidney Dis* 1993; 21: S73-8.
  19. Frei U, Schindler R, Wieters D, et al. Pre-transplant hypertension: a major risk factor for chronic progressive renal allograft dysfunction? *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10: 1206.
  20. Bock HA. Chronic rejection and hypertension: a chicken-and-egg problem. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10: 1126-31.
  21. Massy ZA, Guijarro C, Wiederkehr MR, Ma JZ, Kasiske BL. Chronic renal allograft rejection: Immunologic and non-immunologic risk factors. *Kidney Int* 1996; 49: 518-23.
  22. Cowley AW jr, Roman RJ. The role of kidney in hypertension. *JAMA* 1996; 275: 1581-7.
  23. Guidi E, Bianchi G, Rivolta, E et al. Hypertension in man with a kidney transplant: role of familial versus other factors. *Nephron* 1985; 41: 14-7.
  24. Guidi E, Cozzi MG, Minetti E, Bianchi G. Donor and recipient family histories of hypertension influence renal impairment and blood pressure during acute rejections. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 2102-6.
  25. Zeier M, Mandelbaum A, Ritz E. Hypertension in the transplanted patient. *Nephron* 1998; 80: 257-61.
  26. Curtis JJ, Luke RG, Jones P, Diethelm AG. Hypertension in cyclosporine-treated renal transplant recipients is sodium-dependent. *Am J Med* 1988; 85: 134-8.
  27. Scherrer U, Vissing SF, Morgan BJ, et al. FK506 versus cyclosporin in the prevention of renal allograft rejection-European Pilot Study: six-week results. *Transpl Int* 1995; 8: 86-9.
  28. Mark AL. Cyclosporin, sympathetic activity and hypertension. *N Engl J Med* 1990; 323: 748-53.
  29. Mayer AD, Dmitrevski J, Squifflet JP, et al. Multicenter randomized trial comparing tacrolimus (FK506) and cyclosporine in the prevention of renal allograft rejection: a report of the European Tacrolimus Multicenter Renal Study Group. *Transplantation* 1997; 64: 436-40.
  30. Advovin PV, Cottet-Maire F, Afanesjeva GV, Loktionova SA, Lhote P, Ruegg UT. Cyclosporine A up-regulates angiotensin II receptors and calcium responses in human vascular smooth muscle cells. *Kidney Int* 1999; 55: 2407-12.
  31. Copley JB, Staffeld J, Lindberg J, et al. Cyclosporine to tacrolimus: effect on hypertension and lipid profiles in renal allografts. *Transplant Proc* 1998; 30: 1254-56.
  32. Ratcliffe PJ, Dudley CR, Higgings RM, et al. Randomised controlled trial of steroid withdrawal in renal transplant recipients receiving triple immunosuppression. *Lancet* 1996; 348: 643-46.
  33. Raine AEG. Cardiovascular complication after renal transplantation. In: Morris PJ (ed) *Kidney transplantation*, 3rd edn. Principle and Practice. W.B. Saunders Company, Philadelphia London Toronto Montreal Sydney Tokyo
  34. Kobashigawa JA, Kasiske BL. Hyperlipidemia in solid organ transplantation. *Transplantation* 1997; 63: 331-8.
  35. Sutherland WHF, Walker RJ, Ball MJ et al. Oxidation of low density lipoproteins from patients with renal failure and renal transplants. *Kidney Int* 1995; 48: 227-36.
  36. Vathsala A, Weinberg RB, Shoenberg L, et al. Lipid abnormalities in Cyclosporine-treated renal transplant recipients. *Transplantation* 1989, 48: 37-43.
  37. Groth CG, Backman L, Morales JM, et al. Sirolimus (rapamycin)-based therapy in human renal transplantation: similar efficacy and different toxicity compared with cyclosporine. Sirolimus European Renal Transplant Study Group. *Transplantation* 1999; 67: 1036-42.
  38. Griendling KK, Alexander RW. Oxidative stress and cardiovascular disease. *Circulation* 1997; 96: 3264-5.
  39. O'Keefe JH Jr, Lavie CJ Jr, Mc Callister BD. Insights into the pathogenesis and prevention of coronary artery disease. *Mayo Clin Proc* 1995; 70: 69-79.
  40. Cressman MD, Heyka RJ, Paganini EP, et al. Lipoprotein (a) is an independent risk factor for cardiovascular disease in haemodialysis patients. *Circulation* 1992; 86: 475-82.
  41. Kronenberg F, Koning P, Lhotta K, et al. Apolipoprotein (a) phenotype-associated decrease in lipoprotein (a) plasma concentrations after renal transplantation. *Arterioscler Thromb* 1994; 14: 1399-04.
  42. Appel G. Lipid abnormalities in renal disease. *Kidney Int* 1991; 39: 169-83.
  43. Dimeny E, Wahlberg J, Lithell H, Fellström B. Hyperlipidemia in renal transplantation- risk factor for long-term graft outcome. *Eur J Clin Invest* 1995; 25: 574-83.
  44. Wanner C, Bartens W, Galle J. Clinical utility of antilipidemic therapies in chronic renal allograft failure. *Kidney Int* 1995; 48: S60-2.
  45. Ross R. Atherosclerosis- an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 115-26.
  46. Zimmermann J, Herrlinger S, Pruy A, et al. Inflammation enhances cardiovascular risk and mortality in haemodialysis patients. *Kidney Int* 1999; 52: 648-58.
  47. Isonemi H, Nurminen M, Tikkanen MJ, et al. Risk factors predicting chronic rejection of renal allografts. *Transplantation* 1994; 57: 68-71.
  48. Barrett-Connor E. Sex differences in coronary heart disease. Why are women so superior? The 1995 Ancel Keys Lecture. *Circulation* 1997; 95: 252-64.
  49. Tyden G, Bolinder J, Solders G et al. Improved survival in patients with insulin-dependent diabetes mellitus and end-stage diabetic nephropathy 10 years after combined pancreas and kidney transplantation. *Transplantation* 1999; 67: 645-8.
  50. Mediratta S, Fozailoff A, Frishman WH. Insulin resistance in systemic hypertension: pharmacotherapeutic implications. *J Clin Pharmacol* 1995; 35: 943-56.
  51. Reaven GM. Pathophysiology of insulin resistance in human disease. *Physiol Rev* 1995; 75: 473-86.
  52. Jindal RM. Posttransplant diabetes mellitus. A review. *Transplantation* 1994; 58: 1289-98.
  53. Neylan JF. Racial differences in renal transplantation after immunosuppression with tacrolimus versus cyclosporine. FK506 Kidney Transplant Study Group. *Transplantation* 1998; 65: 515-23.
  54. Gillison SL, Bartlett ST, Curry DL. Inhibition by cyclosporine of insulin secretion: a b cell specific alteration of islet tissue function. *Transplantation* 1991; 52: 890-95.
  55. Tamura K, Fujimura T, Tsutmi T, et al. Transcriptional inhibition of insulin by FK506 and possible involvement of FK506 binding protein-12 in pancreatic b cell. *Transplantation* 1995; 59: 1606-13.
  56. Knoll GA, Bell RC. Tacrolimus versus cyclosporine for

- immunosuppression in renal transplantation: meta analysis of randomised trials. *BMJ* 1999; 318: 1104-7.
57. Bani-Sacchi T, Bani D, Filipponi F, Michel A, Houssin D. Immunocytochemical and ultrastructural changes of islet cells in rats treated long-term with cyclosporine at immunotherapeutic doses. *Transplantation* 1990; 49: 982-7.
  58. Lohmann T, List C, Lamesch P, et al. Diabetes mellitus and islet cell specific autoimmunity as adverse effects of immunosuppressive therapy by FK506/Tacrolimus. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2000; 108: 347-52.
  59. Vesco L, Busson M, Bedrossian J, et al. Diabetes mellitus after renal transplantation: characteristics, outcome, and risk factors. *Transplantation* 1996; 61: 1475-8.
  60. Revanur VK, Jardine AG, Kingsmore DB, et al. Influence of diabetes mellitus on patient and graft survival in recipients of kidney transplantation. *Clin Transplant* 2001; 15: 89-94.
  61. Ross R. Atherosclerosis. An Inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 115-26.
  62. Massy ZA, Chadefaux-Vekemans B, Chevalier A et al. Hyperhomocysteinemia: a significant risk factor for cardiovascular disease in renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant* 1994; 9: 1103-8.
  63. Dimény E, Hultberg B, Wahlberg J, et al. Serum total homocysteine does not predict outcome in renal transplant recipients. *Transplantation* 1998; 12: 563-8.
  64. Wilcken DEL, Gupta VJ, Betts AK. Homocysteine in the plasma of renal transplant recipients: effects of cofactors for methionine metabolism. *Clin Sci* 1981; 61: 743-9.
  65. Lacour B, Parry C, Drüeke T, et al. Pyridoxal 5-phosphate deficiency in uremic undialyzed, hemodialyzed and non-uremic kidney transplant patients. *Clin Chim Acta* 1983; 127: 205-15.
  66. Bostom AG, Gohl RY, Beaulieu A, et al. Determinants of fasting plasma total homocysteine levels among chronic stable renal transplant recipients. *Transplantation* 1999; 68: 257-61.
  67. Arnadottir M, Hultberg B, Vladov V, et al. Hyperhomocysteinemia in cyclosporine treated renal transplant recipients. *Transplantation* 1996; 61: 509-12.
  68. Ducloux D, Fournier V, Rebibou JN, et al. Hyperhomocysteinemia in renal transplant recipients with and without cyclosporine. *Clin Nephrol* 1998; 49: 232-35.
  69. Fodinger M, Wolf G, Fischer G, et al. Effect of MTHFR 677 C>T on plasma total homocysteine levels in renal graft recipients. *Kidney Int* 1999; 55: 1072-80.
  70. Mc Cully KS. Vascular pathology of homocysteinemia. Implications for the pathogenesis of atherosclerosis. *Am J Pathol* 1969; 56: 111-28.
  71. Solez K. International standardization of criteria for histologic diagnosis of chronic rejection in renal allograft. *Clin Transplant* 1994; 8: 345-50.
  72. Bostom AG, Gohl RY, Tsai MY, et al. Excess prevalence of fasting and post-methionine-loading hyperhomocysteinemia in stable renal transplant recipients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17: 1894-900.
  73. Nieminen MS, Mattila K, Valtonen V. Infection and inflammation as risk factors for myocardial infarction. *Eur Heart J* 1993; 14: S12-6.
  74. Li F, Yin M, Van Dam JC, et al. Cytomegalovirus infection enhances the neointima formation in rat aortic allografts. *Transplantation* 1998; 65: 1298-304.
  75. Fuggle SV, Koo DDH. Cell adhesion molecules in clinical renal transplantation. *Transplantation* 1998; 65: 763-9.
  76. Verpooten GA, Cools FJ, Van der Planken MG, et al. Elevated plasminogen activator inhibitor levels in cyclosporine-treated renal allograft recipients. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: 347-51.
  77. Sarnak MJ, Tighiouart H, Manjunath G, et al. Anemia as a risk factor for cardiovascular disease in The Atherosclerosis Risk Communities (AIRC) study. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 27-54.
  78. Levin A. Anemia and left ventricular hypertrophy in chronic kidney disease populations: A review of the current state of knowledge. *Kidney Int* 2002; 64: S35-41.
  79. Campise MR, Bamonti F, Novembrino C, et al. Oxidative stress in kidney transplant recipients. *Transplantation* 2003; 76: 1474-8.
  80. Kasiske BL. Risk factors for accelerated atherosclerosis in renal transplant recipients. *Am J Med* 1988; 84: 995-9.
  81. Dhalla AK, Hill MF, Singal PK. Role of oxidative stress in transition of hypertrophy to heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 506-11.
  82. Abate N. Obesity as a risk factor for cardiovascular disease. *Am J Med* 1999; 107: S125-35.
  83. Cosio FG, Falkentrain MF, Pesavento PE, et al. Patient survival data after renal transplantation: II. The input of smoking. *Clin Transplant* 1999; 13: 336-41.
  84. Kasiske BL, Ramos EL, Gaston RS. The evaluation of renal transplant candidates. Clinical practice guidelines. *J Am Soc Nephrol* 1995; 6: 1-34.