

ARTICOLI ORIGINALI

Dislipidemia post-trapianto



Giovanni Mosconi, Camilla Gambaretto, Loretta Zambianchi, Maria Francesca Liffrieri, Marco De Fabritius, Stefania Cristino, Claudio Americo, Maria Laura Angelini

Unità Operativa di Nefrologia e Dialisi - Ospedale Morgagni Pierantoni Forlì

Corrispondenza a: Giovanni Mosconi; Tel: +39 0543735300, +39 0543735312; E-mail: giovanni.mosconi@auslromagna.it

Abstract

La popolazione con trapianto di rene presenta marcate alterazioni dell'assetto lipidico con ipercolesterolemia (totale, LDL, VLDL), normali valori di HDL, ipertrigliceridemia. Molteplici fattori concorrono allo sviluppo di dislipidemia favorita anche dalla terapia immunosoppressiva; l'impatto sugli effetti cardiovascolari risulta meno definito rispetto alla popolazione generale. Il lavoro si ripropone una rivalutazione della gestione clinica della dislipidemia alla luce della letteratura e delle più recenti Linee Guida. L'impiego di statine nella popolazione trapiantata adulta (eventualmente associate

ad ezetimibe) risulta sicuro e costituisce un approccio con buon rapporto costo/benefici. Altri farmaci ipolipemizzanti non sono solitamente consigliati per l'elevata incidenza di effetti collaterali (miopatia, alterazioni epatiche). Sempre maggior rilevanza assume il ruolo di adeguati stili di vita che nella popolazione pediatrica costituiscono il solo approccio terapeutico consigliato.

Parole chiave: colesterolo, dislipidemia, statine, terapia, terapia immunosoppressiva, trapianto, trigliceridi

Introduzione

Il metabolismo lipidico è caratterizzato da complessi meccanismi di assorbimento, sintesi, trasporto ed utilizzazione cellulare che coinvolgono sistemi enzimatici, ormoni e specifici carrier. Nella popolazione generale numerosi studi hanno identificato una correlazione tra dislipidemia, in particolare aumento delle LDL-C, e patologia cardiovascolare [1] [2] [3]. Nel corso degli anni la rilevanza prognostica di tale fattore di rischio si è modificata così come sono cambiati i target di riferimento per il trattamento. La ricerca farmacologica ha messo a disposizione del clinico efficaci presidi terapeutici in grado di modificare l'outcome della malattia cardiaca cronica (CHD). Modificazioni dell'assetto lipidico sono presenti nei diversi stadi di nefropatia, nei pazienti in trattamento sostitutivo artificiale [4] [5] [6] e nei pazienti trapiantati. Nella popolazione con trapianto renale la diagnosi di dislipidemia, in linea con le indicazioni del National Cholesterol Education Program (NCEP) Adult Treatment Panel (ATP-III), viene posta in presenza di uno dei seguenti criteri: colesterolo totale >200 mg/dL o >5,18 mmol/L, LDL colesterolo >100 mg/dL o >2,59 mmol/L, trigliceridi >150 mg/dL o 1,7 mmol/L, HDL colesterolo <40 mg/dL o 1,03 mmol/L [7]. L'assetto lipidico è solitamente caratterizzato da aumento dei trigliceridi, del colesterolo (totale, LDL e VLDL), di lipoproteina(a) con normali valori di HDL colesterolo [4] [5]. La presenza di alterazioni lipidiche nel post-trapianto varia nelle diverse casistiche fra il 40 e l'80%, anche in rapporto ai diversi schemi di terapia immunosoppressiva [8] [9]. In questa popolazione di pazienti l'esatto ruolo delle alterazioni lipidiche nell'incidenza della patologia cardiovascolare non è così ben definito come nella popolazione generale; la molteplicità dei fattori di rischio ha spesso contribuito a rendere difficoltosa la correlazione tra trattamento ed outcome cardiovascolare [10] [11]. Un solo studio randomizzato evidenzia un risultato statisticamente significativo tra impiego di

statine e riduzione dell'incidenza di eventi cardiovascolari [11]. Le Linee Guida KDIGO pongono una indicazione forte (1C) ad una valutazione basale del profilo lipidico (colesterolo totale, LDL, HDL, trigliceridi), ma specificano che il controllo nel tempo non è strettamente necessario e va eseguito solo in situazioni cliniche che possano suggerire un adeguamento terapeutico; viene specificato inoltre che non c'è evidenza che il monitoraggio migliori l'outcome cardiovascolare o la aderenza alla terapia [12] [13]. Nello studio PORT [14] la colesterolemia costituisce un elemento prognostico, ma impatta solo marginalmente sull'incidenza di patologia cardiovascolare a breve-medio termine (3-5 anni); un peso di maggior rilievo rivestono gli anni di trattamento sostitutivo artificiale, il numero di episodi di rigetto nel primo anno, il titolo anticorpale, la presenza di disordini linfoproliferativi, la storia di diabete, il valore di eGFR, la ritardata ripresa funzionale, la pregressa storia cardiovascolare oltre che l'età, il genere, l'etnia. La conoscenza dei fattori di rischio potenzialmente modificabili fa parte integrante di una corretta gestione clinica e terapeutica [10] [11] [15] [16]; scopo del lavoro è l'analisi delle attuali indicazioni al trattamento della dislipidemia nei pazienti con trapianto renale.

Stratificazione del rischio cardiovascolare

Nella popolazione generale i livelli desiderabili dei diversi componenti del profilo lipidico sono stati più volte rielaborati; oggi prevale il concetto di stratificare il rischio cardiovascolare, sulla base di dati clinici, laboratoristici e genetici, e definire in base a questo i target ottimali di colesterolemia secondo un criterio di "patient-centred care" [17]. Il livello di insufficienza renale comporta di per sé un aumento del rischio cardiovascolare (eGFR 59-30 alto rischio, eGFR 29-15 molto alto) [18]; analogamente i pazienti adulti con trapianto vengono considerati ad alto rischio cardiovascolare.

scolare [13]. In questa popolazione il rischio di morte coronarica o di infarto miocardico non fatale è stimato intorno al 21,5% in un periodo di 10 anni [12]. Come nella popolazione generale nello sviluppo di dislipidemia giocano un ruolo importante fattori genetici, età, obesità, ipotiroidismo, epatopatia, eccessivo consumo di alcool, alterazioni del metabolismo glucidico; altre concause sono la presenza ed entità della proteinuria, l'impiego di alcune classi di farmaci (diuretici, beta-bloccanti, anticonvulsivanti, antiretrovirali, terapie ormonali), la riduzione funzionale del trapianto, la presenza di alterazioni lipidiche pre-trapianto [12].

Ruolo della terapia immunosoppressiva

I principali farmaci immunosoppressori concorrono allo sviluppo del dismetabolismo lipidico (Tabella 1) attraverso molteplici meccanismi di azione.

Gli **steroidi** determinano un aumento del colesterolo totale attraverso la stimolazione della HMG-CoA reductasi. Determinano un aumento dei trigliceridi e delle VLDL mediante lo stimolo della sintesi epatica; riducono l'HDL colesterolo, downregolano l'attività del recettore delle LDL, stimolano la sintesi degli acidi grassi e riducono l'attività della LPL. Dosi più basse o la non assunzione di steroidi si associano a valori più bassi di colesterolo totale e di trigliceridi, anche se con un aumento del rischio di rigetto e di recidiva di glomerulonefrite [19] [20]. La riduzione del colesterolo totale non comporta peraltro un netto miglioramento del profilo lipidico per la concomitante riduzione di HDL [21]. Non è da dimenticare l'azione degli steroidi nel favorire l'insorgenza di intolleranza glucidica o di diabete.

Gli **inibitori della calcineurina** (CNI) costituiscono un fattore di rischio indipendente per l'insorgenza, o il peggioramento della dislipidemia (aumento di colesterolo totale e LDL, bassi valori di HDL). Questo fenomeno era più evidente nei vecchi lavori dove venivano utilizzati dosaggi di CsA più elevati di quelli attuali [22]. I CNI aumentano la lipolisi, inibiscono l'accumulo di lipidi del 20-35%, aumentano la fosforilazione della Ser552 nel tessuto adiposo da parte della lipasi ormone-sensibile stimolata dall'isoproterenolo, contribuiscono allo sviluppo della insulino-resistenza [23]. La **ciclosporina** ha un effetto dislipidemizzante dose dipendente, non correlata con il contemporaneo impiego di steroidi. Il metabolismo del farmaco attraverso il citocromo P450 riduce l'attività della sterolo 27-idrossilasi rallentando il catabolismo del colesterolo attraverso gli acidi biliari; favorisce la sintesi

per la mancata inibizione del HMG-CoA da parte del 27-idrossicolesterolo. Lega il recettore delle LDL determinando un aumento dei livelli di colesterolo-LDL e riduce la clearance di VLDL; ed ancora, induce ipertrigliceridemia attraverso la inibizione della lipoproteinlipasi. Il **tacrolimus**, pur avendo un maggior effetto diabetogeno [24], ha un minor effetto sull'assetto lipidico rispetto alla ciclosporina; il dato è confermato dal miglioramento del dismetabolismo lipidico dopo shift da ciclosporina a tacrolimus [25]. Nei pazienti trattati con CsA rispetto a quelli trattati con Tac è presente una maggiore concentrazione di ApoB e VLDL; relativamente ai valori di sdLDL, associati nella popolazione generale ad un aumentato rischio di patologia cardiovascolare ci sono dati contrastanti [26].

Gli **inibitori dell'mTOR** (sirolimus, everolimus) hanno un effetto dislipidemizzante dose dipendente, maggiore rispetto ai CNI. Sono stati riportati aumentati valori di colesterolo totale, trigliceridi e colesterolo LDL in corso di terapia con mTOR rispetto alla sola terapia con CNI. L'aumento della frazione sdLDL risultava proporzionale al tempo intercorso dal trapianto [26]. Gli mTOR amplificano l'ipercolesterolemia indotta dalla ciclosporina e l'ipertrigliceridemia indotta dagli steroidi. Il Sirolimus agisce riducendo l'attività della 27-idrossilasi ed inibisce la trascrizione del gene per il recettore delle LDL nelle cellule epatiche, portando ad una riduzione della clearance delle LDL [8]. Una riduzione di attività della lipoproteinlipasi (LPL) ed un'aumentata sintesi di VLDL portano allo sviluppo di ipertrigliceridemia. In corso di terapia con Sirolimus si registra ipertrigliceridemia e riduzione del catabolismo delle lipoproteine contenenti apoB100 [9]. Due studi multicentrici hanno mostrato come la terapia iniziale con Sirolimus vs CsA o lo shift a Sirolimus dopo precedente terapia con CNI, siano associati ad un significativo aumento dei valori di colesterolo totale e trigliceridi. Le differenze vanno diminuendo dopo 6-12 mesi di follow-up, anche se il gruppo con Sirolimus mantiene una maggior necessità di farmaci ipolipemizzanti [27] [28] [28]. Non va dimenticata l'azione cardioprotettiva con miglioramento della stiffness arteriosa, riduzione del rimodellamento ventricolare e della massa ventricolare e un effetto anti-fibrotico [9] [29]; pertanto in considerazione di questi effetti benefici la dislipidemia va attentamente monitorata e trattata ma, se responsiva al trattamento, non deve essere considerata come un impedimento all'utilizzo degli mTOR [9].

Relativamente agli **agenti antiproliferativi** (azatioprina e acido micofenolico) non è riportato un impatto sul metabolismo lipidico.

Tabella 1. Principali effetti dei farmaci immunosoppressivi sull'assetto lipidico

Farmaco	Col totale	Col LDL	Col HDL	Trigliceridi
Ciclosporina	aumento moderato	aumento moderato	riduzione	aumento moderato
Tacrolimus	aumento lieve	aumento lieve	riduzione	aumento lieve
Sirolimus/Everolimus	aumento moderato	aumento moderato	riduzione	aumento severo
MMF/Azatioprina	non influenzato	non influenzato	non influenzato	non influenzato
Prednisone	aumento lieve	aumento lieve	aumento lieve	aumento lieve
Deflazacort	aumento lieve	aumento lieve	aumento moderato	aumento lieve

(adattata da Badiou et al)

Va in ogni caso ricordato che nella scelta di ogni strategia terapeutica va fatta una analisi dei vantaggi e dei rischi; l'obiettivo resta il mantenimento della funzionalità dell'organo trapiantato a lungo termine ben conoscendo la stretta associazione tra funzione renale e rischio di patologia cardiovascolare [9].

Trattamento della ipercolesterolemia

Le Linee Guida ed i lavori più recenti indicano, in una popolazione ad alto rischio cardiovascolare come quella dei trapiantati adulti, l'opportunità e la necessità di trattamento della ipercolesterolemia con statine a cui può essere aggiunta ezetimibe [5] [30]. Il rapporto costo/beneficio è favorevole e l'indicazione viene posta per la dimostrata efficacia nella prevenzione della patologia cardiovascolare nella popolazione generale; il livello di evidenza è di tipo relativamente debole (2A) (Tabella 2) in quanto si basa su un solo studio randomizzato (estensione dello studio ALERT) che ha evidenziato con l'utilizzo di fluvastatina 80 mg, per un follow-up di 6.7 anni, una riduzione statisticamente significativa del rischio di morte cardiaca (-38%) o infarto miocardico non fatale (-32%) [31]. Lo studio ALERT, pur evidenziando un trend positivo nei pazienti in trattamento (riduzione del 17% di eventi acuti cardiovascolari) non aveva raggiunto una significatività statistica [11]. Le KDIGO pongono indicazione all'inizio della terapia senza necessità di adeguare il dosaggio della stessa ai risultati ottenuti. Tale approccio (fire and forget) non ricerca il raggiungimento di un determinato target, ottenuto nella popolazione generale attraverso un progressivo adeguamento del farmaco; non viene pertanto suggerito uno stretto monitoraggio del profilo lipidico. L'indicazione è quella di utilizzare le statine alla dose tollerata sulla base dei dati della letteratura scientifica [12] [32], tenendo in considerazione la funzionalità renale e ponendo particolare attenzione alla eventuale terapia con ciclosporina, che interferisce con il metabolismo delle statine (Tabella 3). Al momento i dati di sicurezza di un trattamento più intensivo non sono ritenuti sufficienti in considerazione degli effetti collaterali, della potenziale tossicità e delle interferenze con le molteplici prescrizioni farmacologiche. Le indicazioni circa la valutazione del profilo lipidico e la gestione del trattamento non sono peraltro del tutto uniformi. Le K/

DOQI [33] consigliano di determinare il profilo lipidico (TC, HDLC, LDL-C, e TG) a digiuno tre mesi dopo il trapianto e almeno una volta all'anno successivamente. Le linee guida ESC/EAS segnalano l'opportunità di iniziare con bassi dosaggi di statine e di aumentarli nel tempo [18]; confermano l'indicazione all'aggiunta di ezetimibe nei pazienti intolleranti alle statine o nei quali non si raggiunge un soddisfacente risultato con la monoterapia. Le Linee Guida NICE 2014 confermano la possibilità di un trattamento con statine nei pazienti con CKD ma non affrontano l'argomento nei pazienti trapiantati [17]; analogamente l'American College of Cardiology/American Heart Association non affronta l'argomento in questa specifica popolazione [34].

Al di là dei diversi approcci metodologici, dall'analisi dei più recenti lavori emerge che il trattamento con statine risulta sicuro e ben tollerato [4] [5] [30]. L'incidenza di alterazione dei test epatici viene riportata nell'1-3% dei pazienti; quadri di severa disfunzione epatica risultano molto rari. La miopatia indotta da statine ha incidenza estremamente variabile in rapporto alle casistiche presentate (dallo 0,1% al 3%); fattori di rischio sono rappresentati dall'età avanzata, da un eGFR <30 ml/min, da dosi massimali di farmaco e dall'impiego di farmaci che inibiscono il citocromo P-450 tra cui gli inibitori delle calcineurine (in particolare ciclosporina) [10]. I risultati positivi ottenuti con le statine e gli effetti collaterali di altre molecole tendono a sconsigliare l'impiego di altri farmaci ipocolesterolemizzanti.

Tabella 3. Impiego di statine in soggetti adulti con eGFR G3a-G5, inclusi trapiantati renali

Farmaco	mg/die
Lovastatina	Non studiata
Fluvastatina	80
Atorvastatina	20
Rosuvastatina	10
Simvastatina/Ezetimibe	20/10
Pravastatina	40
Simvastatina	40
Pitavasatina	2

(adattata da Tonelli et al)

Tabella 2. Gestione della dislipidemia in pazienti con trapianto di rene

Grado di evidenza	Raccomandazioni
1C	Valutazione stato lipidico (adulti e pediatrici)
non valutato	Follow-up (pz adulti)
1C	Follow-up (pz pediatrici)
2A	Trattamento ipercolesterolemia (pz adulti)
	Trattamento ipercolesterolemia (pz pediatrici)
2C	Non suggerito utilizzo di statine o ezetimibe
2D	Trattamento dell'ipertrigliceridemia (pz adulti, pz pediatrici)

(KDIGO, adattata da Wanner et al)

Nell'ultima metanalisi Cochrane (22 studi, 3465 partecipanti) si conclude che nei pazienti trapiantati le statine sono efficaci nella prevenzione della patologia cardiovascolare, anche se viene segnalata la possibilità di fattori confondenti. Dall'analisi dei dati, sui quali incide significativamente un singolo studio di alta qualità, risulta che le statine sono in grado di ridurre gli eventi vascolari maggiori (RR 0,84, CI 0,66-1,06), la mortalità cardiovascolare (RR 0,68, IC 0,45-1,01), l'incidenza di infarto miocardico fatale o non fatale (RR 0,70, IC 0,48-1,01). Gli effetti sulla mortalità complessiva (RR 1,08, IC 0,63-1,83) e sull'ictus fatale o non-fatale (RR 1,18, CI 0,85-1,63) restano invece incerti. La revisione non evidenzia effetti sull'andamento della funzione renale in termini di ESRD, proteinuria, variazioni del eGFR ed incidenza di rigetto acuto [16].

Per quanto riguarda la popolazione pediatrica (<18 anni) con trapianto di rene viene posta indicazione ad un controllo annuale dell'assetto lipidico; non essendo disponibili sufficienti dati su beneficio e sicurezza del trattamento farmacologico viene sconsigliato l'inizio dell'impiego di statine e/o di ezetimibe [13] (Tabella 2).

Trattamento Ipertrigliceridemia

Nella popolazione generale il ruolo dell'ipertrigliceridemia sul rischio cardiovascolare è meno definito rispetto ai livelli di LDL; nonostante questo la European Society of Cardiology considera come desiderabili valori di TG <150 mg/dl. Secondo le linee guida NCEP ATP III [7] e NFK K/DOQI [33], una trigliceridemia >500 mg/dl va trattata per il rischio di pancreatiti. Le linee guida ESC/EAS [18] indicano un elevato rischio di pancreatiti per valori di trigliceridi > 880 mg/dl, con rischio intermedio per trigliceridi compresi tra 440-880 mg/dl. Le indicazioni NICE consigliano di valutare il valore nel contesto complessivo del rischio cardiocircolatorio; i pazienti trapiantati vengono in ogni caso considerati ad elevato rischio [17]. Tutte le Linee Guida concordano nel porre come primo trattamento il cambiamento dello stile di vita, inteso come restrizione dietetica (apporto calorico, percentuale di acidi grassi saturi <7% delle calorie, aumento di fibre), perdita di peso, aumento dell'attività fisica, abolizione del consumo di alcol, correzione dell'iperglicemia. Nella popolazione generale la riduzione di peso associata all'attività fisica di moderata intensità può ridurre i TG del 20-30% [18]; nel paziente con malattia renale cronica l'impatto sull'assetto lipidico non è altrettanto ben consolidato. Nei pazienti trapiantati le KDIGO consigliano adeguati stili di vita come primo approccio terapeutico per valori di TG >500 mg/dl [13], soprattutto in considerazione della sicurezza e del buon rapporto costo/benefici. Le NFK/KDOQI per valori di TG tra 200-499 mg/dl, nonostante adeguati cambiamenti dello stile di vita, consigliano l'utilizzo di statina per raggiungere l'obiettivo di non HDL-C (colesterolo totale - HDL colesterolo) <130 mg/dl. Le più recenti KDIGO [13] supportano l'utilizzo di statine, vista la efficacia nella prevenzione di pancreatiti [35] (Tabella 2); la terapia con ezetimibe può costituire un'opzione terapeutica aggiuntiva [36].

La variazione della terapia immunosoppressiva (ad esempio da inibitori mTOR a Tacrolimus o inibitori

della sintesi di purine) può migliorare il profilo lipidico [33]; va sempre ricordato che l'obiettivo primario è costituito dalla salvaguardia della funzione del graft [8] [36], visto che l'insufficienza renale costituisce di per sé un importante fattore di rischio cardiovascolare [37].

Nella popolazione generale la terapia comprende, oltre alle statine, l'impiego di fibrati, acido nicotinico e n-3 PUFA [13]. Nei pazienti con trapianto non esistono sufficienti dati per consigliare l'uso dei fibrati; questi possono determinare un peggioramento funzionale renale che, anche se funzionale e potenzialmente reversibile [38] [39] può impattare negativamente sul rischio cardiovascolare [37]. I fibrati, in particolare il Gemfibrozil si associano, soprattutto se assunti in concomitanza con statine, ad un' aumentata incidenza di rhabdmiolisi. Gli effetti collaterali, oltre alle deboli evidenze dei benefici legati al loro impiego [40], non ne giustificano l'utilizzo nei pazienti trapiantati di rene; possono essere presi in considerazione in presenza di valori di TG a digiuno >1.000 mg/dl non responsivi ad un adeguato cambiamento della dieta o all'uso di statina [36]. Analogamente nel paziente trapiantato alla luce delle attuali conoscenze l'impiego di niacina non trova indicazione in considerazione dei potenziali effetti collaterali (controllo glicemico, miopatia, alterazioni degli enzimi epatici) [8] [36].

Un'altra opzione terapeutica nella popolazione generale è costituita dagli Omega3, meno gravati di effetti collaterali [41]. La FDA ha approvato l'uso di Omega3 per il trattamento dell'ipertrigliceridemia (>500 mg/dl) [42]; l'EMA ne ha autorizzato l'uso come terapia complementare dopo infarto miocardico. Nei pazienti trapiantati non ci sono sufficienti esperienze per porre indicazioni al trattamento con Omega3.

In età pediatrica emerge come solo approccio terapeutico il cambiamento dello stile di vita (Tabella 2), anche se i dati circa l'efficacia non sono consolidati. Vanno evitate restrizioni caloriche che possono comportare il rischio di una malnutrizione. La mancanza di dati circa la sicurezza e l'efficacia a lungo termine della terapia farmacologica ne sconsiglia l'uso [13].

Prospettive future

La ricerca clinica e farmaceutica è in continua evoluzione. Nella popolazione con recente infarto miocardico è stato evidenziato un miglioramento degli outcomes cardiovascolari con il raggiungimento di LDL <70 mg/dl (lower is better); la casistica non comprende pazienti con insufficienza renale o trapiantati [43] [44]. Molteplici molecole sono in fase di studio con risultati incoraggianti: anticorpi monoclonali che inibiscono il PCSK9, anacetrapib (inibitore della proteina trasportatrice dell'estere del colesterolo), oligonucleotidi antisense che inibiscono la sintesi di Apo B, inibitori della diacilglicerolo aciltransferasi-1 (DGAT-1) [45], inibitori dell'acil coenzima A colesterolo aciltransferasi (ACAT), inibitori della proteina microsomiale di trasporto dei trigliceridi (MTP) [46]. L'inibizione del PCSK9 sembra essere particolarmente efficace nei soggetti ad alto rischio CV e nei soggetti con ipercolesterolemia familiare; sono segnalate riduzioni di LDL-C fino al 70%, con elevati profili di sicurezza a lungo termine (LA-PLACE-2, GAUSS-2, RUTHERFORD-2, OSLER, ODYSSEY

ALTERNATIVE) [47]. Un altro agente in studio è l'ETC-1002, inibisce la sintesi di steroli e acidi grassi, promuove l'ossidazione mitocondriale degli acidi grassi a lunga catena; comporta una riduzione di LDL-C e di ApoB con effetti positivi su valori pressori, markers infiammatori e peso corporeo. Il profilo di sicurezza necessita di studi più approfonditi [48].

Nessuno di questi farmaci è stato testato in pazienti con trapianto renale; per l'impiego in questa popolazione si rendono necessari studi su ampie casistiche [46].

Importanza degli stili di vita – esperienza italiana

Nel paziente con trapianto di rene la dislipidemia si inserisce nel contesto più ampio della sindrome metabolica, evenienza frequente in tutte le tipologie di trapianto di organo solido [49] caratterizzata, indipendentemente dalle varie definizioni, da infiammazione subclinica e resistenza all'insulina. In corso di patologia cronica si instaurano alterazioni metaboliche e funzionali (cross-talk muscolo/tessuto adiposo) che persistono dopo il trapianto e sono favorite dalla sedentarietà. Nonostante tutte le Linee Guida pongano indicazione ad adeguati stili di vita resta una oggettiva difficoltà nell'impostare e seguire programmi di regolare attività fisica nella popolazione con trapianto. Sono presenti remore psicologiche da parte dei pazienti e dei familiari, una non adeguata consapevolezza e determinazione da parte del personale sanitario nel prescrivere "attività fisica" che può costituire una sorta di nuovo farmaco. Il Centro Nazionale Trapianti nel 2008 ha impostato il progetto "Trapianto...e adesso Sport" con l'obiettivo di sviluppare l'attività fisica nei pazienti trapiantati. In questa popolazione è stata dimostrata la sicurezza dell'attività fisica e sportiva; un recente protocollo di studio ha comparato l'efficacia dell'attività fisica supervisionata rispetto a generiche indicazioni circa adeguati stili di vita. In 43 pazienti con trapianto di rene dopo 12 mesi di esercizio fisico supervisionato è stata evidenziata una riduzione del

BMI ed una riduzione della percentuale di grasso corporeo; tali dati aprono interessanti sviluppi in considerazione della stretta interdipendenza tra tessuto muscolare e tessuto adiposo [50] con possibili ripercussioni sullo stato infiammatorio sistemico. Un altro nostro recente studio ha evidenziato livelli di citochine infiammatorie significativamente inferiori in soggetti trapiantati attivi rispetto a trapiantati sedentari [51]. Il progetto "Trapianto... e adesso sport" ha comportato l'attivazione di una rete di specialisti che vede la collaborazione dei Centri Trapianto con medici dello sport e laureati in scienze motorie (formazione di oltre 250 operatori in 10 regioni italiane); questa rete può costituire la base per l'espansione di programmi di ricerca anche in pazienti con patologia cronica terminale in attesa o meno di trapianto di organo solido.

Conclusioni

In campo di trapianto renale resta elevata la incidenza di patologia cardiovascolare; tentare di individuare e ridurre i fattori di rischio potenzialmente modificabili costituisce una sfida di grande impatto clinico. Nella popolazione generale la ottimizzazione dell'assetto lipidico si correla con mortalità e morbilità cardiovascolare; sono disponibili terapie efficaci quali le statine che hanno dimostrato un buon rapporto costo/beneficio anche nella popolazione con trapianto. In questa popolazione vanno sempre adeguatamente valutati i possibili effetti collaterali legati alle plurime prescrizioni terapeutiche; non vanno dimenticati aspetti gestionali quali la personalizzazione della immunosoppressione ed un ottimale trattamento del paziente nella fase pre-trapianto. L'adesione a corretti stili di vita sta progressivamente entrando nella gestione dei pazienti ad alto rischio cardiovascolare; su questi aspetti l'attenzione del personale sanitario impegnato nell'attività di trapianto deve essere ulteriormente sviluppata. Nuove strategie farmacologiche dovranno trovare conferme su più ampie casistiche prima di poter essere utilizzate in campo trapiantologico.

Bibliografia

[1] DAWBER TR, MEADORS GF, MOORE FE Jr et al. Epidemiological approaches to heart disease: the Framingham Study. *American journal of public health and the nation's health* 1951 Mar;41(3):279-81

[2] Griendling KK, Alexander RW Oxidative stress and cardiovascular disease. *Circulation* 1997 Nov 18;96(10):3264-5

[3] O'Keefe JH Jr, Lavie CJ Jr, McCallister BD et al. Insights into the pathogenesis and prevention of coronary artery disease. *Mayo Clinic proceedings* 1995 Jan;70(1):69-79

[4] Pandya V, Rao A, Chaudhary K et al. Lipid abnormalities in kidney disease and management strategies. *World journal of nephrology* 2015 Feb 6;4(1):83-91

[5] Kassimatis TI, Goldsmith DJ Statins in chronic kidney disease and kidney transplantation. *Pharmacological research* 2014 Oct;88:62-73

[6] Attman PO, Samuelsson O, Alaupovic P et al. The effect of decreasing renal function on lipoprotein profiles. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2011 Aug;26(8):2572-5

[7] National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) 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 Dec 17;106(25):3143-421

[8] Badiou S, Cristol JP, Mourad G et al. Dyslipidemia following kidney transplantation: diagnosis and treatment. *Current diabetes reports* 2009 Aug;9(4):305-11

- [9] Holdaas H, Potena L, Saliba F et al. mTOR inhibitors and dyslipidemia in transplant recipients: a cause for concern? *Transplantation reviews (Orlando, Fla.)* 2015 Apr;29(2):93-102
- [10] Riella LV, Gabardi S, Chandraker A et al. Dyslipidemia and its therapeutic challenges in renal transplantation. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 2012 Aug;12(8):1975-82
- [11] Holdaas H, Fellström B, Cole E et al. Long-term cardiac outcomes in renal transplant recipients receiving fluvastatin: the ALERT extension study. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 2005 Dec;5(12):2929-36
- [12] Tonelli M, Wanner C, Kidney Disease: Improving Global Outcomes Lipid Guideline Development Work Group Members et al. Lipid management in chronic kidney disease: synopsis of the Kidney Disease: Improving Global Outcomes 2013 clinical practice guideline. *Annals of internal medicine* 2014 Feb 4;160(3):182
- [13] Wanner C, Tonelli M, Kidney Disease: Improving Global Outcomes Lipid Guideline Development Work Group Members et al. KDIGO Clinical Practice Guideline for Lipid Management in CKD: summary of recommendation statements and clinical approach to the patient. *Kidney international* 2014 Jun;85(6):1303-9
- [14] Israni AK, Snyder JJ, Skeans MA et al. Predicting coronary heart disease after kidney transplantation: Patient Outcomes in Renal Transplantation (PORT) Study. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 2010 Feb;10(2):338-53
- [15] Holdaas H, Fellström B, Holme I et al. Effects of fluvastatin on cardiac events in renal transplant patients: ALERT (Assessment of Lescol in Renal Transplantation) study design and baseline data. *Journal of cardiovascular risk* 2001 Apr;8(2):63-71
- [16] Palmer SC, Navaneethan SD, Craig JC et al. HMG CoA reductase inhibitors (statins) for kidney transplant recipients. *The Cochrane database of systematic reviews* 2014 Jan 28;(1):CD005019
- [17] National Clinical Guideline Centre (UK) 2014 Jul;
- [18] European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation, Reiner Z, Catapano AL et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *European heart journal* 2011 Jul;32(14):1769-818
- [19] Vanrenterghem Y, Lebranchu Y, Hené R et al. Double-blind comparison of two corticosteroid regimens plus mycophenolate mofetil and cyclosporine for prevention of acute renal allograft rejection. *Transplantation* 2000 Nov 15;70(9):1352-9
- [20] Vincenti F, Schena FP, Paraskevas S et al. A randomized, multicenter study of steroid avoidance, early steroid withdrawal or standard steroid therapy in kidney transplant recipients. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 2008 Feb;8(2):307-16
- [21] Hoogeveen RC, Ballantyne CM, Pownall HJ et al. Effect of sirolimus on the metabolism of apoB100-containing lipoproteins in renal transplant patients. *Transplantation* 2001 Oct 15;72(7):1244-50
- [22] Malvezzi P, Rostaing L. The safety of calcineurin inhibitors for kidney-transplant patients. *Expert opinion on drug safety* 2015 Oct;14(10):1531-46
- [23] Pereira MJ, Palming J, Rizell M et al. The immunosuppressive agents rapamycin, cyclosporin A and tacrolimus increase lipolysis, inhibit lipid storage and alter expression of genes involved in lipid metabolism in human adipose tissue. *Molecular and cellular endocrinology* 2013 Jan 30;365(2):260-9
- [24] Prokai A, Fekete A, Pasti K et al. The importance of different immunosuppressive regimens in the development of posttransplant diabetes mellitus. *Pediatric diabetes* 2012 Feb;13(1):81-91
- [25] Artz MA, Boots JM, Ligtenberg G et al. Improved cardiovascular risk profile and renal function in renal transplant patients after randomized conversion from cyclosporine to tacrolimus. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 2003 Jul;14(7):1880-8
- [26] Zimmermann A, Zobeley C, Weber MM et al. Changes in lipid and carbohydrate metabolism under mTOR- and calcineurin-based immunosuppressive regimen in adult patients after liver transplantation. *European journal of internal medicine* 2016 Apr;29:104-9
- [27] Groth CG, Bäckman 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 Apr 15;67(7):1036-42
- [28] Kreis H, Cisterne JM, Land W et al. Sirolimus in association with mycophenolate mofetil induction for the prevention of acute graft rejection in renal allograft recipients. *Transplantation* 2000 Apr 15;69(7):1252-60
- [29] Spagnoletti G, Citterio F, Favi E et al. Cardiovascular risk profile in kidney transplant recipients treated with two immunosuppressive regimens: tacrolimus and mycophenolate mofetil versus everolimus and low-dose cyclosporine. *Transplantation proceedings* 2009 May;41(4):1175-7
- [30] Waters DD. LDL-cholesterol lowering and renal outcomes. *Current opinion in lipidology* 2015 Jun;26(3):195-9
- [31] Holdaas H, Fellström B, Jardine AG et al. Clinical practice guidelines for managing dyslipidemias in kidney transplant patients: lessons to be learnt from the assessment of Lescol in renal transplantation (ALERT) trial. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 2005 Jun;5(6):1574-5
- [32] Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int (Suppl)* 2013;3:1-150
- [33] Kasiske B, Cosio FG, Beto J et al. Clinical practice guidelines for managing dyslipidemias in kidney transplant patients: a report from the Managing Dyslipidemias in Chronic Kidney Disease Work Group of the National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 2004;4 Suppl 7:13-53
- [34] Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology* 2014 Jul 1;63(25 Pt B):2889-934
- [35] Preiss D, Tikkanen MJ, Welsh P et al. Lipid-modifying therapies and risk of pancreatitis: a meta-analysis. *JAMA* 2012 Aug 22;308(8):804-11
- [36] Wissing KM, Pipeleers L. Obesity, metabolic syndrome and diabetes mellitus after renal transplantation: prevention and treatment. *Transplantation reviews (Orlando, Fla.)* 2014 Apr;28(2):37-46
- [37] Go AS, Chertow GM, Fan D et al. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *The New England journal of medicine* 2004 Sep 23;351(13):1296-305
- [38] Forsblom C, Hiukka A, Leinonen ES et al. Effects of long-term fenofibrate treatment on markers of renal function in type 2 diabetes: the FIELD Helsinki substudy. *Diabetes care* 2010 Feb;33(2):215-20
- [39] Mychaleckyj JC, Craven T, Nayak U et al. Reversibility of fenofibrate therapy-induced renal function impairment in ACCORD type 2 diabetic participants. *Diabetes care* 2012 May;35(5):1008-14
- [40] Keech A, Simes RJ, Barter P et al. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet (London, England)* 2005 Nov 26;366(9500):1849-61
- [41] Khawaja OA, Gaziano JM, Djoussé L et al. N-3 fatty acids for prevention of cardiovascular disease. *Current atherosclerosis reports* 2014 Nov;16(11):450

- [42] Kastelein JJ, Maki KC, Susekov A et al. Omega-3 free fatty acids for the treatment of severe hypertriglyceridemia: the EpanoVa fOr Lowering Very high triglyceridEs (EVOLVE) trial. *Journal of clinical lipidology* 2014 Jan-Feb;8(1):94-106
- [43] Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP et al. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *The New England journal of medicine* 2015 Jun 18;372(25):2387-97
- [44] Jarcho JA, Keaney JF Jr Proof That Lower Is Better--LDL Cholesterol and IMPROVE-IT. *The New England journal of medicine* 2015 Jun 18;372(25):2448-50
- [45] Rached FH, Chapman MJ, Kontush A et al. An overview of the new frontiers in the treatment of atherogenic dyslipidemias. *Clinical pharmacology and therapeutics* 2014 Jul;96(1):57-63
- [46] Banach M, Aronow WS, Serban MC et al. Lipids, blood pressure and kidney update 2015. *Lipids in health and disease* 2015 Dec 30;14:167
- [47] Hassan M, Yacoub M GAUSS-2, RUTHERFORD-2, LAPLACE-2, DESCARTES, and TESLA Part B: PCSK9 inhibitors gain momentum. *Global cardiology science & practice* 2014;2014(4):360-6
- [48] Nikolic D, Mikhailidis DP, Davidson MH et al. ETC-1002: a future option for lipid disorders? *Atherosclerosis* 2014 Dec;237(2):705-10
- [49] Pagadala M, Dasarathy S, Egghesad B et al. Posttransplant metabolic syndrome: an epidemic waiting to happen. *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society* 2009 Dec;15(12):1662-70
- [50] Gleeson M, Bishop NC, Stensel DJ et al. The anti-inflammatory effects of exercise: mechanisms and implications for the prevention and treatment of disease. *Nature reviews. Immunology* 2011 Aug 5;11(9):607-15
- [51] Cappuccilli M, Mosconi G, Roi GS et al. Inflammatory and Adipose Response in Solid Organ Transplant Recipients After a Marathon Cycling Race. *Transplantation proceedings* 2016 Mar;48(2):408-14