

Niewydolność serca po przeszczepie nerek — część I. Epidemiologia, czynniki ryzyka, patomechanizmy

Anna Cichocka, Małgorzata Lelonek

Klinika Kardiologii I Katedry Kardiologii i Kardiochirurgii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Streszczenie

Choroby układu sercowo-naczyniowego są najczęstszą przyczyną zgonu chorych po przeszczepie nerek. Częstość ich występowania w tej grupie pacjentów jest 3–4-krotnie większa niż w populacji ogólnej. Wzrost zachorowań na choroby układu sercowo-naczyniowego u osób po przeszczepie nerek należy tłumaczyć sumowaniem się trzech kategorii czynników ryzyka: 1) klasycznych sercowo-naczyniowych, 2) związanych z przeszczepem i leczeniem immunosupresyjnym oraz 3) związanych z dysfunkcją przeszczepu. Prowadzi to głównie do zmian w strukturze i funkcji lewej komory oraz progresji kardiomiopatii mocznicowej. Najczęściej dochodzi do przerostu i włóknienia mięśnia sercowego, co przyczynia się do niewydolności serca, zaburzeń przewodzenia i arytmii. (Folia Cardiologica Excerpta 2011; 6, 2: 117–126)

Słowa kluczowe: niewydolność serca, przeszczep nerek, czynniki ryzyka

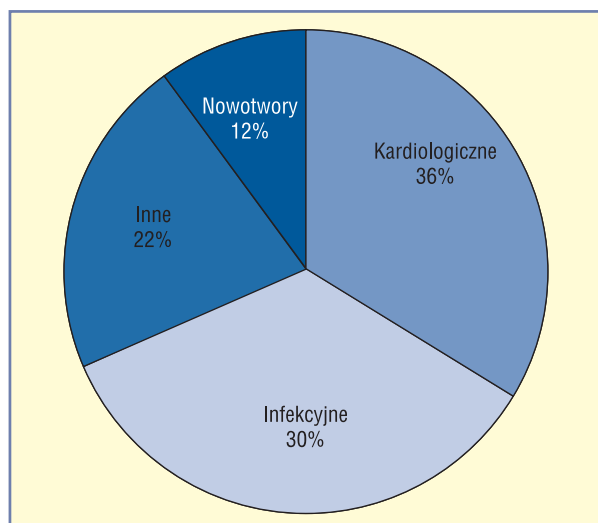
Wstęp

Niewydolność nerek jest obecnie dużym problemem epidemiologicznym, a częstość jej występowania stale rośnie. W Polsce ponad 4 mln osób cierpi na choroby nerek, a co roku rozpoczyna leczenie nerkozastępcze co najmniej 100 osób na milion mieszkańców [1]. Terapią z wyboru u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek jest transplantacja nerek, która nie tylko poprawia jakość życia i przywraca prawidłową homeostazę, ale również wydłuża życie. W 2010 roku w Polsce przeszczepiono 949 nerek (w tym tylko 23 od żywego dawcy), więcej niż w 2009 roku (782 nerki). Natomiast liczba chorych w Krajowej Liście Oczekujących na przeszczep w Centrum Organizacyjno-Koordynacyjnym do Spraw Transplantacji „Poltransplant” w grudniu 2010 roku wynosiła 1458 [2]. Liczba chorych dializowanych, oczekujących na przeszczep oraz po transplantacji wciąż wzrasta, jest to konsekwencja nefropatii cukrzycowej i nadciśnieniowej.

Mimo sukcesu transplantologii, jakim jest wzrost średniej długości życia pacjentów po przeszczepie nerek o 10–20 lat, chorzy ci są obciążeni podwyższonym ryzykiem rozwoju chorób sercowo-naczyniowych [3, 4]. Choroby te są główną przyczyną zgonów pacjentów po przeszczepie nerek, odpowiadają za 17–50% (średnio 36%) zgonów [5] (ryc. 1).

Roczne ryzyko zgonu lub niezakończonego zgonem zdarzenia sercowo-naczyniowego wynosi po przeszczepie nerki 3,5–5% i jest 50-krotnie większe niż w populacji ogólnej [6]. Najczęstszymi problemami kardiologicznymi po transplantacji nerek są przerost lewej komory serca (LVH, *left ventricular hypertrophy*), kardiomiopatia, zastoinowa niewydolność serca (CHF, *congestive heart failure*), choroba niedokrwienna serca (IHD, *ischaemic heart disease*), choroba naczyń obwodowych i mózgowych, nadciśnienie tętnicze oraz cukrzyca potransplantacyjna i dyslipidemia. Spośród wszystkich chorób sercowo-naczyniowych najgorsze rokowanie doty-

Adres do korespondencji: Lek. Anna Cichocka, Klinika Kardiologii I Katedry Kardiologii i Kardiochirurgii Uniwersytetu Medycznego, ul. Sterlinga 1/3, 91–425 Łódź, tel./faks: (42) 636 44 71, e-mail: aniacichocka30@wp.pl



Rycina 1. Przyczyny zgonów u osób po przeszczepie nerek [5]

czy niewydolności serca [7], która występuje 3-krotnie częściej niż w populacji ogólnej [8]. Warto zatem zebrać obecnie dostępne informacje na temat patofizjologii, czynników ryzyka oraz diagnostyki i leczenia niewydolności serca u pacjentów po transplantacji nerek.

Zespół sercowo-nerkowy

Mianem zespołu sercowo-nerkowego określa się sytuację, w której upośledzenie funkcji nerek pogarsza niewydolność serca, co zwrótnie nasila wyjściowe uszkodzenie nerek. Patofizjologia tego zespołu jest złożona i opiera się na interakcji ogólnych procesów hemodynamicznych i neurohormonalnych, współczulnego układu nerwowego, układu renina–angiotensyna–aldosteron oraz wzajemnym oddziaływaniu substancji, takich jak wazopresyna,

endotelina 3, prostaglandyny, peptydy natriuretyczne, tlenek azotu i reaktywne formy tlenu [9, 10]. Miażdżycza, cukrzyca, dyslipidemia, choroby naczyń nerkowych, niedokrwistość i nadciśnienie są czynnikami predysponującymi zarówno do niewydolności serca, jak i nerek. Natomiast uremia nasila dyslipidemię, stan zapalny, hiperhomocysteinemię i stres oksydacyjny [11, 12]. Ronco i wsp. podzielili zespół sercowo-nerkowy na 5 podtypów [12] (tab. 1).

Do wczesnego rozpoznania zespołu sercowo-nerkowego i stopnia zaawansowania niewydolności serca służą biomarkery, takie jak mózgowy peptyd natriuretyczny (BNP, *brain natriuretic peptide*), troponiny oraz nowe markery uszkodzenia nerek, na przykład cystatyna C czy lipokalina neutrofilowa związana z żelatynazą (NGAL, *neutrophil gelatinase-associated lipocalin*) [13].

Etiologia niewydolności serca po przeszczepie nerki

W badaniu Rigatto i wsp. wykazano, że u chorych po przeszczepie nerek zastoinowa niewydolność serca *de novo* występuje tak często, jak choroba niedokrwienna serca *de novo* i wiąże się z nieco wyższym ryzykiem zgonu w przypadku CHF (ryzyko względne wynosi 1,78 dla CHF i 1,5 dla IHD) [7]. Ta obserwacja jest zgodna z danymi dla pacjentów dializowanych, ale kontrastuje z danymi dotyczącymi populacji ogólnej, w której CHF występuje rzadziej niż IHD [14, 15]. W porównaniu z populacją ogólną stan po przeszczepie nerek można określić jako bardziej predysponujący do CHF niż do IHD, a dysfunkcja skurczowa lewej komory jest związana ze zwiększonym ryzykiem zgonu, niezależnie od współistnienia choroby niedokrwiennej [16].

Tabela 1. Typy zespołu sercowo-nerkowego [12]

Typ 1	Ostry zespół sercowo-nerkowy	Nagłe pogorszenie funkcji serca (wstrząs kardiogeny, dekompensacja CHF) powoduje ostre uszkodzenie nerek
Typ 2	Przewlekły zespół sercowo-nerkowy	Przewlekła niewydolność serca doprowadza do hipoperfuzji nerek i zmian w naczyniach oraz do progresji przewlekłej choroby nerek
Typ 3	Ostry zespół nerkowo-sercowy	Nagłe pogorszenie funkcji nerek (np. ostre niedokrwienie nerek czy ostre kłębuszkowe zapalenie nerek) powoduje nagłe zaburzenia czynności serca (zaostrzenie niewydolności serca, arytmia, ostry zespół wieńcowy)
Typ 4	Przewlekły zespół nerkowo-sercowy	Pierwotna przewlekła choroba nerek doprowadza do nieodwracalnych zmian w układzie sercowo-naczyniowego, przerostu lewej komory, dysfunkcji rozkurczowej i CHF
Typ 5	Wtórny zespół sercowo-nerkowy	Ogólnoustrojowe schorzenia (cukrzyca, posocznica, choroby układowe) powodują uszkodzenie serca i nerek

CHF (*congestive heart failure*) — zastoinowa niewydolność serca

W grupie badanych 638 biorców, u których nie stwierdzano chorób serca po roku od przeszczepu, częstość występowania niewydolności krążenia *de novo* była 2–5-krotnie większa niż obserwowana w populacji ogólnej [7]. Wykazano, że wiek, cukrzyca, nadciśnienie tętnicze, niedokrwistość, choroba niedokrwienna serca, stężenie albumin w surowicy, przeszczep od zmarłego dawcy były niezależnie związane z rozwojem niewydolności serca. Chociaż wydaje się, że IHD jest ważnym elementem w etiologii CHF w populacji ogólnej, rozwój CHF w grupie pacjentów po przeszczepie był poprzedzony IHD tylko u 18 z 63 chorych (29%), co sugeruje, że w wielu przypadkach inne czynniki odpowiadają za rozwój CHF, głównie nadciśnienie tętnicze, niedokrwistość i przeciążenie objętościowe lewej komory.

Czynniki ryzyka wystąpienia niewydolności serca po przeszczepie nerek

U większości pacjentów (75–80%) po przeszczepie nerki stwierdza się jeden lub więcej czynników ryzyka niewydolności serca [17]. Zalicza się do nich: starszy wiek biorcy, płeć żeńską, niedokrwistość, cukrzycę, zawał serca, dławicę piersiową, zaburzenia rytmu serca i choroby naczyń obwodowych, a także przeszczep od dawców w starszym wieku oraz dysfunkcję przeszczepu. Potencjalnie modyfikowalnymi czynnikami ryzyka niewydolności serca są: otyłość przed przeszczepem, palenie tytoniu, nadciśnienie tętnicze, niedokrwistość, zawał serca oraz niewydolność przeszczepu. Aker i wsp. wykazali, że duża zapadalność na choroby sercowo-naczyniowe po transplantacji nerki jest wynikiem gromadzenia klasycznych czynników ryzyka przed transplantacją i czynników po przeszczepie [18].

Klasyczne sercowo-naczyniowe czynniki ryzyka

Nadciśnienie tętnicze

Nadciśnienie tętnicze występuje u 75–90% biorców przeszczepu nerki i jest najbardziej rozpowszechnionym czynnikiem ryzyka chorób sercowo-naczyniowych w tej grupie [19–21]. Wykazano, że wzrost ciśnienia skurczowego o 10 mm Hg zwiększa ryzyko zgonu lub niezakończonego zgonem incydentu sercowo-naczyniowego o 10–20% [22].

Do wystąpienia nadciśnienia po przeszczepie predysponują: nadciśnienie tętnicze obecne przed transplantacją, wysoki wskaźnik masy ciała (BMI, *body mass index*), nadkrwistość, stosowanie inhibitorów kalcineuryny (CNI, *calcineurin inhibitors*), glikokortykosteroidów, przeszczep ze zwężeniem

tętnicy nerkowej, nerka od dawcy zmarłego, szczególnie chorującego na nadciśnienie tętnicze, przewlekłe kłębuszkowe zapalenie nerki przeszczepionej, hiperkalcemia, opóźnione podjęcie czynności przeszczepionej nerki, a także ostre odrzucanie [23]. Wiek, czas trwania nadciśnienia tętniczego i nasilenie nadciśnienia mierzone przez liczbę przyjmowanych koniecznych leków hipotensyjnych były głównymi czynnikami powodującymi progresję przerostu lewej komory [24].

Okolo 50% pacjentów ma nadciśnienie przed przeszczepem jako wtórne do przewlekłej choroby nerek lub będące przyczyną nefropatii [25]. Częstość występowania nadciśnienia tętniczego po transplantacji była znacznie mniejsza przed wprowadzeniem CNI w 1983 roku i wynosiła 50–60% [26]. Leki te zwiększają skurcz tętniczek doprowadzających przez stymulację współczulnego układu nerwowego [27]. Ponadto pośrednio obniżają sekrecję wazodylatacyjnych prostaglandyn, tlenku azotu, a zwiększają wydzielanie cytokin zwężających naczyń, w tym adenozyne, tromboksanu A2, leukotrienów cysteinylowych, płytkowego czynnika wzrostu i endoteliny 1 [28, 29]. Retencja wody i sodu w wyniku terapii glikokortykosteroidami również może przyczynić się do rozwoju nadciśnienia tętniczego po przeszczepie i stanowi 15% całkowitego ryzyka wystąpienia nadciśnienia u biorców nerki [30].

Ponadto Fernández-Fresnedo i wsp. wykazali, że wysokie ciśnienie tętna stanowi niezależny czynnik ryzyka zwiększonej chorobowości i śmiertelności sercowo-naczyniowej u pacjentów po transplantacji nerki [31].

Przerost lewej komory stwierdza się u 50–70% osób po przeszczepie nerek i wiąże się on ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych. Natomiast u pacjentów dializowanych i oczekujących na transplantację jest wykrywany w 75% przypadków [32]. Utrzymywanie się przerostu w pierwszym roku po transplantacji wiąże się ze zmniejszeniem przeżywalności pacjentów [33]. Przerost lewej komory serca jest wraz z cukrzycą najsilniejszym czynnikiem ryzyka zgonu sercowego.

Cukrzyca potransplantacyjna

Oporność na insulinę i przewlekła hiperglikemia wymagająca leczenia insuliną i/lub doustnymi lekami hipoglikemizującymi występują u 25% pacjentów po przeszczepie nerki [34]. Stany przedcukrzycowe (nieprawidłowa glikemia na czczo i upośledzona tolerancja glukozy) okazały się bardzo częste wśród pacjentów po przeszczepieniu nerki

(u 30%) w stabilnym klinicznie stanie, prawie 3-krotnie częstsze niż w populacji ogólnej [35]. Insulinooporność po przeszczepie wiąże się z subkliniczną miażdżycą tętnic szyjnych ocenianą na podstawie grubości *intima-media* [36].

Czynniki ryzyka rozwoju cukrzycy po przeszczepie nerki (PTDM, *posttransplantation diabetes mellitus*) to: rasa czarna, przyrost masy ciała po przeszczepie, leczenie CNI i glikokortykosteroidami, nadciśnienie tętnicze i zakażenie wirusowym zapaleniem wątroby typu C [34]. Takrolimus jest znacznie bardziej diabetogenny w porównaniu z cyklosporyną. Cukrzyca po przeszczepie nerki rozwija się u 20% pacjentów leczonych takrolimusem w porównaniu z 4% stosujących cyklosporynę [37]. U Amerykanów pochodzenia afrykańskiego leczonych takrolimusem ryzyko rozwoju PTDM w pierwszych 3 latach po transplantacji wynosi 39% [38].

Ryzyko wystąpienia PTDM w dużej mierze jest modyfikowalne poprzez:

- zapobieganie przyrostowi masy ciała po przeszczepie;
- unikanie steroidów i takrolimusu u pacjentów ze zwiększonym ryzykiem PTDM;
- okresowy nadzór kardiologiczny z obrazowaniem serca [20].

Zaleca się, aby u wszystkich osób z przeszczepioną nerką bez cukrzycy wykonywać badania przesiewowe w kierunku cukrzycy rozwijającej się po transplantacji, oceniając glikemię na czczo i/lub stężenie HbA_{1c} oraz wykonując doustny test tolerancji glukozy.

Otyłość

U pacjentów dializowanych z wysokim BMI obserwuje się tak zwany „paradoks otyłości”. U dializowanych chorych z podwyższonym BMI wykazano redukcję ryzyka zgonu z jakiegokolwiek przyczyny i zgonu sercowo-naczyniowego [39, 40]. Otyli pacjenci leczeni dializą są lepiej odżywieni i cechują się bardziej stabilną hemodynamiką, a ponadto tkanka tłuszczowa wiąże toksyny mocznicowe. Transplantacja zmienia sytuację przez przywrócenie czynności schyłkowo niewydolnych nerek i zmniejszenie stanu zapalnego. W pierwszym roku po transplantacji obserwuje się zazwyczaj dodatkowy przyrost masy ciała, szczególnie u osób z podwyższonym BMI przed przeszczepem. Te zjawiska pojawiające się po przeszczepie powodują odwrócenie paradoksu otyłości.

Wysokie BMI u pacjentów po przeszczepie nerki zwiększa ryzyko niewydolności serca, a także migotania przedsionków i zgonu sercowo-naczyniowego [41, 42].

Odsetek chorych oczekujących na przeszczep z BMI przekraczającym 30 wzrasta. Istotne jest jednak, że podczas kwalifikacji do przeszczepu otyli pacjenci mają mniej szans na otrzymanie nerki ze względu na gorsze rokowanie i mniejsze szanse przeżycia z przeszczepem oraz gorszą tolerancję samego zabiegu operacyjnego i większą liczbę powikłań [43].

Dyslipidemia

U osób z dyslipidemią po przeszczepie nerki stwierdza się podwyższone stężenie w osoczu cholesterolu całkowitego, cholesterolu frakcji LDL, triglicerydów i znacznie zmniejszone stężenie cholesterolu frakcji HDL [44]. Hipercholesterolemia jest obecna u 50–60% biorców nerki [45, 46]. Dyslipidemia przyczynia się do przewlekłych zaburzeń czynności przeszczepu, a to dodatkowo uzasadnia potrzebę stosowania leków hipolipemicznych [47].

Zespół metaboliczny

Częstość występowania zespołu metabolicznego u pacjentów po transplantacji wynosi 22,6% po 12 miesiącach od przeszczepu, 37,7% po 36 miesiący i 64% po 6 latach. Zespół metaboliczny okazał się niezależnym czynnikiem ryzyka dysfunkcji przeszczepu oraz nowo rozpoznanych chorób sercowo-naczyniowych [48].

Palenie tytoniu

Okolo 12% wszystkich pacjentów po przeszczepie nerki kontynuuje palenie tytoniu [49]. Palenie zwiększa ryzyko zgonu z powodu niewydolności serca i innych chorób kardiologicznych u biorców nerki. Ryzyko względne (RR, *relative risk*) wystąpienia poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych waha się od 1,56 u biorców z wywiadem 11–25 paczkolet (11–25 lat palenia paczki papierosów) do 2,14 u pacjentów z wywiadem powyżej 25 paczkolet [50, 51]. Palenie w okresie 2 lat od zabiegu transplantacji zwiększa ryzyko ostrego zespołu wieńcowego 3–4-krotnie [5]. Bezpośredni okres po operacji stanowi unikalną okazję, aby wdrożyć program leczenia uzależnienia nikotynowego. Jak dotąd, nie udokumentowano istotnych interakcji farmakokinetycznych między immunosupresją a lekami stosowanymi w terapii nikotynizmu.

Czynniki związane z przeszczepem i immunosupresją

Leczenie immunosupresyjne może nasilać istniejące czynniki ryzyka lub wpływać na powstawanie nowych, zwłaszcza hiperlipidemii i nadciśnienia

Tabela 2. Leki immunosupresyjne oraz ich wpływ na ryzyko sercowo-naczyniowe [52]

Efekt	Prednizon	Cyklosporyna	Takrolimus	Sirolimus	Azatiopryna, mykofenolan mofetylu
Hiperlipidemia	++	++	<->	+++	<->
Nadciśnienie tętnicze	++	++	+	<->	<->
Cukrzyca	+	+	++	<->	<->

+++ bardzo mocno nasila; ++ bardzo nasila; + nasila; <-> wpływa nieznacznie

tętniczego, co wynika po części z miażdżycorodnego potencjału leków immunosupresyjnych. Leki te w różnym stopniu oddziałują na gospodarkę węglowodanowo-tłuszczową i ciśnienie tętnicze [52], co podsumowano w tabeli 2.

Kortykosteroidy powodują wzmoczoną lipolizę, hiperlipemię, odkładanie tłuszczów w tkankach i wpływają supresyjnie na metabolizm lipoprotein [53]. Cyklosporyna, inhibitor kalcyneuryny, zwiększa stężenie cholesterolu całkowitego i frakcji LDL oraz zmniejsza stężenie HDL w osoczu [54]. Dokładny mechanizm wywołania dyslipidemii przez CNI jest niejasny. Jednak uważa się, że lek zwiększa produkcję lipoprotein lub redukuje ich katabolizm. Z kolei rapamycyna wywołuje dyslipidemię po przeszczepie, charakteryzującą się znacznie zwiększonym stężeniem triglicerydów w osoczu [55]. Takrolimus, mykofenolan mofetylu i azatiopryna zazwyczaj wywołują niewielkie zmiany w profilu lipidów w surowicy. Wyniki licznych badań wykazały, że w sytuacji zamiany cyklosporyny na jeden z tych leków występuje znaczny spadek stężenia cholesterolu całkowitego i frakcji LDL [56, 57]. Terapia takrolimusem wiąże się z istotnie mniejszym stężeniem cholesterolu oraz lepszą czynnością nerki, ale z częstszym występowaniem cukrzycy potransplantacyjnej. Natomiast zmiana leczenia CNI na sirolimus powodowała znaczącą regresję przerostu lewej komory u większości pacjentów po przeszczepieniu nerki w okresie roku po konwersji [58]. Z kolei u osób leczonych belataceptem stwierdzono także niższe ciśnienie tętnicze, mniejsze zapotrzebowanie na leki hipotensyjne, mniejsze stężenia cholesterolu i triglicerydów. Rzadziej rozwijała się u nich również cukrzyca potransplantacyjna w porównaniu z grupą leczoną cyklosporyną.

Koomans i Ligtenberg wykazali, że u pacjenta leczonego immunosupresyjnie, szczególnie CNI i kortykosteroidami, istnieje tendencja do zwiększenia BMI i nadciśnienia tętniczego po transplantacji [59]. Czynniki te powodują wzrost obciążenia następczego i upośledzenie czynności skurczowej, co

negatywnie wpływa na proces przebudowy serca, stąd pogorszenie funkcji skurczowej lewej komory po transplantacji [60, 61]. Jednak korzyści związane ze zmniejszeniem ekspozycji na toksyny mocznicowe po transplantacji są dominujące i skutkują wzrostem frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF, *left ventricular ejection fraction*) u ponad 86% pacjentów oraz poprawą obrazu klinicznego według Nowojorskiego Towarzystwa Kardiologicznego (NYHA, *New York Heart Association*) u ponad 2/3 osób [62]. Nawet pacjenci z istotnie obniżoną LVEF do poniżej 20% przed przeszczepem pomyślnie przechodzą procedurę transplantacji i odnoszą znaczące korzyści po przeszczepie nerki [63].

Ze względu na fakt, że poddawanie chorych przez długi czas dializoterapii może spowodować nieodwracalną dysfunkcję mięśnia sercowego, przeszczep nerki powinno się uważać za leczenie z wyboru w tej grupie osób. Pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek i skurczową niewydolnością serca powinno się kwalifikować do przeszczepu już w momencie rozpoznania skurczowej niewydolności serca, najlepiej od dawcy żywego, aby zminimalizować czas oczekiwania na przeszczep nerki od dawcy zmarłego [62].

Czynniki związane z dysfunkcją przeszczepionej nerki

Czynność przeszczepionej nerki, mocznica

Obniżony współczynnik przesączania kłębuszkowego (GFR, *glomerular filtration rate*) jest niezależnym czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego [63, 64]. Spadek GFR o 10 ml/min/1,73 m² wiąże się z 6–10-procentowym wzrostem ryzyka wystąpienia incydentu sercowo-naczyniowego [65]. Ta obserwacja dotyczy również pacjentów po przeszczepie nerek [66, 67]. Zaburzenia czynności nerki przeszczepionej są silnym i niezależnym czynnikiem ryzyka zgonu sercowego oraz zgonu z jakiegokolwiek przyczyny. Ryzyko to wzrasta bardzo szybko przy stężeniu kreatyniny w surowicy wynoszącym powyżej 200 mmol/l (2,26 mg/dl) [68]. Podobnie Meier-

-Kriesche i wsp. udokumentowali silny związek czynności nerki po roku od transplantacji z częstością występowania chorób sercowo-naczyniowych i ryzykiem zgonu [69]. Podejrzewa się, że przyczyną pogorszenia funkcji serca są toksyny mocznicowe i nietradycyjne czynniki ryzyka obecne u osób z dysfunkcją nerki przeszczepionej.

Mocznica wpływa na kurczliwość mięśnia sercowego i jego funkcję. Wyniki badań na poziomie komórkowym i modelach zwierzęcych wykazały, że uremia powoduje przerost miocytów, włóknienie mięśnia sercowego, upośledza krążenie kapilarne, ogranicza możliwości dostosowania pojemności minutowej serca do zmian obciążenia wstępnego i następczego, powoduje dysfunkcję śródbłonna oraz zwiększa stres oksydacyjny, a także działa prozakrzepowo [70].

Przeszczep nerek prowadzi do znacznego zmniejszenia azotemii. Jednak długotrwałe narażenie na toksyny mocznicowe może doprowadzić do zwłóknienia i śmierci kardiomiocytów [71]. Być może właśnie dlatego wydłużony czas trwania dializoterapii zmniejsza prawdopodobieństwo poprawy LVEF po przeszczepie. Eknoyan i wsp. wykazali, że długotrwała dializoterapia wiąże się ze zwiększeniem ryzyka zgonu z przyczyn sercowych [72]. Stopień LVH jest odwrotnie skorelowany z czynnością nerek. Dysfunkcja nerek przyczynia się do rozwoju nadciśnienia tętniczego, nadczynności przytarczyc i zaburzeń homeostazy fosforanu wapnia, które nasilają LVH [72].

Białkomocz

Białkomocz występuje u 20–40% biorców nerki [73]. W badaniach epidemiologicznych ocenia się, że jest to niezależny czynnik ryzyka chorób sercowo-naczyniowych, silniejszy niż nadciśnienie tętnicze, hiperlipidemia i płeć męska [74]. Wykazano również, że białkomocz zwiększa 2-krotnie ryzyko zgonu z powodu chorób układu sercowo-naczyniowego [75]. Sugeruje się, aby pomiar wydalania białka z moczem wykonać wyjściowo w pierwszym miesiącu po transplantacji, potem co 3 miesiące w pierwszym roku i następnie raz w roku. Inhibitory konwertazy angiotensyny i blokery receptora dla angiotensyny mogą być korzystne jako leki hipotensyjne znacząco zmniejszające białkomocz u biorców nerki [76].

Niedokrwistość

Powszechnie wiadomo, że niedokrwistość pogarsza przebieg niewydolności serca w populacji ogólnej [77]. Jak pokazały wyniki badań, dotyczy to również biorców nerki [78, 79]. Niedokrwistość jest częstym problemem po zabiegu transplantacji,

stwierdza się ją u 38,6% biorców i jest niezależnym czynnikiem ryzyka niewydolności serca po przeszczepie [80]. Związek między stężeniem hemoglobiny a ryzykiem CHF dotyczy każdego stężenia hemoglobiny poniżej normy. Nawet niewielkie zmniejszenie tego stężenia nasila przerost mięśnia sercowego i sprzyja jego przebudowie [81]. Anemia, prowadząc do LVH i CHF, przyczynia się do zwiększenia umieralności u biorców nerki [82].

Zdarzenia sercowo-naczyniowe oraz dekompenacja CHF wymagająca hospitalizacji występują znacznie częściej u biorców z hematokrytem mniejszym niż 30% w ciągu pierwszych 6 miesięcy po zabiegu [83]. Ponadto w badaniu Chhabra i wsp. wykazano, że anemia wiąże się z gorszą szansą przeżycia przeszczepionej nerki oraz rokowaniem dla pacjenta i wyższym wskaźnikiem ostrego odrzucania w porównaniu z osobami bez anemii po transplantacji [84].

Częstość występowania anemii po 5 latach od operacji waha się między 30 a 35% u biorców z funkcjonującym przeszczepem [85]. Etiologia anemii po przeszczepie jest wieloczynnikowa. Predysponują do niej: płeć żeńska, przyjmowanie CNI, azatiopryny, mykofenolanu mofetylu, sirolimusu, upośledzona czynność przeszczepu, podeszły wiek, ostre odrzucanie, niedobór żelaza, kwasu foliowego i witaminy B12 oraz częste zakażenia [86]. We wczesnym okresie pooperacyjnym niedokrwistość jest konsekwencją utraty krwi, niezdolności przeszczepu do wytwarzania erytropoetyny, a także działanie leków, które hamują erythropoezę w szpiku [87]. Późna niedokrwistość po przeszczepie jest skutkiem dysfunkcji nerek, stosowania leków immunosupresyjnych, przeciwwirusowych, inhibitorów konwertazy angiotensyny oraz zakażeń [88].

Diagnostyka i leczenie niedokrwistości po przeszczepie odbiegają od optymalnych. Tylko u 36% biorców z niedokrwistością (hematokryt < 30%) wykonuje się oznaczenia stężenia żelaza we krwi, a mniej niż połowa chorych z niedokrwistością otrzymuje suplementację żelaza lub rekombinowaną ludzką erytropoetynę, mimo że główną przyczyną niedokrwistości po przeszczepie jest niedobór żelaza i erytropoetyny oraz immunosupresja [89]. Jedną trzecią przypadków niedokrwistości u biorców nerek żyjących w krajach rozwijających się to anemia makrocytarna, wynikająca z niedoboru kwasu foliowego i witaminy B12 [90]. Ze względu na związek między niewydolnością serca i niedokrwistością po przeszczepie skuteczne leczenie niedokrwistości suplementacją żelaza, kwasu foliowego, witaminy B12 i rekombinowaną ludzką erytropoetyną może bardzo korzystnie wpływać na funkcję serca

i jakość życia pacjenta. Należy jednak zachować ostrożność w stosowaniu rekombinowanej ludzkiej erytropoetyny, gdyż bezpośrednich korzyści jeszcze w pełni nie udokumentowano w tej grupie chorych i potrzebne są dalsze badania.

Hiperhomocysteinemia

Hiperhomocysteinemia jest niezależnym czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego u biorców nerki, które rośnie o 6% na każdy dodatkowy 1 μmol/l homocysteiny [91]. Etiologia tego zaburzenia po przeszczepieniu nerki nie została dobrze poznana. Występuje odwrotna zależność między czynnością nerek a stężeniem homocysteiny w surowicy. Równoległe ze zmniejszaniem GFR obserwuje się wzrost stężenia homocysteiny u biorców nerki [92, 93]. Duże dawki witamin z grupy B mogą zmniejszyć hiperhomocysteinemię u biorców nerek, ale nie potwierdzono jednoznacznie, czy zmniejszeniu stężenia homocysteiny w surowicy towarzyszy redukcja ryzyka sercowo-naczyniowego [94].

Cytokiny prozapalne

Podwyższone stężenia białka C-reaktywnego wiąże się ze zwiększonym ryzykiem incydentów sercowo-naczyniowych i śmiertelności z przyczyn kardiologicznych u biorców nerki [95]. Zgon z powodu chorób kardiologicznych wystąpił odpowiednio u 0%, 10% i 22% biorców nerki ze stężeniem białka C-reaktywnego wynoszącym odpowiednio 0–5 mg/dl, 5–10 mg/dl i ponad 10 mg/dl [96]. Zmniejszenie tego stężenia u pacjentów z hiperlipidemią leczonych statynami wiąże się z redukcją ryzyka chorób sercowo-naczyniowych [97].

CD4 limfopenia

Wyniki badań nad pacjentami z ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV, *human immunodeficiency virus*) wskazują, że duży niedobór odporności lub jedynie zaburzenia odporności T-komórkowej mogą przyczynić się do rozwoju i progresji miażdżycy [98]. Ponadto wykazano, że u biorców nerki leczonych poliklonalną antytymocytarną globuliną niszczącą limfocyty T ryzyko zgonu jest większe i wzrasta ono liniowo wraz ze zmniejszeniem liczby komórek CD4 [99, 100]. Analiza wieloczynnikowa potwierdziła, że CD4 limfopenia jest istotnym czynnikiem ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych u chorych po przeszczepie nerek [19].

Hipoalbuminemia

Rola hipoalbuminemii w rozwoju CHF jest mniej jasna. Wiąże się ona z rozwojem CHF i poszerzeniem jamy lewej komory u pacjentów diali-

zowanych. Hipoalbuminemię uważa się za marker niedożywienia i przewlekłego zapalenia, które towarzyszą dysfunkcji przeszczepionej nerki, przyczyniając się do przerostu kardiomiocytów, kardiomiopatii i CHF [101].

Podsumowanie

Przewlekła choroba nerek jest niezależnym czynnikiem ryzyka rozwoju niewydolności serca. Procesy patofizjologiczne inicjowane przewlekłą chorobą nerek zapoczątkowują lub nasilają istniejące wcześniej zmiany w układzie sercowo-naczyniowego, co prowadzi do niewydolności serca. Dodatkowo w patomechanizmie niewydolności krążenia po przeszczepie nerki biorą udział czynniki zależne od odrzucania przeszczepu i kardiotoksycznego działania leków immunosupresyjnych.

Piśmiennictwo

1. Rutkowski B., Wańkiewicz Z., Durlik M. Leczenie nerkozastępcze. W: Szczekliki A. (red.). Choroby wewnętrzne. Medycyna Praktyczna, Kraków 2006: 1272–1272.
2. Biuletyn Informacyjny Centrum Organizacyjno-Koordynacyjnego do Spraw Transplantacji „Poltransplant” <http://www.poltransplant.org.pl/contents1.html>.
3. Wolfe R.A., Ashby V.B., Milford E.L. i wsp. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *N. Engl. J. Med.* 1999; 341: 1725–1730.
4. Port F.K., Wolfe R.A., Mauger E.A. i wsp. Comparison of survival probabilities for dialysis patients vs cadaveric renal transplant recipients *JAMA* 1993; 270: 1339–1340.
5. Chuang P., Gibney E.M., Chan L., Ho P.M., Parikh C.R. Predictors of cardiovascular events and associated mortality within two years of kidney transplantation. *Transplant. Proc.* 2004; 36: 1387–1391.
6. Aakhus S., Dahl K., Wideroe T.E. Cardiovascular disease in stable renal transplant patients in Norway: morbidity and mortality during a 5-yr follow-up. *Clin. Transplant.* 2004; 18: 596–603.
7. Rigatto C., Parfrey P., Foley R., Negrijn C., Tribula C., Jeffery J. Congestive heart failure in renal transplant recipients: risk factors, outcomes, and relationship with ischemic heart disease. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2002; 13: 1084–1090.
8. Abbott K.C., Hypolite I.O., Hsieh P. i wsp. Hospitalized congestive heart failure after renal transplantation in the United States. *Ann. Epidemiol.* 2002; 12: 115–122.
9. Bongartz L.G., Cramer M.J., Doevendans P.A., Joles J.A., Braam B. The severe cardiorenal syndrome: ‘Guyton revisited’. *Eur. Heart J.* 2005; 26: 11–17.
10. Nohria A., Hasselblad V., Stebbins A. i wsp. Cardiorenal interactions: Insights from the ESCAPE trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008; 51: 1268–1274.
11. Kazory A., Ross E.A. Anemia: The point of convergence or divergence for kidney disease and heart failure? *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009; 53: 639–647.

12. Ronco C., Haapio M., House A.A., Anavekar N., Bellomo R. Cardio-renal Syndrome. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008; 52: 1527–1539.
13. Iwanaga Y., Miyazaki S. Heart failure, chronic kidney disease, and biomarkers — an integrated viewpoint. *Circ. J.* 2010; 74: 1274–1282.
14. Harnett J., Foley R., Kent G., Barre P., Murray D., Parfrey P. Congestive heart failure in dialysis patients: Prevalence, incidence, prognosis and risk factors. *Kidney Int.* 1995; 47: 884–890.
15. Senni M., Tribouilly C., Rodeheffer R. i wsp. Congestive heart failure in the community: trends in incidence and survival in a 10 year period. *Arch. Intern. Med.* 1999; 159: 29–34.
16. Siedlecki A., Foushee M., Curtis J.J. The impact of left ventricular systolic dysfunction on survival after renal transplantation. *Transplantation* 2007; 84: 1610–1617.
17. Lentine K.L., Schnitzler M.A., Abbott K.C. i wsp. De novo congestive heart failure after kidney transplantation: a common condition with poor prognostic implications. *Am. J. Kidney Dis.* 2005; 46: 720–733.
18. Aker S., Ivens K., Grabensee B., Heering P. Cardiovascular risk factors and diseases after renal transplantation. *Int. Urol. Nephrol.* 1998; 30: 777–788.
19. Ojo A.O. Cardiovascular complications after renal transplantation and their prevention. *Transplantation* 2006; 82: 603–611.
20. Campistol J.M., Romero R., Paul J., Gutierrez-Dalmau A. Epidemiology of arterial hypertension in renal transplant patients: changes over the last decade. *Nephrol. Dial. Transplant* 2004; 19 (supl. 3): 62–66.
21. Diaz J.M., Sainz Z., Guirado L.L. i wsp. Risk factors for cardiovascular disease after renal transplantation. *Transplant. Proc.* 2003; 35: 1722–1724.
22. Kasiske B.L., Anjum S., Shah R. i wsp. Hypertension after kidney transplantation. *Am J. Kidney Dis.* 2004; 43: 1071–1074.
23. Midtvedt K., Hartmann A. Hypertension after kidney transplantation: are treatment guidelines emerging? *Nephrol. Dial. Transplant.* 2002; 17: 1166–1169.
24. Rigatto C., Foley R.N., Kent G.M., Guttmann R., Parfrey P.S. Long-term changes in left ventricular hypertrophy after renal transplantation. *Transplantation* 2000; 70: 570–575.
25. Foley R.N., Parfrey P.S., Sarnak M.J. Epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *J. Am. Soc. Nephrol.* 1998; 9 (supl. 12): 16–23.
26. Curtis J.J. Cyclosporine and posttransplant hypertension. *J. Am. Soc. Nephrol.* 1992; 2 (supl. 12): 243–245.
27. Bennett W.M. Insights into chronic cyclosporine nephrotoxicity. *Int. J. Clin. Pharmacol. Therapeutics* 1996; 34: 515–519.
28. Endoh M., Odamaki M., Ikegaya N., Kumagai H. Factors involved in the development of hypertension induced by a low-protein diet in rats with renal injury. *Kidney Blood Press Res.* 2004; 27: 1–9.
29. Zhang R., Leslie B., Boudreaux J.P., Frey D., Reisin E. Hypertension after kidney transplantation: impact, pathogenesis and therapy. *Am. J. Med. Sci.* 2003; 325: 202–208.
30. Veenstra D., Best J., Hornberger J., Sullivan S., Hricik D. Incidence and long-term cost of steroid-related side effects after renal transplantation. *Am. J. Kidney Dis.* 1999; 33: 829–839.
31. Fernández-Fresnedo G., Escallada R., Rodrigo E. i wsp. Pulse pressure is an independent risk factor of cardiovascular disease in renal transplant patients. *Transplant. Proc.* 2003; 35: 1730–1731.
32. Hernandez D. Left ventricular hypertrophy after renal transplantation: new approach to a deadly disorder. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2004; 19: 1682–1686.
33. Paoletti E., Cannella G. Reducing the risk of left ventricular hypertrophy in kidney transplant recipients: the potential role of mammalian target of rapamycin. *Transplant. Proc.* 2009; 41 (supl. 6): 3–5.
34. Kasiske B.L., Snyder J.J., Gilbertson D., Matas A.J. Diabetes Mellitus after Kidney Transplantation in the United States. *Am. J. Transplant.* 2003; 3: 178–185.
35. Hjelmeseaeth J., Hartmann A., Midtvedt K. i wsp. Metabolic cardiovascular syndrome after renal transplantation. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2001; 16: 1047–1052.
36. Porrini E., Delgado P., Torres A. Metabolic syndrome, insulin resistance, and chronic allograft dysfunction *Kidney Int.* 2010; 78: 42–46.
37. Pirsch J.D., Miller J., Deierhoi M.H. i wsp. A comparison of tacrolimus (FK506) and cyclosporine for immunosuppression after cadaveric renal transplantation. *FK506 Study Group. Transplantation* 1997; 63: 977–983.
38. Hricik D.E., Anton H.A., Knauss T.C. i wsp. Outcomes of African American kidney transplant recipients treated with sirolimus, tacrolimus, and corticosteroids. *Transplantation* 2002; 74: 189–193.
39. Kalantar-Zadeh K., Block G., Humphreys M.H., Kopple J.D. Reverse epidemiology of cardiovascular risk factors in maintenance dialysis patients. *Kidney Int.* 2003; 63: 793–808.
40. Johansen K.L., Young B., Kaysen G.A., Chertow G.M. Association of body size with outcomes among patients beginning dialysis. *Am. J. Clin. Nutr.* 2004; 80: 324–332.
41. Kasiske B.L. Epidemiology of cardiovascular disease after renal transplantation. *Transplantation* 2001; 72: 5–8.
42. Lentine K.L., Rocca-Rey L.A., Bacchi G. i wsp. Obesity and cardiac risk after kidney transplantation: experience at one center and comprehensive literature review. *Transplantation* 2008; 86: 303–312.
43. Segev D.L., Simpkins C.E., Thompson R.E., Locke J.E., Warren D.S., Montgomery R.A. Obesity impacts access to kidney transplantation. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2008; 19: 349–355.
44. Kasiske B., Cosio F.G., Beto J. i wsp. Clinical practice guidelines for managing dyslipidemias in kidney transplant patients: a report from the Managing Dyslipidemias in Chronic Kidney Disease Work Group of the National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative. *Am. J. Transplant.* 2004; 4 (supl. 7): 13–53.
45. Andany M.A., Kasiske B.L. Dyslipidemia and its management after renal transplantation. *J. Nephrol.* 2001; 14 (supl. 4): 81–88.
46. Pannu H.S., Singh D., Sandhu J.S. Lipid profile before and after renal transplantation—a longitudinal study. *Ren. Fail.* 2003; 25: 411–417.
47. Castello I.B. Hyperlipidemia: a risk factor for chronic allograft dysfunction. *Kidney Int. Suppl.* 2002; 80: 73–77.
48. Porrini E., Delgado P., Torres A. Metabolic syndrome, insulin resistance, and chronic allograft dysfunction. *Kidney Int.* 2010; 78: 42–46.
49. Yavuz A., Tuncer M., Gurkan A. i wsp. Cigarette smoking in renal transplant recipients. *Transplant. Proc.* 2004; 36: 108–110.
50. Kasiske B.L., Klinger D. Cigarette smoking in renal transplant recipients. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2000; 11: 753–759.
51. Sung R.S., Althoen M., Howell T.A. i wsp. Excess risk of renal allograft loss associated with cigarette smoking. *Transplantation* 2001; 71: 1752–1757.
52. Shirali A.C., Bia M.J. Management of cardiovascular disease in renal transplant recipients. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2008; 3: 491–504.

53. Berg A.L., Nilsson-Ehle P. ACTH lowers serum lipids in steroid-treated hyperlipemic patients with kidney disease. *Kidney Int.* 1996; 50: 538–542.
54. Kuster G.M., Drexel H., Bleisch J.A. i wsp. Relation of cyclosporine blood levels to adverse effects on lipoproteins. *Transplantation* 1994; 57: 1479–1483.
55. Kraemer F.B., Takeda D., Natu V., Sztalryd C. Insulin regulates lipoprotein lipase activity in rat adipose cells via wortmannin- and rapamycin-sensitive pathways. *Metabolism* 1998; 47: 555–559.
56. Artz M.A., Boots J.M., Ligtenberg G. i wsp. Improved cardiovascular risk profile and renal function in renal transplant patients after randomized conversion from cyclosporine to tacrolimus. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2003; 14: 1880–1888.
57. Kohnle M., Zimmermann U., Lutkes P., Albrecht K.H., Philipp T., Heemann U. Conversion from cyclosporine A to tacrolimus after kidney transplantation due to hyperlipidemia. *Transpl. Int.* 2000; 13 (supl. 1): 345–348.
58. Paoletti E., Amidone M., Cassottana P., Gherzi M., Marsano L., Cannella G. Effect of sirolimus on left ventricular hypertrophy in kidney transplant recipients: a 1-year nonrandomized controlled trial. *Am. J. Kidney Dis.* 2008; 52: 324–330.
59. Koomans H.A., Ligtenberg G. Mechanisms and consequences of arterial hypertension after renal transplantation. *Transplantation* 2001; 72 (supl. 6): 9–12.
60. Bueno O.F., van Rooij E., Molkentin J.D., Doevendans P.A., De Windt L.J. Calcineurin and hypertrophic heart disease: novel insights and remaining questions. *Cardiovasc. Res.* 2002; 53: 806–821.
61. Oie E., Bjornerheim R., Clausen O.P., Attramadal H. Cyclosporin A inhibits cardiac hypertrophy and enhances cardiac dysfunction during postinfarction failure in rats. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2000; 278: 115–123.
62. Wali R.K., Wang G.S., Gottlieb S.S. i wsp. Effect of kidney transplantation on left ventricular systolic dysfunction and congestive heart failure in patients with end-stage renal disease. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2005; 45: 1051–1060.
63. Go A.S., Chertow G.M., Fan D. i wsp. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N. Engl. J. Med.* 2004; 351: 1296–1305.
64. Manjunath G., Tighiouart H., Coresh J. i wsp. Level of kidney function as a risk factor for cardiovascular outcomes in the elderly. *Kidney Int.* 2003; 63: 1121–1129.
65. Rahman M., Brown C.D., Coresh J. i wsp. The prevalence of reduced glomerular filtration rate in older hypertensive patients and its association with cardiovascular disease: a report from the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. *Arch. Intern. Med.* 2004; 164: 969–976.
66. Fellstrom B., Jardine A.G., Soveri I. i wsp. Renal Dysfunction as a Risk Factor for Mortality and Cardiovascular Disease in Renal Transplantation: Experience from the Assessment of Lescol in Renal Transplantation Trial. *Transplantation* 2005; 79: 1160–1163.
67. Forsythe J.L. Graft function and other risk factors as predictors of cardiovascular disease outcome. *Transplantation* 2001; 72: 16–19.
68. Fellström B., Jardine A.G., Soveri I. i wsp. Assessment of Lescol in Renal Transplantation trial. Renal dysfunction as a risk factor for mortality and cardiovascular disease in renal transplantation: experience from the Assessment of Lescol in Renal Transplantation trial. *Transplantation* 2005; 79: 1160–1163.
69. Meier-Kriesche H.U., Baliga R., Kaplan B. Decreased renal function is a strong risk factor for cardiovascular death after renal transplantation. *Transplantation* 2003; 75: 1291–1295.
70. Middleton R.J., Parfrey P.S., Foley R.N. Left ventricular hypertrophy in the renal patient. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2001; 12: 1079–1084.
71. Amann K., Breitbach M., Ritz E., Mall G. Myocyte/capillary mismatch in the heart of uremic patient. *J. Am. Soc. Nephrol.* 1998; 9: 1018–1022.
72. Eknoyan G., Beck G.J., Cheung A.K. i wsp. Effect of dialysis dose and membrane flux in maintenance hemodialysis. *N. Engl. J. Med.* 2002; 347: 2010–2019.
73. Fernandez-Fresnedo G., Plaza J.J., Sanchez-Plumed J. i wsp. Proteinuria: a new marker of long-term graft and patient survival in kidney transplantation. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2004; 19 (supl. 3): 47–51.
74. Borch-Johnsen K., Feldt-Rasmussen B., Strandgaard S. i wsp. Urinary albumin excretion. An independent predictor of ischemic heart disease. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1999; 19: 1992–1997.
75. Roodnat J.I., Mulder P.G., Rischen-Vos J. i wsp. Proteinuria after renal transplantation affects not only graft survival but also patient survival. *Transplantation* 2001; 72: 438–444.
76. Campistol J.M., Inigo P., Jimenez W. i wsp. Losartan decreases plasma levels of TGF-beta1 in transplant patients with chronic allograft nephropathy. *Kidney Int.* 1999; 56: 714–719.
77. O'Meara E., de Denus S. Management of anemia and iron deficiency in heart failure. *Curr. Treat. Options Cardiovasc. Med.* 2010; 12: 532–548.
78. Rigatto C., Foley R., Jeffery J. i wsp. Electrocardiographic left ventricular hypertrophy in renal transplant recipients: prognostic value and impact of blood pressure and anemia. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2003; 14: 462–468.
79. Kadambi P.V., Javadi B. Cardiovascular diseases in kidney transplant recipients: the role of anemia. *Adv. Chronic Kidney Dis.* 2004; 11: 328–333.
80. Vanrenterghem Y. Anaemia after renal transplantation. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2004; 19: 54–58.
81. Rigatto C. Clinical epidemiology of cardiac disease in renal transplant recipients. *Semin. Dial.* 2003; 16: 106–110.
82. Humar A., Kerr S.R., Ramcharan T., Gillingham K.J., Matas A.J. Perioperative cardiac morbidity in kidney transplant recipients: incidence and risk factors. *Clin. Transplant.* 2001; 15: 154–158.
83. Djamali A., Becker Y.T., Simmons W.D. i wsp. Increasing hematocrit reduces early posttransplant cardiovascular risk in diabetic transplant recipients. *Transplantation* 2003; 76: 816–820.
84. Chhabra D., Grafals M., Skaro A.I., Parker M., Gallon L. Impact of anemia after renal transplantation on patient and graft survival and on rate of acute rejection. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2008; 3: 1168–1174.
85. Winkelmayr W.C., Kewalramani R., Rutstein M. i wsp. Pharmacoeconomics of anemia in kidney transplant recipients. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2004; 15: 1347–1352.
86. Karakus S., Kanbay M., Koseoglu H.K. i wsp. Causes of anemia in renal transplant recipients. *Transplant. Proc.* 2004; 36: 164–165.
87. Goch J., Birgegard G., Wikstrom B., Tufveson G., Danielson B.G. Serum erythropoietin levels in the immediate kidney posttransplant period. *Nephron* 1992; 60: 30–34.
88. Shah N., Al-Khoury S., Afzali B. i wsp. Posttransplantation anemia in adult renal allograft recipients: Prevalence and predictors. *Transplantation* 2006; 81: 1112–1118.
89. Mix T.C., Kazmi W., Khan S. i wsp. Anemia: a continuing problem following kidney transplantation. *Am. J. Transplant.* 2003; 3: 1426–1433.

90. Lorenz M., Winkelmayr W.C., Horl W.H., Sunder-Plassmann G. Anaemia after renal transplantation. *Eur. J. Clin. Invest.* 2005; 35 (supl. 3): 89–94.
91. Friedman A.N., Rosenberg I.H., Selhub J. i wsp. Hyperhomocysteinemia in Renal Transplant Recipients. *Am. J. Transplant.* 2002; 2: 308–313.
92. Franke S., Muller A., Sommer M. i wsp. Serum levels of total homocysteine, homocysteine metabolites and of advanced glycation endproducts (AGEs) in patients after renal transplantation. *Clin. Nephrol.* 2003; 59: 88–97.
93. Stein G., Muller A., Busch M. i wsp. Homocysteine, its metabolites, and B-group vitamins in renal transplant patients. *Kidney Int.* 2001; 78: 262–265.
94. Bostom A.G., Shemin D., Gohh R.Y. i wsp. Treatment of mild hyperhomocysteinemia in renal transplant recipients versus hemodialysis patients. *Transplantation* 2000; 69: 2128–2131.
95. Bakri R.S., Afzali B., Covic A. i wsp. Cardiovascular disease in renal allograft recipients is associated with elevated sialic acid or markers of inflammation. *Clin. Transplant.* 2004; 18: 201–204.
96. Varaganam M., Finney H., Trevitt R. i wsp. Pretransplantation levels of C-reactive protein predict all-cause and cardiovascular mortality, but not graft outcome, in kidney transplant recipients. *Am. J. Kidney Dis.* 2004; 43: 502–507.
97. Ridker P.M., Cannon C.P., Morrow D. i wsp. C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy. *N. Engl. J. Med.* 2005; 352: 20–28.
98. Krishnaswamy G., Chi D.S., Kelley J.L. i wsp. The cardiovascular and metabolic complications of HIV infection. *Cardiol. Rev.* 2000; 8: 260–268.
99. Meier-Kriesche H., Arndorfer J.A., Kaplan B. Association of antibody induction with short- and long-term cause specific mortality in renal transplant recipients. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2002; 13: 769–772.
100. Ducloux D., Challier B., Saas P. i wsp. CD4 cell lymphopenia and atherosclerosis in renal transplant recipients. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2003; 14: 767–772.
101. Foley R.N., Parfrey P.S., Harnett J.D., Kent G.M., Murray D.C., Barre P.E. Hypoalbuminemia, cardiac morbidity and mortality in end stage renal disease. *J. Am. Soc. Nephrol.* 1996; 7: 728–736.