



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ



ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

«ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΔΙΠΛΩΜΑ ΕΙΔΙΚΕΥΣΗΣ ΣΤΗ ΝΕΦΡΟΛΟΓΙΚΗ ΦΡΟΝΤΙΔΑ»

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ



Θέμα: Καρδιαγγειακός κίνδυνος στη μεταμόσχευση νεφρού

Τσιάτσος-Τσιάτσιος Ιωάννης

Τριμελής εξεταστική επιτροπή:

- Γιαμούζης Γρηγόριος, Επίκουρος καθηγητής καρδιολογίας του τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, Επιβλέπων
- Στεφανίδης Ιωάννης, Καθηγητής Παθολογίας-Νεφρολογίας του τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας
- Ελευθεριάδης Θεόδωρος, Αναπληρωτής καθηγητής Νεφρολογίας του τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

Λάρισα Δεκέμβριος, 2021



UNIVERSITY OF THESSALY
SCHOOL OF HEALTH SCIENCE
FACULTY OF MEDICINE



MASTER PROGRAM IN
«MASTER OF SCIENCE DIPLOMA IN NEPHROLOGICAL CARE»

MASTER THESIS

TITLE : Cardiovascular risk in kidney transplantation

Larisa December, 2021

ΔΗΛΩΣΗ ΑΥΘΕΝΤΙΚΟΤΗΤΑΣ

Βεβαιώνω ότι είμαι συγγραφέας αυτής της πτυχιακής εργασίας και ότι κάθε βοήθεια την οποία είχα για την προετοιμασία της, είναι πλήρως αναγνωρισμένη και αναφέρεται στην πτυχιακή εργασία. Επίσης έχω αναφέρει όλες τις πηγές από τις οποίες έκανα χρήση δεδομένων, ιδεών ή λέξεων, αυτές αναφέρονται ακριβώς ή παραφρασμένες. Επίσης βεβαιώνω ότι η εργασία προετοιμάστηκε από μένα προσωπικά ειδικά για τις απαιτήσεις του προγράμματος σπουδών του Μεταπτυχιακού διπλώματος ειδίκευσης στην Νεφρολογική Φροντίδα του Ιατρικού Τμήματος του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Πρόλογος-Ευχαριστίες.....	6
Περίληψη	7
Συντμήσεις	8
Κεφαλαίο 1: Εισαγωγή	9
1. Ο καρδιαγγειακός κίνδυνος στην ΧΝΝ και στην μεταμόσχευση νεφρού	9
Κεφαλαίο 2: Μεταμόσχευση νεφρού	12
2.1 Ανατομία και φυσιολογία νεφρού	12
2.2 Χρόνια νεφρική νόσος	15
2.3 Αίτια χρόνιας νεφρικής νόσου	16
2.4 Αντιμετώπιση χρόνιας νεφρικής νόσου	17
2.5 Ενδείξεις και αντενδείξεις μεταμόσχευσης νεφρού	18
2.6 Επιλογή δωρητών νεφρικών μοσχευμάτων	18
2.7 Προετοιμασία λήπτη νεφρικού μοσχεύματος	19
2.8 Χειρουργική τεχνική και επιπλοκές αυτής	22
2.9 Πρώιμη και μακροπρόθεσμη παρακολούθηση	23
2.10 Καθυστερημένη λειτουργία-χρόνια νεφροπάθεια μοσχεύματος	23
2.11 Οξεία-υπεροξεία απόρριψη	24
2.12 Ανοσοκατασταλτική αγωγή	25
2.13 Μακροχρόνια προβλήματα της μεταμόσχευσης	28
2.13.1 Λοιμώξεις μετά την μεταμόσχευση	28
2.13.2 Κακοήθειες μετά την μεταμόσχευση	31
2.13.3 Καρδιαγγειακή νόσος μετά την μεταμόσχευση	33
Κεφαλαίο 3: καρδιαγγειακή νόσο στην μεταμόσχευση	35
3.1 Καρδιαγγειακή νόσος στο γενικό πληθυσμό	35
3.2 Αθηροσκλήρωση	36
3.3 Αθηροσκλήρωση και φλεγμονή	38

3.4 Παράγοντες κινδύνου	39
3.5 Ενδοθηλιακή δυσλειτουργία	39
3.6 Παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου Μέτα την μεταμόσχευση	41
3.6.1 Παραδοσιακοί παράγοντες	41
3.6.2 Μη παραδοσιακοί παράγοντες	44
3.7 Δυσλειτουργία μοσχεύματος	47
3.8 Η επίδραση των ανοσοκατασταλτικών παραγόντων στον καρδιαγγειακό κίνδυνο	48
3.9 Επεισόδια οξείας απόρριψης και καρδιαγγειακός κίνδυνος	49
3.10 Καρδιακοί βιοδείκτες και αρτηριακή ακαμψία	50
Κεφάλαιο 4: Διαχείριση παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου στην μεταμόσχευση νεφρού	52
4.1 Αλλαγή τρόπου ζωής	52
4.2 Διαχείριση δυσλιπιδαιμία	52
4.3 Διαχείριση αρτηριακής υπέρτασης	53
4.4 Διαχείριση σακχαρώδη διαβήτη	55
4.5 Ειδικές θεραπείες	56
Κεφάλαιο 5: Μελέτες-συζήτηση-συμπεράσματα	58
5.1 Ανασκόπηση μελετών	58
5.2 Συζήτηση : Πρόληψη καρδιαγγειακής νόσου στους μεταμοσχευμένους και μελλοντικές κατευθύνσεις	59
5.3 Συμπεράσματα	60
Βιβλιογραφία	61

ΠΡΟΛΟΓΟΣ-ΕΥΧΑΡΙΣΤΗΡΙΟ

Με αφορμή την ολοκλήρωση της διπλωματικής μου εργασίας, θα ήθελα να ευχαριστήσω τον επιβλέπων καθηγητή κο. Γιαμούζη Γρηγόριο για την βοήθεια του στην εκπόνηση της εργασίας και τους καθηγητές κο Στεφανίδη Ιωάννη και Ελευθεριάδη Θεόδωρο για την συμμετοχή στην εξεταστική επιτροπή, καθώς και όλους τους ιθύνοντες που συμμετείχαν στο μεταπτυχιακού προγράμματος της Νεφρολογικής Φροντίδας, άλλα και την Νεφρολογική Κλινική- MTN του ΠΠΓΝΛάρισας, για την βοήθεια που παρείχε σε όλοι την διάρκεια των σπουδών.

Η εργασία αφιερώνεται στον πολυαγαπημένο και αδικοχαμένο πατέρα μου Τσιάτσιο Γεώργιο.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Επτά δεκαετίες μετά την πρώτη μεταμόσχευση νεφρού, η πρόοδος της επιστήμης στον τομέα των μεταμοσχεύσεων και η εφαρμογή νέων θεραπειών, δημιούργησαν το σύγχρονο προφίλ της μεταμόσχευσης νεφρού, που χαρακτηρίζεται από διόγκωση νοσηροτήτων και εντυπωσιακή μείωση των περιστατικών οξείας απόρριψης.

Η κυριότερη αιτία νοσηρότητας και θνητότητας των ασθενών που έχουν υποβληθεί σε νεφρική μεταμόσχευση τα τελευταία χρόνια είναι η καρδιαγγειακή νόσος. Περιλαμβάνει ένα ευρύ φάσμα παθήσεων που αφορούν την καρδιά και τα αιμοφόρα αγγεία με συνηθέστερες την στεφανιαία νόσο, την εγκεφαλαγγειακή νόσο και την περιφερική αρτηριοπάθεια. Αποτελεί σήμερα το πρωτεύον αίτιο απώλειας μοσχευμάτων και θανάτου μετά τον πρώτο χρόνο της μεταμόσχευσης (θάνατος με λειτουργούν μόσχευμα).

Στην παρούσα εργασία θα τονιστεί η σημαντικότητα της καρδιαγγειακής νόσου στους μεταμοσχευμένους μέσα από επιδημιολογικά στοιχεία και θα αναλυθεί όλο το εύρος των παραγόντων κινδύνου που σχετίζονται με την καρδιαγγειακή νοσηρότητα . Επίσης γίνεται αναφορά σε ειδικές καταστάσεις που έχουν επίδραση στην αύξηση του καρδιαγγειακού κινδύνου όπως , οι καρδιαγγειακές ανεπιθύμητες ενέργειες των ανοσοκατασταλτικών παραγόντων και η επίπτωση της δυσλειτουργίας του μοσχεύματος. Τέλος αναφέρονται όλα τα πιθανά μετρά που μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου.

ΣΥΝΤΜΗΣΕΙΣ

AMEA	Αναστολέας του Μετατρεπτικού Ενζύμου της Αγγειοτενσίνης
AT II	Αναστολέας των υποδοχέων της Αγγειοτενσίνης II
Εκ.	Εκατοστά
Ε.Ο.Μ.	Εθνικός Οργανισμός Μεταμοσχεύσεων
ΣΕΛ	Συστηματικός Ερυθηματώδης Λύκος
ΣΔ	Σακχαρώδης Διαβήτης
ΧΑΠ	Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια
ΧΝΑ	Χρόνια Νεφρική Ανεπάρκεια
ΧΝΜ	Χρόνια Νεφροπάθεια Μοσχεύματος
ΧΝΝ	Χρόνια Νεφρική Νόσος
CD 20-52	Clusters of Differentiation 20-52
CMV	Κυτταρομεγαλοϊός
CT	Αξονική Τομογραφία
DNA	Desoxyribonucleic acid (δεσοξυριβονουκλεϊνικό οξύ)
EBV	Epstein Bar Virus
GFR	Glomerular Filtration Rate
HDL	High Density Lipoproteins
HIV	Human immunodeficiency virus
HPV	Human papilloma virus
HLA	Human Leukocyte Antigens
JAK	Janus Kinases
KDIGO	Kidney Disease Improving Global Outcomes
LDL	Low Density Lipoproteins
PRA	Panel Reactive Antibody
TcR	Υποδοχέας του T Κυττάρου (T cell Receptor)
VLDL	Very Low Density Lipoproteins

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

1. ΤΟ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟ ΑΠΟΤΥΠΩΜΑ ΣΤΗΝ ΧΝΝ ΚΑΙ ΤΗΝ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ ΝΕΦΡΟΥ

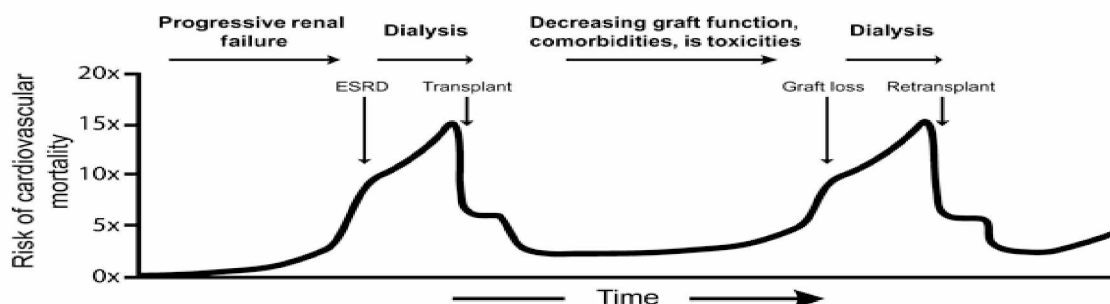
Οι καρδιαγγειακές παθήσεις είναι η κύρια αιτία νοσηρότητας και θνητότητας σε ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι η ίδια είναι ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για την στεφανιαία νόσο (Σ.Ν.) και σχετίζεται με αυξημένο επιπολασμό παραδοσιακών και μη παραδοσιακών παραγόντων κινδύνου. Παράμετροι της χρόνιας νεφρικής νόσου, όπως ο ρυθμός σπειραματικής διήθησης (GFR), η μακρολευκωματουρία και η μικρολευκωματουρία σχετίζονται ανεξάρτητα με καρδιαγγειακά αποτελέσματα (Jankowski J. Et al, 2021, Vanholder R. Et al, 2005).

Έτσι στους ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο, έστω και μια μικρή έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας (Χ.Ν.Α. σταδίου 1-2) αυξάνει τον καρδιαγγειακό κίνδυνο πολλαπλάσια.

Ιδιαίτερα σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση ο κίνδυνος είναι 10 με 20 φορές αυξημένος σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό. Μετά από μεταμόσχευση νεφρού και εφόσον αυτή είναι επιτυχής ο κίνδυνος καρδιαγγειακής νόσου μειώνεται, αλλά όμως παραμένει σε σχέση με το γενικό πληθυσμό μεγαλύτερος 3-5 φορές. Το παρατηρούμενο όφελος επιβίωσης στην μεταμόσχευση οφείλεται πιθανώς στην εξάλειψη των παραγόντων κινδύνου που εμπλέκονται με την ουραιμία. Ωστόσο η ανοσοκατασταλτική αγωγή , η χρόνια φλεγμονώδης κατάσταση σε συνάρτηση με την όχι σπάνια δυσλειτουργία σε κάποιο βαθμό του μοσχεύματος , μπορεί να προκαλέσουν δυνητικά αθηρωγόνες καταστάσεις σε συνδυασμό και με τους υπόλοιπους παράγοντες (Liefeldt L. Et al, 2010, Foudt N. Et al, 2021)

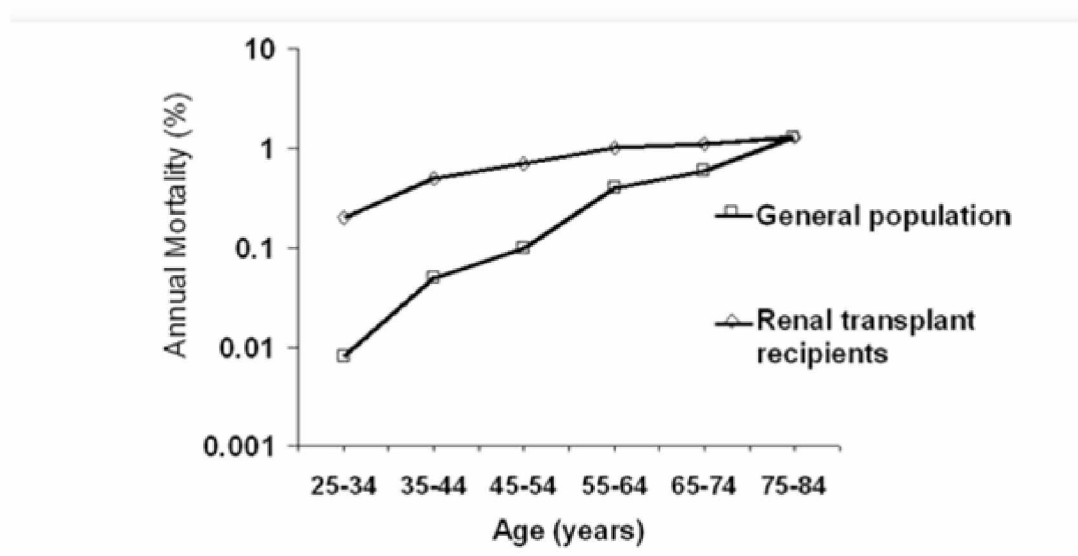
Σε περίπτωση απόρριψης του μοσχεύματος ο κίνδυνος αυξάνεται στον ίδιο βαθμό αλλά μια επαναμεταμόσχευση δίνει την δυνατότητα να μειωθεί ξανά (εικόνα 1).

Εικόνα 1. Καρδιαγγειακή θνητότητα στην ΧΝΝ και την μεταμόσχευση νεφρού (Ανατύπωση από Liefeldt et al, 2010)



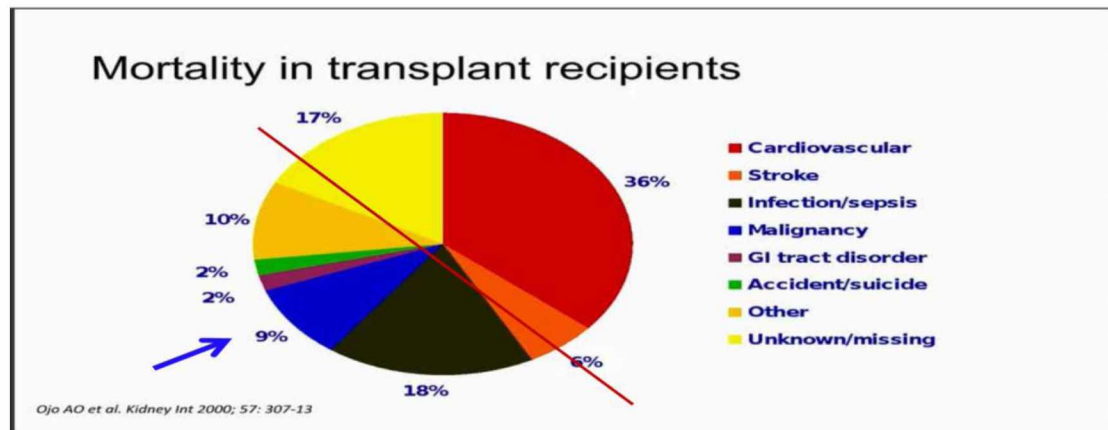
Αν κατηγοριοποιήσουμε τους λήπτες νεφρικών μοσχευμάτων ηλικιακά βλέπουμε ότι οι νεότεροι ασθενείς (35-45 ετών) εμφανίζουν μεγαλύτερη αύξηση του καρδιαγγειακού κίνδυνου σε σχέση με την αύξηση που παρατηρείται στους ηλικιωμένους λήπτες συγκρίνοντας με τον γενικό πληθυσμό παρόμοιας ηλικίας (Sarnak MJ. Et al, 2003) . Έτσι μεταμοσχευμένοι ηλικίας 35-45 ετών έχουν δεκαπλάσια αύξηση της θνητότητας που οφείλεται σε καρδιαγγειακή νόσο (εικόνα 2).

Εικόνα 2. Καρδιαγγειακή θνητότητα μετά την μεταμόσχευση, ηλικιακή κατανομή, (Ανατύπωση από [Djamali A, 2006](#))



Εξετάζοντας επίσης διαχρονικά από την δεκαετία του '90 έως σήμερα τον καρδιαγγειακό κίνδυνο στους μεταμοσχευμένους θα δούμε σαφή ανοδική τάση αυτού, με αποτέλεσμα την τελευταία δεκαετία να συνιστά η καρδιαγγειακή νόσος το 50% των θανάτων με λειτουργικό μόσχευμα (Εικόνα 3). Αυτό οφείλεται στην δραστική μείωση της οξείας απόρριψης λόγω της ανοσοκατασταλτικής αγωγής που όμως ανέδειξε άλλα πιο μακροχρόνια προβλήματα όπως ο θάνατος με λειτουργούν μόσχευμα λόγω καρδιαγγειακών αιτιών, λοιμώξεων και κακοηθειών (Shogik A. Et al, 2021) .

Εικόνα 3. Αίτια θνητότητας στους μεταμοσχευμένους, (Ανατύπωση και επεξεργασία από Ojo AO, 2000)



Συμπεραίνουμε επομένως ότι η καρδιαγγειακή νόσος αποτελεί την σημαντικότερη απειλή για τους ασθενείς μετά την μεταμόσχευση νεφρού.

Στην συνέχεια θα γίνει αναλυτική περιγραφή των παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου στους μεταμοσχευμένους, αλλά και των επιπτώσεων που έχει πάνω σε αυτούς η ανοσοκατασταλτική αγωγή και η δυσλειτουργία του μοσχεύματος και θα επισημανθούν όλες οι παρεμβάσεις στο σύνολο των παραγόντων που θα αποφέρουν το μέγιστο όφελος στην επιβίωση.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ ΝΕΦΡΟΥ

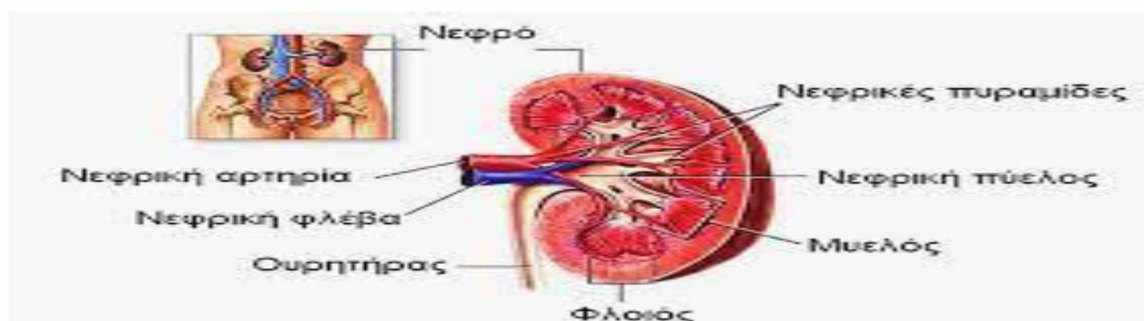
Η χρόνια νεφρική ανεπάρκεια αποτελεί νοσηρή οντότητα που η συχνότητά της αυξάνει ραγδαία στις σύγχρονες κοινωνίες. Στην εξέλιξή της μπορεί να οδηγηθεί σε τελικού σταδίου νεφρική νόσο που απαιτεί υποκατάσταση της νεφρικής λειτουργίας ή μεταμόσχευση.

Η μεταμόσχευση νεφρού είναι η διαδικασία στην οποία ένα υγιές νεφρό μεταφέρεται από έναν άνθρωπο στο σώμα ενός άλλου, με μειωμένη νεφρική λειτουργία και αποτελεί θεραπεία εκλογής για τους περισσότερους ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο τελικού σταδίου, διότι βελτιώνει την ποιότητα της ζωής και τον κίνδυνο του θανάτου σε σύγκριση με την αιμοκάθαρση και τις άλλες μεθόδους υποκατάστασης.

2.1 ΑΝΑΤΟΜΙΑ ΚΑΙ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΝΕΦΡΟΥ

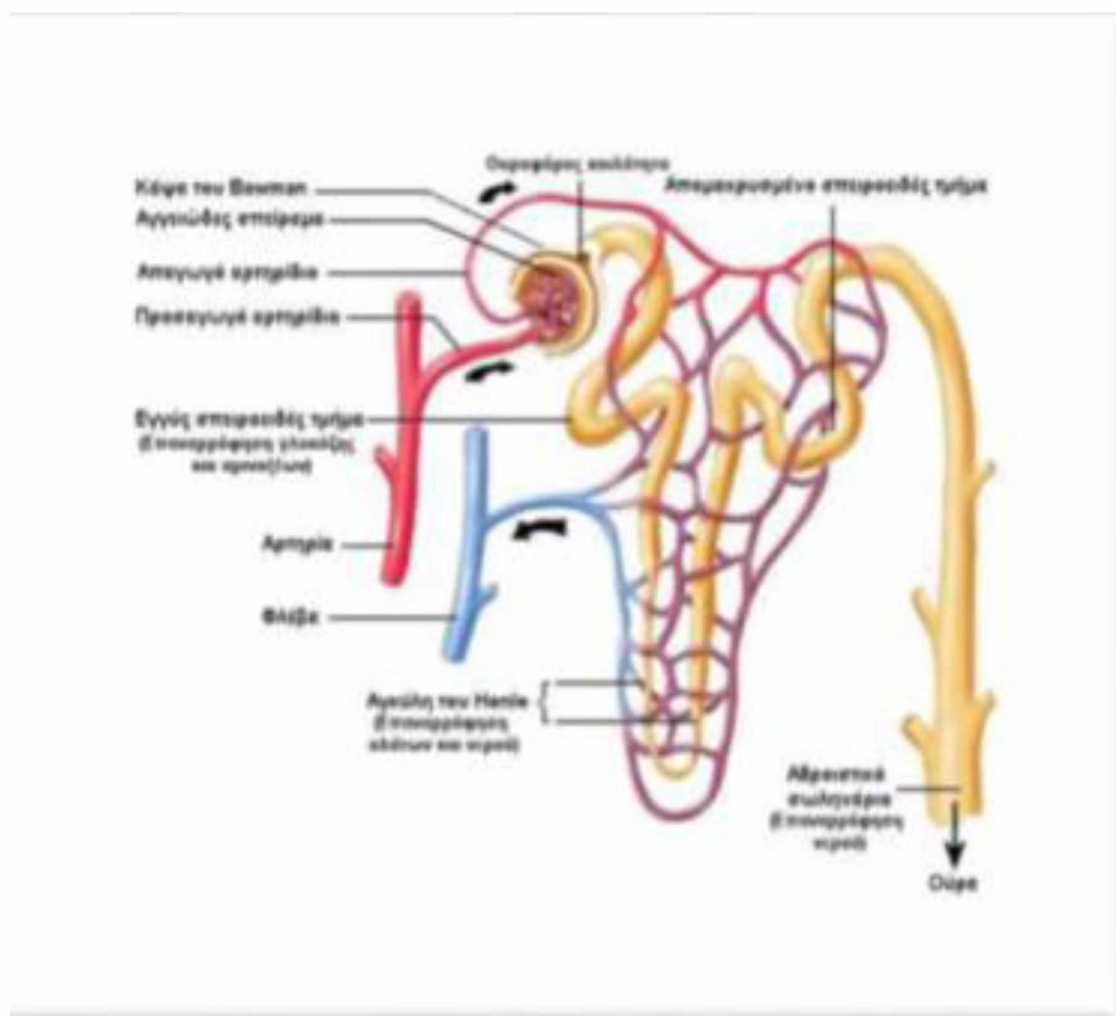
Οι νεφροί είναι ένα ζεύγος οπισθοπεριτοναϊκών οργάνων του σώματος. Βρίσκονται παρασπονδυλικά αντίστοιχα προς το ύψος των 12^{ov} θωρακικών μέχρι των 3^{ov} οσφυϊκών σπονδύλων με το δεξιό νεφρό μισό σπόνδυλο πιο χαμηλά από τον αριστερό. Ο κάθε νεφρός έχει βάρος από 120 έως 300 γρ., επιμήκη διάμετρο 10 με 12 εκ., πλάτος 5 με 6 εκ., πάχος 4 εκ., στηρίζεται στην θέση του περιβαλλόμενος από τη περινεφρική περιτονία και το περινεφρικό λίπος και διακρίνουμε άνω και κάτω πόλο, πρόσθια και οπίσθια επιφάνεια καθώς και έξω και έσω χείλος (νεφρική πύελος , εικόνα 4). Ο άνω πόλος και των δύο νεφρών περιλαμβάνει και τα επινεφρίδια (Klatte F, et al, 2015).

Εικόνα 4 : Ανατομία του νεφρού (ανατύπωση από <http://health.allrefer.com/health/kidney-transplantant-kidney-anatomy-1.html>)



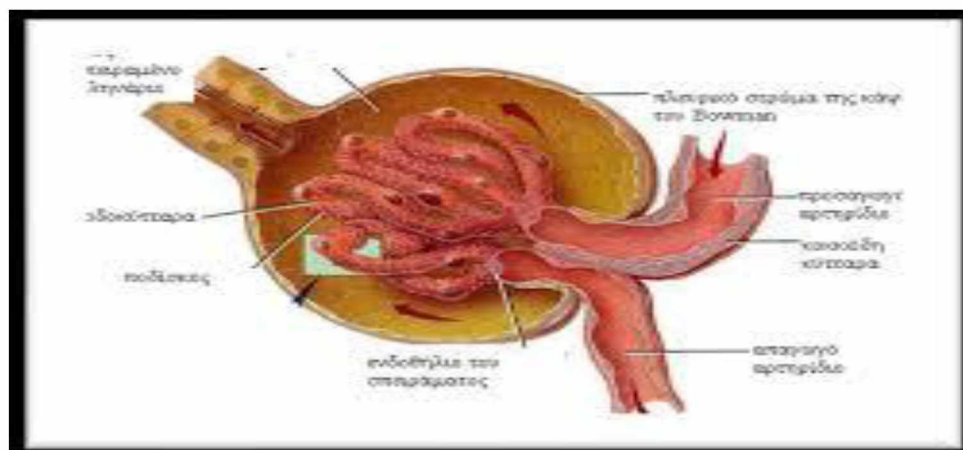
Στην μεσαία διατομή του εμφανίζει δυο διαφορετικές περιοχές, την εσωτερική που ονομάζεται μυελός και την περιβάλλουσα σε αυτήν εξωτερική που ονομάζεται φλοιός. Ο μυελός διαιρείται σε 8-18 κωνικές διαμορφώσεις που αποκαλούνται πυραμίδες. Οι βάσεις των πυραμίδων φθάνουν μέχρι τα όρια του φλοιού. Η κορυφή της φθάνει έως την πύελο στην οποία εισέρχεται σχηματίζοντας τις νεφρικές θηλές. Η θηλή διαθέτει μικρές σπές που αποτελούν το τέλος των αθροιστικών σωληναρίων. Γειτονικές θηλές ενώνονται και έτσι σχηματίζονται οι ελάσσονες κάλυκες, που επίσης ενώνονται σχηματίζοντας μείζονες κάλυκες. Η συνένωση 3 μείζονων καλύκων δημιουργεί την πύελο. Ο φλοιός επεκτείνεται και ανάμεσα στις πυραμίδες σχηματίζοντας τις στήλες του Bertini . Οι στήλες αυτές φτάνουν μέχρι την πύελο (Sampaio FJ, et al. 2000) .

Εικόνας 5 : Ανατομία του νεφρώνα, (ανατύπωση από <http://biologynet.wordpress.com>)



Το νεφρό αποτελείται από ένα εκατομμύριο νεφρώνες που αποτελούν την λειτουργική του μονάδα. Ο νεφρώνας αποτελείται από το αγγειώδες σπείραμα, το εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο, την αγκύλη του Henle, το άπω εσπειραμένο σωληνάριο και το αθροιστικό σωληνάριο που παροχετεύει όμως περισσότερους νεφρώνες (εικόνας 5). Το νεφρικό σωματίο συντίθεται από το αγγειώδες σπείραμα

και το έλυτρο του Bowman. Το οποίο σχηματίζεται από μια μονήρη σειρά επιθηλιακών κυττάρων πάνω στη βασική μεμβράνη, και μέσα στο οποίο εγκλωπώνεται το αγγειώδες σπείραμα. Η διάταξη αυτή δημιουργεί τον αγγειακό πόλο του νεφρικού σωματίου στον οποίο εισέρχεται το προσαγωγό και εξέρχεται το απαγωγό αρτηρίδιο. Απέναντι βρίσκεται ο ουρικός πόλος στο σημείο που στενεύει η κάψα του σπειράματος σχηματίζεται το ουροφόρο σωληνάριο (εικόνα 6).



Εικόνα 6: Ανατομία του νεφρώνα, (ανατύπωση από <http://biologynet.wordpress.com>)

Οι νεφροί πάρα την μικρή τους μάζα έχουν 40 φορές μεγαλύτερη αιμάτωση από την αιμάτωση των υπόλοιπων οργάνων και συνολικά το 25% της καρδιακής παροχής το λεπτό. Η αιμάτωση του κάθε νεφρού γίνεται από μια κύρια αρτηρία την νεφρική αρτηρία η οποία προέρχεται από την κοιλιακή αορτή. Υπάρχουν και παραλλαγές με δυο κυρίες αρτηρίες. Η νεφρική αρτηρία χωρίζεται σε πρόσθιο και οπίσθιο κλάδο και ο πρόσθιος κλάδος χωρίζεται σε τμηματικές αρτηρίες. Από τις τμηματικές αρτηρίες ξεκινούν οι μεσολόβιες αρτηρίες, οι οποίες αναπτύσσονται κατά μήκος των στηλών του Bertini. Από τις μεσολόβιες αρτηρίες στο ύψος της φλοιομυελώδους συμβολής εκφύονται οι τοξοειδείς αρτηρίες. Τέλος από τις τοξοειδείς αρτηρίες δημιουργούνται οι μεσολοβίδιες αρτηρίες που διασχίζουν τον φλοιό με κατεύθυνση προ την κάψα. Από τις τοξοειδείς αρτηρίες εκφύονται τα προσαγωγά αρτηρίδια των σπειραμάτων από τα οποία ξεκινά η σπειραματική κυκλοφορία. Σημαντικό είναι ότι οι μεσολόβιες και οι τμηματικές αρτηρίες αποτελούν τελικά αγγεία και δεν αναστομώνονται μεταξύ τους, έτσι η απόφραξή τους οδηγεί σε ισχαιμική νέκρωση του αντίστοιχου ιστού.

Η νεφρική φλεβική κυκλοφορία γίνεται μέσω μιας κύριας νεφρικής φλέβας που παροχετεύει στην κάτω κοίλη φλέβα, άλλα υπάρχουν και παραλλαγές με περισσότερες κύριες φλέβες. Ο νεφρικός φλοιός αποχετεύεται από φλέβες που οδεύουν υποκάψια. Οι νεφρικές φλέβες αναστομώνονται μεταξύ τους, έτσι η απόφραξη της νεφρικής φλέβας σπάνια απειλεί την επιβίωση του νεφρικού παρεγχύματος (Klatte F, et al. 2015).

Οι νεφροί δέχονται ροή αίματος που ισοδυναμεί με το 25 % της καρδιακής παροχής το λεπτό , από την οποία το 20% καταλήγει σαν διήθημα ελεύθερο πρωτεϊνών (πρόουρο) στην κάψα του Bowman. Σε φυσιολογικά άτομα ο ρυθμός του σπειραματικού διηθήματος κυμαίνεται στα 120ml/min/1,73m², ενώ η ημερήσια τιμή του είναι περίπου στα 180lt/1,73m², από τα οποία το 99% επαναροφάται στα νεφρικά σωληνάκια. Η ποσότητα αλλά και η ποιότητα των ούρων εξαρτάται από την σπειραματική διήθηση και από σειρά πολύπλοκων σωληναριακών μηχανισμών επαναρόφησης και απέκκρισης συστατικών του οργανισμού πάντοτε σε συνάρτηση με τις ανάγκες διατήρησης της εσωτερικής ομοιόστασης (Vander et al, 2001).

2.2 ΧΡΟΝΙΑ ΝΕΦΡΙΚΗ ΝΟΣΟΣ

Η χρόνια νεφρική νόσος (Χ.Ν.Ν.) είναι πάθηση που χαρακτηρίζεται από απώλεια της νεφρικής λειτουργίας που γίνεται σταδιακά σε βάθος χρόνου. Η εμφάνισή της επιβεβαιώνεται από την παρουσία νεφρικής βλάβης και από τον ρυθμό σπειραματικής διήθησης (GFR) ανεξάρτητα από τα αίτια.

Το KDIGO δημοσίευσε κριτήρια για τον ορισμό και την κατηγοριοποίηση της Χ.Ν.Ν. που χρησιμοποιούνται σήμερα στην κλινική πράξη. Τα κριτήρια αυτά φαίνονται στον πίνακα 1 και η κατηγοριοποίηση στον πίνακα 2.

Πίνακας 1: Ορισμός σταδίων χρόνιας νεφρικής νόσου, (Ανατύπωση από Levey, 2002)

Δομικές ή λειτουργικές διαταραχές των νεφρών για ≥ 3 μήνες, όπως αυτές δηλώνονται από :

1. Νεφρική βλάβη με ή χωρίς μείωση του GFR όπως αυτή καθορίζεται από:

I. Παθολογικές διαταραχές

II. Δείκτες νεφρικής βλάβης

- Διαταραχές στη σύσταση των ούρων (πρωτεϊνουρία)
- Διαταραχές στη σύσταση του αίματος (νεφρικά σωληναριακά σύνδρομα)
- Διαταραχές στις απεικονιστικές εξετάσεις

II. Μεταμόσχευση νεφρού

2. GFR <60 mL/min/1,73m² με ή χωρίς νεφρική βλάβη

Πίνακας 2 : Στάδια χρόνιας νεφρικής νόσου, (Ανατύπωση από Levey 2002)

Στάδιο	Περιγραφή	GFR(mL/min/1.73m ²)
1	Νεφρική βλάβη με φυσιολογικό ή αυξημένο GFR	≥ 90
2	Νεφρική βλάβη με ήπια μείωση του GFR	60-89
3	Μέτρια μείωση του GFR	30-59
4	Με σοβαρή μείωση του GFR	15-29
5	Νεφρική ανεπάρκεια	<15 (ή εξωνεφρική κάθαρση)

2.3 ΑΙΤΙΑ ΧΡΟΝΙΑΣ ΝΕΦΡΙΚΗΣ ΝΟΣΟΥ

Η ΧΝΝ εμφανίζεται σαν αποτέλεσμα πρωτοπαθών και δευτεροπαθών νοσογόνων καταστάσεων. Οι πρωτοπαθείς αφορούν νοσήματα που επηρεάζουν το νεφρικο-ουροποιητικό σύστημα και μόνο αυτό. Οι δευτεροπαθείς οφείλονται σε συστηματικές νόσους ή παθολογικές καταστάσεις που επηρεάζουν περισσότερα συστήματα και αποτελούν και τα συχνότερα αίτια ΧΝΝ.

Το συχνότερο αίτιο είναι ο σακχαρώδης διαβήτης (ΣΔ) στον οποίο αποδίδεται το 40% της αιτιολογίας της νόσου. Ο μηχανισμός πρόκλησης της νεφρικής νόσου στον σακχαρώδη διαβήτη είναι πολύπλευρος και οφείλεται στις μικροαγγειακές βλάβες που προκαλεί στην νεφρική κυκλοφορία, άλλα και στη συσσώρευση προϊόντων προχωρημένης γλυκοζυλίωσης, στην ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και την απώλεια ενδοσπειραματικής ρύθμισης της αρτηριακής πίεσης.

Η δεύτερη πιο συχνή αίτια είναι η αρτηριακή υπέρταση, η οποία οδηγεί σε βλάβες τα αγγεία των νεφρών και αρχικά υπερδιήθηση αλλά στο τέλος σε έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας που εκδηλώνεται με πρωτεϊνουρία. Σε συνδυασμό με τον σακχαρώδη διαβήτη αποτελούν τα 2/3 των αιτίων νεφρικής νόσου.

Σε ένα σημαντικό ποσοστό η νεφρική νόσος οφείλεται σε συστηματικά αυτοάνοσα νοσήματα όπως ο συστηματικός ερυθματώδης λύκος, η σκληροδερμία, η κοκκιωμάτωση Wegener. Η συνολική αιτιολογία της ΧΝΝ φαίνεται στον πίνακα 3.

Πίνακας 3. Αίτια χρόνιας νεφρικής νόσου, (Ανατύπωση από McPhee S et al . 2000)

Αίτια Χρόνιας Νεφρικής Νόσου
Σακχαρώδης διαβήτης
Αρτηριακή υπέρταση
Σπειραματονεφρίτιδες
Κληρονομούμενες νεφροπάθειες (πολυκυστικοί νεφροί)
Απόφραξη ουροφόρων οδών (νεφρολιθίαση, καρκίνος)
Συγγενείς παθήσεις (παλινδρόμηση ούρων)
Φάρμακα & τοξίνες
Αυτοάνοσα νοσήματα (ΣΕΛ)

Από τα πρωτοπαθή αίτια ξεχωρίζουν, οι σπειραματονεφρίτιδες, στις οποίες η προκαλούμενη φλεγμονή του σπειράματος οδηγεί σε σταδιακή καταστροφή του και μια συχνή κληρονομούμενη νόσο που είναι η πολυκυστική νόσος των νεφρών στην οποία η δημιουργούμενες κύστες καταστρέφουν τον παρακείμενο ιστό. Επίσης οι αποφρακτικές ουροπάθειες στις οποίες εμπόδια στην φυσική ροή των ούρων (π.χ. λιθίαση, όγκοι) ασκούν πίεση στο νεφρό και βλάβη στους νεφρώνες.

Σπανιότερα αίτια είναι : οι συχνές λοιμώξεις των νεφρών και των ουροφόρων οδών ειδικά στην περίπτωση των συγγενών παθήσεων του ουροποιητικού (παλινδρόμηση των ούρων) που οδηγούν σε ουλοποίηση του νεφρικού παρεγχύματος, τα κληρονομικά νοσήματα που οδηγούν σε μόνιμη βλάβη (όπως είναι το σύνδρομο Alport, η πρωτοπαθής υπεροξαλουρία) και ορισμένα φάρμακα και τοξίνες που οδηγούν σε μόνιμη νεφρική βλάβη (McPhee S, et all, 2000).

2.4 ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΧΡΟΝΙΑΣ ΝΕΦΡΙΚΗΣ ΝΟΣΟΥ

Εξαρτάται από το στάδιο της νεφρικής ανεπάρκειας, έτσι σε νεφρική ανεπάρκεια σταδίου από I έως IV η θεραπεία είναι συντηρητική και αφορά τα εξής :

- Την αντιμετώπιση του πρωτοπαθούς αιτίου.
- Την διόρθωση των παραγόντων που επιδεινώνουν την νεφρική λειτουργία.
- Την διόρθωση διαταραχών ύδατος ηλεκτρολυτών και της οξεοβασικής ισορροπίας.
- Την μείωση των αζωτούχων τοξικών προϊόντων του μεταβολισμού.
- Την επιβράδυνση της εξέλιξης της ΧΝΝ.

Όταν η σπειραματική διήθηση μειωθεί δραστικά ($< 5 \text{ ml/min}$) απαιτείται να γίνει υποκατάσταση της νεφρικής λειτουργίας με έναρξη εξωτερικής κάθαρσης (αιμοκάθαρση ή περιτοναϊκή κάθαρση) ή υποβολή σε μεταμόσχευση νεφρού.

2.5 ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΚΑΙ ΑΝΤΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗΣ ΝΕΦΡΟΥ

Σε μεταμόσχευση μπορούν να υποβληθούν όλοι οι ασθενείς με τελικού σταδίου νεφρική ανεπάρκεια ($\text{GFR} < 15 \text{ mL/min/1,73 m}^2$), ωστόσο υπάρχουν σημαντικοί παράγοντες που μετέχουν στον καθορισμό της καταλληλότητας του λήπτη.

Έτσι απόλυτες αντενδείξεις για μεταμόσχευση νεφρού είναι η αδυναμία ανοχής χειρουργικής επέμβασης λόγω σοβαρής καρδιακής ή ηπατικής ή πνευμονικής νόσου, ενεργού κακοηθείας, ενεργού λοίμωξης και ανεξέλεγκτης ψυχιατρικής νόσου.

Σχετικές αντενδείξεις αποτελούν η νοσογόνος παχυσαρκία (συνιστώμενος Δ.Μ.Σ. < 40), το ιστορικό μη συμμόρφωσης με την θεραπεία και το πρόγραμμα αιμοκάθαρσης και τα ψυχιατρικά προβλήματα .

Η ηλικία του λήπτη δεν αποτελεί περιορισμό αλλά η συνοδές παθήσεις που σχετίζονται με αυτήν μπορούν να επηρεάσουν στον έλεγχο καταλληλότητας.

Τέλος σε ασθενή με ιστορικό κακοηθείας αναβάλλεται η χειρουργική επέμβαση για 2-5 χρόνια ανάλογα με τον τύπο και την επιθετικότητα της κακοηθείας (Abramowicz D, et al. 2015).

2.6 ΕΠΙΛΟΓΗ ΔΩΡΗΤΩΝ ΝΕΦΡΙΚΩΝ ΜΟΣΧΕΥΜΑΤΩΝ

Υπάρχουν δυο τύποι δωρητών νεφρού : οι πτωματικοί και ζώντες δωρητές .

Οι πτωματικοί δότες χωρίζονται σε αυτούς που είναι εγκεφαλικά νεκροί και σε αυτούς που δωρίζουν μετά τον καρδιακό τους θάνατο. Υποδιαιρούνται στην βάση συγκεκριμένων κριτηρίων σε δότες σταθερών κριτηρίων ή ιδανικούς δότες (SCD) και δότες εκτεταμένων κριτηρίων ή οριακούς δότες (ECD) .

Πίνακας 4. Τα κριτήρια του ιδανικού πτωματικού δότη (Treat ET, et al. 2014).

ΠΤΩΜΑΤΙΚΟΣ ΔΟΤΗΣ ΣΤΑΘΕΡΩΝ ΚΡΙΤΗΡΙΩΝ
• ΗΛΙΚΙΑ 10-39 ΕΤΩΝ
• ΧΩΡΙΣ ΙΣΤΟΡΙΚΟ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ
• Scr $< 1,5 \text{ mg/dl}$
• ΜΗ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟ ΑΙΤΙΟ ΘΑΝΑΤΟΥ

Πίνακας 5. Τα κριτήρια του οριακού δότη (Treat ET, et al. 2014).

ΠΤΩΜΑΤΙΚΟΣ ΔΟΤΗΣ ΕΚΤΕΤΑΜΕΝΩΝ ΚΡΙΤΗΡΙΩΝ
<ul style="list-style-type: none">• ΗΛΙΚΙΑ >60 ΕΤΩΝ
<ul style="list-style-type: none">• ΗΛΙΚΙΑ >50 ΕΤΩΝ ΜΕ ΤΟΥΛΑΧΙΣΤΟΝ 2 ΑΠΟ ΤΟΥΣ ΠΑΡΑΚΑΤΩ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ<ol style="list-style-type: none">1. ΙΣΤΟΡΙΚΟ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ2. Scr > 1,5mg /dl3. ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟ ΑΙΤΙΟ ΘΑΝΑΤΟΥ

Από το 2014 χρησιμοποιούμε τον δείκτη που ονομάζεται προφίλ του δωρητή (KDPI) ως πιο αντικειμενικό μέτρο εκτίμησης της ποιότητας του μοσχεύματος, ο οποίος προέρχεται από τον δείκτη κίνδυνου δότη νεφρού (KDRI) και περιλαμβάνει παράγοντες όπως η ηλικία, το ύψος, το βάρος, η φυλή, το αίτιο θανάτου, η τιμή της κρεατινίνης και πολλούς άλλους και υπολογίζεται σε ποσοστό επί της εκατό (Sung RS, et al. 2004).

Η δωρεά από ζώντα δότη προσφέρει καλύτερη επιβίωση του μοσχεύματος και του λήπτη. Τα κριτήρια επιλεξιμότητας του δότη είναι ηλικίες από 18 έως 70, δείκτης μάζας σώματος < 35 kg/m², χωρίς ενεργό κακοήθεια, καμία ενεργό λοίμωξη και επαρκή νεφρική λειτουργία (GFR > 80 ml/min/1,73m²) (Treat ET, et al. 2014).

Απόλυτες αντενδείξεις για δωρεά από ζώντα δότη είναι οι εξής :

- Δείκτης μάζας σώματος > 40 kg/m.
- Ενεργός κακοήθεια.
- Θετικότητα στον ιό της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (HIV).
- GFR < 70ml/ min/1,73m².
- Λευκοματουρία.
- Υπέρταση που απαιτεί περισσότερα από 1 φάρμακο για την διαχείριση της.
- Πυελικός ή πεταλοειδής νεφρός.
- Ψυχιατρικές διαταραχές.

2.7 ΠΡΟΕΤΟΙΜΑΣΙΑ ΥΠΟΨΗΦΙΟΥ ΛΗΠΤΗ ΝΕΦΡΙΚΟΥ ΜΟΣΧΕΥΜΑΤΟΣ

Οι ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου έχουν συχνά πολλές συνοσηρότητες και επιπλοκές που προκύπτουν από την νεφρική νόσο. Εξαιτίας αυτού πρέπει να ελέγχονται προσεκτικά πριν τη μεταμόσχευση για την ικανότητά τους να ανεχτούν τη χειρουργική επέμβαση και την ανοσοκαταστολή που ακολουθεί μετά τη χειρουργική επέμβαση. Παρακάτω παραθέτουμε περιληπτικά την κλινικοεργαστηριακή εκτίμηση προ της μεταμόσχευσης.

Έλεγχος καρδιαγγειακού : Οι περισσότεροι ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου απαιτούν προσεκτική καρδιαγγειακή αξιολόγηση και μη επεμβατικές

εξετάσεις για όσους διατρέχουν υψηλό κίνδυνο ή έχουν συμπτώματα. Έτσι για ασθενή χαμηλού κινδύνου χωρίς συμπτώματα στον έλεγχο τους αρκεί ηλεκτροκαρδιογράφημα, υπέρηχος καρδιάς και ακτινογραφία θώρακα. Σε ασθενή με σύμπτωμα ή ενδιάμεσου/υψηλού κινδύνου αναλόγως των περιπτώσεων χρήζει τεστ κοπώσεως, stress echo ή και σπινθηρογράφημα αιμάτωσης μυοκαρδίου. Εάν κάποια εξέταση αποβεί θετική για ισχαιμία τότε ο ασθενής χρήζει επαναγγείωσης πριν την επέμβαση (Wang LW, et al. 2011).

Έλεγχος εγκεφαλαγγειακής και περιφερικής αγγειακής νόσου: κάθε ασθενής με ιστορικό εγκεφαλαγγειακής νόσου πρέπει να ελέγχεται (αν δεν έχει ήδη γίνει) η καρωτιδική αρτηρία. Οι ασθενείς με πολυκυστική νόσο των νεφρών έχουν ένδειξη για μαγνητική αγγειογραφία για έλεγχο ανευρυσμάτων. Η κυκλοφορία στις μηριαίες πρέπει να ελέγχεται με dopler ή CT αγγειογραφία για διάγνωση πιθανής ύπαρξης ανωμαλιών και μη επαρκούς αιμάτωσης στη λαγόνια στη θέση εμφύτευσης του μοσχεύματος. Τα αποτελέσματα όλων των εξετάσεων πρέπει να ελέγχονται από αγγειοχειρουργό και να γίνουν οι κατάλληλες επεμβάσεις προ της μεταμόσχευσης (Adams HP, et al. 1986, Coleman S, et al. 2014).

Έλεγχος για πνευμονική νόσο : σε ασθενείς με γνωστή Χ.Α.Π., με εκτεταμένη χρήση καπνού, με άπνοιες ύπνου, με ιστορικό πνευμονικής εμβολής πρέπει να δίνονται λειτουργικές εξετάσεις των πνευμόνων και ηχοκαρδιογράφημα για να αποκλειστεί η πνευμονική υπέρταση. Σε περίπτωση πνευμονικής υπέρτασης συνιστάται προεγχειρητική θεραπεία και μετρίασμός αυτής με αγγειοδιασταλτικά (Zlotnick DM, et al. 2010).

Έλεγχος για γαστρεντερική νόσο: ασθενείς με οικογενειακό ιστορικό καρκίνου του παχέος εντέρου ή ηλικία άνω των 50 ετών χρήζουν κολονοσκόπησης. Σε περιπτώσεις ενεργούς ιογενούς ηπατίτιδας ή άλλης ηπατικής νόσου πρέπει να συμβουλευονται ηπατολόγο για την πιθανότητα συνδυασμένης μεταμόσχευσης ήπατος-νεφρού.

Έλεγχος αιματολογικών διαταραχών: σε ασθενείς με ιστορικό θρόμβωσης αξιολογούνται πιθανές υπερπηκτικές διαταραχές και για να παρθεί απόφαση για λήψη αντιπηκτικών, ενώ σε ασθενείς με αιμορραγική διάθεση πρέπει να μελετηθεί πλήρως ο μηχανισμός πήξης.

Έλεγχος για λοιμώξεις: η ενεργός λοίμωξη είναι απόλυτη αντένδειξη για μεταμόσχευση, αλλά επιβάλλεται ένας ολοκληρωμένος ορολογικός έλεγχος για ιογενείς λοιμώξεις και για την φυματίωση. Επίσης πρέπει οι εμβολιασμοί να είναι ολοκληρωμένοι.

Ιστορικό νεοπλασίας: συνήθως απαιτούνται 2 έως 5 έτη χωρίς νεοπλασία αναλόγως με τον τύπο αυτής, για να αποφευχθεί ο κίνδυνος υποτροπής/μετάστασης μετά την μεταμόσχευση (δεδομένου ότι ο κίνδυνος ενισχύεται από την ανοσοκατασταλτική θεραπεία) (Morath K, et al. 2004).

Πρέπει επίσης να ελέγχονται το ουροποιητικό, το εριστικό, η παχυσαρκία-κακή θρέψη και να γίνεται ψυχιατρική εκτίμηση του λήπτη.

Τέλος πολύ σημαντικός είναι ο **ανοσολογικός έλεγχος** του ζεύγους λήπτη-δότη. Αυτός περιλαμβάνει :

A) το σύστημα των ερυθροκυτταρικών αντιγόνων (ABO).

B) το σύστημα ιστοσυμβατότητα ή HLA , από το οποίο ουσιαστικής σημασίας είναι

- Η ανίχνευση και τυποποίηση HLA αντιγόνων.
- Ο έλεγχος HLA αντισωμάτων.
- Η διασταύρωση (crossmatch).

Στο σύστημα των ερυθροκυτταρικών αντιγόνων ABO, κυρίαρχα αντιγόνα είναι το A και το B που εντοπίζονται στην εξωτερική επιφάνεια των ερυθρών αιμοσφαιρίων, και ανάλογα με την παρουσία ή απουσία τους καθορίζουν την ομάδα αίματος. Η συμβατότητα σε αυτά τα αντιγόνα θεωρείται βασικός συντελεστής για την επιτυχία της μεταμόσχευσης. Η ασυμβατότητα σε αυτά τα αντιγόνα καταλήγει σε απόρριψη σε διάστημα ωρών ή ημερών. Η απόρριψη είναι αποτέλεσμα επίδρασης φυσικών αντισωμάτων έναντι των αντιγόνων.

Όσον αφορά τις μεταμοσχεύσεις με ασύμβατη ομάδα αίματος, υπάρχει ενδιαφέρον τα τελευταία χρόνια όπου και χρησιμοποιούνται πρωτοκόλλα απευαισθητοποίησης που περιλαμβάνουν συνεδρίες πλασμαφαίρεσης και ανοσοπροσρόφησης μετά την μεταμόσχευση, σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με μονοκλωνικό anti-CD20 αντίσωμα και αφορούν μεταμοσχεύσεις με ζώντα δότη. Χαρακτηρίζονται από υψηλό κόστος , συχνές επιπλοκές και αυξημένος αριθμός περιστατικών οξείας ή επιταχυνόμενης απόρριψης (Shin M, et al. 2011).

Το σύστημα ιστοσυμβατότητας HLA και ο ρόλος των προσχηματισμένων ειδικών στο δότη HLA κυτταροτοξικών αντισωμάτων, καθώς και η κυτταροτοξική δοκιμασία ιστοικής διασταύρωσης αναγνωρίστηκαν τα τελευταία 40 χρόνια και εφαρμόζονται σε κάθε μεταμόσχευση. Ευαισθητοποιημένοι λήπτες θεωρούνται οι ασθενείς που έχουν προσχηματισμένα αντι-HLA αντισώματα με τίτλο που συνήθως είναι P.R.A. > 20% (τα επίπεδα των HLA αναφέρονται ως PRA-panel reactive antibody). Πρόκειται για ασθενείς που μετά από κάποιο γεγονός, όπως η κύηση ή μετά από μετάγγιση, έχουν ευαισθητοποιηθεί.

Το σύστημα ιστοσυμβατότητας HLA αποτελείται από 3 συμπλέγματα γονιδίων και διαιρείται σε τάξεις I, II, III συμπλέγματα ανάλογα με τις γονιδιακές τους θέσεις. Η τάξη I περιλαμβάνει τους γενετικούς τόπους HLA-A, HLA-B, HLA-C που κωδικοποιούν για την βαρεία αλυσίδα των τάξης I μορίων. Η τάξη II περιλαμβάνει τις αλυσίδες α,β των DR,DQ γονιδίων και η τάξη III βρίσκεται ανάμεσα στις δυο προηγούμενες. Σήμερα έχουν πλέον αναγνωριστεί 36 γονίδια που διαδραματίζουν ρόλο στην HLA ανοσιακή απάντηση(Mahdi B, et al. 2013).

Προϋποθέσεις για την μεταμόσχευση ενός υπερευαισθητοποιημένου ατόμου είναι ένα τουλάχιστον κοινό HLA τάξης I (A ή B) και ένα κοινό HLA τάξης II (DR, DQ), αποδεκτή ασυμβατότητα (acceptable mismatch), καθώς και T-B flow crossmatch αρνητικά(<http://eom.gr>).

2.8 ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΤΕΧΝΙΚΗ ΚΑΙ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΑΥΤΗΣ

Η εμφύτευση στο λήπτη γίνεται με ανοιχτό τρόπο όπου ο νεφρός τοποθετείται ετεροτροπικά στον δεξιό ή αριστερό λαγόνιο βόθρο, αναστομώνοντας τα αγγεία στα λαγόνια (τελικοτελική αναστόμωση με την έσω λαγόνιο ή τελικοπλάγια με την έξω λαγόνιο αρτηρία, αναστόμωση νεφρικής φλέβας δότη με έξω λαγόνιο φλέβας του λήπτη) και τον ουρητήρα στην ουροδόχο κύστη με έξω ή ενδοκυστική εμφύτευση. Η τοποθέτηση του μοσχεύματος γίνεται οπισθοπεριτοναικά αλλά και η ενδοπεριτοναική τοποθέτηση είναι αποδεκτή (Klatte T, et al. 2015).

Οι επιπλοκές στις χειρουργικές επεμβάσεις είναι συνήθως αγγειακής αιτιολογίας με πιο συχνές την αιμορραγία ή την θρόμβωση της νεφρικής αρτηρίας που εμφανίζονται πρώιμα μετά την μεταμόσχευση, ενώ πιο όψιμα μπορεί να εμφανιστούν επιπλοκές όπως η στένωση της νεφρικής αρτηρίας , λοιμώξεις, κοίλες, λεμφοκήλη και τα ουρηνώματα (Treat EG, et al. 2014).

Αιμορραγία : μπορεί να εμφανιστεί κατά την διάρκεια του χειρουργείου ή στην πρώιμη μεταχειρουργική περίοδο. Τα κλασικά σημεία αιμορραγίας όπως η ταχυκαρδία , υπόταση συχνά λείπουν λόγω της χρήσης β αναστολέων και του γεγονότος ότι πολύ συχνά οι ασθενείς είναι υπερτασικοί. Επίσης η αιμορραγία μπορεί να υποστεί ταμπόν από τον διαμερισματοποιημένο χώρο του νεφρού στο οπίσθιο περιτόναιο, όχι όμως σε περίπτωση που έχουμε ενδοπεριτοναική τοποθέτηση του μοσχεύματος.

Θρόμβωση : εμφανίζεται στην πρώιμη μετεγχειρητική περίοδο και αφορά την νεφρική φλέβα ή την νεφρική αρτηρία οφείλεται σε αποτέλεσμα τεχνικών λαθών ή τραυματισμού και σχετίζεται με υψηλό κίνδυνο απώλειας μοσχεύματος. Το φαινόμενο μπορεί κλινικά να εκδηλωθεί με νέα αιματοουρία αιφνίδια ολιγο/ανουρία και δυσλειτουργία του μοσχεύματος.

Λοιμώξεις : είναι συχνές γιατί οι ασθενείς λαμβάνουν ανοσοκατασταλτική αγωγή αμέσως μετά το χειρουργείο. Συμβατικές νοσοκομειακές λοιμώξεις εμφανίζονται τον πρώτο μήνα και περιλαμβάνουν ουρολοιμώξεις ή λοιμώξεις του χειρουργικού σημείου.

Αρτηριακή στένωση : αυτή είναι όψιμη επιπλοκή και είναι συχνά ασυμπτωματική. Η ανακάλυψη της είναι τυχαία μετά από υπερηχογραφική μελέτη λόγω μειωμένης λειτουργίας του μοσχεύματος.

Μετεγχειρητικά η παρακολούθηση των ληπτών νεφρικών μεταμοσχευμάτων είναι παρόμοια με αυτή που ισχύει για όλους τους χειρουργικούς ασθενείς και περιλαμβάνει την διατήρηση του ισοζυγίου υγρών και ηλεκτρολυτών και της αιμοδυναμικής σταθερότητας. Η παραγωγή των ουρών είναι ένας σημαντικός επίσης δείκτης για την παρακολούθηση της λειτουργίας του μοσχεύματος, αιφνίδια μείωση ή διακοπή αυτών απαιτεί άμεση επέμβαση.

2.9 ΠΡΩΙΜΗ ΚΑΙ ΜΑΚΡΟΠΡΟΘΕΣΜΗ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ

Στην περίοδο των πρώτων 6 μηνών, εστιάζουμε στην παρακολούθηση του μοσχεύματος, την οργάνωση μιας επαρκούς ανοσοκατασταλτικής αγωγής, στις ανεπιθύμητες καταστάσεις που μπορεί να προκύψουν από τη χρήση των ανοσοκατασταλτικών (απορύθμιση αρτηριακής πίεσης, δυσλιπιδαιμία, απορύθμιση σακχαρώδη διαβήτη, νεοδιαγνωσθείς διαβήτης, λοιμώξεις) και τέλος στην προετοιμασία του ασθενή για την μετέπειτα ζωή του ώστε να διασφαλιστεί η λειτουργία του μοσχεύματος.

Η παρακολούθηση πέραν των 6 μηνών εστιάζει στην πρόληψη και έγκυρη διάγνωση της έκπτωσης της νεφρικής λειτουργίας αλλά και στις επιπλοκές της ανοσοκατασταλτικής αγωγής, που όμως τροποποιείται (μείωση αυτής ανάλογα με την περίπτωση) για να μειωθούν οι ανεπιθύμητες ενέργειες αυτής.

2.10 ΚΑΘΥΣΤΕΡΗΜΕΝΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ-ΧΡΟΝΙΑ ΝΕΦΡΟΠΑΘΕΙΑ ΜΟΣΧΕΥΜΑΤΟΣ

Η νεφρική λειτουργία των ληπτών αποκαθίσταται εντός 48 ωρών, μπορεί όμως να διαρκέσει η αποκατάσταση πολύ περισσότερο έως και αρκετές εβδομάδες. Ως καθυστερημένη λειτουργία του μοσχεύματος ορίζεται η ανάγκη για αιμοκάθαρση την πρώτη εβδομάδα μετά την μεταμόσχευση ή η αποτυχία μείωσης της κρεατινίνης του ορού περισσότερο από 10% τις πρώτες 3 ημέρες από την μεταμόσχευση. Μπορεί να διαχωριστεί σε τρεις υποκατηγορίες με βάση τους διαφορετικούς παράγοντες κινδύνου ως εξής :

1. άμεση μετεγχειρητική δυσλειτουργία (εντός της πρώτης εβδομάδας από την μεταμόσχευση).
2. δυσλειτουργία τους πρώτους 3 μήνες από την μεταμόσχευση.
3. δυσλειτουργία περισσότερο από 3 μήνες από την μεταμόσχευση.

Η ιστολογική της έκφραση είναι η ισχαιμική οξεία σωληναριακή νέκρωση και αποτελεί παράγοντα κινδύνου για οξεία απόρριψη. Είναι σπάνια σε μεταμόσχευση από ζώντα δότη, πιο συχνή σε μεταμόσχευση από πτωματικό δότη. Παράγοντες κινδύνου για την εμφάνισή της είναι ο παρατεταμένος ψυχρός ισχαιμικός χρόνος, μεγαλύτερη ηλικία δότη, ιστορικό υπέρτασης δότη, ο πτωματικός δότης ευρέων κριτηρίων, η δωρεά μετά από καρδιακό θάνατο, η έκθεση σε νεφροτοξίνες, η υπογκαιμική κατάσταση του λήπτη, η μειωμένη καρδιακή παροχή, η διάρκεια της αιμοκάθαρσης προ της μεταμόσχευσης, η αθηροσκλήρωση αγγείων λήπτη, τα προσχηματισμένα ειδικά αντισώματα δότη. Η τροποποίηση αυτών των παραγόντων πριν από την μεταμόσχευση μπορεί να μειώσει το ποσοστό εμφάνισης της δυσλειτουργίας του μοσχεύματος (Cardarelli F, 2019).

Η πιο κοινή αιτία καθυστερημένης λειτουργίας του μοσχεύματος είναι η οξεία σωληναριακή νέκρωση που είναι αποτέλεσμα τραυματισμού ισχαιμίας επαναιμάτωσης. Μετά την περίοδο της ισχαιμίας το μόσχευμα προσαρμόζεται στον αναερόβιο μεταβολισμό και κατά την στιγμή της επαναιμάτωσης, η υπερβολική διαθεσιμότητα οξυγόνου οδηγεί σε ενεργοποίηση μακροφάγων και σχηματισμό ριζών υπεροξειδίου, έτσι ξεκινά σειρά γεγονότων που οδηγούν σε παρεγχυματικό και ενδοθηλιακό τραυματισμό. Αυτό μπορεί να προκαλέσει αύξηση της έκφρασης των

αντιγόνων ιστοσυμβατότητας, των μορίων προσκόλλησης, των κυττοκινών και των αυξητικών παραγόντων που οδηγούν σε φλεγμονώδη ανταπόκριση με περαιτέρω τραυματισμό. Κλινικά ο τραυματισμός αυτός μπορεί να εμφανιστεί με ολιγοουρικό ασθενή που στην συνέχεια αποκαθίσταται πολυουρικά και απαιτεί επαρκή αναπλήρωση υγρών για να μην έχουμε συστολή του όγκου και υπόταση που θα επέτεινε τον τραυματισμό. Τέλος πολλά κέντρα τροποποιούν την ανοσοκατασταλτική αγωγή όταν αναμένεται δυσλειτουργία του μοσχεύματος γιατί αυτή μπορεί να καθυστερήσει περισσότερο την ανάρρωσή του (Cardarelli F, 2019).

Η χρόνια νεφροπάθεια του μοσχεύματος δεν αποτελεί διάγνωση αλλά κλινικό σύνδρομο που χαρακτηρίζεται από την χρόνια επιδείνωση της πειραματικής διήθησης του μοσχεύματος αποτέλεσμα συνεχούς βλάβης σε έδαφος ήδη εγκατεστημένης βλάβης που μπορεί να προκλήθηκε μετά αλλά και πριν ακόμα από την μεταμόσχευση. Ιστολογικά χαρακτηρίζεται από ενδιάμεση ίωση και σωληναριακή ατροφία και μπορεί να οφείλεται σε ανοσολογικά και μη ανοσολογικά αίτια.

2.11 ΟΞΕΙΑ-ΥΠΕΡΟΞΕΙΑ ΑΠΟΡΡΙΨΗ

Η υπεροξεία απόρριψη είναι αποτέλεσμα προσχηματισμένων κυτταροτοξικών αντισωμάτων του δότη, όπως αντι-HLA ή οι ισοσυγκολλητίνες ABO. Έχει ως αποτέλεσμα την πρόωμη καταστροφή του μοσχεύματος λόγω συντριπτικού τραυματισμού που δεν μπορεί να ελεγχτεί από την ανοσοκαταστολή. Με την έλευση όμως του διασταυρούμενου έλεγχου και την χρήση μοσχευμάτων συμβατά με το ABO αυτή η μορφή απόρριψης είναι εξαιρετικά σπάνια.

Η κλινική της εικόνα είναι βαριά και ξεκινάει αμέσως μετά την αγγειακή αναστόμωση. Το μόσχευμα γίνεται κυανωτικό και διάστικτο αποτέλεσμα σοβαρής ενδοθηλιακής βλάβης από την εναπόθεση προσχηματισμένων κυτταροτοξικών αντισωμάτων του δότη που οδηγεί σε ενδαγγειακή πήξη και αγγειακούς θρόμβους με παρακώληση της αιματικής ροής (Cordarelli F, 2019).

Η οξεία απόρριψη διακρίνεται σε απόρριψη μέσω αντισωμάτων (χημική απόρριψη) και μέσω κυττάρων (κυτταρική απόρριψη).

Η διάγνωση της απόρριψης μέσω αντισωμάτων στηρίζεται στα εξής κριτήρια :

1. Παθολογικές ενδείξεις τραυματισμού των ιστών (οξεία σωληναριακή νέκρωση, πειραματίτιδα, θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια κτ.λ.).
2. Σημάδια αλληλεπίδρασης μεταξύ αντισωμάτων και ενδοθηλίου (εναπόθεση C4d στα περισωληναριακά τριχοειδή αγγεία).
3. Ανίχνευση κυκλοφορούντων αντισωμάτων δότη.

Αυτή η διάγνωση γίνεται στο πλαίσιο δυσλειτουργίας του μοσχεύματος. Ενώ παράγοντες κίνδυνου για την απόρριψη μέσω αντισωμάτων είναι η προϋπάρχουσα ανοσοευαισθητοποίηση, μη συμβατή ABO μεταμόσχευση, ανεπαρκής ανοσοκαταστολή και η κακή τήρηση των φαρμακευτικών πρωτόκολλων.

Η κυτταρική απόρριψη είναι επίσης διαδικασία ανοσολογικού τραυματισμού του νεφρού. Χαρακτηρίζεται από την διήθηση μονοπύρηνων, ηωσινόφιλων και πλασματοκυττάρων στο διάμεσο ιστό και τα σωληνάκια ενός νεφρικού μοσχεύματος, σε σοβαρές περιπτώσεις υπάρχει και διήθηση αγγείων. Πρέπει να σημειωθεί ότι η

φλεγμονή του διάμεσου ιστού και των σωληναρίων μπορεί να συμβεί και από T λεμφοκύτταρα αλλά και στην εξέλιξη ιογενών λοιμώξεων. Εξαιτίας αυτού χρήζει διαφορετικής διάγνωσης .

Η διάγνωση γίνεται με βιοψία , ενώ η κλινική εικόνα συνήθως χαρακτηρίζεται από συμπτωματική ραγδαία αύξηση της κρεατινίνης. Σε πιο σοβαρές περιπτώσεις εμφανίζονται συμπτώματα όπως πυρετός, κακουχία και μειωμένη παραγωγή ούρων (Haas M, et al. 2016).

2.12 ΑΝΟΣΟΚΑΤΑΣΤΑΛΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ

Η ανοσοκατασταλτική αγωγή τις τελευταίες δεκαετίες έχει οδήγηση σε σημαντικές βελτιώσεις στον τομέα της μεταμόσχευσης νεφρού. Οι διαθέσιμοι ανοσοκατασταλτικοί παράγοντες αυτήν την στιγμή μπορούν να ταξινομηθούν σε τρεις κατηγορίες : παράγοντες επαγωγής, θεραπεία συντήρησης και θεραπεία απόρριψης (Kalluri H, et al. 2012).

Οι παράγοντες επαγωγής είναι πολυκλωνικά αντισώματα (αντιθυμοκυτταρικές σφαιρίνες) και ανταγωνιστές του υποδοχέα της ιντερλευκίνης-2 (βασιλιζιμάμπη). Πιο νέοι παράγοντες επαγωγής είναι τα alemtuzumab, efalizumad και το alefacept.

Τα σχήματα συντήρησης περιλαμβάνουν τέσσερις κατηγορίες φαρμάκων : τους αναστολείς της καλσινευρίνης (κυκλοσπορίνη, τακρολίμους), αναστολείς mTOR (σιρολίμους, εβερολίμους), αντιπολλαπλασιαστικούς παράγοντες (αζαθειοπρίνη, μυκοφαινολικό οξύ) και τα κορτικοειδή. Υπάρχουν και τρεις νέοι παράγοντες συντήρησης που έχουν και νέο μηχανισμό δράσης η σοτρασταυρίνη (αναστολέας πρωτεϊνικής κινάσης), το belacept (αναστολέας συνδιέγερσης) και η τοφασιτινιμίπη (αναστολέας JAK3), αλλά και δύο βελτιωμένες μορφές αναστολέων καλσινευρίνης ένα σκεύασμα τακρολίμους παρατεταμένης αποδέσμευσης και η βοκλοσπορίνη (ανάλογο κυκλοσπορίνης).

Η θεραπεία απόρριψης κατευθύνεται αναλόγως τη μορφή της απόρριψης, έτσι σε περίπτωση ήπιας κυτταρικής απόρριψης η θεραπεία είναι με κορτικοειδή, σε μετρία έως σοβαρή απόρριψη χρησιμοποιούνται σφαιρίνες κατά των θυμοκυττάρων. Η χημική απόρριψη αντιμετωπίζεται με ενδοφλέβια ανοσοσφαιρίνη και πλασμαφαίρεση (Gabart S, et al. 2011).

Η επαγωγική ανοσοκατασταλτική θεραπεία χρησιμοποιείται για την αποφυγή της πρώιμης οξείας απόρριψης. Υπάρχουν τρία αντισώματα για την θεραπεία της επαγωγής, η βασιλιζιμάμπη , η αντιθυμοκυτταρική σφαιρίνη και η αλτεμουζουμάμπη. Σε μια γρήγορη ανασκόπηση της φαρμακολογίας τους θα λέγαμε τα εξής :

Η βασιλιζιμάμπη είναι ανταγωνιστής του υποδοχέα της ιντερλευκίνης-2. Χορηγείται κατά τη μεταμόσχευση και για 4 ημέρες μετά, στην δόση των 20 mg. Έχει λίγες ανεπιθύμητες ενέργειες ή αλληλεπιδράσεις με φάρμακα (Kahan BD, 1999).

Η Αντιθυμοκυτταρική σφαιρίνη είναι ένα πολυκλωνικό αντίσωμα έναντι του TCR complex (CD3, CD4, CD8) HLA I, HLA II υποδοχέων των κυτταροκινών και των μορίων προσκόλλησης με πλεονέκτημα την ισχυρή δράση της και μειονέκτημα τις ανεπιθύμητες ενέργειες του συνδρόμου απελευθέρωσης κυτταροκινών. Σήμερα

αποτελεί την πιο συχνά χρησιμοποιούμενη θεραπεία επαγωγής. Χρησιμοποιείται στη δόση των 1,5 mg/kg για 7-14 ημέρες (Agha IA, et al. 2002).

Η αλεμτουζουμάμπη είναι ένα εξανθρωπισμένο αντίσωμα προερχόμενο από ανασυνδιασμένο DNA που στρέφεται κατά του CD52, χρησιμοποιείται για την θεραπεία της χρόνιας λεμφοκυτταρικής λευχαιμίας, αλλά έχει εφαρμογή και στην επαγωγική θεραπεία της οξείας απόρριψης. Μπορεί να εμφανίσει αντιδράσεις στην έγχυση καθώς χορηγείται ενδοφλεβίως ως εφάπαξ δόση των 30 mg (Hanaway MJ, et al. 2011).

Στη θεραπεία συντήρησης υπάρχουν κυρίως τέσσερις κατηγορίες φαρμάκων :

Οι **αναστολείς της καλσινευρίνης** με κυριότερους την κυκλοσπορίνη και το τακρολίμους. Καταστέλλουν την ενεργοποίηση των T λεμφοκυττάρων αναστέλλοντας την παραγωγή κυτοκινών, κυρίως ιντελευκίνης 2. Σχετίζονται με πολυάριθμες τοξικότητες που είναι δοσοεξαρτώμενες. Η υπερτρίχωση, η υπερτροφία των ούλων, η υπέρταση και η υπερλιπιδαιμία απαντώνται κυρίως στην κυκλοσπορίνη. Η νευροτοξικότητα, η αλωπεκία και ο διαβήτης μετά την μεταμόσχευση εμφανίζονται στο τακρολίμους. Έχουν αλληλεπίδραση με όλα τα φάρμακα που μεταβολίζονται από την οδό του κυτοχρώματος P40 3A. Όλα αυτά τα φάρμακα επηρεάζουν τη συγκέντρωση των αναστολέων καλσινευρίνης στο αίμα. Η μακροχρόνια λήψη τους έχει συσχετίσει με χρόνια νεφροπάθεια μοσχεύματος (Webster AC, et al. 2005, Jelassi ML, et al. 2011).

Οι **αναστολείς mTOR** που είναι μια ελκυστική επιλογή για την εξοικονόμηση των αναστολέων της καλσινευρίνης στα σχήματα ανοσοκαταστολής λόγω της τοξικότητας αυτών. Οι κυριότεροι εκπρόσωποι είναι τα σιρολίμους και εβερολίμους. Το σιρολίμους συνδέεται με κυτταροπλασματικό υποδοχέα και το σύμπλεγμα που δημιουργείται αναστέλλει την ρυθμιστική κινάση mTOR . Αυτή η αναστολή καταστέλλει τον διαμεσολαβούμενο από κυτοκίνη πολλαπλασιασμό των T λεμφοκυττάρων. Σχετίζεται με ανεπιθύμητες ενέργειες όπως λευκοπενία, θρομβοπενία, αναιμία, βλεννογονίτιδα, υπερχολιστερολαιμία και υπερτριγλυκεριδαίμια. Επίσης η χρήση του σιρολίμους έχει συσχετιστεί και με καθυστερημένη επούλωση τραυμάτων, λεμφοκίλη και καθυστερημένη λειτουργία μοσχεύματος (McTaggart RA, et al. 2003).

Το εβερολίμους είναι παράγωγο του σιρολίμους με μικρότερο χρόνο ημιζωής. Χρησιμοποιείται εκτός της μεταμόσχευσης και για την θεραπεία του προχωρημένου καρκίνου του νεφρού, αλλά και για νευροενδοκρινείς όγκους του παγκρέατος. Έχει τις ίδιες ανεπιθύμητες ενέργειες με το σιρολίμους.

Οι **αντιπολλαπλασιαστικοί παράγοντες** θεωρούνται ο τρίτος παράγοντας σε τριπλά σχήματα ανοσοκαταστολείς δίνουν αθροιστικά αποτελέσματα αλλά λιγότερο σημαντικά από τους αναστολείς της καλσινευρίνης και τα κορτικοειδή. Τα πιο χρησιμοποιούμενα φάρμακα αυτής της κατηγορίας είναι η αζαθειοπρίνη και το μουκοφαϊνολικό οξύ. Η αζαθειοπρίνη είναι ανάλογο της πουρίνης καταστέλλει την αντιγραφή του DNA και τον πολλαπλασιασμό των B και T λεμφοκυττάρων. Κύριες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι η καταστολή του μυελού των οστών και οι γαστρεντερικές διαταραχές. Η αλληλεπίδραση με την αλλοπουρινόλη έχει σήμερα περιορίσει την χρήση της.

Το μουκοφαινολικό οξύ προκαλεί μη ανταγωνιστική αναστρέψιμη αναστολή των αφυδρογονάσεων της μονοφωσφορικής ινόςίνης (IMPDH), παρεμβαίνει στην οδό της σύνθεσης των πουρινών και της αντιγραφής του DNA, παράγοντας κυτταροστατικά αποτελέσματα στα T και B λεμφοκύτταρα. Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες είναι η ναυτία, η διάρροια, η λευκοπενία και η θρομβοπενία. Προϊόντα που περιέχουν μαγνήσιο και ψευδάργυρο δεν χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα με το μουκοφαινολικό οξύ (Lorber MI, et al. 2005).

Τα κορτικοειδή αναστέλλουν τον πολλαπλασιασμό των T λεμφοκυττάρων μέσω της αναστολής πολλαπλών γονιδίων κυτταροκινών , χρησιμοποιούνται με σταδιακή μείωση δόσης (μεγαλύτερη περιεγχειρητικά) με στόχο μια μικρή δόση συντήρησης μακροπρόθεσμα.

Από τους νέους παράγοντες, η σοτρασταυρίνη είναι ένας αναστολέας της πρώιμης ενεργοποίησης των T λεμφοκυττάρων μέσω μίας ανεξάρτητης οδού. Χρησιμοποιείται εκτός από την μεταμόσχευση νεφρού και στην ψωρίαση. Έχει λίγες ανεπιθύμητες ενέργειες που περιλαμβάνουν ναυτία , έμετο και πονοκέφαλο. Αλληλεπιδρά σημαντικά με το τακρολίμους (Matz M, et al. 2011). Το Belatacept που είναι ένας αναστολέας συνδιέγερσης δεύτερης γενιάς, είναι εξίσου αποτελεσματικό με την κυκλοσπορίνη και λιγότερο νεφροτοξικό σε σχέση με αυτή. Χορηγείται ενδοφλέβια για 30 λεπτά σε δόση 10 mg/kg πριν την μεταμόσχευση 5 mg/kg στην συνέχεια (Larsen CP, et al. 2005). Τέλος η τοφασιτινίμπη, είναι ένας αναστολέας κινάσης που χρησιμοποιείται και στις αυτοάνοσες παθήσεις, έχει χαμηλό προφίλ ανεπιθύμητων ενεργειών και δίδεται σε από του στόματος σχήματα των 15 mg και 30 mg δυο φορές ημερησίως (Ghoreschi K, et al. 2011) .

Στη χημική απόρριψη τα σχήματα μπορεί να περιλαμβάνουν ένα ή περισσότερα από τα ακόλουθα : πλασμαφαίρεση, ενδοφλέβια ανοσοσφαιρίνη και rituximab.

Το rituximab είναι ένα χημικό μονοκλωνικό αντίσωμα που είναι ειδικό για την πρωτεΐνη της επιφάνειας του CD 20 που εκφράζεται στα κυκλοφορούντα B λεμφοκύτταρα. Χρησιμοποιείται στην θεραπεία και του CD 20 θετικού λεμφώματος, στην ρευματοειδή αρθρίτιδα, στη θεραπεία αυτοάνοσων διαταραχών, στην αγγειίτιδα και στη λεμφουπερπλαστική διαταραχή μετά την μεταμόσχευση. Έχει σημαντικό ρολό στην θεραπεία της χημικής απόρριξης μαζί με την πλασμαφαίρεση και την χορήγηση ανοσοσφαιρίνης. Χορηγείται ενδοφλέβια με ανεπιθύμητη ενέργεια στην έγχυση την υπόταση και μπορεί να πυροδοτήσει κεραυνοβόλο ηπατίτιδα σε ασθενείς θετικούς στην ηπατίτιδα Β. Ο έλεγχος για ηπατίτιδα πρέπει να γίνεται πάντα πριν την χορήγηση αυτού του φαρμάκου (Cordarelli F, 2019).

2.13 ΜΑΚΡΟΧΡΟΝΙΑ ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΑ ΤΗΣ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗΣ

Η δραστική μείωση της οξείας απόρριψης λόγω της ανοσοκατασταλτικής αγωγής εμφάνισε άλλα πιο μακροχρόνια προβλήματα όπως ο θάνατος με λειτουργούν μόσχευμα λόγω καρδιαγγειακών επεισοδίων, λοιμώξεων και κακοηθειών.

2.13.1 ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ ΜΕΤΑ ΤΗΝ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ

Η ύπαρξη ισχυρών και ειδικών ανοσοκατασταλτικών έχει μειώσει σημαντικά την οξεία απόρριψη, ωστόσο οδήγησε σε αύξηση του ποσοστού των λοιμώξεων των ληπτών. Παρά τις βελτιώσεις στις διαγνωστικές τεχνικές και την ανακάλυψη νέων αντιμικροβιακών φαρμάκων, το 70% των μεταμοσχευμένων εμφανίζουν τουλάχιστον ένα επεισόδιο λοίμωξης στα πρώτα 3 χρόνια από την μεταμόσχευση. Σήμερα οι λοιμώξεις ευθύνονται για το 17% των θανάτων με λειτουργικά μόσχευμα και αποτελούν τη δεύτερη αιτία θανάτου στους μεταμοσχευμένους (Jha V, 2010).

Εκτός της ανοσοκατασταλτικής αγωγής άλλοι παράγοντες που ευνοούν τις λοιμώξεις είναι : η ηλικία του λήπτη, το γυναικείο φύλο, ο πτωματικός δότης, η μεγάλη ηλικία του δότη, δότης θετικός στον CMV, ο χρόνος της αιμοκάθαρσης και ο συστηματικός ερυθηματώδης λύκος (ως αίτια της νεφρικής νόσου).

Ο κίνδυνος λοίμωξης στον μεταμοσχευμένο σε οποιαδήποτε δεδομένη στιγμή εξαρτάται από την κατάσταση του ανοσοποιητικού του συστήματος και την φυσική προστασία από το εμβολιαστικό του πρόγραμμα αλλά και την χημειοπροφύλαξη που λαμβάνει. Το επίπεδο ανοσοκαταστολής πρέπει να είναι σε τέτοιο σημείο ώστε να παρέχει προστασία έναντι της απόρριψης και να ελαχιστοποιεί τον κίνδυνο μόλυνσης. Όμως αυτό καθορίζεται στην κλινική πράξη (με δόκιμη και σφάλμα) γιατί δεν υπάρχουν αξιόπιστες μέθοδοι επί του παρόντος για την αντικειμενική αξιολόγηση της κατάστασης του ανοσοποιητικού συστήματος και την πρόβλεψη του κινδύνου μόλυνσης (Fisman JA. 2007).

Για την πρόβλεψη της φύσης των λοιμώξεων δημιουργήθηκε το « χρονοδιάγραμμα λοιμώξεων » που με βάση το χρόνο μετά την μεταμόσχευση διαιρείται η περίοδος κινδύνου σε τρεις επικαλυπτόμενες περιόδους (πίνακας 6). Η διαίρεση αυτή βοηθάει στη λήψη τεκμηριωμένων αποφάσεων σχετικά με την πιθανή φύση των λοιμώξεων και την προσαρμογή των διαγνωστικών και θεραπευτικών μέτρων.

Τα χαρακτηριστικά των λοιμώξεων στους μεταμοσχευμένους μπορεί να είναι διαφορετικά σε σύγκριση με το γενικό πληθυσμό. Έτσι μετά την μεταμόσχευση πρέπει να λαμβάνουμε υπόψη όλες τις εμπύρετες εμφανίσεις, αλλά ο πυρετός μπορεί να απουσιάζει και να υπάρχουν συμπτώματα από ένα ή περισσότερα όργανα. Επίσης η πιθανότητα λοίμωξης από ασυνήθιστους – εξωτικούς μικροοργανισμούς είναι σημαντική, όπως συχνή είναι και η εμφάνιση πολυμικροβιακών λοιμώξεων. Οι ορολογικές εξετάσεις έχουν περιορισμένη σημασία αφού η ανταπόκριση αντισωμάτων είναι εξασθενημένη στον λήπτη λόγω της ανοσοκατασταλτικής αγωγής. Η ανάπτυξη του CMV και του EBV υποδηλώνει υπερβολική ανοσοκαταστολή και θα πρέπει να οδηγήσει σε μείωση της δόσης των ανοσοκατασταλτικών. Τέλος η μη

ειδική φύση της λοίμωξης απαιτεί την έναρξη θεραπείας ευρέος φάσματος πριν να τεθεί η μία συγκεκριμένη αιτιολογική διάγνωσή (Kotton CN, et al. 2005).

Πίνακας 6 : Το χρονοδιάγραμμα των λοιμώξεων μετά την μεταμόσχευση, (Ανατύπωση από Jha V, 2010)

Phases (time since transplantation)	Phase I (< 4 weeks)	Phase II (1 mo – 1 yr)	Phase III (> 1 yr)		
			A	B	C
Characteristic	Post-operative state	Period of most intense immunosuppression	Stable low-dose immunosuppression	Multiple rejections, poor graft function	Chronic viral infections
Nature of infections	Technical, nosocomial, related to lines, catheters, tubes	Reactivated viruses, opportunistic infections	Same as in the community	Continued risk of viral and opportunistic infections	Viral oncogenesis
Organisms	MRSA, VRE, Candida, E. coli, C. difficile	CMV, EBV (including PTL), HSV, VZV, HBV, PCP, BKV, nocardia, tuberculosis, toxoplasma, candida, aspergillus, zygomycetes, Strongyloides	Community acquired pneumonias, urinary tract infection, superficial fungal infections	CMV, EBV, PCP, BKV, nocardia, tuberculosis, toxoplasma, aspergillus, zygomycetes, strongyloides	CMV : chorioretinitis, EBV: PTL, HHV8: Kaposi sarcoma HPV: cervical, skin cancer HBV, HCV: Hepatocellular carcinoma
Risk modifiers:	antirejection treatment, leukopenia, hyperglycemia, malnutrition, graft dysfunction, immunomodulatory viruses, tissue devitalization, prolonged antibiotic therapy, new immunosuppressive drugs				

Η υιοθέτηση προληπτικών στρατηγικών έχει μειώσει σημαντικά τους κινδύνους των λοιμώξεων. Η διαδικασία της πρόληψης ξεκινάει την περίοδο προ της μεταμόσχευσης με τον προμεταμοσχευτικό έλεγχο των δωρητών και των ληπτών, την θεραπεία προυπάρχουσων λοιμώξεων και την ανοσοπροφύλαξη (εμβολιασμός). Συνεχίζεται μετά την μεταμόσχευση με εξατομικευμένη χημειοπροφύλαξη και παρακολούθηση. Οι συστάσεις εμβολιασμού σε λήπτες μοσχευμάτων βασίζονται σε μεγάλο βαθμό σε δεδομένα από τον γενικό πληθυσμό. Τα συνιστώμενα εμβόλια για τους λήπτες παρατίθενται παρακάτω (εικόνας 7,8).

Θα πρέπει να χορηγείται μόνο πριν από τη μεταμόσχευση

BCG

Ανεμοβλογιά

Γλαρά^α

Παρωτίτιδα^α

Ερυθρά^α

* Για παιδιά <2 ετών

^α Συνιστάται μόνο για παιδιατρικούς λήπτες

^β Συνιστάται εάν ταξιδεύετε σε ενδημική περιοχή

^γ Συνιστάται σε περίπτωση έκθεσης

Εικόνα 7. Εμβολιασμός προ της μεταμόσχευσης, (Ανατύπωση από Jha V, 2010)

Συνιστώμενα εμβόλια για λήπτες μεταμόσχευσης νεφρού

Εμβόλιο	Απαιτείται παρακολούθηση;
Μπορεί να χορηγηθεί πριν/μετά τη μεταμόσχευση	
Γρίπη	Όχι
Ηπατίτιδα Β	Ναί
Ηπατίτιδα Α	Ναί
Αδρανοποιημένη πολιομυελίτιδα	Όχι
Εμβόλιο πολυσακχαρίτη πνευμονιόκοκκου	Ναί
Μηνιγγιτιδόκοκκος	Όχι
Τέτανος	Όχι
Συζευγμένο εμβόλιο πνευμονιόκοκκου *	Ναί
Κοκκύτης ^α	Όχι
Διφθερίτιδα ^α	Όχι
<i>Haemophilus influenzae</i> ^α	Ναί
Ιαπωνική εγκεφαλίτιδα ^β	Ναί
<i>Salmonella typhi</i> Vi ^β	Ναί
Λύσσα ^γ	Όχι

Εικόνα 8. Εμβολιασμός πριν ή και μετά την μεταμόσχευση, (Ανατύπωση από Jha V, 2010)

Από τα χημειοπροφυλακτικά πιο διαδεδομένα φάρμακα είναι η κοτριμοξαζόλη και η σιπροφλοξασίνη. Η κοτριμοξαζόλη προστατεύει από βακτηριδιακή ουρολοίμωξη, από πνευμονία από *Pneumocystis carinii*, τοξόπλασμα, λιστέρια και νοκάρδια. Η σιπροφλοξασίνη παρέχει αποτελεσματική προφύλαξη στην ουρολοίμωξη. Χρησιμοποιούνται για 6-12 μήνες μετά την μεταμόσχευση (Jha V, 2010).

Από τις ιογενείς λοιμώξεις, η λοίμωξη CMV είναι από τις πιο συχνές. Εκδηλώνεται με εικόνα που μοιάζει με γρίπη, μπορεί όμως να εμφανιστεί με εικόνα καταστολής του μυελού των οστών, ηπατίτιδας, κολίτιδας, διάμεση πνευμονίας ή και προσβολή του κεντρικού νευρικού συστήματος. Χωρίς προφύλαξη, το 10-60 % των μεταμοσχευμένων θα αναπτύξουν νόσο του CMV, αλλά ο κίνδυνος δεν είναι σε όλους ίδιος. Η διαστρωμάτωση του κινδύνου εξαρτάται από την οροκατάσταση σε σχέση με τον CMV του λήπτη και του δότη κατά την στιγμή της μεταμόσχευσης. Έτσι οι οροαρνητικοί λήπτες που λαμβάνουν όργανα από οροθετικούς έχουν 40-50% πιθανότητα να αναπτύξουν την νόσο, ενώ στη μεταμόσχευση ανάμεσα σε οροαρνητικούς η πιθανότητα είναι αμελητέα. Για την προφύλαξη από CMV λοίμωξης μπορούν να χρησιμοποιηθούν από του στόματος ή ενδοφλεβίως : γκανκυκλοβίρη, βαλγανκυκλοβίρη, ακυκλοβίρη, βαλακυκλοβίρη. Η χρήση των παραπάνω μειώνει την συχνότητα εμφάνισης της CMV λοίμωξης και την CMV σχετική θνητότητα αλλά και θνησιμότητα από άλλες αιτίες και ευκαιριακές λοιμώξεις. Η ακριβής διάρκεια της προφύλαξης δεν είναι σαφώς καθορισμένη. Οι τρέχουσες συστάσεις προτείνουν 3 μήνες που επεκτείνεται σε 6 μήνες σε περίπτωση χρήσης αντιλεμφοκυτταρικής επαγωγής (Arthus SK, et al. 2008, Hodson EM, et al. 2005)

Επίσης συχνές είναι οι λοιμώξεις από *Candida* ως αποτέλεσμα αυξημένου στοματικού αποικισμού την πρώτη περίοδο μετά τη μεταμόσχευση και σε περιόδους εντατικής ανοσοκαταστολής ή μετά από παρατεταμένους κύκλους αντιβιοτικών

ευρέος φάσματος. Τα προφυλακτικά τοπικά αντιμυκητιασικά όπως και η νυστατίνη ή η κλοτριμαζόλη βοηθούν στην εκρίζωση του αποικισμού χωρίς να προκαλούν σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες (Jha V, 2010).

Συμπερασματικά θα λέγαμε ότι οι προφυλακτικές στρατηγικές , ο υψηλός δείκτης υποψίας και η επιθετική χρήση διαγνωστικών τεχνικών είναι απαραίτητη για την ακριβή διάγνωση και τη βελτίωση των αποτελεσμάτων.

2.13.2 ΚΑΚΟΗΘΕΙΕΣ ΜΕΤΑ ΤΗΝ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ

Οι κακοήθειες μετά την μεταμόσχευση νεφρού αποτελούν την τρίτη αιτία θανάτου, η συχνότητα τους καταγράφεται αυξημένη σε σχέση με το παρελθόν . Η αύξηση της επιβίωσης μοσχευμάτων και ληπτών , οι μεγαλύτερες ηλικίες δότη και λήπτη και η εισαγωγή της ανοσοκατασταλτικής θεραπείας ήταν κάποιοι σημαντικοί λόγοι που οδήγησαν στην αύξηση. Έτσι η συνολική συχνότητα κακοηθειών μετά την μεταμόσχευση νεφρού καταγράφεται αυξημένη 3 με 5 φορές σε σχέση με το γενικό πληθυσμό. Ωστόσο δεν διαπιστώνεται αυξημένη συχνότητα σε όλους τους τύπους καρκίνου (Birkerland SA,et al. 2000). . Οι πιο συχνοί τύποι όγκων είναι η μεταμοσχευτική λεμφουπερπλαστική διαταραχή (PTLD) και το ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα (χείλος, τράχηλο, δέρμα).

Η κακοήθεια μετά τη μεταμόσχευση μπορεί να αναπτυχθεί με τρεις διαφορετικούς τρόπους.

- Την de novo εμφάνιση στον λήπτη.
- Ως υποτροπιάζουσα κακοήθεια.
- Τη μετάδοση κακοήθειας από τον δότη.

Στις de novo κακοήθειες ξεχωρίζουν δύο τύποι, ο τύπος του καρκίνου δέρματος και της λεμφουπερπλαστικής νόσου(PTLD). Το φάσμα της τελευταίας είναι πολύ μεγάλο και κυμαίνεται από καλοήγητη PTLD έως non Hodgkin λέμφωμα. Σύμφωνα με τη βιβλιογραφία οι κακοήθειες του λεμφοπολλαπλασιαστικού συστήματος εμφανίζονται στα πρώτα τρία χρόνια από τη μεταμόσχευση. Αναφέρεται επίσης ότι είναι πιο συχνές σε ασθενείς που λαμβάνουν τριπλή ανοσοκατασταλτική αγωγή (που περιλαμβάνει κυκλοσπορίνη, αζαθειοπρίνη, κορτικοειδή), αλλά και σε ασθενείς που λαμβάνουν πολυκλωνικά ή μονοκλωνικά αντισώματα για θεραπεία επαγωγής ή διάσωσης (Penn I, 2000).

Η θεωρία ότι η δράση των ανοσοκατασταλτικών είναι υπεύθυνη για την αυξημένη συχνότητα εμφάνισης νεοπλασιών βασίζεται στην παρατήρηση ότι ασθενείς εμφανίζουν επίσης αυξημένη συχνότητα όγκων εάν λαμβάνουν ανοσοκατασταλτική θεραπεία για καταστάσεις άλλες (εκτός της μεταμόσχευσης) π.χ. ρευματοειδής αρθρίτιδα, συστηματικός ερυθηματώδης λύκος. Η αυξημένη συχνότητα PLTD σε αυτούς έχει αποδοθεί σε παράγοντες όπως η μεθοτρεξάτη, κυκλοσπορίνη, αζαθειοπρίνη. Η συσχέτιση των ανοσοκατασταλτικών είναι επιβεβαιωμένη και στους όγκους του δέρματος όπου η ένταση και διάρκεια της θεραπείας προστίθεται στους ήδη υπάρχοντες παράγοντες (όπως π.χ. η έκθεση στον ήλιο). Όμως στην αύξηση του ακανθοκυτταρικού καρκινώματος συμμετέχει σημαντικά και ο αυξημένος

επιπολασμός του ιού των ανθρώπινων θηλωμάτων (HPV) που βρίσκεται σχεδόν στο 90% των ληπτών μοσχευμάτων (Ramsay HM, et al. 2000).

Η θεωρία ότι η αυξημένη συχνότητα των κακοηθειών στη μεταμόσχευση είναι αποτέλεσμα της ανοσοκατασταλτικής θεραπείας δεν μπορεί επαρκώς να εξηγήσει την υπερβολική συχνότητα εμφάνισης συγκεκριμένων κακοηθειών (όγκοι δέρματος, λεμφώματα). Φαίνεται ότι η ανοσοκαταστολή από μόνη της δεν επαρκεί και προστίθενται και άλλοι παράγοντες. Πρόσθετοι παράγοντες είναι : το γενετικό υπόβαθρο, η ιογενής συνλοίμωξη και η έκθεση στον ήλιο.

Στη περίπτωση ασθενούς με ιστορικό προηγούμενης κακοήθειας, υπάρχει συναίνεση ότι μια περίοδος αναμονής δυο ετών πρέπει να παρεμβάλλεται ανάμεσα στην επιτυχή θεραπεία του καρκίνου και τη μεταμόσχευση. Δεν απαιτείται περίοδος αναμονής για τους παρακάτω όγκους : τυχαία ανακαλυφθέν καρκίνωμα νεφρού, οποιοσδήποτε τύπος insitu καρκίνωμα, βασικοκυτταρικό καρκίνωμα του δέρματος. Ενώ συνίσταται περίοδος μεγαλύτερη των 2 ετών σε ασθενείς με ιστορικό κακοήθους μελανώματος, καρκίνου του μαστού και ορθοκολικού καρκίνου (Penn I, 2000).

Όταν ο ασθενής εμφανίζει μια νέα κακοήθεια μετά την μεταμόσχευση, βάσιμο είναι το ερώτημα αν πρέπει να μειωθεί ή και να διακοπεί η ανοσοκαταστολή. Περιστατικά με επιτυχή μείωση ή διακοπή της περιγράφονται σε ασθενείς με NHL και σάρκωμα karosi αλλά τα ποσοστά θανάτου παρέμειναν υψηλά ανεξάρτητα της διακοπής. Οι θεραπευτικές στρατηγικές στοχεύουν τα Β λεμφοκύτταρα και συμπεριλαμβάνουν χρήση ειδικών αντισωμάτων κατά του CD24/CD21/CD20 των Β λεμφοκυττάρων. Υπάρχουν επίσης αναφορές για επιτυχή θεραπεία με ακυκλοβιρη, βαλακυκλοβιρη σε ασθενείς που η λεμφοϋπερπλαστική νόσος προκαλείται από τον EBV. Σε ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται σε αυτές τις θεραπείες συνίσταται θεραπευτικό σχήμα με κυκλοφωσφαμίδη, δοξορουβικίνη, βινκριστίνη και πρεδνιζόλη (Morath C, 2000).

Οι μεταμοσχευμένοι με προκακοήθεις δερματικές βλάβες θα πρέπει να παραπέμπονται σε δερματολόγο. Οι καρκίνοι του δέρματος πρέπει να αφαιρούνται πλήρως. Η δευτερογενής πρόληψη περιλαμβάνει τη χρήση τοπικά ή συστηματικά ρετινοϊδών και σε ασθενείς με ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα συστήνεται η μείωση της ανοσοκαταστολής όταν είναι δυνατόν.

Τέλος το σάρκωμα carosi μετά τη μεταμόσχευση παρουσιάζει ιδιαίτερο ενδιαφέρον επειδή είναι ο όγκος με τον υψηλότερο επιπολασμό σε σύγκριση με το γενικό πληθυσμό. Η πορεία του είναι συχνά επιθετική και παρουσιάζει ποσοστά θνητότητας στο 34% εντός 3 ετών από την διάγνωση. Η προσβολή των σπλαχνικών οργάνων είναι δείκτης σοβαρής νόσου. Η μείωση της ανοσοκατασταλτικής αγωγής οδηγεί σε πλήρη ύφεση στο 30% των ασθενών. Οι εντοπισμένες βλάβες όταν εμφανίζονται μπορούν να αντιμετωπισθούν χειρουργικά ή με τοπική ακτινοβολία (Alsulaiman MH, et al. 1994).

2.15.3 ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗ ΝΟΣΟΣ ΜΕΤΑ ΤΗΝ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ ΝΕΦΡΟΥ

Μια επιτυχής μεταμόσχευση νεφρού μειώνει τον καρδιαγγειακό κίνδυνο των νεφροπαθών. Ωστόσο η καρδιαγγειακή νόσος στους μεταμοσχευμένους εξακολουθεί να παραμένει κύρια αιτία πρόωρης απώλειας ασθενών και μοσχευμάτων, εμφανίζεται 3 έως 5 φορές πιο συχνά σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό (Liefelt L, et al. 2010).

Οι κύριες μορφές της καρδιαγγειακής νόσου που εμφανίζονται στον πληθυσμό των ληπτών είναι η στεφανιαία νόσος, η καρδιακή ανεπάρκεια, η βαλβιδική καρδιακή νόσος, οι αρρυθμίες, η πνευμονική υπέρταση, τα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια και η περιφερική αρτηριοπάθεια.

Η στεφανιαία νόσος είναι αναμενόμενη και δεδομένη στους λήπτες μεταμόσχευσης νεφρού λαμβάνοντας υπόψη της συνοσηρότητες στη χρόνια νεφρική νόσο. Οι μη επεμβατικές δοκιμασίες κατά την διάρκεια του προμεταμοσχευτικού ελέγχου έχουν αυξημένη πιθανότητα να μην είναι ακριβείς για τον αποκλεισμό της σοβαρής στεφανιαίας νόσου στους πληθυσμούς υψηλού κινδύνου. Μόνο η στεφανιογραφία μπορεί να προβλέψει και να βελτιώσει την θνησιμότητα από την στεφανιαία νόσο, αλλά αυτή δεν συνιστάται τακτικά, ειδικά σε υποψηφίους για μεταμόσχευση νεφρού πριν την αιμοκάθαρση για να μην έχουμε επιδείνωση της νεφρικής νόσου. Έτσι συχνά υποδιαγιγνώσκεται η προϋπάρχουσα στεφανιαία νόσος που μπορεί να είναι σημαντική. Στην περίοδο μετά την μεταμόσχευση η παραμονή και πολλές φορές επιδείνωση παραγόντων κινδύνου που προϋπήρχαν οδηγούν σε αυξημένη εμφάνιση αυτής παράλληλα με την χρήση ανοσοκατασταλτικών, τη δυσλειτουργία του μοσχεύματος και τα επεισόδια οξείας απόρριψης που είναι επίσης παράγοντες πρόωξης της νόσου (Shonig A, et al. 2021).

Η καρδιακή ανεπάρκεια είναι ιδιαίτερα διαδεδομένη σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια και σημαντικό αίτιο νοσηλείων στη προμεταμοσχευτική περίοδο. Η μεταμόσχευση νεφρού σχετίζεται με βελτίωση του κλάσματος εξώθησης στην πλειονότητα των ασθενών, παρόλα αυτά υπάρχει ένα ποσοστό της τάξεως του 10-18% νέων περιστατικών καρδιακής ανεπάρκειας στους 12 έως 36 μήνες που σχετίζεται με υψηλή θνησιμότητα και απώλεια μοσχεύματος. Οι κατευθυντήριες οδηγίες KDIGO προτείνουν τη λήψη προμεταμοσχευτικού ηχοκαρδιογραφήματος εάν υπάρχουν στοιχεία καρδιακής ανεπάρκειας, ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου ή αιμοδυναμική αστάθεια κατά την αιμοκάθαρση. Μετά την μεταμόσχευση η διάγνωση των νέων περιστατικών καρδιακής ανεπάρκειας ακολουθεί την προσέγγιση του γενικού πληθυσμού συμπεριλαμβανόμενης και της αξιολόγησης για στεφανιαία νόσο.

Η πνευμονική υπέρταση εμφανίζεται σε ποσοστό 13-33% των ασθενών με X.N.N. και υποδιαιρείται με βάση τα αίτια της σε 5 υποκατηγορίες: 1. Πνευμονική αρτηριακή υπέρταση, 2. Υπέρταση λόγω αριστερής καρδιοπάθειας. 3. Υπέρταση λόγω πνευμονικής/αναπνευστικής νόσου. 4. Υπέρταση λόγω πνευμονικής εμβολής. 5. Υπέρταση λόγω ασαφών αιτίων ή πολυπαραγοντικών μηχανισμών ή συστηματικών νοσημάτων. Μπορεί να εκδηλωθεί στον λήπτη του μοσχεύματος ως αποτέλεσμα οποιασδήποτε ή περισσότερων κατηγοριών αλλά πρέπει να υπάρχει πάντα εκτίμηση για την πιθανότητα υψηλής ροής στα αρτηριοφλεβικά συρίγγια που

χρησιμοποιήθηκαν στο παρελθόν για αιμοκάθαρση. Η διάγνωσή της γίνεται με δεξιό καρδιακό καθετηριασμό και με διαθωρακική υπερηχοκαρδιογραφία σαν μια λιγότερο επεμβατική και λιγότερο δαπανηρή μέθοδος. Η πνευμονική υπέρταση μπορεί να βελτιωθεί μετά την μεταμόσχευση λόγω της βελτίωσης στην υποκείμενη καρδιακή ανεπάρκεια και της υπερφόρτωσης όγκου (Shonig A, et al. 2021).

Οι αρρυθμίες εμφανίζονται συχνά στην Χ.Ν.Ν. λόγω διαταραχών ηλεκτρολυτών, όγκου και ουραιμίας. Από αυτές η πιο συχνή είναι η κολπική μαρμαρυγή. Η ύπαρξή της σχετίζεται με κίνδυνο θνησιμότητας και αποτυχίας του μοσχεύματος. Μετά την μεταμόσχευση εμφανίζεται σε ποσοστό 7% στους 35 μήνες και σχετίζεται με θάνατο και απώλεια του μοσχεύματος .

Η βαλβιδοπάθειες που εμφανίζονται συχνά στην προχωρημένου σταδίου νεφρική νόσο λόγω ασβεστοποίησης των γλωχίνων και λόγω υπερφόρτωσης όγκου, δεν είναι βέβαιο ότι θα σταθεροποιηθούν μετά την μεταμόσχευση , συχνά εξελίσσονται και απαιτούν και παρέμβαση για την αντιμετώπιση τους.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗ ΝΟΣΟΣ ΚΑΙ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ ΝΕΦΡΟΥ

3.1 Η ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗ ΝΟΣΟΣ ΣΤΟ ΓΕΝΙΚΟ ΠΛΗΘΥΣΜΟ

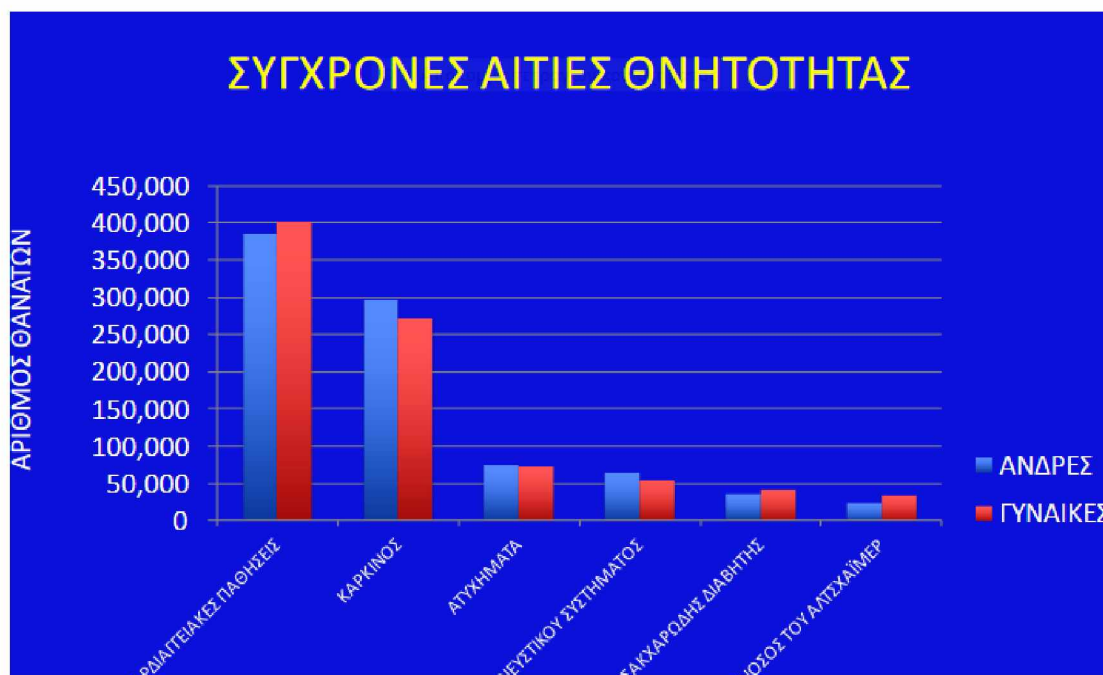
Οι καρδιαγγειακές παθήσεις είναι ομάδα παθήσεων που αφορά την καρδιά και τα αγγεία. Οι συχνότερα εμφανιζόμενες είναι η στεφανιαία νόσος, η αρτηριακή υπέρταση, η καρδιακή ανεπάρκεια, τα εγκεφαλικά αγγειακά επεισόδια και η περιφερική αρτηριοπάθεια (εικόνας 6). Ωστόσο στην ομάδα ανήκει και μεγάλος αριθμός παθήσεων λιγότερο συχνά εμφανιζόμενες όπως οι μυοκαρδιοπάθειες, οι αρρυθμίες, οι βαλβιδοπάθειες, τα ανευρύσματα της αορτής, η φλεβική θρόμβωση και άλλες (Rooth AG, et al. 2019).



Εικόνα 6. Συχνότητα εμφάνισης καρδιαγγειακών νοσημάτων (Πηγή : World Heart Organisation 2007)

Οι καρδιαγγειακές παθήσεις αποτελούν μείζων πρόβλημα υγείας των δυτικών κοινωνιών αφού αποτελούν το πρώτο αίτιο θανάτου αλλά και πηγή νοσηρότητας. Στη πράξη βλέπουμε σε κάθε τρεις (3) θανάτους ο ένας (1) οφείλεται σε καρδιαγγειακά αίτια, ένα καρδιακό επεισόδιο συμβαίνει κάθε 4 δευτερόλεπτα, ένα αγγειακό επεισόδιο κάθε 5 δευτερόλεπτα (Lloyd-jones D, et al, 2010). Έτσι αποτελούν την πρώτη αίτια θανάτου μεταξύ ανδρών και γυναικών αφαιρώντας καθημερινά

περισσότερες ζωές από ότι αφαιρεί ο καρκίνος , τα ατυχήματα ή οι παθήσεις του αναπνευστικού συστήματος (εικόνα 7).



Εικόνα7. Σύγχρονες αιτίες θνητότητας (Πηγή : World Heart Organisation 2007)

Τα αίτια των καρδιαγγειακών νόσων είναι πολλά και διαφέρουν μεταξύ τους, γενετικά (κληρονομικότητα), περιβαλλοντικά (διατροφή, κάπνισμα), λοιμώδη (λοιμώδης ενδοκαρδίτιδα), εκφυλιστικά (μυοκαρδιοπάθειες) και άλλα. Όμως συχνά αλληλοσυμπλέκονται και συνυπάρχουν στον ίδιο ασθενή. Ωστόσο στις σύγχρονες κοινωνίες μια είναι η κατεξοχήν υπεύθυνη αίτια καρδιαγγειακών, η αθηροσκλήρυνση (Rooth AG, et al, 2019).

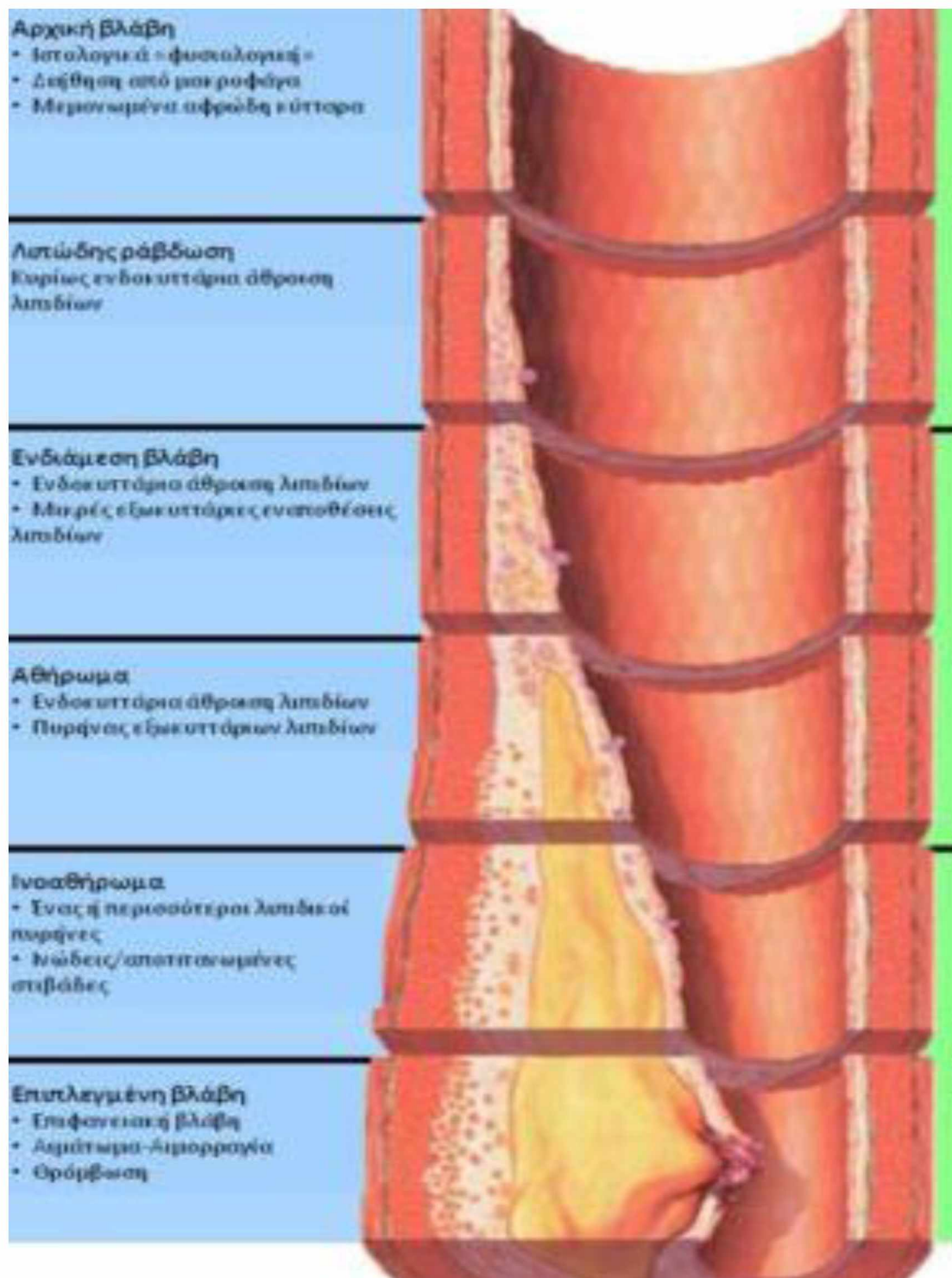
3.2 ΑΘΗΡΟΣΚΛΗΡΥΝΣΗ

Η αθηροσκλήρυνση είναι η παθολογοανατομική διεργασία στο τοίχωμα των, μέσου και μεγάλου μεγέθους, αρτηριών που χαρακτηρίζεται από παρουσία βλαβών (στον έσω χιτώνα του τοιχώματος αυτών) γνωστές ως αθηρωματώδεις πλάκες.

Η αθηρωματική πλάκα

Η αθηρωματική πλάκα δημιουργείται με την σύμπλοκη εναπόθεση κυττάρων και εξωκυττάρων ουσιών στον έσω χιτώνα των αγγείων και αποτελεί το παθολογοανατομικό υπόστρωμα της αθηρωματικής νόσου. Οι πλάκες έχουν διάφορα στάδια εξέλιξης που διαφέρουν σημαντικά μεταξύ τους (Εικόνα 8).

Το πρώτο στάδιο χαρακτηρίζεται από πρώιμες βλάβες ή βλάβες τύπου I. Αυτές αποτελούνται από την πάχυνση του μέσου χιτώνα, την παρουσία μεμονωμένων αφρωδών κυττάρων και μακροφάγων που περιέχουν προϊόντα οξείδωσης των λιπιδίων (Stary HC, et al. 1995) (Εικόνα 8).



Εικ.8 Η εξέλιξη της αθηρωματικής πλάκας (προσαρμοσμένη εικόνα από την Wikipedia, Atherosclerosis)

Στο δεύτερο στάδιο έχουμε ενδοκυττάρια αφομοίωση λιπιδίων και άθροιση των αφρωδών κυττάρων σε στοιβάδες , οι βλάβες του δεύτερου σταδίου είναι γνωστές ως λιπώδεις ραβδώσεις(Stary HC, et al. 1995) (Εικόνα 8).

Στην συνέχεια εμφανίζεται εναπόθεση συνδετικού ιστού και εξωκυττάρων λιπιδίων σε μικρές ποσότητες , οι βλάβες αυτές ονομάζονται βλάβες τύπου III ή προαθήρωμα (Stary HC, et al. 1995)(Εικόνα 8).

Στο τέταρτο στάδιο έχουμε μεγάλη συσσώρευση εξωκυττάρων λιπιδίων που καταλαμβάνουν μεγάλη περιοχή με σαφή όρια που ονομάζεται λιπώδης πυρήνας . Ταυτόχρονα συνεχίζεται η ενδοκυττάρια άθροιση λιπιδίων. Η βλάβη αυτή ονομάζεται αθήρωμα (Stary HC, et al. 1995) (Εικόνα 8).

Όταν η εναπόθεση ινιδίων κολλαγόνου γίνει μεγάλη έχουμε σχηματισμό στοιβάδας ινώδους ιστού γύρω από τον λιπώδη πυρήνα (ινώδη κάψα), εμφανίζεται δηλαδή μια βλάβη γνώστη ως ινωαθήρωμα ή τύπου V. Αυτές οι βλάβες υποδιαιρούνται σε Va, Vb, Vc ανάλογα με την μερική ή πλήρη απασβέστωση του λιπώδους πυρήνα και προκαλούν στενώσεις στα αγγεία μεγαλύτερες από αυτές που προκαλούνται στα προηγούμενα στάδια (Stary HC, et al. 1995) (Εικόνα 8).

Τέλος συχνά αντί της στένωσης του αγγειακού αυλού παρατηρείται διάρρηξη του έσω χιτώνα και εμφάνιση διαταραχών, όπως η απλή λύση της συνέχειας του χιτώνα έως και την εξέλιξη αυτού με ρήξη των βλαβών, οι επιπλεγμένες αυτές βλάβες ονομάζονται τύπου VI. Επίσης οι βλάβες αυτές υποδιαιρούνται σε VIa, VIb, VIc εφόσον εμφανίσουν αιμάτωμα ή αιμορραγία ή θρόμβωση και VIab, VIabc σε συνύπαρξη 2 ή περισσότερων στοιχείων (Stary HC, et al. 1995) (17).

3.3 ΑΘΗΡΟΣΚΛΗΡΩΣΗ ΚΑΙ ΦΛΕΓΜΟΝΗ

Η φλεγμονή διαμεσολαβεί στη δημιουργία και την εξέλιξη της αθηρωματικής διαδικασίας. Προκαλεί αυξημένη διαπερατότητα του ενδοθηλίου και διείσδυση λεμφοκυττάρων, μακροφάγων και λιπιδίων στο μέσο χιτώνα.

Στην εμφάνιση της φλεγμονής συντελούν παθολογικές καταστάσεις που ονομάζουμε παράγοντες καρδιαγγειακού κίνδυνου, όπως η υπερλιπιδαιμία, η υπέρταση, το κάπνισμα. Υπό την επίδραση αυτών τα ενδοθηλιακά κύτταρα αρχίζουν να εκφράζουν στην επιφάνεια τους μόρια προσκόλλησης (VCAM-1) , τα οποία συνδέονται με μονοκύτταρα και T λεμφοκύτταρα που ανιχνεύονται στις αθηρωματικές πλάκες σε πρώιμα στάδια. Μετά την προσκόλληση τους στο ενδοθήλιο τα λευκά αιμοσφαίρια διεισδύουν στον έσω χιτώνα και προάγουν την τοπική φλεγμονώδη αντίδραση.

Η βαρύτητα των φλεγμονωδών διαδικασιών ανεξαρτήτου αιτιολογίας έχει αποδειχθεί πλέον ότι συμβάλλει όχι απλώς στην αθηρογένεση αλλά και στην ταχύτητα της εξέλιξής της (Ross R, 1999).

3.4 ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

Κοινός παρονομαστής των καρδιαγγειακών νοσημάτων είναι η ύπαρξη παθολογικών καταστάσεων που συνολικά ονομάζονται παράγοντες κίνδυνου. Η ύπαρξη παράγοντα κινδύνου σχετίζεται με αυξημένη μελλοντική πιθανότητα εμφάνισης καρδιαγγειακού νοσήματος σε σχέση με άτομα που δεν έχουν αυτόν.

Η πρώτη καταγραφή άρχισε προ δεκαετιών μετά τα αποτελέσματα της μελέτης Framingham και ολοκληρώθηκε τις επόμενες δεκαετίες. Οι παράγοντες κινδύνου διαιρούνται σε μείζονες, ελάσσονες και νεότερους (Rooh AG, 2019) (πίνακας 6)

ΜΕΙΖΟΝΕΣ	ΕΛΑΣΣΟΝΕΣ	ΝΕΟΤΕΡΟΙ
1. ΔΥΣΛΙΠΙΔΑΙΜΙΑ	1.ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ	1.ΥΠΕΡΟΜΟΚΥΣΤΕΙΝΑΙΜΙΑ
2. ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΥΠΕΡΤΑΣΗ	2.ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΣ ΦΥΣΙΚΗΣ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑΣ	2.ΑΥΞΗΣΗ ΛΙΠΟΠΡΩΤΕΙΝΗΣ aLp
3. ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ	3.ΑΓΧΟΣ/ΚΑΤΑ-ΘΛΨΗ	3.ΥΠΕΡΤΡΙΓΛΥΚΕΡΙΔΑΙΜΙΑ
2. ΚΑΠΝΙΣΜΑ		4.ΥΠΕΡΟΥΡΙΧΑΙΜΙΑ
3. ΟΙΚΟΓΕΝΕΙΑΚΟ ΙΣΤΟΡΙΚΟ		5.ΑΥΞΗΣΗ ΠΡΟΘΡΟΜΒΟΤΙΚΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ
		6.ΑΥΞΗΣΗ ΔΕΙΚΤΩΝ ΦΛΕΓΜΩΝΗΣ
		7.ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ
		8.ΕΝΔΟΘΗΛΙΑΚΗ ΔΥΣΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ
		9.ΛΕΥΚΩΜΑΤΙΝΟΥΡΙΑ – ΝΕΦΡΙΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ

ΠΙΝΑΚΑΣ 6.

3.5 Η ΕΝΔΟΘΗΛΙΑΚΗ ΔΥΣΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ

Το ενδοθήλιο είναι μια μονήρης στοιβάδα από πλακώδη επιθηλιακά κύτταρα που επενδύουν την έσω επιφάνεια του αγγειακού τοιχώματος. Έχει αποδειχθεί ότι είναι ένα ενεργό παρακρινές, ενδοκρινές και αυτοκρινές όργανο που είναι απαραίτητο στη ρύθμιση του αγγειακού τόνου και την διατήρηση της αγγειακής ομοιόστασης. Οι διαταραχές στην ενδοθηλιακή φυσιολογία, γνωστές ως ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, αντιπροσωπεύουν το πρώτο βήμα στην ανάπτυξη της αθηροσκλήρωσης και συμμετέχουν στην εξέλιξη της αθηρωματικής πλάκας και των επιπλοκών αυτής. Η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία χαρακτηρίζεται από μείωση της βιοδιαθεσιμότητας των αγγειοδιασταλτικών παραγόντων, κυρίως του μονοξειδίου του αζώτου, και αύξηση των συστολικών παραγόντων. Έτσι εμφανίζεται ανισορροπία που οδηγεί σε διαταραχή της εξαρτώμενης από το ενδοθήλιο αγγειοδιαστολής η οποία είναι λειτουργικό χαρακτηριστικό της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας. Το δεύτερο λειτουργικό χαρακτηριστικό της δυσλειτουργίας είναι η κατάσταση ενδοθηλιακής ενεργοποίησης, στην οποία εμφανίζονται προφλεγμονώδεις, πολλαπλασιαστικές και προπηκτικές καταστάσεις που ευνοούν όλα τα στάδια της αθηρογένεσης. Έτσι η

ενδοθηλιακή δυσλειτουργία μπορεί να αντανακλά την τάση για ανάπτυξη αθηροσκληρυντικής νόσου (Hadi AR, et al. 2005).

Το ενδοθήλιο διατηρεί τον φυσιολογικό αγγειακό τόνο και τη ρευστότητα του αίματος, με καθόλου ή ελάχιστη έκφραση προφλεγμονωδών παραγόντων. Η ύπαρξη όμως καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου κινητοποιεί φλεγμονώδη διαδικασία και οδηγεί σε ενδοθηλιακή δυσλειτουργία. Η δυσλειτουργία αυτή έχει σαν αποτέλεσμα την απώλεια της φυσιολογικής αγγειοκινητικότητας, δηλαδή της ενδοθηλιοεξαρτώμενης αγγειοδιαστολής αλλά και την ενίσχυση των προθρομβωτικών μηχανισμών. Επίσης παρουσιάζεται αύξηση χημειοτακτικών ουσιών, μορίων προσκόλλησης και κυτταροκινών που μεγεθύνουν το πρόβλημα.

Όλες οι παραπάνω διαταραχές οδηγούν στην κινητοποίηση και διατήρηση των μηχανισμών αθηρωμάτωσης και του μακροπρόθεσμου κινδύνου για καρδιαγγειακά συμβάματα.

Στην τελικού σταδίου ΧΝΝ, οι ουραιμικές τοξίνες ευνοούν την παραγωγή μικροσωματιδίων από τα ενδοθηλιακά κύτταρα, τα οποία μειώνουν και την παραγωγή μονοξειδίου του αζώτου και έτσι βλάπτουν την ενδοθηλιοεξαρτώμενη αγγειοδιαστολή.

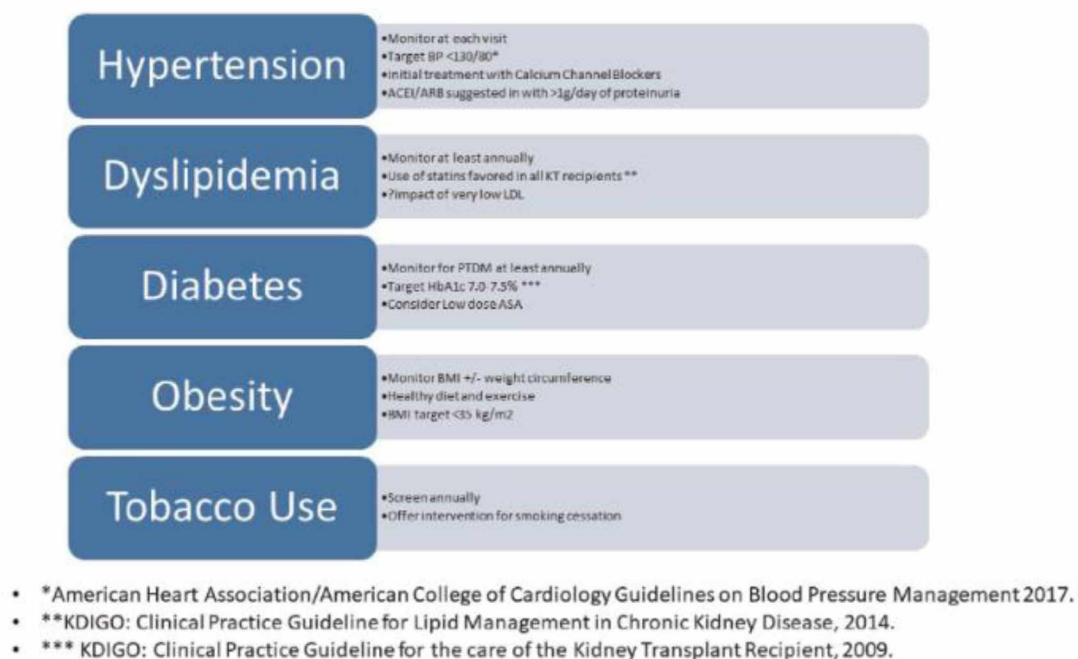
Η μεταμόσχευση νεφρού και η αποκατάσταση της νεφρικής λειτουργίας βελτιώνει την ενδοθηλιακή λειτουργία σε σύγκριση με την αιμοκάθαρση. Ωστόσο υπάρχει η πιθανότητα ενδοθηλιακής βλάβης, λόγω της στενής επαφής του με το αίμα, κυρίως με τρεις μηχανισμούς :

1. Βλάβη ισχαιμίας επαναιμάτωσης. Εμφανίζεται αναπόφευκτα άμεσα μετά την μεταμόσχευση και εκδηλώνεται με καθυστερημένη λειτουργία του μοσχεύματος. Σχετίζεται με σωληναριακή και ενδοθηλιακή βλάβη (Cardinal H, et al. 2018).
2. Τα επεισόδια οξείας απόρριψης. Ανεξάρτητα αν προέρχονται από την μεσολάβηση T λεμφοκυττάρων ή προσχηματισμένων αντισωμάτων περιλαμβάνουν την μικρό και μακροαγγείωση του μοσχεύματος οδηγώντας πάντα σε ενδοθηλιακή βλάβη (cardinal H, et al, 2018).
3. Οι ανοσοκατασταλτικοί παράγοντες. Οι πιο συχνά χρησιμοποιούμενοι έχουν αποκλίνουσα επίδραση στο ενδοθήλιο, έτσι ενώ το μουκοφαινολικό οξύ δρα προστατευτικά στο ενδοθήλιο, οι αναστολείς της καλσινευρίνης έχουν αρνητικές επιδράσεις, τα κορτικοειδή επιδεινώνουν την ενδοθηλιακή λειτουργία υπό φυσιολογικές συνθήκες και την βελτιώνουν σε παρουσία φλεγμονής (Cardinal H, et al. 2018)

3.6 ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ ΝΕΦΡΟΥ

Οι παράγοντες κίνδυνου που οδηγούν σε καρδιαγγειακά νοσήματα στο γενικό πληθυσμό αποτελούν και παράγοντες κινδύνου και για τους μεταμοσχευμένους ασθενείς. Η βαρύτητα αυτών, στους μεταμοσχευμένους αυξάνεται από την ανοσοκατασταλτική αγωγή και από τις επιπλοκές της μεταμόσχευσης. Παρακάτω περιγράφονται οι παραδοσιακοί και οι μη παραδοσιακοί παράγοντες στους μεταμοσχευμένους.

3.6.1 ΠΑΡΑΔΟΣΙΑΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ



Εικόνα 9. Η διαχείριση των παραδοσιακών παραγόντων κινδύνου στην μεταμόσχευση νεφρού (Ανατύπωση από Ramgaswami J, et al. 2019)

Αρτηριακή Υπέρταση :

Η υπέρταση είναι παρούσα από την περίοδο πριν την μεταμόσχευση σε μεγάλο ποσοστό που ξεπερνά το 60% . Συνήθως επιμένει και μετά την μεταμόσχευση αλλά συχνά επιδεινώνεται από την χρήση ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων (π.χ. αναστολείς καλσινευρίνης) ή από επιπλοκές όπως η στένωση της νεφρικής αρτηρίας και η δυσλειτουργία του μοσχεύματος. Αποτέλεσμα των παραπάνω είναι ο επιπολασμός της υπέρτασης στους μεταμοσχευμένους να φθάνει το 90%.

Υπάρχει στενή συσχέτιση της υπέρτασης με την καρδιαγγειακή νόσο που οδηγεί σε αυξημένη θνησιμότητα. Βρέθηκε ότι αύξηση της συστολικής αρτηριακής πίεσης κατά 10 mmHg αύξησε τον καρδιαγγειακό κίνδυνο κατά 18% (Kasiske BL, et al. 2004).

Η παθογένεια της υπέρτασης στην μεταμόσχευση είναι πολυπαραγοντική στις περισσότερες περιπτώσεις. Έτσι πριν την ανοσοκατασταλτική αγωγή κύρια αιτία υπέρτασης ήταν η δυσλειτουργία του μοσχεύματος, λόγω του αυξημένου εξωκυττάριου όγκου και της ακατάλληλης παραγωγής ρενίνης. Με την έναρξη της χρήσης αναστολέων καλσινευρίνης, ο κυρίως μηχανισμός ήταν η αύξηση των περιφερικών αντιστάσεων των αγγείων που προκάλεσε διαστολή του εξωκυττάριου όγκου και αγγειοσύσπαση στο προσαγωγό αρτηρίδιο μειώνοντας έτσι τον ρυθμό σπειραματικής διήθησης. Επίσης ενεργοποίησε τον άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης αδρανοποιώντας το κολπικό νατριουρητικό πεπτίδιο. Με την χρήση των γλυκοκορτικοειδών παρουσιάστηκαν διαταραχές στην απέκκριση νερού και άλατος που επέτειναν το υπερτασικό αποτέλεσμα. Τέλος στην παθογένεια της υπέρτασης υπεισέρχονται και παράγοντες όπως η μεγάλη ηλικία του δότη, η στένωση της νεφρικής αρτηρίας αλλά και η εγγενείς νεφροί (Ponticelli C, et al. 2011).

Ο στόχος αρτηριακής πίεσης με βάση τις τελευταίες κατευθυντήριες οδηγίες του KDIGO συνιστά αρτηριακή πίεση < 130/80 mmHg για όλες τις περιπτώσεις μεταμόσχευσης νεφρού. Ενώ δεν υπάρχει οδηγία για αγωγή με μια συγκεκριμένη κατηγορία αντιυπερτασικού φάρμακου, αυτή εξατομικεύεται ανάλογα με τις περιπτώσεις των ασθενών. Έτσι χρησιμοποιούνται κλασικά φάρμακα όπως, οι ανταγωνιστές ασβεστίου που μπορούν εξουδετερώσουν τις αγγειοσυσπαστικές επιδράσεις των αναστολέων της καλσινευρίνης, και οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης, οι αναστολείς των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης που έχουν επίδραση στη μείωση της πρωτεϊνουρίας (η εφαρμογή τους την πρώτη περίοδο απαιτεί στενή παρακολούθηση) αλλά και άλλες κατηγορίες (π.χ. διουρητικά) (Ponticelli C, et al. 2019).

Σακχαρώδης Διαβήτης :

Είναι ιδιαίτερα συχνή πάθηση μεταξύ των μεταμοσχευμένων. Στο 25% των περιπτώσεων οι ασθενείς έχουν διαβητική νεφροπάθεια ως πρωτοπαθή νεφρική νόσο (Kramer A, et al, 2015). Επιπλέον υπάρχουν μεταμοσχευμένοι που αναπτύσσουν σακχαρώδη διαβήτη μετά τη μεταμόσχευση. Έτσι οι ασθενείς αυτοί μπορούν να χωριστούν σε δυο υπεργλυκαιμικούς πληθυσμούς, στους ασθενείς με διαβήτη πριν την μεταμόσχευση και σε αυτούς που δεν έχουν ιστορικό σακχαρώδη διαβήτη αλλά παρουσιάζουν αυξημένα επίπεδα γλυκόζης μετά την μεταμόσχευση.

Οι λήπτες με προϋπάρχοντα σακχαρώδη διαβήτη έχουν τριπλάσιο κίνδυνο καρδιαγγειακών σε σχέση με τους μη διαβητικούς λήπτες. Ο κίνδυνος αυτός αντανάκλα την εξέλιξη της καρδιαγγειακής νόσου που υπάρχει και προ της μεταμόσχευσης υποκλινικά και δεν εντοπίστηκε κατά τον έλεγχο του λήπτη (Kasiske BL, et al. 1996).

Η υπεργλυκαιμία την πρώιμη περίοδο από την μεταμόσχευση είναι εξαιρετικά συχνή, ανιχνεύεται σε ποσοστό 90% και είναι αποτέλεσμα της χρήσης

ανοσοκατασταλτικής αγωγής , της εμφάνισης λοιμώξεων και άλλων κρίσιμων καταστάσεων (Devine AP, et al. 2018).

Από τα ανοσοκατασταλτικά οι αναστολές της καλσινευρίνης και τα κορτικοστεροειδή συνέβαλαν στην αύξηση του κινδύνου εμφάνισης ή επιδείνωσης του σακχαρώδη διαβήτη λόγω της αντίστασης στην ινσουλίνη που επιφέρουν.

Η διαχείριση του διαβήτη στους μεταμοσχευμένους απαιτεί εκτίμηση από ειδικό διαβητολόγο. Στην πρόωμη φάση αμέσως μετά την μεταμόσχευση η υπεργλυκαιμία συχνά απαιτεί χορήγηση ινσουλίνης αλλά μετά την πρώτη περίοδο σημαντικά είναι και τα εξής : διαιτητικά μέτρα , η μείωση του βάρους σώματος , η χρήση από του στόματος υπογλυκαιμικών παραγόντων και η τροποποίηση της ανοσοκατασταλτικής αγωγής σε μια εξατομικευμένη προσέγγιση ανά ασθενή.

Κάπνισμα :

Ο καπνός είναι ισχυρός διεγέρτης του οξειδωτικού stress και έχει φλεγμονώδεις επιδράσεις .Μεταξύ των ληπτών νεφρικού μοσχεύματος υπάρχει ένα ποσοστό περί το 11% ασθενών που συνεχίζουν το κάπνισμα . Στη μελέτη FAVORIT βρέθηκε ότι η συνέχιση του καπνίσματος μετά την μεταμόσχευση αύξησε κατά 50% των κίνδυνο απόρριψης του μοσχεύματος και κατά 60% των συνδυασμό αποτυχίας του μοσχεύματος και θανάτου του ασθενή (Weinrauch LA, et al. 2018).

Δυσλιπιδαιμία :

Η δυσλιπιδαιμία είναι επίσης ένα συχνό πρόβλημα της μεταμόσχευσης και σχετίζεται με υψηλές τιμές ολικής χοληστερόλης- LDL χοληστερόλης και τριγλυκεριδίων, που εμφανίζονται στο 60% των μεταμοσχευμένων. Παράγοντες όπως η μεγάλη ηλικία, η αύξηση του βάρους , η ανάπτυξη διαβήτη και η ανοσοκαταστολή συμβάλουν στην επιδείνωσή της με την πάροδο του χρόνου (Kasiske BL, 2005).

Φάρμακα όπως τα κορτικοειδή οδηγούν σε αντίσταση στην ινσουλίνη και υπερινσουλιναιμία με αυξημένη ηπατική πρόσληψη ελευθέρων λιπαρών οξέων και απότοκο αυτής την αυξημένη σύνθεση χοληστερόλης. Επίσης οδηγούν σε μειωμένη σύνθεση λιποπρωτεϊνικής λιπάσης και μειωμένη κάθαρση τριγλυκεριδίων. Τέλος συμβάλουν στην προς τα κάτω ρύθμιση των υποδοχέων της LDL- χοληστερόλης.

Η κυκλοσπορίνη δεσμεύει τον υποδοχέα της LDL-χοληστερόλης και αυξάνει τα επίπεδα αυτής. Το sirolimus αναστέλλει την λιποπρωτεϊνική λιπάση και μειώνει την λιπόλυση, αυξάνει σημαντικά τα επίπεδα τριγλυκεριδίων στο πλάσμα επάγοντας την σύνθεση και την έκκριση ηπατικών τριγλυκεριδίων και VLDL. Όταν χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό το σιρολίμους και η κυκλοσπορίνη δρουν συνεργικά στην ανάπτυξη μεικτής δυσλιπιδαιμίας στους λήπτες (Boots JMM, et al. 2004).

Εξαιτίας της ισχυρής συσχέτισης της δυσλιπιδαιμίας και της καρδιαγγειακής νόσου στους μεταμοσχευμένους, ο έλεγχος αυτής πρέπει να ξεκινάει από νωρίς μετά την

μεταμόσχευση και περιλαμβάνει διαιτητικές οδηγίες, αντιλιπιδαιμικά φάρμακα και τροποποίηση της ανοσοκατασταλτικής αγωγής.

Αύξηση βάρους-παχυσαρκία :

Η παχυσαρκία στον γενικό πληθυσμό αποτελεί παράγοντα δυσμενών αποτελεσμάτων υγείας μέσα στα οποία περιλαμβάνεται και η καρδιαγγειακή νόσος. Όπως και στο γενικό πληθυσμό έτσι και στους μεταμοσχευμένους συνδέεται με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο και επιδείνωση παραγόντων όπως η υπέρταση, η δυσλιπιδαιμία, η αντίσταση στην ινσουλίνη και η πρωτεϊνουρία. (Armstrong KA, et al. 2005).

Η αύξηση του δείκτη μάζας σώματος γενικότερα συνοδεύεται με επιδείνωση όλων των παραπάνω παραγόντων της καρδιαγγειακής νόσου αλλά και με την εξέλιξη της πρωτεϊνουρίας, όχι όμως με την αλλαγή του ρυθμού σπειραματικής διήθησης.

Η αύξηση βάρους σώματος εμφανίζεται σε μεγάλο ποσοστό, που αγγίζει το 50%, των μεταμοσχευμένων. Κάθε αύξηση βάρους περισσότερο του 10%, ανεξάρτητα εάν αυτή θεωρείται κατάσταση παχυσαρκίας, συσχετίζεται με δυσμενή έκβαση της μεταμόσχευσης και αυξάνει τον καρδιαγγειακό κίνδυνο (Armstrong KA, et al. 2005).

3.6.2 ΜΗ ΠΑΡΑΔΟΣΙΑΚΗ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

Μια επιτυχημένη μεταμόσχευση μπορεί να μετριάσει την επίδραση των μη παραδοσιακών παραγόντων αλλά συνήθως αυτή παραμένουν σε κάποιο βαθμό και συνδυάζονται με τους μη παραδοσιακούς, δημιουργώντας έτσι συσσωρευμένη επίδραση και αύξηση του καρδιαγγειακού κίνδυνου. Παρακάτω γίνεται αναφορά στους μη παραδοσιακούς παράγοντες.

Πρωτεϊνουρία :

Η πρωτεϊνουρία που ανιχνεύεται πριν την μεταμόσχευση, μειώνεται γρήγορα μετά την μεταμόσχευση. Η επιμονή της πρωτεϊνουρίας ή η βαθμιαία επιδείνωσή της είναι συνήθως ενδεικτική παθολογίας του μοσχεύματος. Μελέτες με βιοψία του μοσχεύματος έδειξαν ειδικές καταστάσεις (όπως σπειραματοπάθεια μοσχεύματος, σωληναριακή ατροφία μοσχεύματος, διάμεση ίνωση κ.τ.λ.). Όπως και στον γενικό πληθυσμό η πρωτεϊνουρία συνοδεύεται με χειρότερα κλινικά αποτελέσματα και αύξηση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων αλλά και των περιστατικών απώλειας μοσχευμάτων από οποιαδήποτε άλλη αίτια (Shmmsedin MK, et al. 2011).

Δυο οι κύριοι μηχανισμοί που μπορούν να οδηγήσουν σε πρωτεϊνουρία : η ανεπαρκής επαναπορρόφηση πρωτεϊνών στο εγγύς σωληνάριο λόγω τραυματισμού αυτού από ισχαιμικά ή τοξικά αίτια (σωληναριακή πρωτεϊνουρία) ή αυξημένη διέλευση λευκοματίνης λόγω διαταραχής του σπειραματικού φραγμού που προκαλείται από υποτροπιάζουσα σπειραματονεφρίτιδα ή de novo

σπειραματονεφρίτιδα ή από σπειραματοπάθεια μοσχεύματος λόγω χρόνιας απόρριψης ή τοξικότητας της ανοσοκατασταλτικής θεραπείας (σπειραματική πρωτεϊνουρία).

Ο αποκλεισμός του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης με αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης ή των αναστολέων υποδοχέων της αγγειοτενσίνης μπορεί να μειώσει την πρωτεϊνουρία αλλά η μακροπρόθεσμη επίδραση στην επιβίωση των ασθενών και των μοσχευμάτων είναι άγνωστη (Shmmsedin MK, et al. 2011).

Υπερτροφία της αριστερής κοιλίας :

Είναι ανεξάρτητος προγνωστικός δείκτης καρδιαγγειακού κίνδυνου τόσο στον γενικό πληθυσμό όσο και στους μεταμοσχευμένους. Εξαιρετικά συχνή σε λήπτες μεταμόσχευσης νεφρού (50%-70%), αλλά γενικά η διόρθωση της ουραιμικής κατάστασης μετά τη μεταμόσχευση οδηγεί σε υποχώρησή της. Η επίμονη ή η de novo εμφάνιση της υπερτροφίας της αριστερής κοιλίας είναι παράγοντας κίνδυνου για εμφάνιση συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας και θανάτου (Rigatto C, et al. 2003).

Η υπερτροφία μειώνει την πυκνότητα των τριχοειδών σε σχέση με τον μυϊκό ιστό και οδηγεί σε δυσαναλογία αιμάτωσης προ της παροχής με αποτέλεσμα το υπερτροφικό μυοκάρδιο να είναι ευαίσθητο στην ισχαιμία, πιο ευάλωτο σε αρρυθμίες, ισχαιμική καρδιακή ανεπάρκεια και αιφνίδιο θάνατο.

Η υπερτροφία της αριστερής κοιλίας οφείλεται σε προσαρμοστικό μηχανισμό. Στην παθοφυσιολογία της υπάρχουν δυο μοντέλα προσαρμογής που μπορούν να αναπτυχθούν. Το πρότυπο της υπερφόρτωσης πίεσης που οδηγεί σε παράλληλη προσθήκη σαρκομερίων, πάχυνση των μυοϊνών και συγκεντρική υπερτροφία. Αντίθετα η υπερφόρτωση όγκου προκαλεί επιμήκυνση μυοϊνών και έκκεντρη υπερτροφία. Και οι δυο διαδικασίες οδηγούν στην επιτάχυνση της απόπτωσης και της ίνωσης των μυοκαρδιακών κυττάρων. Οι μεταμοσχευμένοι έχουν πολλούς παράγοντες κίνδυνου τόσο για υπερφόρτωση όγκου όσο και για υπερφόρτωση πίεσης. Έτσι παράγοντες όπως, η αρτηριακή υπέρταση, ο σακχαρώδης διαβήτης, η πρωτεϊνουρία με την υπολευκωματιναιμία, η αναιμία, η φλεγμονώδης αντίδραση, εφόσον παραμείνουν ή και εξελιχτούν και μετά την μεταμόσχευση μπορούν περεταίρω να προάγουν την υπερτροφία και να οδηγήσουν σε συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια (Rigatto C, et al. 2003).

Η διάγνωση της υπερτροφίας της αριστερής κοιλίας γίνεται κυρίως με τρεις μεθόδους, το ηλεκτροκαρδιογράφημα, τον υπέρηχο καρδιάς και την μαγνητική τομογραφία καρδιάς. Το ηλεκτροκαρδιογράφημα θεωρείται η μέθοδος με την μικρότερη ευαισθησία και εξαιτίας αυτού αποτελεί δεύτερης γραμμής διαγνωστικό μέσο. Η μαγνητική καρδιάς λόγω κόστους και ειδικού εξοπλισμού δεν είναι μια εξέταση ρουτίνας που μπορεί να γίνεται εύκολα στην κλινική πράξη. Έτσι ο υπέρηχος καρδιάς παρά το υποκειμενικό του εξεταστή αποτελεί το κύριο μέσο διάγνωσης και παρακολούθησης. Στον υπέρηχο καρδιάς η μάζα της αριστερής κοιλίας του

εξεταζόμενου πρέπει να διορθώνεται σε σχέση με το σώμα του με την βοήθεια του δείκτη επιφάνειας σώματος (Dilulo I, et al. 2015).

Δεδομένου ότι οι ασθενείς με υπερτροφία διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο, η έγκαιρη εκτίμηση αυτής μπορεί να βοηθήσει σε καλύτερο έλεγχο όλων των παραγόντων που την προάγουν και κατά συνέπεια στην πρόληψη καρδιαγγειακών συμβάντων.

Αναιμία:

Μια επιτυχής μεταμόσχευση μπορεί να διορθώσει την αναιμία που υπάρχει από την προηγούμενη περίοδο. Ωστόσο, ένα ποσοστό ασθενών, που κυμαίνεται από 20% έως 50%, παραμένει αναιμικό και μετά την μεταμόσχευση ή σε κάποια χρονικά σημεία την περίοδο της αποκατάστασης (Malyszco J, et al. 2012).

Η μετά την μεταμόσχευση αναιμία διακρίνεται σε πρώιμη (έως 6 μήνες μετά τη μεταμόσχευση) και όψιμη (μετά από 6 μήνες από τη μεταμόσχευση). Η πρώιμη οφείλεται κυρίως στην έλλειψη σιδήρου, η οποία μπορεί να προκληθεί από την εξάντληση των αποθεμάτων πριν από τη μεταμόσχευση, την περιεγχειριστική απώλεια αίματος και την κακή διατροφή. Επιπλέον στα αίτια είναι και η αυξημένη χρήση σιδήρου μετά την έναρξη της ερυθροποίησης με τα αυξανόμενα επίπεδα ερυθροποιητίνης που παράγεται από το μόσχευμα. Η όψιμη έχει συνδυαστεί με την μειωμένη λειτουργία του μοσχεύματος και την νεφρική ανεπάρκεια. Ωστόσο υπάρχουν και άλλοι παράγοντες που οδηγούν στην αναιμία όπως η φλεγμονή, οι λοιμώξεις, τα ανοσοκατασταλτικά, φάρμακα που επηρεάζουν τον άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερονής (AMEA), αντιβιοτικά (τριμεθοπρίμη-σουλφαμεθοξαζόλη) και κάποιοι αντικοί παράγοντες (γκανσικλοβίρη).

Η αναιμία σχετίζεται με υψηλότερα ποσοστά θνησιμότητας από κάθε αιτία, απώλεια του μοσχεύματος, υπερτροφία της αριστερής κοιλίας και συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια. Παρόλα αυτά δεν μελετήθηκε επαρκώς ώστε να τεθούν σαφή όρια αιμοσφαιρίνης που να σχετίζονται με την μακροπρόθεσμη πρόγνωση (Malyszco j, et al. 2012).

Διαταραχή οστών-μετάλλων , φλεγμονή και οξειδωτικό στρες :

Οι διαταραχές στο μεταβολισμό μετάλλων και οστών που παρατηρούνται στην ΧΝΝ επιμένουν σε μεγάλο βαθμό και μετά την επιτυχή μεταμόσχευση νεφρού. Ο δευτεροπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός επίσης συχνά επιμένει και μετά την μεταμόσχευση ως τριτοπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός και σχετίζεται με αυξημένη θνησιμότητα. Η υπερασβεστιαμία είναι μια σοβαρή επιπλοκή και εμφανίζεται στο 53% των ασθενών με μεταμόσχευση μπορεί να επηρεάσει τη λειτουργία του μοσχεύματος τόσο οξέως λόγω αγγειοσυστολής , όσο και χρόνιος λόγω απασβέστωσης των σωληναρίων, αλλά μπορεί και να οδηγήσει σε αυξημένο κίνδυνο

απασβέστωσης των αγγείων. Η υποφωσφαταιμία είναι επίσης πολύ συχνή και εμφανίζεται στην πλειονότητα των ληπτών (>90%) στο πρώτο τρίμηνο. Τα επίπεδα των φωσφορικών μπορεί να παραμείνουν χαμηλά για περισσότερο από ένα έτος από τη μεταμόσχευση (Dimarco L, et al. 2015).

Το οξειδωτικό στρες είναι σημαντικός μεσολαβητής δυσμενών εκβάσεων κατά την πορεία της μεταμόσχευσης. Οι μεταμοσχευμένοι συχνά παρουσιάζουν βλάβη επαναιμάτωσης με αύξηση των δραστικών ειδών οξυγόνου (ROS), διήθηση φλεγμονωδών κυττάρων και αύξηση διαμεσολαβητών της φλεγμονής. Η παρατεταμένη αύξηση των δεικτών φλεγμονής συνδυάζεται με δυσμενή πρόγνωση αλλά ιδιαίτερα η CRP φαίνεται να σχετίζεται με την καρδιαγγειακή νόσο και την θνητότητα από αυτή στην μεταμόσχευση (Abedini S, et al. 2009).

Άλλοι παράγοντες:

Είναι η υπερομοκυστεϊναιμία, τα αυξημένα επίπεδα λιποπρωτεΐνης (a) και αύξηση της ιντερλευκίνης 6 (IL6). Επίσης αθηρογόνοι παράγοντες που σχετίζονται με την παρουσία της χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας και την αιμοκάθαρση όπως είναι τα αυξημένα επίπεδα ινωδογόνου, οι επασβεστώσεις των αγγείων προ της μεταμόσχευσης αλλά και η ίδια η διάρκεια που ο ασθενής ήταν σε αιμοκάθαρση. Τέλος πρέπει να αναφερθεί ότι οι διαταραχές στις συγκεντρώσεις των μετάλλων αποκτούν σημαντική σημασία σε περίπτωση χρόνιας δυσλειτουργίας του μοσχεύματος (διότι αυτή μπορεί να οδηγήσει σε επιδείνωσή τους) (Bostom MG, et al. 1996).

3.7 ΔΥΣΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΤΟΥ ΜΟΣΧΕΥΜΑΤΟΣ

Ακόμη και μια επιτυχής μεταμόσχευση δεν μπορεί να υποκαταστήσει έναν εντελώς φυσιολογικό ρυθμό σπειραματικής διήθησης και έτσι ένας σημαντικός αριθμός μεταμοσχευμένων παρουσιάζουν νεφρική ανεπάρκεια με ρυθμό σπειραματικής διήθησης κάτω από 60 ml/min/1,73m². Υπό αυτή την έννοια οι λήπτες πρέπει να θεωρούνται ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια σε λιγότερο προχωρημένο στάδιο από αυτό που ήταν πριν την μεταμόσχευση (Weiner DE, et al. 2012).

Εάν ταξινομήσουμε τους μεταμοσχευμένους στα στάδια της νεφρικής ανεπάρκειας θα δούμε ότι το μεγαλύτερο ποσοστό περιστατικών καρδιαγγειακής νόσου συσχετίζεται με τον μικρότερο ρυθμό σπειραματικής διήθησης (μελέτη FAVORIT). Παρόλα αυτά οι μεταanalύσεις έδειξαν ότι αυτό το συμπέρασμα είναι σχετικό και

ισχύει για τιμές με ρυθμούς πειραματικής διήθησης κάτω του 45ml/min/1,73m². Κάτω από το όριο αυτό κάθε αύξηση του ρυθμού πειραματικής διήθησης κατά 5ml/min/1,73m² συνοδεύεται με μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου και της καρδιαγγειακής θνησιμότητας κατά 15% (Foster MC, et al. 2017).

Ανεξάρτητα όμως από την τιμή του ρυθμού πειραματικής διήθησης, υπάρχει συσχέτιση της καρδιαγγειακής νόσου με τη χρόνια νεφρική νόσο των μεταμοσχευμένων, εξαιτίας της στενής σύνδεσης των επιδημιολογικών παραγόντων κινδύνου, αλλά και της συνύπαρξης συνοσηροτήτων (π.χ. σακχαρώδης διαβήτης , υπέρταση) που έχουν επίδραση και στις δύο νόσους .

Τέλος η δυσλειτουργία του μοσχεύματος συχνά αποτελεί αιτία αναιμίας , αυξάνει τον κίνδυνο ομοκυστεϊναιμίας , οδηγεί σε πρωτεϊνουρία αλλά και σε διαταραχή στο μεταβολισμό των μετάλλων που προάγουν την καρδιαγγειακή νόσο.

Έτσι μεγάλη σημασία έχει η επίτευξη της βέλτιστης λειτουργίας του μοσχεύματος για την τροποποίηση προς το ευνοϊκότερο του καρδιαγγειακού κινδύνου.

3.8 Η ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΩΝ ΑΝΟΣΟΚΑΤΑΣΤΑΛΤΙΚΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΣΤΟΝ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟ ΚΙΝΔΥΝΟ

Αρκετά χρησιμοποιούμενα ανοσοκατασταλτικά φάρμακα παρεμβαίνουν στο καρδιαγγειακό σύστημα μέσω της επιβάρυνσης γνωστών παραγόντων κινδύνου. Οι επιδράσεις τους στους παράγοντες κινδύνου ποικίλουν ακόμα και για φάρμακα που ανήκουν στην ίδια κατηγορία.

Τα κορτικοειδή προκαλούν ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, υπέρταση, υπερλιπιδαιμία, σακχαρώδη διαβήτη και βλάπτουν την ινωδόλυση. Η παρατεταμένη χρήση τους συνοδεύεται και από πιο μακροχρόνιες παρενέργειες όπως η οστεοπόρωση, η παχυσαρκία, η λέπτυνση του δέρματος και του αγγειακού τοιχώματος (Boots JMM, et al. 2004).

Οι αναστολείς της καλσινευρίνης έχουν διαφορετικές επιδράσεις μεταξύ τους. Έτσι ο αναστολέας κυκλοσπορίνη έχει τις ίδιες ανεπιθύμητες ενέργειες με τα κορτικοειδή αλλά ταυτόχρονα είναι και νεφροτοξικός. Ο αναστολέας tacrolimus έχει πιο ευνοϊκό καρδιαγγειακό προφίλ με μικρότερη επίδραση στην υπέρταση και υπερλιπιδαιμία και λιγότερες νεφροτοξικές δράσεις. Ωστόσο η διαβητογόνος δράση του την περίοδο μετά τη μεταμόσχευση είναι σημαντική αλλά και στην μετέπειτα περίοδο με τις δόσεις συντήρησης το διαβητογόνο αποτέλεσμα φαίνεται να είναι συγκρίσιμο με αυτό της κυκλοσπορίνης. Η συχνότητα του νεοεμφανιζόμενου διαβήτη είναι σημαντικά υψηλότερη με το tacrolimus σε σχέση με την κυκλοσπορίνη (Heilser O, et al. 2004).

Οι αναστολείς της σύνθεσης πουρινών αζαθειοπρίνη και μουκοφαινόλατη (μουφετίλ) έχουν μικρή επίδραση στο καρδιαγγειακό, ωστόσο έμμεσα προκαλούν

αναιμία και μπορούν να οδηγήσουν σε υπερτροφία της αριστερής κοιλίας. Διαφέρουν μεταξύ τους στο γεγονός ότι η μουκοφαινόλη (μουφετίλ) έχει χαμηλότερο κίνδυνο κακοηθειών (Boots JMM, et al. 2004).

Από τους αναστολείς m-TOR το sirolimus έχει συσχετιστεί με αυξημένες συγκεντρώσεις λιπιδίων, την εμφάνιση αναιμίας και πρωτεϊνουρίας. Μπορεί να συνδυαστεί με την μουκοφαινόλη (μουφετίλ) αλλά ο συνδυασμός εμφανίζει ως παρενέργεια σοβαρά στοματικά έλκη (Growth CG, et al. 1999).

Από τα νεότερα ανοσοκατασταλτικά το betalcept έχει αποδειχθεί μια πολύτιμη θεραπευτική επιλογή για την ανοσοκαταστολή συντήρησης και αυτό λόγω της απουσίας νεφροτοξικότητας και των ελάχιστων καρδιαγγειακών παρενεργειών. Στα αρνητικά του είναι το υψηλότερο ποσοστό οξείας απόρριψης (Noble G, et al. 2019).

Παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου σε λήπτες νεφρικού μοσχεύματος</h4>

Παραδοσιακοί παράγοντες κινδύνου	Μη παραδοσιακοί παράγοντες κινδύνου
Υπέρταση ^{α,β}	Νεφρική δυσλειτουργία (μειωμένος eGFR)
Σακχαρώδης διαβήτης ^{α,β}	Πρωτεϊνουρία
Κάπνισμα τσιγάρου	Υπερτροφία αριστερής κοιλίας
Δυσλιπιδαιμία ^{α,β}	Αναιμία
Παχυσαρκία ^α	Επεισόδια οξείας απόρριψης

^α Επιδεινώνεται από τη χρήση στεροειδών

^α Επιδεινώνεται από τη χρήση αναστολέων καλσινευρίνης

Εικόνα 10. Επίδραση στεροειδών και αναστολέων καλσινευρίνης στους παράγοντες κινδύνου (Ανατύπωση από Denine P, et al, 2018)

3.9 ΕΠΕΙΣΟΔΙΑ ΟΞΕΙΑΣ ΑΠΟΡΡΙΨΗΣ ΤΟΥ ΜΟΣΧΕΥΜΑΤΟΣ ΚΑΙ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟΣ ΚΙΝΔΥΝΟΣ

Ο αριθμός των επεισοδίων απόρριψης του μοσχεύματος σχετίζεται με τον καρδιαγγειακό κίνδυνο. Κάθε επεισόδιο απόρριψης οδηγεί στη χρήση μεγάλων δόσεων κορτικοειδών για την ανάταξη αυτού με τις βλαπτικές επιδράσεις αυτών να διογκώνονται λόγω της υπερδοσολογίας. Επίσης απότοκος του κάθε επεισοδίου είναι η μείωση της νεφρικής λειτουργίας που συχνά οδηγεί σε χρόνια δυσλειτουργία του μοσχεύματος γεγονός που σημαίνει σημαντική αύξηση της καρδιαγγειακής θνητότητας.

3.10 ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟΙ ΒΙΟΔΕΙΚΤΕΣ ΚΑΙ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΑΚΑΜΨΙΑ

Για αρκετούς ευρέως χρησιμοποιούμενους καρδιαγγειακούς βιοδείκτες, ενώ έχουν μελετηθεί εκτενώς σε ασθενείς με ΧΝΝ, στους μεταμοσχευμένους οι έρευνες είναι σχετικά περιορισμένες. Ωστόσο από τις υπάρχουσες μελέτες επιβεβαιώνεται ότι οι τιμές της προμεταμοσχευτικής τροπονίνης είναι ισχυρός προγνωστικός παράγοντας επιβίωσης μετά την μεταμόσχευση νεφρού. Επίσης μελετήθηκε η μεταβολή των τιμών της τροπονίνης πριν και μετά την μεταμόσχευση, και βρέθηκε ότι σε περιστατικά με αυξημένη τροπονίνη προ της μεταμόσχευσης έχουμε ομαλοποίηση των τιμών εντός 3 εβδομάδων στο 75 % των περιπτώσεων και 89% εντός του πρώτου έτους. Η παραμονή της αυξημένης τροπονίνης ή και η αύξηση αυτής συνδυάστηκε με αυξημένο κίνδυνο θανατηφόρων καρδιαγγειακών συμβαμάτων στους μεταμοσχευμένους (Li WJ, et al, 2015).

Το νατριουρητικό πεπτιδίο τύπου Β (BNP) παίζει βασικό ρόλο στην ρύθμιση της ομοιόστασης των υγρών. Τα αυξημένα επίπεδα του στο αίμα σχετίζονται με την νεφρική νόσο τελικού σταδίου. Η μεταμόσχευση νεφρού οδηγεί σε μείωση των αυξημένων επιπέδων BNP. Η αξιολόγηση των συγκεντρώσεων του N-τελικού νατριουρητικού πεπτιδίου τύπου Β μετά την μεταμόσχευση συνδυάστηκαν με την λειτουργία του μοσχεύματος και το GFR, αλλά λόγω του μεγάλου εύρους που παρουσίασαν οι τιμές του δημιούργησαν επιφύλαξη για την χρήση του ως γενικό προγνωστικό παράγοντα για την λειτουργία του μοσχεύματος και τον καρδιαγγειακό κίνδυνο (Cheng YJ, et al, 2013).

Η αρτηριακή δυσκαμψία είναι ένας όρος που περιγράφει την απώλεια ευκαμψίας των ελαστικών αρτηριών, δηλαδή της αορτής και των άλλων μεγάλων αρτηριών. Οι ελαστικές αρτηρίες λαμβάνουν αίμα απευθείας από την καρδιά και είναι οι μεγαλύτερες αρτηρίες του σώματος και είναι αυτές που βρίσκονται πιο κοντά στην καρδιά. Τα τοιχώματα αυτών των αρτηριών έχουν άφθονες ελαστικές ίνες, οι οποίες εκτός από την στιβαρότητα προσφέρουν και την ικανότητα διαστολής των αγγείων. Έτσι η αορτή και οι κύριες αρτηρίες μπορούν μέσω διαστολής να αποθηκεύσουν μέρος του όγκου αίματος και κατά την διάρκεια της συστολής να το μεταφέρουν προς την περιφέρεια. Αυτή η λειτουργία αποτελεί βασικό μέρος της κυκλοφορίας, καθώς βοηθάει στην αποφυγή σημαντικών αλλαγών στην αρτηριακή πίεση και στην διατήρηση μίας ομαλής ροής αίματος στο διάστημα μεταξύ των δύο καρδιακών παλμών.

Η αρτηριακή δυσκαμψία είναι αποτέλεσμα δομικών και λειτουργικών διαταραχών στο αρτηριακό δένδρο και αυξάνεται προοδευτικά με την ηλικία, αλλά και την επίδραση των κλασικών και μη κλασικών παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου. Στην ΧΝΝ, υπάρχουν έντονα εκφρασμένοι οι κλασικοί και μη κλασικοί παράγοντες κινδύνου που ταυτόχρονα με το ουραιμικό περιβάλλον, την αγγειακή ασβέστωση (λόγω του διαταραγμένου μεταβολισμού ασβεστίου φωσφόρου), την υπερβολική ενεργοποίηση του άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης, την ενδοθηλιακή

δυσλειτουργία και την χρόνια φλεγμονή μπορούν να οδηγήσουν σε αγγειακή αναδιαμόρφωση (Korogianou M, et al. 2019).

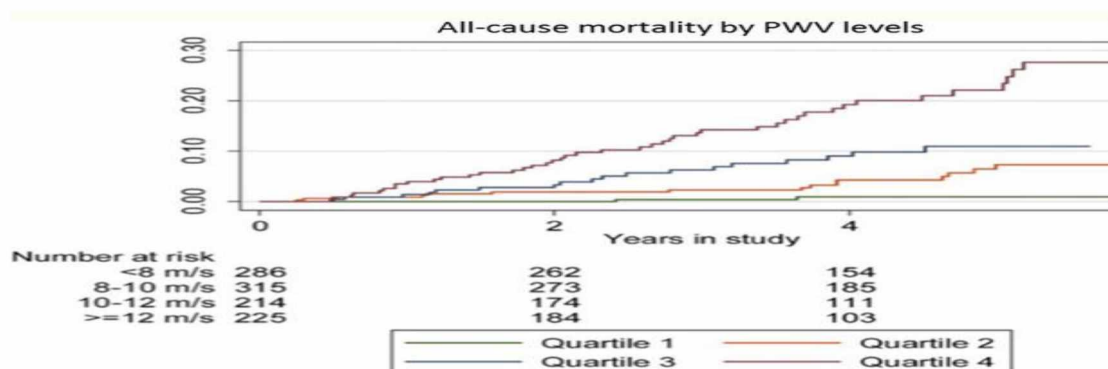
Στην μεταμόσχευση νεφρού παρά την βελτίωση της νεφρικής λειτουργίας, ο καρδιαγγειακός κίνδυνος παραμένει υψηλός. Μέρος του υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου αποδόθηκε στην περίοδο πριν την μεταμόσχευση και σε βλάβες στο αγγειακό δένδρο που δεν αναστρέφονται πλήρως μετά την μεταμόσχευση.

Υπάρχουν αρκετές διαθέσιμες μέθοδοι για τον προσδιορισμό της αρτηριακής δυσκαμψίας. Στην κλινική πράξη χρησιμοποιείται η ταχύτητα του κύματος παλμού κατά μήκος της αορτής (PWV). Η PWV ορίζεται ως η ταχύτητα μετάδοσης παλμικού κύματος κατά μήκος του αρτηριακού τοιχώματος και υπολογίζεται από το λόγο της απόστασης των δύο σημείων του αρτηριακού δένδρου προς το χρόνο μετάδοσης του κύματος σε αυτά (εικ.11).

$$PWV = \frac{\text{απόσταση δύο σημείων του αρτηριακού δένδρου (σε μέτρα)}}{\text{Χρόνος μετάδοσης του παλμικού κύματος μεταξύ αυτών των σημείων (σε δευτερόλεπτα)}}$$

Εικόνα 11. Τύπος υπολογισμού ταχύτητας μετάδοσης παλμικού κύματος

Αρκετές σύγχρονες μελέτες έδειξαν ότι η υψηλότερη PWV σε λίπτες νεφρικής μεταμόσχευσης συσχετίστηκε με διάφορους παράγοντες κινδύνου, συνοσηρότητες και βλάβες στα όργανα κινδύνου. Άλλες μελέτες έχουν αξιολογήσει την πορεία της ακαμψίας πριν και μετά την μεταμόσχευση νεφρού. Στις περισσότερες περιπτώσεις η αρτηριακή δυσκαμψία που μετρήθηκε με την PWV μειώθηκε μετά την μεταμόσχευση. Τέλος σε σχεδόν όλες τις μελέτες που αξιολογήθηκε ο ρόλος της ακαμψίας ως προγνωστικός παράγοντας μελλοντικών ανεπιθύμητων εκβάσεων, αποδείχτηκε ότι είναι ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας καρδιαγγειακών συμβαμάτων, απώλειας νεφρικής λειτουργίας και συνολικής θνησιμότητας (εικόνα 12). Έτσι τα υπάρχοντα στοιχεία υποδηλώνουν ότι η αρτηριακή δυσκαμψία είναι πιθανός παθοφυσιολογικός παράγοντας που εμπλέκεται στο δυσμενές καρδιαγγειακό προφίλ των ληπτών νεφρικών μοσχευμάτων (Korogianou M, et al. 2019).



Εικόνα 12. Διάγραμμα θνησιμότητας σε σχέση με την PWV σε προοπτική μελέτη 1040 ατόμων (Ανατύπωση από Dahle et al).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4

ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΣΤΗΝ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ ΝΕΦΡΟΥ

Όλα τα μέτρα που εφαρμόζονται στο γενικό πληθυσμό έχουν ένδειξη και για τους μεταμοσχευμένους. Έτσι επιβάλλεται ο έλεγχος όλων των παραγόντων κίνδυνου μέσα από υγιεινοδιαιτητικά πρότυπα (βελτιώνοντας τις συνθήκες ζωής) αλλά και μέσω χορηγούμενης φαρμακευτικής αγωγής. Ο έλεγχος αυτών των παραγόντων όπως και στο γενικό πληθυσμό έχει ως άμεσο αποτέλεσμα την αύξηση της επιβίωσης των ασθενών και των μοσχευμάτων.

4.1 ΑΛΛΑΓΗ ΤΡΟΠΟΥ ΖΩΗΣ

Περιλαμβάνει την σωστή διατροφή , την διακοπή του καπνίσματος , την άσκηση και τη μείωση του σωματικού βάρους. Η διατήρηση του ιδανικού σωματικού βάρους είναι ιδιαίτερα σημαντική για την καρδιο-μεταβολική υγεία των μεταμοσχευμένων. Χαρακτηριστικό είναι ότι οι λήπτες νεφρικών μοσχευμάτων παρουσιάζουν αύξηση του σωματικού βάρους άνω του 10% από τους πρώτους 6 μήνες και μεταβολή του μέσου δείκτη μάζας σώματος είναι από 2 έως 5 μονάδες μετά την μεταμόσχευση. Πιθανοί παράγοντες της αύξησης του βάρους είναι η λήψη ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων, η ανεπαρκής σωματική δραστηριότητα, αλλά και ψυχολογικοί παράγοντες που σχετίζονται με το στρες. Έτσι κρίνεται επιβεβλημένος ένας συνδυασμός άσκησης με διατροφική συμβουλευτική και ψυχολογικής υποστήριξης για τους μεταμοσχευμένους (Aksoun N, et al. 2015)

4.2 ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΔΥΣΛΙΠΙΔΑΙΜΙΑ

Στην θεραπεία της περιλαμβάνονται οι διαιτητικές οδηγίες (δίαιτα χαμηλή σε κορεσμένα λιπαρά και χοληστερόλη είναι πάντα ένα αρχικό μέτρο), η τροποποίηση της ανοσοκατασταλτικής αγωγής (ώστε να μειωθούν οι ανεπιθύμητες ενέργειες στο λιπιδαιμικό προφίλ) και η χορήγηση υπολιπιδαιμικών φαρμάκων.

Οι μεταμοσχευμένοι θεωρούνται ομάδα υψηλού κίνδυνου (ισοδύναμη της στεφανιαίας νόσου) και υπό αυτό το πρίσμα καθορίζονται οι θεραπευτικοί στόχοι. Οι οδηγίες KDIGO αναφέρουν επιθυμητά ιδιαίτερα χαμηλά επίπεδα LDL-χοληστερόλης (ακόμη και κάτω από 70mg/dl).

Οι στατίνες όπως και στο γενικό πληθυσμό χρησιμοποιούνται για την μείωση της LDL-χοληστερόλης και είναι γενικά ασφαλή φάρμακα στην χρήση τους εφόσον παρακολουθούνται ενδελεχώς.

Στην τυχαιοποιημένη μελέτη ALERT απεδείχθη ότι οι μεταμοσχευμένοι που έλαβαν φλουβαστατίνη είχαν μείωση του επιπέδου της LDL κατά 32% και σημαντική μείωση του καρδιακού θανάτου ή του μη θανατηφόρου εμφράγματος του μυοκαρδίου.

Γενικότερα μερικές από τις στατίνες λόγω του μεταβολισμού τους μέσω του κυτόχρωματος P450 3A4 χρειάζονται τροποποίηση των δόσεων τους και αυτό γιατί το κυτόχρωμα αναστέλλεται από τους αναστολείς της καλσινευρίνης με αποτέλεσμα να αυξάνεται η συγκέντρωσή τους. Έτσι για παράδειγμα η σιμβαστατίνη θα πρέπει να χορηγείται σε χαμηλότερες δόσεις ενώ η φλουβαστατίνη και η πραβαστατίνη λόγω διαφορετικού μεταβολισμού στις συνήθειες (Agarwal A, et al. 2016).

Η χρήση φιμπρατών πρέπει να αποφεύγεται γιατί μεταβολίζονται στους νεφρούς και η νεφρική ανεπάρκεια έχει επίπτωση στις συγκεντρώσεις τους, αλλά και η αποτελεσματικότητά τους στην πρόληψη των καρδιαγγειακών επιπλοκών στους μεταμοσχευμένους έχει αμφισβητηθεί (Agarwal A, et al. 2016).

Τέλος η εξετιμίδη μπορεί να χρησιμοποιηθεί σαν ένας δευτερός υπολιπιδαιμικός παράγοντας χωρίς να υπάρχουν περιορισμοί (Agarwal A, et al. 2016).

4.3 ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗΣ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ

Ο στόχος της αρτηριακής πίεσης στους μεταμοσχευμένους είναι $< 130/80$, ανεξάρτητα από την ύπαρξη πρωτεϊνουρίας. Η αντιμετώπιση της περιλαμβάνει εξατομικευμένη αντιυπερτασική αγωγή, διαιτητική προσαρμογή και πιθανή τροποποίηση της ανοσοκατασταλτικής αγωγής (Kasiske BL, 2010).

Στην παθογένεια και την διαχείριση της υπέρτασης σημαντικός είναι ο χρόνος έναρξης αυτής σε σχέση με την μεταμόσχευση. Έτσι η υπέρταση τις πρώτες εβδομάδες έως μήνες από τη μεταμόσχευση επηρεάζεται έντονα από τα κορτικοειδή που λαμβάνονται σε μεγάλες δόσεις εκείνη την στιγμή, την καθυστερημένη λειτουργία του μοσχεύματος και την υπερφόρτωση όγκου. Η αντιμετώπιση εστιάζει στον ιδανικό όγκο και την μείωση των κορτικοειδών έως το σημείο που επιτρέπεται, ώστε να αποφύγουμε επεισόδια οξείας απόρριψης. Η φαρμακευτική αγωγή περιλαμβάνει διουρητικά (θειαζιδικά ή αγκύλης), ανταγωνιστές ασβεστίου ή β αποκλειστές αναλόγως και των συνοσηροτήτων, ενώ η αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης και οι αποκλειστές των υποδοχέων αυτής πρέπει να αποφεύγονται σε αυτή την συγκύρια λόγω της επίπτωσης που έχουν στο ρυθμό σπειραματικής διήθησης και στην ομοιόσταση ύδατος και ηλεκτρολυτών (κυρίως του καλίου) (Kasiske BL, et al. 2010).

Στα διαιτητικά μετρά περιλαμβάνεται ο περιορισμός του άλατος (διατροφικού νατρίου), η διακοπή του καπνίσματος, η μείωση του σωματικού βάρους και η έναρξη άσκησης.

Η φαρμακευτική αντιμετώπιση της υπέρτασης στηρίζεται στην αποτελεσματικότητά τις αλληλεπιδράσεις μεταξύ των φαρμάκων αλλά και την παρουσία συνοσηροτήτων. Ιδανικό θεραπευτικό πρότυπο θεωρούνται οι ανταγωνιστές ασβεστίου λόγω της αποτελεσματικότητάς τους και της ικανότητας να εξουδετερώνουν τις αγγειοσυσπαστικές επιδράσεις των αναστολέων της καλσινευρίνης. Παρόλα αυτά όμως ο αναστολέας νιφεδιπίνη συσχετίστηκε με αυξημένη θνητότητα χωρίς να

υπάρχει πλήρης άποψη για την ομάδα των διυδροπυριδίων που ανήκει γενικότερα. Οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης και οι αναστολείς των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης παρόλο που είναι φάρμακα αποτελεσματικά στην μείωση της αρτηριακής πίεσης και στον περιορισμό της πρωτεϊνουρίας σχετίζονται με την αναιμία, την υπερκαλιαιμία και την μείωση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης. Έτσι το αποτέλεσμά τους είναι αμφιλεγόμενο όσον αφορά τα μελλοντικά καρδιαγγειακά επεισόδια και τη νεφρική λειτουργία του μοσχεύματος.

Δεδομένης της αυξανόμενης πιθανότητας στην υπέρταση του μεταμοσχευμένου να συμμετέχουν περισσότεροι παράγοντες (δυσλειτουργία μοσχεύματος, παχυσαρκία, διαβήτης, μεγάλη ηλικία) χρήσιμος θα ήταν ο συνδυασμός φαρμακευτικών ομάδων αντί της μονοθεραπείας (Tantisatamo E, et al. 2020).

Επίσης χρήσιμη είναι και η γνώση της φαρμακοκινητικής των αντιυπερτασικών ώστε σε περίπτωση επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας να διατηρηθεί το θεραπευτικό επίπεδο των φαρμάκων χωρίς να έχουμε τοξική συσσώρευση αυτών (Tantisatamo E, et al. 2020). Στον παρακάτω πίνακα παρατίθεται η φαρμακοκινητική των περισσότερων αντιυπερτασικών ομάδων και επιμέρους φαρμάκων (εικ11).

Φαρμακοκινητική των αντιυπερτασικών παραγόντων στη ΧΝΝ

Κατηγορία Φαρμάκων	Σχόλια
Περιφερικοί α -αναστολείς	Η φαρμακοκινητική της πραζοσίνης, της τεραζοσίνης και της δοξαζοσίνης παραμένει αμετάβλητη στη ΧΝΝ.
Κεντρικοί α -αγωνιστές	Η γουανφασίνη καθαρίζεται κυρίως ηπατικά και δεν συσσωρεύεται στη ΧΝΝ. Η κλονιδίνη υφίσταται μέτρια νεφρική κάθαρση. Ο χρόνος ημιζωής του στο πλάσμα παρατείνεται σε ΧΝΝ. Δεν υπάρχουν ειδικές συστάσεις για προσαρμογή της δόσης της κλονιδίνης στη ΧΝΝ.
β -Αποκλειστές	Τα υδατοδιαλυτά φάρμακα, όπως η ατενολόλη, η βηταξολόλη, η βισοπρολόλη και η σοταλόλη, υφίστανται μέτρια νεφρική κάθαρση με τους άλλους β -αναστολείς να υφίστανται αποκλειστική ηπατική κάθαρση. Εμπειρική μείωση δόσης υδατοδιαλυτών β -αναστολέων.
CCB	Ηπατική κάθαρση χωρίς σημαντική συσσώρευση στη ΧΝΝ.
αναστολείς MEA	Αποκλειστικά νεφρική κάθαρση με εξαίρεση τη φοσινοπρίλη και την τραντολαπρίλη. Προσαρμογή δόσης για νεφρικά καθαρισμένους αναστολείς MEA στις πληροφορίες προϊόντος, αλλά σπάνια εφαρμόζεται.
Αναστολείς των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης	Όλα τα μέλη της τάξης υποβάλλονται σε σημαντική ηπατική κάθαρση (τουλάχιστον 50%) με επαρκή κάθαρση για την αποφυγή σχετικής συσσώρευσης σε ΧΝΝ.

Εικ.11. Φαρμακοκινητική αντιυπερτασικών φαρμάκων (Ανατύπωση από Tantisantamo E, et al, 2020).

Υπάρχουν και επεμβατικές δοκιμασίες για την αντιμετώπιση της υπέρτασης σε ειδικές καταστάσεις.

Σε περίπτωση στένωσης της νεφρικής αρτηρίας έχει ένδειξη η διαδερμική ενδοαυλική αγγειοπλαστική, αλλά και χειρουργική επέμβαση θα μπορούσε να εφαρμοστεί., εφόσον η στενωτική βλάβη είναι μεγαλύτερη από 80%.

Η νεφρική απονεύρωση των εγγενών νεφρών είναι επίσης μια ενδιαφέρουσα μέθοδος που μπορεί να είναι αποτελεσματική σε ορισμένες περιπτώσεις, δεν έχει πλήρως επιβεβαιωθεί η ευεργετική της επίδραση (Baker RJ, et al. 2017).

Μελετάται ακόμα η πιθανή ευεργετική επίδραση στην αρτηριακή πίεση μιας αμφοτερόπλευρης νεφρεκτομής των εγγενών νεφρών.

4.4 ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ

Η διαχείριση οποιουδήποτε διαβήτη μετά την μεταμόσχευση νεφρού μπορεί να είναι δύσκολη είτε αυτός προϋπήρχε είτε εμφανίστηκε μετά την μεταμόσχευση (νεοεμφανισθείς).

Κατά την νοσηλεία του η διαχείριση διαφέρει αναλόγως των συνθηκών που επικρατούν σε κάθε ασθενή και την εμφάνιση ή όχι επιπλοκών. Γενικά την συγκεκριμένη πρώτη νοσοκομειακή περίοδο απαιτείται ινσουλινοθεραπεία εξαιτίας της υπεργλυκαιμίας που δημιουργείται από τις υψηλές δόσεις κορτικοειδών και λόγω του μετεγχειρητικού stress. Τα επίπεδα γλυκόζης στους μεταμοσχευμένους που ακόμη νοσηλεύονται ακολουθούν τις γενικές πρακτικές για τους ενδονοσοκομειακούς ασθενείς δηλαδή γλυκόζη αίματος πριν το γεύμα <140 mg/dl, τυχαία τιμή γλυκόζης <180 mg/dl (Sivaswamy V, et al. 2016).

Οι συνθήκες αμέσως μετά την μεταμόσχευση δημιουργούν υψηλές απαιτήσεις σε ινσουλίνη εξαιτίας των συχνών αλλαγών στις δόσεις των ανοσοκατασταλτικών , την διακύμανση της νεφρικής λειτουργίας και τη μεταβολή στη διατροφή του ασθενούς. Στην πρώιμη μετεγχειρητική περίοδο χρησιμοποιείται ενδοφλέβια ινσουλίνη με συχνή τιτλοποίηση δόσεων. Όταν ο ασθενής αποκτήσει ένα σταθερό διατροφικό σχήμα και γενικότερα σταθεροποιηθεί η κατάστασή του θα μεταβεί σε σχήμα με υποδόρια ινσουλίνη.

Γενικά την πρώτη ενδονοσοκομειακή περίοδο τα υπογλυκαιμικά δισκία αποφεύγονται λόγω του κινδύνου παρενεργειών και της μειωμένης αποτελεσματικότητας.

Η μακροχρόνια διαχείριση του διαβήτη απαιτεί συχνά ινσουλίνη ιδιαίτερα στους παχύσαρκους. Ωστόσο υπάρχουν ασθενείς που είναι υποψήφιοι για υπογλυκαιμικά δισκία. Τα φάρμακα αυτά χορηγούνται σαν μονοθεραπείες ή σε συνδυασμούς λαμβάνοντας πάντα υπόψη τους κινδύνους που εγκυμονούν από την χρήση τους.

Η μετφορμίνη θεραπεία πρώτης γραμμής για τους μη μεταμοσχευμένους σακχαροδιαβητικούς θα πρέπει να χρησιμοποιείται με ιδιαίτερη προσοχή λόγω του δυνητικού κινδύνου γαλακτικής οξέωσης σε έδαφος μειωμένης νεφρικής λειτουργίας.

Οι σουλφονυλουρίες , εμφανίζουν τον κίνδυνο υπογλυκαιμίας στα πλαίσια της νεφρικής ανεπάρκειας που μπορεί να εμφανιστεί στο μόσχευμα.

Οι αναστολείς της διπεπτιδυλικής πεπτιδάσης 4 έχουν χρησιμοποιηθεί με ασφάλεια αλλά υπάρχουν λίγα δεδομένα.

Τέλος οι αγωνιστές του γλουκαγονότροπου πεπτιδίου 1 λόγω της ναυτίας και των διαταραχών στην γαστρική κένωση που προκαλούν εγείρουν ανησυχίες σχετικά με την απορρόφηση των ανοσοκατασταλτικών και πρέπει να αποφεύγονται έως να προσδιοριστεί σαφώς η ασφάλεια και η αποδοτικότητά τους(Sarif A, et al. 2014).

Οι οδηγίες για την μακροχρόνια ρύθμιση του διαβήτη σε μεταμοσχευμένους (KDIGO) συνιστούν στόχο γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (HbA1c) 7-7,5% λόγω του κινδύνου υπογλυκαιμίας. Ωστόσο το πρώτο έτος από την μεταμόσχευση η παρακολούθηση της γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνης δεν αρκεί εξαιτίας των διακυμάνσεων του αιματοκρίτη και συνίσταται καλή αυτοπαρακολούθηση της γλυκόζης του αίματος από τον ασθενή (Kasiske BL, et al. 2004).

4.5 ΕΙΔΙΚΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ

Η θεραπεία άλλων παραγόντων κίνδυνου δεν έχει τεκμηριωθεί πλήρως ότι προσφέρει όφελος στην αποτροπή της καρδιαγγειακής νόσου. Ωστόσο οι παράγοντες αυτοί συμμετέχουν έμμεσα στην πρόοδο των καρδιαγγειακών παθήσεων και άμεσα στην επιβίωση του μοσχεύματος. Στους παράγοντες αυτούς ανήκουν οι εξής :

- Πρωτεϊνουρία, η ποσότητα της είναι ένας αξιόπιστος προγνωστικός δείκτης για την εξέλιξη του μοσχεύματος. Η θεραπεία της είναι κυρίως αιτιολογική. Οι αναστολείς του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης μπορούν να μειώσουν την πρωτεϊνουρία αλλά η αποτελεσματικότητά τους στην επιβίωση του ασθενούς ή του μοσχεύματος δεν είναι τεκμηριωμένη (Ponticelli C, et al. 2012).
- Αναιμία, σχετίζεται με την υπερτροφία της αριστερής κοιλίας και την συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια αλλά και με αυξημένη απώλεια μοσχευμάτων. Δεδομένου ότι η νόσος έχει πολυπαραγοντικά αίτια (ανεπάρκεια σιδήρου, αντίσταση στην ερυθροποιητίνη, χρήση ανοσοκατασταλτικών, δυσλειτουργία του μοσχεύματος) χωρίς γνωρίζουμε πλήρως αν μια επιθετική αντιμετώπιση της θα οδηγήσει σε βελτίωση του καρδιαγγειακού ή του γενικότερου κίνδυνου, είναι συνετή μια συντηρητική προσέγγιση με εξατομίκευση ανά ασθενή χρησιμοποιώντας τις οδηγίες για τη χρόνια νεφρική νόσο (Schechter A, et al. 2017).
- Οι δείκτες φλεγμονής CRP, IL6, είναι προγνωστικοί για μελλοντικά καρδιαγγειακά συμβάματα και θνησιμότητα από κάθε αίτια. Πρέπει να λαμβάνονται υπόψη στο σχεδιασμό της θεραπείας. Πιθανή αύξηση αυτών

είναι ένδειξη ότι η θεραπεία αποτυγχάνει να μειώσει των καρδιαγγειακό κίνδυνο (Abedini S, et al. 2009).

- Η υπερομοκυστεϊναιμία , έχει περιγραφεί η συσχέτιση των αυξημένων επίπεδων ομοκυστεϊνης και καρδιαγγειακών επεισοδίων, θνητότητας και ανεπάρκειας του μοσχέυματος. Η θεραπεία όμως με φιλικό οξύ και B12 βιταμίνη απέτυχε να μειώσει σημαντικά την καρδιαγγειακή νόσο και την θνητότητα (Bostom aG, et al. 2011).
- Μολυσματικοί παράγοντες, συμβάλουν στην φλεγμονή της αθηρωματικής πλακάς. Μεταξύ αυτών ο κυριότερος είναι ο μεγαλοκυτταροϊός που εδώ και δεκαετίες έχει συνδεθεί με την καρδιαγγειακή νόσο. Σήμερα έχει γίνει αποδεκτή από πολλά κέντρα η αγωγή με αντικά στην άμεση μετά την μεταμόσχευση περίοδο (Requiao.mura LR, et al, 2015).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5

ΜΕΛΕΤΕΣ -ΣΥΖΗΤΗΣΗ-ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Στους παραδοσιακούς και μη παραδοσιακούς παράγοντες που εμφανίζονται στους λήπτες νεφρικών μοσχευμάτων υπάρχουν μια σειρά μελέτες που τονίζουν την σημαντικότητα της επίπτωσης τους, τη νοσηρότητα και την θνητότητα από την καρδιαγγειακή νόσο.

5. 1 ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ ΜΕΛΕΤΩΝ

Παρακάτω παρατίθενται σημαντικές μελέτες πάνω σε αυτούς τους παράγοντες μετά τη μεταμόσχευση.

- Σε αναδρομική μελέτη σχετικά με την αρτηριακή υπέρταση των μεταμοσχευμένων η ομάδα kasiske et al. παρακολούθησε 1666 μεταμοσχευμένους για 5 έτη και διαπίστωσε ότι μόνο το 4% αυτών στο πρώτο έτος από την μεταμόσχευση είχε φυσιολογική αρτηριακή πίεση χωρίς την λήψη αντιυπερτασικής αγωγής (Kasiske BL, et al. 2004).
- Στην προσπάθεια καθορισμού στόχου ιδανικής αρτηριακής πίεσης για τους μεταμοσχευμένους έγινε αναδρομική μελέτη σε 815 λήπτες μοσχευμάτων. Η διαστρωμάτωση οργανώθηκε με βάση τη μέση τιμή συστολικής πίεσης και έδειξε καλύτερη επιβίωση για τιμές συστολικής αρτηριακής πίεσης <130mmHg σε σχέση με τιμές 130-139 mmHg και >140 mmHg(Whelton PK, et al. 2018).
- Για την καλύτερη επιλογή αντιυπερτασικού φαρμάκου διεκπεραιώθηκε μελέτη σε 39.000 λήπτες, σχετική με το όφελος των αναστολέων της αγγειοτενσίνης και αναστολέων των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης. Στην μελέτη δεν παρατηρήθηκε διαφορά στην εμφάνιση περιστατικών καρδιαγγειακής νόσου σε λήπτες που έλαβαν AMEA και ARB έναντι άλλων φαρμάκων (Hirematch S, et al. 2017).
- Σε σχέση με την δυσλιπιδαιμία των μεταμοσχευμένων στην μελέτη ALERT παρακολούθηθηκαν λήπτες με επίπεδα ολικής χοληστερόλης από 150 mg/dl έως 350 mg/dl. Οι ασθενείς έλαβαν φλουβαστατίνη έναντι εικονικού φαρμάκου. Η χρήση της φλουβαστατίνης μείωσε τα επίπεδα της LDL χοληστερόλης κατά 32% σε σχέση με το εικονικό φάρμακο. Επίσης μείωσε σημαντικά τον κίνδυνο καρδιακού θανάτου ή μη θανατηφόρου εμφράγματος κατά 35%.
- Στο σακχαρώδη διαβήτη η Wising et al τυχαιοποιημένη μελέτη έδειξε ότι η μετατροπή του τακρολίμους σε κυκλοσπορίνη στους λήπτες νεφρού είχε αποτέλεσμα την μείωση του νεοεμφανιζόμενου διαβήτη και μικρότερη απορρύθμιση του ήδη υπάρχοντος διαβήτη στην ομάδα της κυκλοσπορίνης. Ωστόσο οποιαδήποτε αλλαγή στην ανοσοκατασταλτική αγωγή πρέπει να εξισορροπηθεί με το ερώτημα αν μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο απόρριψης (Wising KM, et al. 2018).

- Η βελτίωση της υπερτροφίας της αριστερής κοιλίας μπορεί να οδηγήσει σε καλύτερα αποτελέσματα μετά την μεταμόσχευση όπως τονίζεται από τους Paoletti et al. σε επέκταση παρατήρησης δύο τυχαιοποιημένων μελετών όπου η μείωση της υπερτροφίας είχε σαν αποτέλεσμα και τη μείωση των θανάτων εξαιτίας των καρδιαγγειακών επεισοδίων (Paoletti E, et al. 2016).
- Σε αναδρομική μελέτη του belacept έναντι του tacrolimus ο κίνδυνος διαβήτη μετά τη μεταμόσχευση ήταν χαμηλότερος. Σε επέκταση της μελέτης του belacept έναντι της κυκλοσπορίνης, το belacept συσχετίστηκε με λιγότερες καρδιαγγειακές επιπλοκές (Wen X, et al, 2016).
- Στη μελέτη FAVORIT η θεραπεία 4.000 ληπτών με φιλικό οξύ απέτυχε να μειώσει την εμφάνιση της καρδιαγγειακής νόσου και της συνολικής θνητότητας.

5.2 ΣΥΖΗΤΗΣΗ : ΠΡΟΛΗΨΗ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗΣ ΝΟΣΟΥ ΣΤΟΥΣ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΜΕΝΟΥΣ ΚΑΙ ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΕΣ ΚΑΤΕΥΘΥΝΣΗΣ

Για την πρόληψη καρδιαγγειακών επιπλοκών μετά τη μεταμόσχευση νεφρού πρέπει να κατευθυνθούμε σε δύο επίπεδα στην περίοδο προ της μεταμόσχευσης όπου συχνά η καρδιαγγειακή νόσος είναι υποκλινική και υποδιαγινώσκεται και να βελτιώσουμε τον προμεταμοσχευτικό έλεγχο όπου και πιο επιθετικά να αντιμετωπίσουμε την προϋπάρχουσα καρδιαγγειακή νόσο. Αλλά και στην πρώτη περίοδο μετά τη μεταμόσχευση, όπου παράγοντες κινδύνου αντιμετωπίζονται ανεπαρκώς λόγω της ατελούς θεραπείας, με αποτέλεσμα να μην έχουμε πότε τροποποίησή τους. Παράγοντες όπως ο σακχαρώδης διαβήτης ή η αρτηριακή υπέρταση επιδεινώνονται από την χρήση ανοσοκατασταλτικών και παρουσιάζουν εξαιρετική δυσκολία στην ρύθμισή τους. Έτσι μια επίσης επιθετικότερη αντιμετώπιση αυτών με διορθώσεις στην ανοσοκατασταλτική αγωγή θα είχε ευνοϊκά αποτελέσματα. Ακόμα, η αλλαγή του τρόπου ζωής που να περιλαμβάνει σωστή διατροφή, άσκηση και διατήρηση του ιδανικού βάρους μπορεί να είναι μια σημαντική μέθοδος πρόληψης μελλοντικών συμβαμάτων.

Η χρήση βιοδεικτών πρόβλεψης του καρδιαγγειακού κινδύνου στους μεταμοσχευμένους είναι επίσης ένα θέμα που πρέπει να διευκρινιστεί και να ενσωματωθεί στην κλινική πράξη. Μέχρι και σήμερα υπάρχει μικρός αριθμός ερευνών σχετικά με αυτούς. Ενδεικτικά υπάρχουν μελέτες για παράδειγμα των Conelli et al που έδειξε ότι η συγκέντρωση της τροπονίνης είναι ισχυρός προγνωστικός παράγοντας της καρδιαγγειακής θνησιμότητας στους μεταμοσχευμένους ή των Abedini et al που διαπίστωσε ότι η CRP σχετίζεται ομοίως με μείζονα καρδιαγγειακά συμβάντα. Αλλά υπάρχουν και πιο πρόσφατες ανασκοπήσεις που χρησιμοποίησαν άλλου τύπου δεδομένα, όπως την ταχύτητα του κύματος παλμού (PWV) ή τις βαθμολογίες ασβεστοποίησης των στεφανιαίων αρτηριών προ της μεταμόσχευσης και κατέληξαν σε ισχυρά προγνωστικά δεδομένα

σχετικά με την καρδιαγγειακή θνητότητα στους μεταμοσχευμένους. Απαιτείται επομένως περαιτέρω εργασία για την ενσωμάτωση αυτών των δεδομένων.

Επίσης πρέπει να αναλυθεί καλύτερα το γενετικό υπόστρωμα για την εμφάνιση της καρδιαγγειακής νόσου και να ταξινομηθούν οι μεταμοσχευμένοι σε γενετικά υψηλού κίνδυνου και γενετικά χαμηλού κίνδυνου που θα βοηθούσε στην καλύτερη κλινική αντιμετώπιση αυτών.

5.3 ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Στη μεταμόσχευση νεφρού παραδοσιακοί και μη παραδοσιακοί παράγοντες καρδιαγγειακού κίνδυνου συμπλέκονται με αποτέλεσμα την αύξηση της νοσηρότητας και θνητότητας από την καρδιαγγειακή νόσο. Η τρέχουσα διαχείριση βασίζεται στην εμπειρία ειδικών χωρίς να υπάρχουν σαφή και απολύτως αποδεδειγμένα υψηλής ποιότητας στοιχεία αφού υπάρχει σχετική έλλειψη μεγάλων τυχαιοποιημένων μελετών.

Με βάση τα στοιχεία που αναφέρονται στην εργασία ο στόχος για τον μεταμοσχευμένο είναι μια αρτηριακή πίεση $< 130/80$ mmHg, η χρήση στατίνης (έκτος εάν αντενδείκνυται) ανεξάρτητα από την LDL χοληστερόλη, αλλά με επιθυμητή μια πολύ χαμηλή τιμή LDL, σε περίπτωση σακχαρώδους διαβήτη έλεγχος αυτού με HbA1c 7-7,5 και συχνές μετρήσεις του βάρους σώματος για την αποφυγή παχυσαρκίας με επιθυμητό BMI < 35 Kg/m², εξατομίκευση της ανοσοκατασταλτικής αγωγής ανάλογα με τον ασθενή και συχνός έλεγχος της λειτουργίας του μοσχεύματος. Τέλος κρίνεται επιβεβλημένη η εξοικείωση των κλινικών ιατρών στην έγκαιρη αναγνώριση της στεφανιαίας νόσου.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- ABEDINI S, HOLME I, MARZ W, WEICHAUCH G, FELLSTROM B, ET AL. INFLAMMATION IN RENAL TRANSPLANTATION. CJASN 2009 JULY; 4(7) : 1246-1254.
- ABRAMOWICZ D, COCHAT P, CLAAS FH, HEEMANN U, PASCUAL J ET AL. EUROPEAN RENAL BEST PRACTICE GUIDELINE ON KIDNEY DONOR AND RECIPIENT EVALUATION AND PERIOPERATIVE CARE. NEPHROL DIAL TRANSPLANT. 2015 Nov;30(11):1790-7.
- ADAMS HP, DAWSON G, COFFMAN TJ, ET AL. STROKE IN RENAL TRANSPLANT RECIPIENT. ARCH NEUROL. 1986 FEB ; 43(2) : 113-115.
- ABEDINI S, HOLME I, MARZ W, ET AL. INFLAMMATION IN RENAL TRANSPLANTATION. CLIN J AM SOC NEPHROL 2009; 4: 1246-1254. BOSTOM AG, SHEMIN D, LAPANE KL, ET AL.
- AGARWAL A, PRASAD R. POSTTRANSPLANT DYLIPIDEMIA: MECHANISM, DIAGNOSIS AND MANAGEMENT. WORLD J TRANSPLANT. 2016 MAR; 24 6(1): 125-134.
- AGHA IA, RUEDA G, ALVAREZ A, ET AL. SHORT COURSE INDUCTION IMMUNOSUPPRESSION WITH THIMOGLOBULIN FOR RENAL TRANSPLANT RECIPIENTS. TRANSPLANTATION J. 2002; 73: 473-475.
- AKSOY N. WEIGHT GAIN AFTER KIDNEY TRANSPLANT. EXP. CLIN. TRANSPLANT. 2016 NOV; 14(SUPPL3):138-140.
- ALSULAIMAN MH, ALKAHADER AA. KAPOSI SARKOMA IN RENAL TRANSPLANT RECIPIENTS. TRANSPLANT SCI. 1994; 4: 46-60.
- ARTHURS SK, Eid AJ, Pedersen RA, ET AL. DELAYED- ONSET PRIMARY CYTOMEGALOVIRUS DISEASE AND THE RISK OF ALLOGRAFT FAILURE AND MORTALITY AFTER KIDNEY TRANSPLANTATION. CLIN INFECT DIS. 2008; 46:840-846.
- BAKER RJ, MARK PB, PATEL RK, ET AL. RENAL ASSOCIATION CLINICAL PRACTICE GUIDELINE IN POST-OPERATIVE CARE IN THE KIDNEY TRANSPLANT RECIPIENT. BMC NEPHROL. 2017; 18(1):174.
- BIRDWELL K, PARK M. POSTTRANSPLANT CARDIOVASCULAR DISEASE. CJASN. 2021 DEC; 16(12) : 1878-1889.
- BIKERLAND SA, LOKEEGAARD H, STORM HH. CANCER RISK IN PATIENTS DIALYSIS AND AFTER RENAL TRANSPLANTATION. LANCET 2000; 355: 1886-1887.
- BOSTOM AG, CARPENTER MA, KUSEK JW, ET AL. HOMOCYSTEINE- LOWERING AND CARDIOVASCULAR DISEASE OUTCOMES IN KIDNEY TRANSPLANT RECIPIENTS. PRIMARY RESULTS FROM THE FOLIC ACID FOR VASCULAR OUTCOME REDUCTION IN TRANSPLANTATION TRIAL. CIRCULATION 2011; 123: 1763-1770.

- BOSTOM AG, SHEMIN D, LAPANE KL, ET AL. HYPERHOMOCYSTEINEMIA, HYPERFIBRINOGENEMIA, AND LIPOPROTEIN (a) EXCESS IN MAINTENANCE DIALYSIS PATIENS: A MATCHED CASE'CONTROL STUDY. *ATHEROSCLEROSIS* 1996; 125: 91-101.
- BOOTS JMM, CHRISTIAANS MHL, VAN HOOFF JP. EFFECT OF IMMUNOSUPPRESSIVE AGENTS ON LONG-TERM SURVIVAL OF RENAL TRANSPLANTATION RECIPIENTS: FOCUS ON THE CARDIOVASCULAR RISK. *DRUGS*. 2004;64(18):2047–2073.
- CARDARELLI F. KIDNEY TRANSPLANTATION : DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF EARLY GRAFT DYSFUNCTION –INTRINSIC CAUSIS AND TREATMENT. *RENAL AND UROLOGY NEWS*. 2019 JAN; 5(4) 10-15.
- CARDINAL H, DIEUDE M, HEBERT MJ. ENDOTHELIAL DYSFUNKCION IN KIDNEY TRANSPLANTATION. *FRONT IMMUNOL*. 2018 MAY; 9:1130.
- CHENG YJ, YAO FJ, LIU LI, ET AL. B TYPE NATRIURETIC PEPTIDE AND PROGNOSIS OF END-STAGE RENAL DISEASE: A META-ANALYSIS. *PLOS ONE*. 2013; 8(11): 79302
- COLEMAN S, KERR H, GOLDFARB D, ET ALL. UTILIZATION OF VASCULAR CONDUITS OF FACILATATE RENAL TRANSPLANTATION IN PATIENTS WITH SIGNIFICANT AORTOILIAC CALCIFICATION. *UROLOGY*. 2014 OCT; 84(4) : 967-970.
- DI LULO L, GRINI A, RUSSO D, ET AL. LEFT VENTRICULAR HYPERTROPHY IN CHRONIC KIDNEY DISEASE PATIENTS: FROM PATHOPHYSIOLOGY TO TREATMENT. *CARDIORENAL MED*. 2015;5(4):254–266.
- DIMARCO L, BELLASI A, MAZZAGERRO S, REGGI P. VASCULAR CALSIFICATION, AND BONE MINERAL METABOLISM AFTER KIDNEY TRANSPLANTATION. *WORD J TRANSPLANT*. 2015 DEC 24; 5(4): 222-230.
- DJAMALI A, SAMANIEGO M, MUTH B, ET AL. MEDICAL CARE OF KIDNEYTRANSPLANT RECIPIENTS AFTER THE FIRST POSTTRANSPLANT YEAR. *CJASN*. 2006 JYL ; 1(4) : 623-640.
- FISHMAN JA. INFECTION IN RENAL TRANSPLANT RECIPIENTS. *SEMIN NEFROL*.2007;445-461.
- FOSTER MC, WEINER DE, BOSTOM AG, ET AL. FILTRATION MARKERS, CARDIOVASCULAR DISEASE, MORTALITY, AND KIDNEY OUTCOMES IN STABLE KIDNEY TRANSPLANT RECIPIENTS: THE FAVORIT TRIAL. *AM J TRANSPL*. 2017;17(9):2390–2399.

- FOUTD N, PALAYER M, BRIET M, GARNIER A. ARTERIAL REMODELING IN CHRONIC KIDNEY DISEASE : IMPACT OF UREMIC TOXINS AND NEW PHARMACOLOGICAL APPROACHES. *J. CLIN. MED.* 2021 , 10 , 3803.
- GABARDI S, MARTIN ST, ROBERTS KL, ET AL. INDUCTIONS IMMUNOSUPPRESSIVE THERAPIES IN RENAL TRANSPLANTATION. *I AM HEALTH SYSTEM PHARM.* 2011 ; 68: 211-218.
- GHORESCHI K, JENSSON MI, LI X, ET AL. MODULATION OF INNATE AND ADAPTIVE IMMUNE RESPONSES BY TOFACITINIB. *J. IMMUNOL.* 2011 ; 186 : 4234-4243.
- GROTH CG, BACKMAN L, MORALES JM, ET AL. SIROLIMUS –BASED THERAPY IN HUMAN RENAL TRANSPLANTATION: SIMILAR EFFICACY AND DIFFERENT TOXICITY COMPARED WITH CYCLOSPORINE. SIROLIMUS EUROPEAN RENAL TRANSPLANT STUDY GROUP. *TRANSPLANTATION* 1999; 67: 1036-1042.
- HAAS M. THE REVISED (2013) BANFF CLASSIFICATION FOR ANTIBODY MEDIATED REJECTION OF RENAL ALLOGRAFTS : UPDATE, DIFFICULTIES, AND FUTURE CONSIDERATION. *AM. J. OF TRANSPLANTATION.* 2015 DEC; 16(5): 1352-1357.
- HADI AR, CARR C, SUWAIDI J. ENDOTHELIAL DYSFUNCTION: CARDIOVASCULAR RISK FACTORS, THERAPY AND OUTCOME. *VASC. HEALTH RISK MANAG.* 2005 SEP.; 1(3): 183-198.
- HEISEL O, HEISEL R, BAISHAW R, ET AL. NEW ONSET DIABETES MELLITUS IN PATIENTS RECEIVING CALCINEURIN INHIBITOR: A SYSTEMATIC REVIEW AND META –ANALYSIS. *AM J TRANSPLANT* 2004; 4: 583-595.
- HIREMATH S, FERGUSSON DA, FERGUSSON N, ET AL. RENIN-ANGIOTENSIN SYSTEM BLOCKADE AND LONG-TERM CLINICAL OUTCOMES IN KIDNEY TRANSPLANT RECIPIENTS: A META-ANALYSIS OF RANDOMIZED CONTROLLED TRIALS. *AM J KIDNEY DIS.* 2017;69(1):78–86.
- HODSON EM, BARCLAY PG, CRAING JC, ET AL. ANTIVIRAL THERAPIES FOR PREVENTING CITOMEGALOVIRUS DISEASE IN SOLID ORGAN TRANSPLANT RECIPIENTS. *COCHRANE DATABASE SYST. REV.* 2005;19: CD003774.
- HOOLDAS H, FELLSTROM B, JARDINE AG, ET AL. EFFECT OF FLUVASTATIN ON CARDIAC OUTCOMES IN RENAL TRANSPLANT RECIPIENTS : A MULTICENTRE, RANDOMISED, PLACEBO-CONTROLLED TRIAL. *LANCET.* 2003; 362 : 2024-2031.
- IBRAHIM HN, FOLEY R, TAN L, ROGERS T, BAILEY RF, ET AL. LONG-TERM CONSEQUENCES OF KIDNEY DONATION. *N ENGL J MED.* 2009 JAN 29;360(5):459-69.
- JANKOWSKI J, FLOEGE J, FLISER D, BOHM M, MARX N. CARDIOVASCULAR DISEASE IN CHRONIC KIDNEY DISEASE :

PATOPHYSIOLOGICAL INSIGHTS AND THERAPEUTIC OPTIONS.
CIRCULATION MAR 16 2021 ; 143 (11) 1157- 1172.

- JELASSI ML, LEFEUVRE S, KARRAS A, ET AL. THERAPEUTIC DRUG MONITORING IN DE NOVO KIDNEY TRANSPLANT RECEIVING THE MODIFIED-RELEASE ONCE-DAILY TACROLIMUS. *TRANSPLANT PROC.* 2011; 43: 491-494.
- JHA V. POST-TRANSPLANT INFECTIONS : AN OUNCE OF PREVENTION. *INDIAN J NEPHROL.* 2010 OCT; 20 (4): 171-178.
- JOHNSON CP, GALLAGHER-LEPAK S, ZHU YR, ET AL. FACTORS INFLUENCING WEIGHT GAIN AFTER RENAL TRANSPLANTATION. *TRANSPLANTATION.* 1993;56(4):822–827.
- KALLURI H, HARDINGER K. CURRENT STATE OF RENAL TRANSPLANT IMMUNOSUPPRESSION : PRESENT AND FUTURE. *WORD J TRANSPLANT.* 2012 AUG; 2(4) : 51-68.
- KASISKE BL, ANJUM S, SHAH R, ET AL. HYPERTENSION AFTER KIDNEY TRANSPLANTATION. *AM J KIDNEY DIS.* 2004; 43 (6):1071–1081.
- KASISKE BL. KDIGO. DYSLIPIDEMIA WORK GROUP. CLINICAL PRACTICE GUIDELINES FOR MANAGING DYSLIPIDEMIA IN KIDNEY TRANSPLANT RECIPIENTS. *NUTRITION* 2005; 5:1576.
- KASISKE BL, GUIJARRO C, MASSY ZA, ET AL. CARDIOVASCULAR DISEASE AFTER RENAL TRANSPLANTATION. *I AM SOC NEPHROL.* 1996;7(1):158–165.
- KOTTON CN, FISHMAN JA. VIRAL INFECTION IN THE RENAL TRANSPLANT RECIPIENTS. *J AM SOC. NEPHROL.* 2005;16:1758-1774.
- KOROGIANOY M, XAGAS E, MARINAKI S, ET AL. ARTERIAL STIFFNESS IN PATIENTS WITH RENAL TRANSPLANTATION : ASSOCIATION WITH CO-MORBID CONDITIONS, EVOLUTION, AND PROGNOSTIC IMPORTANCE FOR CARDIOVASCULAR AND RENAL
- KLATTE T, FICARRA V, GRATZKE C, KAOUK J, KUTIKOV A ET AL. A LITERATURE REVIEW OF RENAL SURGICAL ANATOMY AND SURGICAL STRATEGIES FOR PARTIAL NEPHRECTOMY. *EUR UROL.* 2015 DEC;68(6):980-92.
- LARSEN CP, PEARSON TC, ADAMS AB, ET AL. RATIONAL DEVELOPMENT OF BELATACEPT, A HIGH AFFINITY VARIANT OF CTLA-4 IG WITH POTENT IMMUNOSUPPRESSIVE PROPERTIES. *AM J TRANSPLANT.* 2005;5:443-453.
- LEVEY A, JONG P, CORESH J, ET AL. THE DEFINITION, CLASSIFICATION, AND PROGNOSIS OF CHRONIC KIDNEY DISEASE : A KDIGO CONTROVERSIES CONFERENCE REPORT. *KIDNEY INT.* 2011 JUL ; 80 (1) : 17-28.
- LIEFELDT L, BUDDE K. RISK FACTOR OF CARDIOVASCULAR DISEASE IN RENAL TRANSPLANT RECIPIENTS AND STRATEGIES TO

MINIMIZE RISK. TRANSPLANT INTERNATIONAL SEPTEMBER 2010 ; 23 (12) 1191 -1204.

- LLOYDS-JONES D, ADAMS RJ, BROWN TM, ET ALL. HEART DISEASE AND STROKE STATISTICS-2010 UPDATE : A REPORT FROM THE AMERICAN HEART ASSOCIATION. CIRCULATION 2010; 121: 46-215.
- LI WJ, CHEN XM, NIE XY, ET AL. X-CARDIAC TROPONIN AND CRP FOR PREDICTING ALL-CAUSES AND CARDIOVASCULAR MORTALITY IN PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE : A META-ANALYSIS. CLINICAL. 2015;70(4): 301-311.
- LORBER MG, MULGAONKAR S, BUTT KM, ET AL. EVEROLIMUS VERSUS MUCOPHANOLATE MOPHETIL IN THE PREVENTION OF THE INJECTION IN THE NOVO RENAL TRANSPLANT RECIPIENTS. TRANSPLANTATION. 2005; 80:244-252.
- MAHDI B. CLIN. A GLOW OF HLA TYPING IN ORGAN TRANSPLANTATION. TRANSPLANTATION MED. 2013 FEB 23; 2(1) :6.
- MALYSZKO J, OBERBAUER R, WATSCHINGER B. ANEMIA AND ERYTHROCYTOSIS IN PATIENTS AFTER KIDNEY TRANSPLANTATION. TRANSPL INT.2012; 25(10) : 1013-1023.
- MANZ M, NAIK M, MASHRENI MF, ET AL. EVALUATION OF NOVEL PROTEIN KINASE C INHIBITORS SIROLIMUS AS IMMUNOSUPPRESSIVE THERAPY AFTER KIDNEY TRANSPLANTATION. EXPERT OPIN DRUG METAB TOXICOL. 2011;7:103-113.
- MCTAGGART RA, GOTTLIEB D, BROOKS J, ET AL. SIROLIMUS PROLONGS RECOVERY FROM DELAYED GRAFT FUNCTION AFTER CADAVERIC RENAL TRANSPLANTATION. AM J TRANSPLANT.2003;3:416-423.
- MORATH K, MUELLER M, GOLDSCHMIDT H, ET AL. MALIGNANCY IN RENAL TRANSPLANTATION. JASN JUNE 2004; 15(6) : 1582-1588.
- PAOLETTI E, BELLINO D, SINGORI A, ET AL. REGRESSION OF ASYMPTOMATIC CARDIOMYOPATHY AND CLINICAL OUTCOMES OF RENAL TRANSPLANT RECIPIENTS : A LONG PROSPECTIVE COHORT STUDY. NEPHROL DIAL TRANSPLANT. 2016; 31: 1168-1174.
- PENN I. MALIGNANCIES ASSOCIATED WITH RENAL TRANSPLANTATION. UROLOGY. 1997; 10:57-63.
- PENN I. SECOND MALIGNANT NEOPLASMS WITH IMMUNOSUPPRESSION MEDICATION. CANCER. 1997;37:1024-1032.
- PONTICELLI C, CUCCHIARI D, GRAZIANI G. HYPERTENSION IN KIDNEY TRANSPLANT RECIPIENTS. TRANSPL INT. 2011;24(6):523-533.
- PONTICELLI C, GRAZIANI G. PROTEINURIA AFTER KIDNEY TRANSPLANTATION. TRANSPLANT INT. 2012 SEP; 25(9): 909-917.

- ROSS R. ATHEROSCLEROSIS-AN INFLAMMATORY DISEASE. N. ENGL. J. MED 1999; 340: 115-26.
- RAMSAY HM, FRYER AA, REECE S, ET AL. CLINICAL RISK FACTORS ASSOCIATED WITH NON MELANOMA SKIN CANCER RECIPIENTS. AM J KIDNEY DIS. 2000; 36: 167-176.
- ROTH AG, MENSAH AG, JOHNSON OK, ET AL. GLOBAL BURDEN OF CARDIOVASCULAR DISEASE AND RISK FACTOR, 1990-2019 : UPDATE FROM THE GBD 2019 STUDY. J AM COLL. CARDIOL. 2020 DEC; 76(25): 2982-3021.
- REQUIAO-MOURA LR, CARVALHO DE MATOS AC, PACHECOSILV A. CITOMEGALOVIRUS INFECTION AFTER RENAL TRANSPLANTATION : CLINICAL ASPECTS MANAGEMENT AND THE PERSPECTIVES. EINSTEIN (SAO PAULO) 2015 JAN-MAR; 13(1) : 142-148.
- RIGATTO C. ELECTROCARDIOGRAPHIC LEFT VENTRICULAR HYPERTROPHY IN RENAL TRANSPLANT RECIPIENTS: PROGNOSTIC VALUE AND IMPACT OF BLOOD PRESSURE AND ANEMIA. J AM SOC NEPHROL. 2003;14(2):462-468.
- SAMPAIO FJ. RENAL ANATOMY. ENDOUROLOGIC CONSIDERATIONS. UROL CLIN NORTH AM. 2000 NOV;27(4):585-607, VII.
- SARIF A, HECKING M, DEVRIES EP, ET AL. PROCEEDING FROM THE INTERNATIONAL CONSENSUS MEETING ON POSTTRANSPLANTATION DIABETES MELLITUS : RECOMENTATIONS AND FUTURE DIRECTIONS. AM J TRANSPLANT. 2014; 14(9): 1992-2000.
- SARNAK MJ, LEVEY AS, SCHOOLWEARTH AC, CORESH J, CULLETON B, HAMM LL ET AL, KIDNEY DISEASE AS A RISK FACTOR FOR DEVELOPMENT OF CARDIOVASCULAR DISEASE : A STATEMENT FOR A.H.A. COUNCILS ON KIDNEY IN CARDIOVASCULAR DISEASE, HIGH BLOOD PREASURE RESEARCH, CLINICAL KARDIOLOGY, AND EPIDEMIOLOGY AND PREVENTION. *HYPERTENSION* NOV. 2003; 42 (5) : 1050-1065.
- SCHECHTER A, GAFTER-GVILI A, SHEPSHELOVICH D, RAHAMINOV R, GAFTER U, ET AL. POSTRENALTRANSPLANT ANEMIA: SEVERITY, CAUSIES AND THEIR ASSOCIASON WITH GRAFT AND PATIENT SURVIVAL. BMC NEPHROLOGY 2019; 51.
- SHIN M, KIM S-G. ABO IMCOMPATIBLE KIDNEY TRANSPLANTATION-CURRENT STATUS AND UNCERTAINTIES. J. TRANSPLANTATION 2011 DEC.10; 970421.
- SHIVASWAMY V, BOERNER B, LARSEN J. POSTTRANSPLANT DIADETES MELLITUS : CAUSES, TREATMENT AND IMPACT ON OYTCOMES. ENDOCR REV.2016 FEB; 37(1): 37-61.

- SHMMSEDDIN MK, KNOLL GA. POSTTRANSPLANTATION PROTEINURIA: AN APPROACH TO DIAGNOSIS AND MANAGEMENT. CLIN J AM SOC NEPHROL. 2011;6(7):1786–1793.
- SHOGIK A, HANLON M, KIDNEY TRANSPLANTATION,. TREASURE ISLAND: STAT PERLS JAN 2021.
- STARY HC, CHANDLER AB, DINSMORE RE, ET ALL. A DEFINISION OF ADVANCED TYPES OF ATHEROSCEROTIC LESIONS AND A HISTOLOGICAL CLASSIFICATION OF ARTEROSCLEROSIS. A REPORT FROM THE COMMITTEE ON VASCULAR LESIONS OF THE COUNCIL ON ARTERIOSCLEROSIS, AMERICA HEART ASSOCIATION. CIRCULATION 1995; 92: 1355-74.
- SUNG RS, CHRISTENSEN RL, LEICHTMAN AB, GREENSTEIN SM, DISTANDT DA ET AL. DETERMINANTAS OF DISCARD OF EXPANDED CRITERIA DONOR KIDNEYS: IMPACT OF BIOPSY AND MACHINE PERFUSUION. AM J TRANSPLANT. 2008 APR;8(4):783-92.
- TANTISATTAMO E, MOLNAR M, HO B, REDDY U, DAFOE D, ET AL. APPROACH AND MANAGMENT OF HYPERTENSION AFTER KIDNEY TRANSPLANTATION.FRONT MED (LAUSANNE)2020; 7: 229.
- THOMPSON GR, PARTRIDGE J. CORONARY CALCIFICATION SCORE: THE CORONARY RISK IMPACT FACTOR.LANCET 2004;363: 557-559.
- TREAT EG, MILLER ET, KWAN L, CONNOR SE, MALISKI SL ET ALL. OUYCOMES OF SHIPPED LIVE DONOR KIDNEY TRANPLATATION OMPARED WITH TRADITIONAL LIVING DONOR KIDNEY TRANSPLANTS. TRANSPL INT. 2014 Nov;27(11):1175-82.
- VALGIMIGLI M, MERLI E, MAKAGUTTI P, SOUKHOMOVSKAIA O, CICCHITELLI G, ET ALL. ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN ACUTNE AND CHRONIC CORONARY SYNDROMES: EVIDENCE FOR A PATHOGENETIC ROLE OF OXIDATIVE STRESS. ARCH BIOHEM BIOPHYS 2003;420:255-261.
- VANHOLDER R, MASSY Z, ARGILER A, SPASOVSKI G, VERDAKE F, LAMEIRE N. CHRONIC KIDNEY DISEASE AS CAUSE OF CARDIOVASCULAR MORBIDITY AND MORTALITY. *NEPHROLOGY DIALYSIS TRANSPLANTATION* JUNE 2005 ; 20 (6) 1048-1056.
- WANG LW, FAHIM MA, HAYEN A, ET AL. CARDIAC TESTING FOR CORONARY ARTERY DISEASE IN POTENTIAL KIDNEY TRANSPLANT RECIPIENTS : A SISTEMATIC REVIEW OF TEST ACCURARY STUDIES. AM J KIDNEY DIS. 2011 MAR; 57(3): 476-487.
- WEBSTER AC, WOODROFFE RC,TAYLOR RC, ET AL. TACROLIMUS VERSUS CICLOSPORINE AS PRIMARY IMMUNOSUPPRESSION FOR KIDNEY TRANSPLANTANT RECIPIENTS : META-ANALYSIS AND META-REGRESSION OF RANDOMISED TRIAL DATA. BMJ. 2005;331:810.

- WEINER DE, CARPENTER MA, LEVEY AS, ET AL. KIDNEY FUNCTION AND RISK OF CARDIOVASCULAR DISEASE AND MORTALITY IN KIDNEY TRANSPLANT RECIPIENTS: THE FAVORIT TRIAL. AM J TRANSPL. 2012;12(9):2437–2445.
- WEINRAUCH LA, CLAGGETT B, LIU J, ET AL. SMOKING AND OUTCOMES IN KIDNEY TRANSPLANT RECIPIENTS: A POST HOC SURVIVAL ANALYSIS OF THE FAVORIT TRIAL. INT J NEPHROL RENOVASC DIS. 2018;11:155–164.
- WEN X, CASEY MJ, SANTOS AH, ET AL. COMPARATION OF UTILIZATION AND CLINICAL OUTCOMES FOR BELACEPT-AND TACROLIMUS BASED IMMUNOSUPPRESSION IN RENAL TRANSPLANT RECIPIENTS. AM J TRANSPLANT. 2016; 16 : 3202-3211.
- WHELTON PK, CAREY LM, ARONOW WS, ET ALL. 2017 AHA/ACC GUIDELINES FOR PREVENTION, DETECTION, EVALUATION AND MANAGMENT OF HIGH BLOOD PRESSURE IN ADULTS. A REPORT OF THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY . HYPERTENSION 2018; 71: 13-115.
- WISSING KM, ABRAMOWICZ D, WEEKERS L, ET AL. PROSPECTIVE RANDOMIZED STUDY OF CONVERSION FROM TACROLIMUS TO CYCLOSPORINE A TO IMPROVE GLUCOSE METABOLISM IN PATIENTS WITH POSTTRANSPLANT DIABETES MELLITUS AFTER RENAL TRANSPLANTATION. AM J KIDNEY. 2018; 18: 1726-1734.
- ZLOTNICK DM, AXELROD DA, CHOBANIAN MC, ET AL. NON INVASIVNE DETECTION OF PULMONARY HYPERTENSION PRIOR TO RENAL TRANSPLANTATION IS A PREDICTOR OF INCREASED RISK FOR EARLY GRAFT DYSFUNKCION. NEPHROL DIAL. TRANSPLANT. 2010 SEP; 25(9): 3090-3096.

- VANDER A, SHERMAN J, LUCIANO D, ΤΣΑΚΟΠΟΥΛΟΣ Μ. ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΑΝΘΡΩΠΟΥ-ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΤΗΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ ΤΟΥ ΟΡΓΑΝΙΣΜΟΥ, ΤΟΜΟΣ ΙΙ (8^η ΕΚΔΟΣΗ). ΙΑΤΡΙΚΕΣ ΕΚΔΟΣΕΙΣ ΠΑΣΧΑΛΙΔΗ 2001.
- McPHEE S, ΜΟΥΤΣΟΠΟΥΛΟΣ Χ. ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ. 2000.
- <http://www.eom.gr>
- <http://www.ene.gr>
- <http://www.transplantation.gr>