



**ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ**  
**ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ**

**ΚΛΙΝΙΚΗ ΝΕΦΡΟΛΟΓΙΑΣ ΚΑΙ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗΣ ΝΕΦΡΟΥ**  
**Γ.Ν.Α. «ΛΑΪΚΟ»**

---

**ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ: ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΜΠΟΛΕΤΗΣ ΙΩΑΝΝΗΣ**

**«Η ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗΣ ΝΕΦΡΟΥ ΑΠΟ ΖΩΝΤΕΣ  
ΚΑΙ ΑΠΟΒΙΩΣΑΝΤΕΣ ΔΟΤΕΣ ΣΕ ΚΑΘΙΕΡΩΜΕΝΟΥΣ ΚΑΙ  
ΝΕΟΤΕΡΟΥΣ ΒΙΟΔΕΙΚΤΕΣ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ»**

**ΜΕΛΕΞΟΠΟΥΛΟΥ ΧΡΙΣΤΙΝΑ**  
**ΝΕΦΡΟΛΟΓΟΣ**

**ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ**

**ΑΘΗΝΑ 2020**

«Η έγκριση διδακτορικής διατριβής υπό της Ιατρικής Σχολής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών δεν υποδηλώνει την αποδοχή των γνώμων του συγγραφέως» (Νόμος 5343/1932, άρθρο 202, παρ. 2).

Ημερομηνία ορισμού τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής: 30/09/2015

Η τριμελής συμβουλευτική επιτροπή:

- Μπολέτης Ιωάννης, Καθηγητής Νεφρολογίας (Επιβλέπων)
- Τούσουλης Δημήτριος, Καθηγητής Καρδιολογίας
- Σιάσος Γεράσιμος, Αναπληρωτής Καθηγητής Καρδιολογίας


Η επταμελής εξεταστική επιτροπή:

- Τούσουλης Δημήτριος, Καθηγητής Καρδιολογίας
- Βλαχάκος Δημήτριος, Καθηγητής Νεφρολογίας
- Μπολέτης Ιωάννης, Καθηγητής Νεφρολογίας
- Φιλιππάτος Γεράσιμος, Καθηγητής Καρδιολογίας
- Τσιούφης Κωνσταντίνος, Καθηγητής Καρδιολογίας
- Σιάσος Γεράσιμος, Αναπληρωτής Καθηγητής Καρδιολογίας
- Μαρινάκη Σμαράγδη, Επίκουρη Καθηγήτρια Νεφρολογίας

Βαθμός Διδακτορικής Διατριβής: ΑΡΙΣΤΑ

Πρόεδρος Ιατρικής Σχολής: Καθηγητής Πέτρος Π. Σφηκάκης

## ΙΠΠΟΚΡΑΤΙΚΟΣ ΟΡΚΟΣ ΚΕΙΜΕΝΟ



ΟΜΝΥΜΙ ΑΠΟΛΛΩΝΑ ΙΗΤΡΟΝ ΚΑΙ ΑΣΚΛΗΠΙΟΝ ΚΑΙ ΥΓΙΕΙΑΝ ΚΑΙ ΠΑΝΑΚΕΙΑΝ ΚΑΙ ΘΕΟΥΣ ΠΑΝΤΑΣ ΤΕ ΚΑΙ ΠΑΣΑΣ ΙΣΤΟΡΑΣ ΠΟΙΕΥΜΕΝΟΣ, ΕΠΙΤΕΛΕΑ ΠΟΙΗΣΕΙΝ ΚΑΤΑ ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΡΙΣΙΝ ΕΜΗΝ ΟΡΚΟΝ ΤΟΝΔΕ ΚΑΙ ΞΥΓΓΡΑΦΗΝ ΤΗΝΔΕ ΗΓΗΣΕΣΘΑΙ ΜΕΝ ΤΟΝ ΔΙΔΑΣΑΝΤΑ ΜΕ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΤΑΥΤΗΝ ΙΣΑ ΓΕΝΕΤΗΣΙΝ ΕΜΟΙΣΙ, ΚΑΙ ΒΙΟΥ ΚΟΙΝΩΣΕΣΘΑΙ ΚΑΚΑ ΧΡΕΩΝ ΧΡΗΖΟΝΤΙ ΜΕΤΑΔΟΣΙΝ ΠΟΙΗΣΕΣΘΑΙ ΚΑΙ ΓΕΝΟΣ ΤΟ ΕΣ' ΑΥΤΟΥ ΑΔΕΛΦΕΥΣΙΣΟΝ ΕΠΙΚΡΙΝΕΕΙΝ ΑΡΡΕΣΙ ΚΑΙ ΔΙΔΑΣΕΙΝ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΤΑΥΤΗΝ ΤΗΝ ΧΡΗΖΩΣΙ ΜΑΘΘΑΝΕΙΝ, ΑΝΕΥ ΜΙΣΘΟΥ ΚΑΙ ΞΥΓΓΡΑΦΗΣ ΠΑΡΑΓΓΕΛΙΗΣ ΤΕ ΚΑΙ ΑΚΡΟΗΣΙΟΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΛΟΙΠΗΣ ΑΠΑΣΗΣ ΜΑΘΗΣΙΟΣ ΜΕΤΑΔΟΣΙΝ ΠΟΙΗΣΕΣΘΑΙ ΥΙΟΙΣΙ ΤΕ ΕΜΟΙΣΙ ΚΑΙ ΤΟΙΣΙ ΤΟΥ ΕΜΕ ΔΙΔΑΣΑΝΤΟΣ ΚΑΙ ΜΑΘΗΤΑΙΣΙ ΞΥΓΓΕΓΡΑΜΜΕΝΟΙΣΙ ΤΕ ΚΑΙ ΟΡΚΙΣΜΕΝΟΙΣΙ ΝΟΜΩ ΙΗΤΡΙΚΩ, ΑΛΛΩ ΔΕ ΟΥΔΕΝΙ, ΔΙΑΙΤΗΜΑΣΙ ΤΕ ΧΡΗΣΟΜΑΙ ΕΠ' ΩΦΕΛΕΙΗ ΚΑΜΝΟΝΤΩΝ ΚΑΤΑ ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΡΙΣΙΝ ΕΜΗΝ, ΕΠΙ ΔΗΛΗΣΕΙ ΔΕ ΚΑΙ ΑΔΙΚΙΗ ΕΙΡΕΣΕΝ' ΟΥ ΔΩΣΩ ΔΕ ΟΥΔΕ ΦΑΡΜΑΚΟΝ ΟΥΔΕΝΙ ΑΙΤΗΘΕΙΣ ΘΑΝΑΤΙ ΜΟΝ, ΟΥΔΕ ΥΦΙΓΗΣΟΜΑΙ ΣΥΜΒΟΥΛΙΗΝ ΤΟΙΗΝΔΕ ΟΜΟΙΩΣ ΔΕ ΟΥΔΕ ΓΥΝΑΙΚΙ ΠΕΣΣΟΝ ΦΘΟΡΙΟΝ ΔΩΣΩ. ΑΓΝΩΣ ΔΕ ΚΑΙ ΟΣΙΩΣ ΔΙΑΤΗΡΗΣΩ ΒΙΟΝ ΤΟΝ ΕΜΟΝ ΚΑΙ ΤΕΧΝΗΝ ΤΗΝ ΕΜΗΝ, ΟΥ ΤΕ ΜΕΘ' ΔΕ ΟΥΔΕ ΜΗΝ ΛΙΘΙΩΣΤΑΣ, ΕΚΧΩΡΗΣΩ ΔΕ ΕΡΓΑΤΗΣΙΝ ΑΝΔΡΑΤΗΝ ΠΡΗΣΙΟΣ ΤΗΣ ΔΕ ΠΕΡΙΦΟΡΙΑΣ ΔΕ ΟΚΟΣΑΣ ΑΝ ΕΣΙΩ, ΕΞΕΛΕΥΣΟΜΑΙ ΞΕΠ' ΩΦΕΛΕΙΗ ΚΑΜΝΟΝΤΩΝ, ΕΚΤΟΣ ΕΩΝ ΠΑΣΗΣ ΑΔΙΚΙΗΣ ΕΚΟΥΣΙΗΣ ΚΑΙ ΦΘΟΡΗΣ ΤΗΣ ΤΕ ΑΛΛΗΣ ΚΑΙ ΑΦΡΟΔΙΣΙΩΝ ΕΡΓΩΝ ΕΠ' ΤΕ ΓΥΝΑΙΚΕΙΩΝ ΣΩΜΑΤΩΝ ΚΑΙ ΑΝΔΡΕΙΩΝ, ΕΛΕΥΘΕΡΩΝ ΤΕ ΚΑΙ ΔΟΥΛΩΝ, Α Δ' ΑΝ ΕΝΙ ΘΕΡΑΠΕΙΗ Η ΙΔΩ Η ΑΚΟΥΣΩ, Η ΚΑΙ ΑΝΕΥ ΘΕΡΑΠΕΙΗΣ ΚΑΤΑ ΒΙΟΝ ΑΝΘΡΩΠΩΝ, Α ΜΗ ΧΡΗ ΠΟΤΕ ΕΚΛΑΛΕΣΙΘΑΙ ΞΕΩ, ΣΙΓΗΣΟΜΑΙ ΑΡΡΗΤΑ ΗΓΕΥΜΕΝΟΣ ΕΙΝΑΙ ΤΑ ΤΟΙΑΥΤΑ. ΟΡΚΟΝ ΜΕΝ ΟΥΝ ΜΟΙ ΤΟΝΔΕ ΕΠΙΤΕΛΕΑ ΠΟΙΕΟΝΤΙ ΚΑΙ ΜΗ ΞΥΓΓΡΟΝΤΙ ΕΙΗ/ΕΠΑΥΡΑΣΘΑΙ ΚΑΙ ΒΙΟΥ ΚΑΙ ΤΕΧΝΗΣ, ΔΟΣΕΖΟΜΕΝΩ ΠΑΡΑ ΠΙΣΤΙΝ ΑΝΘΡΩΠΟΙΣ ΕΣ ΤΟΝ ΑΙΕΙ ΧΡΟΝΟΝ ΠΑΡΑΒΑΙΝΟΝΤΙ ΔΕ ΚΑΙ ΕΡΙΩΡΚΕΟΝΤΙ, ΤΑΝΑΝΤΙΑ ΤΟΥΤΕΩΝ.

*Στην οικογένεια μου*

## ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

### ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ ΚΑΙ ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΗ ΕΜΠΕΙΡΙΑ

Δευτεροβάθμια εκπαίδευση στο 6ο Γυμνάσιο Καλαμάτας και στο Ενιαίο Πολυκλαδικό Λύκειο Καλαμάτας, συνεχή αριστεία και βραβεία προόδου.

1995 Πανελλήνιες εξετάσεις και εισαγωγή στην Ιατρική Σχολή Αθηνών με σειρά έκτη.

2002 Πτυχίο Ιατρικής Σχολής Αθηνών με βαθμό 'ΛΙΑΝ ΚΑΛΩΣ' 7,51.

2002: Τρίμηνη εκπαίδευση σε τακτικά Παθολογικά, Χειρουργικά και Καρδιολογικά, Εξωτερικά Ιατρεία και αντίστοιχα Ιατρεία Επειγόντων Περιστατικών στο Γενικό Νοσοκομείο Καλαμάτας.

2002-2003: Υπηρεσία Υπαίθρου στο Π.Ι. Ανδρούσας του Κ.Υ. Μεσσήνης

2004: Συμμετοχή στο Πρόγραμμα Συνεχιζόμενης Επαγγελματικής Κατάρτισης του Κ.Ε.Κ. Ν.Α. Τρικάλων με θέμα «Λειτουργία Δομών Κοινωνικών Υπηρεσιών Στήριξης» με πρακτική άσκηση στον ιατροκοινωνικό τομέα της Αναπτυξιακής Καρδίτσας.

2004: Παρακολούθηση στη Μονάδα Τεχνητού Νεφρού και στο Εξωτερικό Νεφρολογικό Ιατρείο του Γενικού Νοσοκομείου Καρδίτσας.

2005-2008: Ειδικότητα Παθολογίας 2 έτη στο Γενικό Ογκολογικό Νοσοκομείο Κηφισιάς «Αγ. Ανάργυροι».

2008–2013: Ειδικότητα Νεφρολογίας 4 έτη στο Γ.Ν.Α «Λαϊκό».

3/2013: Απόκτηση τίτλου ειδικότητας Νεφρολογίας.

2013-σήμερα: Επικουρική επιμελήτρια στο Γ.Ν.Α «Λαϊκό».

### ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΗ ΕΜΠΕΙΡΙΑ

2001: Χειρουργεία μικρών και μεγάλων ζώων στο Εργαστήριο Πειραματικής Χειρουργικής και Χειρουργικής Έρευνας «Ν.Σ.Χρηστέας» της Ιατρικής Σχολής Αθηνών.

2008: Τεχνικές καλλιέργειας καρδιακών προγονικών κυττάρων (stem cells) και χειρουργεία μικρών ζώων στο Johns Hopkins University, Baltimore, U.S State of Maryland.

### ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ ΣΕ ΔΙΕΘΝΗ ΠΕΡΙΟΔΙΚΑ

1. Filiopoulos V, Sakellariou S, Papaxoinis K, **Melexopoulou C**, Marinaki S, Boletis JN, Delladetsima I. Celiac-like Enteropathy Associated With Mycophenolate Sodium in Renal Transplant Recipients. *Transplant Direct*. 2018 Jul 20;4(8):e375

2. Paizis IA, Mantzouratou PD, Tzanis GS, **Melexopoulou CA**, Darema MN, Boletis JN, Barbetseas JD. Coronary artery disease in renal transplant recipients: an angiographic study. *Hellenic J Cardiol*. 2018 Jul 6. pii: S1109-9666(18)30101-5.

3. Coussement J, Maggiore U, Manuel O, Scemla A, López-Medrano F, Nagler EV, Aguado JM, Abramowicz D; European Renal Association-European Dialysis Transplant Association (ERA-EDTA) Developing Education Science and Care for Renal Transplantation in European States (DESCARTES) working group and the European Study Group for Infections in Compromised Hosts (E; European Renal Association-European Dialysis Transplant Association (ERA-EDTA) Developing Education Science and Care for Renal Transplantation in European States (DESCARTES) working group and the European Study Group for Infections in Compromised Hosts (ESGICH) of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) .  
Diagnosis and management of asymptomatic bacteriuria in kidney transplant recipients: a survey of current practice in Europe. *Nephrol Dial Transplant*. 2018 Apr 9. doi: 10.1093/ndt/gfy078.
4. Papageorgiou O, Poulia KA, Skalioti CN, **Melexopoulou C**, Kokkinos A, Perrea D, Boletis IN. Adherence to the Mediterranean diet and metabolic parameters in patients with chronic kidney disease stage 5. *Clin Nutr ESPEN*. 2018 Apr;24:176
5. **Melexopoulou C**, Pavlopoulou ID, Zormpala A, Daikos GL, Boletis JN, Marinaki S. Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone Secretion Complicating Systemic Nocardiosis in a Renal Transplant Recipient: A Case Report. *Transplant Proc*. 2017 Dec;49(10):2368-2371.
6. Papazachariou L, Papagregoriou G, Hadjipanagi D, Demosthenous P, Voskarides K, Koutsofti C, Stylianou K, Ioannou P, Xydakis D, Tzanakis I, Papadaki A, Kallivretakis N, Nikolakakis N, Perysinaki G, Gale DP, Diamantopoulos A, Goudas P, Goumenos D, Soloukides A, Boletis I, **Melexopoulou C**, Georgaki E, Frysira E, Komianou F, Grekas D, Paliouras C, Alivanis P, Vergoulas G, Pierides A, Daphnis E, Deltas C. Frequent COL4 mutations in familial microhematuria accompanied by later-onset Alport nephropathy due to focal segmental glomerulosclerosis. *Clin Genet*. 2017 Jun 20. doi: 10.1111/cge.13077
7. Lionaki S, Panagiotellis K, **Melexopoulou C**, Boletis JN. The clinical course of IgA nephropathy after kidney transplantation and its management. *Transplant Rev (Orlando)*. 2017 Feb 2
8. Repasos E, Kaldara E, Pantsios C, Kapelios C, Nana E, Vernadakis S, **Melexopoulou C**, Malliaras K, Boletis J, Nanas JN. Arteriovenous renal replacement therapy in end-stage left-sided heart failure patients has detrimental effect on patients with impaired right ventricular function. *Hellenic J Cardiol*. 2016
9. Naoum P, Kitsonis D, Topkaroglou I, Skroumpelos A, Athanasakis K, **Melexopoulou C**, Iatrou C, Boletis J, Kyriopoulos J. ESRD patients in Greece during the financial crisis. *Int J Artif Organs*;2016 May 2:0.
10. **C. Melexopoulou**, S. Marinaki, G. Liapis, C.Skalioti, M. Gavalaki, G. Zavos. Excellent long term patient and renal allograft survival after ABO-incompatible kidney transplantation: Experience of one center. *World J Transplant* 2015 December 24; 5(4): 329-337.

11. Pavlopoulou ID, **Melexopoulou C**, Papazaharia I, Zavos G, Boletis IN. Incidence and risk factors of herpes zoster among adult renal transplant recipients receiving universal antiviral prophylaxis. *BMC Infect Dis.* 2015 Jul 24;15:285.
12. **Melexopoulou C**, Marinaki S, Darema M, Skalioti C, Efthimiou A, Zavos G, Boletis JN. Valproate-induced hyperammonemic encephalopathy in a renal transplanted patient. *Ren Fail.* 2014 Jul;36(6):955-6.
13. M. L. Kafetzi , J. N. Boletis, C. **A. Melexopoulou**, A. Tsakris, A.G. Iniotaki, I. I.N. Doxiadis. Clinical evaluation of the endothelial tie-2 crossmatch in ABO compatible and ABO incompatible renal transplants. *Hum Immunol.* 2013 Nov;74(11):1425-30.
14. John N. Boletis and Christina A. **Melexopoulou**. ABO-Incompatible Kidney Transplantation: Past, Present and Future. *BANTAO Journal* 2013; 11 (1): 7-8.
15. Bonios M, Chang CY, Pinheiro A, Dimaano VL, Higuchi T, **Melexopoulou C**, Bengel F, Terrovitis J, Abraham TP, Abraham MR. Cardiac resynchronization by cardiosphere-derived stem cell transplantation in an experimental model of myocardial infarction. *J Am Soc Echocardiogr.* 2011;24(7):808-14.
16. S. Sideris, K. Gatzoulis, **C. Melexopoulou**, I. Skiadas, G. Trandalis, I. Sotiropoulos, D. Limperiadis, C. Stefanadis, I. Kallikazaros. Left ventricular lead implanted in the right ventricle through a thrombotic subclavian vein. *Hospital Chronicles* 2010, Supplement:99-100
17. **Melexopoulou CA**, Sgouros J, Argyriou P, Tsitsimelis D, Aravantinos G, Samantas E. Pulmonary Langerhans cell histiocytosis in a patient previously treated for germ cell tumor. *J BUON.* 2010 Jan-Mar;15(1):194-5
18. S. Sideris, M. Bonios, **C. Melexopoulou**, P. Exarchos, K. Tsatiris, J. Kogias. The role of amiodarone in recent-onset atrial fibrillation after ibutilide has failed to restore sinus rhythm. *Cardiology* 2007;107(4):399-401
19. Sideris SK, Bonios MJ, Eftihiadis EE, **Melexopoulou CA**, Mousiama TA, Diplaris KT, Kogias JS. Severe thrombocytopenia after heparin therapy in a patient with unstable angina and recent stent implantation. *Hellenic J. Cardiol* 2005 May-Jun;46(3):242-6

#### ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ ΣΕ ΕΛΛΗΝΙΚΑ ΠΕΡΙΟΔΙΚΑ

1. Σ.Μαρινάκη, Κ.Κολοβού, **X.Μελεξοπούλου**, Ε.Κάψια, Ι.Μπολέτης. ERBP. Κατευθυντήριες οδηγίες για την αξιολόγηση του δότη και του λήπτη νεφρικού μοσχεύματος και της περιέγχειρητικής φροντίδας. *Ελληνική Νεφρολογία.* 2014;26 (3):139-150.
2. Σ. Σιδέρης, Ε. Ευτυχιάδης, Μ. Μπόνιος, **X. Μελεξοπούλου**, Π. Έξαρχος, Κ. Τσατίρης, Ε. Βράκα, Σ. Ανυφαντής, Ι. Κόγιας. Η συμβολή της ανθρώπινης ανασυνδυασμένης ερυθροποιητίνης και του σιδήρου στην πρόγνωση και στη λειτουργική κατάσταση ατόμων με τελικού σταδίου καρδιακή ανεπάρκεια. *Ελληνική Καρδιολογική Επιθεώρηση* 2006;47:357-360



3. **Χ. Μελεξοπούλου**, Σ. Ρηγάτος, Γ. Αραβαντινός, Κ. Παπανικήτας, Μ. Τριανταφύλης, Γ. Καραγιαννίδης, Γ. Κουτσουράκης, Σ. Δαμηλάκη, Ε. Σαμαντάς, Νόσος von Hippel-Lindau: Περιγραφή μιας περίπτωσης. Βήμα Κλινικής Ογκολογίας 2005;4(B):191-193

#### ΣΥΜΜΕΤΟΧΗ ΣΕ ΣΥΓΓΡΑΦΗ ΒΙΒΛΙΩΝ

1. Χ. Μελεξοπούλου, Μ. Δαρεμά, Χ. Σκαλιώτη, Σ. Μαρινάκη, Α. Ινιωτάκη, Γ. Ζαββός, Α. Κωστάκης, Ι. Μπολέτης. Μεταμόσχευση νεφρού με ασύμβατη ομάδα αίματος δότη-λήπτη: η εμπειρία ενός κέντρου. Τιμητικός τόμος Καθηγητού Κωστάκη

2. Μ. Μπόνιος, Ε. Ρεπάσος, Μ. Πούλου, Χ. Μελεξοπούλου, Μ. Παπαδάκου. Χημική Καρκινογένεση. Κλινική Ογκολογία 2007:51-60

#### ΕΛΕΥΘΕΡΕΣ ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ/ΠΟΣΤΕΡ ΣΕ ΔΙΕΘΝΗ ΣΥΝΕΔΡΙΑ

1. **Melexopoulou Christina**, Marinaki Smaragdi, Michelakis Ioannis, Tsoumpou Ioanna, Darema Maria, Vernadakis Spyridon, Boletis N John, “Evaluation of different apheresis techniques in abo-incompatible kidney transplantation. the Greek experience” BOS29 - Kidney immunosuppression-complications and challenges 9th Congress of the European Society for Organ Transplantation, Copenhagen, Denmark on 15-18 September 2019

2. **Melexopoulou Christina**, Oikonomou Evangelos, Marinaki Smaragdi, Miliou Antigoni, Vernadakis Spiridon, Tousoulis Dimitris, Boletis N John “Changes in proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 levels in the early post-transplant period in kidney transplant recipients”. Transplant International 2019;Vol. 32 (Suppl. 2): 320–399

3. Spyridon Vernadakis, Stamatis Orfanos, Panagiotis Sakarellos, Christos Nikolaidis, Maria Darema, **Christina Melexopoulou**, Georgia Fotopoulou, Despina Danasi, Polla Stratigopoulou, John Boletis, John Bokos. “Laparoscopic live donor nephrectomy: a Greek perspective” PO322, 9th Congress of the European Society for Organ Transplantation, Copenhagen, Denmark on 15-18 September 2019, Transplant International Vol. 32 (Suppl. 2), 320–399

4. M. Darema, A. Vittoraki, I. Tsoumpou, **C. Melexopoulou**, S. Vernadakis, S. Marinaki, A. Iniotaki, Ioannis Boletis. “Long-term outcome of deceased donor kidney transplantation in highly sensitized patients in Greece: a single center experience”. 19th Congress of the European Society for Organ Transplantation, Copenhagen, Denmark on 15-18 September 2019, Transplant International Vol. 32 (Suppl. 2), 159–181

5. **Melexopoulou Christina**, Marinaki Smaragdi, Vallianou Kaliopi, Drouzas Konstantinos, Pavlopoulou Ioanna, Lamprou Panagiota, Boletis N Ioannis, “Late-onset pneumocystis jiroveci in kidney transplant recipients. A single center experience” BOS03 – Infections, 19th Congress of the European Society for Organ Transplantation, Copenhagen, Denmark on 15-18 September 2019

6. E. Andrikos, O. Balafa, C. Dimitriadis, E. Dounousi, C. Katsinas, V. Liakopoulos, V. Margellos, **C. Melexopoulou**, E. Mpei, P. Passadakis, K. Perakis, M. Theodoridis,

- P.Tseke,G.Tsirpanlis. Peritonitis risk in peritoneal dialysis patients in Greece. 14th EuroPD Meeting 3-5/5/2019 Ljubljana, Slovenia
7. **Melexopoulou C**, Soukouli I, Vekri I, Darema M, Skalioti C, Kapsia E, Vernadakis S, Bokos J, Boletis J. Pre-transplant dialysis modality and post-transplant outcomes. A single center experience. P44, 14th EuroPD Meeting 3-5/5/2019 Ljubljana, Slovenia
  8. Zerva K.; Papadopoulos D.; Anastasiadis G.; Sanidas E.; **Melexopoulou C.**; Boletis J.; Barbetseas, J. Hypertensive emergency in a dialysis patient. Journal of Hypertension: June 2018 - Volume 36 - Issue - p e276
  9. Paraskevi Tseke, Emilios Andrikos, Konstaninos Perrakis, Olga Balafa , Vassilios Liakopoulos, **Christine Melexopoulou**, Chrhstos Katsinas , Vasileios Margellos, Marios Theodoridis, Chrysostomos Dimitriadis , Evangelia Dounousi, Theofanis Apostolou, Ploumis S, Passadakis, George I, Tsirpanlis. Factors associated with peritoneal membrane permeability in patients starting peritoneal dialysis. ASN Kidney Week 2018 Poster Board #: FR-PO667
  10. Andrikos E, Passadakis P, Tseke P, Balafa O, Tsirpanlis G I., **Melexopoulou C**, Liakopoulos V, Katsinas C, Dimitriadis C, Theodoridis M. Long-Term PD Patients in Greece: Are There Any Special Characteristics? ASN 2017 N.Orleanes, pub354.
  11. G. Spanos, **C. Melexopoulou**, C. Skalioti, S. Marinaki, J. Bokos, G. Zavos, J. N. Boletis. Twelve-Year Experience in ABO Incompatible Kidney Transplantation: Differences in Infection Rate and Short-Term Outcomes between Hemodialysis and Peritoneal Dialysis Patients . ASN 2017 N.Orleanes, pub740
  12. **C Melexopoulou**, G Spanos, J Bokos, P Apostolos, C Skalioti, S Marinaki, G Zavos, J N Boletis. Renal Transplantation in Peritoneal Dialysis Patients: Peritoneal Dialysis related complications in the immediate post-transplant period. EuroPD 2017 Ireland, P118.
  13. **C. Melexopoulou**, S. Marinaki , I. Tsoumpou, C. Skalioti, G. Spanos, G. Zavos, J. N Boletis The incidence of infections and short-term outcomes in peritoneal dialysis patients undergoing ABO-incompatible kidney transplantation. EuroPD 2017 Ireland, P119.
  14. S. Lionaki , **C. Melexopoulou**, K. Panagiotellis , N. Altanis, I. Makropoulos , A. Pappas , A. Iniotaki , G. Zavvos , JN Boletis. Evaluation of outcomes and complications of kidney transplantation in patients with anca-glomerulonephritis as primary disease. ESOT 2017 Barcelona, BOS601.
  15. S. Lionaki , C. Melexopoulou , I. Makropoulos , N. Altanis , K. Panagiotellis , A. Pappas , A. Iniotaki , G. Zavvos , JN. Boletis Comparison of kidney transplantation outcomes between recipients with ESRD due to nephritic syndrome, nephrotic syndrome or primary diseases of non autoimmune origin, ESOT 2017 Barcelona, P505
  16. M. Darema A. Vittoraki , **C. Melexopoulou** , P.Markaki , N. Chouliari , S.Marinaki, G. Liapis, A.Iniotaki,, J. Boletis. Kidney transplantation in hypersensitized patients with and without circulating preformed donor specific antibodies. ESOT 2017 Barcelona, BOS341.

17. Spanos G, **Melexopoulou C**, Tzamparlis E, Tsiakas E, Korogiannou M, Boletis JN. Results of the Greek Financial Crisis and the European Migrant Crisis in Dialysis Patients in Greece, ERA-EDTA 2017 Madrid.
18. Angeliki G. Vittoraki, **Christina A. Melexopoulou**, Pavlina V. Markaki, Christina L. Karela, Eleni M. Vallindra,,Dimitra A. Skoumi, John N. Boletis, Aliko G. Iniotaki. Antibodies Against Angiotensin II Type 1 Receptor In Renal Allograft Rejection, HLA 2016.
19. Angeliki Vittoraki, **Christina Melexopoulou** , Ioanna Glynou, Pavlina Markaki , George Liapis, John Boletis , Aliko Iniotaki. Antibodies against Angiotensin II type 1 receptor and HLA donor specific antibodies in renal allograft rejection, 26th International Congress of the transplantation society, 18-23/08/2016, Hong Kong.
20. M Bonios, **C Melexopoulou**, E Nana, M Nana, J Terrovitis, D Perrea, J Nanas. Cardiac derived stem cells combined with left ventricular reconstruction surgery ameliorate remodeling after myocardial infarction: an experimental study. European Journal of Heart Failure Abstracts Supplement ( 2014 ) 16 ( Supplement 2 ), 203.
21. M. Kafetzi, **C. Melexopoulou**, A. Vittoraki, A. Siorenta, J. Boletis, I. Doxiadis, A. Iniotaki. Clinical evaluation of the crossmatch using tie-2 positive (precursor endothelial) cells in living renal transplantation. Tissue Antigens 2012; 79(6):399–597
22. G. Liapis, H. Gakiopoulou, M. Darema, **C. Melexopoulou**, P. Kaisidis, G. Zavvos, J. Boletis. The significance of donor kidney biopsies in making a decision for the use of organs in transplantation. 10th Bantao Congress 2011;Vol 9, Suppl. 1
23. M. Bonios, J. Terrovitis, C. Chang, A. Pinheiro, J. Engles, A. Barth, P. Dong, V.L. Dimaano, M. Aon, I.T. Lee, **C. Melexopoulou**, R. Wahl, B. O'Rourke, T. Abraham, R. Abraham. (Johns Hopkins University) Hypoxia limits the cardiac regenerative potential of Hypoxia-Inducible-Factor-1Alpha transduced cardiac-derived stem cells. JACC 2010;55:10A
24. S. Sideris, M. Bonios, **C. Melexopoulou**, S. Anyfadis, P. Dalabira, K. Gontopoulos, A. Sarafidou, I. Kogias. The role of amiodarone in recent onset atrial fibrillation after Ibutilide has failed to restore sinus rhythm. Europace Supplements 2005;7:119

#### ΕΛΕΥΘΕΡΕΣ ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ/ΠΟΣΤΕΡ ΣΕ ΕΛΛΗΝΙΚΑ ΣΥΝΕΔΡΙΑ

- 1.**Χ.Μελεξοπούλου**, Σ.Μαρινάκη, Ε.Οικονόμου, Ε.Τσιάκας, Μ.Μαλλιαρού, Γ.Μαρόπουλος, Ι.Μπόκος, Ι.Μπολέτης. «Καρδιακή τροπονίνηΤ πριν και μετά τη μεταμόσχευση νεφρού. Συσχέτιση με τη λειτουργία του νεφρικού μοσχεύματος», 20ο Πανελλήνιο Συνέδριο Μεταμοσχεύσεων, 29/11/2019 Ιωάννινα
- 2.Μ.Δαρεμά, Α.Βιτωράκη, Σ.Τσιάκας, **Χ.Μελεξοπούλου**, Σ.Μαρινάκη, Σ.Βερναδάκης, Γ.Λιάπης, Α.Ινιωτάκη, Ι.Μπολέτης. «Μακροπρόθεσμα αποτελέσματα μεταμόσχευσης νεφρού υπερευαισθητοποιημένων ασθενών με το πρόγραμμα των μη αποδεκτών ασύμβατων αντιγόνων», 20ο Πανελλήνιο Συνέδριο Μεταμοσχεύσεων, 29/11/2019 Ιωάννινα

3. Σ. Βερναδάκης, Χ. Νικολαΐδης, Δ. Βαρδακώστας, Σ. Ορφανός, Π. Σακαρέλλος, Μ. Δαρεμά, **Χ. Μελεξοπούλου**, Ε. Κάψια, Β. Φιλιόπουλος, Γ. Φωτοπούλου, Δ. Δανάσση, Α. Ζορμπάλα, Ι. Μπολέτης, Ι. Μπόκος. «Λαπαροσκοπική νεφρεκτομή από ζώντα δότη. Η εμπειρία ενός Ελληνικού μεταμοσχευτικού κέντρου», 20<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Μεταμοσχεύσεων, 29/11/2019 Ιωάννινα

4. Μ. Δαρεμά, Α. Βιτωράκη, Ι. Τσουμπού, **Χ. Μελεξοπούλου**, Σ. Μαρινάκη, Σ. Βερναδάκης, Γ. Λιάπης, Α. Ινιωτάκη, Ι. Ν. Μπολέτης. «Μεταμόσχευση νεφρού υπερευαισθητοποιημένων ασθενών από αποβίωσαντα δότη-μακροπρόθεσμα αποτελέσματα», 21ο Πανελλήνιο Συνέδριο Νεφρολογίας, 31/5/2019 Δελφοί

5. **Χ. Μελεξοπούλου**, Σ. Μαρινάκη, Ι. Μιχελάκης, Ι. Τσουμπού, Μ. Δαρεμά, Σ. Βερναδάκης, Ι. Ν. Μπολέτης. «Εκτίμηση διαφορετικών τεχνικών αιμαφαίρεσης για την απευαισθητοποίηση υποψήφιων ληπτών ασύμβατης κατά ομάδα αίματος μεταμόσχευσης νεφρού», 21ο Πανελλήνιο Συνέδριο Νεφρολογίας 29/5/2019 Δελφοί

6. **Χ. Μελεξοπούλου**, Ε. Οικονόμου, Σ. Μαρινάκη, Α. Μήλιου, Σ. Βερναδάκης, Δ. Τούσουλης, Ι. Ν. Μπολέτης «Μεταβολές των επιπέδων της πρωτεΐνης proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) σε μεταμοσχευμένους νεφρού κατά την πρώιμη μετα- μεταμοσχευτική περίοδο», 21ο Πανελλήνιο Συνέδριο Νεφρολογίας 29/5/2019 Δελφοί

7. Π. Μαντζουράτου, Ι. Παϊζης, Γ. Τζάνης, **Χ. Μελεξοπούλου**, Χ. Σκαλιώτη, Σ. Μαρινάκη, Μ. Δαρεμά, Ι. Ν. Μπολέτης. Στεφανιαία νόσος σε ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού. 20ο Πανελλήνιο Συνέδριο Νεφρολογίας 3-6/05/2018, Αθήνα, P51.

8. **Χ. Μελεξοπούλου**, Σ. Μαρινάκη, Κ. Δρούζας, Ι. Τσουμπού, Μ. Δαρεμά, Ι. Ν. Μπολέτης. Όψιμη εμφάνιση πνευμονίας από pneumocysti jiroveci σε μεταμοσχευμένους νεφρού: Εμπειρία ενός κέντρου. 20ο Πανελλήνιο Συνέδριο Νεφρολογίας 3-6/05/2018, Αθήνα, P56.

9. Π. Μανωλακάκη, Π. Τσεκέ, Κ. Περάκης, Γ. Τσιρπανλής, Ο. Μπαλάφα, Β. Λιακόπουλος, Χ. **Μελεξοπούλου**, Μ. Θεοδωρίδης, Χ. Δημητριάδης, Χ. Κατσίνας, Π. Πασαδάκης, Α. Ανδρικός. Χαρακτηριστικά ασθενών με μακρόχρονη παραμονή σε ΠΚ στην Ελλάδα. 20ο Πανελλήνιο Συνέδριο Νεφρολογίας 3-6/05/2018, Αθήνα, P41.

10. Π. Τσεκέ, Α. Ανδρικός, Γ. Τσιρπανλής, Κ. Περάκης, Ο. Μπαλάφα, Β. Λιακόπουλος, Χ. **Μελεξοπούλου**, Β. Μαργέλος, Μ. Θεοδωρίδης, Χ. Δημητριάδης, Χ. Κατσίνας, Π. Πασαδάκης. Μητρώο καταγραφής ασθενών σε περιτοναϊκή κάθαρση: Η Ελληνική πραγματικότητα. 20ο Πανελλήνιο Συνέδριο Νεφρολογίας 3-6/05/2018, Αθήνα, P38.

11. Γ. Σπανός, Χ. Σκαλιώτη, Κ. Βαλλιάνου, **Χ. Μελεξοπούλου**, Π. Καλογερόπουλος, Μ. Κορογιάννου, Ι. Ν. Μπολέτης Ασθενείς σε χρόνια αιμοκάθαρση χωρίς συστηματική νεφρολογική παρακολούθηση, ένα χρόνο και αυξανόμενο πρόβλημα. 20ο Πανελλήνιο Συνέδριο Νεφρολογίας 3-6/05/2018, Αθήνα, P29.

12. Χ. Σκαλιώτη, Γ. Σπανός, Κ. Α. Πούλια, **Χ. Μελεξοπούλου**, Ε. Ξαγάς, Κ. Βαλλιάνου, Ε. Βεκρή, Ι. Κατωχιανού, Ι. Ν. Μπολέτης. Αξιολόγηση της ενυδάτωσης και θρέψης νέων και ηλικιωμένων ασθενών υπό αιμοκάθαρση. 20ο Πανελλήνιο Συνέδριο Νεφρολογίας 3-6/05/2018, Αθήνα, P28.

13. **Χ. Μελεξοπούλου**, Σ. Μαρινάκη, Ι. Τσουμπού, Ι. Γαβαλάς, Γ. Ζαββός, Ι. Δελλαδέτσημα, Ι.Ν. Μπολέτης. Μακροχρόνια αποτελέσματα μεταμόσχευσης νεφρού σε HBsAg (+) λήπτες. 20ο Πανελλήνιο Συνέδριο Νεφρολογίας 3-6/05/2018, Αθήνα, Ο28.
14. Ι. Τσουμπού, Μ. Δαρεμά, Β. Φιλιόπουλος, Ε. Χολόγκιτας, **Χ. Μελεξοπούλου**, Σ. Μαρινάκη, Γ. Παπαθεοδωρίδης, Ι.Ν. Μπολέτης. Επιτυχής θεραπεία ηπατίτιδας C με τα νεότερα αντι-ιικά φάρμακα σε ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού. 20ο Πανελλήνιο Συνέδριο Νεφρολογίας 3-6/05/2018, Αθήνα, Ο27.
15. Π. Παυλάκου, Ο. Μπαλάφα, Ε. Ντουνούση, Α. Ανδρικός, Γ. Τσιρπανλής, Κ. Περάκης, Β. Λιακόπουλος, **Χ. Μελεξοπούλου**, Χ. Δημητριάδης, Χ. Κασίνας, Π. Πασσαδάκης. Επίπτωση και παράγοντες κινδύνου εμφάνισης περιτονίτιδων σε ασθενείς υπό περιτοναϊκή κάθαρση στην Ελλάδα. 20ο Πανελλήνιο Συνέδριο Νεφρολογίας 3-6/05/2018, Αθήνα, Ο23.
16. **Χ. Μελεξοπούλου**, Ε. Βεκρή, Ι. Σούκουλη, Μ. Δαρεμά, Χ. Σκαλιώτη, Σ. Ακριτίδου, Σ. Βερναδάκης, Ι. Μπόκος, Ι.Ν. Μπολέτης. Η μέθοδος κάθαρσης πριν τη μεταμόσχευση νεφρού δεν επηρεάζει τα αποτελέσματα της μεταμόσχευσης. Η εμπειρία ενός κέντρου. 20ο Πανελλήνιο Συνέδριο Νεφρολογίας 3-6/05/2018, Αθήνα, Ο20.
17. Π. Τσεκέ, Α. Ανδρικός, Κ. Περάκης, Μ. Ανδρουλάκη, Β. Λιακόπουλος, Γ. Τσιρπανλής, Ο. Μπαλάφα, **Χ. Μελεξοπούλου**, Χ. Κασίνας, Χ. Δημητριάδης, Μ. Θεοδωρίδης, Π.Πασσαδάκης. Πολυκεντρικές μελέτες και μητρώα καταγραφής ασθενών στην περιτοναϊκή κάθαρση: Η Ελληνική εμπειρία. 94η Επιστημονική Συνάντηση ΕΝΕ16-18/11/2017, Θεσσαλονίκη, Ο14.
18. Δαρεμά Μ, Βιτωράκη Α, **Μελεξοπούλου Χ**, Μπόκος Ι, Μαρινάκη Σ, Ζαββός Γ, Ινιωτάκη Α, Μπολέτης Ι. Η πρώτη αμοιβαία δωρεά νεφρικών μοσχευμάτων στην Ελλάδα. 19ο Πανελλήνιο Συνέδριο Μεταμοσχεύσεων 17-19/11/2017, Θεσσαλονίκη, ΠΑ 16.
19. **Χ. Μελεξοπούλου**, Α. Βιτωράκη, Γ. Λιάπης, Α. Τζερεμέ, Σ. Ιωάννου, Α. Μυλωνάς, Ι.Ν. Μπολέτης, Α. Ινιωτάκη. Ο ρόλος των αντισωμάτων έναντι του υποδοχέα τύπου 1 της αγγειοτενσίνης II στη μεταμόσχευση νεφρού. (P04) 19ο Πανελλήνιο Συνέδριο Νεφρολογίας, 11-14/05/2016, Καλαμάτα.
20. **Χ. Μελεξοπούλου**, Α. Παππάς, Ι. Μπόκος, Α. Ταραντίλη, Γ. Ζαββός, Ι.Ν. Μπολέτης. Μεταμόσχευση νεφρού σε ασθενείς υπό περιτοναϊκή κάθαρση: επιπλοκές κατά το χρόνο διατήρησης του περιτοναϊκού καθετήρα. (P16) 19ο Πανελλήνιο Συνέδριο Νεφρολογίας, 11-14/05/2016, Καλαμάτα.
21. **Χ. Μελεξοπούλου**, Κ. Ρεβένas, Χ. Σκαλιώτη, Ε. Πανάρα, Ε. Τζαμπαρλής, Μ. Σονικιάν, Ι. Ν. Μπολέτης. Μέτρηση της αγγειακής επασβέστωσης σε αιμοκαθαρόμενους ασθενείς με τη χρήση απλών ακτινογραφιών και συσχέτιση με τα επίπεδα της βιταμίνης D. (P22) 19ο Πανελλήνιο Συνέδριο Νεφρολογίας, 11-14/05/2016, Καλαμάτα.
22. Ο. Παπαγεωργίου, Κ.-Α. Πούλια, Χ. Σκαλιώτη, **Χ. Μελεξοπούλου**, Α. Κόκκινος, Δ. Περρέα, Ι.Ν. Μπολέτης. Βαθμός υιοθέτησης του μεσογειακού προτύπου διατροφής από ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο τελικού σταδίου. (P55) 19ο Πανελλήνιο Συνέδριο Νεφρολογίας, 11-14/05/2016, Καλαμάτα.

23. Π. Ναούμ, Ι. Τοπακάρογλου, Δ. Κιτσώνης, Α. Σκρουμπέλος, Κ. Αθανασάκης, Χ. **Μελεξοπούλου**, Χ. Ιατρού, Ι.Ν. Μπολέτης, Γ. Κυριόπουλος. Το κόστος της διαχείρισης των ασθενών που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση στην Ελλάδα: συμπεράσματα από τα δεδομένα τριών μονάδων τεχνητού νεφρού κρατικών νοσοκομείων. (Ο30) 19ο Πανελλήνιο Συνέδριο Νεφρολογίας, 11-14/05/2016, Καλαμάτα.
24. Β. Ραΐκου, Ν. Τεντολούρης, Κ. Πολύζος, **Χ. Μελεξοπούλου**, Ι. Μπολέτης. Συσχέτιση μεταξύ μεταβολικής οξέωσης και καρδιαγγειακής νόσου σε ασθενείς στο τελικό στάδιο νεφρικής νόσου. 41ο Ετήσιο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο, 10-13 Ιουνίου 2015, Αθήνα.
25. **Χ. Μελεξοπούλου**, Π. Καϊσίδης, Α. Παππάς, Μ. Δαρεμά, Ι. Δελλαδέτσιμα, Γ. Ζαββός, Ι.Ν. Μπολέτης. Μεταμόσχευση νεφρού από δότη με θετικό αυστραλιανό αντιγόνο. 18ο Πανελλήνιο Συνέδριο Νεφρολογίας, (Ο41), Μάιος 2014, Αθήνα.
26. Β. Ραΐκου, **Χ. Μελεξοπούλου**, Α. Παππάς, Δ. Περρέα, Ι.Ν. Μπολέτης. Συσχέτιση των συγκεντρώσεων γλυκόζης, β2-μικροσφαιρίνης και φλεγμονής σε ασθενείς υπό θεραπεία νεφρικής υποκατάστασης. 18ο Πανελλήνιο Συνέδριο Νεφρολογίας, (Ρ05), Μάιος 2014, Αθήνα.
27. Μπόνιος Μ., **Μελεξοπούλου Χ.**, Νανά Ε., Νανά Μ.Α., Τερροβίτης Ι., Περρέα Δ., Νανάς Ι. Χορήγηση καρδιακών προγονικών κυττάρων και χειρουργική επαναδιαμόρφωση επιδρούν θετικά στη μετεμφραγματική λειτουργικότητα της αριστερής κοιλίας. 15ο Πανελλήνιο Συνέδριο Καρδιακής Ανεπάρκειας, Φεβρουάριος 2014, Αθήνα.
28. **Μελεξοπούλου Χ.**, Καϊσίδης Π., Παππάς Α., Σκαλιώτη Χ., Μαρινάκη Σ., Δαρεμά Μ., Ζαββός Γ., Μπολέτης Ι. Μεταμόσχευση νεφρού από δότη με θετικό αυστραλιανό αντιγόνο σε λήπτη με αρνητικό αυστραλιανό αντιγόνο: η εμπειρία ενός κέντρου. 17ο Πανελλήνιο Συνέδριο Μεταμοσχεύσεων, Νοέμβριος 2013, Αθήνα.
29. Β.Δ.Ραΐκου, Ν.Τεντολούρης, Π.Καϊσίδης, **Χ.Μελεξοπούλου**, Ι.Ν.Μπολέτης. Επίπεδα της χυμοκίνης MCP-1 (monocyte chemoattractant protein-1) σε νεφροπαθείς αιμοκαθαιρόμενους και υπό περιτοναϊκή κάθαρση ασθενείς. Δείκτης αθηροσκλήρυνσης; 84η Επιστημονική συνάντηση Ελληνικής Νεφρολογικής Εταιρείας, Θεσσαλονίκη 29 – 30 Νοεμβρίου 2012.
30. **Χ. Μελεξοπούλου**, Μ. Δαρεμά, Α. Ινιωτάκη, Μ. Γαβαλάκη, Ε. Θεοδωροπούλου, Α. Κωστάκης, Γ. Ζαββός, Ι.Ν. Μπολέτης. Μεταμόσχευση νεφρού με ασύμβατη ομάδα αίματος δότη-λήπτη: Μακροπρόθεσμα αποτελέσματα. 17ο Πανελλήνιο Συνέδριο Νεφρολογίας, Μάιος 2012, Κυλλήνη.
31. Μ. Μπόνιος, CY. Chang, A. Pinheiro, VL. Imaano, T. Higuchi, **Χ. Μελεξοπούλου**, F. Bengel, Ι. Τερροβίτης, T. Abraham, MR. Abraham. Βελτίωση κλάσματος εξωθήσεως και συγχρονισμού αριστερής κοιλίας μετά από ενδομυοκαρδιακή χορήγηση καρδιακών προγονικών κυττάρων σε πειραματικό μοντέλο εμφράγματος μυοκαρδίου. 12ο Πανελλήνιο Συνέδριο Καρδιακής Ανεπάρκειας, Φεβρουάριος 2011, Αθήνα.
32. **Χ. Μελεξοπούλου**, Ι. Κατσάρα, Ε. Ατματζίδης, Λ. Σδράκας. Μονάδα Τεχνητού Νεφρού Καρδίτσας. Εκτίμηση της κατάστασης θρέψης σε ασθενείς υπό αιμοκάθαρση. 31ο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο, Αθήνα, 2005:68

## ΟΜΙΛΙΕΣ

1. «Λοιμώξεις στους μεταμοσχευμένους ασθενείς», 5η Ετήσια Επιστημονική Εκδήλωση Νεφρολογικού Τμήματος Γ.Ν «Παπαγεωργίου» Θεσσαλονίκης 13-15/12/2019
2. «Νεότερα δεδομένα στη φαρμακευτική αντιμετώπιση της πολυκυστικής νόσου του νεφρού» Νεφρολογικό Συμπόσιο 2019, Λάρισα 06/12/2019
3. «Παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου του δότη», 96η Επιστημονική Συνάντηση Ελληνικής Νεφρολογικής Εταιρείας, 29/11/2019, Αθήνα
4. «Μεταμόσχευση Νεφρού από Αποβιώσαντα Δότη» στα πλαίσια της «Παγκόσμιας Ημέρας Δωρεάς Οργάνων Σώματος και Μεταμοσχεύσεων», Σύλλογος Νεφροπαθών Μεσσηνίας, 27/10/2019, Καλαμάτα
5. «ABO μη συμβατή ομάδα αίματος και μεταμόσχευση νεφρού» στρογγυλό τραπέζι – Νέες προσεγγίσεις στη νεφρολογία-7<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Ελληνικής Εταιρείας Αιμαφαίρεσης 4-6/10/2019, Αθήνα
6. «Ο ρόλος του μικροβιώματος στις αγγειίτιδες» στη συνεδρία -Παθογένεση αγγειίτιδων: Νεότερα δεδομένα- 5η Διημερίδα Αγγειίτιδες 27/09/2019, Αθήνα
7. «Ο νεφρός στην καρδιακή ανεπάρκεια» στρογγυλό τραπέζι -Η καρδιακή ανεπάρκεια υπό το πρίσμα πολλών ειδικοτήτων-, 11ο Συνέδριο Υγείας Μεσσηνίας, Μέγαρο χορού Καλαμάτας 8/6/2019, Καλαμάτα
8. «Καρδιαγγειακός κίνδυνος και νοσηρότητα» στρογγυλό τραπέζι -μεταμόσχευση νεφρού-, 21ο Πανελλήνιο Συνέδριο Νεφρολογίας 31/05/2019, Ευρωπαϊκό Πολιτιστικό Κέντρο Δελφών.
9. «Η Εμπειρία των Νεφρολόγων από τη Χρήση Μεθόδων Αφαίρεσης» 12η Ημερίδα της Ελληνικής Εταιρείας Αιμαφαίρεσης 06/10/2018, Αθήνα
10. «Παράγοντες που συμβάλουν στην επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας: Σπειραματονεφρίτιδες» 13ο Πανελλήνιο Συνέδριο Νοσηλευτών Νεφρολογίας, 7-9/06/2018, Καλαμάτα.
11. «Διαταραχές αμυντικών μηχανισμών σε νεφρική ανεπάρκεια» 14ο Μετεκπαιδευτικό Σεμινάριο Λοιμώξεων, 9/12/2017, Αθήνα.
12. «Το μικροβίωμα στη ΧΝΝ» 94η Επιστημονική Συνάντηση της ΕΝΕ 17/11/2017, Θεσσαλονίκη.
13. «Στρατηγική αντιμετώπισης υπερτασικού με συνοσηρότητες: ΧΝΑ υπό αιμοκάθαρση» 5ο Εκπαιδευτικό Σεμινάριο: Σύγχρονη θεώρηση κλινικών καρδιολογικών προβλημάτων, Γ.Ν.Α Λαϊκό, Αθήνα, 04/11/2017.
14. «Ο ρόλος της αιμαφαίρεσης στην ABO ασύμβατη μεταμόσχευση νεφρού και στη νεφρική απόρριψη» 6ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ελληνικής Εταιρείας Αιμαφαίρεσης, 29-30 Σεπτεμβρίου 2017.

15. «Ο ρόλος της Περιτοναϊκής Κάθαρσης στη Μεταμόσχευση νεφρού». 3ο Εκπαιδευτικό Σεμινάριο Περιτοναϊκής Κάθαρσης, 3-5 Σεπτεμβρίου 2017, Αλεξανδρούπολη.
16. «Καρδιολογικός προμεταμοσχευτικός έλεγχος», 93η Επιστημονική Συνάντηση Ε.Ν.Ε 09/03/2017, Αθήνα
17. «Πλασμαφαίρεση και νεφρική μεταμόσχευση» 92η Επιστημονική Συνάντηση Ε.Ν.Ε, 09/12/2016, Θεσσαλονίκη.
18. «Ποιοι είναι οι μηχανισμοί βλάβης των οργάνων-στόχων από τις ουραιμικές τοξίνες σε ασθενείς υπό αιμοκάθαρση και με ποιους τρόπους μπορούμε να περιορίσουμε την έκταση της βλάβης αυτής;» 3ο Νεφρολογικό Φόρουμ, Μονάδες Χρόνιας Αιμοκάθαρσης Νεφρός Ν. Ιωνίας και Νεφρο-ιατρική, 7/10/2016.
19. « Φαρμακευτική θεραπεία στην καρδιακή ανεπάρκεια με νεφρική δυσλειτουργία». 2ο Εκπαιδευτικό Σεμινάριο: Σύγχρονη Θεώρηση Κλινικών Καρδιολογικών Προβλημάτων (Θεραπεία Καρδιακής Ανεπάρκειας), Γ.Ν.Α. «Λαϊκό», 09/04/2016, Αθήνα.
20. «ΑΒΟ ασύμβατη μεταμόσχευση νεφρού και σε υπερευαίσθητοποιημένους ασθενείς». Νεφρολογικό Συμπόσιο Κεντρικής Ελλάδος 11-13/12/ 2015, Λάρισα.
21. «Πρωτεϊνουρία-μικροσκοπική αιματουρία», Ομιλία στο Στρογγυλό Τραπέζι «Καταλληλότητα δυνητικού δότη νεφρικού μοσχεύματος», 18ο Πανελλήνιο Συνέδριο Μεταμοσχεύσεων 23-25/10/2015, Πάτρα.
22. «Μεταμόσχευση - Ολιστική αντιμετώπιση του ασθενούς στην Περιτοναϊκή Κάθαρση, συνοδός νοσηρότητα» 2ο Εκπαιδευτικό Σεμινάριο Περιτοναϊκής Κάθαρσης 17-19/09/2015, Ηράκλειο, Κρήτης.
23. «Ο οριακός ζων δότης» 24ο Ετήσιο Σεμινάριο Νεφρολογικού Τμήματος Γ.Ν.Α «Κοργιαλένιο-Μπενάκειο» Ε.Ε.Σ, 06/02/2015, Αθήνα.
24. «Δερματική λοίμωξη σε ασθενή με μεταμόσχευση νεφρού» Εταιρεία Κλινικής Μικροβιολογίας & Εργαστηριακής Διαγνωστικής, 09/12/2014, Αθήνα.
25. « Ο ρόλος του σπινθηρογράφηματος στην παρακολούθηση του μεταμοσχευμένου ασθενή από τη σκοπιά του νεφρολόγου» 1ο Σεμινάριο 18ου Μετεκπαιδευτικού κύκλου Η Πυρηνική Ιατρική στη Νεφρολογία, 29/11/2014, Αθήνα.
26. «Αξιολόγηση, επιλογή και προετοιμασία αποβιωσάντων και ζώντων δοτών νεφρικού μοσχεύματος» 88η Επιστημονική Συνάντηση της ΕΝΕ, 21/11/2014, Θεσσαλονίκη.
27. «Ο ρόλος της αιμαφαίρεσης στη μεταμόσχευση νεφρού» Ομιλία στο Στρογγυλό Τραπέζι «Ο ρόλος της αιμαφαίρεσης στις μεταμοσχεύσεις», 5ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ελληνικής Εταιρείας Αιμαφαίρεσης, 27-28/06/2014, Αθήνα.
28. «Μεταμόσχευση νεφρού σε ασθενείς με διαβητική νεφροπάθεια τελικού σταδίου: Είναι δυνατή;». Ομιλία στο Στρογγυλό Τραπέζι «Σακχαρώδης διαβήτης και νεφρική προσβολή», 25η Ημερίδα Νοσηλευτών Νεφρολογίας, 30/03/2014, Αθήνα.



29. «Λευκωματουρία και καρδιαγγειακός κίνδυνος». Ομιλία στο Στρογγυλό τραπέζι «Εξέλιξη Χρόνιας Νεφρικής Νόσου II», 87η Επιστημονική Συνάντηση της ΕΝΕ, 14/03/2014, Αθήνα.
30. «Καρδιαγγειακή νόσος σε ασθενείς με ΧΝΝ». Ομιλία στο Στρογγυλό Τραπέζι «Χρόνια Νεφρική Νόσος», 39ο Ετήσιο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο (ΕΠΙΣ) , 22 - 25 Μαΐου 2013, Αθήνα.
31. «Νέα εποχή στη πρόληψη του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας». 7<sup>η</sup> Ογκολογική ημερίδα, 23/06/2007 Εύβοια.

#### ΑΞΙΟΛΟΓΗΤΗΣ ΣΕ ΕΓΚΥΡΑ ΠΕΡΙΟΔΙΚΑ

International Journal of Transplantation Research and Medicine

European Journal of Inflammation

Journal of International Medical Research

#### ΣΥΜΜΕΤΟΧΗ ΣΕ ΠΟΛΥΚΕΝΤΡΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ

2009-2012, 2015-2018: Sub-investigator στην πολυκεντρική μελέτη της εταιρείας F. Hoffmann-La Roche του φαρμάκου Mircega με τίτλο: «Τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη, ανοιχτή πολυκεντρική μελέτη σε παράλληλες ομάδες, για να εκτιμηθούν η θνητότητα οποιασδήποτε αιτιολογίας και η καρδιαγγειακή νοσηρότητα σε ασθενείς με χρόνια νεφροπάθεια που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση και σε ασθενείς που δεν υποβάλλονται σε νεφρική υποκατάσταση υπό θεραπεία με MIRCERA ή με ESAs αναφοράς».

2013-2014: Co-investigator στη μελέτη Strike με τίτλο «Μη παρεμβατική μελέτη παρακολούθησης της νεφρικής λειτουργίας σε λήπτες νεφρικού μοσχεύματος μετά την αλλαγή της ανοσοκατασταλτικής τους θεραπείας σε ένα σχήμα με βάση το everolimus.»

2013-2017: Co-investigator στη μελέτη Optima με τίτλο «Προοπτική μελέτη παρατήρησης για την αξιολόγηση των επιπέδων αιμοσφαιρίνης σε ασθενείς με Χρόνια Νεφρική Νόσο και νεφρική αναιμία, που δεν υποβάλλονται σε θεραπεία με Mircega»

2013-2018: Co-investigator στη μελέτη Transform με τίτλο: “Advancing renal TRANSplant eFficacy and safety Outcomes with an eveRolimus-based regiMen”

2017-2019: Co-investigator PASS Study Protocol- μελέτη VERIFIE (Velphoro Evaluation of Real-lIfe saFety, effectiveness and adherencE):

#### ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΗ ΕΜΠΕΙΡΙΑ

Προγράμματα Μεταπτυχιακών Σπουδών της Ιατρικής Σχολής Αθηνών : 1. «Αρτηριακή Υπέρταση και Συνοδά Καρδιαγγειακά-Νεφρικά Νοσήματα», 2. «Επεμβατική Καρδιολογία»

Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας Σχολή Επιστήμων Υγείας Τμήμα Ιατρικής « Μεταπτυχιακό δίπλωμα ειδίκευσης στη Νεφρολογική Φροντίδα»

Εκπαιδευτικό Σεμινάριο Νεφρολογίας της ΕΝΕ

Μάθημα κατ'επιλογή "Μεταμόσχευση οργάνων και ιστών" της Ιατρικής Σχολής Αθηνών 2018

Μαθήματα φοιτητών 2<sup>ου</sup>, 3<sup>ου</sup>, 4<sup>ου</sup> έτους Ιατρικής και Φαρμακευτικής Σχολής Αθηνών

Μαθήματα θαλάμου 4<sup>ου</sup> έτους φοιτητών Ιατρικής Σχολής Αθηνών

#### ΟΡΓΑΝΩΣΗ-ΠΡΟΕΔΡΟΣ ΣΥΝΕΔΡΙΩΝ

Μέλος του προεδρείου της ομάδας εργασίας «Μέθοδοι Αφαίρεσης-ανταλλαγής πλάσματος» 2019

Μέλος της οργανωτικής επιτροπής του 3ου Εκπαιδευτικού Σεμιναρίου Περιτοναϊκής Κάθαρσης, 3-5 Σεπτεμβρίου 2017, Αλεξανδρούπολη.

Πρόεδρος στο 19ο Πανελλήνιο Συνέδριο Νεφρολογίας στη συνεδρία των αναρτημένων ανακοινώσεων με θέμα «Μεταμόσχευση», Καλαμάτα 11-14/05/2016.

Μέλος της οργανωτικής επιτροπής του 2ου Εκπαιδευτικού Σεμιναρίου Περιτοναϊκής Κάθαρσης, 17-19 Σεπτεμβρίου 2015, Κρήτη.

#### ΒΡΑΒΕΙΑ/ΔΙΑΚΡΙΣΕΙΣ

2019 Τιμητική Διάκριση ηλεκτρονικά αναρτημένης εργασίας 20<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Μεταμοσχεύσεων

2019 Έπαινος Προφορικής Ανακοίνωσης 21ο Πανελλήνιο Συνέδριο Νεφρολογίας

2019 Υποτροφία από την «Ελληνική Εταιρεία Δεικτών Και Στοχευμένης Θεραπείας»

2018 Επίτιμο Μέλος της Αθλητικής Ομοσπονδίας Νεφροπαθών & Μεταμοσχευμένων

2014 Βραβείο Αναρτημένης Ανακοίνωσης 15ο Πανελλήνιο Συνέδριο Καρδιακής Ανεπάρκειας

2011 3<sup>ο</sup> Βραβείο Προφορικής Ανακοίνωσης 12ο Πανελλήνιο Συνέδριο Καρδιακής Ανεπάρκειας

#### ΜΕΤΑΦΡΑΣΕΙΣ

European Renal Best Practice Guideline on the Management and Evaluation of the Kidney Donor and Recipient. 2014

## Πρόλογος-ευχαριστίες

Η παρούσα διατριβή εκπονήθηκε κατά τα έτη 2015 - 2019 υπό την αιγίδα της Νεφρολογικής Κλινικής και Μεταμόσχευσης Νεφρού του Πανεπιστημίου Αθηνών. Αισθάνομαι την ανάγκη να εκφράσω τη βαθιά μου ευγνωμοσύνη προς το Δάσκαλό μου Καθηγητή κ. Ιωάννη Ν. Μπολέτη, ο οποίος από τα χρόνια της ειδικότητάς μου με καθοδηγεί στα πεδία της Κλινικής και Ερευνητικής Νεφρολογίας.

Θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμότατα τον Καθηγητή κ. Δημήτρη Τούσουλη και τον Αναπληρωτή καθηγητή κ. Γεράσιμο Σιάσο για τις υποδείξεις και παρατηρήσεις τους ως μέλη της συμβουλευτικής επιτροπής.

Ομοίως θερμά ευχαριστώ την Επίκουρη Καθηγήτρια κ. Σμαράγδη Μαρινάκη η οποία επί σειρά ετών συμβάλλει καθοριστικά στην εκπαίδευσή μου στη Νεφρολογία. Η δε προσφορά της στην εκμάθηση της ορθής απόδοσης των επιστημονικών ευρημάτων είναι ανεκτίμητη.

Τον Καρδιολόγο κ. Ευάγγελο Οικονόμου για την βοήθειά του και τις υποδείξεις του στην εκπόνηση της παρούσας διατριβής θερμά ευχαριστώ.

Τη Διευθύντρια της Μονάδας Βιοχημείας, Ανοσολογίας και Μοριακής Βιολογίας κα Αντιγόνη Μήλιου για την πολύτιμη συνεργασία της πάνω στην μέτρηση των βιολογικών δειγμάτων, θερμά ευχαριστώ.

Το προσωπικό της Μονάδας Τεχνητού Νεφρού καθώς και του Εξωτερικού Μεταμοσχευτικού Ιατρείου, αλλά και τους Ειδικευόμενους της Κλινικής μας για την άψογη συνεργασία τους στη διεξαγωγή της παρούσας Διδακτορικής διατριβής θερμά ευχαριστώ.

Τους ασθενείς που συμμετείχαν εθελοντικά στη διεξαγωγή της μελέτης και τα αποτελέσματα της προσδοκούμε να συμβάλλουν στη βελτιστοποίηση των θεραπευτικών μας παρεμβάσεων εκφράζω τις ευχαριστίες και την ευγνωμοσύνη μου.

Ιδιαίτερες ευχαριστίες οφείλω στην Ελληνική Εταιρία Δεικτών και Στοχευμένης Θεραπείας για την υποτροφία που μου χορήγησε με την οποία καλύφθηκε σημαντικό μέρος του κόστους της μελέτης.

## ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Βιογραφικό σημείωμα.....	6
Πρόλογος-ευχαριστίες.....	19
Κατάλογος συντομογραφιών.....	24

## I. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

<b>Κεφάλαιο 1: Χρόνια νεφρική νόσος τελικού σταδίου.....</b>	<b>28</b>
1.1 Ορισμός-Επιδημιολογία.....	28
1.2 Μέθοδοι υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας.....	29
<b>Κεφάλαιο 2: Μεταμόσχευση νεφρού.....</b>	<b>29</b>
2.1 Μεταμόσχευση νεφρού-σύγκριση με εξωνεφρική κάθαρση	29
2.2 Αίτια θνητότητας ασθενών σε εξωνεφρική κάθαρση και σε μεταμόσχευση νεφρού.....	30
2.3 Θνητότητα μετά τη μεταμόσχευση νεφρού.....	33
2.4 Μεταμόσχευση νεφρού από ζώντα και από αποβιώσαντα δότη.....	34
<b>Κεφάλαιο 3: Καρδιαγγειακή νόσος και μεταμόσχευση νεφρού</b>	
3.1 Επιδημιολογία παραγόντων κινδύνου εμφάνισης καρδιαγγειακών συμβαμάτων.....	36
3.2 Παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου και μεταμόσχευση νεφρού.....	37
3.2.1 Παραδοσιακοί παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου...	38
3.2.2 Μη παραδοσιακοί παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου	40

3.3 Πρόγνωση καρδιαγγειακού κινδύνου και μεταμόσχευση νεφρού.....	43
<b>Κεφάλαιο 4: Βιοδείκτες καρδιαγγειακού κινδύνου.....</b>	<b>44</b>
4.1 Καθιερωμένοι βιοδείκτες καρδιαγγειακού κινδύνου.....	45
4.1.1 Τροπονίνη.....	45
4.1.1.1 Τροπονίνη και νεφρική δυσλειτουργία.....	46
4.1.2 C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP).....	46
4.1.2.1 CRP και καρδιαγγειακός κίνδυνος.....	47
4.2 Νεότεροι βιοδείκτες καρδιαγγειακού κινδύνου.....	48
4.2.1 Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin type 9 (PCSK9)	48
4.2.1.1 PCSK9 δομή και λειτουργία.....	48
4.2.1.2 PCSK9 και νεφρός.....	53
4.2.1.3 PCSK9 και φλεγμονή.....	54
4.2.1.4 PCSK9 και καρδιαγγειακός κίνδυνος.....	55
4.2.1.5 Άλλες δράσεις της PCSK9.....	55
4.2.1.6 Επίπεδα PCSK9 και ΧΝΝ.....	56
4.2.1.7 PCSK9 και στατίνες.....	57
4.2.2 Interleukin-6 (IL-6).....	57
4.2.2.1 Η IL-6 στη ΧΝΝ και μεταμόσχευση νεφρού.....	60
<b>Κεφάλαιο 5: Ο ρόλος της δυσλιπιδαιμίας και της φλεγμονής στην αθηροσκλήρωση.....</b>	<b>61</b>
5.1 Δυσλιπιδαιμία και αθηροσκλήρωση.....	61
5.2 Φλεγμονή και αθηροσκλήρωση .....	63

**Κεφάλαιο 6: Δυσλιπιδαιμία, αθηροσκλήρωση και μεταμόσχευση νεφρού..... 64**

**Κεφάλαιο 7: Νεότερες θεραπευτικές επιλογές ασθενών υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου με μεταμόσχευση νεφρού..... 65**

7.1 Αναστολείς PCSK9..... 66

7.2 Αναστολείς IL-6..... 68

## **II. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

**Κεφάλαιο 1: Μεθοδολογία..... 69**

1.1 Σκοπός μελέτης..... 70

1.2 Πληθυσμός μελέτης..... 70

1.2.1 Κριτήρια εισαγωγής στη μελέτη..... 71

1.2.2 Κριτήρια αποκλεισμού από τη μελέτη..... 71

1.3 Συλλογή δεδομένων και δειγμάτων αίματος..... 72

1.4 Εργαστηριακές μέθοδοι..... 73

1.5 Ηθική και δεοντολογία..... 74

1.5 Στατιστική ανάλυση..... 74

**Κεφάλαιο 2: Αποτελέσματα..... 75**

2.1 Ομάδες ασθενών..... 75

2.2 Ανθρωπομετρικά & βιοχημικά χαρακτηριστικά του δείγματος ..... 76

2.3 Βασικά στοιχεία μεταμοσχεύσεων..... 83

2.4 Καρδιαγγειακά συμβάματα και μεταβολές καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου 6 μήνες μετά τη μεταμόσχευση..... 84

2.5 Διαχρονικές μεταβολές τροπονίνης και CRP.....	85
2.6 Αποτελέσματα νεότερων βιοδεικτών καρδιαγγειακού κινδύνου.....	86
2.7 Ανάλυση συσχετίσεων (correlations).....	92
2.7.1 Συσχετίσεις τροπονίνης και CRP.....	92
2.7.2 Συσχετίσεις PCSK9 και IL-6.....	95
<b>Κεφάλαιο 3: Συζήτηση.....</b>	<b>99</b>
<b>Κεφάλαιο 4: Συμπεράσματα.....</b>	<b>109</b>
<b>Περίληψη.....</b>	<b>110</b>
<b>Abstract.....</b>	<b>112</b>
<b>Βιβλιογραφίες.....</b>	<b>113</b>

## **ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΩΝ**

ABMR= Antibody-Mediated Rejection

ALP= Αλκαλική Φωσφατάση

AMS=Αμυλάση

B12= Vitamin B12

BMI=Body Mass Index

Ca= Ασβέστιο

CPK= Creatine Phosphokinase

Cr= Κρεατινίνη

CRP=C-Reactive Protein

DGF= Delayed Graft Function

eGFR=estimated Glomerular Filtration Rate

Fe= Σίδηρος

GFR=Glomerular Filtration Rate

Hb= Αιμοσφαιρίνη

HbA1c= hemoglobin A1c

Hct= Αιματοκρίτης

HDL= High-Density Lipoprotein

IL-6= Interleukin 6



K= Κάλιο ορού

LDH= Lactate Dehydrogenase

LDL=Low-Density Lipoprotein

LDLR= Low-Density Lipoprotein Receptor

LOF= Loss-of-Function

LPS= Lipopolysaccharides

MDRD= Modification of Diet in Renal Disease Study

Mg= Μαγνήσιο

mTOR= mammalian Target of Rapamycin

Na= Νάτριο ορού

oxLDL= oxidized Low-Density Lipoprotein

P= Φωσφόρος

PCSK9= Proprotein Converase Subtilisin/Kexin Type9

PRAs= Panel-Reactive Antibodies

PTH= Parathyroid Hormone

SGOT= Οξαλοξική Τρανσαμινάση

SGPT= Πυροσταφυλική Τρανσαμινάση

siRNA=small interfering Ribonucleic Acid

SREBP-2=Sterol Regulatory Element-Binding Protein-2

Tg= Τριγλυκερίδια

Tn= Troponin

TNFa= Tumor Necrosis Factor alpha

TnI= Troponin I

TnT= Troponin T

VLDL= Very Low-Density Lipoprotein

VSMCs= Vascular Smooth Muscle Cells

MN=Μεταμόσχευση Νεφρού

ΧΝΝ = Χρόνια Νεφρική Νόσος

ΧΝΝΤΣ= Χρόνια Νεφρική Νόσος Τελικού Σταδίου

## **I. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

## Κεφάλαιο 1: Χρόνια νεφρική νόσος τελικού σταδίου

### 1.1 Ορισμός-Επιδημιολογία

Η χρόνια νεφρική νόσος τελικού σταδίου(ΧΝΝΤΣ) αναφέρεται στο στάδιο νεφρικής ανεπάρκειας στο οποίο ο ασθενής έχει ανάγκη υποκατάστασης της νεφρικής του λειτουργίας. Αποτελεί ένα παγκόσμιο πρόβλημα δημόσιας υγείας,αφού η επίπτωση και ο επιπολασμός της συνεχώς αυξάνονται. Σύμφωνα με τα στοιχεία από την Αμερικανική βάση δεδομένων(1) επίπτωση της ΧΝΝΤΣ το 2015 ήταν 378 νέοι ασθενείς ανά εκατομμύριο πληθυσμού (ppm). Στην Ευρώπη (2) η επίπτωση παρουσιάζει μεγάλες διακυμάνσεις ανάλογα με τη χώρα στην οποία αναφερόμαστε, με μέση επίπτωση 119ppm (εικόνα 1). Η Ελλάδα βρίσκεται ανάμεσα στις χώρες με την υψηλότερη επίπτωση ΧΝΝΤΣ με 227 νέους ασθενείς ανά εκατομμύριο πληθυσμού για το 2015(2). Ο συνολικός αριθμός των ασθενών με ΧΝΝΤΣ στην Ελλάδα στο τέλος του 2015 ήταν 13.359 ασθενείς.



## 1.2 Μέθοδοι υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας

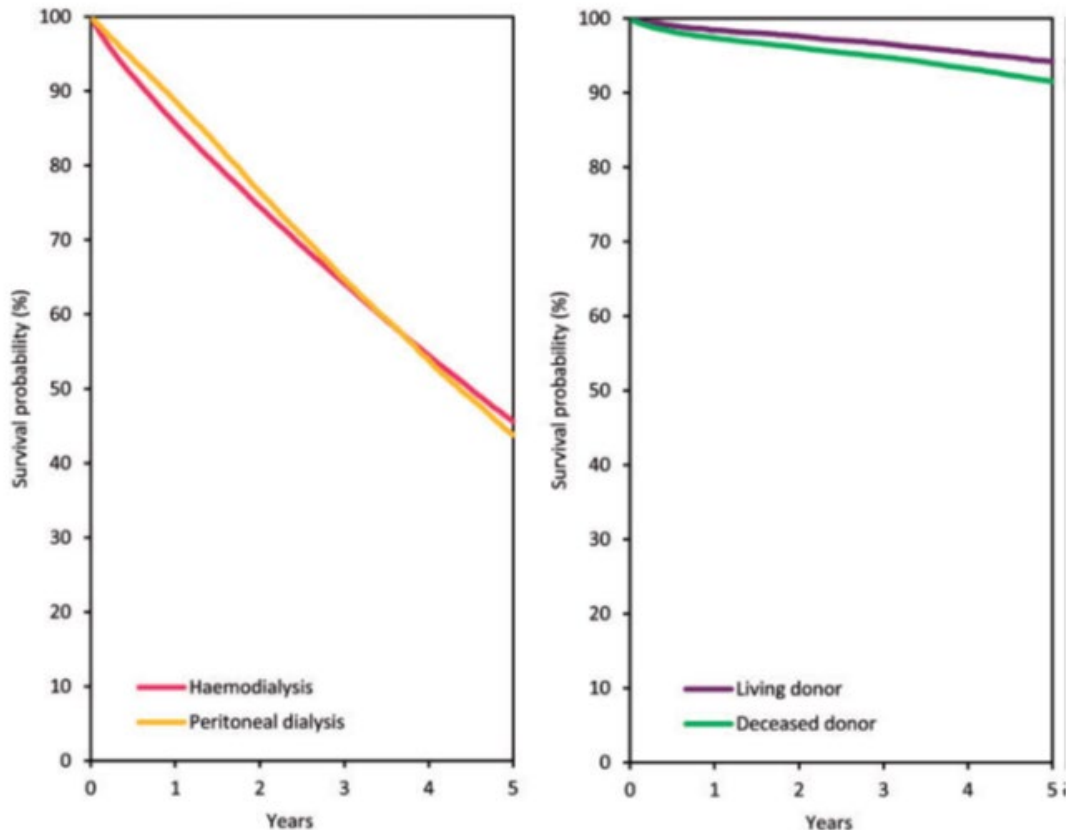
Όταν ένας ασθενής με χρόνια νεφρική νόσο (ΧΝΝ) φτάσει σε τελικό στάδιο, είναι αναγκαία η υποκατάσταση της νεφρικής του λειτουργίας. Οι διαθέσιμες μέθοδοι υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας είναι η αιμοκάθαρση, η περιτοναϊκή κάθαρση και η μεταμόσχευση νεφρού η οποία πρακτικά αποτελεί «αντικατάσταση» και όχι «υποκατάσταση» της νεφρικής λειτουργίας. Η πλειοψηφία των ασθενών ξεκινάει με αιμοκάθαρση (85%), 11% με περιτοναϊκή κάθαρση, ενώ μόνο το 4% υποβάλλεται σε preemptive (μεταμόσχευση πριν την έναρξη κάθαρσης) μεταμόσχευση νεφρού(2).

## Κεφάλαιο 2: Μεταμόσχευση νεφρού

### 2.1 Μεταμόσχευση νεφρού-σύγκριση με εξωνεφρική κάθαρση

Η μεταμόσχευση νεφρού αποτελεί την καλύτερη μέθοδο υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας. Μπορεί να γίνει είτε από ζώντα δότη (συγγενή ή συναισθηματικά συνδεδεμένο) είτε από αποβιώσαντα δότη. Σε σύγκριση με τις μεθόδους εξωνεφρικής κάθαρσης (αιμοκάθαρση και περιτοναϊκή κάθαρση) υπερτερεί, αφού προσφέρει καλύτερη επιβίωση (3,4) και ποιότητα ζωής στους ασθενείς (5), ενώ συγχρόνως μειώνει το κόστος θεραπείας τους (6,7). Επιδημιολογικά δεδομένα από την Ευρωπαϊκή βάση δεδομένων δείχνουν ότι η πιθανότητα επιβίωσης ενός ασθενούς σε κάθαρση είναι 41.8% στην πενταετία, ενώ μετά μεταμόσχευση από ζώντα δότη είναι 94.5% και σε μεταμόσχευση από αποβιώσαντα δότη 91.7% (εικόνα 2)(2). Είναι φανερό ότι οι διαφορές είναι τεράστιες και το όφελος σε επιβίωση επιβεβαιώνει για άλλη μια φορά την αξία της μεταμόσχευσης νεφρού. Ανάλογα είναι τα δεδομένα που προέρχονται από την Αμερικανική επιδημιολογική βάση, όπου φαίνεται ότι ανάλογα με την ηλικιακή ομάδα που ανήκει ένας ασθενής, είναι τελείως διαφορετική η προβλεπόμενη επιβίωση του. Έτσι, ένας άνδρας ασθενής της ηλικιακής ομάδας 60-64ετών

αναμένεται να ζήσει σε κάθαρση μόλις 5.5έτη ενώ μετά από μεταμόσχευση 13.9έτη, όταν στον γενικό πληθυσμό η αναμενόμενη επιβίωση είναι 19.9έτη αντίστοιχα (1).

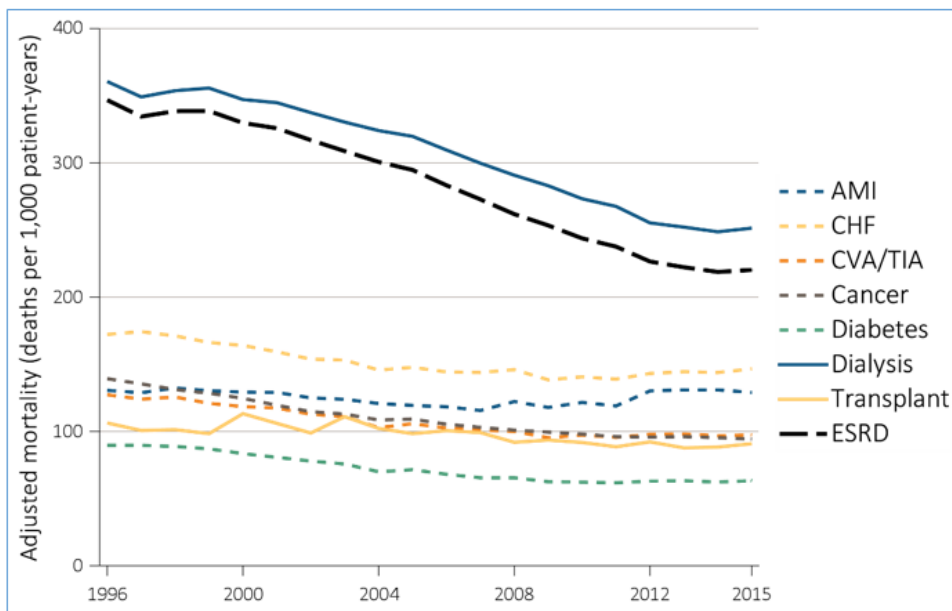


Εικόνα 2: Πιθανότητα επιβίωσης ανά έτος σε αιμοκάθαρση, σε περιτοναϊκή κάθαρση και σε μεταμόσχευση. ERA-EDTA Registry Annual Report 2015

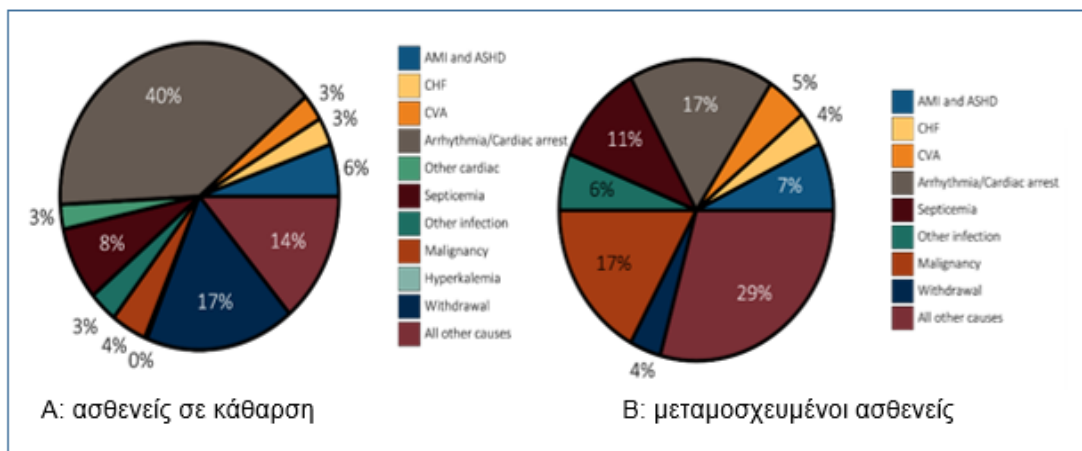
## 2.2 Αίτια θνητότητας ασθενών σε εξωνεφρική κάθαρση και μετά από μεταμόσχευση νεφρού

Τα τελευταία χρόνια, η θνητότητα των ασθενών με ΧΝΝΤΣ έχει μειωθεί σύμφωνα με τα επιδημιολογικά δεδομένα από την αμερικανική βάση δεδομένων (USRDS 2017), εξακολουθεί όμως να είναι πολλαπλάσια αυτής του γενικού πληθυσμού(8) (Εικόνα 3).Στις κύριες αιτίες θνητότητας περιλαμβάνονται τα καρδιαγγειακά

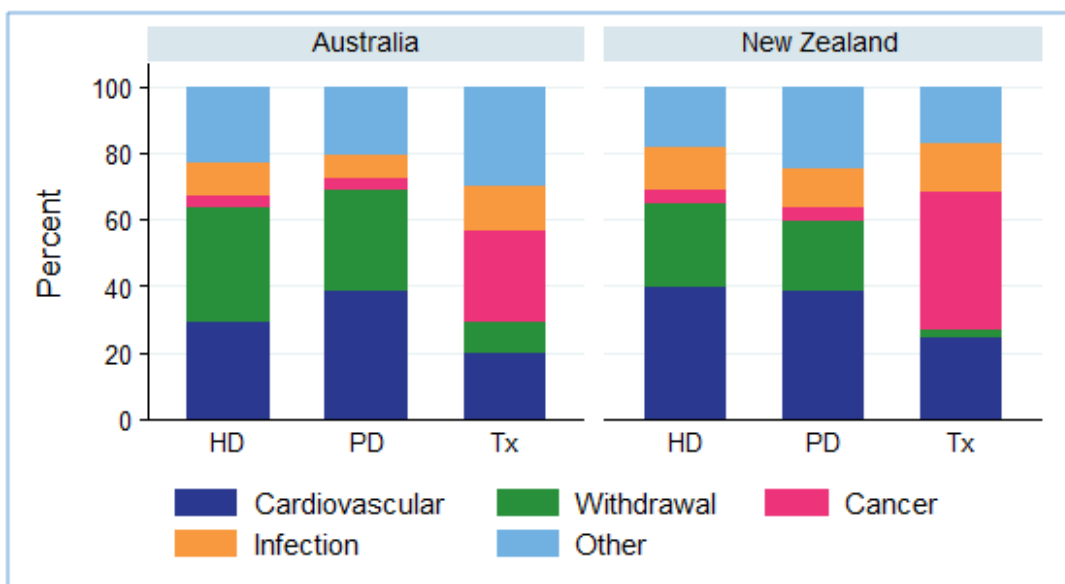
νοσήματα, οι λοιμώξεις και οι κακοήθειες. Στα καρδιαγγειακά νοσήματα σημαντικό ρόλο φαίνεται να έχουν οι αρρυθμίες, η καρδιακή ανακοπή, η συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, η στεφανιαία νόσος, τα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια και η περιφερική αποφρακτική αρτηριοπάθεια. Τα καρδιαγγειακά νοσήματα ενέχονται για το 48% των θανάτων μεταξύ των ασθενών σε κάθαρση και για το 28% των θανάτων μεταξύ των μεταμοσχευμένων ασθενών (1). Αν και τα ποσοστά αυτά διαφέρουν ανάλογα με την εκάστοτε χρησιμοποιούμενη επιδημιολογική βάση δεδομένων (Ευρωπαϊκή (2), ΗΠΑ (1), Αυστραλίας (9)), φαίνεται ότι τα καρδιαγγειακά νοσήματα αποτελούν την πρώτη αιτία θανάτου τόσο στους ασθενείς σε κάθαρση, όσο και μετά από μεταμόσχευση νεφρού (Εικόνα 4). Οι λοιμώξεις και οι κακοήθειες ακολουθούν με μικρότερα ποσοστά. Αξίζει να σημειωθεί ότι στους μεταμοσχευμένους ασθενείς λόγω της μακροχρόνιας χρήσης ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων παρατηρούνται διαφορές σε σχέση με τους ασθενείς σε κάθαρση. Για παράδειγμα τα ποσοστά των κακοηθειών είναι υψηλότερα σε μεταμοσχευμένους (9)(Εικόνα5).



Εικόνα 3: Προσαρμοσμένη ως προς το έτος, το είδος κάθαρσης και τις συνοσηρότητες θνητότητα (θάνατοι ανά 1000 ασθενείς-έτη) μεταξύ ασθενών με ΧΝΝΤΣ και ενός ειδικού πληθυσμού άνω των 65 ετών.USRDS 2017 Annual Report



Εικόνα 4: Αίτια θνητότητας σε ασθενείς υπό εξωνεφρική κάθαρση (A) και σε μεταμοσχευμένους (B). USRDS 2017 Annual Report

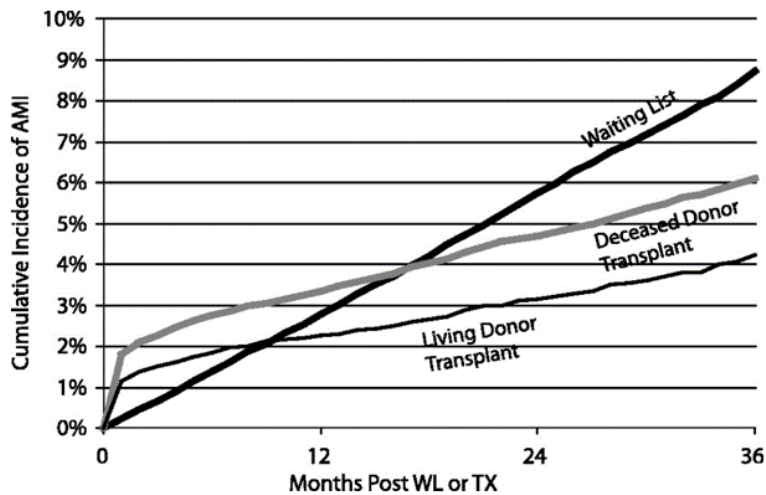


Εικόνα 5: Αίτια θνητότητας σε ασθενείς υπό αιμοκάθαρση, περιτοναϊκή κάθαρση και σε μεταμοσχευμένους. ANZDATA Annual Report 2016



### 2.3 Θνητότητα μετά τη μεταμόσχευση νεφρού

Αν και η επιβίωση των ασθενών με μεταμόσχευση νεφρού είναι καλύτερη συγκριτικά με αυτών που παραμένουν σε εξωνεφρική κάθαρση, εξακολουθεί να είναι χαμηλότερη σε σχέση με αυτή του γενικού πληθυσμού (3). Μάλιστα, έχει παρατηρηθεί ότι το πρώτο μετα-μεταμοσχευτικό χρονικό διάστημα ο κίνδυνος για καρδιαγγειακά συμβάματα είναι υψηλότερος. Ο Kasiske και οι συνεργάτες του(10) έδειξαν ότι ο κίνδυνος οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου στους μεταμοσχευμένους είναι πιο υψηλός τους πρώτους 6-12 μήνες μετά τη μεταμόσχευση νεφρού σε σχέση με τους ασθενείς σε κάθαρση που παραμένουν σε μητρώο αναμονής για μεταμόσχευση νεφρού (Εικόνα 6). Ειδικά σε κάποιες ομάδες ασθενών με ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου, σε διαβητικούς, σε παχύσαρκους, σε λήπτες «οριακών» μοσχευμάτων καθώς και σε επαναμεταμόσχευση υπάρχουν μελέτες που δείχνουν αύξηση της θνητότητας το πρώτο μετα-μεταμοσχευτικό χρονικό διάστημα (11-13). Παράλληλα φαίνεται να υπάρχει διαφορά στην επίπτωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων και μεταξύ των ασθενών που μεταμοσχεύονται από ζώντα ή αποβιώσαντα δότη. Οι λήπτες μοσχευμάτων από αποβιώσαντα δότη φαίνεται να διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο (10).

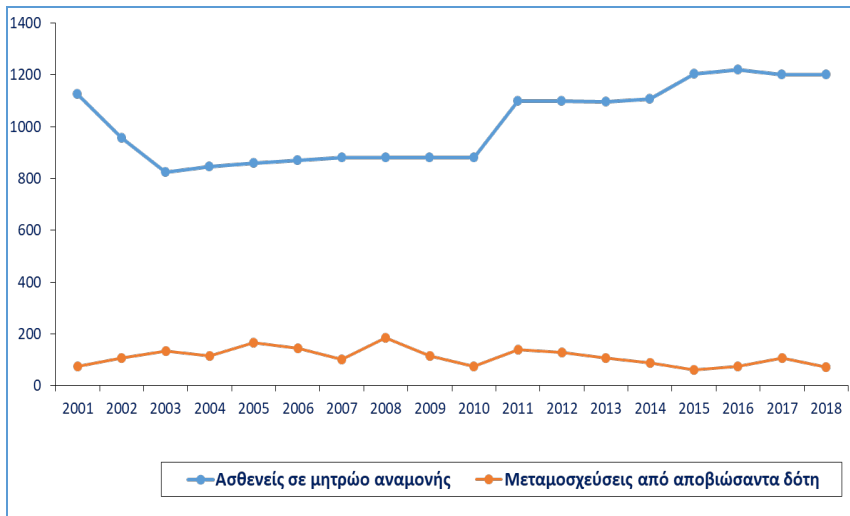


Εικόνα 6: Επίπτωση οξέος εμφράγματος μυοκαρδίου μετά από μεταμόσχευση νεφρού (χρήση κατόπιν άδειας από Journal of the American Society of Nephrology(10)

## 2.4 Μεταμόσχευση νεφρού από ζώντα και από αποβιώσαντα δότη

Η μεγάλη διαφορά μεταξύ των διαθέσιμων μοσχευμάτων και των ασθενών που είναι σε ένα μητρώο αναμονής για μεταμόσχευση νεφρού από αποβιώσαντα δότη (Εικόνα 7), οδήγησε τα τελευταία χρόνια στην αναζήτηση τρόπων για την αύξηση της δωρεάς μοσχευμάτων.

Το έτος 2018 στην Ελλάδα:

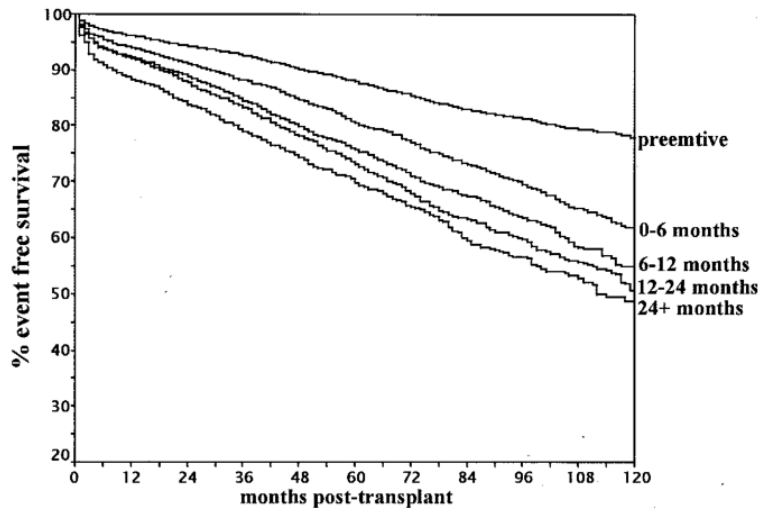


- 1226 ασθενείς στο μητρώο αναμονής ΕΟΜ
- 72 μεταμοσχεύσεις από αποβιώσαντα δότη
- 69 μεταμοσχεύσεις από ζώντα δότη
- 41 θάνατοι στο μητρώο αναμονής

Εικόνα 7: Διαφορά ασθενών σε μητρώο αναμονής για μεταμόσχευση νεφρού και μεταμοσχεύσεων από αποβιώσαντα δότη ανά χρονολογικό έτος (Στοιχεία από τη βάση δεδομένων του Εθνικού Οργανισμού Μεταμοσχεύσεων της Ελλάδας)

Μια άμεση πηγή διαθέσιμων μοσχευμάτων είναι οι ζώντες δότες(14). Η μεταμόσχευση νεφρού από ζώντα δότη υπερτερεί σε σχέση με τη μεταμόσχευση νεφρού από αποβιώσαντα δότη (15). Επιδημιολογικά δεδομένα δείχνουν ότι τόσο η επιβίωση των ασθενών, όσο και η επιβίωση των μοσχευμάτων είναι καλύτερη στις μεταμοσχεύσεις από ζώντα δότη (*2016 Annual Data Report, Vol 2, ESRD, Ch 7*). Ο μεταμοσχευμένος από ζώντα δότη έχει συνήθως μικρότερο χρόνο παραμονής σε κάθαρση, γεγονός που σχετίζεται με καλύτερη επιβίωση (Εικόνα 8)(16,17). Επίσης, η ελαχιστοποίηση της ψυχρής ισχαιμίας του μοσχεύματος σχετίζεται με μείωση της καθυστερημένης λειτουργίας του, καθώς και με μείωση της πιθανότητας εμφάνισης οξείας σωληναριακής βλάβης (18). Ακόμα, το γεγονός ότι η μεταμόσχευση από ζώντα δότη είναι προγραμματισμένη,

γίνεται μετά από πρόσφατο προμεταμοσχευτικό έλεγχο και υπό ιδανικές συνθήκες χειρουργείου, επηρεάζει το μετεγχειρητικό αποτέλεσμα.



Εικόνα 8: Επί τοις εκατό επιβίωση χωρίς-συμβάματα ασθενών μετά από μεταμόσχευση νεφρού σε σχέση με τους μήνες σε κάθαρση προ-μεταμοσχευτικά (χρήση κατόπιν άδειας από περιοδικό Transplantation (17).

### Κεφάλαιο 3: Καρδιαγγειακή νόσος και μεταμόσχευση νεφρού

#### 3.1 Επιδημιολογία παραγόντων κινδύνου εμφάνισης καρδιαγγειακών συμβαμάτων

Πάνω από 90% των καρδιαγγειακών συμβαμάτων λαμβάνουν χώρα σε ασθενείς με τουλάχιστον έναν παράγοντα κινδύνου. Το κάπνισμα, η υπερχοληστερολαιμία, ο διαβήτης, η παχυσαρκία και η αρτηριακή υπέρταση εκτιμάται ότι ευθύνονται για το 50% των θανάτων από καρδιαγγειακά νοσήματα (19). Στη μελέτη NHANES III το 60% των ανδρών και το 50% των γυναικών είχαν από 1 έως 2 παράγοντες κινδύνου. Επίσης, η ύπαρξη περισσότερων από ενός παραγόντων κινδύνου

αυξάνει περαιτέρω τον καρδιαγγειακό κίνδυνο. Οι ασθενείς με ΧΝΝΤΣ έχουν αυξημένο επιπολασμό παραγόντων κινδύνου. Έτσι, ακόμα και από τα αρχικά στάδια της νόσου εμφανίζουν μεγάλο αριθμό καρδιαγγειακών συμβαμάτων (20). Μελέτες δείχνουν ότι ο επιπολασμός της ισχαιμικής καρδιοπάθειας κατά την έναρξη εξωνεφρικής κάθαρσης φτάνει στο 41% (21). Αλλά και μετά τη μεταμόσχευση νεφρού η επίπτωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων είναι πενταπλάσια του γενικού πληθυσμού. Η επίπτωση εμφράγματος του μυοκαρδίου είναι επίσης υψηλή με ποσοστά 5,6% και 11,1% στα 1 και 3 έτη μετά τη μεταμόσχευση, αντίστοιχα (13). Αυτό είναι περίπου έξι φορές υψηλότερο από αυτό που παρατηρείται στο γενικό πληθυσμό. Η συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια είναι μια ακόμα σημαντική αιτία καρδιαγγειακής θνητότητας μετά τη μεταμόσχευση με συχνότητα τριπλάσια από αυτή του γενικού πληθυσμού (22).

### 3.2 Παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου και μεταμόσχευση νεφρού

Οι παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου στους μεταμοσχευμένους νεφρού διακρίνονται σε παραδοσιακούς και μη παραδοσιακούς (23). Οι παραδοσιακοί παράγοντες κινδύνου περιλαμβάνουν την υπέρταση, τη δυσλιπιδαιμία, τον διαβήτη, το κάπνισμα και την παχυσαρκία. Οι παράγοντες αυτοί έχουν συσχετιστεί και με την εξέλιξη της χρόνιας νεφρικής νόσου. Φαίνεται όμως ότι από μόνοι τους δεν επαρκούν για να εξηγήσουν το μέγεθος της καρδιαγγειακής θνησιμότητας στους μεταμοσχευμένους νεφρού (24). Έτσι, σημαντική είναι η επίδραση των μη-παραδοσιακών παραγόντων κινδύνου, που περιλαμβάνουν τα ανοσοκατασταλτικά φάρμακα, τη φλεγμονή, την αναιμία και την ομοκυστεΐναιμία.

### 3.2.1 Παραδοσιακοί παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου

#### 3.2.1.1 Υπέρταση

Υπέρταση υπάρχει σε πάνω από 60% των ασθενών πριν τη μεταμόσχευση νεφρού. Εκτός όμως από την προϋπάρχουσα υπέρταση, παράγοντες σχετιζόμενοι με τη μεταμόσχευση, όπως η λήψη αναστολέων καλσινευρίνης και κορτικοειδών, φαίνεται να εμπλέκονται στην παθογένεια και εμφάνιση de novo υπέρτασης μετά τη μεταμόσχευση νεφρού. Ανεξάρτητα από την αιτία της υπέρτασης, μελέτες δείχνουν ότι αυτή σχετίζεται με καρδιαγγειακά συμβάματα, καθώς και με αυξημένο κίνδυνο δυσλειτουργίας του μοσχεύματος και αυξημένη θνητότητα (25). Ο Kasiske και οι συν. βρήκαν ότι σε μεταμοσχευμένους νεφρού για κάθε 10mmHg αύξηση της συστολικής αρτηριακής πίεσης, ο κίνδυνος θανάτου αυξάνεται κατά 18% (26). Σε μια πρόσφατη post-hoc ανάλυση τυχαιοποιημένης μελέτης η αύξηση της αρτηριακής πίεσης κατά 20mmHg σχετιζόταν επίσης με αύξηση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων (hazard ratio [HR] 1.32, 95% CI 1.19-1.46) και της θνητότητας (HR 1.13, 95% CI 1.01-1.27)(27).

#### 3.2.1.2 Σακχαρώδης διαβήτης

Η αντίσταση στην ινσουλίνη, η υπερινσουλιναίμια και τα αυξημένα επίπεδα σακχάρου αίματος συνδέονται με την εμφάνιση αθηροσκληρυντικής καρδιαγγειακής νόσου. Στην Ευρώπη, το 26% των ασθενών με ΧΝΝΤΣ έχουν διαβητική νεφροπάθεια σαν πρωτοπαθή αιτία της χρόνιας νεφρικής νόσου(2). Ένα ποσοστό αυτών των ασθενών θα μεταμοσχευθεί, ενώ σημαντικό φαίνεται να είναι και το ποσοστό των ασθενών που θα εμφανίσει σακχαρώδη διαβήτη μετά τη μεταμόσχευση νεφρού. Ο νεοεμφανιζόμενος σακχαρώδης διαβήτης μετά τη μεταμόσχευση νεφρού κυμαίνεται από 4%-25% (28). Οι Kasiske και συν. έδειξαν ότι οι διαβητικοί ασθενείς που μεταμοσχεύονται έχουν τριπλάσιο καρδιαγγειακό κίνδυνο σε σχέση με τους μη διαβητικούς, ενώ ο προσαρμοσμένος κίνδυνος για περιφερική αγγειακή νόσο είναι 28 φορές υψηλότερος (29). Η χρήση των

αναστολέων καλσινευρίνης και των κορτικοειδών συμβάλλει στη δημιουργία νεοεμφανιζόμενου διαβήτη. Στη μελέτη ALERT τόσο ο νεοεμφανιζόμενος όσο και ο προϋπάρχων σακχαρώδης διαβήτης ήταν ανεξάρτητοι παράγοντες κινδύνου τόσο για μη θανατηφόρο έμφραγμα μυοκαρδίου όσο και για καρδιακό θάνατο (HR:2.41 και 2.82 αντίστοιχα)(12).

### 3.2.1.3 Δυσλιπιδαιμία

Περισσότεροι από το 60% των μεταμοσχευμένων νεφρού έχει δυσλιπιδαιμία. Η μεταμόσχευση σχετίζεται με αύξηση της ολικής χοληστερόλης, της LDL-χοληστερόλης και των τριγλυκεριδίων, κυρίως λόγω της χρήσης ανοσοκατασταλτικών. Τα κορτικοειδή, οι αναστολείς mTOR και οι αναστολείς καλσινευρίνης έχουν επιβαρυντική επίδραση στο λιπιδαιμικό προφίλ των ασθενών (30). Μεταξύ των αναστολέων καλσινευρίνης η κυκλοσπορίνη σχετίζεται με χειρότερο λιπιδαιμικό προφίλ και συστήνεται η μετατροπή της σε τακρόλιμους επί ενδείξεων (31). Επίσης, στους ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού, υπάρχει ισχυρή συσχέτιση μεταξύ δυσλιπιδαιμίας και καρδιαγγειακού κινδύνου. Ο κίνδυνος ισχαιμικής καρδιοπάθειας είναι διπλάσιος σε τιμές χοληστερόλης ορού >200mg/dl ή σε τιμές τριγλυκεριδίων ορού >350mg/dl (10). Ακόμα, η συγκέντρωση της ολικής χοληστερόλης 1 έτος μετά τη μεταμόσχευση έχει σχετιστεί με θνητότητα από όλα τα αίτια (29). Οι Soveri και συν. έδειξαν ότι για κάθε 77mg/dl αύξηση της LDL χοληστερόλης ο κίνδυνος για μείζονα καρδιαγγειακά συμβάματα διπλασιάζεται και είναι αντίστοιχος με αυτόν της αύξησης της ηλικίας κατά 23έτη (32). Αλλά και τα χαμηλά επίπεδα HDL χοληστερόλης φαίνεται να σχετίζονται με τριπλάσιο κίνδυνο μείζονων καρδιακών επεισοδίων μετά τη μεταμόσχευση νεφρού (33).

#### 3.2.1.4 Κάπνισμα

Το κάπνισμα στους ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού έχει σχετιστεί με αύξηση του κινδύνου για καρδιαγγειακά, κακοήθειες καθώς και με αυξημένη θνητότητα σε μεταμοσχευμένους νεφρού. Μάλιστα, η αρνητική επίδρασή του στην επιβίωση των μεταμοσχευμένων ασθενών είναι παρόμοια με αυτή του σακχαρώδη διαβήτη (34). Σε μια μελέτη σε περισσότερους από 1300 λήπτες νεφρικού μοσχεύματος το ιστορικό καπνίσματος με 11-25 πακέτα-έτη σχετίστηκε με 1.56 αύξηση του σχετικού καρδιαγγειακού κινδύνου(35). Σε μια πρόσφατη post hoc ανάλυση της μελέτης FAVORIT φάνηκε ότι η συνέχιση του καπνίσματος μετά τη μεταμόσχευση αυξάνει τον κίνδυνο θνητότητας από όλα τα αίτια κατά 70% (36).

#### 3.2.1.5 Παχυσαρκία

Το 35% των μεταμοσχευμένων στις ΗΠΑ είναι παχύσαρκοι τη στιγμή της μεταμόσχευσης ( $BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$ .) Ακόμα, πρέπει να επισημανθεί ότι η αύξηση του σωματικού βάρους μετά τη μεταμόσχευση νεφρού είναι ένα συνηθισμένο φαινόμενο, με πάνω από τους μισούς ασθενείς να αυξάνουν >10% το σωματικό τους βάρος (39). Η μελέτη των Lentine και συν. έδειξε ότι ο κίνδυνος καρδιαγγειακής νόσου, και ειδικά καρδιακής ανεπάρκειας και κολπικής μαρμαρυγής αυξάνεται κατά 25% για κάθε αύξηση του BMI των ληπτών κατά 5 μονάδες (37). Επίσης, η παχυσαρκία σχετίζεται με υπέρταση, δυσλιπιδαιμία διαταραγμένη ανοχή στη γλυκόζη και πρωτεϊνουρία στους μεταμοσχευμένους νεφρού, στοιχεία που σχετίζονται με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο (38).

### 3.2.2 Μη παραδοσιακοί παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου

#### 3.2.2.1 Ανοσοκατασταλτικά

Τα ανοσοκατασταλτικά φάρμακα αποτελούν ακρογωνιαίο λίθο στη μεταμόσχευση νεφρού και είναι καθοριστικός παράγοντας τόσο για τη βραχυχρόνια όσο και για



τη μακροχρόνια επιβίωση του μοσχεύματος. Εκτός από τη μεγάλη σημασία τους στην αποφυγή της οξείας απόρριψης και της χρόνιας ανοσολογικής βλάβης, έχουν και αρκετές ανεπιθύμητες ενέργειες. Αυτές σχετίζονται σε μεγάλο βαθμό με όλους τους παραδοσιακούς παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου, όπως υπέρταση, υπερλιπιδαιμία, υπεργλυκαιμία και διαταραγμένη ανοχή στη γλυκόζη ενώ παράλληλα, λόγω νεφροτοξικότητας προκαλούν και χρόνια έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας (40,41). Είναι αποδεδειγμένο ότι οι αναστολείς καλσινευρίνης (κυκλοσπορίνη και τακρόλιμους) παρεμβαίνουν στο μεταβολισμό των λιπιδίων, στη δημιουργία ανθεκτικής υπέρτασης και στην εμφάνιση σακχαρώδη διαβήτη μετά τη μεταμόσχευση. Αντίστοιχα τα κορτικοειδή προκαλούν αντίσταση στην ινσουλίνη, νεοεμφανιζόμενο σακχαρώδη διαβήτη, δυσλιπιδαιμία αλλά και υπέρταση μέσω κατακράτησης νατρίου και νερού. Οι αναστολείς του mTOR υποδοχέα (σιρόλιμους και εβερόλιμους) προκαλούν κυρίως δυσλιπιδαιμία και συγκεκριμένα υπερχοληστερολαιμία και υπερτριγλυκεριδαιμία.

#### 3.2.2.2 Πρωτεϊνουρία

Πρωτεϊνουρία παρατηρείται σε 20-40% των μεταμοσχευμένων ασθενών. Η πρωτεϊνουρία αποτελεί δείκτη ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας, ενώ υπάρχουν μελέτες που τη συσχετίζουν με αύξηση του καρδιαγγειακού κινδύνου (42).

#### 3.2.2.3 Δυσλειτουργία νεφρικού μοσχεύματος

Είναι γνωστό ότι η χρόνια νεφρική νόσος από άποψη καρδιαγγειακού κινδύνου θεωρείται ισοδύναμη με τη στεφανιαία νόσο (43). Ακόμα και η ήπια νεφρική βλάβη επηρεάζει τη συχνότητα των καρδιαγγειακών νοσημάτων. Μια επιτυχημένη μεταμόσχευση νεφρού, δυστυχώς, δεν εξασφαλίζει στο λήπτη απόλυτα φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Το υψηλότερο ποσοστό καρδιαγγειακών συμβαμάτων παρατηρείται στους ασθενείς με επηρεασμένη νεφρική λειτουργία (44). Η διατήρηση της καλύτερης δυνατής νεφρικής

λειτουργίας στο νεφρικό μόσχευμα είναι σημαντική για την τροποποίηση του καρδιαγγειακού κινδύνου στους μεταμοσχευμένους ασθενείς (45).

#### 3.2.2.4 Υπερομοκουστεΐναιμία

Πολλές μελέτες έχουν δείξει ότι η υπερομοκουστεΐναιμία αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα καρδιαγγειακού κινδύνου στους μεταμοσχευμένους νεφρού. Τα αποτελέσματα όμως από τη χορήγηση φυλλικού οξέος και βιταμινών Β6 και Β12 σε μεταμοσχευμένους ασθενείς με υπερομοκουστεΐναιμία δεν βελτίωσαν τα αποτελέσματα ως προς τα καρδιαγγειακά νοσήματα (46).

#### 3.2.2.5 Φλεγμονή

Η αυξημένη συγκέντρωση C-reactive protein (CRP) σχετίζεται με αύξηση του καρδιαγγειακού κινδύνου σε μεταμοσχευμένους νεφρού(47). Ο ρόλος της χρόνιας φλεγμονής στην εγκατάσταση και την εξέλιξη της αθηρωματικής νόσου και στην εμφάνιση οξέων στεφανιαίων συμβαμάτων έχει μελετηθεί διεξοδικά στο γενικό πληθυσμό, ενώ σε ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού δεν υπάρχουν ιδιαίτερες βιβλιογραφικές αναφορές.

#### 3.2.2.6 Αναιμία

Αναιμία παρατηρείται σε 20-45% των μεταμοσχευμένων νεφρού. Η αιτιολογία της είναι πολυπαραγοντική και οφείλεται, μεταξύ άλλων, στη λήψη αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης, στη χρήση μυκοφενολικού οξέος και αναστολέων του mTOR υποδοχέα καθώς και στη χρόνια δυσλειτουργία και την προοδευτική έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας του μοσχεύματος. Η αναιμία στους ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού έχει συσχετισθεί με ανάπτυξη υπερτροφίας της αριστερής κοιλίας και συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια (48).

### 3.2.2.7 Επεισόδια οξείας απόρριψης

Η παρουσία 2 ή περισσότερων επεισοδίων οξείας απόρριψης το πρώτο έτος μετά τη μεταμόσχευση νεφρού αυξάνει τον κίνδυνο ισχαιμικής καρδιοπάθειας κατά 62% (10). Στη μελέτη PORT επίσης φάνηκε ότι η οξεία απόρριψη συσχετίζεται με αύξηση του καρδιαγγειακού κινδύνου (49). Ο παθοφυσιολογικός μηχανισμός είναι άγνωστος. Πιθανόν η ενεργοποίηση του ανοσολογικού μηχανισμού κατά τη διάρκεια της απόρριψης να ενέχεται στην παθογένεια της καρδιακής νόσου. Η λήψη της αντιαπορριπτικής αγωγής μπορεί επιπρόσθετα να συνεισφέρει στην αύξηση του καρδιαγγειακού κινδύνου.

### 3.3 Πρόγνωση καρδιαγγειακού κινδύνου και μεταμόσχευση νεφρού

Στο γενικό πληθυσμό έχουν αναπτυχθεί πολλά υπολογιστικά μοντέλα για την πρόγνωση του καρδιαγγειακού κινδύνου. Ένα τέτοιο παράδειγμα αποτελεί το Framingham risk score. Τα μοντέλα αυτά έχουν δημιουργηθεί βάσει ενός συγκεκριμένου δείγματος ατόμων και δεν είναι αξιόπιστα σε ειδικούς πληθυσμούς. Στους ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού ο καρδιαγγειακός κίνδυνος με τα μοντέλα αυτά υποεκτιμάται, αφού μη-παραδοσιακοί παράγοντες κινδύνου, ειδικοί για το συγκεκριμένο πληθυσμό παίζουν σημαντικό ρόλο (50,51). Διάφορες μελέτες προσπάθησαν να αναπτύξουν προγνωστικά μοντέλα εξειδικευμένα σε μεταμοσχευμένους νεφρού. Το 2012 οι Soveri και οι συν ανέπτυξαν ένα προγνωστικό μοντέλο καρδιαγγειακού κινδύνου για ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού (CRCRTR-MACE)(52). Η βελτίωση στο μοντέλο αυτό σχετιζόταν κατά κύριο λόγο με την προσθήκη του GFR στους ήδη υπάρχοντες παράγοντες κινδύνου. Οι προσπάθειες πλέον έχουν επικεντρωθεί στην ανεύρεση βιοδεικτών καρδιαγγειακού κινδύνου που θα μπορούσαν να προστεθούν σε ήδη υπάρχοντα προγνωστικά μοντέλα με σκοπό την ενίσχυση της αξιοπιστίας τους σε ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού.

## Κεφάλαιο 4: Βιοδείκτες καρδιαγγειακού κινδύνου

Το 1998 ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας όρισε την έννοια του βιοδείκτη ως «κάθε ουσία, που μπορεί αντικειμενικά να μετρηθεί και να εκτιμηθεί η επιρροή της σε φυσιολογικές ή παθολογικές διαδικασίες και να προβλέψει την εμφάνιση ή τα αποτελέσματα μιας ασθένειας. Ο ιδανικός βιοδείκτης πρέπει να έχει τα εξής χαρακτηριστικά: (α) διαγνωστική αποτελεσματικότητα, (β) υψηλή ευαισθησία και ειδικότητα, (γ) να βασίζεται σε μετρήσεις που γίνονται από δείγματα, η συλλογή των οποίων γίνεται με μη επεμβατικές μεθόδους, (δ) το κόστος αλλά και η ευκολία χρήσης του να είναι τέτοια, ώστε να μπορεί εύκολα να ενσωματωθεί στην καθημερινή κλινική πρακτική. Οι βιοδείκτες, σε αντίθεση με τους παράγοντες κινδύνου, μπορεί να εμπλέκονται στη διαδικασία ανάπτυξης μιας νόσου χωρίς να αποτελούν αίτιο της. Οι βιοδείκτες έχουν ποικιλία πιθανών κλινικών εφαρμογών μέσω των οποίων θα μπορούσε να βελτιωθεί η συνολική αντιμετώπιση ασθενών με καρδιαγγειακά νοσήματα. Αδρά μπορεί να χρησιμοποιηθούν για α) την πρώιμη ανίχνευση υποκλινικής νόσου, β) την διαγνωστική αξιολόγηση οξέος ή χρόνιου κλινικού συνδρόμου, γ) τη διαστρωμάτωση κινδύνου ασθενών με πιθανή ή επιβεβαιωμένη διάγνωση, δ) την επιλογή της κατάλληλης θεραπευτικής παρέμβασης και ε) την παρακολούθηση της απάντησης στη θεραπεία στα διάφορα καρδιακά νοσήματα (53).

Πολλοί καρδιαγγειακοί βιοδείκτες έχουν μελετηθεί ενδελεχώς. Οι βιοδείκτες αυτοί πολλές φορές σχετίζονται με διαφορετικά σημεία του παθογενετικού μηχανισμού π.χ. της στεφανιαίου νόσου. Έτσι, οι βιοδείκτες μπορεί να αντανακλούν διαταραχές στο μηχανισμό πήξης-ινωδόλυσης, ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, φλεγμονώδη ενεργοποίηση, αποσταθεροποίηση της αθηρωματικής βλάβης και ισχαιμία, ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων, νέκρωση και μυοκαρδιακό στρες. Τα τελευταία έτη έχει αναγνωρισθεί ο κεντρικός ρόλος της φλεγμονής στην παθοφυσιολογία της αθηρωματικής νόσου και στην εμφάνιση των οξέων στεφανιαίων συνδρόμων.

## 4.1 Καθιερωμένοι βιοδείκτες καρδιαγγειακού κινδύνου

Από τους καθιερωμένους βιοδείκτες καρδιαγγειακού κινδύνου, ιδιαίτερα μελετημένοι σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο είναι η τροπονίνη T και η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη.

### 4.1.1 Τροπονίνη (Tn)

Η τροπονίνη (Tn) είναι ένα σύμπλοκο τριών δομικών πρωτεϊνών (ισομερή TnC: MB.18 kDa, TnI: MB.26 kDa και TnT: MB. 39 kDa) που ελέγχονται από τρία διαφορετικά γονίδια(54). Η καρδιακή τροπονίνη I (TnI) είναι μία υπομονάδα του συμπλόκου ακτίνης-μυοσίνης, της συσταλής πρωτεΐνης του μυϊκού ινιδίου που υπάρχει μόνο στο μυοκάρδιο. Μαζί με την τροπονίνη T (TnT), είναι οι δύο ισομορφές που απελευθερώνονται στην κυκλοφορία του αίματος κατά τη διάρκεια της μυοκαρδιακής νέκρωσης. Έτσι, η αύξησή τους σε ασθενείς με προκάρδιο άλγος βοηθά στην αναγνώριση της οξείας μυοκαρδιακής βλάβης. Τα αποτελέσματά τους έχουν παρόμοια ακρίβεια. Αν και η αύξηση της συγκέντρωσης της καρδιακής τροπονίνης δείχνει μυοκαρδιακή βλάβη, αυτή δεν είναι ενδεικτική του μηχανισμού της βλάβης. Έτσι, αυξημένη τροπονίνη στον ορό μπορεί να ανιχνευθεί και σε άλλες περιπτώσεις εκτός από το οξύ στεφανιαίο επεισόδιο, όπως για παράδειγμα σε ασθενείς με μυοκαρδίτιδα ή καρδιακή ανεπάρκεια. Παθολογικές τιμές τροπονίνης έχουν περιγραφεί επίσης σε ποικίλες καταστάσεις όπως το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, η πνευμονική εμβολή, το σηπτικό σοκ και η σοβαρή νεφρική νόσος (55). Σύμφωνα με πρόσφατη μελέτη σε ασθενείς με προκάρδιο άλγος χωρίς έμφραγμα του μυοκαρδίου, ακόμη και τα ελαφρώς αυξημένα επίπεδα της καρδιακής τροπονίνης T σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο μακροχρόνιας θνησιμότητας (56). Έτσι, οι πληροφορίες που λαμβάνονται με την τροπονίνη μπορούν να μην είναι πάντα διαγνωστικές, αλλά να έχουν προγνωστική αξία (57).

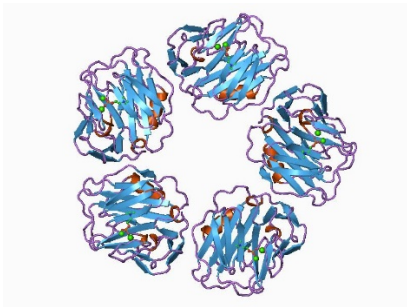
#### 4.1.1.1 Τροπονίνη και νεφρική δυσλειτουργία

Ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο έχουν συχνά υψηλά επίπεδα τροπονίνης χωρίς να έχουν οξύ στεφανιαίο σύνδρομο. Η αιτιολογία αυτού του φαινομένου δεν είναι πλήρως κατανοητή. Κάποιοι, θεωρούν ότι είναι αποτέλεσμα της μειωμένης νεφρικής κάθαρσης της τροπονίνης (56), σε αυτό όμως δεν συμφωνούν όλοι. Πιθανότερα, πιστεύεται ότι εμπλέκονται διάφοροι μηχανισμοί, όπως η ουραιμική τοξικότητα και η βλάβη που αυτή διαρκώς προκαλεί στα μυοκαρδιακά κύτταρα, καθώς και η μακροαγγειακή και μακροαγγειακή ισχαιμία που υπάρχει σε αυτούς τους ασθενείς. Επίσης, τα αυξημένα επίπεδα τροπονίνης σε ασυμπτωματικούς ασθενείς με ΧΝΝ ή και σε ασθενείς με ΧΝΝΤΣ που βρίσκονται σε κάθαρση φαίνεται να σχετίζονται με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο και θνητότητα από όλες τις αιτίες (58,59). Μάλιστα, φαίνεται ότι οι ασθενείς με αυξημένες τιμές τροπονίνης έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα να εμφανίσουν συμπτωματική καρδιακή νόσο και ιδιαίτερα καρδιακή ανεπάρκεια. Μελέτες δείχνουν ότι η αιμοκάθαρση μπορεί να επηρεάσει τα επίπεδα της τροπονίνης (60). Ακόμα, στους αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς τα επίπεδα της τροπονίνης σχετίζονται με υπερτροφία της αριστερής κοιλίας και χειρότερη πρόγνωση. Επομένως, η μέτρηση της τροπονίνης μπορεί να χρησιμοποιηθεί σαν δείκτης καρδιαγγειακού κινδύνου για τη διαστρωμάτωση του καρδιαγγειακού κινδύνου των νεφροπαθών (61). Τα επίπεδα της τροπονίνης προ-μεταμοσχευτικά είναι εξίσου σημαντικά, γιατί αν δεν μειωθούν μετά τη μεταμόσχευση νεφρού δείχνουν επίσης χειρότερη πρόγνωση των ασθενών (62).

#### 4.1.2 C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP)

Η CRP είναι μια γλυκοζυλιωμένη πρωτεΐνη με μοριακό βάρος 25.106 Da (Εικόνα 9). Αποτελεί μέλος της οικογένειας των πεντραξινών που θεωρούνται πρωτεΐνες με μακρά παρουσία στην εξελικτική πορεία του ανοσολογικού μηχανισμού. Παράγεται κατά κύριο λόγο στο ήπαρ, όπου συντίθεται στα ηπατοκύτταρα ως απάντηση στην έκλυση φλεγμονωδών κυτοκινών. Έχει υποστηριχθεί ότι

υπάρχουν και άλλες πιθανές θέσεις έκφρασης της CRP όπως η αθηροσκληρυντική πλάκα, η καρδιά, οι νεφροί και τα λιποκύτταρα. Πρόκειται για πρωτεΐνη οξείας φάσης η οποία εκλύεται ως απάντηση στην οξεία βλάβη, ή φλεγμονώδη ερεθίσματα, όπως οι αντιδράσεις υπερευαισθησίας, οι φλεγμονώδεις νόσοι, η απόρριψη του αλλομοσχεύματος και η κακοήθεια. Είναι ένας ευαίσθητος, αλλά μη ειδικός δείκτης της φλεγμονώδους απάντησης. Έχει προγνωστική αξία και χρησιμοποιείται για τη διαστρωμάτωση κινδύνου ασθενών με - οξύ στεφανιαίο σύνδρομο. Ο χρόνος ημιζωής της στο πλάσμα είναι περίπου 19 ώρες και είναι σταθερός σε διάφορες καταστάσεις. Τεχνικές μέτρησης της CRP με τη χρήση ενός πολυκλωνικού αντισώματος έχουν ευαισθησία περίπου 5mg/l, ενώ αν χρησιμοποιηθεί ELISA υπάρχει μεγαλύτερη ευαισθησία και μπορεί να γίνει ποσοτικοποίηση της CRP στα «φυσιολογικά» της όρια (high-sensitivity CRP).



*Εικόνα 9: Μοντέλο της πρωτεΐνης CRP*

#### 4.1.2.1 CRP και καρδιαγγειακός κίνδυνος

Οι προ-αθηρογενετικές δράσεις της CRP περιγράφηκαν πρώτη φορά το 1982 με την ανακάλυψη της ειδικής σύνδεσής της με την LDL και VLDL, ενώ στη συνέχεια μελέτες σε πειραματόζωα αλλά και σε ανθρώπους έδειξαν ότι ηCRP εντοπίζεται σε αθηροσκληρυντικές βλάβες των στεφανιαίων αρτηριών (63). Η Αμερικανική Ένωση Καρδιολογίας χαρακτήρισε τη CRP σαν ανεξάρτητο δείκτη καρδιαγγειακού κινδύνου και εξέδωσε οδηγίες σύμφωνα με τις οποίες άτομα με επίπεδα hs-CRP<1mg/l θεωρούνται χαμηλού καρδιαγγειακού κινδύνου, μεταξύ

1-3mg/l ενδιάμεσου κινδύνου και >3 mg/l υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου (64). HCRP σε συγκεντρώσεις ανάλογες με αυτές που σχετίζονται με αύξηση του καρδιαγγειακού κινδύνου ασκεί πολλαπλές δράσεις που προάγουν τη φλεγμονώδη διαδικασία και την εξέλιξη της αθηρωμάτωσης.

Στους ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο τελικού σταδίου έχει αποδειχτεί σχέση μεταξύ φλεγμονής, κακής θρέψης και αθηροσκλήρωσης (65). Σε μεταμοσχευμένους νεφρού υπάρχουν λίγες μελέτες που εξετάζουν τη σχέση μεταξύ φλεγμονωδών δεικτών και θνητότητας από όλα τα αίτια, καρδιακών συμβαμάτων ή εγκεφαλικών. Μία μελέτη έδειξε ότι οι ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού και καρδιαγγειακή νόσο είχαν υψηλότερη CRP από τους ασθενείς χωρίς καρδιακή νόσο (66). Μια άλλη αναδρομική μελέτη έδειξε ότι η αυξημένη CRP προ-μεταμόσχευσης συσχετίστηκε με αυξημένη καρδιαγγειακή θνησιμότητα από όλες τις αιτίες (67). Στη post-hoc ανάλυση της μελέτης ALERT (68), μιας από τις μεγαλύτερες μελέτες σε μεταμοσχευμένους ασθενείς, εξετάστηκε η προγνωστική αξία των δεικτών φλεγμονής hsCRP και IL-6 για καρδιαγγειακά συμβάματα και θνητότητα από όλα τα αίτια. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι οι φλεγμονώδεις δείκτες έχουν προγνωστική αξία για μελλοντικά καρδιαγγειακά συμβάματα.

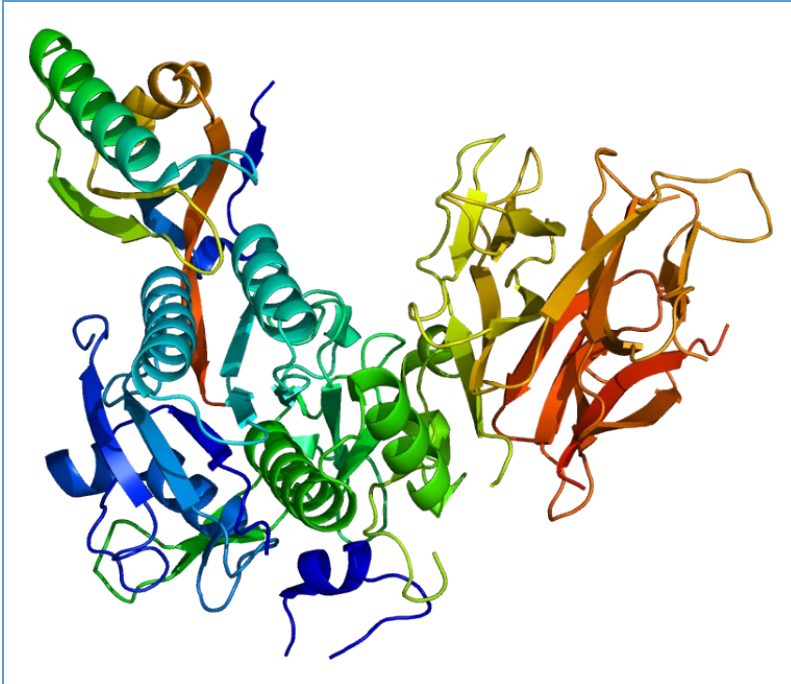
## **4.2 Νεότεροι βιοδείκτες καρδιαγγειακού κινδύνου**

### **4.2.1 Proprotein Convertase Subtilisin/Kexintype 9 (PCSK9)**

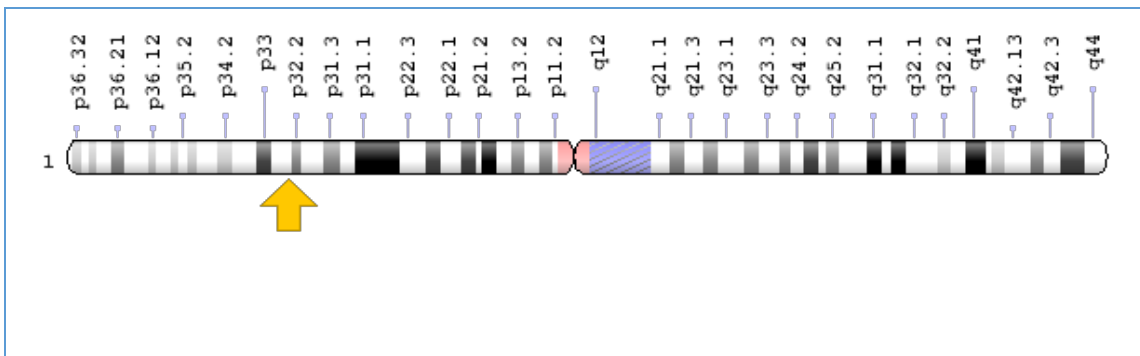
#### **4.2.1.1 PCSK9 δομή και λειτουργία**

Η Proprotein convertase subtilisin/kexintype 9 είναι ένα ένζυμο (πρωτεάση σερίνης) που κωδικοποιείται από το PCSK9 γονίδιο που βρίσκεται στο χρωμόσωμα 1, στη θέση 1p32.3 (69)(εικόνα 10) (εικόνα 11).



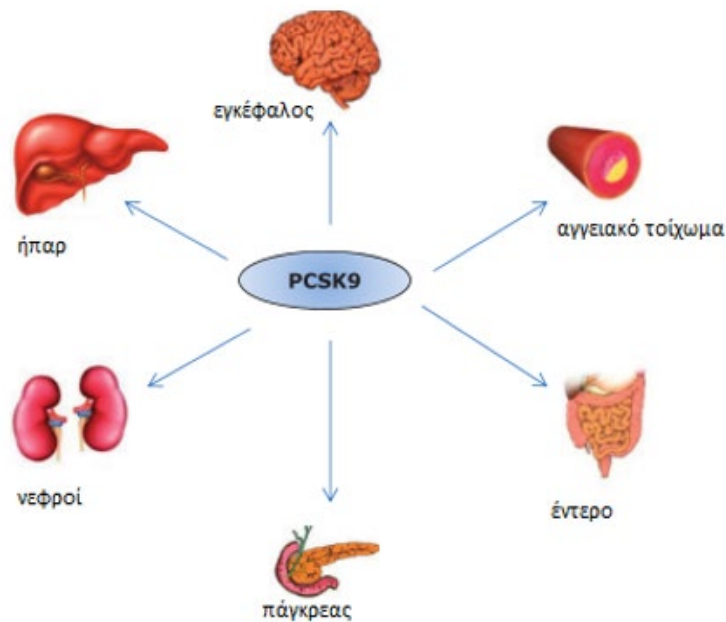


Εικόνα 10: Δομή της PCSK9. (By Emw - Own work, CC BY-SA 3.0, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=8820788>)



Εικόνα 11: Γονιδιακή θέση PCSK9

Περιγράφηκε για πρώτη φορά το 2003 από τον Seidah και τους συνεργάτες του (69) σαν μια σημαντική πρωτεΐνη για την αναγέννηση του ήπατος και τη διαφοροποίηση των νευρώνων, ενώ η αρχική της ονομασία ήταν neuronal apoptosis regulated convertase-1 (NARC-1). Αργότερα βρέθηκε ότι αποτελεί το 9ο μέλος της οικογένειας των πρωτεασών σερίνης (70). Αν και συντίθεται κυρίως στο ήπαρ, εκφράζεται σε πολλούς ιστούς και τύπους κυττάρων (εικόνα 12)(71).



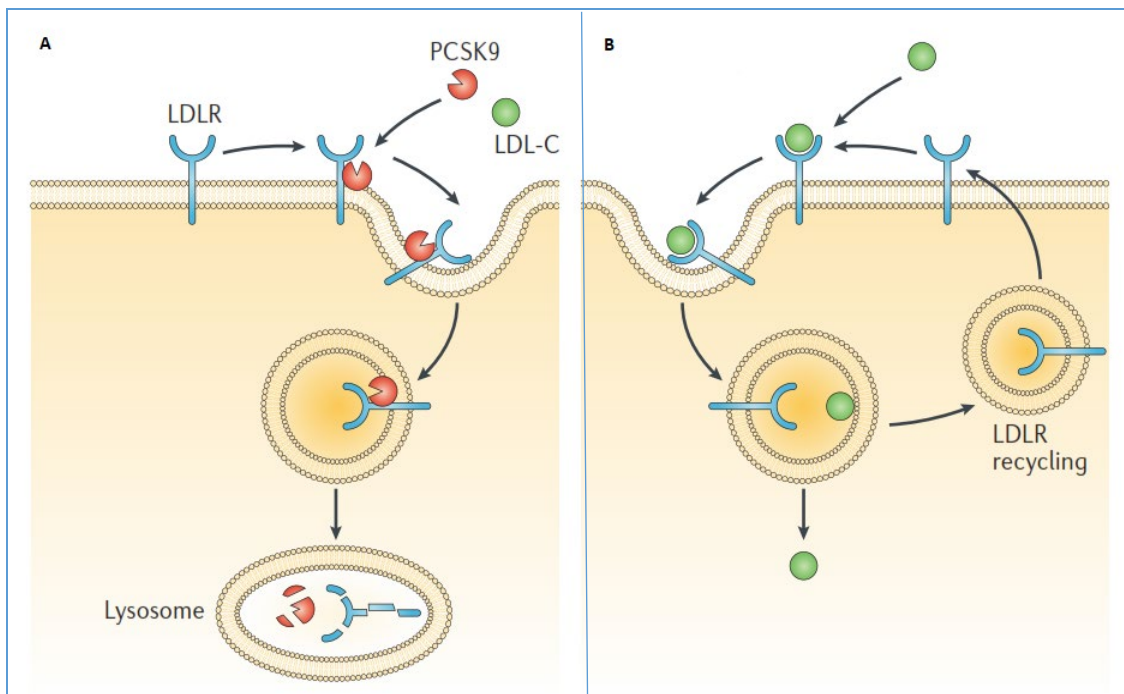
Εικόνα 12: Όργανα έκφρασης της PCSK9

Η PCSK9 είναι ευρέως γνωστή γιατί δεσμεύει και αποδομεί τους υποδοχείς της χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης (LDL) από την επιφάνεια των ηπατοκυττάρων. Έτσι οδηγεί σε μείωση της ηπατικής πρόσληψης της LDL, προκαλώντας τελικά αύξηση των επιπέδων της LDL στο πλάσμα. Δηλαδή η αύξηση της PCSK9 συνδέεται με αύξηση της LDL χοληστερόλης.

Πιο συγκεκριμένα, μετά την έκκρισή της η PCSK9 κυκλοφορεί στο πλάσμα και συνδέεται με τους LDL-υποδοχείς (LDLR) που βρίσκονται κυρίως στα ηπατοκύτταρα. Στη συνέχεια το σύμπλεγμα (LDL-υποδοχέα & μορίου LDL & PCSK9) που σχηματίζεται, μεταφέρεται εντός του κυττάρου, μέσα σε κυστίδια επικαλυμμένα με κλαθρίνη. Μέσα στο κύτταρο τα κυστίδια αυτά ενώνονται με ενδοσωμάτια. Μέσα στο όξινο περιβάλλον των ενδοσωμάτων η συγγένεια της πρωτεΐνης PCSK9 και του LDL-υποδοχέα αυξάνεται σημαντικά, - δημιουργώντας μια πολλή ισχυρή σύνδεση μεταξύ τους (κατά 150–170 φορές). Έτσι όταν το σύμπλεγμα μεταφέρεται στο λυσόσωμα αποσυντίθεται, αποτρέποντας την

επιστροφή του υποδοχέα στην επιφάνεια του ηπατοκυττάρου (Εικόνα 13)(Ευθυμιάδης Ιωάννης, ΑΘΗΠΟλογία Ιανουάριος 2016).

Αντίθετα, όταν δεν υπάρχει η PCSK9, στο όξινο περιβάλλον των ενδοσωματίων προωθείται ο διαχωρισμός του LDL-υποδοχέα από το μόριο της LDL. Έτσι, ο υποδοχέας επιστρέφει ακέραιος στην επιφάνεια του κυττάρου, με αποτέλεσμα να μπορεί να χρησιμοποιηθεί ξανά συνδεδεμένος με ένα επόμενο μόριο LDL. Ένας υποδοχέας-LDL μπορεί να χρησιμοποιηθεί φυσιολογικά περίπου 150 φορές.



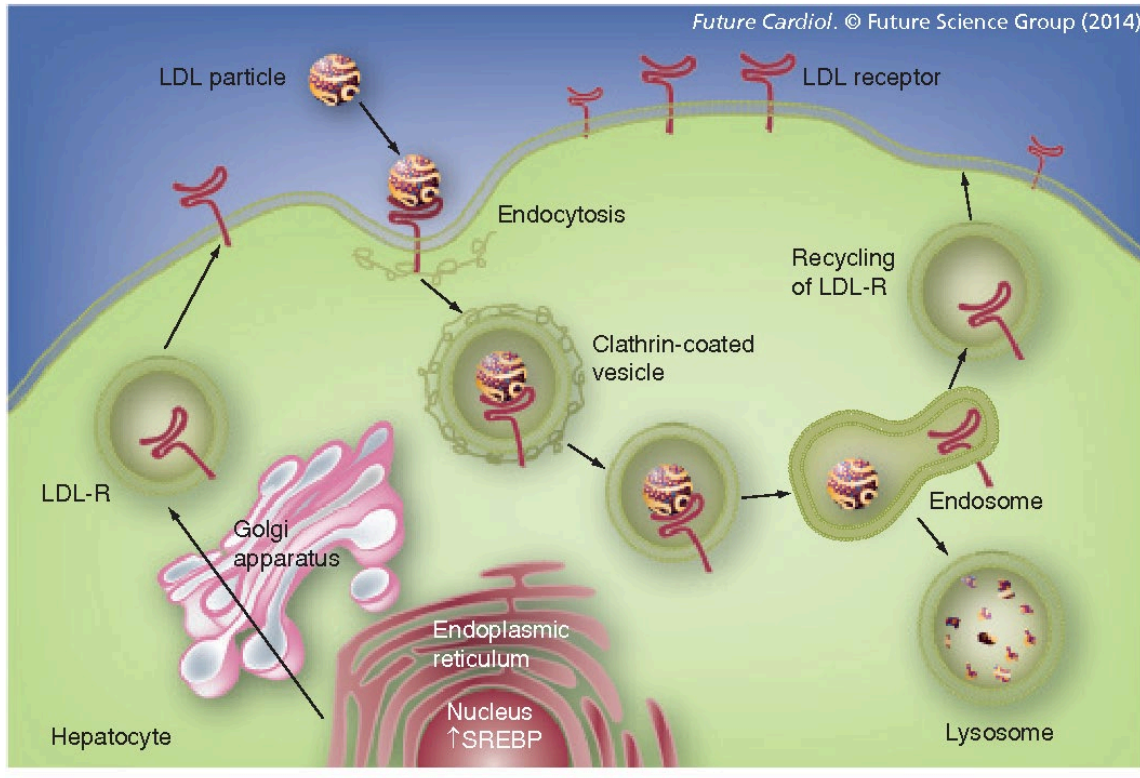
**Εικόνα 13:Α-Η πορεία του συμπλέγματος PCSK9/LDL μορίου/LDLυποδοχέα στο ηπατοκύτταρο**

**Β- Η πορεία του συμπλέγματος LDL**

**μορίου/LDLυποδοχέα στο ηπατοκύτταρο (Adapted/Translated by permission from Springer Nature, Nature Reviews Drug Discovery, Cholesterol-lowering blockbuster candidates speed into Phase III trials, Asher Mullard, Nov 5, 2012)**

Η παραγωγή των LDL υποδοχέων και της PCSK9 καθορίζεται από ένα κοινό μεταγραφικό παράγοντα το sterol regulatory element-binding protein-2 (SREBP-

2). Όταν μειώνονται τα επίπεδα χοληστερόλης στα ηπατοκύτταρα, ενεργοποιούνται οι SREBPs οι οποίοι επάγουν τόσο τη σύνθεση της PCSK9, όσο και τη σύνθεση των LDLR (72) (Εικόνα 14).



Εικόνα 14: Ο κύκλος ζωής του LDL-υποδοχέα (Reproduced from *Future Oncol.* (2014) 10(2), 183-199 with permission of Future Medicine Ltd (73))

Συνοπτικά μπορούμε να πούμε ότι η ύπαρξη και η λειτουργία της PCSK9 στηρίζεται σε ένα μηχανισμό παλίνδρομης αρνητικής ρύθμισης. Ο LDL-υποδοχέας συνδέεται με ένα μόριο LDL, και μεταφέρονται ενδοκυττάρια, όπου η LDL αποδομείται, ενώ ο LDLR ανακυκλώνεται στην επιφάνεια του κυττάρου. Η αποδόμηση της LDL παρέχει την ενδοκυττάρια χοληστερόλη που είναι χρήσιμη για τη σύνθεση των κυτταρικών μεμβρανών, την παραγωγή των ορμονών των επινεφριδίων και των γονάδων, καθώς και τη σύνθεση της χολής από το ήπαρ. Αυτή η διαδικασία συμβαίνει περίπου 150 φορές για κάθε LDLR (74). Εάν δεν

υπήρχε η PCSK9 τα ηπατοκύτταρα θα είχαν τη δυνατότητα να απομακρύνουν σχεδόν όλη την LDL χοληστερόλη με αποτέλεσμα την απουσία της από την κυκλοφορία. Η χοληστερόλη ωστόσο σε χαμηλές συγκεντρώσεις είναι επιθυμητή αφού η πλήρης έλλειψη της δεν είναι συμβατή με τη ζωή.

Έχει βρεθεί ένας σημαντικός αριθμός μεταλλάξεων της PCSK9. Οι μεταλλάξεις αυτές διακρίνονται σε 2 κατηγορίες: στις μεταλλάξεις που οδηγούν σε υπερδραστηριότητα του γονιδίου της PCSK9 (gain-of-function mutations, GOF) και στις μεταλλάξεις που οδηγούν σε απώλεια της λειτουργίας του γονιδίου της PCSK9 (loss-of-function mutations, LOF) (75,76). Οι ασθενείς με υπερδραστηριότητα του μορίου της PCSK9 πάσχουν από οικογενή υπερχοληστερολαιμία και παρουσιάζουν μειωμένη λειτουργία του LDL-υποδοχέα, έχουν υψηλές τιμές LDL χοληστερόλης και αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο. Αντίθετα, στο 1-3% του πληθυσμού υπάρχουν μεταλλάξεις που οδηγούν σε απώλεια της λειτουργικότητάς της PCSK9. Οι μεταλλάξεις αυτές έχουν συσχετιστεί με χαμηλά επίπεδα LDL πλάσματος και μείωση της επίπτωσης καρδιαγγειακών επεισοδίων μέχρι και 88% (77).

#### 4.2.1.2 PCSK9 και νεφρός

Η PCSK9 συντίθεται κυρίως στο ήπαρ, εκφράζεται όμως και στο νεφρό και τα αποτελέσματα *in situ* υβριδισμού δείχνουν ότι πιθανόν εμπλέκεται και στη νεφρογένεση (69). Η εξωγενής χορήγηση ανασυνδυασμένης PCSK9 *in vivo* μειώνει την έκφραση του LDL-υποδοχέα στους νεφρούς, όπως ακριβώς συμβαίνει και στους άλλους ιστούς (78). Ωστόσο η λειτουργία της PCSK9 στο νεφρό παραμένει σε μεγάλο βαθμό άγνωστη. Υπάρχουν δεδομένα ότι η PCSK9 αυξάνει την αποδόμηση των επιθηλιακών διαύλων νατρίου (Na<sup>+</sup>) που επηρεάζουν την επαναρρόφηση του Na<sup>+</sup> στα αθροιστικά σωληνάρια του νεφρού (79). Παρόλα αυτά, τα δεδομένα από την κλινική χρήση των αναστολέων της PCSK9 δεν δείχνουν καμία επίδραση στην αρτηριακή πίεση. Οι Haas και συν.(80) έδειξαν ότι σε ασθενείς με νεφρωσικό σύνδρομο υπάρχει αύξηση της έκκρισης PCSK9 που πιθανόν σχετίζεται με την εμφάνιση δυσλιπιδαιμίας που

παρατηρείται σε αυτούς τους ασθενείς. Η χορήγηση αναστολέων της PCSK9 θα μπορούσε πιθανόν να έχει επίδραση και στην στην υπερχοληστερολαιμία του νεφρωσικού συνδρόμου. Πρόσφατα έχει περιγραφεί ασθενής με κορτικο-ανθεκτικό νεφρωσικό σύνδρομο που έλαβε enolocumab και παρουσίασε μερική ύφεση του νεφρωσικού (81).

#### 4.2.1.3 PCSK9 και φλεγμονή

Πειραματικές και κλινικές μελέτες επικεντρώνονται τα τελευταία έτη στη σχέση της PCSK9 με τη φλεγμονή (82). Η PCSK9 αναστέλλει την κάθαρση (clearance) της ενδογενούς χοληστερόλης στο πλάσμα μέσω της μείωσης των LDL υποδοχέων και τελικά αύξησης της LDL στο πλάσμα. Στο μηχανισμό αυτό βασίστηκαν οι Walley και συν.(83) για να εξετάσουν αν με την αναστολή της PCSK9 μπορούμε να αυξήσουμε όχι μόνο την κάθαρση της χοληστερόλης αλλά και των παθογόνων λιπιδίων της φλεγμονής. Οι λιποπολυσακχαρίτες (LPS) είναι πολύπλοκα μακρομόρια, αποτελούμενα από έναν πολυσακχαρίτη ομοιοπολικά ενωμένο με έναν λιπιδικό πυρήνα και είναι μία από τις σημαντικότερες ενδοτοξίνες των βακτηρίων. Έχει χρησιμοποιηθεί σε μοντέλα πρόκλησης σήψης. Οι Walley και συν. (83) έδειξαν ότι υγιείς εθελοντές με μεταλλάξεις του γονιδίου της PCSK9 που οδηγούν σε απώλεια της λειτουργίας της, είχαν μειωμένα επίπεδα IL-6 μετά από χορήγηση LPS συγκριτικά με άτομα χωρίς αυτή την μετάλλαξη. Αντίστοιχα ήταν τα αποτελέσματα και σε πειραματικά μοντέλα. Φαίνεται λοιπόν ότι η μείωση της PCSK9 συνδέεται με αύξηση της απομάκρυνσης των παθογόνων λιπιδίων μέσω των LDL υποδοχέων και μείωση της φλεγμονώδους απάντησης.

Ακόμα, έχει βρεθεί ότι η PCSK9 ενισχύει την παραγωγή προ-φλεγμονωδών κυτοκινών που παίζουν σημαντικό ρόλο στην φλεγμονώδη διεργασία κατά τη δημιουργία της αθηροσκληρωτικής πλάκας. Ένα από τα κύρια σηματοδοτικά μονοπάτια που επηρεάζονται από την PCSK9 είναι αυτό του TLR4 / NF-κB (84). Εκτός από τον έμμεσο ρόλο της PCSK9 στις φλεγμονώδεις διεργασίες της αθηροσκλήρωσης, φαίνεται ότι υπάρχει και άμεση συσχέτιση. Η PCSK9 διεγείρει

τη φλεγμονή στην αθηροσκληρωτική πλάκα ανεξάρτητα από τα επίπεδα των λιπιδίων στο πλάσμα μέσω τοπικής παραγωγής PCSK9 από τα αγγειακά λεία μυϊκά κύτταρα (VSMCs) (85). Οι πλειοτροπικές δράσεις της PCSK9 φαίνεται ότι έχουν ιδιαίτερο ερευνητικό ενδιαφέρον, ενώ με την κυκλοφορία των αναστολέων της υπάρχει δυνατότητα για κλινική εφαρμογή (86).

#### 4.2.1.4 PCSK9 και καρδιαγγειακός κίνδυνος

Το 2003, η ανακάλυψη ότι ορισμένες μεταλλάξεις του γονιδίου της PCSK9 σχετίζονται με υψηλά επίπεδα χοληστερόλης και υπάρχουν σε άτομα που πάσχουν από οικογενή υπερχοληστερολαιμία, έπαιξε ένα βασικό ρόλο στην εδραίωση του κύριου ρόλου της πρωτεΐνης στον ομοιοστατικό μηχανισμό της LDL (87). Ήταν ήδη γνωστή η συσχέτιση των υψηλών επιπέδων της χοληστερόλης και ιδιαίτερα της LDL στην ανάπτυξη στεφανιαίας νόσου. Ο δυνητικός όμως ρόλος της αναστολής της PCSK9 στη μείωση των επιπέδων της LDL προήλθε από την ταυτοποίηση των μεταλλάξεων απώλειας της λειτουργικότητας (LOF) σε ανθρώπους. Στην υπο-μελέτη ARIC, προσδιορίστηκε ο γονότυπος για τις πλέον συνήθεις PCSK9 LOF παραλλαγές σε 3.363 άτομα της μαύρης φυλής και σε 9.524 της λευκής φυλής. Οι 85 συμμετέχοντες της μαύρης φυλής που έφεραν τη μετάλλαξη LOF είχαν κατά 29% χαμηλότερα επίπεδα LDL και κατά 88% μικρότερο κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακών. Παρομοίως, στον πληθυσμό των λευκών φορέων, η μέση μείωση των επιπέδων της LDL ήταν 15% και η μείωση των καρδιαγγειακών 44%. Η ανακάλυψη των παραγόντων που αναστέλλουν την PCSK9 και η κλινική χρήση τους επιβεβαίωσε τη σημασία της PCSK9 στη μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου.

#### 4.2.1.5 Άλλες δράσεις της PCSK9

Την τελευταία δεκαετία, η PCSK9 αποτέλεσε αντικείμενο ιδιαίτερου ερευνητικού ενδιαφέροντος λόγω του κεντρικού της ρόλου στην ομοίωση της

χοληστερόλης και στην αθηροσκλήρωση, κυρίως μέσω της μετα-μεταγραφικής ρύθμισης του ηπατικού υποδοχέα LDL (LDLR) και την προώθηση της λυσοσωμικής αποδόμησής του (88). Εκτός όμως από τη ρύθμιση του ηπατικού LDLR, η PCSK9 μπορεί να ρυθμίσει και τον LDLR άλλων κυττάρων, όπως των λεμφοκυττάρων, των μακροφάγων, των ενδοθηλιακών κυττάρων και των αγγειακών λείων μυϊκών κυττάρων (89). Έτσι, η PCSK9 συμμετέχει και σε άλλες φυσιολογικές διεργασίες συμπεριλαμβανομένης της διαφοροποίησης της αντιπογένεσης στον σπλαγχνικό λιπώδη ιστό, τη ρύθμιση της ανοσολογικής απάντησης, τη ρύθμιση της νευρογένεσης κατά τη νευρονική ανάπτυξη και την αλληλεπίδραση με τον υποδοχέα της VLDL και τον υποδοχέα της αποπρωτεΐνης E (Apo ER2) (90). Επίσης έχει προταθεί πιθανή συσχέτιση της PCSK9 με τη ρύθμιση των γονιδίων που επηρεάζουν τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό και την απόπτωση (91).

#### 4.2.1.6 Επίπεδα PCSK9 και XNN

Τα επίπεδα της PCSK9 στο πλάσμα παρουσιάζουν μεγάλη διακύμανση ακόμα και σε υγιή άτομα. Μελέτες δείχνουν ότι πιθανόν υπάρχει συσχέτιση με το φύλο, την παχυσαρκία καθώς και τη χρήση στατινών. Αντικρουόμενα φαίνονται να είναι τα αποτελέσματα σε ασθενείς με XNN (92-97,80,98). Όσον αφορά στη σχέση των επιπέδων της PCSK9 και του σταδίου της νεφρικής νόσου οι Konarzweski και συν.(92) έδειξαν ότι όσο μειώνεται το eGFR τόσο αυξάνει η PCSK9, και γενικά οι νεφροπαθείς είχαν υψηλότερες τιμές σε σχέση με το υγιή πληθυσμό. Αντίθετα, ο Rogacev και συν.(93) σε μια μεγαλύτερη μελέτη δε βρήκαν καμιά αλληλεπίδραση eGFR και PCSK9, ενώ ανάλογα ήταν και τα αποτελέσματα από την ομάδα του Elewa (95). Για τους ασθενείς με νεφρωσικό σύνδρομο οι μελέτες μάλλον συμφωνούν ότι έχουν αυξημένες τιμές PCSK9 (96,80,97). Στην αιμοκάθαρση τα δεδομένα είναι επίσης αντιφατικά. Οι Rasmussen και συν.(98) σε μια μελέτη σε ασθενείς με XNNTΣ, υποψήφιους για μεταμόσχευση νεφρού δε βρήκαν διαφορές στα επίπεδα PCSK9 ούτε σε ασθενείς υπό αιμοκάθαρση ή περιτοναϊκή κάθαρση, ούτε σε εκείνους με XNN ή ακόμα και με φυσιολογική



νεφρική λειτουργία. Οι Konarzewski και συν.(92) βρήκαν μείωση της PCSK9 μετά την αιμοκάθαρση, ενώ ο Abujrad και συν. (94) δε βρήκαν καμία διαφορά προ και μετά αιμοκάθαρσης. Και στις δύο μελέτες δεν έγινε σύγκριση βάσει του είδους των φίλτρων της αιμοκάθαρσης, που ενδεχομένως επηρεάζει την κάθαρση του μορίου της PCSK9. Οι μελέτες σε ασθενείς που υποβάλλονται σε περιτοναική κάθαρση δείχνουν αυξημένες τιμές PCSK9, που πιθανόν σχετίζονται με τα περιτοναικά διαλύματα γλυκόζης και το διαταραγμένο λιπιδαιμικό προφίλ των ασθενών αυτών (96). Σε ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού δεν υπάρχουν πολλά δεδομένα. Οι Konarzewski και συν.(92) βρήκαν επίπεδα PCSK9 παρόμοια με του γενικού πληθυσμού, καθώς και με αυτά των αιμοκαθαιρόμενων μετά το τέλος της αιμοκάθαρσης, αλλά χαμηλότερα συγκριτικά με αυτά των ασθενών με ΧΝΝ προ-τελικού σταδίου.

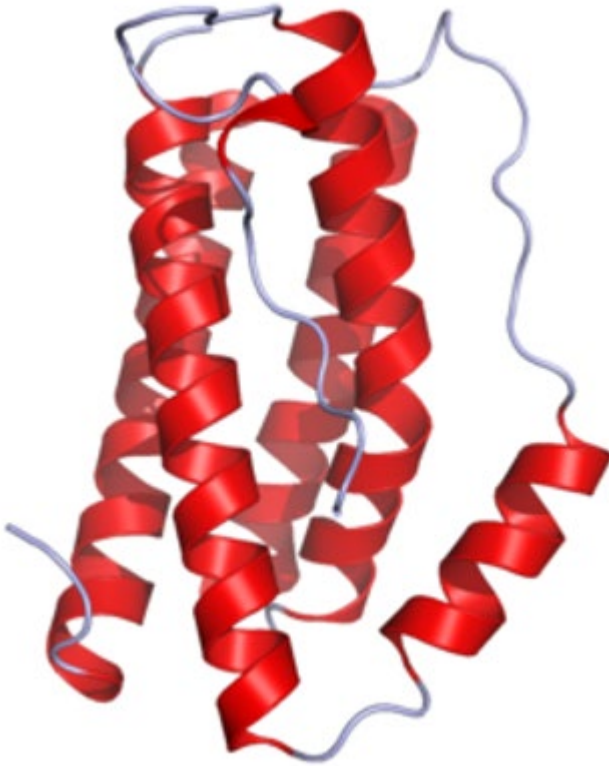
#### 4.2.1.7 PCSK9 και στατίνες

Η θεραπεία με στατίνες ελαττώνει την LDL χοληστερόλη (μέσω αναστολής της αναγωγής του 3-υδροξυ-3-μεθυλογλουταρυλο-συνενζύμου Α), αλλά οδηγεί σε αύξηση των επιπέδων της PCSK9 στο πλάσμα (72). Η αύξηση των επιπέδων της PCSK9 κατά τη θεραπεία με στατίνες οφείλεται στο γεγονός ότι η σύνθεση της PCSK9 ρυθμίζεται σε μεταγραφικό επίπεδο από την δραστηριότητα των SREBPs (sterol regulatory element-binding protein), ενός μεταγραφικού παράγοντα που ενεργοποιεί τα γονίδια τόσο του LDL υποδοχέα, όσο και της PCSK9.

#### 4.2.2 Ιντερλευκίνη-6 (IL-6)

Η IL-6 είναι μια κυτταροκίνη με πλειοτροπικές δράσεις. Η παραγωγή της από μια ποικιλία κυττάρων, καθώς και η διέγερσή της από ένα μεγάλο αριθμό διεγερτών την κάνει μια από τις σημαντικότερες κυτταροκίνες. Η ανθρώπινη ιντερλευκίνη-6

είναι μια γλυκοπρωτεΐνη που αποτελείται από 184 αμινοξέα και έχει μοριακό βάρος που κυμαίνεται από 21-29 kDa, ανάλογα με τον τύπο του κυττάρου που την παράγει (Εικόνα 15).

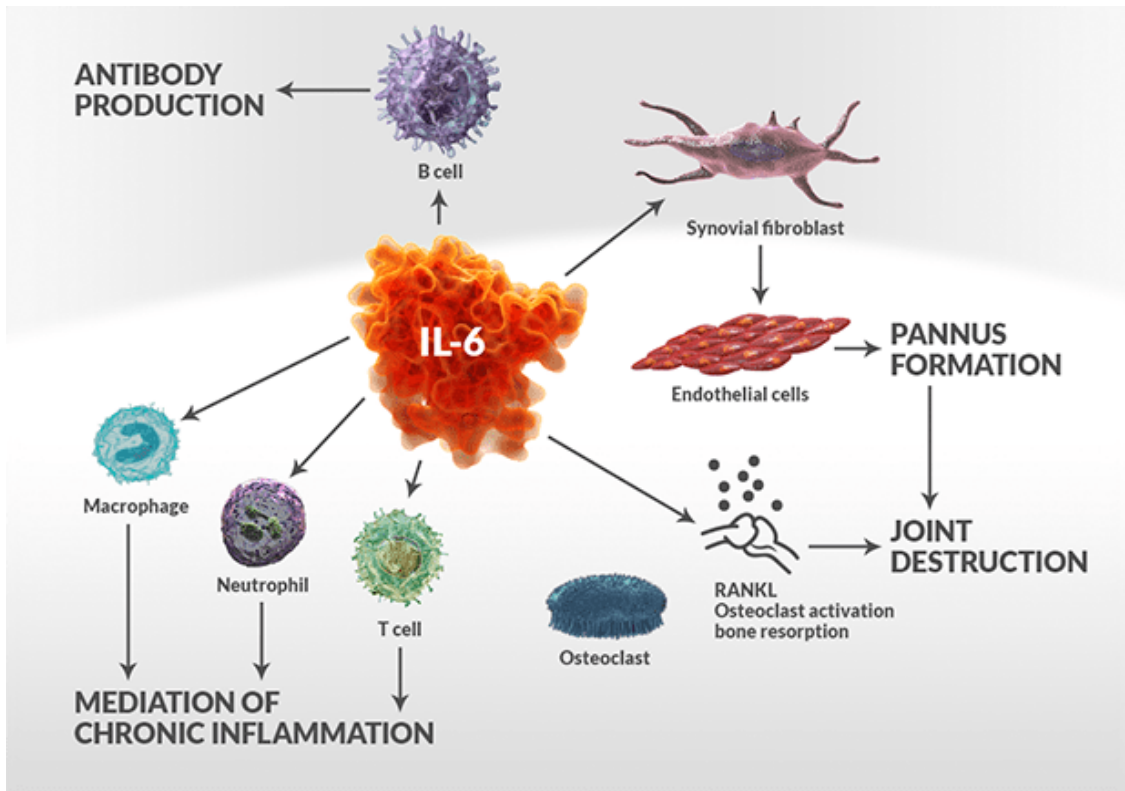


*Εικόνα 15:Κρυσταλική δομή IL-6*

*([https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/e/e7/IL6\\_Crystal\\_Structure.rsh.png](https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/e/e7/IL6_Crystal_Structure.rsh.png))*

Το γονίδιό της στον άνθρωπο έχει εντοπιστεί στο χρωμόσωμα 7. Απαραίτητη προϋπόθεση για τη δράση της IL-6 στα κύτταρα στόχους αποτελεί η σύνδεση με τον υποδοχέα της. Ο υποδοχέας της αποτελεί σύμπλεγμα από δύο διαφορετικές μεμβρανικές γλυκοπρωτεΐνες (gp), μία πρωτεΐνη με μοριακό βάρος 80 kDa (IL-6Rα) και μία πρωτεΐνη με μοριακό βάρος 130 kDa (gp130) (99).

Η IL-6 παράγεται από πολλούς διαφορετικούς τύπους κυττάρων, όπως τα T και B λεμφοκύτταρα, τα μονοκύτταρα/μακροφάγα, ουδετερόφιλα, ινοβλάστες, ενδοθηλιακά κύτταρα, ηπατοκύτταρα, τα μεσαγγειακά κύτταρα καθώς και διάφορους τύπους καρκινικών κυττάρων. Η βιολογική της δράση είναι ευρεία (εικόνα 16) και γι'αυτό στο παρελθόν είχε περιγραφεί με πολλές διαφορετικές ονομασίες (Hybridoma growth factor, Interferon- $\beta$ 2, B-cell differentiation factor κ.α)(100). Έτσι, επάγει την παραγωγή ανοσοσφαιρινών από τα B-λεμφοκύτταρα, την παραγωγή IL-2 από τα T-λεμφοκύτταρα, προκαλεί διαφοροποίηση των μυελοκυττάρων και των νευρικών κυττάρων, ενώ αποτελεί τον ισχυρότερο διεγέρτη παραγωγής πρωτεϊνών οξείας φάσης από τα ηπατοκύτταρα (Εικόνα 16)(101). Επίσης, διαφοροποιεί τα μεγακαρυοκύτταρα και αυξάνει την παραγωγή αιμοπεταλίων, συμβάλλοντας στη δημιουργία θρόμβου (102). Από την IL-6 ρυθμίζεται και η παραγωγή εψιδίνης που παίζει σημαντικό ρόλο στην ομοίωση του σιδήρου (103). Τα αυξημένα επίπεδα IL-6 είναι δείκτης φλεγμονής και στον γενικό πληθυσμό έχουν συσχετισθεί με την καρδιαγγειακή νόσο (104).



Εικόνα 16: Βιολογικές δράσεις IL-6

#### 4.2.2.1 Η IL-6 στη ΧΝΝ και μεταμόσχευση νεφρού

Η ΧΝΝ τελικού σταδίου είναι μια κατάσταση χρόνιας φλεγμονής, ως αποτέλεσμα αυξημένων επιπέδων προ-φλεγμονωδών κυτταροκινών (IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF $\alpha$  κ.α) ή/και παρουσίας πρωτεϊνών οξείας φάσης (CRP, αλβουμίνη κ.α). Το ουραιμικό περιβάλλον πιθανόν αυξάνει την έκκριση προ-φλεγμονωδών κυτταροκινών, ενώ συγχρόνως μειώνεται η απέκκρισή τους τους, με αποτέλεσμα την αυξημένη συγκέντρωσή τους. Μελέτες έχουν δείξει ότι τα επίπεδα IL-6 είναι αυξημένα σε ασθενείς με προχωρημένου σταδίου ΧΝΝ (105) καθώς και σε ασθενείς υπό αιμοκάθαρση (106-108). Στους ηλικιωμένους ασθενείς με ΧΝΝΤΣ η συγκέντρωση IL-6 αποτελεί προγνωστικό δείκτη θνητότητας και μάλιστα ισχυρότερο από την CRP, την αλβουμίνη και τον TNF $\alpha$  (109,110). Επίσης, σε αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς, αυξημένα επίπεδα IL-6 σχετίζονται με επιδείνωση της

αθηροσκλήρωσης των καρωτίδων και με ασβεστοποίηση των στεφανιαίων αγγείων (110). Η IL-6 προάγει την παραγωγή της CRP που είναι πρωτεΐνη που μειώνει την έκφραση της ενδοθηλιακής συνθετάσης του μονοξειδίου του αζώτου και μέσω αυτού συνεισφέρει στην ανάπτυξη της αθηροσκλήρωσης. Ένας άλλος πιθανός μηχανισμός είναι μέσω μείωσης του mRNA της αντιπυροκίτης (αντι-αθηρογενετική αντιποκίνη)(111).

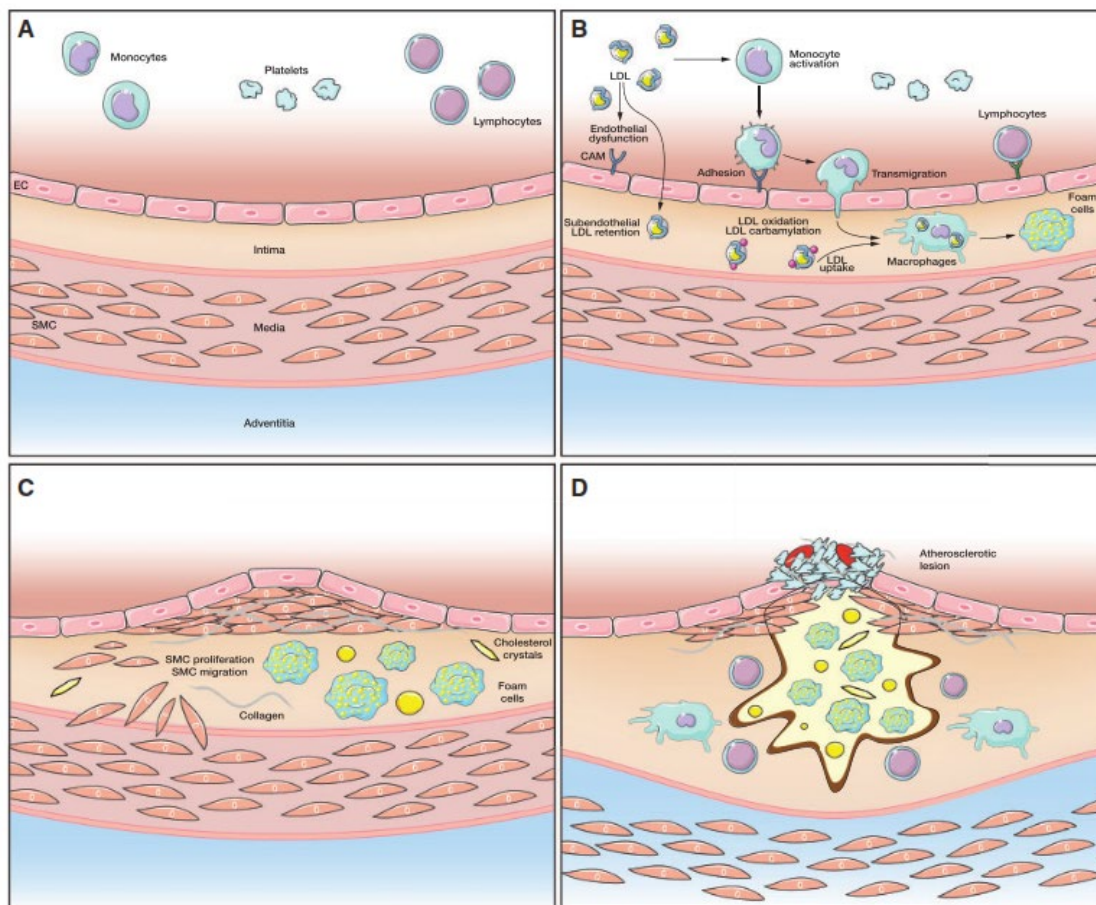
Σε μεταμοσχευμένους νεφρού, στοιχεία από τη μεγάλη προοπτική μελέτη Assessment of Lescol in Renal Transplantation (ALERT) έδειξαν ότι αυξημένα επίπεδα IL-6 σχετίζονται με αυξημένη θνητότητα από όλα τα αίτια καθώς και με αυξημένο κίνδυνο απώλειας του μοσχεύματος (68). Επίσης, άλλη μελέτη έδειξε αυξημένα επίπεδα IL-6 στον ορό και στα ούρα σε ασθενείς με οξεία απόρριψη μετά τη μεταμόσχευση νεφρού (112). Οι Dahle και συν. έδειξαν ότι υπάρχει μεγαλύτερος κίνδυνος απώλειας του μοσχεύματος σε ασθενείς με υψηλότερη IL-6 (113).

## **Κεφάλαιο 5: Ο ρόλος της δυσλιπιδαιμίας και της φλεγμονής στην αθηροσκλήρωση**

### **5.1 Δυσλιπιδαιμία και αθηροσκλήρωση**

Η δυσλιπιδαιμία χαρακτηρίζεται από ποσοτικές ή ποιοτικές διαταραχές του μεταβολισμού των λιπιδίων (πολύ χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνες-VLDL, χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνες-LDL, υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνες-HDL, τριγλυκερίδια, χυλομικρά). Μπορεί να είναι πρωτοπαθής, που οφείλεται σε κάποια γενετικά προκαθορισμένη διαταραχή του μεταβολισμού και δευτεροπαθής, όταν οφείλεται σε παθολογικές καταστάσεις όπως υποθυρεοειδισμός, διαταραχές του μεταβολισμού της γλυκόζης, ΧΝΝ, παχυσαρκία, μεταβολικό σύνδρομο κ.α. Οι διαταραχές των λιπιδίων έχουν

σχετιστεί με την εμφάνιση και την εξέλιξη της αθηροσκλήρωσης, καθώς και με εκδήλωση οξέων συμβαμάτων από ρήξη της αθηρωματικής πλάκας. Η αθηροσκλήρωση αποτελεί βλάβη του έσω χιτώνα των αρτηριών, η οποία είναι το αποτέλεσμα των αλληλεπιδράσεων μεταξύ των τροποποιημένων λιποπρωτεϊνών, των προερχόμενων από τα μονοκύτταρα μακροφάγων, των Τ-κυττάρων και των φυσικών κυτταρικών στοιχείων του αρτηριακού τοιχώματος. Τα υψηλά επίπεδα της LDL από μόνα τους δεν είναι ικανά να διεγείρουν την αθηροσκλήρωση. Φαίνεται ότι σε όλα τα στάδια ανάπτυξης της αθηροσκλήρωσης συμμετέχουν και φλεγμονώδεις διεργασίες. Από την ολική LDL που εντοπίζεται στο πλάσμα, μια ποσότητα διασχίζει τον υπενδοθηλιακό χώρο και μπορεί να αποκοπεί από την γενική κυκλοφορία και να οξειδωθεί (οξειδωμένη LDL-oxLDL). Αποτέλεσμα της οξειδωτικής τροποποίησης των λιποπρωτεϊνών είναι η συμμετοχή τους στην αθηρογένεση. Από πειραματικά δεδομένα φαίνεται ότι η oxLDL είναι παρούσα στις αθηρωματικές πλάκες πειραματόζων και ανθρώπων (114). Σε μια πληθώρα μελετών περιγράφεται ότι η LDL ενεργοποιεί τα ενδοθηλιακά κύτταρα του έσω χιτώνα του αγγειακού τοιχώματος προκαλώντας ενδοθηλιακή δυσλειτουργία. Τα ενεργοποιημένα ενδοθηλιακά κύτταρα μεσολαβούν στην προσκόλληση των κυκλοφορούντων λευκοκυττάρων και στη μετανάστευσή τους υπενδοθηλιακά. Εκεί ενεργοποιούνται ξανά από την LDL, η οποία προκαλεί τη διαφοροποίησή τους σε μακροφάγα. Τα μακροφάγα φαγοκυτταρώνουν την LDL και γίνονται αφρώδη κύτταρα. Η υπενδοθηλιακή συγκέντρωση των αφρώδων κυττάρων αποτελεί το πρώτο μακροσκοπικό εύρημα της αθηροσκλήρωσης (115,116) (Εικόνα 17).



Εικόνα 17: Ο ρόλος της LDL στη δημιουργία αθηροσκλήρωσης  
(χρήση κατόπιν άδειας από *Nephrology Dialysis Transplantation* (116))

## 5.2 Φλεγμονή και αθηροσκλήρωση

Η φλεγμονή είναι ένας σημαντικός μηχανισμός άμυνας του οργανισμού. Η καταστροφή των παθογόνων επιτυγχάνεται, μεταξύ άλλων, μέσω αύξησης της διαπερατότητας των αιμοφόρων αγγείων και επιστράτευσης των λευκοκυττάρων, μέσω του ενδοθηλίου στις θέσεις της ιστικής βλάβης. Σε καταστάσεις όπου υπάρχει μακροχρόνια και παρατεταμένη διέγερση των κυττάρων μπορεί να προκληθεί χρόνια φλεγμονή. Η αθηροσκλήρωση είναι μια φλεγμονώδης, χρόνια εξελικτική διαδικασία που μπορεί να προσβάλλει τις αρτηρίες του ανθρώπινου οργανισμού, προκαλώντας προοδευτική στένωση του αυλού τους. Ο αρχικός τραυματισμός του ενδοθηλίου και η επακόλουθη δυσλειτουργία του γίνεται μέσω

επιβλαβών παραγόντων. Ανεξάρτητα από την αιτία της ενδοθηλιακής βλάβης, η επακόλουθη ενεργοποίηση και ο πολλαπλασιασμός των φλεγμονωδών κυττάρων, των λείων μυϊκών κυττάρων, η αύξηση της παραγωγής των κυτοκινών, των αυξητικών παραγόντων και πολλών άλλων ουσιών οδηγούν στην εξέλιξη της αθηροσκλήρωσης (117). Η χρόνια αυτή διαδικασία μπορεί να επιπλακεί από την εμφάνιση οξέων καρδιαγγειακών συμβαμάτων, με βασικό παθογενετικό μηχανισμό τη ρήξη ή τη διάβρωση της αθηρωματικής πλάκας και την επακόλουθη θρόμβωση και απόφραξη της αρτηρίας.

## **Κεφάλαιο 6: Δυσλιπιδαιμία, αθηροσκλήρωση και μεταμόσχευση νεφρού**

Η αθηροσκλήρωση είναι πολυπαραγοντική νόσος και οι προδιαθεσικοί παράγοντες που προκαλούν την εμφάνισή της είναι συχνά κοινοί με αυτούς που προκαλούν νεφροσκλήρυνση και χρόνια δυσλειτουργία του μοσχεύματος. Η εμφάνιση δυσλιπιδαιμίας είναι συχνή στους μεταμοσχευμένους ασθενείς και έχει συσχετιστεί με καρδιαγγειακές επιπλοκές, καθώς και αθηροσκλήρυνση του μοσχεύματος (118). Χαρακτηριστικές μεταβολές στην συγκέντρωση των λιπιδίων στον ορό καθώς και στην λιποπρωτεϊνική σύσταση έχουν συσχετιστεί με την ανοσοκατασταλτική αγωγή την οποία λαμβάνουν οι ασθενείς. Ιδιαίτερο όμως ενδιαφέρον έχει η συσχέτιση της αντιλιπιδαιμικής θεραπείας με την απόρριψη. Η υπόθεση ότι οι στατίνες μπορεί να μειώσουν τον κίνδυνο οξείας απόρριψης μετά από μεταμόσχευση συμπαγών οργάνων προήλθε από μια μελέτη παρατήρησης σε ασθενείς με μεταμόσχευση πνευμόνων (119). Το ίδιο υποστηρίχθηκε και σε μία μελέτη ασθενών με μεταμόσχευση καρδιάς (120). Τυχαίοποιημένες κλινικές μελέτες σε ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού, ανέφεραν αντικρουόμενα αποτελέσματα σχετικά με την επίδραση της θεραπείας με στατίνες στην οξεία απόρριψη (121-123). Μια ανασκόπηση μελετών το 2009 δεν διαπίστωσε διαφορά στον κίνδυνο οξείας απόρριψης με χρήση στατίνης σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (πέντε μελέτες, RR 0,61, 95% CI 0,32-1,16) (124). Επομένως τα στοιχεία, για τη στήριξη της χρήσης στατινών για τη μείωση του κινδύνου



οξείας απόρριψης του αλλομοσχεύματος μετά από μεταμόσχευση νεφρού επί του παρόντος είναι ανεπαρκή.

## **Κεφάλαιο 7: Νεότερες θεραπευτικές επιλογές ασθενών υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου με μεταμόσχευση νεφρού**

Τα καρδιαγγειακά νοσήματα αποτελούν την πρώτη αιτία θανάτου των ασθενών με μεταμόσχευση νεφρού και η πρόληψή τους θεωρείται πρωταρχικός στόχος για τη βελτίωση της επιβίωσης τόσο των ασθενών, όσο και των μοσχευμάτων. Τα αυξημένα επίπεδα της LDL αποτελούν ισχυρό παράγοντα κινδύνου για καρδιαγγειακά συμβάματα και η μείωσή τους είναι καταλυτικής σημασίας. Η μελέτη ALERT (125) είναι η μόνη τυχαιοποιημένη μελέτη για την επίδραση της θεραπείας της δυσλιπιδαιμίας στην καρδιαγγειακή νοσηρότητα σε μεταμοσχευμένους νεφρού. 2101 μεταμοσχευμένοι νεφρού τυχαιοποιήθηκαν σε λήψη fluvastatin ή placebo. Μετά από μέση παρακολούθηση 5.1ετών, στην ομάδα της στατίνης υπήρξε 32% μείωση της LDL σε σύγκριση με την ομάδα placebo. Επιπρόσθετα, λιγότεροι θάνατοι από καρδιαγγειακά και λιγότερα μη θανατηφόρα εμφράγματα παρατηρήθηκαν στην ομάδα της fluvastatin.

Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες, όλοι οι μεταμοσχευμένοι ασθενείς πρέπει να λαμβάνουν αντιλιπιδαιμική αγωγή (126). Αν και οι κατευθυντήριες οδηγίες των KDIGO δεν δίνουν σαφή όρια για τον στόχο της LDL, σύμφωνα με τις οδηγίες της European Society of Cardiology συστήνεται στόχος για την LDL <70mg/dl για ΧΝΝ με eGFR<30ml/min/1.73m<sup>2</sup> και <100mg/dl για ΧΝΝ με eGFR 30-59ml/min/1.73m<sup>2</sup>. Να επισημανθεί ότι η μειωμένη νεφρική λειτουργία αποτελεί παράγοντα κινδύνου για εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών από τη χρήση στατινών πχ. μυοπάθειας. Ο κίνδυνος μυοπάθειας σε ασθενείς που λαμβάνουν υψηλές δόσεις στατινών είναι 2.5 φορές μεγαλύτερος στους ασθενείς με eGFR<60ml/min/1.73m<sup>2</sup> (127). Επιπρόσθετα, η ασφάλεια της χρήσης υψηλών δόσεων στατινών δεν έχει μελετηθεί σε eGFR<30ml/min/1.73m<sup>2</sup> (128). Έτσι, ο συνδυασμός χρήσης στατινών μαζί με άλλους αντιλιπιδαιμικούς παράγοντες

πιθανόν να είναι αναγκαίος σε ασθενείς με νεφροπάθεια. Σε μεταμοσχευμένους έχουν χρησιμοποιηθεί συνδυασμοί στατίνης/εξετιμίμπης, πολλές φορές όμως και αυτοί δεν αρκούν για την επίτευξη των επιπέδων στόχων της LDL. Οι ασθενείς αυτοί είναι πιθανόν υποψήφιοι για νεότερους φαρμακευτικούς παράγοντες.

## 7.1 Αναστολείς PCSK9

Οι αναστολείς του PCSK9 είναι ανθρώπινα μονοκλωνικά αντισώματα που δεσμεύουν την PCSK9 στο πλάσμα των ασθενών (129). Στην Αμερική και την Ευρώπη έχουν λάβει έγκριση δύο τέτοια ενέσιμα μονοκλωνικά αντισώματα (FDA&EMA αντίστοιχα): το evolocumab (AMGEN) και το alirocumab (SANOFI-REGENERON). Οι ενδείξεις χορήγησής τους περιλαμβάνουν ενήλικες ασθενείς με ομόζυγο οικογενή υπερχοληστερολαιμία σε συνδυασμό με άλλες υπολιπιδαιμικές θεραπείες, καθώς και ασθενείς με πρωτοπαθή υπερχοληστερολαιμία (ετερόζυγη οικογενή και μη οικογενή) ή μικτή δυσλιπιδαιμία, ως συμπληρωματική θεραπεία στη δίαιτα: α) σε συνδυασμό με μία στατίνη ή στατίνη και άλλες υπολιπιδαιμικές θεραπείες σε ασθενείς που δεν μπορούν να επιτύχουν τον στόχο για την LDL υπό θεραπεία με τη μέγιστα ανεκτή δόση στατίνης, ή β) ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με άλλες υπολιπιδαιμικές θεραπείες σε ασθενείς, οι οποίοι έχουν δυσανεξία στις στατίνες ή στους οποίους η χορήγηση μίας στατίνης δεν θεωρείται κατάλληλη. Η αποτελεσματικότητα αυτών των φαρμάκων έχει αποδειχθεί σε μεγάλες μελέτες, όπως η FOURIER και η ODYSSEY. Στη FOURIER, διπλή, τυφλή, τυχαιοποιημένη μελέτη που συμπεριέλαβε 27.564 ασθενείς με καρδιαγγειακή νόσο (στεφανιαία νόσο, ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή συμπτωματική περιφερική αρτηριακή νόσο) υπό αγωγή με στατίνη ή και εξετιμίμπη και αποτυχία επίτευξης του θεραπευτικού στόχου, έγινε τυχαιοποίηση σε evolocumab (140 mg κάθε 2 εβδομάδες ή 420 mg κάθε 4 εβδομάδες) ή placebo. Η διάμεση συγκέντρωση LDL χοληστερόλης στην έναρξη της μελέτης ήταν 92 mg/dl και ελαττώθηκε μετά από 1 έτος χορήγησης evolocumab στα 30 mg/dl (ελάττωση κατά 59%). Μετά από διάμεσο διάστημα παρακολούθησης 2,2 ετών, η συχνότητα εμφάνισης του

πρωτεύοντος καταληκτικού σημείου (μη θανατηφόρο έμφραγμα μυοκαρδίου, μη θανατηφόρο ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, νοσηλεία για ασταθή στηθάγχη, στεφανιαία επαναιμάτωση, θάνατος από καρδιαγγειακά αίτια) ήταν κατά 15% μικρότερη στους ασθενείς που έλαβαν enolocumab. Αντίστοιχα, στη διπλή-τυφλή, τυχαιοποιημένη μελέτη ODYSSEY σε 18.924 ασθενείς με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου τους τελευταίους 12 μήνες και αποτυχία επίτευξης του θεραπευτικού στόχου χορηγήθηκε alirocumab ή placebo. Μετά 4 έτη η LDL μειώθηκε κατά 54.7%, ενώ στο πρωτεύον καταληκτικό σημείο (θάνατος από στεφανιαία νόσο, μη θανατηφόρο έμφραγμα μυοκαρδίου, θανατηφόρο ή μη θανατηφόρο ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, νοσηλεία για ασταθή στηθάγχη) έδειξε υπήρξε μείωση κατά 15%. Και σε αυτή τη μελέτη τα αποτελέσματα ήταν παρόμοια με την προηγούμενη, ενώ και στις δύο μελέτες δεν παρατηρήθηκαν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες. Να σημειωθεί επίσης, ότι και στις δύο μελέτες δεν συμπεριλήφθηκαν ασθενείς με eGFR<20ml/min/1.73m<sup>2</sup> με αποτέλεσμα η εμπειρία σε ασθενείς με προχωρημένη νεφρική νόσο να είναι περιορισμένη. Σε post-hoc ανάλυση και των δύο μελετών που συμπεριέλαβαν ασθενείς με eGFR<60ml/min/1.73m<sup>2</sup> τα αποτελέσματα ήταν παρόμοια όσον αφορά στην αποτελεσματικότητα και ασφάλεια των φαρμάκων (130,148), οπότε απαιτούνται περαιτέρω μελέτες σε ασθενείς με πιο προχωρημένη νεφρική νόσο (116).

Εκτός από τους ήδη κυκλοφορούντες αναστολείς της PCSK9 υπό μελέτη βρίσκεται η Inclisiran. Η inclisiran είναι ένας αναστολέας PCSK9 νέας γενιάς, που δρα σε γενετικό επίπεδο εμποδίζοντας τα κύτταρα να παράγουν PCSK9. Πρόκειται για ένα ειδικό στα ηπατοκύτταρα small interfering RNA (siRNA) που βρίσκεται υπό κλινική μελέτη. Είναι ενδιαφέρον ότι σε κλινική μελέτη φάσης 2 η inclisiran φαίνεται να έχει μακράς διάρκειας δράση στη μείωση της LDL που παραμένει για τουλάχιστον 180 μέρες (131). Οι ερευνητές εκτιμούν ότι σε ασθενείς με υπερχοληστερολαιμία θα χρειάζονται μόνο δύο με τρεις δόσεις inclisiran τον χρόνο. Μελέτες φάσης 3 βρίσκονται υπό εξέλιξη.

## 7.2 Αναστολείς IL-6

Η IL-6 είναι μια βασική κυτοκίνη που ρυθμίζει τη φλεγμονή, καθώς και την ανάπτυξη, ωρίμανση και ενεργοποίηση των T και B κυττάρων, και των κυττάρων του πλάσματος. Η υπερπαραγωγή της IL-6 συνδέεται με μια σειρά νοσημάτων που χαρακτηρίζονται από μη ελεγχόμενη παραγωγή αντισωμάτων και αυτοανοσία. Το tocilizumab (RoACTEMRA®) είναι ένα εξανθρωποποιημένο μονοκλωνικό αντίσωμα που στοχεύει τον υποδοχέα της IL-6. Δεσμεύεται τόσο στο μεμβρανικό (mIL-6R) όσο και στο διαλυτό υποδοχέα (sIL-6R) της IL-6, εμποδίζοντας τη μετάδοση του σήματος στο εσωτερικό των κυττάρων και την ενεργοποίησή τους. Έχει ένδειξη για τη θεραπεία της ενεργούς ρευματοειδούς αρθρίτιδας, αλλά έχει χρησιμοποιηθεί εκτός ένδειξης στη θεραπεία αγγειιτίδων, κυρίως μεσαίου και μεγάλου μεγέθους αγγείων καθώς και σε πρωτόκολλα απευαισθητοποίησης για μεταμόσχευση νεφρού σε ασθενείς υψηλού ανοσολογικού κινδύνου (132,133). Πρόσφατα δεδομένα δείχνουν ότι η IL-6 είναι ένας σημαντικός παράγοντας στη μεσολαβούμενη από αντισώματα απόρριψη του μοσχεύματος (ABMR) καθώς και στην αγγειοπάθεια του μοσχεύματος και μελέτες είναι σε εξέλιξη (134,135).

## **II. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

## Κεφάλαιο 1: Μεθοδολογία

### 1.1 Σκοπός της μελέτης

Οι ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο τελικού σταδίου βρίσκονται σε αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο. Η μεταμόσχευση νεφρού αποτελεί την καλύτερη θεραπευτική επιλογή για αυτούς, αφού συγκρινόμενη με την αιμοκάθαρση υπερτερεί όσον αφορά στην επιβίωση, στην ποιότητα ζωής, αλλά και στο κόστος θεραπείας. Ωστόσο, μελέτες δείχνουν ότι και μετά τη μεταμόσχευση νεφρού οι ασθενείς αυτοί βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνητότητας, ειδικά κατά την πρώιμη μετα-μεταμοσχευτική περίοδο. Η ανάδειξη βιοδεικτών που θα μπορούν να προβλέψουν με εύκολο και μη επεμβατικό τρόπο ποιοι από τους λήπτες νεφρικού μοσχεύματος είναι πιο αυξημένου κινδύνου για καρδιαγγειακά συμβάματα είναι πολύ σημαντική.

Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν η παρακολούθηση των μεταβολών στις τιμές καθιερωμένων βιοδεικτών καρδιαγγειακού κινδύνου αλλά και των νεότερων βιοδεικτών της PCSK9 και της IL-6, κατά το πρώτο εξάμηνο μετά τη μεταμόσχευση νεφρού, τόσο σε μεταμοσχευμένους από ζώντα, όσο και σε μεταμοσχευμένους από αποβιώσαντα δότη, και η σύγκριση μεταξύ τους, καθώς και με ομάδα ασθενών που παραμένουν σε μητρώο αναμονής για μεταμόσχευση νεφρού.

### 1.2 Πληθυσμός μελέτης

Στη μελέτη έλαβαν μέρος ασθενείς από τη Μονάδα Τεχνητού Νεφρού του Γ.Ν.Α «Λαϊκό» και από τη Μονάδα Μεταμόσχευσης Νεφρού του Γ.Ν.Α «Λαϊκό». Ο αρχικός σχεδιασμός της μελέτης περιλάμβανε τη συμμετοχή 120 ασθενών με τελικό στάδιο χρόνιας νεφρικής νόσου, εκ των οποίων 40 θα υποβάλλονταν σε μεταμόσχευση από ζώντα συγγενή δότη, 40 θα μεταμοσχεύονταν από αποβιώσαντα δότη, βάση του μητρώου του Εθνικού Οργανισμού Μεταμοσχεύσεων, και 40 θα παρέμεναν σε αιμοκάθαρση αναμένοντας στο

μητρώο για ένα μόσχευμα. Στην έναρξη της μελέτης αξιολογήθηκαν οι ασθενείς ως προς την πλήρωση όλων των κριτηρίων συμμετοχής. Από το σύνολο των 120 ασθενών που συμπεριελήφθηκαν, 7 ασθενείς αποκλείστηκαν σε επόμενο στάδιο, είτε γιατί δεν προσήλθαν σε όλες τις απαιτούμενες αιμοληψίες, είτε γιατί εμφάνισαν πρωτοπαθή μη λειτουργία του μοσχεύματος. Επίσης, από τους ασθενείς σε αιμοκάθαρση (40 ασθενείς) που δεν μεταμοσχεύθηκαν και χρησιμοποιήθηκαν σαν ομάδα ελέγχου ελέγχθηκαν μόνο 10 ασθενείς, δεδομένου ότι με τις πρώτες μετρήσεις που έγιναν δε φάνηκαν διαφορές στις τιμές της PCSK9 κατά τη διάρκεια των 6 μηνών και έτσι δεν κρίθηκε αναγκαία η αξιολόγηση επιπλέον ασθενών.

Όλοι οι ασθενείς που μεταμοσχεύθηκαν υποβλήθηκαν στην ίδια τεχνική αναισθησίας και είχαν την ίδια μετεγχειρητική φροντίδα. Στις μεταμοσχεύσεις από αποβιώσαντα δότη ως διάλυμα έγχυσης για τη συντήρηση του νεφρικού μοσχεύματος χρησιμοποιήθηκε το διάλυμα University of Wisconsin.

### 1.2.1 Κριτήρια εισαγωγής στη μελέτη

Στη μελέτη εντάχθηκαν ασθενείς ηλικίας 15-75 ετών, με χρόνια νεφρική νόσο τελικού σταδίου υπό αιμοκάθαρση, ανεξάρτητα από το χρόνο ένταξης, που ήταν κατάλληλοι για μεταμόσχευση και είχαν ενταχθεί στο μητρώο αναμονής για μεταμόσχευση νεφρού ή ήταν υποψήφιοι για μεταμόσχευση νεφρού από ζώντα δότη.

### 1.2.2 Κριτήρια αποκλεισμού από τη μελέτη

Από τη μελέτη αποκλείστηκαν ασθενείς με ενεργό κακοήθεια, με νοσογόνο παχυσαρκία (δείκτης μάζας σώματος BMI>40), ασθενείς σε περιτοναϊκή κάθαρση, καθώς και ασθενείς με απώλεια του νεφρικού μοσχεύματος σε διάστημα <6 μηνών από τη στιγμή της μεταμόσχευσης. Επίσης, κριτήριο αποκλεισμού από τη μελέτη ήταν η αδυναμία έγγραφης συγκατάθεσης του

ασθενούς ή η μη προσέλευση σε όλα τα προγραμματισμένα ραντεβού για τις απαραίτητες αιμοληψίες.

### 1.3 Συλλογή δεδομένων και δειγμάτων αίματος

Σε κάθε έναν από τους συμμετέχοντες καταγράφηκαν κατά την έναρξη της μελέτης δημογραφικά, ανθρωπομετρικά και κλινικά στοιχεία όπως το φύλο, η ηλικία, το ύψος, το σωματικό βάρος, ο δείκτης μάζας σώματος, η πρωτοπαθής αιτία νεφρικής νόσου, η ημερομηνία έναρξης αιμοκάθαρσης, καθώς και οι παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου. Όσον αφορά στους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου έγινε καταγραφή των παραδοσιακών παραγόντων κινδύνου βάση του προμεταμοσχευτικού ελέγχου του ασθενούς και του φακέλου παρακολούθησής του, ενώ όπου ήταν απαραίτητο έγινε και τηλεφωνική επικοινωνία με τον ασθενή. Καταγράφηκαν η παρουσία σακχαρώδη διαβήτη, δυσλιπιδαιμίας, αρτηριακής υπέρτασης, καπνίσματος, θετικού κληρονομικού καρδιολογικού ιστορικού, καθώς και τα προϋπάρχοντα καρδιαγγειακά νοσήματα όπως στεφανιαία νόσος, κολπική μαρμαρυγή και περιφερική αγγειοπάθεια. Σαν δυσλιπιδαιμία ορίστηκε τιμή LDL>130mg/dl ή λήψη αντιλιπιδαιμικής αγωγής. Επίσης, στους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε μεταμόσχευση νεφρού έγινε πλήρης καταγραφή των στοιχείων της μεταμόσχευσης. Στα στοιχεία της μεταμόσχευσης έχουν συμπεριληφθεί τα εξής: ημερομηνία μεταμόσχευσης νεφρού, αριθμός μεταμοσχεύσεων, χρόνος ψυχρής ισχαιμίας, κυτταροτοξικά αντισώματα (PRAs), HLA mismatch, ανοσοκατασταλτικά φάρμακα και αλλαγές αυτών, στοιχεία του δότη νεφρικού μοσχεύματος -είδος δότη, φύλο, ηλικία, νεφρική λειτουργία-, η ύπαρξη καθυστερημένης λειτουργίας του μοσχεύματος, επεισόδια απόρριψης, βιοψίες μοσχεύματος, θάνατοι, λοιμώξεις από ιούς και βακτήρια, καθώς και νέα καρδιαγγειακά συμβάματα. Επιπρόσθετα, κατά τη διάρκεια των 6 μηνών παρακολούθησης των ασθενών καταγράφηκε η εμφάνιση νέων παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου. Λόγω πιθανής συσχέτισης των αποτελεσμάτων με τη λήψη αντιλιπιδαιμικής αγωγής καταγράφηκε επίσης η λήψη ή όχι στατίνης σε όλες τις φάσεις συλλογής των δειγμάτων αίματος.



Σε κάθε ασθενή που συμπεριλήφθηκε στη μελέτη έγινε λήψη δειγμάτων αίματος σε 3 χρονικές στιγμές. Το πρώτο δείγμα (χρονική στιγμή 0) λαμβανόταν πριν τη μεταμόσχευση νεφρού, κατά τον προεγχειρητικό έλεγχο του ασθενούς και πάντα πριν την συνεδρία αιμοκάθαρσης. Για τους ασθενείς που δε μεταμοσχεύθηκαν η λήψη του αίματος γινόταν πριν τη συνεδρία αιμοκάθαρσης στη μέση της εβδομάδας. Το δεύτερο δείγμα (χρονική στιγμή 1) λαμβανόταν ένα μήνα μετά, και το τρίτο (χρονική στιγμή 6) έξι μήνες μετά την πρώτη αιμοληψία. Σε κάθε αιμοληψία γινόταν μέτρηση κλασσικών βιοδεικτών καρδιαγγειακού κινδύνου, όπως η τροπονίνη T και η CRP, καθώς και άλλων βιοχημικών και αιματολογικών παραμέτρων όπως κρεατινίνη, CPK, αλβουμίνη, ολική χοληστερόλη, τριγλυκερίδια, HDL, LDL, CRP, HbA1c, φερριτίνη, Hb, Ht, K, Na, Ca, P, Mg, Glu, ουρία, ουρικό οξύ, SGOT, SGPT, γ-GT, ALP, LDH, AMS, Fe, TSAT, B12, φυλλικό οξύ, PTH. Επιπρόσθετα, 6cc αίματος από κάθε ασθενή φυγοκεντρώνταν για 15 λεπτά στις 3500 στροφές και ο ορός που λαμβανόταν χωριζόταν σε 2 μέρη. Ο ορός αυτός φυλασσόταν σε μικροφιαλίδια σε βαθιά κατάψυξη σε θερμοκρασία  $-80^{\circ}$ , μέχρι τη λήξη των έξι μηνών της παρακολούθησης και τη συλλογή του συνόλου των απαιτούμενων δειγμάτων. Στη συνέχεια το σύνολο των μικροφιαλιδίων μεταφέρθηκε στο Εργαστήριο Ανοσολογίας και Μοριακής Βιολογίας της Α' Καρδιολογικής Κλινικής του Γ.Ν.Α «Ιπποκράτειο», όπου πραγματοποιήθηκαν οι μετρήσεις των νεότερων βιοδεικτών καρδιαγγειακού κινδύνου, δηλαδή της PCSK9 και της IL-6.

#### 1.4 Εργαστηριακές μέθοδοι

Η μέτρηση της PCSK9 και της IL-6 έγιναν με ELISA. Πιο συγκεκριμένα, ο προσδιορισμός των επιπέδων PCSK9 και IL-6 βασίστηκε στην ποσοτική ενζυμική ανοσολογική τεχνική τύπου σάντουιτς. Για τον καθορισμό της PCSK9 στο ανθρώπινο πλάσμα χρησιμοποιήθηκε Quantikine ELISA Human Proprotein Convertase 9/PCSK9 (R & D Systems, Inc.), ενώ για τον καθορισμό της IL-6 χρησιμοποιήθηκε Quantikine® HS ELISA Human IL-6 Immunoassay (R&D

systems, Inc, Minneapolis, MN, USA), ακολουθώντας τις οδηγίες του κατασκευαστή.

## 1.5 Ηθική και δεοντολογία

Για τη διεξαγωγή της παρούσης μελέτης και τη συλλογή των δεδομένων συντάχθηκε πρωτόκολλο, το οποίο κατατέθηκε και εγκρίθηκε από το Επιστημονικό Συμβούλιο του Γ.Ν.Α «Λαϊκό» ( Έγκριση 1424/17-12-2015), μετά από σχετική γνωμοδότηση της Επιτροπής Έρευνας και Δεοντολογίας και αφού ελήφθη η σχετική άδεια από την Α.Π.Δ.Π.Χ. Σε όλους τους ασθενείς ζητήθηκε συγκατάθεση για τη συμμετοχή τους στη μελέτη, τόσο για τις απαιτούμενες αιμοληψίες, όσο και για τη διαχείριση των προσωπικών τους δεδομένων. Η διακίνηση των βιολογικών υλικών έγινε σύμφωνα με την ισχύουσα νομοθεσία.

## 1.6 Στατιστική ανάλυση

Η στατιστική ανάλυση των δεδομένων έγινε με το στατιστικό πρόγραμμα SPSS for Windows (version 17) statistical software (SPSS Inc., Chicago, IL). Τα δεδομένα ελέγχθηκαν για την κανονικότητά τους με το τεστ των Kolmogorov-Smirnov. Οι συνεχείς μεταβλητές με κανονική κατανομή παρουσιάζονται ως μέσος όρος με σταθερή απόκλιση (mean/standard deviation-SD), ενώ οι συνεχείς μεταβλητές με μη κανονική κατανομή παρουσιάζονται ως διάμεση τιμή και εύρος διακύμανσης (median/range). Οι μεταβλητές που δεν είχαν κανονική κατανομή υπέστησαν λογαριθμιστική μετατροπή για να βελτιωθεί η κατανομή τους. Οι συγκρίσεις μεταξύ κατηγορικών μεταβλητών πραγματοποιήθηκαν με μέθοδο  $\chi^2$ .

Για της συνεχείς μεταβλητές οι συγκρίσεις μεταξύ δύο επιπέδων της ίδιας μεταβλητής πραγματοποιήθηκαν με τη δοκιμασία t-test, ενώ οι συγκρίσεις μεταξύ 3 ή περισσότερων επιπέδων της ίδιας μεταβλητής πραγματοποιήθηκαν με τη δοκιμασία ANOVA.

Για τον έλεγχο των διαφορών μεταξύ μετρήσεων της ίδιας μεταβλητής σε διαφορετικές χρονικές στιγμές πραγματοποιήθηκε η δοκιμασία κατά ζεύγη t-test ή η δοκιμασία ANOVA για επαναλαμβανόμενες μετρήσεις ανάλογα αν εξετάζονταν οι διαφορές μεταξύ 2 ή περισσότερων χρονικών στιγμών αντίστοιχα. Σε όλους τους ελέγχους που πραγματοποιήθηκαν, το επίπεδο σημαντικότητας (P) ορίστηκε στο 0.05. Έτσι όλες οι τιμές που ήταν μικρότερες ή ίσες με 0.05 ( $P \leq 0.05$ ) θεωρήθηκαν στατιστικά σημαντικές. Οι συσχετίσεις μεταξύ δύο συνεχών μεταβλητών εξετάστηκαν με τη χρήση του συντελεστή συσχέτισης κατά Pearson.

## **Κεφάλαιο 2: Αποτελέσματα**

### **2.1 Ομάδες ασθενών**

Στη μελέτη εντάχθηκαν 83 ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο τελικού σταδίου. Οι ασθενείς χωρίστηκαν σε 3 ομάδες:

- Η ομάδα Α περιελάμβανε ασθενείς που μεταμοσχεύθηκαν από ζώντα συγγενή δότη.
- Η ομάδα Β περιελάμβανε ασθενείς που μεταμοσχεύθηκαν από αποβιώσαντα δότη.
- Η ομάδα Γ περιελάμβανε ασθενείς που δεν μεταμοσχεύθηκαν και παρέμειναν στο μητρώο αναμονής για ένα μόσχευμα.

Σε κάθε ασθενή έγιναν διαδοχικές μετρήσεις σε 3 χρονικές στιγμές:

- 0 (baseline-αμέσως πριν τη μεταμόσχευση)
- 1 μήνα μετά τη μεταμόσχευση
- 6 μήνες μετά τη μεταμόσχευση

Για τους ασθενείς που δεν μεταμοσχεύθηκαν έγιναν αντίστοιχες μετρήσεις στην αιμοκάθαρση κατά τα ίδια χρονικά διαστήματα (0,1,6 μήνες).

Η βασική ανάλυση των αποτελεσμάτων πραγματοποιήθηκε για το σύνολο των μεταμοσχευμένων ασθενών (ομάδες Α+Β) στις 3 χρονικές στιγμές (χρονική στιγμή 0,1,6), ενώ ακολούθησε υποανάλυση μεταξύ των ομάδων Α και Β

προκειμένου να συγκριθούν οι μεταβολές των παραμέτρων στους μεταμοσχευμένους από ζώντα και από αποβιώσαντα δότη.

## 2.2 Ανθρωπομετρικά, δημογραφικά και βιοχημικά χαρακτηριστικά του δείγματος

Τα βασικά δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά του πληθυσμού της μελέτης παρουσιάζονται στον πίνακα 1. Στο σύνολο των 83 ασθενών με χρόνια νεφρική νόσο τελικού σταδίου, 36 ασθενείς μεταμοσχεύθηκαν από ζώντα δότη (ομάδα Α), 37 ασθενείς μεταμοσχεύθηκαν από αποβιώσαντα δότη (ομάδα Β) και 10 ασθενείς παρέμειναν σε αιμοκάθαρση (ομάδα Γ). Η μέση ηλικία του συνόλου των ασθενών ήταν τα 45 έτη. Η ηλικία των ασθενών που μεταμοσχεύθηκαν από ζώντα δότη ήταν στατιστικά μικρότερη αυτών που μεταμοσχεύθηκαν από αποβιώσαντα δότη ( $p=0.004$ ). Επίσης, η ομάδα των ασθενών που έλαβε μόσχευμα από ζώντα δότη είχε σημαντικά μικρότερο χρόνο αιμοκάθαρσης συγκριτικά με την ομάδα των ασθενών που έλαβε μόσχευμα από αποβιώσαντα δότη. Δεδομένου ότι στην Ελλάδα ο αριθμός των διαθέσιμων μοσχευμάτων είναι μικρός και ο χρόνος αναμονής στο μητρώο για ένα μόσχευμα είναι  $> 5$ έτη, είναι αναμενόμενο να υπάρχει διαφορά στο χρόνο της αιμοκάθαρσης μεταξύ των ομάδων. Στις αιτίες της χρόνιας νεφρικής νόσου υπάρχει μεγάλος αριθμός ασθενών με σπειραματικές παθήσεις και πολυκυστική νόσο, ενώ δεν υπάρχουν σημαντικές διαφορές μεταξύ των 3 ομάδων. Όσον αφορά στους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου, παρατηρούμε ότι ένα μεγάλο ποσοστό των ασθενών εξακολουθεί και καπνίζει στην αιμοκάθαρση, ενώ στην ομάδα Β υπάρχουν και ασθενείς παχύσαρκοι ( $BMI > 30 \text{ kg/m}^2$ ) που δεν υπάρχουν στις 2 άλλες ομάδες. Στατίνη λαμβάνει μικρός συνολικά αριθμός ασθενών, με οριακά μη στατιστική διαφορά μεταξύ των ομάδων Α και Β (υπερέχει η χρήση στατίνης στην ομάδα των μεταμοσχευμένων από ζώντα δότη).

Πίνακας 1: Βασικά δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών της μελέτης

	Σύνολο ασθενών μελέτης N=83	Ομάδα Α N=36	Ομάδα Β N=37	Ομάδα Γ N=10
<b>Ηλικία, έτη</b>	45±14	41±13	50±13	44±15
<b>Άνδρες/Γυναίκες, n</b>	50/33	24/12	20/17	6/4
<b>Χρόνος κάθαρσης, έτη</b>	5.3±5	2.0±1.9	8.1±4.4	7±7.7
<b>Αιτία ΧΝΝ</b>				
Σακχαρώδης διαβήτης	3	2	0	1
Αρτηριακή Υπέρταση	1	1	0	0
Σπειραματοπάθεια	26	13	10	3
Πολυκυστική νόσος	15	5	8	2
Αποφρακτική ουροπάθεια	10	3	5	2
Γενετικές διαταραχές	5	3	2	0
Άγνωστη	23	9	12	2
<b>Παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου</b>				
Υπέρταση	37	16	16	5
Υπερλιπιδαιμία, n	18	10	6	2
Σακχαρώδης διαβήτης, n	4	3	0	1
Κάπνισμα, n				
Ενεργό/στο παρελθόν/όχι	18/9/56	8/5/23	9/1/27	1/3/6
Κολπική μαρμαρυγή, n	4	0	4	0
Ιστορικό στεφανιαίας ν.	11	4	3	4
Περιφερική αγγειοπάθεια	7	3	3	1
Κληρονομικό καρδ/κό ιστορικό, n	13	6	6	1
<b>Δείκτης μάζας σώματος, Kg/m<sup>2</sup></b>				
<25 /25-30/ >30	53/25/5	28/8/0	19/13/5	6/4/0
<b>Λήψη στατίνης, n</b>				
	14	9	3	2

- μέση τιμή ± τυπική απόκλιση

Ομάδα Α: Ασθενείς που μεταμοσχεύτηκαν από ζώντα δότη, Ομάδα Β: Ασθενείς που μεταμοσχεύτηκαν από αποβιώσαντα δότη, Ομάδα Γ: Ασθενείς σε μητρώο αναμονής για μόσχευμα

Οι βασικές εργαστηριακές εξετάσεις των αιμοκαθαιρόμενων ασθενών που δεν μεταμοσχεύθηκαν (ομάδα Γ) κατά τις χρονικές στιγμές 0, 1 και 6 παρουσιάζονται στον Πίνακα 2. Όπως φαίνεται στον Πίνακα 2, στην ομάδα των αιμοκαθαιρόμενων ασθενών δεν παρατηρήθηκαν μεταβολές στις βασικές εργαστηριακές παραμέτρους 6 μήνες μετά τις αρχικές μετρήσεις.

Οι βασικές εργαστηριακές παράμετροι για το σύνολο των ασθενών που μεταμοσχεύθηκαν, καθώς και για τις υποομάδες Α (ασθενείς που μεταμοσχεύθηκαν από ζώντα δότη) και Β (ασθενείς που μεταμοσχεύθηκαν από αποβιώσαντα δότη), κατά τις χρονικές στιγμές 0, 1 και 6 μήνες μετά τη μεταμόσχευση παρουσιάζονται στους Πίνακες 3, 4 και 5 αντίστοιχα.

Στο σύνολο των μεταμοσχευμένων ασθενών, καθώς και στις 2 υποομάδες που μελετήθηκαν, υπήρξαν μεταβολές τόσο στο μήνα 1 όσο και στο μήνα 6. Καταρχήν, υπήρξε αναμενόμενη μείωση των τιμών της κρεατινίνης και της eGFR βάσει της εξίσωσης MDRD. Επίσης, μειώθηκαν το κάλιο, ο φωσφόρος και το μαγνήσιο του ορού, ενώ αυξήθηκαν το ασβέστιο, η γ-GT, το ουρικό οξύ, η ολική χοληστερόλη, η LDL και η HDL. Ακόμα, παρατηρήθηκε μείωση της τροπονίνης Τ, της CPK, καθώς και της βιταμίνης Β12. Η τιμές αιμοσφαιρίνης, αιματοκρίτη και αλβουμίνης ορού παρουσίασαν αύξηση που ήταν σημαντική τον 6<sup>ο</sup> μήνα αλλά μόνο στην ομάδα των μεταμοσχευμένων από ζώντα δότη.

Πίνακας 2: Εργαστηριακές παράμετροι αιμοκαθαιρόμενων ασθενών που δε μεταμοσχεύθηκαν (ομάδα Γ) κατά τις χρονικές στιγμές 0,1,6

Εργαστηριακές εξετάσεις	Αιμοκαθαιρόμενοι ασθενείς N=10		
	0 μήνα	6 μήνες	P
Hct, %	33±3	34±4	ns
Hb, g/dl	10.7±1.1	11.1±0.9	ns
K, mmol/L	5.5±1.1	5.4±0.7	ns
Na, mmol/L	138±2	137±3	ns
Cr, mg/dl	10±3.1	9.8±3.1	ns
MDRD	4.3±1.5	4.7±1.1	ns
Ολ.Χοληστερόλη,mg/dl	146±38	147±40	ns
LDL, mg/dl	71±25	69±23	ns
HDL, mg/dl	40±15	41±17	ns
Trig, mg/dl	146±119	128±69	ns
Uric acid, mg/dl	6.8±1.4	5.8±1.2	ns
T-protein, mg/dl	6.9±0.4	7.0±0.5	ns
Albumin, mg/dl	3.9±0.4	4.1±0.3	ns
Ca, mg/dl	9.2±0.87	8.9±0.4	ns
P, mg/dl	5.6±1.4	5.9±1.1	ns
Glucose, mg/dl	92±19	96±25	ns
Sgot, U/L	14±7	12±6	ns
Sgpt, U/L	14±7	12±6	ns
g-gt, U/L	31±43	20±15	ns
ALP, U/L	87±41	86±54	ns
LDH, U/L	166±32	163±28	ns
CPK, U/L	110±70	128±88	ns
Troponin T, pg/ml	42±31	42±29	ns
CRP, mg/L	8.8±17.0	10.7±11.0	ns
HBA1c, %	5.1±0.9	5.0±0.7	ns
Fe, µg/dl	63±27	70±41	ns
Ferritin, ng/ml	345±200	364±373	ns
B12, pg/ml	843±637	574±269	ns
Folic acid, ng/ml	15±8	14±8	ns
Transferrin saturation,%	25±9	27±11	ns
PTH, pg/ml	316±238	231±186	ns

Πίνακας 3: Εργαστηριακές παράμετροι του συνόλου των ασθενών που μεταμοσχεύθηκαν (ομάδες A+B) κατά τις χρονικές στιγμές 0,1,6

Εργαστηριακές εξετάσεις	Σύνολο μεταμοσχευμένων ασθενών N=73		
	0 μήνα	1 μήνα	6 μήνες
Hct, %	37±4	39±4	40±6*
Hb, g/dl	12.1±1.4	12.6±1.5	13.2±1.6**
K, mmol/L	5.3±0.9	4.4±0.5*	4.3±0.4*
Na, mmol/L	138±2	138±3	140±2**
Cr, mg/dl	10.2±2.9	1.4±0.4*	1.3±0.4*
MDRD	5.9±2.3	58±20*	61±20*
Ολ.Χοληστερόλη,mg/dl	173±40	233±68*	226±60*
LDL, mg/dl	92±33	138±59*	135±51*
HDL, mg/dl	42±14	60±17*	57±18*
Trig, mg/dl	196±120	171±74	169±73
Uric acid, mg/dl	5.7±1.5	5.8±1.2	6.6±1.4**
T-protein, mg/dl	7.1±0.7	6.6±0.7	8.3±9.1
Albumin, mg/dl	4.3±0.4	4.3±0.3	4.5±0.3*
Ca, mg/dl	9.5±0.7	9.8±0.7*	9.9±0.6*
P, mg/dl	5.2±1.7	2.7±0.7*	3.0±0.6*
Mg, mg/dl	2.3±0.3	1.6±0.2*	1.7±0.2**
Glucose, mg/dl	92±38	97±21	97±20
Sgot, U/L	16±5	16±6	19±8**
Sgpt, U/L	19±9	24±18	22±15
g-gt, U/L	19±11	37±48*	30±26
ALP, U/L	96±66	85±38	87±34
LDH, U/L	178±44	206±68*	214±74*
CPK, U/L	93±62	32±19*	67±45**
AMS, mg/dl	133±62	100±65	77±27*
Troponin T, pg/ml	40±23	17±15*	13.0±10*
CRP, mg/L	7.1±11	5.4±8.3	4.5±4.3
HBA1c, %	4.9±0.5	5.0±0.6	5.2±0.6**
Fe, µg/dl	76±39	94±38	98±113
Ferritin, ng/ml	489±375	473±472	483±615
B12, pg/ml	1571±646	1114±583*	871±452**
Folic acid, ng/ml	11.3±7.7	12.9.0±6.5	10.1±6.8
Transferrin saturation,%	32±13	38±16	34±17
PTH, pg/ml	192±202	155±113	145±197

\*:  $p < 0.05$  σε σχέση με τιμές πριν από τη μεταμόσχευση, #:  $p < 0.05$  σε σχέση με τιμές 1 μήνα μετά τη μεταμόσχευση



Πίνακας 4:Εργαστηριακές παράμετροι των ασθενών που μεταμοσχεύθηκαν από ζώντα δότη (ομάδα Α) κατά τις χρονικές στιγμές 0,1,6

Εργαστηριακές εξετάσεις	Μεταμοσχευμένοι από ζώντα δότη N=36		
	0 μήνα	1 μήνα	6 μήνες
Hct, %	36±4	40±4*	41±4*
Hb, g/dl	11.8±1.3	12.9±1.5*	13.5±11.6*
K, mmol/L	5.5±1.0	4.3±0.4*	4.4±0.4*
Na, mmol/L	138±2	139±2	140±2*
Cr, mg/dl	10.7±3.0	1.3±0.3*	1.3±0.3*
MDRD	5.7±2.1	64±18*	63±15*
Ολ.Χοληστερόλη,mg/dl	165±40	242±61*	227±53*
LDL, mg/dl	87±35	140±51*	138±43*
HDL, mg/dl	40±11	66±17*	60±21*
Trig, mg/dl	194±119	166±83	151±73
Uric acid, mg/dl	6.2±1.4	5.7±1.1	6.6±1.4#
T-protein, mg/dl	6.8±0.7	6.6±0.9	6.8±0.5
Albumin, mg/dl	4.2±0.4	4.4±0.2*	4.5±0.3*
Ca, mg/dl	9.2±0.7	9.8±0.4*	9.9±0.4*
P, mg/dl	5.6±1.9	2.8±0.6*	3.0±0.6*
Mg, mg/dl	2.4±0.4	1.7±0.2*	1.8±0.2*
Glucose, mg/dl	101±50	97±21	96±26
Sgot, U/L	16±6	16±7	19±9
Sgpt, U/L	19±9	27±24	22±17
g-gt, U/L	19±12	45±65*	27±26
ALP, U/L	88±48	80±39	77±25
LDH, U/L	170±44	213±74	216±88*
CPK, U/L	83±40	30±14*	69±39#
Troponin T, pg/ml	32±19	11.6±5.4*	10.5±6.7*
CRP, mg/L	7.2±11.4	5.5±9.6	5.3±5.8
HBA1c, %	4.9±0.7	5.5±0.6	5.2±0.6
Fe, µg/dl	82±44	99±43	113±159
Ferritin, ng/ml	449±323	370±384	353±362
B12, pg/ml	1395±705	930±512*	791±440*
Folic acid, ng/ml	12.1±7.6	11.1±6.9	9.2±6.8
Transferrin saturation,%	32±13	38±18	32±13
PTH, pg/ml	165±233	115±83	91±68

\*:  $p < 0.05$  σε σχέση με τιμές πριν από τη μεταμόσχευση, #:  $p < 0.05$  σε σχέση με τιμές 1 μήνα μετά τη μεταμόσχευση.

Πίνακας 5: Εργαστηριακές παράμετροι των ασθενών που μεταμοσχεύθηκαν από αποβιώσαντα δότη (ομάδα Β) κατά τις χρονικές στιγμές 0,1,6

Εργαστηριακές εξετάσεις	Μεταμοσχευμένοι από αποβιώσαντα δότη N=37		
	0 μήνα	1 μήνα	6 μήνες
Hct, %	38±4	37±4	39±7
Hb, g/dl	12.4±1.4	12.2±1.4	12.9±1.6
K, mmol/L	5.1±0.7	4.4±0.5 *	4.4±0.4*
Na, mmol/L	139±3	138±4	139±16
Cr, mg/dl	9.8±3.1	1.5±0.5 *	1.3±0.5*
MDRD	6.0±2.4	52±21*	59±23*
Ολ.Χοληστερόλη,mg/dl	183±39	224±73*	225±67*
LDL, mg/dl	100±29	138±67*	132±58
HDL, mg/dl	44±15	54±15*	54±14*
Trig, mg/dl	199±122	176±66	186±70
Uric acid, mg/dl	5.1±1.5	5.7±1.3	6.6±1.5*
T-protein, mg/dl	7.3±0.6	6.5±0.5	9.6±12.5
Albumin, mg/dl	4.4±0.4	4.3±0.3	4.4±0.2
Ca, mg/dl	9.7±0.6	9.8±0.9	9.9±0.7
P, mg/dl	4.8±1.3	2.5±0.6 *	3.1±0.6*
Mg, mg/dl	2.3±0.3	1.5±0.2*	1.7±0.1*#
Glucose, mg/dl	83±17	97±21*	98±13*
Sgot, U/L	17±5	15±4	19±7#
Sgpt, U/L	20±10	21±11	22±12
g-gt, U/L	20±11	30±21	29±25*
ALP, U/L	106±81	89±37	95±39
LDH, U/L	185±43	200±62	212±59
CPK, U/L	103±77	33±22 *	67±51*#
AMS, mg/dl	146±62	87±25	78±20*
Troponin T, pg/ml	46±25	23±19 *	15±12*
CRP, mg/L	6.8±10.8	5.2±7.2	3.8±2.3
HBA1c, %	4.9±0.3	5.0±0.7	5.2±0.6*
Fe, µg/dl	70±33	89±33	85±38
Ferritin, ng/ml	528±421	583±535	604±765
B12, pg/ml	1731±550	1303±598 *	951±457*#
Folic acid, ng/ml	10.7±7.8	14.8±5.7	11.0±6.8
Transferrin saturation,%	32±13	37±14	35±20
PTH, pg/ml	231±186	194±128	189±246

\*:  $p < 0.05$  σε σχέση με τιμές πριν από τη μεταμόσχευση, #:  $p < 0.05$  σε σχέση με τιμές 1 μήνα μετά τη μεταμόσχευση.

### 2.3 Δεδομένα μεταμόσχευσης

Τα βασικά δεδομένα αναφορικά με τη μεταμόσχευση, τον ανοσολογικό κίνδυνο και της ανοσοκατασταλτικής αγωγής των ασθενών που μεταμοσχεύθηκαν στο σύνολό τους, όπως και στις 2 υποομάδες A και B παρουσιάζονται στον Πίνακα 6. Επίσης, τα κύρια χαρακτηριστικά γνωρίσματα των δότην των μοσχευμάτων, η ύπαρξη καθυστερημένης λειτουργίας του μοσχεύματος, τα επεισόδια απόρριψης και οι λοιμώξεις φαίνονται στον ίδιο πίνακα. Οι μεταμοσχευμένοι από αποβιώσαντα δότη ήταν ευαισθητοποιημένοι σε μεγαλύτερο βαθμό συγκριτικά με αυτούς που έλαβαν μόσχευμα από ζώντα δότη με PRAs  $\geq 10\%$  σε ποσοστό 46%. Όπως ήταν αναμενόμενο, οι μεταμοσχευμένοι από αποβιώσαντα δότη εμφάνισαν καθυστερημένη λειτουργία του μοσχεύματος (DGF) σε υψηλότερο ποσοστό συγκριτικά με τους μεταμοσχευμένους από ζώντα δότη, ενώ δεν παρατηρήθηκαν διαφορές στις δύο ομάδες ως προς τα επεισόδια απόρριψης ή τις λοιμώξεις.

Πίνακας 6: Δεδομένα μεταμόσχευσης

Παράμετροι	Σύνολο μεταμοσχευμένων N=73	Μεταμοσχευμένοι από ζώντα δότη N=36	Μεταμοσχευμένοι από αποβιώσαντα δότη N=37
HLA mismatch	3.3±1.5	3.2±1.5	3.2±1.4
<b>PRAς</b>			
<10%/ ≥10%	55/18	35/1	20/17**
Αριθμός μεταμοσχεύσεων >1	11	2	9
<b>Ανοσοκατασταλτικά σχήματα</b>			
• MPA/CNI/steroids	73	36	37
• rituximab	14	4	10
• ATG	4	1	3
• π्लाσμαφαιρέσεις	11	3	8
<b>Ηλικία Δότη</b>	52±14	57 (39-72)	47(16-69)
<b>DGF, ν, (%)</b>	24 (33)	2 (6)	22 (60)*
<b>Χρ. ψυχρής ισχαιμίας, ώρες</b>		0	17.7±5.5*
<b>Βιοψία, ν</b>	24 (33)	9 (25)	15 (41)
<b>Οξεία απόρριψη, ν</b>	6 (8)	3 (8)	3 (8)
<b>Λοιμώξεις</b>			
• Βακτηριακές, ν,(%)	20 (27)	10 (28)	10 (27)
• Ιογενείς, ν, (%)	12 (16)	6 (17)	6 (16)

- μέση τιμή ± τυπική απόκλιση, \*p<0.05, \*\*p<0.001

## 2.4 Καρδιαγγειακά συμβάματα και μεταβολές καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου 6 μήνες μετά τη μεταμόσχευση

Νέα καρδιαγγειακά συμβάματα καθώς και μεταβολές στους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου κατά τη διάρκεια των 6 μηνών παρακολούθησης μετά τη μεταμόσχευση νεφρού παρουσιάζονται στον Πίνακα 7. Δεν υπήρξαν μείζονα καρδιαγγειακά συμβάματα. Σε 5 μεταμοσχευμένους από αποβιώσαντα δότη παρουσιάστηκε κολπική μαρμαρυγή που αντιμετωπίστηκε φαρμακευτικά. Οι 3

από αυτούς είχαν παρουσιάσει και στο παρελθόν επεισόδιο κολπικής μαρμαρυγής. Επίσης, 3 (4.1%) μεταμοσχευμένοι από αποβιώσαντα δότη παρουσίασαν νεοεμφανιζόμενο σακχαρώδη διαβήτη και έλαβαν θεραπεία με ινσουλίνη. Να σημειωθεί ότι μόνο το 10% του συνόλου των ασθενών λάμβανε θεραπεία με στατίνη 6 μήνες μετά τη μεταμόσχευση.

Πίνακας 7: Καρδιαγγειακά συμβάματα και παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου 6 μήνες μετά τη μεταμόσχευση νεφρού

	Σύνολο μεταμοσχευμένων N=73	Μεταμοσχευμένοι από ζώντα δότη N=36	Μεταμοσχευμένοι από αποβιώσαντα δότη N=37
<b>Καρδιαγγειακά συμβάματα</b>			
Κολπική μαρμαρυγή, ν, %	5(7)	0	5(14)
<b>Παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου</b>			
Υπέρταση, ν, %	35(48)	15(42)	20(54)
Υπερλιπιδαιμία, ν, %	13 (18)	9 (25)	4 (11)
Σακχαρώδης διαβήτης μετά Μτχ, ν, %	3(4)	0	3(8)
Κάπνισμα, ν, %	10(14)	7(19)	3(8)
<b>Δείκτης μάζας σώματος, Kg/m<sup>2</sup></b>			
<25 /25-30/ >30	44/22/7	23/11/2	21/11/5
<b>Λήψη στατίνης, ν, %</b>	7(10)	4(11)	3(8)

## 2.5 Μεταβολές της τροπονίνης και της CRP

Τα αποτελέσματα της τροπονίνης T και της CRP στις χρονικές στιγμές 0,1 και 6 παρουσιάζονται στον Πίνακα 8. Η μέση τιμή TnT στο σύνολο των μεταμοσχευμένων μειώθηκε από 40pg/ml προ της μεταμόσχευσης σε 17pg/ml

και 13pg/ml, 1 και 6 μήνες μετά τη μεταμόσχευση αντίστοιχα ( $p < 0.001$ ). Με βάση τη φυσιολογική τιμή TnT του εργαστηρίου μας που είναι  $< 14\text{pg/ml}$ , το ποσοστό των ασθενών με φυσιολογικά επίπεδα TnT αυξήθηκε από 10% προ-μεταμοσχευτικά, σε 58% 1 μήνα μετά, και σε 71% 6 μήνες μετά τη μεταμόσχευση νεφρού. Αντίθετα, η τιμές τις CRP δε μεταβλήθηκαν στατιστικά σημαντικά μετά τη μεταμόσχευση νεφρού. Η μείωση της TnT παρέμεινε σημαντική και όταν οι ασθενείς αναλύθηκαν στις 2 υπο-ομάδες (μεταμοσχευμένοι από ζώντα και από αποβιώσαντα δότη).

Πίνακας 8:Μεταβολές της τροπονίνης T και CRP σε μεταμοσχευμένους ασθενείς

	Τροπονίνη T (pg/ml)			CRP (ng/ml)		
	Σύνολο μεταμοσχευμένων N=73	Μεταμοσχευμένοι από ζώντα δότη N=36	Μεταμοσχευμένοι από αποβιώσαντα δότη N=37	Σύνολο μεταμοσχευμένων N=73	Μεταμοσχευμένοι από ζώντα δότη N=36	Μεταμοσχευμένοι από αποβιώσαντα δότη N=37
0 μήνα	40±23	32±19	46±25	7.1±11	7.2±11.4	6.8±10.8
1 μήνα	17±15*	11.6±5.4*	23±19*	5.4±8.3	5.5±9.6	5.2±7.2
6 μήνες	13±10*	10.5±6.7*	15±12*	4.5±4.3	5.3±5.8	3.8±2.3

\* $p < 0.001$  σε σύγκριση με μήνα 0

## 2.6 Αποτελέσματα νεότερων βιοδεικτών καρδιαγγειακού κινδύνου

Οι μετρήσεις της PCSK9 και της IL-6 για το σύνολο των ασθενών που μεταμοσχεύθηκαν, καθώς και για τις υποομάδες A (ασθενείς που μεταμοσχεύτηκαν από ζώντα δότη) και B (ασθενείς που μεταμοσχεύτηκαν από αποβιώσαντα δότη), κατά τις χρονικές στιγμές 0, 1 και 6 μήνες μετά τη μεταμόσχευση παρουσιάζονται στους Πίνακες 9 και 10. Αντίστοιχα στον Πίνακα

11 παρουσιάζονται οι τιμές PCSK9 και IL-6 για τους αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς που δεν μεταμοσχεύθηκαν.

Πίνακας 9: Μεταβολές της PCSK9 σε μεταμοσχευμένους ασθενείς

	PCSK9 (ng/ml)		
	Σύνολο μεταμοσχευμένων N=73	Μεταμοσχευμένοι από ζώντα δότη N=36	Μεταμοσχευμένοι από αποβιώσαντα δότη N=37
0 μήνα	199.8±63	213.0±64.2	186.9±59.9
1 μήνα	276.2±79.4*	298.3±88.3*	254.8±63.7*
6 μήνες	245.9±63†*	246.5±70.3¶#	245.2±54.8*

όλες οι τιμές είναι μέσες ± τυπική απόκλιση

\* $p < 0.001$  σε σύγκριση με μήνα 0

¶  $p = 0.003$  σε σύγκριση με μήνα 1

†  $p = 0.005$  σε σύγκριση με μήνα 1

#  $p < 0.05$  σε σύγκριση με μήνα 0

Πίνακας 10: Μεταβολές της IL-6 σε μεταμοσχευμένους ασθενείς

	IL-6 (pg/ml)		
	Σύνολο μεταμοσχευμένων	Μεταμοσχευμένοι από ζώντα δότη	Μεταμοσχευμένοι από αποβιώσαντα δότη
0 μήνα	4.8±2.9	5.5±3.2	4.1±2.5
1 μήνα	4.2±2.6	3.2±2.1*	5.1±2.8
6 μήνες	3.6±2.4*	3.5±2.6*	3.8±2.1#

όλες οι τιμές είναι μέσες ± τυπική απόκλιση

\*  $p < 0.001$  σε σύγκριση με μήνα 0

#  $p < 0.02$  σε σύγκριση με μήνα 1

Πίνακας 11: Μεταβολές της PCSK9 και της IL-6 σε αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς

	<b>PCSK9 (ng/ml) σε αιμοκαθαιρόμενους N=10</b>	<b>IL-6 (pg/ml) σε αιμοκαθαιρόμενους N=10</b>
0 μήνα	228.5±77.3	5.7±2.6
6 μήνες	228.4±85.5	5.6±3.7
p	ns	ns

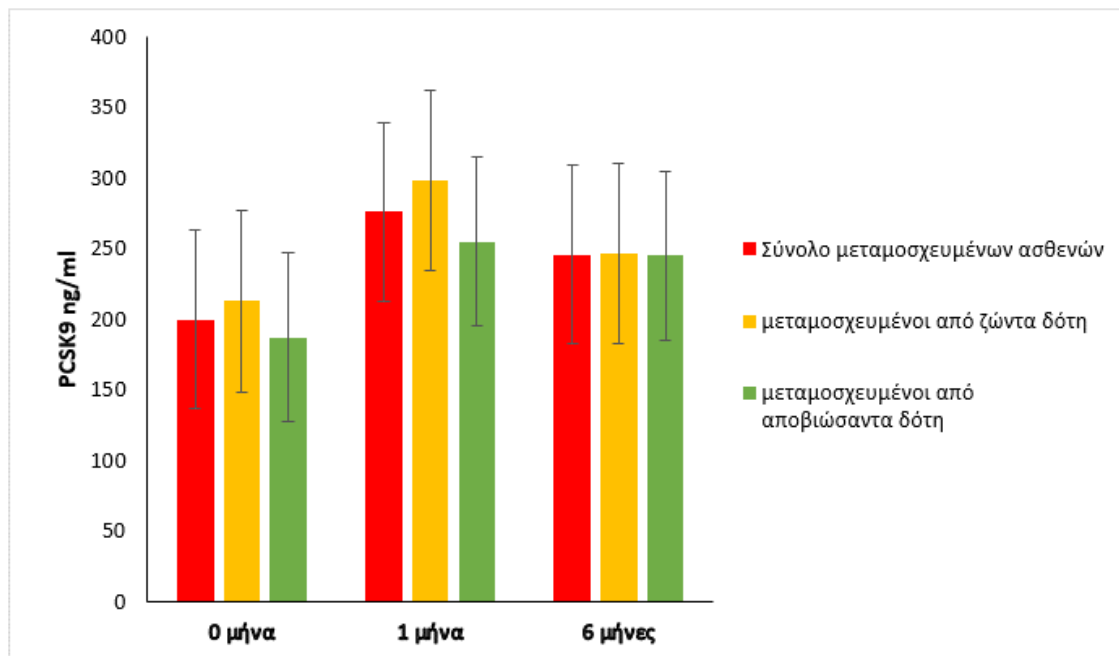
- όλες οι τιμές είναι μέσες ± τυπική απόκλιση
- $p < 0.05$  στατιστικά σημαντικό

Τα επίπεδα της PCSK9 τη χρονική στιγμή 0 δε διέφεραν στατιστικά σημαντικά μεταξύ των 3 ομάδων (Πίνακας 9). Στους ασθενείς της ομάδας Γ που παρέμειναν σε αιμοκάθαρση και δε μεταμοσχεύθηκαν τα αποτελέσματα παρέμειναν ίδια και μετά από 6 μήνες (Πίνακας 11). Αντίθετα, στο σύνολο των ασθενών που μεταμοσχεύθηκαν παρατηρήθηκε μια στατιστικά σημαντική αύξηση των επιπέδων της PCSK9 στον 1 μήνα. Ακολούθως, τα επίπεδα παρουσίασαν μείωση στον 6<sup>ο</sup> μήνα, χωρίς όμως να επανέλθουν στα επίπεδα προ της μεταμόσχευσης (Πίνακας 9, Εικόνα 18,19). Πιο συγκεκριμένα, από την ανάλυση των 2 υποομάδων φάνηκε ότι στην ομάδα των ασθενών που μεταμοσχεύθηκαν από ζώντα δότη τα επίπεδα της PCSK9, 1 μήνα μετά τη μεταμόσχευση αυξήθηκαν σε σημαντικό βαθμό ( $p < 0.001$ ). Ακολούθως, 6 μήνες μετά τη μεταμόσχευση, τα επίπεδα της PCSK9 ελαττώθηκαν σε σημαντικό βαθμό ( $p = 0.003$ ), αλλά παρέμειναν αυξημένα συγκριτικά με αυτά προ της μεταμόσχευσης ( $p = 0.037$ ). Στην ομάδα των ασθενών που μεταμοσχεύθηκαν από αποβιώσαντα δότη τα επίπεδα PCSK9, 1 μήνα μετά τη μεταμόσχευση αυξήθηκαν σε σημαντικό βαθμό ( $p < 0.001$ ) και παρέμειναν αυξημένα μέχρι και τον 6<sup>ο</sup> μήνα μετά τη μεταμόσχευση ( $p = 0.473$ ).

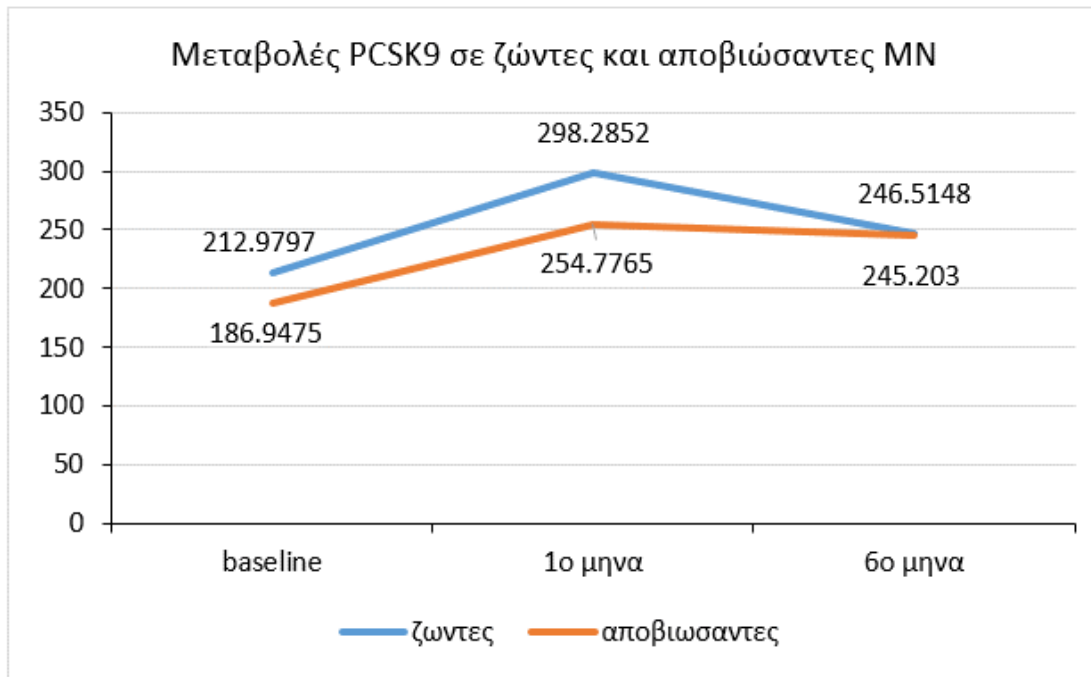
Όσον αφορά στα επίπεδα της IL-6, στο σύνολο των μεταμοσχευμένων δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά 1 μήνα μετά τη μεταμόσχευση, ενώ στους 6 μήνες παρατηρήθηκε σημαντική μείωση των επιπέδων της ( $p < 0.001$ ) (Εικόνα



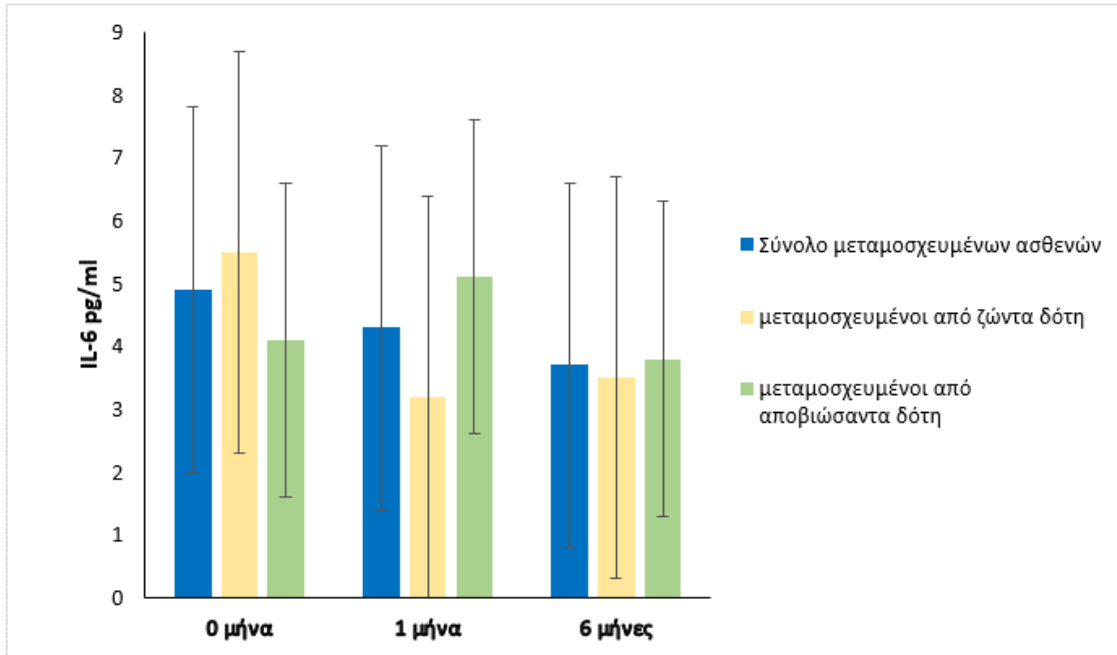
20). Είναι ενδιαφέρον ότι τα αποτελέσματα διαφέρουν μεταξύ των ομάδων Α και Β. Έτσι, στην ομάδα των μεταμοσχευμένων από ζώντα δότη, ένα μήνα μετά τη μεταμόσχευση, η IL-6 ελαττώθηκε σε σημαντικό βαθμό ( $p < 0.001$ ) και παρέμεινε αμετάβλητη στη συνέχεια ως τον 6ο μήνα ( $p = 0.67$ ) (Εικόνα 21). Αντίθετα, στην ομάδα των ασθενών που μεταμοσχεύθηκαν από αποβιώσαντα δότη ένα μήνα μετά τη μεταμόσχευση, η IL-6 παρέμεινε σταθερή και ακολούθως ελαττώθηκε στους 6 μήνες αλλά σε μη σημαντικό βαθμό συγκριτικά με τα επίπεδα προ της μεταμόσχευσης ( $p = 0.44$ ).



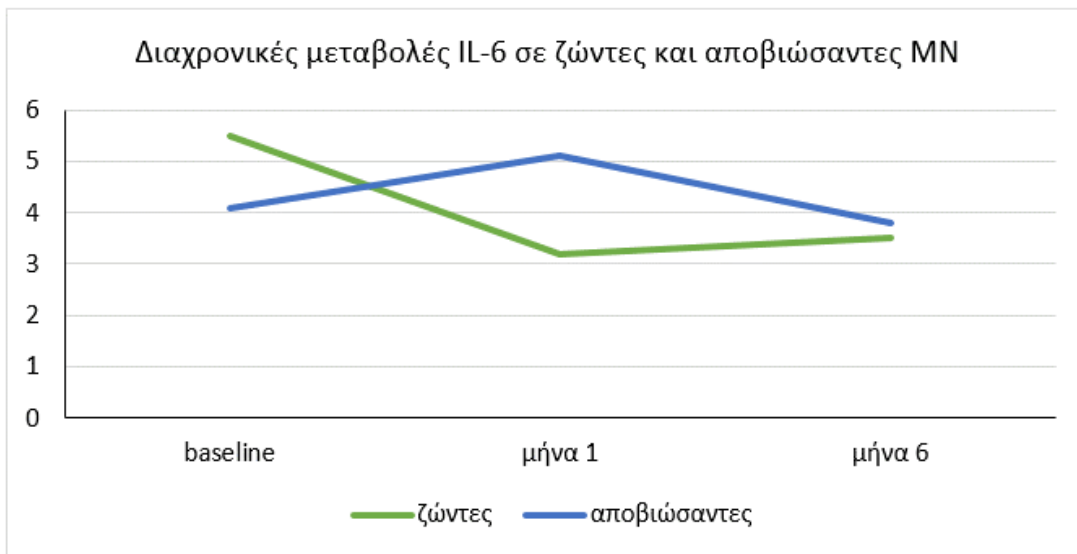
Εικόνα 18: Μεταβολές της PCSK9 στο σύνολο των μεταμοσχευμένων και στις υποομάδες από ζώντα και αποβιώσαντα δότη



Εικόνα 19: Μεταβολές της PCSK9 από ζώντα και αποβιώσαντα δότη μετά τη MN



Εικόνα 20: Μεταβολές της IL-6 στο σύνολο των μεταμοσχευμένων και στις υποομάδες από ζώντα και αποβιώσαντα δότη



Εικόνα 21: Μεταβολές της IL-6 από ζώντα και αποβιώσαντα δότη μετά τη ΜΝ

## 2.7 Ανάλυση συσχετίσεων (correlations)

### 2.7.1 Συσχετίσεις τροπονίνης και CRP

Υπήρξε θετική συσχέτιση μεταξύ των τιμών της TnT πριν την μεταμόσχευση νεφρού και του χρόνου υπό αιμοκάθαρση των ασθενών που μελετήθηκαν ( $p=0.013$ ,  $r=0.297$ ). Επίσης, η μείωση των επιπέδων της TnT τον 1ο και 6ο μήνα μετά τη μεταμόσχευση σχετίστηκε σημαντικά με τη βελτίωση της νεφρικής λειτουργίας των ληπτών, βάσει κρεατινίνης και eGFR βάσει MDRD ( $p=0.001$ ,  $r=0.386$  και  $p<0.001$ ,  $r=-0.446$  αντίστοιχα) (Πίνακες 13,14). Ακόμα, φάνηκε να υπάρχει σημαντική συσχέτιση μεταξύ των τιμών της TnT και της πιθανότητας εμφάνισης DGF ( $p<0.001$ ). Να σημειωθεί τέλος, ότι κατά τη διάρκεια των 6 μηνών παρακολούθησης είχαμε εμφάνιση επεισοδίων κολπικής μαρμαρυγής σε 5 ασθενείς (6.8%) και ότι υπήρξε σημαντική συσχέτιση των τιμών της TnT τον 1ο και 6ο μήνα με τους ασθενείς που εμφάνισαν επεισόδιο κολπικής μαρμαρυγής ( $p<0.001$ ). Οι ασθενείς που εμφάνισαν κολπική μαρμαρυγή είχαν μέση τιμή TnT τον 1ο μήνα 46.8pg/ml και τον 6ο μήνα 22.8pg/ml, τιμές μεγαλύτερες από τη μέση τιμή των υπόλοιπων ασθενών που είχαν 14.9pg/ml και 12.6pg/ml αντίστοιχα.

Η CRP φαίνεται να σχετίζεται μόνο με την IL-6 τόσο τον 1ο όσο και τον 6ο μήνα μετά τη μεταμόσχευση ( $p=0.004$   $r=0.36$  και  $p=0.014$   $r=0.31$ ).

Πίνακας 12: Συσχετίσεις βιοχημικών παραμέτρων προ της μεταμόσχευσης

		<b>IL6</b>	<b>PCSK9</b>	<b>Troponin</b>	<b>CRP</b>	<b>MDRD</b>	<b>Creatinine</b>	<b>LDL</b>
<b>IL6</b>	Συσχέτιση (r)	1	,093	,014	,180	,226	-,194	,056
	ρ		,443	,912	,185	,064	,108	,683
<b>PCSK9</b>	Συσχέτιση (r)	,093	1	-,030	-,132	-,166	-,057	,133
	ρ	,443		,813	,318	,165	,630	,319
<b>Troponin</b>	Συσχέτιση (r)	,014	-,030	1	-,062	,025	,000	,021
	ρ	,912	,813		,662	,846	,998	,885
<b>CRP</b>	Συσχέτιση (r)	,180	-,132	-,062	1	,021	,138	-,133
	ρ	,185	,318	,662		,879	,298	,363
<b>MDRD</b>	Συσχέτιση (r)	,226	-,166	,025	,021	1	-,619**	-,119
	ρ	,064	,165	,846	,879		,000	,382
<b>Creatinine</b>	Συσχέτιση (r)	-,194	-,057	,000	,138	-,619**	1	-,107
	ρ	,108	,630	,998	,298	,000		,426
<b>LDL</b>	Συσχέτιση (r)	,056	,133	,021	-,133	-,119	-,107	1
	ρ	,683	,319	,885	,363	,382	,426	

Πίνακας 13: Συσχετίσεις βιοχημικών παραμέτρων 1 μήνα μετά τη μεταμόσχευση

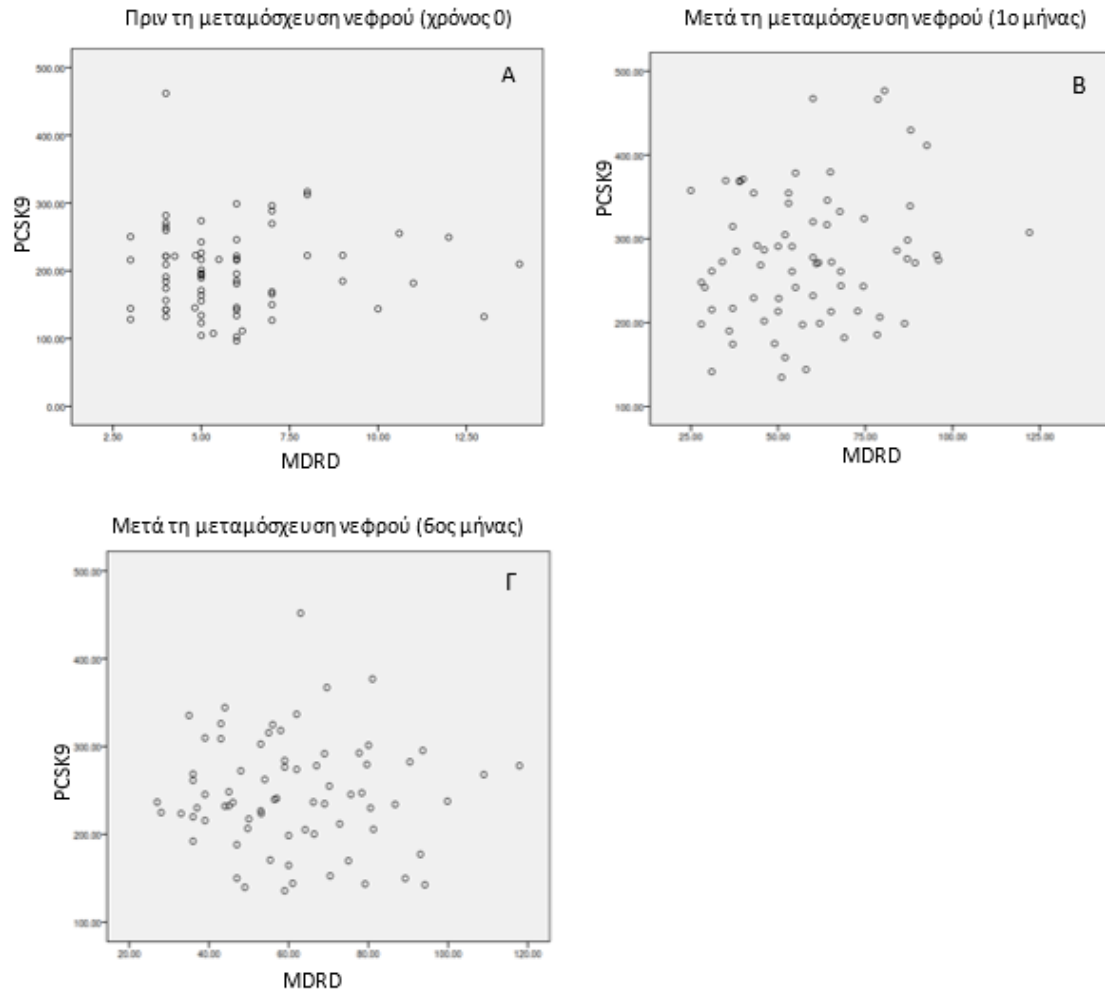
		IL6	PCSK9	Troponin	CRP	MDRD	Creatinine	LDL
<b>IL6</b>	Συσχέτιση (r)	1	-,173	,499**	,360**	-,326**	,305*	-,179
	p		,158	,000	,004	,008	,012	,175
<b>PCSK9</b>	Συσχέτιση (r)	-,173	1	-,101	-,021	,214	-,222	,159
	p	,158		,400	,867	,083	,061	,209
<b>Troponin</b>	Συσχέτιση (r)	,499**	-,101	1	,213	-,446**	,386**	-,206
	p	,000	,400		,090	,000	,001	,108
<b>CRP</b>	Συσχέτιση (r)	,360**	-,021	,213	1	-,186	,260*	-,258*
	p	,004	,867	,090		,147	,035	,047
<b>MDRD</b>	Συσχέτιση (r)	-,326**	,214	-,446**	-,186	1	-,836**	,139
	p	,008	,083	,000	,147		,000	,293
<b>Creatinine</b>	Συσχέτιση (r)	,305*	-,222	,386**	,260*	-,836**	1	-,218
	p	,012	,061	,001	,035	,000		,083
<b>LDL</b>	Συσχέτιση (r)	-,179	,159	-,206	-,258*	,139	-,218	1
	p	,175	,209	,108	,047	,293	,083	

Πίνακας 14: Συσχετίσεις βιοχημικών παραμέτρων 6 μήνες μετά τη μεταμόσχευση

		IL6	PCSK9	Troponin	CRP	MDRD	Creatinine	LDL
<b>IL6</b>	Συσχέτιση (r)	1	,170	,227	,311*	-,017	,037	-,209
	P		,169	,066	,014	,894	,766	,101
<b>PCSK9</b>	Συσχέτιση (r)	,170	1	-,009	,037	,004	-,045	,030
	p	,169		,938	,768	,972	,706	,805
<b>Troponin</b>	Συσχέτιση (r)	,227	-,009	1	-,040	-,385**	,446**	-,146
	p	,066	,938		,752	,001	,000	,235
<b>CRP</b>	Συσχέτιση (r)	,311*	,037	-,040	1	,088	-,062	,017
	p	,014	,768	,752		,499	,617	,892
<b>MDRD</b>	Συσχέτιση (r)	-,017	,004	-,385**	,088	1	-,822**	,101
	p	,894	,972	,001	,499		,000	,433
<b>Creatinine</b>	Συσχέτιση (r)	,037	-,045	,446**	-,062	-,822**	1	-,271*
	p	,766	,706	,000	,617	,000		,024
<b>LDL</b>	Συσχέτιση (r)	-,209	,030	-,146	,017	,101	-,271*	1
	p	,101	,805	,235	,892	,433	,024	

### 2.7.2 Συσχετίσεις PCSK9 και IL-6

Η PCSK9 μελετήθηκε σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο τελικού σταδίου, τόσο πριν όσο και μετά τη μεταμόσχευση. Δεν ανευρέθη συσχέτιση της PCSK9 με τη νεφρική λειτουργία, όπως αυτή εκφράζεται με την κρεατινίνη και την eGFR βάσει MDRD, σε καμία χρονική στιγμή (Εικόνα 22).

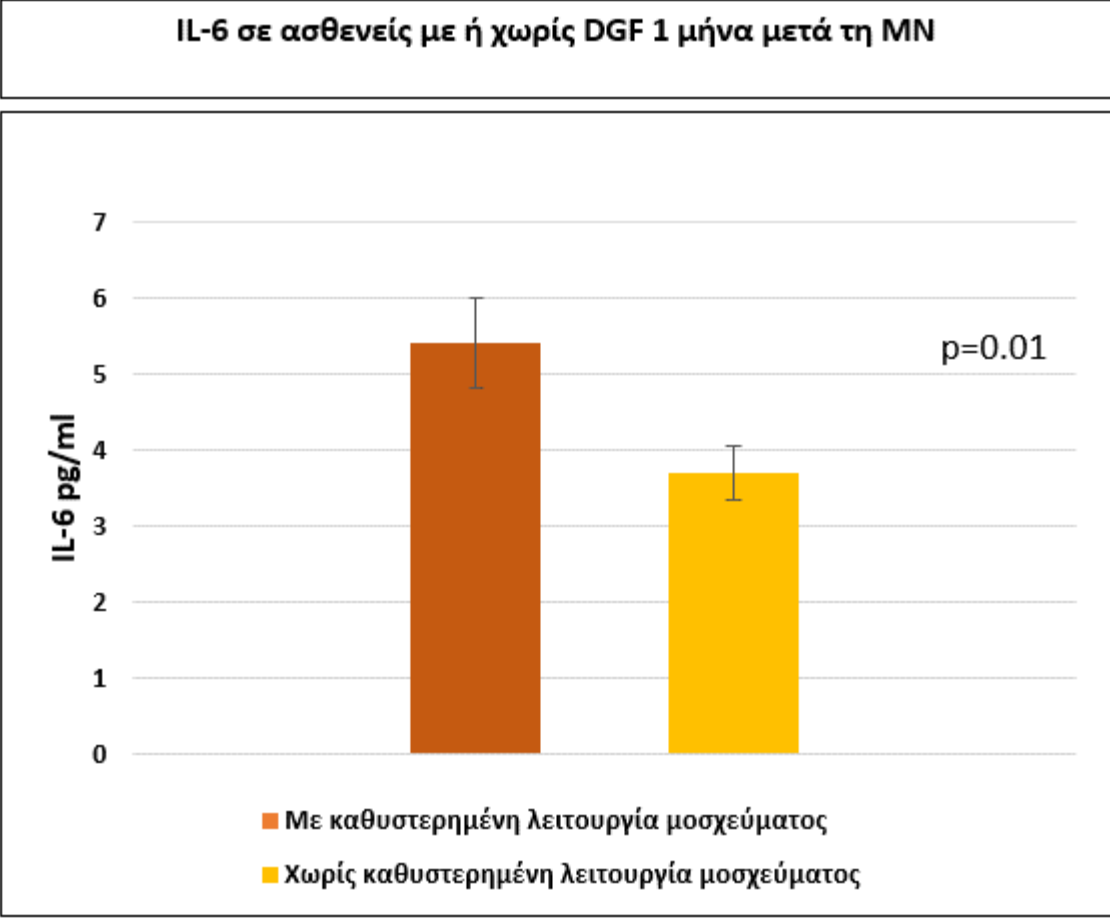


Εικόνα 22: Διαχρονική συσχέτιση PCSK9 και eGFR (MDRD) πριν και μετά τη μεταμόσχευση νεφρού

Επίσης, δεν ανευρέθη συσχέτιση της PCSK9 με την LDL σε καμιά χρονική στιγμή, ακόμα και όταν εξαιρέθηκαν οι ασθενείς που λάμβαναν στατίνη. Ένα μήνα μετά την μεταμόσχευση, υπήρξε σημαντική συσχέτιση της PCSK9 με την HDL ( $p=0.014$ ) και την Chol ( $p=0.034$ ), εύρημα όμως που δεν επαναλήφθηκε στον 6<sup>ο</sup> μήνα και δεν προϋπήρχε πριν τη μεταμόσχευση. Ακόμα, κατά τη μελέτη άλλων καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου, όπως η τροπονίνη, η CRP και η IL-6 δε βρέθηκε καμιά συσχέτιση με την PCSK9.



Όσον αφορά στην IL-6, ένα μήνα μετά τη μεταμόσχευση νεφρού φάνηκε ότι οι τιμές της μεταβάλλονται και μάλιστα υπάρχει συσχέτιση αυτών με τη CRP, γεγονός που οφείλεται στο ότι η IL-6 προάγει την παραγωγή της CRP. Επίσης, υπήρξε στατιστικά σημαντική σχέση μεταξύ των επιπέδων της IL-6 και του χρόνου ψυχρής ισχαιμίας, καθώς και της καθυστερημένης λειτουργίας του μοσχεύματος (Εικόνα 23).



Εικόνα 23: Επίπεδα IL-6 σε ασθενείς με ή χωρίς καθυστερημένη λειτουργία μοσχεύματος 1 μήνα μετά τη μεταμόσχευση νεφρού

### Κεφάλαιο 3: Συζήτηση

Παρά τις προόδους στον τομέα της μεταμόσχευσης νεφρού, η επιβίωση των μεταμοσχευμένων ασθενών εξακολουθεί να είναι χαμηλότερη σε σχέση με αυτή του γενικού πληθυσμού (3). Τα καρδιαγγειακά νοσήματα αποτελούν την πρώτη αιτία θανάτου, ενώ οι λοιμώξεις και τα νεοπλάσματα ακολουθούν με μικρότερα ποσοστά. Οι μελέτες δείχνουν ότι η επίπτωση των καρδιαγγειακών νοσημάτων είναι πενταπλάσια στους μεταμοσχευμένους σε σχέση με το γενικό πληθυσμό. Οι παραδοσιακοί παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου από μόνοι τους δεν επαρκούν για να εξηγήσουν το μέγεθος της καρδιαγγειακής νοσηρότητας στους μεταμοσχευμένους ασθενείς (24). Σημαντικό ρόλο φαίνεται ότι διαδραματίζουν εκτός από τους παραδοσιακούς και μη-παραδοσιακούς παράγοντες κινδύνου σχετιζόμενοι με τη μεταμόσχευση.

Ειδικά το πρώτο εξάμηνο μετά τη μεταμόσχευση νεφρού ο καρδιαγγειακός κίνδυνος είναι ιδιαίτερα υψηλός (10). Έτσι, προκειμένου να αποφευχθούν μείζονα καρδιαγγειακά συμβάματα μετά τη μεταμόσχευση, όλοι οι υποψήφιοι λήπτες νεφρικών μοσχευμάτων υποβάλλονται σε ένα εξειδικευμένο, αναλυτικό καρδιολογικό προμεταμοσχευτικό έλεγχο. Ο έλεγχος αυτός περιλαμβάνει την κλινική εξέταση του ασθενή, αιματολογικές εξετάσεις, απεικονιστικές εξετάσεις, αλλά και ειδικές επεμβατικές εξετάσεις, όπου κριθεί απαραίτητο. Οι ασθενείς που θα κριθούν κατάλληλοι για μεταμόσχευση νεφρού εισέρχονται στο μητρώο αναμονής του Εθνικού Οργανισμού Μεταμοσχεύσεων, ενώ περιοδικά υποβάλλονται στους απαραίτητους επανελέγχους. Παρά όμως τον αναλυτικό προμεταμοσχευτικό έλεγχο, οι λήπτες νεφρικών μοσχευμάτων εξακολουθούν να είναι αυξημένου καρδιαγγειακού κινδύνου, τόσο διεγχειρητικά, όσο και μετά τη μεταμόσχευση. Έτσι, η ανεύρεση δεικτών καρδιαγγειακού κινδύνου που θα είναι ειδικοί για την εκτίμηση και προετοιμασία των ασθενών που υποβάλλονται σε μεταμόσχευση νεφρού είναι πολλή σημαντική.

Σκοπός της παρούσας εργασίας ήταν η εκτίμηση και παρακολούθηση νεότερων βιοδεικτών καρδιαγγειακού κινδύνου σε μεταμοσχευμένους ασθενείς, κατά το

πρώτο μεταμοσχευτικό χρονικό διάστημα. Δύο ήταν οι νεότεροι βιοδείκτες που μελετήθηκαν: η PCSK9 και η IL-6.

Η PCSK9 είναι μια πρωτεάση που έχει κεντρικό ρόλο στην ομοίωση της χοληστερόλης και στην αθηροσκλήρωση (88). Οι ασθενείς με υπερδραστικότητα του μορίου της PCSK9, έχουν υψηλές τιμές LDL χοληστερόλης και αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο (75). Η IL-6 από την άλλη μεριά, είναι μια κυτταροκίνη με πλειοτροπικές δράσεις. Τα αυξημένα επίπεδα IL-6 είναι δείκτης φλεγμονής και στον γενικό πληθυσμό έχουν συσχετισθεί με την καρδιαγγειακή νόσο (104). Τα τελευταία έτη, πειραματικές και κλινικές μελέτες επικεντρώνονται στη σχέση της PCSK9 με τη φλεγμονή.

Στην παρούσα μελέτη οι βιοδείκτες της PCSK9 και της IL-6 μετρήθηκαν σε διάφορες χρονικές στιγμές και συγκρίθηκαν με καθιερωμένους βιοδείκτες καρδιαγγειακού κινδύνου, όπως την CRP και την TnT. Πιο συγκεκριμένα, σε κάθε ασθενή πραγματοποιήθηκαν 3 διαδοχικές μετρήσεις των παραπάνω βιοδεικτών: η πρώτη (χρόνος 0) έγινε αμέσως πριν τη μεταμόσχευση, η δεύτερη ένα μήνα μετά τη μεταμόσχευση και η τρίτη 6 μήνες μετά τη μεταμόσχευση νεφρού. Οι μεταμοσχευμένοι ασθενείς χωρίστηκαν σε δύο υποομάδες: στους μεταμοσχευμένους από ζώντα δότη και στους μεταμοσχευμένους από αποβιώσαντα δότη, ενώ στη συνέχεια πραγματοποιήθηκαν συγκρίσεις μεταξύ των δύο υπο-ομάδων. Παράλληλα πραγματοποιήθηκαν ανάλογες μετρήσεις σε μια ομάδα αιμοκαθαιρόμενων ασθενών που ήταν σε μητρώο αναμονής για μεταμόσχευση νεφρού και η ομάδα αυτή χρησιμοποιήθηκε σαν ομάδα control.

Αξίζει να σημειωθεί, ότι η παρούσα εργασία αποτελεί την πρώτη προοπτική μελέτη σύγχρονης παρακολούθησης των βιοδεικτών της PCSK9 και της IL-6 σε μεταμοσχευμένους ασθενείς. Επίσης, είναι η πρώτη εργασία που μελετάει τις διαφορές που υπάρχουν στους παραπάνω βιοδείκτες μεταξύ μεταμοσχευμένων από ζώντα και από αποβιώσαντα δότη. Ακόμα, ιδιαίτερη σημασία έχει το χρονικό διάστημα που ελήφθησαν τα δείγματα, αφού είναι η πρώτη μελέτη παρακολούθησης της PCSK9 το αρχικό διάστημα μετά τη μεταμόσχευση νεφρού. Δεν πρέπει να ξεχνάμε ότι οι πρώτοι μήνες μετά τη μεταμόσχευση, είναι ιδιαίτερα

σημαντικοί, αφού οι μεταβολές που συμβαίνουν στο νεφρό είναι καθοριστικοί για τη μετέπειτα επιβίωση τόσο των ασθενών, όσο και των μοσχευμάτων.

Όσον αφορά στην κλινική σημασία των αποτελεσμάτων της παρούσας μελέτης είναι μεγάλη. Γνωρίζοντας τον τρόπο που μεταβάλλονται οι τιμές της PCSK9 και της IL-6 μετά τη μεταμόσχευση νεφρού, μπορούμε πιθανόν να παρέμβουμε στους ασθενείς που διατρέχουν τον υψηλότερο καρδιαγγειακό κίνδυνο. Η δυσλιπιδαιμία και η φλεγμονή είναι δύο παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου που έχουν συσχετιστεί με την ανάπτυξη αθηρωμάτωσης και την εμφάνιση οξέων στεφανιαίων συνδρόμων στο γενικό πληθυσμό, αλλά και σε μεταμοσχευμένους (118). Μέχρι πριν λίγα χρόνια πιστεύαμε ότι η δράση τους είναι διαφορετική και ότι δεν συνδέονται μεταξύ τους. Πρόσφατες μελέτες έδειξαν ότι η PCSK9 εκτός από αναστολή της κάθαρσης της ενδογενούς χοληστερόλης και αύξηση της LDL στο πλάσμα, φαίνεται να συνδέεται και με μειωμένη κάθαρση των παθογόνων λιπιδίων της φλεγμονής (138). Έτσι για παράδειγμα, σε περίπτωση σήψης ο λιποπολυσακχαρίτης (LPS) που είναι μια από τις σημαντικότερες ενδοτοξίνες των βακτηρίων αυξάνεται, αλλά παράλληλα αυξάνεται και η PCSK9. Ακόμα, έχει βρεθεί ότι η PCSK9 ενισχύει την παραγωγή προ-φλεγμονωδών κυτοκινών που παίζουν σημαντικό ρόλο στην φλεγμονώδη διεργασία κατά τη δημιουργία της αθηροσκληρωτικής πλάκας. Ένα από τα κύρια σηματοδοτικά μονοπάτια που επηρεάζονται από την PCSK9 είναι αυτό του TLR4 / NF-κB (84). Εκτός από τον έμμεσο ρόλο της PCSK9 στις φλεγμονώδεις διεργασίες της αθηροσκλήρωσης, φαίνεται ότι υπάρχει και άμεση συσχέτιση. Η PCSK9 διεγείρει τη φλεγμονή στην αθηροσκληρωτική πλάκα ανεξάρτητα από τα επίπεδα των λιπιδίων στο πλάσμα μέσω τοπικής παραγωγής PCSK9 από τα αγγειακά λεία μυϊκά κύτταρα (VSMCs) (85).

Αν και ακόμα δεν έχει αποσαφηνιστεί πλήρως ο μηχανισμός σύνδεσης της δυσλιπιδαιμίας με τη φλεγμονή, φαίνεται ότι η αναστολή και των δύο μειώνει σημαντικά την καρδιαγγειακή νοσηρότητα. Τα τελευταία έτη με την αναγνώριση του κεντρικού ρόλου της φλεγμονής στην παθοφυσιολογία της αθηρωμάτωσης γίνονται μελέτες, με χρήση νεότερων φαρμακευτικών σκευασμάτων, με στόχο την

βέλτιστη διαχείριση των ασθενών. Ήδη είναι σε κυκλοφορία ανταγωνιστές της PCSK9 και της IL-6, που μπορούν να βοηθήσουν στη μείωση των τιμών τους, εφόσον κριθεί αναγκαίο σε συγκεκριμένες ομάδες μεταμοσχευμένων ασθενών (129,132).

Επιπροσθέτως, η συγκεκριμένη μελέτη προσθέτει νέα στοιχεία για τις μεταβολές των βιοδεικτών της PCSK9 και της IL-6, τα οποία μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τη δημιουργία νέων υπολογιστικών μοντέλων για την πρόγνωση του καρδιαγγειακού κινδύνου στους μεταμοσχευμένους ασθενείς. Αν και υπάρχουν αρκετά υπολογιστικά μοντέλα στο γενικό πληθυσμό, αυτά υποεκτιμούν τον κίνδυνο και δεν μπορούν να εφαρμοστούν αξιόπιστα στους μεταμοσχευμένους ασθενείς. Ειδικά το πρώτο διάστημα από τη μεταμόσχευση, που οι αλλαγές είναι ραγδαίες είναι σημαντική η ανεύρεση τέτοιων εργαλείων πρόγνωσης που θα βοηθήσουν μακροχρόνια τους μεταμοσχευμένους ασθενείς.

#### *Κύρια αποτελέσματα μελέτης*

Τα κύρια αποτελέσματα της μελέτης μπορούν να συνοψιστούν στα εξής:

- η PCSK9 αυξάνεται τον πρώτο μήνα μετά τη μεταμόσχευση νεφρού, ενώ στη συνέχεια μειώνεται, παραμένοντας όμως σε υψηλότερα επίπεδα σε σχέση με αυτά προ της μεταμόσχευσης, έως τους πρώτους έξι μήνες.
- η IL-6 μειώνεται το πρώτο εξάμηνο μετά τη μεταμόσχευση σε σχέση με τα επίπεδα προ της μεταμόσχευσης νεφρού.
- η PCSK9 δε συσχετίζεται με τα επίπεδα της IL-6 το πρώτο εξάμηνο από τη μεταμόσχευση νεφρού.
- υπάρχουν διαφορές στα επίπεδα της PCSK9 και της IL-6 μεταξύ μεταμοσχευμένων από ζώντα και από αποβιώσαντα δότη. Στους μεταμοσχευμένους από ζώντα δότη τα επίπεδα IL-6 μειώνονται σημαντικά τον 1<sup>ο</sup> μήνα μετά τη μεταμόσχευση, αντίθετα με ότι συμβαίνει με τους μεταμοσχευμένους από αποβιώσαντα δότη.

### *PCSK9, IL-6 και φλεγμονή*

Είναι γνωστό ότι η PCSK9 δεσμεύει και αποδομεί τους υποδοχείς της LDL από την επιφάνεια των ηπατοκυττάρων, αυξάνοντας έτσι τα επίπεδα της LDL στο πλάσμα και συνακόλουθα τα επίπεδα της χοληστερόλης στον ορό. Η φλεγμονή από την άλλη μεριά είναι γνωστό ότι συνδέεται με μεταβολές στο μεταβολισμό των λιπιδίων και των λιποπρωτεϊνών (136). Σε οξεία λοίμωξη συχνά παρατηρείται μείωση των επιπέδων της HDL και αύξηση των τριγλυκεριδίων (137). Σε αναδρομικές μελέτες η υποχοληστερολαιμία αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα θνητότητας σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς. Πρόσφατες μελέτες σε πειραματόζωα έδειξαν ότι η φλεγμονή συνδέεται με αύξηση της έκφρασης της PCSK9 τόσο στο ήπαρ, όσο και στο νεφρό. Πράγματι, *in vitro* σε ανθρώπινα ηπατοκύτταρα και *in vivo* σε C57BL/6 ποντίκια φάνηκε ότι η χορήγηση λιποπολυσακχαρίτη (LPS) διεγείρει την mRNA έκφραση της PCSK9 (138). Ο μηχανισμός μέσω του οποίου η φλεγμονή διεγείρει την έκφραση της PCSK9 δεν είναι γνωστός. Στην παρούσα μελέτη φάνηκε ότι τα επίπεδά της PCSK9 αυξάνονται το πρώτο μεταμοσχευτικό χρονικό διάστημα. Αν και οι ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο τελικού σταδίου υπό αιμοκάθαρση βρίσκονται συνεχώς σε ένα περιβάλλον συστηματικής φλεγμονής (107), κατά τη διάρκεια της μεταμοσχευτικής διαδικασίας εκτίθενται και σε νέους παράγοντες φλεγμονής. Έτσι, η περιεγχειρητική περίοδος είναι ιδιαίτερα στρεσογόνα για τον οργανισμό. Συγχρόνως, το φαινόμενο ισχαιμίας-επαναιμάτωσης, η διαδικασία συντήρησης του μοσχεύματος, η χρήση ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων, η καθυστερημένη λειτουργία του μοσχεύματος και τα επεισόδια απόρριψης είναι μερικοί μόνο από τους παράγοντες που επηρεάζουν την τοπική και συστηματική φλεγμονή στον μεταμοσχευμένο ασθενή κατά την πρώιμη μεταμοσχευτική περίοδο.

Η παρακολούθηση διαδοχικών επιπέδων της PCSK9 έδειξε ό,τι ακόμα και 6 μήνες μετά τη μεταμόσχευση νεφρού τα επίπεδα της PCSK9 εξακολουθούν να είναι υψηλότερα σε σχέση με τα επίπεδα πριν τη μεταμόσχευση. Αυτό δείχνει ότι οι παράγοντες που διεγείρουν την έκφραση του γονιδίου της PCSK9 εξακολουθούν να επιδρούν και πιθανόν υπάρχει ακόμα περιθώριο θεραπευτικής

παρέμβασης. Η PCSK9 έχει συνδεθεί σε πολλές μελέτες με την καρδιαγγειακή νοσηρότητα και την αθηροσκλήρυνση (75,118). Η επιβίωση των μεταμοσχευμένων νεφρού εξαρτάται άμεσα από τον καρδιαγγειακό κίνδυνο στον οποίο εκτίθενται, ενώ η μακροχρόνια επιβίωση των μοσχευμάτων τους εξαρτάται από τους παράγοντες που προκαλούν χρόνια δυσλειτουργία του μοσχεύματος (πχ η δυσλιπιδαιμία). Να επισημανθεί ότι στους μεταμοσχευμένους από ζώντα δότη παρατηρήθηκε μεγαλύτερη μείωση των τιμών της PCSK9 μεταξύ πρώτου και έκτου μήνα, παρότι οι μέσες τιμές στην τελική μέτρηση ήταν παρόμοιες με αυτές των μεταμοσχευμένων από αποβιώσαντα δότη. Οι μελέτες που υπάρχουν ως τώρα στη βιβλιογραφία για μεταμοσχευμένους νεφρού με μέτρηση των επιπέδων της PCSK9 είναι δύο και αφορούν σταθεροποιημένους ασθενείς τουλάχιστον 1 έτος μετά τη μεταμόσχευση (92,139), με λήψη μίας μόνο μέτρησης PCSK9 και χωρίς δεδομένα για την κατάσταση φλεγμονής εκείνη τη χρονική στιγμή. Οι Konarzewski και συν.(92) μελέτησαν 20 μεταμοσχευμένους ασθενείς και δε βρήκαν διαφορές στις τιμές της PCSK9 σε σύγκριση με ομάδα αιμοκαθαιρόμενων ασθενών. Οι Eisenga και συν.(139) μελέτησαν μεταμοσχευμένους ασθενείς και συσχέτισαν τα επίπεδα της PCSK9 με την ανάπτυξη νέο-εμφανιζόμενου σακχαρώδη διαβήτη 6 περίπου έτη μετά τη μεταμόσχευση. Έτσι δεν μπορεί να υπάρξει καμία συσχέτιση με τα στοιχεία της παρούσας μελέτης που αφορούν το πρώτο εξάμηνο από τη μεταμόσχευση.

Όσον αφορά στις μετρήσεις της PCSK9 και της LDL, δεν ανευρέθηκε καμία συσχέτιση μεταξύ τους τόσο πριν, όσο και μετά τη μεταμόσχευση νεφρού. Ακόμα και όταν εξαιρέθηκαν οι ασθενείς που λάμβαναν στατίνη το αποτέλεσμα αυτό δεν άλλαξε. Στη μελέτη του Eisenga και συν.(139), στην οποία μελετήθηκαν μεταμοσχευμένοι ασθενείς, επίσης δεν βρέθηκε ανάλογη συσχέτιση. Αν και υπάρχουν μελέτες που σχετίζουν την PCSK9 και την LDL σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο (92,94), φαίνεται ότι παράγοντες σχετικοί με τη μεταμόσχευση πιθανό να επηρεάζουν τη σχέση αυτή. Είναι ενδιαφέρον το εύρημα του LeBras και συν.(140) που μελέτησαν υψηλού κινδύνου ασθενείς που εισήχθησαν στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας και βρήκαν, ότι ενώ κατά την εισαγωγή των



ασθενών υπήρχε συσχέτιση PCSK9 και LDL, στη συνέχεια σε επαναληπτικές μετρήσεις η σχέση αυτή δεν ανεδείχθη.

Οι μετρήσεις της IL-6 έχουν ιδιαίτερο ενδιαφέρον, μια και η κυτταροκίνη αυτή αποτελεί επίσης δείκτη φλεγμονής. Οι πλειοτροπικές δράσεις της παίζουν ρόλο στην τοπική, αλλά και στη συστηματική ανοσία. Η IL-6 μπορεί να μεταβάλλει το μεταβολισμό των λιπιδίων, οδηγώντας σε διαδικασίες αθηροσκλήρωσης, ενώ έχει συσχετιστεί και με την καρδιαγγειακή νόσο, τόσο στον γενικό πληθυσμό, όσο και σε μεταμοσχευμένους νεφρού. Μελέτες σε μεταμοσχευμένους νεφρού έχουν δείξει ότι τα επίπεδα της IL-6 αυξάνονται ταχέως μετά τη μεταμόσχευση, φτάνοντας σε μέγιστα επίπεδα 2 μέρες μετά, ενώ στη συνέχεια μειώνονται και σταθεροποιούνται μετά τον 1<sup>ο</sup> μήνα (141). Στην παρούσα μελέτη οι τιμές της IL-6 στο σύνολο των μεταμοσχευμένων ασθενών μειώθηκαν, τόσο τον 1<sup>ο</sup> μήνα, όσο και τον 6<sup>ο</sup> μήνα από τη μεταμόσχευση σε σχέση με τα προ-μεταμόσχευσης επίπεδα. Εξετάζοντας όμως ξεχωριστά τις υποομάδες των μεταμοσχευμένων από ζώντα και από αποβιώσαντα δότη διαπιστώσαμε διαφορές στη μεταβολή των τιμών της IL-6. Πιο συγκεκριμένα, στους μεταμοσχευμένους από ζώντα δότη υπήρξε ταχεία μείωση των τιμών της IL-6 ήδη από τον 1<sup>ο</sup> μήνα, ενώ στη συνέχεια οι τιμές της σταθεροποιήθηκαν σε επίπεδα χαμηλότερα προ της μεταμόσχευσης. Αντίθετα, στους μεταμοσχευμένους από αποβιώσαντα δότη τον 1<sup>ο</sup> μήνα όχι μόνο δεν υπήρξε μείωση των τιμών της, αλλά είχαμε και μια μη σημαντική αύξηση. Στη συνέχεια, στους 6 μήνες από τη μεταμόσχευση παρατηρήθηκε μείωση των τιμών της IL-6 στα προ-μεταμοσχευτικά επίπεδα. Η μεταμόσχευση από ζώντα δότη διαφέρει από αυτή από αποβιώσαντα δότη στην απουσία ψυχρής ισχαιμίας του μοσχεύματος, αφού το μόσχευμα τοποθετείται άμεσα από τον δότη στον λήπτη. Η παρουσία ψυχρής ισχαιμίας σχετίζεται με το χρόνο παραμονής του μοσχεύματος σε υποθερμική συντήρηση. Μελέτες έχουν δείξει ότι ο αυξημένος χρόνος ψυχρής ισχαιμίας σχετίζεται με τη φλεγμονώδη διεργασία και αποτελεί προδιαθεσικό παράγοντα για την εμφάνιση καθυστερημένης λειτουργίας του μοσχεύματος. Στην περίπτωση αυτή λόγω απελευθέρωσης κυτταροκινών και αυξητικών παραγόντων αναπτύσσεται φλεγμονή, ισχαιμία και οξεία σωληναριακή βλάβη. Επιπρόσθετα, ο παρατεταμένος χρόνος ψυχρής ισχαιμίας μπορεί να

επηρεάσει και τη μακροχρόνια επιβίωση του μοσχεύματος (142,143). Στην παρούσα μελέτη υπήρξε στατιστικά σημαντική σχέση μεταξύ των επιπέδων της IL-6 και του χρόνου ψυχρής ισχαιμίας του μοσχεύματος, καθώς και συσχέτιση με την καθυστερημένη λειτουργία του μοσχεύματος. Έτσι ερμηνεύεται γιατί στους μεταμοσχευμένους από αποβιώσαντα δότη είχαμε καθυστερημένη μείωση των επιπέδων της IL-6. Σημαντικό είναι επίσης ότι η κατάσταση φλεγμονής παραμένει και 6 μήνες μετά τη μεταμόσχευση στους ασθενείς αυτούς, γεγονός που τους εκθέτει σε υψηλότερο κίνδυνο για καρδιαγγειακά συμβάματα μέσω προαγωγής της αθηροσκλήρωσης. Αν και τα αυξημένα επίπεδα IL-6 έχουν συνδεθεί με αυξημένο κίνδυνο επεισοδίων οξείας απόρριψης, στη μελέτη αυτή δεν παρατηρήθηκε τέτοιο φαινόμενο. Είχαμε 6 επεισόδια απόρριψης στο σύνολο των μεταμοσχευμένων ασθενών (3 σε κάθε υποομάδα) που δεν σχετίζονταν με τα επίπεδα IL-6. Σε σχέση με τους καθιερωμένους δείκτες καρδιαγγειακού κινδύνου, η CRP φαίνεται ότι σχετίζεται με την IL-6 μετά τη μεταμόσχευση, αν και δεν υπήρξαν στατιστικά σημαντικές διαφορές των τιμών της σε σχέση με πριν τη μεταμόσχευση. Οι Simmons και συν. (144) σε μελέτη 19 μεταμοσχευμένων ασθενών με παρακολούθηση πριν και μετά τη μεταμόσχευση, έδειξαν ότι οι δείκτες φλεγμονής και οξειδωτικού stress μειώνονται σημαντικά 2 μήνες μετά τη μεταμόσχευση νεφρού, αλλά στη μελέτη τους είχαν συμπεριλάβει μόνο μεταμοσχευμένους από ζώντα δότη. Επίσης, οι Abedini και συν.(68) σε *posthoc* ανάλυση της μελέτης ALERT σε σταθεροποιημένους μεταμοσχευμένους ασθενείς έδειξαν ότι η IL-6 και η hsCRP αποτελούν ανεξάρτητους παράγοντες κινδύνου για μείζονα καρδιαγγειακά συμβάματα.

Στην παρούσα μελέτη, συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων της PCSK9 και της IL-6 δεν ανευρέθηκε ούτε πριν, ούτε μετά τη μεταμόσχευση νεφρού. Η έλλειψη συσχέτισης επιβεβαιώνεται και σε άλλες μελέτες με διαφορετικούς πληθυσμούς ασθενών. Έτσι, σε ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο δε βρέθηκε συσχέτιση μεταξύ PCSK9, IL-6 και CRP (145). Επίσης, σε τυχαίοποιημένη μελέτη με χορήγηση αναστολέα της PCSK9 δε μεταβλήθηκαν οι δείκτες φλεγμονής (146). Είναι γεγονός ότι παρότι με τη χορήγηση αναστολέων τη PCSK9 μειώνονται τα καρδιαγγειακά συμβάματα, ακόμα και σε μεγάλες τυχαίοποιημένες μελέτες δεν

παρατηρείται μείωση της συγκέντρωσης της CRP, που σημαίνει ότι οι αναστολείς αυτοί πιθανόν επιδρούν μόνο στη χαμηλού-βαθμού συστηματική φλεγμονή (147).

Κατά τη διάρκεια της μελέτης, όπως είναι αναμενόμενο από το βραχύ διάστημα παρακολούθησης, δεν παρατηρήθηκαν μείζονα καρδιαγγειακά συμβάματα, οπότε δεν μπορούν να εξαχθούν συμπεράσματα για τη σχέση PCSK9, IL-6 και καρδιαγγειακού κινδύνου. Σε μελέτες ασθενών με χρόνια νεφρική νόσο σταδίου 2-4, αλλά και με τελικό στάδιο ΧΝΝ δεν έχει βρεθεί συσχέτιση της PCSK9 με καρδιαγγειακά νοσήματα (98,93). Παρόλα αυτά, η χορήγηση των αναστολέων της PCSK9 σε ασθενείς με καρδιαγγειακή νόσο, υπερχοληστερολαιμία και επηρεασμένη νεφρική λειτουργία έδειξε μείωση των μείζονων καρδιαγγειακών συμβαμάτων (130,148).

Από τη μελέτη της τροπονίνης Τ φάνηκε σημαντική μείωση των επιπέδων της μετά τη μεταμόσχευση, γεγονός που σχετίστηκε και με τη βελτίωση των τιμών της νεφρικής λειτουργίας. Πιο συγκεκριμένα, το ποσοστό των ασθενών με φυσιολογικά επίπεδα TnT αυξήθηκε από 10% προ-μεταμοσχευτικά, σε 58% 1 μήνα μετά, και σε 71% 6 μήνες μετά τη μεταμόσχευση νεφρού. Παράλληλα, η καθυστερημένη λειτουργία του μοσχεύματος φάνηκε να επηρεάζει τις τιμές της TnT. Ανάλογα ήταν τα αποτελέσματα των Keddis και συν.(62) που μελέτησαν την TnT 3 εβδομάδες και 1 έτος μετά από μεταμόσχευση νεφρού. Επίσης, είναι αξιοσημείωτο ότι 5 ασθενείς που εμφάνισαν κολπική μαρμαρυγή μετά τη μεταμόσχευση είχαν μέση τιμή TnT στατιστικά μεγαλύτερη από αυτή των ασθενών χωρίς κολπική μαρμαρυγή. Η εμφάνιση κολπικής μαρμαρυγής έχει συσχετιστεί σε πολλές μελέτες με αυξημένες τιμές καρδιακής τροπονίνης Τ τόσο σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο (149), όσο και στο γενικό πληθυσμό (150). Η αυξημένη κολπική μυοκαρδιακή διάταση και η βλάβη του μυοκαρδίου σε ασθενείς με ΧΝΝ σχετίζεται με την αυξημένη συχνότητα κολπικής μαρμαρυγής στους ασθενείς αυτούς, ενώ η αποκατάσταση του ουραιμικού μυοκαρδίου μετά τη μεταμόσχευση πιθανόν συμβάλλει στη βελτίωση της καρδιακής τους λειτουργίας. Να σημειωθεί ότι τα επίπεδα της τροπονίνης Τ δε σχετίστηκαν με τις τιμές της PCSK9 και της CRP σε καμία χρονική στιγμή, ενώ υπήρξε στατιστικά

σημαντική σχέση με την IL-6 τον 1<sup>ο</sup> μήνα από τη μεταμόσχευση, που δεν παρέμεινε όμως μέχρι τον 6<sup>ο</sup> μήνα. Οι αυξημένες τιμές IL-6 και TnT τον 1<sup>ο</sup> μήνα ανευρέθηκαν στους ασθενείς που εμφάνισαν καθυστερημένη λειτουργία του μοσχεύματος. Πιθανόν οι ασθενείς αυτοί χρειάζονται στενότερη καρδιολογική παρακολούθηση το πρώτο μεταμοσχευτικό χρονικό διάστημα για την αποφυγή σοβαρών καρδιαγγειακών επιπλοκών.

### *Περιορισμοί της μελέτης*

Αν και πρόκειται για τη μεγαλύτερη μελέτη παρακολούθησης μεταμοσχευμένων ασθενών το πρώτο διάστημα μετά τη μεταμόσχευση νεφρού, ο αριθμός των ασθενών δεν επαρκεί για να εξαχθούν ασφαλή συμπεράσματα σχετικά με το ρόλο της PCSK9 σε σχέση με τον καρδιαγγειακό κίνδυνο. Επίσης, το διάστημα παρακολούθησης αφορά μόνο στους πρώτους 6 μήνες μετά τη μεταμόσχευση, ενώ ενδιαφέρον έχει και η μακροχρόνια παρακολούθηση των ασθενών αυτών. Επίσης, έχουν μελετηθεί δύο νεότεροι βιοδείκτες, ενώ υπάρχουν πολλές ακόμα φλεγμονώδεις και προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες που πιθανόν να σχετίζονται με τον καρδιαγγειακό κίνδυνο κατά την πρώιμη μεταμοσχευτική περίοδο. Ακόμα, η πιθανή συσχέτιση PCSK9 και IL-6 δεν έχει ερμηνευθεί σε επίπεδο παθοφυσιολογικού μηχανισμού. Τέλος, παράγοντες της μεταμόσχευσης, όπως τα ανοσοκατασταλτικά φάρμακα πιθανόν να αλληλεπιδρούν με τα μετρούμενα επίπεδα των δεικτών φλεγμονής.

## **Κεφάλαιο 4: Συμπεράσματα**

Στη μελέτη αυτή φάνηκε ότι την άμεση μεταμοσχευτική περίοδο οι ασθενείς παρουσιάζουν αυξημένα επίπεδα PCSK9, ενώ τα επίπεδα IL-6 σταδιακά μειώνονται. Τα αποτελέσματα διαφέρουν ανάλογα με την προέλευση του μοσχεύματος από ζώντα ή από αποβιώσαντα δότη. Παράγοντες σχετικοί με τη ψυχρή ισχαιμία και την καθυστερημένη λειτουργία του μοσχεύματος φαίνεται ότι επηρεάζουν τη συστηματική φλεγμονή. Για το αν τα αυξημένα επίπεδα PCSK9 μπορούν να αποτελέσουν θεραπευτικό στόχο των νεότερων φαρμακευτικών σκευασμάτων, απαιτούνται περαιτέρω προοπτικές μελέτες.

## Περίληψη

**Η επίδραση της μεταμόσχευσης νεφρού από ζώντες και αποβιώσαντες δότες σε καθιερωμένους και νεότερους βιοδείκτες καρδιαγγειακού κινδύνου**

**Σκοπός:** Τα καρδιαγγειακά νοσήματα αποτελούν την κύρια αιτία θνητότητας μετά από μεταμόσχευση νεφρού. Στην πρώιμη μεταμοσχευτική περίοδο ο κίνδυνος είναι μεγαλύτερος, ειδικά στους λήπτες μοσχευμάτων από αποβιώσαντα δότη συγκριτικά με αυτούς από ζώντα δότη.

**Υλικό & Μέθοδος:** Πρόκειται για προοπτική μελέτη παρακολούθησης της Proprotein convertase subtilisin/kexintype 9 (PCSK9), ενός πρόσφατα αναγνωρισμένου βιοδείκτη καρδιαγγειακού κινδύνου και της Ιντερλευκίνης (IL)-6, ενός βιοδείκτη φλεγμονής, στην πρώιμη μεταμοσχευτική περίοδο. Συνολικά στη μελέτη συμπεριελήφθησαν 83 ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο τελικού σταδίου. Δέκα από αυτούς παρέμειναν στο μητρώο αναμονής για μεταμόσχευση και χρησίμευσαν σαν ομάδα ελέγχου, ενώ εβδομήντα τρεις ασθενείς υποβλήθηκαν σε μεταμόσχευση νεφρού, οι μισοί περίπου από ζώντα και οι υπόλοιποι από αποβιώσαντα δότη. Οι τιμές της PCSK9 και της IL-6 αξιολογήθηκαν πριν από τη μεταμόσχευση (ημέρα 0), 1 μήνα και 6 μήνες μετά τη μεταμόσχευση νεφρού.

**Αποτελέσματα:** Υπήρξε σημαντική αύξηση των επιπέδων της PCSK9 μετά από τη μεταμόσχευση νεφρού που παρέμεινε αυξημένη τους πρώτους 6 μήνες ( $p < 0,001$ ). Κατά την ίδια χρονική περίοδο, τα επίπεδα της IL-6 μειώθηκαν σημαντικά. Δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων PCSK9 και IL-6 κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης, ενώ παρατηρήθηκαν διαφορές μεταξύ των μεταμοσχευμένων από ζώντα και αποβιώσαντα δότη, τόσο στα επίπεδα της PCSK9, όσο και στους άλλους φλεγμονώδεις βιοδείκτες. Η καθυστερημένη λειτουργία του μοσχεύματος (DGF) συσχετίστηκε με τα επίπεδα της IL-6 στους μεταμοσχευμένους από αποβιώσαντα δότη.

**Συμπέρασματα:** Την άμεση μεταμοσχευτική περίοδο οι φλεγμονώδεις βιοδείκτες παρουσιάζουν μείωση, ειδικά στους μεταμοσχευμένους από ζώντα δότη, ενώ τα επίπεδα της PCSK9 παραμένουν υψηλά,. Η περίοδος αυτή είναι ιδιαίτερης σημασίας, αφού οι μεταβολές που συμβαίνουν στο νεφρό μπορεί να επηρεάσουν τα μακροχρόνια αποτελέσματα της μεταμόσχευσης. Πρώιμες θεραπευτικές φαρμακευτικές παρεμβάσεις πιθανόν να αποδειχθούν ωφέλιμες για τους ασθενείς αυτούς.

**Λέξεις κλειδιά:** μεταμόσχευση νεφρού, PCSK9, C-αντιδρώσα πρωτεΐνη, ιντερλευκίνη-6, καθυστερημένη λειτουργία μοσχεύματος, φλεγμονή, βιοδείκτες

## Abstract

### **The effect of kidney transplantation from living and deceased-donors to conventional and novel biomarkers of cardiovascular disease**

**Background.** Cardiovascular disease remains the leading cause of death after kidney transplantation. Notably, cardiovascular risk is increased in the early post-transplant period, especially in kidney transplant recipients from deceased compared to those of living donors.

**Methods.** In this prospective study we evaluated proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9), a newly recognized biomarker of cardiovascular risk and interleukin (IL)-6, a biomarker of inflammation, in the early post-transplant period. A total of eighty-three (83) patients with end-stage renal disease (ESRD) were enrolled. Ten out of them remained on the waiting-list and served as control group. Seventy-three patients were transplanted, half of them from a living and the others from a deceased donor. PCSK9 and IL-6 were assessed pre-transplantation (day 0), at 1 month and at 6 months post-transplantation.

**Results.** We observed an increase in PCSK9 levels after transplantation that persisted for 6 months ( $p < 0.001$ ). During the same period, IL-6 levels were significantly reduced. There was no correlation between PCSK9 and IL-6 levels during follow-up while differences were observed between living and deceased-donor recipients both in the levels of PCSK9 and in the other inflammatory biomarkers. Delayed graft function (DGF) was altered in relation to IL-6 levels in deceased-donor transplants.

**Conclusions.** Notably, biomarkers of systemic inflammation are improved early after transplantation, especially in living-donor recipients, while PCSK9 still remains increased. The period after transplantation is crucial since any kidney injury during this time can affect long-term outcome. Early interventions could probably be beneficial for long-term transplant and recipient outcomes.

**Keywords:** kidney transplantation, PCSK9, C-reactive protein, interleukin-6, delayed graft function, inflammation, biomarkers



## Βιβλιογραφίες

1. USRDS 2017 Annual Data Report
2. Kramer A, Pippias M, Noordzij M, Stel VS, Afentakis N, Ambuhl PM et al. The European Renal Association - European Dialysis and Transplant Association (ERA-EDTA) Registry Annual Report 2015: a summary. *Clinical kidney journal* 2018;11(1):108-122.
3. Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, Ojo AO, Ettenger RE, Agodoa LY et al. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *The New England journal of medicine* 1999;341(23):1725-1730.
4. Tonelli M, Wiebe N, Knoll G, Bello A, Browne S, Jadhav D et al. Systematic review: kidney transplantation compared with dialysis in clinically relevant outcomes. *Am J Transplant* 2011;11(10):2093-2109.
5. Laupacis A, Keown P, Pus N, Krueger H, Ferguson B, Wong C et al. A study of the quality of life and cost-utility of renal transplantation. *Kidney international* 1996;50(1):235-242.
6. Loubeau PR, Loubeau JM, Jantzen R. The economics of kidney transplantation versus hemodialysis. *Progress in transplantation (Aliso Viejo, Calif)* 2001;11(4):291-297.
7. Klarenbach SW, Tonelli M, Chui B, Manns BJ. Economic evaluation of dialysis therapies. *Nature reviews* 2014;10(11):644-652.
8. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, Coresh J, Culleton B, Hamm LL et al. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2003;108(17):2154-2169.
9. McDonald SP. Australia and New Zealand Dialysis and Transplant Registry. *Kidney international supplements*;5(1):39-44.
10. Kasiske BL, Chakkera HA, Roel J. Explained and unexplained ischemic heart disease risk after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2000;11(9):1735-1743.
11. Farrugia D, Cheshire J, Begaj I, Khosla S, Ray D, Sharif A. Death within the first year after kidney transplantation--an observational cohort study. *Transpl Int* 2014;27(3):262-270.
12. Jardine AG, Fellstrom B, Logan JO, Cole E, Nyberg G, Gronhagen-Riska C et al. Cardiovascular risk and renal transplantation: post hoc analyses of the Assessment of Lescol in Renal Transplantation (ALERT) Study. *Am J Kidney Dis* 2005;46(3):529-536.
13. Lentine KL, Brennan DC, Schnitzler MA. Incidence and predictors of myocardial infarction after kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2005;16(2):496-506.
14. Davis CL, Delmonico FL. Living-donor kidney transplantation: a review of the current practices for the live donor. *J Am Soc Nephrol* 2005;16(7):2098-2110.
15. Bugeja A, Clark EG. Living kidney donation. *Cmaj* 2017;189(32):E1041.

16. Mange KC, Joffe MM, Feldman HI. Effect of the use or nonuse of long-term dialysis on the subsequent survival of renal transplants from living donors. *The New England journal of medicine* 2001;344(10):726-731.
17. Meier-Kriesche HU, Kaplan B. Waiting time on dialysis as the strongest modifiable risk factor for renal transplant outcomes: a paired donor kidney analysis. *Transplantation* 2002;74(10):1377-1381.
18. Peters-Sengers H, Houtzager JHE, Idu MM, Heemskerk MBA, van Heurn ELW, Homan van der Heide JJ et al. Impact of Cold Ischemia Time on Outcomes of Deceased Donor Kidney Transplantation: An Analysis of a National Registry. *Transplantation direct* 2019;5(5):e448.
19. Patel SA, Winkel M, Ali MK, Narayan KM, Mehta NK. Cardiovascular mortality associated with 5 leading risk factors: national and state preventable fractions estimated from survey data. *Annals of internal medicine* 2015;163(4):245-253.
20. Foley RN. Clinical epidemiology of cardiac disease in dialysis patients: left ventricular hypertrophy, ischemic heart disease, and cardiac failure. *Seminars in dialysis* 2003;16(2):111-117.
21. Parfrey PS, Foley RN. The clinical epidemiology of cardiac disease in chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol* 1999;10(7):1606-1615.
22. Devine PA, Courtney AE, Maxwell AP. Cardiovascular risk in renal transplant recipients. *Journal of nephrology* 2018;32(3):389-399.
23. Ghanta M, Kozicky M, Jim B. Pathophysiologic and treatment strategies for cardiovascular disease in end-stage renal disease and kidney transplantations. *Cardiology in review* 2015 23(3):109-118.
24. Neale J, Smith AC. Cardiovascular risk factors following renal transplant. *World journal of transplantation* 2015;5(4):183-195.
25. Mangray M, Vella JP. Hypertension after kidney transplant. *Am J Kidney Dis* 2011;57(2):331-341.
26. Kasiske BL, Anjum S, Shah R, Skogen J, Kandaswamy C, Danielson B et al. Hypertension after kidney transplantation. *Am J Kidney Dis* 2004;43(6):1071-1081.
27. Carpenter MA, John A, Weir MR, Smith SR, Hunsicker L, Kasiske BL et al. BP, cardiovascular disease, and death in the Folic Acid for Vascular Outcome Reduction in Transplantation trial. *J Am Soc Nephrol* 2014;25(7):1554-1562.
28. Pham PT, Pham PM, Pham SV, Pham PA, Pham PC. New onset diabetes after transplantation (NODAT): an overview. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2011;4:175-186.
29. Kasiske BL, Guijarro C, Massy ZA, Wiederkehr MR, Ma JZ. Cardiovascular disease after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 1996;7(1):158-165.
30. Boots JM, Christiaans MH, van Hooff JP. Effect of immunosuppressive agents on long-term survival of renal transplant recipients: focus on the cardiovascular risk. *Drugs* 2004;64(18):2047-2073.
31. Artz MA, Boots JM, Ligtenberg G, Roodnat JI, Christiaans MH, Vos PF et al. Improved cardiovascular risk profile and renal function in renal transplant

- patients after randomized conversion from cyclosporine to tacrolimus. *J Am Soc Nephrol* 2003;14(7):1880-1888.
32. Soveri I, Holdaas H, Jardine A, Gimpelewicz C, Staffler B, Fellstrom B. Renal transplant dysfunction--importance quantified in comparison with traditional risk factors for cardiovascular disease and mortality. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21(8):2282-2289.
  33. Barn K, Laftavi M, Pierce D, Ying C, Boden WE, Pankewycz O. Low levels of high-density lipoprotein cholesterol: an independent risk factor for late adverse cardiovascular events in renal transplant recipients. *Transpl Int* 2010;23(6):574-579.
  34. Cosio FG, Falkenhain ME, Pesavento TE, Yim S, Alamir A, Henry ML et al. Patient survival after renal transplantation: II. The impact of smoking. *Clinical transplantation* 1999;13(4):336-341.
  35. Kasiske BL, Klinger D. Cigarette smoking in renal transplant recipients. *J Am Soc Nephrol* 2000;11(4):753-759.
  36. Weinrauch LA, Claggett B, Liu J, Finn PV, Weir MR, Weiner DE et al. Smoking and outcomes in kidney transplant recipients: a post hoc survival analysis of the FAVORIT trial. *International journal of nephrology and renovascular disease* 2018;11:155-164.
  37. Lentine KL, Rocca-Rey LA, Bacchi G, Wasi N, Schmitz L, Salvalaggio PR et al. Obesity and cardiac risk after kidney transplantation: experience at one center and comprehensive literature review. *Transplantation* 2008;86(2):303-312.
  38. Armstrong KA, Campbell SB, Hawley CM, Nicol DL, Johnson DW, Isbel NM. Obesity is associated with worsening cardiovascular risk factor profiles and proteinuria progression in renal transplant recipients. *Am J Transplant* 2005;5(11):2710-2718.
  39. Johnson CP, Gallagher-Lepak S, Zhu YR, Porth C, Kelber S, Roza AM et al. Factors influencing weight gain after renal transplantation. *Transplantation* 1993;56(4):822-827.
  40. Ponticelli C, Cucchiari D, Graziani G. Hypertension in kidney transplant recipients. *Transpl Int* 2011;24(6):523-533.
  41. Rodrigo E, Fernandez-Fresnedo G, Valero R, Ruiz JC, Pinera C, Palomar R et al. New-onset diabetes after kidney transplantation: risk factors. *J Am Soc Nephrol* 2006;17(12 Suppl 3):S291-295.
  42. Fernandez-Fresnedo G, Plaza JJ, Sanchez-Plumed J, Sanz-Guajardo A, Palomar-Fontanet R, Arias M. Proteinuria: a new marker of long-term graft and patient survival in kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19 Suppl 3:iii47-51.
  43. Foundation NK. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002;39(2 Suppl 1):S1-266.
  44. Foster MC, Weiner DE, Bostom AG, Carpenter MA, Inker LA, Jarolim P et al. Filtration Markers, Cardiovascular Disease, Mortality, and Kidney Outcomes in Stable Kidney Transplant Recipients: The FAVORIT Trial. *Am J Transplant* 2017;17(9):2390-2399.

45. Legendre C, Canaud G, Martinez F. Factors influencing long-term outcome after kidney transplantation. *Transpl Int* 2014;27(1):19-27.
46. Bostom AG, Carpenter MA, Kusek JW, Levey AS, Hunsicker L, Pfeffer MA 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(16):1763-1770.
47. Winkelmayr WC, Lorenz M, Kramar R, Fodinger M, Horl WH, Sunder-Plassmann G. C-reactive protein and body mass index independently predict mortality in kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 2004;4(7):1148-1154.
48. Rigatto C, Foley R, Jeffery J, Negrijn C, Tribula C, Parfrey P. Electrocardiographic left ventricular hypertrophy in renal transplant recipients: prognostic value and impact of blood pressure and anemia. *J Am Soc Nephrol* 2003;14(2):462-468.
49. Israni AK, Snyder JJ, Skeans MA, Peng Y, Maclean JR, Weinhandl ED et al. Predicting coronary heart disease after kidney transplantation: Patient Outcomes in Renal Transplantation (PORT) Study. *Am J Transplant* 2010;10(2):338-353.
50. Silver SA, Huang M, Nash MM, Prasad GV. Framingham risk score and novel cardiovascular risk factors underpredict major adverse cardiac events in kidney transplant recipients. *Transplantation* 2011;92(2):183-189.
51. Mansell H, Stewart SA, Shoker A. Validity of cardiovascular risk prediction models in kidney transplant recipients. *TheScientificWorldJournal* 2014;2014:750579.
52. Soveri I, Holme I, Holdaas H, Budde K, Jardine AG, Fellstrom B. A cardiovascular risk calculator for renal transplant recipients. *Transplantation* 2012;94(1):57-62.
53. Morrow DA, de Lemos JA. Benchmarks for the assessment of novel cardiovascular biomarkers. *Circulation* 2007;115(8):949-952.
54. Perry SV. Troponin T: genetics, properties and function. *Journal of muscle research and cell motility* 1998;19(6):575-602.
55. Hamm CW, Giannitsis E, Katus HA. Cardiac troponin elevations in patients without acute coronary syndrome. *Circulation* 2002;106(23):2871-2872.
56. Roos A, Bandstein N, Lundback M, Hammarsten O, Ljung R, Holzmann MJ. Stable High-Sensitivity Cardiac Troponin T Levels and Outcomes in Patients With Chest Pain. *Journal of the American College of Cardiology* 2017;70(18):2226-2236.
57. Apple FS, Murakami MM, Pearce LA, Herzog CA. Predictive value of cardiac troponin I and T for subsequent death in end-stage renal disease. *Circulation* 2002;106(23):2941-2945.
58. deFilippi C, Wasserman S, Rosanio S, Tiblier E, Sperger H, Tocchi M et al. Cardiac troponin T and C-reactive protein for predicting prognosis, coronary atherosclerosis, and cardiomyopathy in patients undergoing long-term hemodialysis. *Jama* 2003;290(3):353-359.
59. Parikh RH, Seliger SL, deFilippi CR. Use and interpretation of high sensitivity cardiac troponins in patients with chronic kidney disease with and without acute myocardial infarction. *Clinical biochemistry* 2015;48(4-5):247-253.

60. Wayand D, Baum H, Schatzle G, Scharf J, Neumeier D. Cardiac troponin T and I in end-stage renal failure. *Clinical chemistry* 2000;46(9):1345-1350.
61. Michos ED, Wilson LM, Yeh HC, Berger Z, Suarez-Cuervo C, Stacy SR et al. Prognostic value of cardiac troponin in patients with chronic kidney disease without suspected acute coronary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Annals of internal medicine* 2014;161(7):491-501.
62. Keddis MT, El-Zoghby ZM, El Ters M, Rodrigo E, Pellikka PA, Jaffe AS et al. Cardiac troponin T before and after kidney transplantation: determinants and implications for posttransplant survival. *Am J Transplant* 2013;13(2):406-414.
63. Zhang YX, Cliff WJ, Schoefl GI, Higgins G. Coronary C-reactive protein distribution: its relation to development of atherosclerosis. *Atherosclerosis* 1999;145(2):375-379.
64. Yeh ET, Willerson JT. Coming of age of C-reactive protein: using inflammation markers in cardiology. *Circulation* 2003;107(3):370-371.
65. Stenvinkel P, Heimbürger O, Paulsen F, Diczfalussy U, Wang T, Berglund L et al. Strong association between malnutrition, inflammation, and atherosclerosis in chronic renal failure. *Kidney international* 1999;55(5):1899-1911.
66. Bakri RS, Afzali B, Covic A, Srisankaran R, Bharmaraj A, Park WH et al. Cardiovascular disease in renal allograft recipients is associated with elevated sialic acid or markers of inflammation. *Clinical transplantation* 2004;18(2):201-204.
67. Varaganam M, Finney H, Trevitt R, Sharples E, McCloskey DJ, Sinnott PJ et al. 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(3):502-507.
68. Abedini S, Holme I, Marz W, Weihrauch G, Fellstrom B, Jardine A et al. Inflammation in renal transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4(7):1246-1254.
69. Seidah NG, Benjannet S, Wickham L, Marcinkiewicz J, Jasmin SB, Stifani S et al. The secretory proprotein convertase neural apoptosis-regulated convertase 1 (NARC-1): liver regeneration and neuronal differentiation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2003;100(3):928-933.
70. Saavedra YG, Zhang J, Seidah NG. PCSK9 prosegment chimera as novel inhibitors of LDLR degradation. *PloS one* 2013;8(8):e72113.
71. Norata GD, Tavori H, Pirillo A, Fazio S, Catapano AL. Biology of proprotein convertase subtilisin kexin 9: beyond low-density lipoprotein cholesterol lowering. *Cardiovascular research* 2016;112(1):429-442.
72. Gu HM, Zhang DW. Hypercholesterolemia, low density lipoprotein receptor and proprotein convertase subtilisin/kexin-type 9. *Journal of biomedical research* 2015;29(5):356-361.
73. Roth EM, Diller P. Alirocumab for hyperlipidemia: physiology of PCSK9 inhibition, pharmacodynamics and Phase I and II clinical trial results of a PCSK9 monoclonal antibody. *Future cardiology* 2014;10(2):183-199.
74. Peterson AS, Fong LG, Young SG. PCSK9 function and physiology. *Journal of lipid research* 2008;49(7):1595-1599.

75. Abifadel M, Rabes JP, Devillers M, Munnich A, Erlich D, Junien C et al. Mutations and polymorphisms in the proprotein convertase subtilisin kexin 9 (PCSK9) gene in cholesterol metabolism and disease. *Human mutation* 2009;30(4):520-529.
76. Homer VM, Marais AD, Charlton F, Laurie AD, Hurdell N, Scott R et al. Identification and characterization of two non-secreted PCSK9 mutants associated with familial hypercholesterolemia in cohorts from New Zealand and South Africa. *Atherosclerosis* 2008;196(2):659-666.
77. Cohen JC, Boerwinkle E, Mosley TH, Jr., Hobbs HH. Sequence variations in PCSK9, low LDL, and protection against coronary heart disease. *The New England journal of medicine* 2006;354(12):1264-1272.
78. Stoekenbroek RM, Lambert G, Cariou B, Hovingh GK. Inhibiting PCSK9 - biology beyond LDL control. *Nat Rev Endocrinol* 2018;15(1):52-62.
79. Sharotri V, Collier DM, Olson DR, Zhou R, Snyder PM. Regulation of epithelial sodium channel trafficking by proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9). *The Journal of biological chemistry* 2012;287(23):19266-19274.
80. Haas ME, Levenson AE, Sun X, Liao WH, Rutkowski JM, de Ferranti SD et al. The Role of Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 in Nephrotic Syndrome-Associated Hypercholesterolemia. *Circulation* 2016;134(1):61-72.
81. Awanami Y, Fukuda M, Nonaka Y, Takashima T, Matsumoto K, Yamasaki M et al. Successful treatment of a patient with refractory nephrotic syndrome with PCSK9 inhibitors: a case report. *BMC nephrology* 2017;18(1):221.
82. Momtazi-Borojeni AA, Sabouri-Rad S, Gotto AM, Pirro M, Banach M, Awan Z et al. PCSK9 and inflammation: a review of experimental and clinical evidence. *European heart journal* 2019.
83. Walley KR, Thain KR, Russell JA, Reilly MP, Meyer NJ, Ferguson JF et al. PCSK9 is a critical regulator of the innate immune response and septic shock outcome. *Science translational medicine* 2014;6(258):258ra143.
84. Tang ZH, Peng J, Ren Z, Yang J, Li TT, Li TH et al. New role of PCSK9 in atherosclerotic inflammation promotion involving the TLR4/NF-kappaB pathway. *Atherosclerosis* 2017;262:113-122.
85. Ferri N, Tibolla G, Pirillo A, Cipollone F, Mezzetti A, Pacia S et al. Proprotein convertase subtilisin kexin type 9 (PCSK9) secreted by cultured smooth muscle cells reduces macrophages LDLR levels. *Atherosclerosis* 2012;220(2):381-386.
86. Karagiannis AD, Liu M, Toth PP, Zhao S, Agrawal DK, Libby P et al. Pleiotropic Anti-atherosclerotic Effects of PCSK9 Inhibitors From Molecular Biology to Clinical Translation. *Current atherosclerosis reports* 2018;20(4):20.
87. Abifadel M, Varret M, Rabes JP, Allard D, Ouguerram K, Devillers M et al. Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. *Nature genetics* 2003;34(2):154-156.
88. Lambert G, Charlton F, Rye KA, Piper DE. Molecular basis of PCSK9 function. *Atherosclerosis* 2009;203(1):1-7.
89. Lagace TA. PCSK9 and LDLR degradation: regulatory mechanisms in circulation and in cells. *Current opinion in lipidology* 2014;25(5):387-393.

90. Schulz R, Schluter KD, Laufs U. Molecular and cellular function of the proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9). *Basic research in cardiology* 2015;110(2):4.
91. Shapiro MD, Fazio S. PCSK9 and Atherosclerosis - Lipids and Beyond. *Journal of atherosclerosis and thrombosis* 2017;24(5):462-472.
92. Konarzewski M, Szolkiewicz M, Sucajtys-Szulc E, Blaszak J, Lizakowski S, Swierczynski J et al. Elevated circulating PCSK-9 concentration in renal failure patients is corrected by renal replacement therapy. *American journal of nephrology* 2014;40(2):157-163.
93. Rogacev KS, Heine GH, Silbernagel G, Kleber ME, Seiler S, Emrich I et al. PCSK9 Plasma Concentrations Are Independent of GFR and Do Not Predict Cardiovascular Events in Patients with Decreased GFR. *PLoS one* 2016;11(1):e0146920.
94. Abujrad H, Mayne J, Ruzicka M, Cousins M, Raymond A, Cheesman J et al. Chronic kidney disease on hemodialysis is associated with decreased serum PCSK9 levels. *Atherosclerosis* 2014;233(1):123-129.
95. Elewa U, Fernandez-Fernandez B, Mahillo-Fernandez I, Martin-Cleary C, Sanz AB, Sanchez-Nino MD et al. PCSK9 in diabetic kidney disease. *European journal of clinical investigation* 2016;46(9):779-786.
96. Jin K, Park BS, Kim YW, Vaziri ND. Plasma PCSK9 in nephrotic syndrome and in peritoneal dialysis: a cross-sectional study. *Am J Kidney Dis* 2014;63(4):584-589.
97. Kwakernaak AJ, Lambert G, Slagman MC, Waanders F, Laverman GD, Petrides F et al. Proprotein convertase subtilisin-kexin type 9 is elevated in proteinuric subjects: relationship with lipoprotein response to antiproteinuric treatment. *Atherosclerosis* 2013;226(2):459-465.
98. Rasmussen LD, Bottcher M, Ivarsen P, Jorgensen HS, Nyegaard M, Buttenschon H et al. Association between circulating proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 levels and prognosis in patients with severe chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2018.
99. Taga T, Hibi M, Hirata Y, Yamasaki K, Yasukawa K, Matsuda T et al. Interleukin-6 triggers the association of its receptor with a possible signal transducer, gp130. *Cell* 1989;58(3):573-581.
100. Rose-John S. Interleukin-6 Family Cytokines. *Cold Spring Harbor perspectives in biology* 2018;10(2).
101. Akira S, Taga T, Kishimoto T. Interleukin-6 in biology and medicine. *Advances in immunology* 1993;54:1-78.
102. Jenkins BJ, Roberts AW, Greenhill CJ, Najdovska M, Lundgren-May T, Robb L et al. Pathologic consequences of STAT3 hyperactivation by IL-6 and IL-11 during hematopoiesis and lymphopoiesis. *Blood* 2007;109(6):2380-2388.
103. Nemeth E, Rivera S, Gabayan V, Keller C, Taudorf S, Pedersen BK et al. IL-6 mediates hypoferrremia of inflammation by inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin. *The Journal of clinical investigation* 2004;113(9):1271-1276.
104. Kanda T, Takahashi T. Interleukin-6 and cardiovascular diseases. *Japanese heart journal* 2004;45(2):183-193.

105. Yilmaz MI, Solak Y, Saglam M, Cayci T, Acikel C, Unal HU et al. The relationship between IL-10 levels and cardiovascular events in patients with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014;9(7):1207-1216.
106. Rao M, Guo D, Perianayagam MC, Tighiouart H, Jaber BL, Pereira BJ et al. Plasma interleukin-6 predicts cardiovascular mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2005;45(2):324-333.
107. Stenvinkel P, Ketteler M, Johnson RJ, Lindholm B, Pecoits-Filho R, Riella M et al. IL-10, IL-6, and TNF-alpha: central factors in the altered cytokine network of uremia--the good, the bad, and the ugly. *Kidney international* 2005;67(4):1216-1233.
108. Barreto DV, Barreto FC, Liabeuf S, Temmar M, Lemke HD, Tribouilloy C et al. Plasma interleukin-6 is independently associated with mortality in both hemodialysis and pre-dialysis patients with chronic kidney disease. *Kidney international* 2010;77(6):550-556.
109. Tripepi G, Mallamaci F, Zoccali C. Inflammation markers, adhesion molecules, and all-cause and cardiovascular mortality in patients with ESRD: searching for the best risk marker by multivariate modeling. *J Am Soc Nephrol* 2005;16 Suppl 1:S83-88.
110. Honda H, Qureshi AR, Heimbürger O, Barany P, Wang K, Pecoits-Filho R et al. Serum albumin, C-reactive protein, interleukin 6, and fetuin A as predictors of malnutrition, cardiovascular disease, and mortality in patients with ESRD. *Am J Kidney Dis* 2006;47(1):139-148.
111. Bruun JM, Lihn AS, Verdich C, Pedersen SB, Toubro S, Astrup A et al. Regulation of adiponectin by adipose tissue-derived cytokines: in vivo and in vitro investigations in humans. *American journal of physiology* 2003;285(3):E527-533.
112. Casiraghi F, Ruggenenti P, Noris M, Locatelli G, Perico N, Perna A et al. Sequential monitoring of urine-soluble interleukin 2 receptor and interleukin 6 predicts acute rejection of human renal allografts before clinical or laboratory signs of renal dysfunction. *Transplantation* 1997;63(10):1508-1514.
113. Dahle DO, Mjoen G, Oqvist B, Scharnagl H, Weihrauch G, Grammer T et al. Inflammation-associated graft loss in renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26(11):3756-3761.
114. Witztum JL, Steinberg D. The oxidative modification hypothesis of atherosclerosis: does it hold for humans? *Trends in cardiovascular medicine* 2001;11(3-4):93-102.
115. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 2002;105(9):1135-1143.
116. Schmit D, Fliser D, Speer T. Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 in kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2019.
117. Ross R. Atherosclerosis--an inflammatory disease. *The New England journal of medicine* 1999;340(2):115-126.
118. Meier-Kriesche HU, Baliga R, Kaplan B. Decreased renal function is a strong risk factor for cardiovascular death after renal transplantation. *Transplantation* 2003;75(8):1291-1295.



119. Johnson BA, Iacono AT, Zeevi A, McCurry KR, Duncan SR. Statin use is associated with improved function and survival of lung allografts. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2003;167(9):1271-1278.
120. Kobashigawa JA, Katznelson S, Laks H, Johnson JA, Yeatman L, Wang XM et al. Effect of pravastatin on outcomes after cardiac transplantation. *The New England journal of medicine* 1995;333(10):621-627.
121. Katznelson S, Wilkinson AH, Kobashigawa JA, Wang XM, Chia D, Ozawa M et al. The effect of pravastatin on acute rejection after kidney transplantation--a pilot study. *Transplantation* 1996;61(10):1469-1474.
122. Kasiske BL, Heim-Duthoy KL, Singer GG, Watschinger B, Germain MJ, Bastani B. The effects of lipid-lowering agents on acute renal allograft rejection. *Transplantation* 2001;72(2):223-227.
123. Holdaas H, Jardine AG, Wheeler DC, Brekke IB, Conlon PJ, Fellstrom B et al. Effect of fluvastatin on acute renal allograft rejection: a randomized multicenter trial. *Kidney international* 2001;60(5):1990-1997.
124. Navaneethan SD, Perkovic V, Johnson DW, Nigwekar SU, Craig JC, Strippoli GF. HMG CoA reductase inhibitors (statins) for kidney transplant recipients. *The Cochrane database of systematic reviews* 2009(2):CD005019.
125. Holdaas H, Fellstrom B, Jardine AG, Holme I, Nyberg G, Fauchald P et al. Effect of fluvastatin on cardiac outcomes in renal transplant recipients: a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet (London, England)* 2003;361(9374):2024-2031.
126. Wanner C, Tonelli M. KDIGO Clinical Practice Guideline for Lipid Management in CKD: summary of recommendation statements and clinical approach to the patient. *Kidney international* 2014;85(6):1303-1309.
127. Link E, Parish S, Armitage J, Bowman L, Heath S, Matsuda F et al. SLCO1B1 variants and statin-induced myopathy--a genomewide study. *The New England journal of medicine* 2008;359(8):789-799.
128. Herrington WG, Emberson J, Mihaylova B, Blackwell L, Reith C, Solbu MD et al. Impact of renal function on the effects of LDL cholesterol lowering with statin-based regimens: a meta-analysis of individual participant data from 28 randomised trials. *The lancet* 2016;4(10):829-839.
129. Achimastos A, Alexandrides T, Alexopoulos D, Athyros V, Bargiota A, Bilianou E et al. Expert consensus on the rational clinical use of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) inhibitors. *Hormones (Athens, Greece)* 2016;15(1):8-14.
130. Toth PP, Dwyer JP, Cannon CP, Colhoun HM, Rader DJ, Upadhyay A et al. Efficacy and safety of lipid lowering by alirocumab in chronic kidney disease. *Kidney international* 2018;93(6):1397-1408.
131. Hegele RA, Tsimikas S. Lipid-Lowering Agents. *Circulation research* 2019;124(3):386-404.
132. Vo AA, Choi J, Kim I, Louie S, Cisneros K, Kahwaji J et al. A Phase I/II Trial of the Interleukin-6 Receptor-Specific Humanized Monoclonal (Tocilizumab) + Intravenous Immunoglobulin in Difficult to Desensitize Patients. *Transplantation* 2015;99(11):2356-2363.

133. Akalin E. A New Treatment Option for Highly Sensitized Patients Awaiting Kidney Transplantation. *Am J Kidney Dis* 2018;71(4):458-460.
134. Choi J, Aubert O, Vo A, Loupy A, Haas M, Puliyananda D et al. Assessment of Tocilizumab (Anti-Interleukin-6 Receptor Monoclonal) as a Potential Treatment for Chronic Antibody-Mediated Rejection and Transplant Glomerulopathy in HLA-Sensitized Renal Allograft Recipients. *Am J Transplant* 2017;17(9):2381-2389.
135. Jordan SC, Choi J, Kim I, Wu G, Toyoda M, Shin B et al. Interleukin-6, A Cytokine Critical to Mediation of Inflammation, Autoimmunity and Allograft Rejection: Therapeutic Implications of IL-6 Receptor Blockade. *Transplantation* 2017;101(1):32-44.
136. Khovidhunkit W, Kim MS, Memon RA, Shigenaga JK, Moser AH, Feingold KR et al. Effects of infection and inflammation on lipid and lipoprotein metabolism: mechanisms and consequences to the host. *Journal of lipid research* 2004;45(7):1169-1196.
137. Feingold KR, Grunfeld C. The Effect of Inflammation and Infection on Lipids and Lipoproteins. 2000.
138. Feingold KR, Moser AH, Shigenaga JK, Patzek SM, Grunfeld C. Inflammation stimulates the expression of PCSK9. *Biochemical and biophysical research communications* 2008;374(2):341-344.
139. Eisenga MF, Zelle DM, Sloan JH, Gaillard C, Bakker SJL, Dullaart RPF. High Serum PCSK9 Is Associated With Increased Risk of New-Onset Diabetes After Transplantation in Renal Transplant Recipients. *Diabetes care* 2017;40(7):894-901.
140. Le Bras M, Roquilly A, Deckert V, Langhi C, Feuillet F, Sebillé V et al. Plasma PCSK9 is a late biomarker of severity in patients with severe trauma injury. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2013;98(4):E732-736.
141. Van Oers MH, Van der Heyden AA, Aarden LA. Interleukin 6 (IL-6) in serum and urine of renal transplant recipients. *Clinical and experimental immunology* 1988;71(2):314-319.
142. Ponticelli CE. The impact of cold ischemia time on renal transplant outcome. *Kidney international* 2015;87(2):272-275.
143. Zhao H, Alam A, Soo AP, George AJT, Ma D. Ischemia-Reperfusion Injury Reduces Long Term Renal Graft Survival: Mechanism and Beyond. *EBioMedicine* 2018;28:31-42.
144. Simmons EM, Langone A, Sezer MT, Vella JP, Recupero P, Morrow JD et al. Effect of renal transplantation on biomarkers of inflammation and oxidative stress in end-stage renal disease patients. *Transplantation* 2005;79(8):914-919.
145. Ueland T, Kleveland O, Michelsen AE, Wiseth R, Damas JK, Aukrust P et al. Serum PCSK9 is modified by interleukin-6 receptor antagonism in patients with hypercholesterolaemia following non-ST-elevation myocardial infarction. *Open heart* 2018;5(2):e000765.
146. Baruch A, Mosesova S, Davis JD, Budha N, Vilimovskij A, Kahn R et al. Effects of RG7652, a Monoclonal Antibody Against PCSK9, on LDL-C, LDL-C Subfractions, and Inflammatory Biomarkers in Patients at High Risk of or With

Established Coronary Heart Disease (from the Phase 2 EQUATOR Study). *The American journal of cardiology* 2017;119(10):1576-1583.

147. Momtazi-Borojeni AA, Sabouri-Rad S, Gotto AM, Pirro M, Banach M, Awan Z et al. PCSK9 and inflammation: a review of experimental and clinical evidence. *European heart journal* 2019;5(4):237-245.

148. Charytan DM, Sabatine MS, Pedersen TR, Im K, Park JG, Pineda AL et al. Efficacy and Safety of Evolocumab in Chronic Kidney Disease in the FOURIER Trial. *Journal of the American College of Cardiology* 2018;73(23):2961-2970.

149. Lamprea-Montealegre JA, Zelnick LR, Shlipak MG, Floyd JS, Anderson AH, He J et al. Cardiac Biomarkers and Risk of Atrial Fibrillation in Chronic Kidney Disease: The CRIC Study. *Journal of the American Heart Association* 2019;8(15):e012200.

150. Fillion KB, Agarwal SK, Ballantyne CM, Eberg M, Hoogeveen RC, Huxley RR et al. High-sensitivity cardiac troponin T and the risk of incident atrial fibrillation: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *American heart journal* 2015;169(1):31-38 e33.