

EREDETI KÖZLEMÉNY

Funkcionális és morfológiai változások az újonnan kialakult dyslipidaemiában szenvedő veseátültetett betegek esetében

BORDA Bernadett¹, LENGYEL Csaba², VÁRKONYI Tamás², SZABÓ Viktor³, SZEDERKÉNYI Edit¹, LÁZÁR György¹

ÖSSZEFOGLALÁS A transzplantáció után a vezető halálokok a cardiovascularis betegségek, amelyek legfőbb kockázati tényezői a diabetes mellitus, hypertriglyceridaemia, az immunuszuppresszív terápia, az obesitas és a dohányzás.

Vizsgálatunkba 115 beteget vontunk be. Értékeljük az újonnan kialakult dyslipidaemia kockázati tényezőit és hatását az allograft funkciójára és morfológiájára a vese-transzplantáció után egy évvel.

A normális lipidszintű és az újonnan kialakult dyslipidaemiás csoportok között a recipiens életkora ($p=0,002$) és a transzplantáció után egy évvel a testtömegindex ($p=0,02$) szignifikánsan különbözött. A trigliceridszint szignifikánsan eltért a cyclosporin-A-t és tacrolimust szedők között ($3,02 \pm 1,51$ mmol/l vs. $2,15 \pm 1,57$ mmol/l; $p=0,004$). Az összkoleszterinszint is szignifikánsan eltért a cyclosporin-A-t és tacrolimust szedők között ($5,43 \pm 1,23$ mmol/l vs. $4,42 \pm 1,31$ mmol/l, $p=0,001$).

Az allograft funkciójában a transzplantáció után egy évvel nem volt szignifikáns különbség. A morfológiát tekintve az interstitialis fibrosis/tubulusatrophia a dyslipidaemiás és a nem dyslipidaemiás recipiensek között szignifikánsan eltért.

Az újonnan kialakult dyslipidaemia károsítja a veseallograftot, amelyet ha időben nem ismerünk fel és nem kezelünk, nagy a kockázata a cardiovascularis mortalitásnak.

Kulcsszavak: újonnan kialakult dyslipidaemia, immunuszuppresszív terápia, a veseallograft funkciója és morfológiája

Functional and morphologic changes in patients with new-onset dyslipidemia after transplantation

Borda B, MD, Lengyel Cs, MD, Várkonyi T, MD, Szabó V, MD, Szederkényi E, MD, Lázár Gy, MD

SUMMARY The principal risk factors for cardiovascular mortality after transplantation are hyperglycemia, hypertriglyceridemia, immunosuppressive therapy, obesity, and smoking.

Among 115 patients, we assessed the risk factors for new-onset dyslipidemia, and their effects on the function and histopathology changes in the allografts one year after transplantation.

Evaluating the risk factors and the initial recipient data, we observed a significant difference in age when comparing normal versus new-onset dyslipidemia patients ($p=0.002$). The difference in body mass index was significant one year after kidney transplantation when comparing normal with new-onset dyslipidemia patients ($p=0.02$). The triglyceride levels were significantly higher among those on cyclosporine-A than those on tacrolimus (3.02 ± 1.51 mmol/l vs 2.15 ± 1.57 mmol/l, $p=0.004$). The difference also proved to be significant for the total cholesterol level: 5.43 ± 1.23 mmol/l versus 4.42 ± 1.31 mmol/l respectively ($p=0.001$). In regard to allograft function there was no significant difference one year after transplantation between the normal and new-onset dyslipidemia patients.

When assessing morphologic changes in the kidney, we observed significantly more frequent interstitial fibrosis/tubular atrophy among new-onset dyslipidemia than normal function patients.

Disruption of lipid homeostasis is known to severely damage the allograft. Without timely recognition and treatment, these conditions may not only lead to irreversible damage in the allograft, but also increase cardiovascular risk.

Keywords: new-onset dyslipidemia, immunosuppressive therapy, kidney allograft function and morphology

¹ Szegedi Tudományegyetem, ÁOK, Sebészeti Klinika, Szeged

² Szegedi Tudományegyetem, ÁOK, I. Sz. Belgyógyászati Klinika, Szeged

³ Szegedi Tudományegyetem, ÁOK, Családorvosi Intézet és Rendelő, Szeged

Levelezési cím:

Dr. Borda Bernadett, PhD,
Szegedi Tudományegyetem, ÁOK,
Sebészeti Klinika; 6721 Szeged, Pécsi u. 6.
E-mail: borda.bernadett@med.u-szeged.hu

A működő allografttal elhunyt betegek esetében a vezető halálokok a cardiovascularis betegségek (1), amelyek a halálozás közel 40%-át teszik ki. Saját betegek körében 24% akut myocardialis infarktus, 10% stroke, 5% egyéb cardiovascularis betegség miatt következett be a halál. Az obesitas, a diabetes mellitus, a hypertriglyceridaemia vagy az alacsony high-density lipoprotein (HDL) -szint, a hypertonia, az immun-suppresszív (IS) terápia és a dohányzás jelentős kockázati tényezői a cardiovascularis betegségeknek (2–4). Betegeinket a vesetranszplantáció után egy évvel mért lipidszintek alapján csoportosítottuk. Két csoportot hoztunk létre, a normál lipidszintű és az újonnan kialakult dyslipidaemiás csoportot. Dyslipidaemiásnak tekintettük azokat a betegeket, akiknek a triglicerid (TG), összkoleszterin (TC) és a low-density lipoprotein (LDL) -szintjei magasabbak voltak a kívánt célértékek-nél. Számos vizsgálatban igazolták, hogy az újonnan kialakult dyslipidaemia (NODL) hozzájárul a transzplantált vesében az interstitialis fibrosis/tubulusatrophia (IF/TA) kialakulásához (5, 6).

Vizsgálatunk célja az volt, hogy felmérjük a vesetranszplantáltak körében az újonnan kialakult dyslipidaemia gyakoriságát és kockázati tényezőit, valamint annak hatását az allograft funkciójára és morfológiájára. Tudjuk, hogy a dyslipidaemia károsítja az allograft funkcióját és morfológiáját, de kérdés, hogy a transzplantáció után egy évvel a különbség szignifikáns-e a normál lipid-anyagcseréjű betegekhez képest.

Munkánk a Szegedi Tudományegyetem, Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ Regionális Humán Orvosbiológiai Kutatásait Bizottsága által engedélyezett vizsgálat, amelynek iktatószáma 17/2009. Betegeink a vizsgálattal kapcsolatban teljes körű felvilágosítást kaptak.

Beteg és módszer

Magyarországon, a Szegedi Tudományegyetem Sebészeti Klinikáján retrospektív eset-kontrollos vizsgálatot végeztünk a 2006. január 1. és 2010. december 31. között transzplantált betegek körében. A lipidcélértékek-nél a WHO (World Health Organization) aktuális ajánlását vettük alapul [TC: <5,17 mmol/l, TG: <1,69 mmol/l, LDL: <1,03 mmol/l, alacsony high-density lipoprotein (HDL): >1,3, ha nő, >1, ha férfi] (7). Dyslipidaemiásnak tekintettük azokat a betegeket, akiknek a TG-, TC- és az LDL-szintjei a kívánt célértéknél magasabbak voltak. A vizsgálatból kizártuk azokat, akik a vizsgálat alatt meghaltak, tizennyolc évesnél fiatalabbak voltak, akik esetében nem primer cadaverve-beültetés történt, a transzplantáció előtt már ismert dyslipidaemiás betegeket, akiknek a „0 biopsziája” hipertenzív veseképet mutatott, és akik nem egyeztek bele a protokollbiopsziás mintavételbe. Így 115 beteget vontunk be a vizsgálatba. A kontrollcsoportot a normál (N) lipid-anyagcseréjű betegek képezték. A betegeinket a transzplantáció után egy évvel értékeltük.

1. táblázat. A transzplantáció után egy évvel alkalmazott immunszuppresszió

	+MMF		-MMF		Összes
	+S	-S	SRL/EVR	+S	
CsA	15	25	9	1	50
Tac	17	27	12	2	58
SRL/EVR	3	0	–	4	7
Összes	35	52	21	7	115

CsA: cyclosporin-A, EVR: everolimus, MMF: mycophenolat mofetil, S: szteroid, SRL: sirolimus, Tac: tacrolimus

A kockázati tényezők felmérése

Vizsgáltuk a donorok és recipiensek alap-, és a transzplantáció után egy évvel gyűjtött adatait az N- és az NODL-betegek csoportjában. Az alkalmazott immunszuppresszív szerek közül a kalcineurininhibitorok (CNI), így a cyclosporin-A (CsA) és a tacrolimus (Tac) hatását vizsgáltuk a lipidanyagcserére. CNI-alapú immunszuppresszióban 108 beteg részesült, ebből CsA-alapúban 50, Tac-alapúban 58. CNI-mentes immunszuppressziót hét beteg kapott (1. táblázat).

Az allograft funkcionális és morfológiai változásainak vizsgálata

Az NODL allograftra gyakorolt funkcionális és morfológiai hatását a transzplantáció után egy évvel értékeltük. A vesefunkciót a szérumkreatinin-szint és az eGFR tükrében vizsgáltuk (az eGFR-t a Cockcroft–Gault-formulával számítottuk).

A transzplantáció előtt a még be nem ültetett veséből minden esetben szövettani mintavétel („0 biopszia”) történt. Azon betegeket vizsgáltuk, akik esetében a „0 biopszia” szövettani lelete ép volt, és akik esetében a transzplantáció után egy évvel protokollbiopsziát tudtunk végezni. A protokollbiopsziát az egyéves laboratóriumi vizsgálatok érdekében végzett éhomi vérvétel után végeztük el, előzetes beleegyezés után, ultrahang-vezérléssel. A szövethengereket biopsziás pisztollyal és 16-G Tru-Cut típusú tűvel nyertük.

A fagyasztott minták hagyományos fénymikroszkópos festése (HE, PAS, trikróm- és meténamin-ezüst festés) történt, az immunfluoreszcens elemzéseket II. osztályú HLA-antigén elleni antitestek, komplement 4d (C4d), C3, IgG, IgA és IgM kimutatásával végeztük, az elektronmikroszkópos vizsgálathoz minden esetben végeztünk beágyazást, és lehetőség szerint ultrastrukturális értékelés is történt.

A szövettani leletek értékelésére a '97 Banff-klasszifikáció 2003-as módosítását alkalmaztuk, így akut rejectio (AR), kalcineurininhibitor-toxicitás (CNI-tox), IF/TA (7,

2. táblázat. Recipiens és donor adatai

	N átlag ± SD	NODL átlag ± SD	p
Donoradatok			
Életkor (év)	44,63±7,31	45,54±5,47	0,529
Utolsó 24 h-s diuresis	5,847±3,096	4,956±1,574	0,454
Kreatininszint (μmol/l)	91,69±38,98	92,54±42,91	0,593
CIT (h)	16±4	15±4	0,845
Recipiens alapadatai			
Életkor (év)	41,82±2,71	53,58±4,86	0,002
BMI (kg/m ²)	25±1,2	26±2,8	0,328
A recipiens adatai Tx után egy évvel			
BMI (kg/m ²)	25±2,5	29±2,7	0,02
HbA _{1c} (%)	4,2±0,2	4,7±0,5	0,749

BMI: testtömegindex, CIT: hideg ischaemiás idő, N: normál lipidszint, NODL: újonnan kialakult dyslipidaemia, Tx: transzplantáció

8) – IF/TA csoportba a grade II.- és III.-eseteket soroltuk (a grade I.-eseteket normálnak tekintettük) – pyelonephritis (PN) és egyéb (akut tubularis necrosis, glomerulonephritis és BK polyomavirus-nephritis) (8).

Statisztikai módszerek

Az átlagok összehasonlítására Student-féle t-próbát, nem normáloszlás esetén Mann–Whitney- és Kruskal–Wallis-, a kategorikus adatok esetén χ^2 - és Fisher-féle egzakt próbát alkalmaztunk.

Eredmények

Kockázati tényezők

A donor alapadatait vizsgálva nem találtunk szignifikáns különbséget, viszont a recipiensek esetében az életkort tekintve a N-NODL-csoport között szignifikáns különbség volt ($p=0,002$). A testtömegindex (body mass index, BMI) tekintetében az N- és az NODL-betegek között nem volt szignifikáns a különbség ($p=0,328$). A transzplantáció után egy évvel a BMI szignifikánsan különbözött ($p=0,02$) az N- és NODL-betegcsoport között (2. táblázat). Logisztikus regressziót végezve azt az eredményt kaptuk, hogy a BMI növekedése egy értékkel 12%-kal növeli az NODL kialakulásának az esélyét.

A CNI-k, azon belül a CsA és a Tac lipidanyagcserére gyakorolt hatását vizsgálva arra az eredményre jutottunk, hogy a CsA-t szedők esetében a dyslipidaemia kialakulása szignifikánsan nagyobb arányban fordult elő, mint a tacrolimust szedők csoportjában (30% vs. 16%; $p=0,001$)

3. táblázat. Kalcineurinhibitorok és az újonnan kialakult dyslipidaemia gyakorisága

		N (n=90)	NODL (n=25)
CNI	CsA (n=50)	35 (70%)	15 (30%)*
	Tac (n=58)	49 (84%)	9 (16%)*
CNI-mentes (n=7)		6 (75%)	1 (15%)

* $p=0,001$

CNI: kalcineurinhibitor, CsA: cyclosporin-A, N: normál lipidszint, NODL: újonnan kialakult dyslipidaemia, Tac: tacrolimus

4. táblázat. A kalcineurinhibitorok lipidekre gyakorolt hatása

	CNI			p-érték
	Cyclosporin-A	Tacrolimus	CNI-mentes	
Triglicerid	3,02±1,51	2,15±1,57	2,18±1,07	0,004
Koleszterin	5,43±1,23	4,42±1,31	4,75±1,40	0,001
LDL	2,93±0,83	2,94±0,98	2,84±0,82	0,18
HDL	1,37±0,38	1,25±0,38	1,33±0,39	0,093

CNI: kalcineurinhibitor, HDL: high-density lipoprotein, LDL: low-density lipoprotein

5. táblázat. Transzplantáció után egy évvel a szérumkreatinin és eGFR változása a normál lipidszintű és a dyslipidaemiás csoportokban

	N	NODL	p
Szérumkreatinin (mmol/l)	141±47,58	155,00±57,22	0,154
eGFR (ml/min/1,73 m ²)	56,47±15,78	52,61±17,95	0,642

eGFR: glomerularis filtrációs ráta, N: normál lipidszint, NODL: újonnan kialakult dyslipidaemia

(3. táblázat). A CsA és a Tac lipidekre gyakorolt hatását értékelve azt tapasztaltuk, hogy a CsA-t szedők csoportjában a TG 3,02±1,51, a Tac-t szedők esetében 2,15±1,57 ($p=0,004$) volt, a két csoport között az eltérés szignifikánsnak bizonyult. A különbség szignifikánsnak bizonyult a TC-t vizsgálva is, miszerint a CsA-alapú immunszuppressziót kapók csoportjában a TC 5,43±1,23, míg a Tac-alapú immunszuppressziót kapók csoportjában 4,42±1,31 volt ($p=0,001$). Az LDL-t és a HDL-t vizsgálva a két csoport között szignifikáns különbséget nem tapasztaltunk (4. táblázat).

Az allograft funkcionális és morfológiai változásai

Az allograft funkcióját vizsgálva arra az eredményre jutottunk, hogy a transzplantáció után egy évvel a szérumkreatinin-szint az NODL- és N-csoportok között szignifikánsan nem különbözött ($p=0,154$). Hasonló eredményre jutottunk az eGFR-t vizsgálva, ebben sem találtunk szignifikáns különbséget a két csoport között (NODL vs. N; $p=0,642$) (5. táblázat).

A vese morfológiai elváltozását tanulmányozva az N- és az NODL-betegek között a különbség szignifikáns volt

6. táblázat. Protokollbiopsziás eredmények

	AR	IF/TA	CNI-tox	PN	Egyéb	N	Összes
N	8 (9%)	7 (8%)	13 (14%)	9 (10%)	10 (11%)	43 (48%)	90 (73%)
NODL	4 (16%)	9 (36%)*	3 (12%)	1 (4%)	3 (12%)	5 (20%)	25 (27%)
Összes	12 (10%)	16 (14%)	16 (14%)	10 (9%)	13 (11%)	48 (42%)	115 (100%)

*p=0,003

AR: akut rejectio, CNI-tox: kalcineurininhítor-toxicitás, IF/TA: interstitialis fibrosis és tubulusatrophia, N: normál, NODL: újonnan kialakult dyslipidaemia, PN: pyelonephritis

IF/TA előfordulásában (8% vs. 36%; p=0,003), viszont az AR (9% vs. 16%; p=0,782) és a CNI-tox (14% vs. 12%; p=0,389) előfordulása nem különbözött szignifikánsan a két betegcsoport között (6. táblázat).

Megbeszélés

Az újonnan kialakult dyslipidaemia gyakorisága 27% volt a vizsgált betegcsoportunkban. Az NODL kialakulását szignifikánsan befolyásolták az immunszuppresszív szerek, a recipiens életkora és a testtömegindex (9). Más klinikai vizsgálatokban is e tényezőket találták jelentősnek. *Mathis* és munkatársai az NODL kockázati tényezőit vizsgálták, eredményeik szerint az immunszuppresszív terápia és a testtömegindex befolyásolták a dyslipidaemia kialakulását (10). Az immunszuppresszív terápián belül a tacrolimus és a cyclosporin-A lipidanyagcserére gyakorolt hatását vizsgálva a cyclosporin-A-t szedők esetében a dyslipidaemia gyakrabban fordult elő, mint a tacrolimust szedők csoportjában, a különbség szignifikánsnak bizonyult (30% vs. 16%). A cyclosporin-A-t és tacrolimust összehasonlítva a különbség szignifikáns volt a triglicerid- (p=0,004) és az összkoleszterinszint (p=0,001) tekintetében, viszont a HDL- és LDL-értékek nem különböztek szignifikánsan a két csoport között. *Badiou* és munkatársa hasonló eredményre jutottak, miszerint a cyclosporin-A-t szedők esetében a triglicerid (6,14±1,37 vs. 5,28±1,32 mmol/l) és az összkoleszterin (28% vs. 8%) -szint magasabb volt, mint a

tacrolimust szedőknél (5). Az allograft funkcióját tekintve a transzplantáció után egy évvel az NODL- és az N-csoportok között nem találtunk szignifikáns különbséget. A vese morfológiai változását tekintve más eredményre jutottunk. Az egyéves protokollbiopsziákban azt figyeltük meg, hogy az NODL- és az N-csoportok között

csak az IF/TA tekintetében volt szignifikáns a különbség (12–14). Saját klinikai vizsgálatunk azt bizonyítja, hogy a vesetranszplantáció után egy évvel az allograft funkciója nem mutat romlást, viszont a morfológiáját nézve az NODL a vese szövettani elváltozásához vezethet.

Ezek azt bizonyítják, hogy a felborult lipidháztartás súlyosan károsítja az allograftot, amit ha időben nem ismerünk fel, és nem kezeljük, nemcsak irreverzibilis károsodást okoz az allograftban, hanem a cardiovascularis kockázatot is növeli. A vesetranszplantált betegek cardiovascularis kockázata csökkenthető és a graft hosszú távú túlélése növelhető a dyslipidaemia időben történő felismerésével és kezelésével. Az immunszuppresszív kezelés megválasztásában fontos szerepet kell játszania a gondos kockázatfelmérésnek. Magas dyslipidaemiakockázat esetén lehetőleg már a transzplantáció előtt kerüljük a cyclosporin-A alkalmazását. Fontos, hogy rendszeresen, lehetőség szerint háromhavonta ellenőrizzük a lipidanyagcserét. Dyslipidaemiában javasolt a dohányzás elhagyása, az alkoholfogyasztás mérséklése, a fizikai aktivitás fokozása, valamint az ideális testsúly elérése. Amennyiben nem tudjuk elérni a célértékeket, belgyógyász szakorvossal konzultálva állítsuk be a kívánt lipidszintet. A protokollbiopsziával hamarabb észleljük az NODL káros hatását a graftra, így az időben elkezdett terápiával a graft hosszú távon megőrizhető és a szövődmények csökkenthetők. A protokollbiopszia segítségével a betegeknek egyénre szabott immunszuppresszív kezelést tudunk beállítani. A protokollbiopszia segítségével nemcsak az allograft funkcióját tudjuk megtartani, de a betegek túlélését is növeljük.

IRODALOM

1. Vanrenterghem Y, Claes FC, et al. Risk factors for cardiovascular events after renal transplantation. *Transplantation* 2008;85:209.
2. Kasiske BL, Chakkeri Ha, Roel J. Explained and unexplained ischemic heart disease risk after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2000;11:1735-43.
3. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwert AC, et al. American Heart Association councils on kidney in cardiovascular disease, high blood pressure research, clinical cardiology and prevention: Kidney disease as a risk factors for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association councils on kidney in a cardiovascular disease, high blood pressure research, clinical cardiology, and epidemiology and prevention. *Circulation* 2003;108:2154.
4. Lamharzi N, Renard CB, Kramer F, et al. Hyperlipidemia in concert with hyperglycemia stimulates the proliferation of macrophages in atherosclerotic lesions potential role of glucose-oxidized LPL. *Diabetes* 2004;53(12):3217-25.
5. Badiou S, et al. Dyslipidaemia following kidney transplantation: diagnosis and treatment. *Curr Diab Rep* 2009;4:305-11.
6. Mengel M, Gwinner W, Schwarz A, et al. Infiltrates in protocol biopsies from renal allografts. *Am J Transplant* 2007;7:356-65.
7. Helanterä I, Ortiz F, Räisänen-Sokolowski A, et al. Impact of glucose metabolism abnormalities on histopathological changes in kidney transplant protocol biopsies. *Transpl Int* 2010;4:374-81.
8. Racusen LC, et al. Antibody-mediated rejection criteria - an addition to the Banff 97 classification of renal allograft rejection. *Am J Transplant* 2003;3:708-14.
9. Lentine KL, et al. Obesity and cardiac risk after kidney transplantation: Experience at one center and comprehensive literature review. *Transplantation* 2008;86:303-12.
10. Mathis AS, Dave N, Knipp GT, et al. Drug related dyslipidaemia after renal transplantation. *Am J Health Syst Pharm* 2004;61:565-85.
11. El-Agroudy AE, El-Dahshan, Mahmoudk, et al. Long-term graft outcome in patients with chronic allograft dysfunction after immunosuppression modifications. *Ann Transplant* 2008;13:46-54.
12. Ferhández Fresneda G, Sánchez Pumed J, Arias M, et al. Progression factors in chronic kidney disease. Non-immunological mechanism. *Nefrología* 2009;29(Suppl 1):16-24.
13. Molitch ME. Management of dyslipidaemias in patients with diabetes and chronic kidney disease. *Clin J AM Nephrol* 2006;5:1090-9.
14. Li C, Yang CV. The pathogenesis and treatment of chronic allograft nephropathy. *Nat Rev Nephrol* 2009;5:513-9.