

**Медицински Университет – София**

**Медицински факултет**

**Клиничен център по нефрология**

**БЪБРЕЧНА ТРАНСПЛАНТАЦИЯ**

**И**

**ЗАХАРЕН ДИАБЕТ**

**Д-р Таня Димитрова Методиева**

**Клиника по нефрология и трансплантация**

**УМБАЛ “Александровска”**

**София**

**2018**

## СЪДЪРЖАНИЕ

Използвани съкращения .....	3
Увод .....	4
Литературен обзор .....	5
Собствени проучвания .....	51
Цел .....	51
Задачи .....	51
Материал .....	51
Методи .....	52
Резултати и обсъждане .....	55
Клинична характеристика на бъбречната трансплнтация при пациенти с над-нормено телесно тегло и затлъстяване .....	55
Клинична характеристика на честотата на захарния диабет при пациентите с бъбречна трансплантация .....	63
Клинична хакартиристика на протеинурията при бъбречно трансплантирани пациенти със захарен диабет .....	73
Клинична характеристика на нефропротекция с блокери на РААС при бъбречно трансплантирани със захарен дибет .....	80
Да се направи клинична характеристика на нови възможности за терапевтично повлияване на съдовите промени при диабетна нефропатия .....	88
Изводи .....	97
Приноси .....	100
Публикации по темата .....	103
Книгопис .....	104

## **ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ**

БТ – бъбречна трансплантация

ХБЗ – хронично бъбречно заболяване

ХНТ – хронична нефропатия на трансплантата

ОРО – остра реакция на отхвърляне

ХРО – хронична реакция на отхвърляне

КС – кортикостероиди

АЗА - азатиоприн

ЦА – циклоспорин А

ТАК – такролимус

СИР – сиролимус

ЕВЕ - еверолимус

МФ – микофенолат

ПББ – пункционна бъбречна биопсия

ЗД – захарен диабет

ЗД-1 – захарен диабет тип 1

ЗД-2 – захарен диабет тип 2

МА - микроалбуминурия

ДН – диабетна нефропатия

ПЗД – първичен захарен диабет

НЗД – новопоявил се захарен диабет след трансплантацията

ГФ – гломерулна филтрация

АСЕ инхибитори – инхибитори на ангиотензин-конвертиращ ензим

АР блокери – ангиотензин-рецепторни блокери

САН – систолно артериално налягане

ДАН – диастолно артериално налягане

РААС – ренин-ангиотензин-алдостеронова система

АХ – артериална хипертония

## УВОД

През последното десетилетие има много успешно развитие на бъбречната трансплантация, дължащо се на значителен напредък в медицината за същия период. Бъбречната трансплантация е най-развитата и най-прилаганата органна трансплантация в света. Две трети от органните трансплантации направени за една година са бъбречни. Това даде възможност за бурно развитие на нефрологията в рамките на вътрешната медицина. Нефрологията има оптимално развитие в трите направления на лечение – консервативно, заместващо изкуствено бъбречно лечение и бъбречна трансплантация.

Първата успешна бъбречна трансплантация в България е осъществена през 1968г. на дете, а на възрастен – през 1969г. От тогава до сега бъбречната трансплантация се превърна в рутинен метод за лечение на бъбречната недостатъчност у нас. Тя започва с хирургично имплантиране на бъбрек в тялото на реципиента, взет от трупен или жив донор, с което започва периода на бъбречната трансплантация. През този период се осъществява наблюдение на състоянието на трансплантата и реципиента, на имunosупресивната терапия и посттрансплантационните усложнения. Бъбречната трансплантация осигурява значително удължаване на преживяемостта на пациента, както и високо качество на неговия живот. Това превърна бъбречната трансплантация в оптимален метод на лечение на бъбречната недостатъчност. Наред с успехите си, развитието на бъбречната трансплантация оформи нови и непознати до този момент медицински проблеми. Тяхното преодоляване изисква провеждане на специфични наблюдения и проучвания, представляващи нови предизвикателства в клиничната нефрологична практика.

## ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР

Хроничното бъбречно заболяване (ХБЗ) е най-значимата нефрологична проблематика с честота за Европа от 8% до 10%, а за САЩ тя е значително по-висока. Основните причини за ХБЗ са захарният диабет (ЗД) в около 38%, артериалната хипертония (АХ) в около 28%, инфекции на пикочните пътища вкл. усложнени, гломерулопатии (първични и вторични) и други бъбречни заболявания в около 35%. Изводът е, че в две трети от случаите причини за ХБЗ са първични небъбречни заболявания – захарен диабет, респ. диабетна нефропатия и артериална хипертония, респ. хипертонична нефропатия. Захарният диабет и артериалната хипертония са заболявания, които в световен мащаб имат много висока честота, която непрекъснато се увеличава, което придава пандемичен характер на заболяванията. Това предполага бърз темп на увеличение на честотата на ХБЗ.

Диабетната нефропатия е най-честата причина за развитието на бъбречна недостатъчност (ХБЗ – 5 ст.) в САЩ и Европа като нейната честота непрекъснато нараства. През последното десетилетие се натрупаха много данни от експанзия на клинични проучвания върху много аспекти на захарния диабет и диабетната нефропатия с голямо значение за по-добра и по-точна клинична дефиниция на захарния диабет, поява на нови понятия като латентен автоимунен диабет при възрастни, характеристика на пълното развитие на новопоявил се диабет при млади хора и др. Нови клинични биомаркери освен микроалбуминурията бяха изследвани, проучени и предложени за клиничната практика включително и това, че се направи нов преглед на протеинурията при диабетниците. Проучванията продължават с цел да разкрият и характеризират нови молекулни, имунологични и генетични механизми на патогенезата на диабетното бъбречно увреждане. Нови медикаменти с нови механизми на действие бяха въведени през последните години в клиничната практика с очакване на още повече нови такива през следващите години. В този аспект от голямо значение има възможното прилагане на регенеративна медицина при захарния диабет. Има голям напредък в трансплантационната медицина, респ. трансплантацията на бъбрек и панкреас, на панкреасни островни клетки и приложението на нови имunosупресивни медикаменти и протоколи. Всичко това предопределя голяма-

та социална, здравна и финансова значимост на захарния диабет в нашето съвремие.

Диабетната нефропатия е обичайно и често срещано усложнение на захарния диабет, което има прогресивно развитие, водещо до ХБЗ и бъбречна недостатъчност. Приблизително 40% от диабетиците развиват диабетна нефропатия, която се манифестира с микроалбминурия и/или намаление на гломерулната филтрация (ГФ). Винаги повишението на албминурията и влошаването на бъбречната функция, т.е. намалението на ГФ е свързано с повишен риск от сърдечно-съдово заболяване, бъбречна недостатъчност и преждевременна смърт.

Честотата на захарния диабет се характеризира с епидемично разпространение по целия свят. Според данни на International Diabetes Federation през 2011г. е имало 366 милиона диабетици в света, а през 2030г. се очаква те да бъдат 552 милиона, т.е. повече от половин милиард - Whiting D., et al. По-голямата част от диабетиците живеят в слабо и средно икономически развити страни, в които захарният диабет показва ясна тенденция за по-бърз ръст на честотата през последната декада. В САЩ при 11,3% или 25,6 милиона възрастни хора над 20г. има захарен диабет за 2011г. с различно разпределение на честотата по възрастови групи. За възрастни над 65г. честотата на захарния диабет е 26,9% или по-често от всеки 4-ти човек. Тази характеристика на диабета му определя ендемичен характер (Centers for Disease Control and Prevention).

Наред с епидемичният характер на захарния диабет, диабетната нефропатия има нарастващо важно значение в клинично отношение, както и по отношение на общественото здраве. Диабетната нефропатия се определя като захарен диабет с персистираща налична микроалбминурия или намаление на ГФ, или двете заедно. Честотата на възрастните хора над 20г. със захарен диабет в САЩ и с протеинурия (със или без нарушена ГФ) е 23,7%, а тези с нарушена бъбречна функция (с или без налична микроалбминурия) имат честота 17,7% - данни за периода 2005-2008г. - de Voer IH, et al. Подобни данни за честотата на захарния диабет в много други страни не са налични. Parving H. H. et al. установяват, че честота на микро- и макроалбминурията в данни от 33 страни е 43,8% върху 32 208 диабетици със захарен диабет тип 2, съответно 38,8% и 9,8%. Азиатци и испаноговорящи имат по-висока честота на микроалбмину-

рията съответно 43,2% и 43,8% и макроалбинурия съответно 12,3% и 10,3%. В същото време пациентите от кавказката раса имат по-ниска микроалбинурия съответно 33,3% и макроалбинурия 7,6%. Данните от проучването показват, че 22% от пациентите със ЗД имат нарушена бъбречна функция  $<60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ . Подобни данни, сочещи разлики по отношение на микроалбинурията, свързани с расова и етническа принадлежност посочва и Young et al.

Честотата на диабетната нефропатия нараства в годините. По данни на de Voer IH, et al. честотата на диабетната нефропатия за периода 1988-1994г. е била 18% и нараства на 34% за периода 2005-2008 г. ( $p=0,003$ ). Диабетната нефропатия е причина за развитие на ХБЗ – 5ст. в половината от случаите на пациентите с бъбречна недостатъчност. Данните от US Renal Data System показват честота на ХБЗ – 5 ст., т.е. бъбречна недостатъчност за 1 млн. население по причина на захарния диабет, артериалната хипертония, гломерулопатии и кистична бъбречна болест за 2010г. съответно 152, 99, 22,7 и 8,1. Тези данни показват съотношение бъбречни:небъбречни етиологични фактори 251:31 (съотношение 8:1). Резултатите категорично посочват водещата значимост на захарния и диабетната нефропатия. От същия източник са и данните за финансови разходи при пациенти със захарен диабет. В САЩ медицинските разходи за 2010г. са общо 522,8 билиона, от които за захарен диабет са 32,9 билиона. Наред с тенденцията за увеличаване честотата на захарния диабет и диабетната нефропатия ще се увеличават пропорционално и финансовите разходи за лечението на тези пациенти.

Данни от този характер за захарен диабет, диабетна нефропатия, честота и значимост по отношение на популацията на бъбречнотрансплантираните пациенти у нас няма, което предопределя необходимостта за разработки в това отношение.

Друг много важен момент при наличие на диабетна нефропатия, особено при бъбречнотрансплантирани пациенти със захарен диабет, е нейното лечение. Възможностите по отношение на такова лечение са ограничени.

През последните години се говори за епидемия от диабет, особено тип 2 в световен мащаб. Причините за това са свързани със заседналият начин на живот, свръхконсумацията на мазнини и захарни изделия, и застаряването на населението. Състоянието основно се определя от нивото на хипергликемия, кое-

то води до риск от микроваскуларни нарушения и засягане на всички органи и системи: очи – ретинопатия; бъбреци – нефропатия; крайници – полиневропатия; сърдечно-съдова система; сърдечно-мозъчна и периферна съдова болест. Всички тези усложнения са свързани с влошаване качеството на живот на пациентите и намалена продължителност на живота. Повече от 30% от пациентите с диабет са засегнати от диабетна ретинопатия. Тя е сериозно и застрашаващо зрението усложнение на диабета и водеща причина за слепота сред хората в трудоспособна възраст в цял свят. Диабетна нефропатия се установява в 20-40% от пациентите с диабет. Тя е главна водеща причина за развитието на крайния стадий на бъбречно заболяване (ХБЗ в развитите страни). Бъбречната нефропатия е едно от най-разпространените съдови усложнения на диабета. Наблюдава се предимно при пациенти с диабет тип 2 – честотата е около 40%. За това, колко сериозен е проблемът говори фактът, че диабетната нефропатия е водеща причина за развитие на бъбречна недостатъчност (ХБЗ-5 ст.) и за започване на диализно лечение. Обикновено клиничната изява на усложнението започва около 10 и повече години след поставяне на диагнозата захарен диабет. Характеризира се с появата на белтък в урината или т. нар. микроалбуминурия, която прераства по-късно в макроалбуминурия. Първоначално започва с излъчване на по-малки белтъци - микроалбуминурия, а на по-късен етап през бъбречния филтър минават по-големи белтъчни молекули в по-голямо количество - макроалбуминурия. По-късно се появяват отоци от нефротичен тип, хипертония, наблюдава се и съпътстваща ретинопатия често предшестваща диабетната нефропатия, полиневропатия и постепенно развитие на прогресивна загуба на бъбречната функция. Микроалбуминурията се определя като състояние, при което има отделяне на албумин в урината между 30 и 300 милиграма дневно. Микроалбуминурията се счита за сериозен рисков фактор за развитието на диабетна нефропатия и бъбречна недостатъчност. Едни от установените вече рискови фактори за микроалбуминурия са високо артериално налягане, дислипидемия, тютюнопушене и голяма продължителност на диабета. Скрининг за микроалбуминурия при пациенти с диабет тип 2 се прави при поставянето на диагнозата, след което веднъж годишно. Микроалбуминурия се наблюдава по-рядко при пациенти с диабет тип 1. Скринингът при тях започва след 5-годишна давност на заболяването, след което веднъж годишно. Диабетната рети-

нопатия и нефропатия отключват множество биологични механизми които имат за резултат увреждане на капилярите. Общите механизми могат да причинят ренални и ретинални васкуларни промени при пациентите с диабет. Диабетната ретинопатия и нефропатия включват задебеляване на базалната мембрана и мускулните слоеве и повишаване на пермеабилитета на съдовата стена, основно артериоли. Албуминурията и диабетната ретинопатия са рискови фактори за влошаване на бъбречната прогноза при пациенти с тип 2 диабет. Микроалбуминурията е важен рисков фактор за прогресията на диабетната ретинопатия. Една възможност за терапевтично повлияване е приложението на Calcium dobesilate. Той действа по няколко механизма върху микроваскуларните усложнения на диабета. Върху съдовата стена действа чрез понижаване на вазоактивните субстанции: серотонин, брадикинин и хистамин, водещи до повишен съдов пермеабилитет; ендотелин -1 имащ вазоконстрикторно действие; свободни радикали – пероксидни и хидроксилни аниони, увреждащи съдови ендотел. Препаратът понижава ендотелемията, свързана с увреждане на ендотела, повишава NO, който регулира съдовия пермеабилитет и тромбоцитната адхезия, намалява удебеляването на базалната мембрана и проникването на колаген в нея. Действието му върху кръвта е на ниво на тромбоцити: намалява агрегацията и тромбогенността, свързани с повишен риск от тромбоза; намалява TXA2 (тромбоксан A2) в серума,  $\beta$ -TG ( $\beta$ -тромбоглобулин) в плазмата и PAF (тромбоцит-агрегиращ фактор), които са свързани с тромбоцитната агрегация, вследствие на което тя намалява; повишава cAMP (цикличен аденозин монофосфат) в тромбоцитите с резултат активиране на аденилатциклаза; понижава ADP (аденозиндифосфат) в тромбоцитите, който е медиатор при формирането на тромб (хемостатична запушалка при хемостаза), повишава t-PA (тъканен плазминоген-активатор), който активира фибринолизата и всичко това води до намаляване на тромбогенността.

Calcium dobesilate действа и върху кръвните елементи:

Еритроцити:

Намалява агрегацията и вискозитета - повишения вискозитет на кръвта променя заряда на мембраната и води до тромбогенност.

Повишава флексибилността, което има значение при запушвания и стеснения.

Плазма:

Намалява синтеза на простагландини, които стимулират тромбоцитна агрегация, намалява вискозитета и нивото на фибриноген и на глобулини, водещо до намалена тромбогенност.

Лимфна система:

Повишава абсорбцията на течност и молекули от интерстициалните пространства при оток, повишава пулсиращото движение на лимфните съдове при контракция на лимфните възли и ускорява лимфния ток, повишава лимфния ток на ниво при ductus thoracicus и така подобрява лимфостазата.

Calcium dobesilate има противовъзпалителен и антиоксидантен ефект, възстановява ендотелнообусловената вазодилатация, подобрява кръвотока и тромботичния статус.

В едно проучване, включващо 121 пациенти с диабетна нефропатия разделени в 4 групи се доказва ефекта на Calcium dobesilate върху протеинурията. Пациентите от група 1 не са приемали калциев добезилат и са послужили като контролна група. Пациентите в групи 2, 3 и 4 са приемали калциев добезилат (500мг, 3 пъти дневно) съответно за 30, 60 и 90 дни. При 90% стойностите на микроалбминурията са се нормализирали в рамките на 3 месеца след лечението. Средната степен на екскреция на албумин в урината сигнификантно намалява при лечение с калциев добезилат в сравнение с контролната група.

В друго проучване се сравнява ефекта на Calcium dobesilate с АСЕ-инхибитори (периндоприл). Общо са изследвани 117 пациенти с ранна диабетна нефропатия разделени на 3 групи. Група А са лекувани с конвенционална терапия за диабет, група В са лекувани с калциев добезилат 500мг, 3 пъти дневно, група С са лекувани с периндоприл 4 мг веднъж дневно за 12 седмици. След 12 седмици нивата на екскреция на албумин в урината са намалели сигнификантно в групи В и С, в сравнение с контролната група ( $p < 0,01$ ). Няма разлика между групите с калциев добезилат и периндоприл.

Calcium dobesilate допълва клиничните ползи от АСЕ инхибиторите чрез различен механизъм на действие от този на АСЕ инхибиторите. Това е доказано при лечение на пациенти с калциев добезилат + периндоприл при ранен стадий на диабетна нефропатия. Общо 120 пациенти с ранен стадий на диабетна нефропатия, без медицинска история за хипертония, са разделени на случаен

принцип на 3 групи (по 40 пациенти във всяка група). Пациентите от трите групи са били на конвенционална терапия за диабет и със стойности на кръвната захар от 4,6-8,5 mmol/l. Група А служи като контролна група. Група В – пациентите са лекувани с периндоприл перорално 4 мг дневно. Група С – пациентите са лекувани с калциев добезилат 500мг, 3 пъти дневно + периндоприл. Най-голямо намаление на протеинурията е установено при групата пациенти на лечение с Calcium dobesilate и периндоприл.

В друго проучване са обследвани 66 пациенти с ранна диабетна нефропатия, разделени на група с приложено лечение Calcium Dobesilate + Benazepril (n=33) и контролна група на лечение само с Benazepril. На пациентите в проучваната група е даден Benazepril 10 mg дневно комбиниран с Calcium Dobesilate 500mg 3 пъти дневно. Продължителността на лечението е 3 месеца. Резултатът е категорично и статистически по-добър при комбинираното лечение в проучваната група.

В друго проучване е изследван ефекта от лечение на пациенти с диабетна нефропатия с Calcium Dobesilate + Losartan при 72 пациенти. Те са рандомизирани в контролна група на лечение с Losartan 50 mg дневно и група с приложено лечение Losartan 50 mg + Calcium Dobesilate 500 mg три пъти дневно. Продължителността на лечението е 2 месеца. Резултатът върху протеинурията е сигнификантно по-добър при проучваната група в сравнение с контролната група. Това доказва допълващия ефект на Calcium dobesilate към този на ангиотензин рецепторния блокер.

В популацията на бъбречнотрансплантираните пациенти у нас няма проучване относно диабетна нефропатия и особено по отношение възможностите за нейното лечение. Ето защо проучвания в този аспект са желателни и важни по отношение клиничното поведение при такива пациенти.

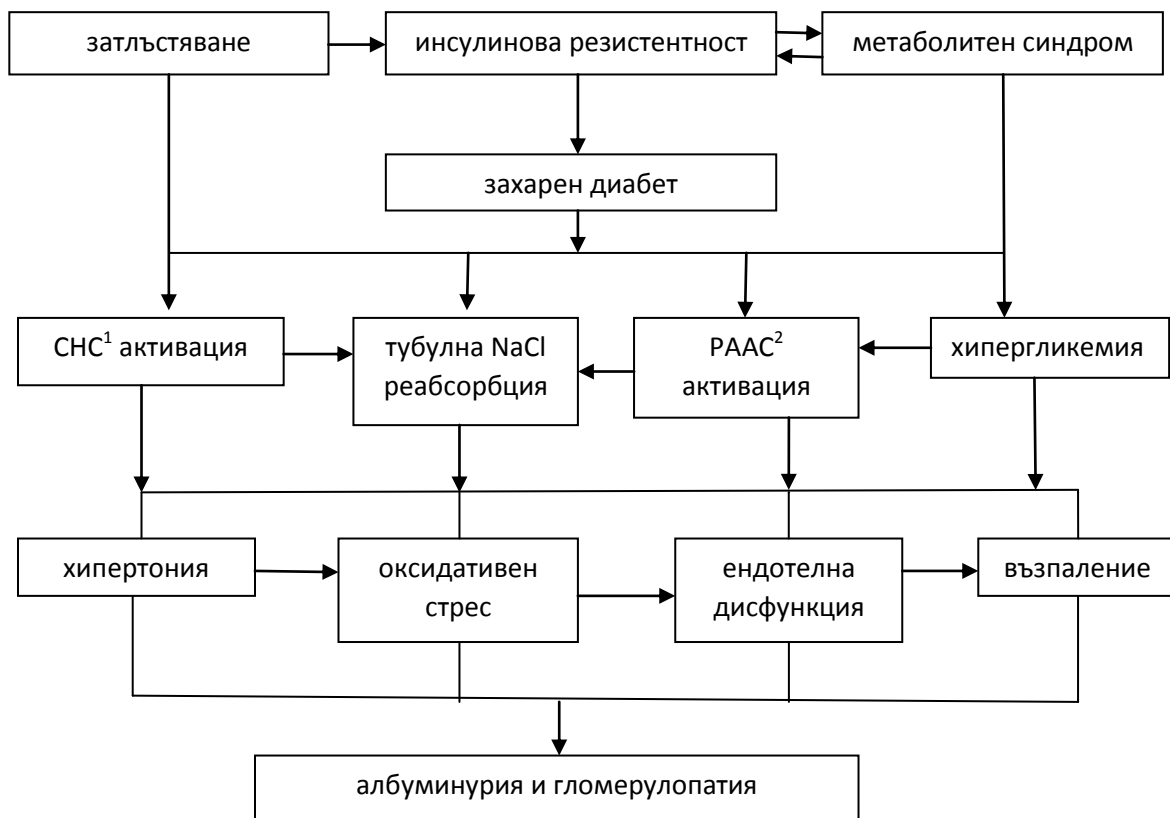
Растящата честота и разпространение на наднорменото телесно тегло, затлъстяването и метаболитния синдром сред човешката популация през последното десетилетие е главната движеща сила за увеличаване честотата на захарния диабет тип 2. Тези болестни състояния заедно с артериалната хипертония, инсулиновата резистентност и дислипидемията са основната група рискови фактори на нашето съвремие, влияещи върху сърдечно-съдовата заболеваемост и преждевременната смърт. Тези фактори свързано оказват влияние

върху бъбречното увреждане. Артериалната хипертония свързана със затлъстяване, метаболитен синдром и диабет могат да играят важна роля в патогенезата на диабетната нефропатия. Има много проучвания, които показват, че централното затлъстяване, метаболитният синдром и захарният диабет водят до повишение на кръвното налягане – Maric-Bilkan C. et al. Клиничните проучвания сочат още, че редуцията на наднормената телесна маса води до намаляване на артериалната хипертония - Hall J. E. et al. Централното затлъстяване води до хипертензия, първоначално чрез повишаване на тубулната реабсорбция на натрий и допълнително включване на механизми, включително активиране на симпатиковата нервна система и ренин-ангиотензин-алдостероновата система (РААС). Хипертонията, включително повишеното вътрекапиллярно налягане на гломерула заедно с метаболитни абнормности – дислипидемия, хипертриглицеридемия, свързано повлияват прогресията на бъбречната увреда. Подобно на асоциираната със затлъстяването гломерулна хиперфилтрация, реналната вазодилатация и повишеното вътрекапиллярно налягане са важни характеристики на диабетната нефропатия - Van Buren P. N. et al. В този аспект има много проучвания, които демонстрират благоприятното влияние върху бъбреците на понижението на артериалното налягане при налична хипертония. Хиперфилтрацията и повишеното ниво на гломерулната филтрация са обичайни ранни промени свързани със затлъстяване и захарен диабет, респ. диабетна нефропатия. Към това се прибавя повишена сол-реабсорбция в проксималните тубули и бримката на Хенле, което води до редуция на съдовия тонус на аферентната артериола, последвано от повишено интрагломерулно капиллярно налягане и повишаване на гломерулното филтрационно ниво. Последното води до задръжка на сол и повишение на кръвното налягане. Нарушеният солеви баланс и хипертонията са основни патогенетични фактори за бъбречното увреждане. В допълнение хипергликемията може да предизвика развитие на гломерулна хиперфилтрация по механизми подобни на тези, наблюдавани при затлъстяване. Редуцираното излъчване на натрий от macula densa, последвано от повишена проксимална реабсорбция на глюкоза и натрий редуцира тонуса на аферентната артериола и повишава интрагломерулното капиллярно налягане и гломерулното филтрационно ниво. Аферентната вазодилатация и еферентната

вазоконстрикция в резултат на циркулиращи локално образувани вазоактивни субстанции водят до хипергликемия, която може да доведе до диабетна хиперфилтрация.

Обобщено патогенетичните механизми са представени на фигура 1:

**Фигура 1.** Взаимодействия при бъбречно увреждане от затлъстяване, мета-болитен синдром и захарен диабет.



<sup>1</sup>СНС – симпатикусова нервна система, <sup>2</sup>РААС – ренин-ангиотензин-алдостеронова система

Диабетната нефропатия и елементи на метаболическия синдром – инсулинова резистентност и хиперинсулинемия, се асоциират с развитие на микроалбуминурия рано в болестния процес – Jauregui A. et al. Развитие на микроалбуминурия при диабетна нефропатия се приема като категорична стъпка към развитие на нарушение на гломерулната филтрационна бариера и последващо повишаване на кръвното налягане, което се пренася и в гломерули и последва-

що повишение на интрагломерулното капилярно налягане, повишение на гломерулното филтрационно ниво и поява на хипергликемия-свързани възпаление и оксидативен стрес. В допълнение към това е налице диабетно увреждане на проксималната тубулна реабсорбция на албумин, който е преминал нарушената гломерулна бариера. Характерната хиперлипидемия при пациенти със захарен диабет е рисков фактор за развитие на албуминурия.

Захарният диабет и затлъстяването са две важни фактори, водещи до лека степен на възпаление свързано с инфилтрация на макрофаги в адипозната тъкан на бъбреците. Инфилтрацията с макрофаги се инициира под действието на проинфламаторни цитокини включващи тумор некрозис фактор- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), интерлевкин-6 (IL-6) и моноцитен хемоатрактантен протеин-1 (MNF-1). Адипозната бъбречна тъкан освобождава адипокини в циркулацията, в резултат на което те се разпространяват и обратно могат да предизвикат локални бъбречни увреждания по пътя на продукцията на свободни радикали. Персистиращата хипергликемия също активира вазоактивни хормонални пътища включително РААС и ендотелин. Последните по механизма на обратната връзка активират сигнални пътища като протеин киназа-С, митоген активирана протеинкиназа и транскрипция на фактори като нуклеарен фактор- $\kappa$ B, които водят до производство на растежни фактори и цитокини, от които с голяма активност и значение е трансформиращ растежен фактор- $\beta$ . Той има ключова роля за развитието на подоцитната апоптоза, мезангиалната клетъчна пролиферация и повишената екстрацелуларна матриксна синтеза, както и клетъчни промени, които имат значение за развитието на гломерулни увреждания, характерни за диабет и затлъстяване. Хипергликемията и метаболитните нарушения причиняват митохондриална дисфункция като по този начин генерират активни свободни радикали, които директно водят до образуване на ключови протеини и цитокини, предизвикващи бъбречни увреждания. Бъбреците на пациенти със затлъстяване често имат гломерулни и/или мезангиални липидни отлагания, образуващи пенести клетки в резултат на липотоксичност, т.е. липидноиндуцирани бъбречни увреждания. Един от механизмите по които хипергликемията води до бъбречни увреждания е нарушена бъбречна регулация на изграждащите протеини, което води до развитие на подоцитна апоптоза, мезангиоклетъчна пролиферация и засилена синтеза на цитокини.

В резултат на наличните данни от многобройните проучвания може да се направи категоричния извод, че затлъстяването, хипертонията, хипергликемията, хиперлипидемията, както и други елементи на метаболитния синдром са значимо взаимно свързани и резултират в развитието и прогресията на ДН. Изхождайки от тези резултати се приема, че превенцията и лечението на затлъстяването, метаболитния синдром и захарния диабет може да доведе до минимизиране на бъбречните увреждания, както и до забавяне на прогресията им.

Диабетната нефропатия има най-висока честота при пациенти на възраст над 65г. Според данни от National Health and Nutrition and Examination Survey честотата на захарния диабет при възрастни над 65г. в САЩ е 26,9% - 2011г. Тази честота нараства от 7,1% за периода 1988-1994г. до 8,6% за периода 1999-2004г. и 10,7% за периода 2005-2008г. Диабетната нефропатия при възрастни пациенти е основно свързана със захарен диабет тип 2. Американските индианци, афроамериканците и мексико-американците имат по-висока честота на ЗД в сравнение с кавказката популация. Възможните причини са генетични фактори, субоптимални здравни грижи, късна диагноза на ЗД тип 2, както и комбинации от тези фактори. Патохистологичните промени при диабетна нефропатия на възрастни пациенти над 65г. е с по-изразени промени на гломерули и особено в тубули. Тези характеристики вероятно са обусловени от възрастови промени и възможни промени дължащи се на предшестващи заболявания, от които голямо значение има артериалната хипертония. Основно значение в терапевтичния контрол има постигането на оптимален гликемичен контрол, контрол на артериалното налягане и дислипидемията в граници, които са препоръчителни за възрастните хора. За да се получи таргетния резултат е необходим по-дълъг период на лечение при тази специфична група пациенти. Особено изразена характеристика при тези пациенти е голямата честота на съпътстващи заболявания, особено сърдечно-съдови – в над 60% от случаите. Това води до много повишен риск от преждевременна смъртност. Друга важна характеристика при тези пациенти е, че е налице възрастово обусловена редукция на бъбречната функция. При пациентите на възраст над 75г. има физиологична редукция на бъбречната функция под 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Това резултира върху точната дозировка на използваната медикаментозна терапия, която обичайно е комбинация

от немалък брой медикаменти. Тези пациенти са силно чувствителни на нефротоксични субстанции.

Честотата на ХБЗ в България не е напълно установена тъй като има само едно проучване с ограничена популация с резултат 12,84% честота. Независимо от това този резултат демонстрира висока честота на ХБЗ, което му определя голяма социална и здравна значимост. Популацията на диабетиците и хипертониците в България вероятно е около 1,5 милиона т. е. всеки 5-и човек от населението. Това неминуемо оказва влияние върху честотата на ХБЗ у нас.

Честотата на ДН у нас не е обследвана с нарочни проучвания и няма достоверни данни за това, освен експониране на европейски и други данни. Особен интерес представлява възможността за обследване на захарния диабет в популацията на бъбречно трансплантираните пациенти. Те представляват една добре обособена и наблюдавана популация в която проучване върху проблемите на бъбречната трансплантация и захарния диабет биха дали точна характеристика на проблема захарен диабет респ. диабетна нефропатия.

Основна лабораторна характеристика на диабетната нефропатия е микроалбуминурията, установявана в началото на нейното развитие. Здравите възрастни хора отделят <150 mg белтъци с урината за 24 ч. Приблизително 20% от тези белтъци е албумин, а останалото количество включва Tamm-Horsfall протеини, имуноглобулинови фрагменти и ниско молекулни протеини. Терминът микроалбомурия (МА) се появява в медицинската литература през 1981г. за описание на уринното излъчване на албумин в границите на 20-200 µg/min, което количество е по-малко от възможните ниски граници за доказване от стандартните dipstick-тестове, но в същото време високо предиктивно за откриване на нефропатия при пациенти със захарен диабет тип 1 (ЗД-1) и за сърдечно-съдова смъртност при пациентите със захарен диабет тип 2 (ЗД-2) – Ruggenenti P., G. Remuzzi. Time to abandon microalbuminuria? *Kidney Intern*, 2006, 70 (7), 1214-1222. Към момента в нефрологичната литература протеинна екскреция от 30-300 mg/ 24 часа се използва вместо термина микроалбуминурия.

Към настоящият момент микроалбуминурията е широко проучена и приета като важен маркер не само за ранни диабетни бъбречни увреждания, но също и за ранни съдови увреждания вкл. ранна смъртност – Dinneen S., H. C. The association of microalbuminuria ab mortality in non-insulin-dependent diabetes

mellitus. A systematic overview of the literature. Arch Intern Med, 1997, 157, 13: 1413-1418. Дори по-важно, идентификацията на МА като рисков фактор е последвана от клинично приложение на МА, съобразно нейната връзка с различни абнормности. Едновременно с това на база интервенционални проучвания бяха определени и представени съответни терапевтични стратегии. Сега вече има консенсус за ранно лечение на диабет и МА с ACE инхибитори и АРБ – The ACE-inhibitors in diabetic nephropathy trialist group. Should all patients with type 1 diabetes mellitus and microalbuminuria receive angiotensin-converting enzyme inhibitors? A meta-analysis of individual patient data. Ann Intern Med, 2001, 134, 360-369. Гликемичният контрол е абсолютно винаги необходим и важен. Въпреки това пациентите със захарен диабет имат единствената по рода уязвимост към хипертензивно увреждане на бъбреците, което е добре доказано и МА е маркер за чувствителност на съдовия ендотелиум към ефектите на хипертонията.

Диагностичните дефиниции на албуминурията са представени на таблица 1, но трябва да се отбележи, че албуминурията е континуум (подлежи на развитие).

**Таблица 1.** Диагностична дефиниция на нормо-, микро- и макроалбуминурия.

Определение	24 часова екскреция на албумин	Нощна уринна екскреция на албумин	Албумин:креатинин съотношение <sup>♦</sup>
Нормоалбуминурия	<30 mg/24 ч.	<20 µg/min	<25 mg/g (мъже) <35 mg/g (жени)
Микроалбуминурия	30-300 mg/24 ч.	20-200 µg/min	25-300 mg/g (мъже) 35-300 mg/g (жени)
Макроалбуминурия	>300 mg/24 ч.	>200 µg/min	>300 mg/g

♦ - обичайно, но не задължително измерване на първа сутрешна уринна проба.

Честотата и развитието на диабетната нефропатия (ДН) са представени на таблица 2:

**Таблица 2.** Честота и развитие на диабетната нефропатия.

Микроалбуминурия се развива при 2-5% годишно.
При 20-40% се развива наднормена протеинурия (диабетна нефропатия).
20-50% от пациентите с ДН прогресират да бъбречна недостатъчност.

Микроалбуминурията е ранен маркер за развитие на ДН и предсказва прогресия към явна нефропатия. Тя е предиктор за висока сърдечно-съдова заболеваемост, а при наличие и персистиране на МА смъртността нараства стъпаловидно до 100-150%. Нейната предиктивна значимост при различни клинични състояния е представена на таблица 3:

**Таблица 3.** Разпространение и предиктивно значение на микроалбуминурията.

Разпространение на МА		Предиктивно значение за заболявания	
	%	Сърдечно-съдови	Бъбречни
Хипертония	25% (5-40)	++	+
ЗД-2	40% (10-80)	++	+
ЗД-1	30% (5-50)	+	++

Казаното до тук е ясно разбираемо, но в същото време граничните стойности на МА могат да имат различно значение. Rachmani R., Z. Levi, M. Lidar, et al. Considerations about de threshold value if microalbuminuria in patients with diabetes mellitus: Lessons from an 8-year follow-up study of 599 patients. Res Clin Pract, 2000, 49 (2-3), 187-194. установяват, че индивиди със ЗД-2 и нормална албуминурия, ако тя е във високата степен на нормоалбуминурия имат 12,4 пъти по-висок риск за развитие на микроалбуминурия и 9,8 пъти по-висок риск за развитие на сърдечно-съдово заболяване отколкото тези с по-ниска албуминурия. Всичко това е обобщено в таблица 4:

**Таблица 4.** Бъбречен и сърдечно-съдов риск при пациенти с различна степен на нормална албуминурия и ЗД-2.

Албуминурия mg/24 часа	Релативен риск за развитие на:	
	микроалбуминурия	Сърдечно-съдово заболяване
0-10	1	1
10-20	2,34	1,9
20-30	12,4	9,8

Разбирането на зачимостта на посочените резултати става по-ясно при сравняване с други рискови фактори за смъртност, представено на фигура 2:

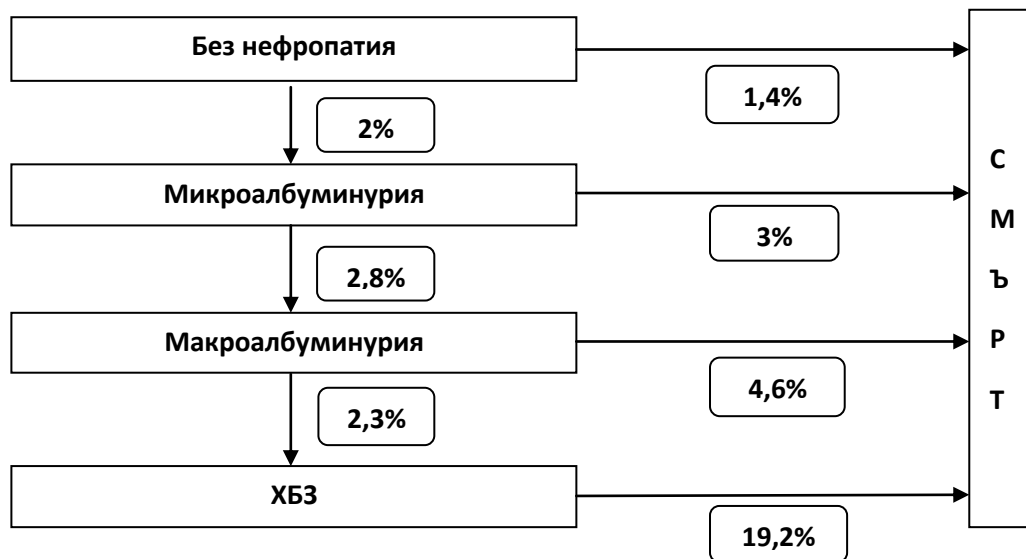
**Фигура 2.** Риск от смърт поради сърдечна недостатъчност (Fastman R. C., H. Kevn. Lancet, 1997, 150 (Suppl 1), 29-33.)



Тези резултати отново категорично доказват необходимостта от изследване на МА при захарен диабет. Един интересен анализ на United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) by Adler убедително представя релатив-

ното предиктивно значение на протеинурията при диабет между прогресивна ДН и сърдечна смърт. То не е само разкриване на зависимости, но има и алармиращо значение. Това е представено образно на фигура 3:

**Фигура 3.** Ниво на годишно преход през стadiите на диабетна нефропатия срещу смъртност.



От голяма важност е въпроса за риска от диабетна нефропатия при пациентите със ЗД-2. Според UKPDS рискът за пациентите със ЗД-2 от нормоалбуминурия да се развие микроалбуминурия е 2% годишно, рискът за развитие от микроалбуминурия към макроалбуминурия е 2,8% годишно, а рискът за прогресия от макроалбуминурия към завишен серумен креатинин (150  $\mu\text{mol/l}$ ) е 2,3% годишно. Забележителното е, че прогресията към смърт изисква прогресия на албуминурията. Рискът за смъртност при нормоалбуминурия е 1,4% годишно, при микроалбуминурия е 2,8% годишно, при макроалбуминурия е 4,6% годишно, а при пациенти със завишен серумен креатинин е 19,2% годишно.

Няколко агенции вкл. American Diabetes Association (ADA) и British Diabetes Association препоръчват скрининг за микроалбуминурия с цел да се открият рисковите пациенти и да се започне рано лечението – Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. American Diabetes Association: Clinical practice recommendations 2001. Diabetes Care, 2002, 25, (Suppl 1), S85-89. В техните клинични препоръки за практиката (2003) ADA препоръчва тестване-

то за МА да да почне в момента на диагнозата ЗД-2. Микроалбуминурията рядко се развива за кратка продължителност на ЗД-1, поради което се препоръчва скрининга за микроалбуминурия да започне след 5-та година на ЗД-1. При липса на микроалбуминурия скрининга трябва да продължи един път в годината – Arauz-Pacheco C., M. A. Parrott, P. Raskin, et al. Treatment of hypertension in adults with diabetes. Diabetes Care, 2003, 26 (Suppl 1), 923-929.

Навременното измерване на 24 часова протеинурия е „златен стандарт“ в клиничната практика за протеинурия. Този начин е бавен и труден за пациентите, а при скринингови условия с многобройни изследвания може да се превърне в проблем на скрининга. За широк скрининг използването на съотношението албумин/креатинин в ранна сутринна урина е удобен и подходящ метод, както и надежден такъв в много разгледани проучвания на база скринингови проучвания на микроалбуминурия. Изследване в условията на кабинет, като тест ленти за микроалбуминурия, както и микроалбумин/креатинин изследване изглежда е надежден по отношение на сензитивност, специфичност и репродуктивност на резултатите. Винаги, обаче трябва да имаме предвид възможността от фалшиво положителни резултати при тези тестове, дължащи се на много фактори, които трябва да знаем добре. Те са представени на таблица 5:

**Таблица 5.** Фактори за фалшиво положителни резултати при скрининг за протеинурия.

Значими дневни вариации до 40%, което налага повече изследвания
Фалшиво положителни:
Стресови състояния
Инфекции на уринарния тракт
Менструация
Остра глюкозна дисрегулация (напр. новооткрити пациенти със ЗД-1)
Неконтролирана хипертония

Винаги трябва да имаме предвид, че предиктивният спектър на микроалбуминурията има значимост и по отношение на диабетна ретинопатия, услож-

нения на бременността и кардиоваскуларна смъртност при възрастни хора не-диабетици и недиабетици пациенти с хипертония.

След като знаем и разбираме добре значението на лечението на микроалбуминурията за бъбречната и кардиоваскуларната протекция е необходимо да направим поглед на възможните стратегии за това, представени на таблица 6:

**Таблица 6.** Стратегии за повлияване на микроалбуминурията.

Първа линия стратегии:
- ACE/APB
- Интензивен контрол на артериалното налягане
Други стратегии с вероятен добър контрол
- Стриктен гликемичен контрол
- Ниско протеинова диета
- Статини
- Аспирин

Захарен диабет, който се усложнява с развитието на диабетна нефропатия има неотклонно прогресивен ход, който довежда до развитие на ХБЗ – 5 ст. – бъбречна недостатъчност. Нейното лечение може да се осъществи с бъбречна трансплантация, която представлява оптималният метод на лечение и диализно лечение – перитонеална диализа или хемодиализа.

Когато един чужд орган – в случая бъбрек, се имплантира в неиндентичен индивид от същия вид – в случая човек, трансплантираният орган се нарича алографт. Наличието на чужд неидентичен орган в тялото на човек води до активиране на имунната система, която осъществява отговор срещу чуждия орган. Имунният отговор на реципиента срещу чуждия орган се нарича алоимунен отговор. Алоимунният отговор се инициира от Т-клетъчно разпознаване на ало-антигените т.е. чуждите антигени (алоразпознаване) – Klein C. et al. Най-значимите антигени за органната трансплантация вкл. бъбречната, са кодирани от големия комплекс за тъкнна съвместимост – МНС. При човека МНС молекулите се наричат човешки левкоцитни антигени (Human Leukocyte Antigens – HLA), а

генетичният им регион е локализиран в късото рамо на 6-та хромозома. Всеки родител предава половината от антигените си на всяко дете. Има два класа HLA антигени. Клас I молекули (антигени) са HLA-A, HLA-B и HLA-C и са съставени от  $\alpha$ -полиморфна тежка и  $\alpha$ -неполиморфна лека верига. Те са експресирани върху всички нуклеарни клетки и принципно представляват ендогенни малки антигени (обичайно изградени от 9-11 аминокиселини) подобно на вируси и собствени белтъчни фрагменти на CD8+ Т-лимфоцити. Клас II молекули (антигени) (HLA-DP, HLA-DQ, HLA-DR) са съставени от полиморфна  $\alpha$ -верига и  $\beta$ -верига. Те са експресирани изключително само върху „професионални“ антигенпредставящи клетки, каквито са макрофаги и В-клетки. Клас II антигените представляват големи молекули (обичайно изградени от 12-18 аминокиселини), произхождащи от екстрацелуларни протеини от CD+ Т-клетки. Тяхната регулация може да бъде допълнително регулирана от епителни и васкуларни ендотелни клетки след експозиция на проинфламаторни цитокини – F. G. Lakkis, et al.

HLA-A, HLA-B и HLA-DR (три двойки, шест антигена) се използват за типизиране и крос-мач преди бъбречна и/или панкреас трансплантация. HLA-Cw, -DP, -DQ се използват все по-често напоследък в много трансплантационни центрове с цел постигане на по-добър имунологичен толеранс. Най-голямо имунологично значение се получава при налична съвместимост по HLA-DR антиген като нареждането по значимост е: DR>B>A - F. G. Lakkis, et al.

Остра и хронична реакция на отхвърляне може да се наблюдава дори при идентични донор и реципиент. Тези данни сочат, че е възможен имуен отговор на база не-HLA антигени – F. Porcheray, et al.

За осъществяването на успешна бъбречна трансплантация е необходима съвпадение по кръвна група ABO. ABO кръвно груповите антигени са експресирани не само върху червените кръвни клетки, но също така и върху съдовите ендотелни клетки и други клетки. ABO съвместимост между реципиент и донор е обичайно поведение при бъбречната трансплантация, така както при трансфузия на еритроцитна маса. ABO кръвна група несъвместимост може да причини свръхостра реакция на отхвърляне поради наличие на готови хемаглутинин А и/или В антитела. Протоколи за десенсибилизация на тези антитела с цел тяхното премахване може и трябва да се прилагат при ABO кръвногрупова

несъвместимост за постигане на успех при този вариант на бъбречна трансплантация – R. A. Montgomery, et al.

Имунологично значение при бъбречната трансплантация има и малкия комплекс антигени на тъкнна съвместимост. Тези антигени са малки ендогенни пептиди, които заемат антиген свързващата страна на донорните МНС молекули (антигени). Те са обичайно разпознавани от CD<sup>+</sup> цитотоксични Т-клетки, което води до развитие на реакция на отхвърляне. При костно-мозъчна трансплантация този механизъм има голямо значение за развитие на „graft-versus-host disease“, което има агресивно развитие и не добра прогноза. Малкият комплекс на тъкнна съвместимост е кодиран в Y-хромозомата при мъже и може да доведе до алоимунен отговор когато мъжки орган е трансплантиран в реципиент жена – D. M. Scott, et al.

Други доказани антители, предизвикващи реакции на отхвърляне са ангиотензин-2 рецепторни антители, анти-глутатион S-трансфераза Т1 антители и анти-ендотелиални антители – D. Dragun, et al. Анти-ендотелиалните антители могат да бъдат доказани при използване на моноцити от донора при осъществяване на крос-мач реакция – Q. Sun, et al. Някои малки антигени на трансплантата могат да изхождат от митохондриални протеини и ензими.

Алоразпознаването може да се осъществи по три механизма или пътя, определяни като директен, индиректен и полудиректен - I. E. Khan, et al., J. P. Vella, et al. При директния път реципиентните Т-клетки разпознават HLA антигени експресирани на донорни клетки, докато при индиректния път Т-клетките разпознават пептиди, образувани от донорни HLA антигени представени от антиген представящи клетки на реципиента. При полудиректния път дендритни клетки на реципиента или други антиген-представящи клетки придобиват цели HLA антигени от донорни клетки и ги представят на Т-клетките на реципиента. Директният и индиректният път са добре изучени при органната трансплантация, но индиректният път няма все още определено клинично значение. Директният път има особено голямо значение в ранния постоперативен период. Независимо от приложената имunosупресия, когато в реципиента има голям брой Т-клетки, разпознаващи антигените на трансплантата още в началния период, се стига до остра реакция на отхвърляне. Индиректният път на алоразпознаване също може да предизвика остро отхвърляне, но рядко, тъй като той има по-

голямо значение при развитието на хронични реакции на отхвърляне – Z. Liu, et al. Колкото по-дълго време алогографта престоява в реципиента толкова повече антиген презентиращите клетки на реципиента се увеличават и инициират алоимунен отговор. От това произхожда най-голямата задача на поддържащата имunosупресия – да предотврати развитието на късна или хронична реакция на отхвърляне.

T-клетките на реципиента играят ключова роля в процеса на алогографтно отхвърляне. T-клетките разпознават алоантигените чрез T-клетъчен рецептор. Последващото инициране на вътреклетъчните сигнали се нуждае от допълнителни пептиди, познати като CD3 комплекс и антиген специфичен сигнал, който се провежда от TCR-CD3 комплекс. Наред с първия специфичен сигнал има и втори като комбинацията от двата сигнала води до активиране на калций-калциневринов път, също m-TOR път и други пътища водещи до T-клетъчна активация и последващ етап на формиране на алоантиген специфични паметни T-клетки.

В имунния отговор голямо значение играят и B-клетките. Те експресират антиген-специфични рецептори като имуноглобулини върху своята повърхност. Когато тези рецептори захващат донорни HLA антигени B-клетките се активират. В резултат на това те се размножават и диференцират вследствие на което започва производството на антитела, които навлизат в кръвообращението. Някои от активираните B-клетки се трансформират в паметни B-клетки – D. M. Mills, et al. Наличните HLA антитела свързват съответните антигени и могат да предизвикат нарушения на трансплантата чрез активиране на комплементната каскада или по пътя на Fc рецептора на NK-клетки, неутрофили и еозинофили.

В осъществяването на алоимунен отговор голямо значение има сенсibiliзацията. Човешката сенсibiliзация се дефинира като наличие на антитела в кръвта на реципиента срещу панел от селектирани HLA антигени на донорите. Това се представя като процент панел реактивни антитела. Сенсibiliзацията се дължи на предшестващи трансплантации, бременност и хемотрансфузии. Детектирането на тези антитела има значение преди осъществяване на трансплантацията с цел недопускане на имунологичен риск.

За недопускане на имунологичен риск и реакции на отхвърляне голямо значение има приложената имunosупресивна терапия. Та включва индуктивна

терапия и продължителна поддържаща терапия. Индуктивната терапия има за основна цел недопускане на остри реакции на отхвърляне. Тя се характеризира с комбинация от по-голям брой имunosупресори от различни групи, включително поликлонални и моноклонални антители, както и приложение на по-високи дози на използваните имunosупресори. Обичайните имunosупресори са от групите кортикостероиди, антипролиферативни (антиметаболити) средства, калциневринови инхибитори и mTOR инхибитори. В клиничната практика се предпочитат първите три групи с доказана ефективност. mTOR инхибиторите се предпочитат по-късно най-често като замяна на калциневриновите инхибитори поради техните токсични действия, особено нефротоксичен ефект. При наличието на определен имунологичен риск се прилага индукционна терапия с поликлонални и моноклонални антители. Поликлоналните антители се използват с по-голяма давност и се характеризират с по-мощен ефект, но и наличие на по-изразени странични ефекти. Те могат да се използват успешно за лечение на рефрактерни на кортикостероидно лечение остри реакции на отхвърляне. Към поликлоналните антители се включват антитимоцитен глобулин и антилимфоцитен глобулин. Те осигуряват много висока ефективност за голяма продължителност по отношение превенцията на остри реакции на отхвърляне, особено при пациенти с повишен имунологичен риск. Тяхното приложение е значимо и при осъществяване на ABO кръвно групово несъответствие или при наличие на исторически позитивни крос-мач реакции или алоантителя или при наличие на предшестващи трансплантации. Приложението на моноклонални антители като превенция на остри реакции на отхвърляне – първична индукция, се характеризира с по-малка продължителност на превенцията в сравнение с поликлоналните антители. Тяхно предимство е, че те имат минимизирани странични ефекти за разлика от поликлоналните, което ги прави много по-широко използвани.

Поддържащата имunosупресивна терапия има за цел недопускане развитието на алоантителя, на хронични реакции на отхвърляне, минимизиране на страничните ефекти на имunosупресията и осигуряване на по-добро качество на живот на трансплантираните пациенти. В смисъла на целите има значение и минимизиране на приложението на кортикостероиди поради наличие на многобройни и значими странични ефекти – артериална хипертония, диабет, костни

промени, забавяне на растежа при деца, обезитас и др. Особено значение се отдава на комбинацията от антипролиферативен агент и калциневринов инхибитор. От последната група се предпочита такролимус, тъй като има по-малко изразени странични ефекти, особено нефротоксичност. Обичайно имunosупресивната терапия се характеризира с повишен риск от развитие на малигнени процеси – най-често кожни и лимфопролиферативни. Последните имат изключително неблагоприятен изход. С оглед превенция на такива усложнения се използва група имunosупресори, т. нар. mTOR инхибитори. Тяхната значимост се определя от липсата на нефротоксичен ефект, наличие на антитуморен ефект, както и от възможността да се използват още през ранния постоперативен период. Те притежават и известен антипролиферативен ефект. Поддържащата терапия може да бъде и двукомпетентна при правилно прецизиране на тази възможност за конкретен пациент – K. L. Hardinger, et al., A. C. Webster, et al., G. Remuzzi, et al.

В хода на пострасплатационния период съществуват много причини, които могат да доведат до дисфункция на трансплантирания бъбрек. Алографтните дисфункции могат да се разделят на остри и хронични. Острите дисфункции могат допълнително да се разделят на имунологични и неимунологични. Към първите се отнасят реакциите на отхвърляне – свръхостра, акцелерирана, остра. По своя механизъм на развитие се разделят на остра клетъчна и анти-тяло медирана. Практически много често механизмите се комбинират, но на преден план или в началото значимост има един от механизмите. Към неимунологичните усложнения, предизвикващи остри дисфункции на трансплантата се отнасят следните причини:

1. Водещи до преренална азотемия – намаляване на вътресъдовия обем при употреба на диуретици, недостатъчен прием на течности, повръщане, диария, вазоконстрикция (при калциневринова токсичност) и др.
2. Ренални причини – артериални и венозни тромбози, стенози и компресии, остра тубулна некроза, остра и акцелерирана реакция на отхвърляне, пиелонефрити, тромботична микроангиопатия, връщане на основното бъбречно заболяване в трансплантата (ОСГСХ, aHUS).

3. Постренална обструкция – обструкция на катетър, периренални колекции, неврогенен пикочен мехур, заболявания на простата и др.

Свърхоострата реакция на отхвърляне се наблюдава веднага след оперативната интервенция за трансплантация. Тя е медирана от преформени анти-донорни антитела, най-често анти-HLA, анти-ABO или други неанти-HLA антитела. Тя представлява невъзвратима реакция от съдов тип с интраваскуларни тромбози и некротични промени в съдовите стени на трансплантата. Трансплантата е уголемен, твърд и отделянето на урина бързо преустановява. Доплеровото изследване показва липса на кръвоснабдяване на трансплантата. Показана е бърза нефректомия с оглед съхраняване живота на пациента. В такива случаи трябва да се верифицира ABO съвместимостта. Има сериозна опасност за живота на пациента. При съвременните протоколи на подготовка за бъбречна трансплантация това усложнение не се наблюдава – S. Mauiyyedi, et al.

Акцелерираната реакция на отхвърляне е наричана често отложена свърхоостра реакция на отхвърляне и се наблюдава след първите 24 часа от трансплантацията - през следващите няколко дни. Тя е свързана с налична готовност за бърз имунен отговор, поради наличие на активни паметни В и Т клетки преди оперативната интервенция и може да се осъществи чрез хуморален и клетъчен имунен отговор. Дори негативен крос-мач непосредствено преди трансплантацията не може да покаже развитието на акцелерирана остра реакция на отхвърляне поради възможността преформени донор специфични антитела включително и неанти-HLA да са в много нисък титър и да не могат да бъдат установени - S. Mauiyyedi, et al.

Острата реакция на отхвърляне може да се развие като клетъчен тип или антитяло медирано отхвърляне или и по двата механизма едновременно. Тя е най-често обратима за разлика от свърхоострата и акцелерираната. Честотата на острата реакция на отхвърляне през последните две десетилетия е стабилно понижена на доста ниски нива. Това е свързано основно с по-широкото използване на антитялобазирана имunosупресия като индукционна терапия, както и на подобрената поддържаща имunosупресия с използване на нови мощни имunosупресори. Най-често острата реакция се наблюдава през първите 3-6 месеца след трансплантацията, но може да се развие и по всяко друго време след

трансплантацията макар и по-рядко. Тя може да се развие и по време на отложена функция на графта по други причини. В тези случаи тя трудно може да се диагностицира най-вече поради това, че пациентите са първично анурични или олигоанурични – R. F. Saidi, et al., A. Humar, et al. В тези случаи пункционната бъбречна биопсия е задължителна за точна диагноза и лечение. Класическите клинични прояви на острата реакция на отхвърляне включват фебрилитет – най-често субфебрилитет, отпадналост, намаляване на диурезата и втвърдяване и чувствителност на трансплантата. При изследване на урината се установяват еритроцитурия и левкоцитурия, при изследване на кръвта се доказва левкоцитоза и бързо покачване на серумния креатинин. При доплеровото изследване на трансплантата се установява редуциране на кръвоснабдяването, особено в коровата част. Не малка част от пациентите могат да нямат добре изразени посочените симптоми.

В такива случаи, както и във всички останали се налага провеждане на пункционна бъбречна биопсия. Тя е основният метод за диагностика на острото отхвърляне. Използването на други неинвазивни маркери за диагноза до този момент са недостатъчни и остават в сферата на проучванията. Биопсията доказва диагнозата, дава представа за тежестта на промените и прогнозата, както и правилно насочва към терапията. Тя се използва и за определяне на ефекта от предходната терапия.

Остра клетъчна реакция се доказва на база хистологични данни за инфилтрация с Т-лимфоцити на тубулоинтерстициалното пространство (тубулит) и на съдовите стени (васкулит). Vanf класификацията представя стандартизирана патохистологична дефиниция на типа и тежестта на реакцията - K. Solez, et al. Най-често лечението се осъществява с пулсово интравенозно приложение на метилпреднизолон във високи дози по схема за намаляване. В повечето случаи това дава необходимия резултат като това се последва от преформяне на поддържащото лечение – C. Shinn, et al., D. Gray, et al.

Стероид-резистентна остра реакция на отхвърляне традиционно се определя като липса на подобрение на бъбречната функция до 5-7 дни от началото на интравенозното приложение на кортикостероид. Наблюдава се прогресивно намаляване на урината 2-3 дни след започване на пулсовото лечение, както и влошаване на бъбречната функция изразено с повишаване на серумния креа-

тинин. В тези случаи е показано лечение с антитимоцитен глобулин възможно по-рано. Могат да се използват и други варианти на поликлонално анти тяло. Това лечение е показано и в случаите, при които бъбречната биопсия показва остри съдови промени имащи по-сериозна прогноза – A. O. Gaber, et al., A. C. Webster, et al. Терапията с поликлонално анти тяло обикновено дава добър терапевтичен резултат и се постига преодоляване на реакцията на отхвърляне и подобряване на бъбречната функция.

Анти тяло медираната реакция на отхвърляне исторически е приемана когато биопсично се установяват предимно съдови промени, както и при случаите, когато няма терапевтичен резултат от стандартното лечение с кортикостероид на остра реакция на отхвърляне. Към тези данни значение има наличието на тъкнно отлагане при биопсия на C4d, както и доказване наличието на донор специфични антитела. Много често острата анти тяло медирана реакция се съчетава с белези на остра клетъчна реакция – K. Solez, et al., J. E. Worthington, et al, M. Mengel, et al. Диагнозата на анти тяло медираната остра реакция на отхвърляне се основава на доказването на три от следните четири основни критерии: 1. Дисфункция на графта; 2. Доказване на донор специфични антитела; 3. Характеристика на специфичните патохистологични промени в трансплантирания бъбрек; 4. Позитивни за C4d отлагания в перитубуларните капилляри. Висок риск за развитие на анти тяло медираната остра реакция на отхвърляне има при наличие на несъвместимост по HLA и/или ABO кръвно групова принадлежност. Лечението на анти тяло медираната остра реакция е най-често рефрактерно на обичайното лечение, прилагано за остра клетъчна реакция. Лечението остава все още не напълно установено като се имат предвид плазмафереза, имуноадсорбция, високи дози кортикостероиди, интравенозен имуноглобулин, антитимоцитен глобулин, моноклонални антитела – ритуксимаб, бортезумаб, екулизумаб. Целта на лечението е да се премахнат наличните антитела от кръвното русло и да се потисне и прекъсне образуването на нови такива от имунната система. Втората цел на терапията е най-трудно постижима и от нея зависи ефекта от лечението в дългосрочен план – P. P. Luke, et al., M. J. Everly, et al., Y. T. Becker, et al. В някои от случаите на рефрактерна на лечението анти тяло медирана остра реакция на отхвърляне се има предвид и спленектомия. В хода на лечението се изисква непрекъснат контрол на нивото на донор спици-

фичните антитела. Промените в тяхното ниво ориентират за ефекта от лечението и евентуални промени на терапията. Повторни бъбречни биопсии се налагат по същите причини, особено при рефрактерни на лечението антитяло медирирани остри реакции на отхвърляне. Развитието на този вид остра реакция на отхвърляне много често се дължи на липса на редовен прием на имunosупресивната терапия от пациента. Тази причина винаги трябва да бъде целенасочено обследвана и задължително преодоляна за да има успех от лечението в дългосрочен план. Най-често рефрактерната антитяло медирирана остра реакция на отхвърляне се развива при пациенти, които са били на имunosупресия, включваща микофенолат и/или такролимус. Това е практически най-мощната поддържаща имunosупресивна терапия. В такива случаи се има пред вид включване в лечението на алемтузумаб, както и влиза в съображение радиационно облъчване на графта – M. R. Clatworthy, et al., Z. Csapo, et al., A. O. Wahl, et al.

Субклиничните форми на остри реакции на отхвърляне са изключително често диагностицирани през последните две десетилетия. Те се определят най-често като наличие на хистологични промени, характерни за остри реакции при протоколни биопсии като в същото време пациентите имат стабилна, непроменена функция на графта – D. Rush, et al., D. Nemeth, et al., D. Seron, et al. При липса на лечение на субклинични форми на остри реакции на отхвърляне те могат да преминат в хронични реакции. По този начин на развитие тези хронични реакции се характеризират с висока рефрактерност на лечението и недобра прогноза за графта - D. Seron, et al. Протоколните биопсии се провеждат най-често на 1-та, 3-та и 5-та година след трансплантацията, когато е доказано наличен най-висок риск от развитие на реакция на отхвърляне. През последните години се обсъжда наново необходимостта от провеждане на протоколни биопсии при всички трансплантирани пациенти. Няма общоприет консенсус за това при кои пациенти да се провеждат протоколни биопсии, респ. при кои пациенти е възможно със сигурност да не се провеждат протоколни биопсии. В този аспект е необходимо да се отбележи, че има немалко случаи, в които е трудно да се направи разлика между субклинични форми на остри реакции на отхвърляне и нормална акомодация (състояние) на графта. За последните години повечето автори се обединяват около мнението, че протоколните биопсии трябва да се

имат предвид при пациентите с доказан риск, въпреки нормалната функция на трансплантата - D. Rush, et al., D. Nemeth, et al.

Хронична активна антитяло медирана реакция на отхвърляне е реакция с голям фокус на наблюдение и лечение, тъй като има голямо значение за преживяемостта на трансплантата и реципиента. Тя се диагностицира чрез комбинация от типични хистологични промени от биопсията на графта – удвояване броя на гламерулните клетки, задебеляване на базалната мембрана, интерстициална фиброза, тубулна атрофия, фиброза на интимата на артериалните съдове, които промени се установяват при биопсия на графта. Тези промени задължително се комбинират с доказване на хуморална активност – положителни донор специфични антитела, задебеляване на базалната мембрана на перитубуларните капилляри, C4d отлагания в същите капилляри - K. Solez, et al., I. E. Khan, et al. Тези промени са обичайно необратими и съответното лечение има за цел не толкова тяхното повлияване, колкото спиране на процеса. Лечението включва прилагането на моноклонално антитяло – най-често ритуксимаб, както и приложение на интравенозен имуноглобулин и непрекъснат контрол на хуморалната активност. Поддържащата имunosупресивна терапия трябва да се промени в посока на увеличение на дозата и/или използване на по-мощни имunosупресори с цел стабилизиране на функцията на графта.

Хроничната нефропатия на графта представлява бавна прогресивна загуба на функцията на трансплантата за една или повече години след бъбречната трансплантация, което много често е определяно като хронична реакция на отхвърляне, гломерулопатия на графта или комбинация от интерстициална фиброза и тубулна атрофия - K. Solez, et al., I. E. Khan, et al. Клиничната характеристика е бавно постепенно повишаване на серумния креатинин, повишаване на протеинурията и влошаване на артериалната хипертония, изискваща увеличение на дозите и/или броя на антихипертензивните медикаменти. Хроничната нефропатия на графта представлява напредващ комплекс от имунологични и неимунологични нарушения. Тези нарушения водят до загуба на графта след появата на водещата причина и могат да доведат до преждевременна смърт при функциониращ графт. Оптималното лечение на хроничната нефропатия на графта все още остава проблем. Основните причини, водещи до развитието на нефропатията са:

*А: Имунологични:* 1. Хронична активна реакция на отхвърляне (клетъчна, хуморална или и двете); 2. Налична хронична реакция на отхвърляне – неактивна (клетъчна, хуморална или и двете);

*В: Неимунологични:* 3. Хронична калциневринова интоксикация; 4. Инфекции (ВК нефропатия, пиелонефрит); 5. Хронична обструкция/хидронефроза; 6. Връщане на основното гломерулно заболяване; 7. Връщане на диабетната нефропатия; 8. Хипертензивна нефросклероза; 9. Стеноза на реналната артерия.

Когато е идентифицирана основната причина за хронична алогографтна нефропатия, основното лечение е етиологично и успоредно с него се осъществява лечение на основните клинични прояви. При невъзможност за осъществяване на етиологично лечение се осъществява симптоматично при непрекъснат контрол на хуморалния статус. Прогнозата на състоянието е неблагоприятна, но за различен период от време в зависимост от конкретната причина.

Изключително голямото разнообразие на имунологични и неимунологични усложнения при бъбречно трансплантираните пациенти налага познаването на техните процеси за да може да се постигне правилен терапевтичен протокол и желаните резултати. Изключително по-сложна е характеристиката на тези усложнения когато бъбречно трансплантираният пациент е със захарен диабет. Още по-трудна е задачата при налична диабетна нефропатия. Диабетното състояние е свързано с характерни промени, особено патохистологични, които в една част се припокриват с тези при имунологичните процеси на трансплантирания бъбрек. Захарният диабет налага ограничения при използването на някои терапевтични протоколи, особено изразено по отношение на диабетогенните имуносупресори. Всички тези особености налагат да се познават добре особеностите, предопределени от захарния диабет. Винаги резултатите от лечението на едни и същи усложнения при диабетици са доста по-сложни в сравнение с недиабетици. Това изисква добре познаване на проблемите, тяхното наблюдение и подробно изучаване. В този аспект у нас има много малко проучвания и не достатъчно данни. Ето защо проучвания в тези аспекти са необходими и наложителни за характеристика на усложненията на бъбречния трансплантат в условията на пациент със захарен диабет респективно диабетна нефропатия.

Острото отхвърляне е основен имунологичен рисков фактор за развитие на дисфункция на алографта. В някои случаи трансплантираният бъбрек не възвръща функцията си, дори при максимална антирежекционна терапия. Епизодите на остро отхвърляне имат неблагоприятно въздействие върху дългосрочната преживяемост на присадката. Фактори като времето на отхвърляне, тежест и брой на епизодите на остро отхвърляне и степента на възстановяване на функцията след лечението влияят върху дългосрочния резултат. Ако функцията се връща до изходно ниво, острото отхвърляне не може да причини невъзвратими увреди или да повлияе дългосрочната преживяемост на присадката.

Острата реакция на отхвърляне остава значим фактор за преживяемостта на трансплантата, въпреки наличната съвременна имunosупресия. До преди петнадесет години различни трансплантационни центрове посочват честота на ОРО между 30% и 50%. След този период се въвеждат нови имunosупресори със значима супресивна активност, което се отразява на честотата на реакциите на отхвърляне – остри и хронични. Проучвания върху честотата на ОРО през първите шест месеца след трансплантацията за годините 1988 и 1989 показват средна честота от 31,4%. В сравнение с тези данни същите проучвания за 1996 и 1997 години показват средна честота от 14,2% - Meier-Kriesche, H. U., et al. Разликата в честотата представлява намаление повече от 50% т.е. изключително значима. Manfe, K. S., et al. показват честота на острото отхвърляне от 12% до 14% през първите три месеца след трансплантацията за годините между 1994 и 1997. Много клинични проучвания върху честотата на ОРО показват, че 75% от ОРО се презентират през първите три месеца от трансплантацията. Същите тези проучвания показват честота на ОРО под 20%, както за бъбречните трансплантации от жив донор, така и от трупен донор. Резултатите от тези проучвания демонстрират още, че ОРО са най-често са от степен I и IIA по Vanff - Flecher, S. M., et al. Съществуват специфични групи при бъбречно трансплантираните пациенти при които има по-висока честота на ОРО. На първо място това са трансплантираните при липса на съвместимост по кръвна група АВО. Друга група с висока честота на ОРО са трансплантирани от донори, с които са имали исторически позитивен кросмач - Gloor, J. M., et. al., Gloor J. M., et. al.

Времето на поява на остро отхвърляне е също от значение. Появата на ОРО през първите три години след трансплантацията е сигнификантно свързано с намалена преживяемост на трансплантирания бъбрек - Sijpkens, Y. W., et al.

Към настоящият момент в нашата страна няма проучване върху честотата на острите реакции на отхвърляне при бъбречно трансплантираните пациенти със захарен диабет, както първичен така и новопоявил се, което налага необходимостта от яснота по въпроса за по-добра стратегия в имunosупресивното лечение и съответно по-добри резултати.

Преживяемостта на трансплантата и пациента е основна цел при лечението на бъбречно трансплантираните пациенти. Това зависи от много фактори един от които е наднорменото телесно тегло и затлъстяването.

Хроничното бъбречно заболяване е патологично състояние, което има честота 8-10% в развитите европейски страни. Неговата етиология е твърде разнообразна и се характеризира с това, че две трети от етиологичните фактори са небъбречни заболявания – захарен диабет и артериална хипертония. Захарният диабет е заболяване, което има непрекъснат ръст на честотата си. За тази тенденция значение имат много фактори – хранене, обездвижване, стрес и др., които водят първично до наднормено телесно тегло и затлъстяване.

Наднорменото телесно тегло представлява доказан значим рисков фактор за повишена заболеваемост и смъртност в общата човешка популация. Затлъстяването, определяно като индекс на телесна маса (ИТМ) по-голям от 30 кг/м<sup>2</sup>, е значимо нарушение, установявано в 20% от хората в индустриалните страни. Повишеното телесно тегло е добре известен рисков фактор за доста заболявания и на първо място артериална хипертония и захарен диабет тип 2. По проучвания на American Heart Association, затлъстяването е основен рисков фактор за исхемична болест на сърцето. Така се оформя значимостта на затлъстяването за развитието на артериална хипертония, захарен диабет и исхемична болест на сърцето, които са основните значими фактори за преживяемостта на човека. Много трансплантационни центрове, базирайки се на публикувани изследвания и локален опит, определят затлъстяването като значим рисков фактор за бъбречна трансплантация и определят пациентите със затлъстяване като рискови.

Наднорменото телесно тегло често се асоциира с дислипидемия. След бъбречната трансплантация честотата на хиперхолестеролемията е около 60%, а тази на хиперглицидемията – около 35%. Много имunosупресивни медикаменти с изключение на антимераболитите, имат изразен страничен ефект повлиявайки липиди и триглицериди и водят до дислипидемия. Има много проучвания, които описват страничния ефект на сиролимус, еверолимус, циклоспорин А и такролимус, предизвиквайки сериозна дислипидемия в много голям процент и много по-често, отколкото останалите имunosупресори. Приблизително 70% от бъбречно трансплантираните пациенти на лечение с циклоспорин А имат по-високи стойности от нормата на холестерол. Нископлътните липопротеини (LDL) се характеризират с повишена оксидация при бъбречно трансплантирани пациенти на лечение с циклоспорин А. Оксидираните LDL имат важна роля при оформянето на артериосклеротични лезии, тъй като са токсични за ендотелните клетки и предизвикват тяхната дисфункция. По-голяма част от бъбречно трансплантираните пациенти, които са на лечение с циклоспорин А имат изразена ендотелиална дисфункция, изразена чрез нарушена ендотелин зависима вазодилатация. От тези данни е направен извода за необходимост от промяна на съответната имunosупресивна терапия с оглед преодоляване на тежка дислипидемия и свързаните с нея нежелани сърдечно-съдови усложнения. В този аспект значение има преминаване към такролимус терапия от терапия с циклоспорин А или сиролимус, както и преустановяване на лечението с кортикостероиди. Това са важни стъпки при опита за нормализиране на кръвните нива на холестерола наред с приложение на медикаменти с понижаващ ефект върху холестероловите кръвни нива. По този начин се постига статистически достоверно понижение на честотата на сърдечна смърт и честотата на нефатален миокарден инфаркт при бъбречно трансплантирани пациенти с доказани такива резултати в много проучвания. Използването на лечение на хиперхолестеролемията има добър ефект, но с внимание върху факта, че калциневрините инхибитори инхибират частично метаболизма на статините, което може да доведе до повишаване честотата и изявата на страничните им ефекти – най-често рабдомиолиза. Това налага да се проследяват пациентите насочено за такива странични ефекти за да не се допускат или да се използват статини с по-слабо влияние на калциневрините инхибитори върху тяхната обмяна

– правастатин и флувастатин. Друг възможен вариант е използването на фибрати вместо статини при наличие на изразени странични ефекти от последните. Както статините, така и фибратите могат да увредят чернодробната функция, което изисква наблюдение в тази насока.

Метаболитният синдром е добре познат като рисков фактор за развитието на сърдечно-съдови заболявания както в общата популация, така и сред популацията на бъбречно трансплантираните пациенти. В едно клинично проучване включващо повече от 300 бъбречно трансплантирани пациенти 32% от тях покриват критериите за метаболитен синдром - M. Grafals, et al. Предиктивни фактори за развитието на метаболитния синдром са напреднала възраст, женски пол, претрансплантационен висок индекс на телесна маса и повишението на този индекс след трансплантацията. При сравняване на популацията с метаболитен синдром с тази без такъв се установява кумулативна инцидентност на странични ефекти повече от три пъти при пациентите с метаболитен синдром. В друго клинично проучване метаболитният синдром е представен с честота от 54% сред бъбречно трансплантираните пациенти - M. Grafals, et al. В същото проучване е установена сигнификантна корелация на много от компонентите на метаболитния синдром с тежестта на калцификацията на коронарните артерии. При същите пациенти е установена корелативна връзка на метаболитния синдром и възпаление, определено по нивата на С-реактивния протеин. В друго проучване е представен позитивния ефект от 12-месечен диетичен режим върху хранителния статус и метаболитния синдром при бъбречно трансплантирани пациенти през първата година след трансплантацията – Ruke et al. Четиридесет и шест бъбречно трансплантирани пациенти са проследявани в продължение на 12 месеца непосредствено след трансплантацията, проведена при всички от трупен донор. Установено е, че придържането към диетичните препоръки зависи от пола – по-добро при жени отколкото при мъже, и е асоциирано с намаляване на телесната маса за сметка на мастна тъкан с последващо намаление на общия холестерол и нивата на кръвната захар с последващо покачване на серумния албумин. Авторите заключават, че подобни препоръки са задължителни като мярка срещу метаболитен синдром веднага след бъбречната трансплантация.

Наднорменото телесно тегло и метаболитният синдром имат категорично доказан ефект върху здравето на пациентите и представляват доказан значим рисков фактор за развитие на захарен диабет. Тяхното влияние в популацията на бъбречно трансплантираните пациенти у нас не е достатъчно проучено тъй като има само единични публикации с малък брой пациенти. Това прави наложителна необходимостта тези два фактора да бъдат проучени детайлно при популацията на трансплантираните пациенти у нас.

През 1996 г. Gjertson et al. (133) анализират данни от UNOS регистър за над 80 000 бъбречно трансплантирани пациенти по отношение на много рискови фактори. Когато е била изчислена преживяемостта на трансплантата на 5-та година се установява по-добра преживяемост при жените, в сравнение с тази при мъжете – съответно 79.5% срещу 72%. Този факт резултира и върху преживяемостта на 8-та година и 12-та година след трансплантацията, като се запазва същия порядък на съотношение жени – мъже. Бъбречно трансплантирани от афроамерикански произход и европейската раса имат по-висока честота на недостатъчност на функцията на трансплантата в сравнение с реципиенти от азиатски и испански произход – съответно 23% и 36% в сравнение с 22% и 19%. Друго интересно заключение, което авторите правят е, че пациенти с индекс на телесна маса над 30 кг/м<sup>2</sup> имат по-ниска преживяемост на трансплантата на 1-та (82.8%) и 5-та година (74%) в сравнение с пациенти с индекс на телесна маса 21 – 30 кг/м<sup>2</sup> - съответно 86% и 77.8%.

Затлъстяването почти винаги се съчетава с наличие на дислипидемия и метаболитен синдром. Метаболитният синдром представлява групиране на проблеми, които включват затлъстяване, дислипидемия, хипертония и хипертриглицеридемия. Основният компонент на метаболитния синдром е затлъстяването и по-точно абдоминалното затлъстяване, което е пряко свързано с инсулинова резистентност, а също така и с хронично възпаление и протромботичен статус. Затлъстяването/метаболитният синдром е непрекъснато и все по-често определян като причина за хронично бъбречно заболяване. Всеки един от компонентите на метаболитния синдром може да бъде причина за бъбречно увреждане – R. Zhang, et al., J. Chen, et al.

Пациентите с ХБЗ – 5ст., т.е. с бъбречна недостатъчност имат доказана по-висока смъртност, в сравнение с различни контролни групи. Епидемиологич-

ните проучвания показват, че когато се касае за пациенти със затлъстяване има парадоксална инвертност на асоциацията между индекса на телесно тегло (ИТТ) и смъртността при пациенти с ХБЗ – 5ст. По-висок ИТТ при пациенти на диализно лечение е свързан с по-ниска смъртност, което е наречено “диализен парадокс“ - K. Kalantar-Zaden, et al., S. F. Leavey, et al. Има проведени проучвания при диализни пациенти, включени в листата на чакащи бъбречна трансплантация, върху смъртност и промени в ИТТ, които проучвания показват, че по-нисък ИТТ или загуба на мускулна маса и/или неумишлено намаляване на телесното тегло се асоциира с по-висока смъртност – M. Z. Molnar, et al. В същото време проучвания доказват, че поднормено телесно тегло при бъбречно трансплантирани пациенти през първата година след трансплантацията е свързано с повишена смъртност – S. H. Chang, et al. Поднорменото телесно тегло и неумишленото намаление на телесното тегло имат лошо влияние върху сърдечния статус и водят до малнутриция, което от своя страна е свързано с повишената смъртност при тези пациенти. В същото време значението на намаляването на телесното тегло при пациенти със затлъстяване при подготовка за бъбречна трансплантация е все още не добре проучено.

Pirsh et al. наблюдават 466 без и 59 пациенти със затлъстяване в продължение на 60 месеца наблюдение за всеки пациент за периода 1986-1992г. Те установяват резултати, както при други автори, като доказват по-висока честота на отложената функция на графта при пациентите със затлъстяване.

Holley et al. имат кратко наблюдение за 24 месеца върху 50 пациенти без и 46 със затлъстяване. Те доказват по-висока честота на оперативните усложнения и по-голяма продължителност на хоспитализацията при пациентите със затлъстяване. Направен е извода за по-ниска преживяемост на присадката и пациента, но това се предопределя от краткото време на наблюдение.

Gill et al. наблюдават за периода 1970 -1991г. по 40 месеца, 85 пациенти със и без затлъстяване и установяват по-ниска преживяемост на графта и пациента, по-чести оперативни усложнения, но без разлика в останалите показатели.

По отношение смъртността на пациентите със затлъстяване, в повечето проучвания се показва повишена смъртност при пациенти със затлъстяване, в сравнение с тези без затлъстяване. Смъртността при пациентите със затлъстя-

ване 5 години след БТ варира между 23% и 45%, срещу 10% до 11%, при тези без затлъстяване. В тези изследвания повишената смъртност се дължи основно на повишение на сърдечните инциденти, които са установени два пъти по-високи при пациенти със затлъстяване. Може да се заключи, че затлъстяването води до значима редуция на преживяемостта на пациентите с БТ, респ. на графта.

Значението на затлъстяването спрямо развитието на остри реакции на отхвърляне (ОРО) е изследвано в различни проучвания. Нито едно от тях не показва статистически значима разлика в честотата на ОРО при пациенти със и без затлъстяване. По-ниска честота на ОРО при пациенти със затлъстяване отбелязват Modlin et al. и Orofino et al., но без да има статистическа значимост (p-n.s.). Началното ниво на бъбречната функция е посочено по-ниско при пациенти със затлъстяване - един много интересен факт, който не е отбелязан, т.е. не е обследван в други проучвания.

Pirsch et al. установяват отложена функция на графта в 27% от пациентите със затлъстяване срещу 9% при тези без затлъстяване. Подобно на това Blümke et al. показват инициална бъбречна функция при 33% от пациентите със затлъстяване, сравнени с 58% при пациенти без затлъстяване. Отложената функция на графта може да е резултат, както на по-дългата във времето ревазуларизация, така и на по-дългото оперативно време при пациентите със затлъстяване в сравнение с контролната група без затлъстяване. От посочените резултати става ясно, че пациентите със затлъстяване нямат по-висока честота на ОРО, т.е. затлъстяването не е рисков фактор за ОРО, а в същото време затлъстяването е рисков фактор за отложена функция на графта.

САЩ е страната, която се характеризира с висока честота на затлъстяване, което обаче не повлиява на кандидатстването за бъбречна трансплантация на по-голям брой пациенти, въпреки познанията за влиянието на затлъстяването върху трансплантацията. В тази страна има определена честота на наднормено телесно тегло при 65% от населението. Тенденцията към зачестяване на затлъстяването при бъбречно трансплантираните пациенти оказва влияние към подхода на комплексната терапия. Съществуват много фактори, повлияващи състоянието на телесното тегло при трансплантираните пациенти – влияние на имunosупресивни медикаменти с техните странични ефекти върху теглото,

наложителна диета, която трудно се спазва от пациентите, намалената физическа активност и др. Затлъстяването е доказан рисков фактор за атеросклеротични сърдечно-съдови заболявания и повишен риск за развитие на захарен диабет, дислипидемия и хипертония. За затлъстяването е добре известно, че е свързано с развитие на депресията след трансплантацията. Vosma et al. описват корелация между затлъстяването и йоталамат детерминирана гломерулна хиперфилтрация при 838 бъбречно трансплантирани пациенти. При по-висок ИТМ се увеличава ГФ, т.е. настъпва хиперфилтрация, която е основен момент при прогресиране на бъбречното увреждане. В проучване включващо 5 700 бъбречно трансплантирани пациенти се установява, че при пациентите със затлъстяване има статистически по-висок риск от отложена функция на трансплантата и по-висок риск от остра реакция на отхвърляне през първите 6 месеца след трансплантацията.

Към настоящият момент няма съмнение, че затлъстяването при бъбречно трансплантирани пациенти директно повлиява резултатите от бъбречната трансплантация. Затлъстяването при тези пациенти е свързано с по-значими хирургични усложнения, по-продължителна хоспитализация и по-висок финансов разход - M. Z. Molnar, et al., H. Meier-Kriesche, et al. Затлъстяването повишава риска за инсуфициенция на графта и смърт на реципиента след трансплантацията - H. Meier-Kriesche, et al. Независимо от тези релативно по-лоши резултати, пациентите с бъбречна недостатъчност на диализно лечение рутинно се насочват за бъбречна трансплантация, тъй като тя е безспорно по-доброто решение за тях отколкото диализното лечение – C. Glanton, et al., A. N. Friedman, et al. Едно проучване демонстрира, че бъбречният трансплант е свързан със сигнификантно по-нисък риск от смърт с 61% при трупен донор и с 77% при жив донор - A. N. Friedman, et al. Тази преживяемост на бъбречно трансплантирания пациент се влошава рязко при ИТТ>41 кг/м<sup>2</sup>. Успешният бъбречен трансплант не само удължава преживяемостта на пациента, но и значително подобрява качеството на живота му – A. Z. Kovas, et al. Пациентите съобщават за значително подобрене на апетита непосредствено след трансплантацията в резултат на преодоляване на уремичния синдром, както и на използването на кортикостероиди в терапевтичната схема. Много от пациентите развиват де ново затлъстяване/метаболитен синдром, а при

предшестващ такъв преди трансплантацията се наблюдава обичайно влошаване на същия – С. Р. Johnson, et al. Затлъстяването/метаболитният синдром след бъбречна трансплантация е свързан с повишена сърдечно-съдова заболяемост и висок риск за смъртност на пациента и загуба на трансплантата – Е. К. Hoogveen, et al. Обичайно използваните имunosупресивни медикаменти като кортикостероиди, калциневринови инхибитори (циклоспорин А, такролимус) и m-TOR инхибитори (сиро-лимус и еверолимус) имат изразени странични метаболитни ефекти – хипергликемия, хиперинсулинемия, хипертриглицеридемия, дислипидемия, увеличаване на телесното тегло), които могат до доведат до развитие на затлъстяване и метаболитен синдром или да ги влошат, ако са налични преди трансплантацията – R. Marcen, et al., L. Miller, et al.

Към настоящият момент у нас няма достатъчно на брой и по обхватност проучвания върху влиянието на затлъстяването и неговите ефекти при пациенти с бъбречна трансплантация. Провеждането на такива изследвания може да подпомогне и подобри лечението и наблюдението на тези пациенти с цел подобряване на резултатите в тази популация.

Особено значение за бъбречно трансплантираните пациенти има наличието на захарен диабет. Той може да е първична причина за развитието на бъбречна недостатъчност, т.е. да предшества бъбречната трансплантация – първичен захарен диабет (ПЗД), както и да се развие след трансплантацията – новопоявил се захарен диабет (НЗД).

Новопоявилият се захарен диабет е много сериозно усложнение при бъбречно трансплантираните пациенти, тъй като се свързва с развитието на хронична алогографтна нефропатия, поява и акцелерация на сърдечно-съдови заболявания, недостатъчност на графта и неговата загуба, както и със смърт на реципиента – D. Ducloux, et al., B. Kasiske, et al., B. Nathaniel, et al. Рисков фактор за развитието на новопоявил се захарен диабет са афроамериканци и реципиенти от испански етнос, пациенти с фамилна анамнеза за диабет, пациенти с глюкозен интолеранс преди трансплантацията, наличие на хепатит тип С вирусна инфекция, както и с голямо значение са използваните имunosупресивни медикаменти. Затлъстяването и метаболитният синдром са самостоятелен рисков фактор с голяма значимост за развитие на НЗД – I. Ajay, et al. Най-често

използваните имunosупресивни медикаменти - кортикостероиди, калциневринови инхибитори (циклоспорин А, такролимус) и m-TOR инхибитори (сиролимус и еверолимус) имат изразен страничен ефект – могат да доведът до развитие на захарен диабет. Те могат значително да повлияят инсулиновата секреция и глюкозния метаболизъм и по този начин водят до НЗД. Belatasept е сравнително нов имunosупресор, който се характеризира с много добър имunosупресивен ефект и незначими странични ефекти, особено по отношение на метаболитните такива. Приема се, че той не повлиява инсулинемията и гликемията и по този начин няма риск от развитие на захарен диабет. Той не притежава нефротоксичност и е уместен за приложение при пациенти с рискове за развитие на НЗД. В едно проучване Belatasept е сравняван с циклоспорин А и е установено сигнификантно по-ниско систолно и диастолно кръвно налягане и по-добър липиден профил в рамките с Belatasept. Като допълнителен ефект е отбелязана значително по-ниска честота на новопоявил се захарен диабет в същото рамо – С. Р. Larsen, et al., J. O. Pestana, et al. Не е установена сигнификантна разлика в преживяемостта на трансплантата и реципиента в двете групи, но има сигнификантно по-добра бъбречна функция в Belatasept рамките. Това е свързано с по-добър сърдечно-съдов профил и е важна стъпка за удължаване преживяемостта на графта и пациента – Y. Vanrenterghem, et al. Разбира се, че тези резултати ще насочат вниманието към използване на нови имunosупресори с подобни резултати и по-малко странични ефекти за да се подобри преживяемостта на трансплантата и реципиента.

Захарният диабет е основен, много важен фактор, оказващ влияние върху трансплантацията. ЗД при БТ има две основни характеристики: пациенти с основно заболяване ЗД или първичен (ПЗД) и новопоявил се след БТ диабет (НЗД). При пациенти с основно заболяване ЗД след БТ се постига стабилизиране на диабета, както и добро повлияване на получените се усложнения. ЗД обаче задължително ангажира новия бъбрек с течение на времето след БТ.

Различните изследователи в своите проучвания показват доста големи различия в честотата на НЗД – от 1,8% до 53,6% - Montori et al. Наред с това авторите са единодушни по отношение на извода, че при тези пациенти НЗД оказва сериозно влияние върху функцията на трансплантата - Miles et al., Cosio et al., Kasiske et al. Едно значимо обобщение върху НЗД след органна транс-

плантация прави Montori et al. Той обобщава 19 проучвания, включващи 3611 пациента без данни за ЗД преди трансплантацията. Установява се честота от 13% след сърдечна трансплантация, 11,4% - 11,9% след чернодробна трансплантация и 2% - 21,7% след БТ. Други проучвания показват честота от 30,4% до 53,6% - Montori et al. В проучване на Kasiske et al. за честотата на НЗД след органна трансплантация в САЩ се посочват следните стойности – 9,1%, 16% и 24%, съответно на 3-я, 12-я и 36-я месец. Проучването обхваща 11 659 пациенти с органна трансплантация. Същият автор проучва значението на типа на имunosупресията върху честотата на ПЗД и доказва, че при 74% от случаите с НЗД имunosупресивния протокол има влияние върху неговата поява. Наред с това той демонстрира, че кумулативният риск за поява на ЗД при лечение с такролимус (ТАК) е 13,5%, 22,1% и 31,8% в сравнение с 7,8%, 14,2% и 21,9% при пациенти на лечение без ТАК на 3-я, 12-я и 36-я месец ( $p < 0.0001$ ).

Развитието на НЗД е свързано с влиянието на редица рискови фактори. Най-важните от тях са фамилна анамнеза за ЗД, нарушен глюкозен толеранс, затлъстяване, вирусен хепатит тип "С", трупен орган, метаболитен синдром, HLA фенотип, имunosупресивна терапия, пол на донора – жена, възраст над 40 г., расова принадлежност – афроамериканци. По-голяма вероятност да развият НЗД имат по-възрастните пациенти. При едно проучване, обхващащо 173 пациенти, е определен по-висок риск 6,6 пъти за развитие на диабет при пациенти над 45 г., в сравнение с тези на по-малка възраст. Само 5,2% от по-младите развиват НЗД в сравнение с 33% при тези на възраст над 45 г. - Boudreaux et al. Честотата на инцидентите от ПЗД при бъбречно трансплантирани пациенти под 45 г. е 5,2%, а при тези на възраст над 45 г. е 34,2% -  $p < 0.0001$ . С напредъка в БТ значимостта на този рисков фактор се модифицира като се избират най-добрите пропорции донор-реципиент-имunosупресия-допълнителна терапия – Sum-rani et al.

Етническата характеристика е рисков момент за НЗД с по-късно идентифициране като такъв, както и неговата значимост. Пациенти в САЩ с африкански и испански произход имат много по-голяма честота на ПЗД, отколкото при други етнически групи от бялата раса - Kasiske et al., Kasiske et al. В проучване, обхващащо 337 бъбречно трансплантирани, се установява, че афроамериканци и испаноамериканци имат пет пъти по-висок риск за развитие на ПЗД сравнени с бели и азиатци - Sum-rani et al. Този повишен риск е огледален на повишения

риск от развитие на ЗД тип 2 при тези етнически групи в общата човешка популация. Тези етнически характеристики се свързват с наличие на генетична предрезистенция. При афроамериканците е установена по-голяма честота на принадлежността към HLA-A28 и това може да предопределя по-високия риск за развитие на ЗД тип 2 в тази популация - David et al. Значението на расовата принадлежност като рисков фактор за развитието на НЗД може да се обобщи в цифри по следния начин: бели – 3,6%, афроамериканци – 19,8%, испаноговорящи – 21,3%, азиатци – 4,8%. При афроамериканци и испаноговорящи пациенти с БТ има статистически значима по-висока честота на НЗД в сравнение с общата популация –  $p < 0,01$ .

Много са проучванията, които показват значимостта на фамилната анамнеза при бъбречно трансплантирани за развитие на НЗД. В едно от тези проучвания се установява седем пъти по-висока честота на НЗД при пациенти с фамилна анамнеза за това заболяване - Arner et al., Sumrani et al.

Генотипът е друг значим фактор. Установено е, че по-висока честота на НЗД се асоциира с принадлежност към HLA-A30, HLA-Bw42 (Sumrani et al.), HLA-A28 (David et al.) и HLA-B27 (Hjelmsaeth et al.). Разликата в честотата на диабета специално по отношение HLA-A30 и HLA-Bw42 принадлежност между трансплантирани пациенти и нетрансплантирани е с изразена статистическа достоверност –  $p < 0,01$ .

Изключително важно значение за развитието на ЗД играе затлъстяването. То се определя като голям рисков фактор за диабета, който повишава риска за ПЗД 4 пъти. Затлъстяването след БТ е нередко срещано усложнение, което води категорично до намаляване преживяемостта на трансплантата и негативно влияе на качеството на живот - Baumgardner et al.; Cosio et al. При пациенти с телесно тегло под 70 кг честотата на НЗД е 5.1%, а при тези с телесно тегло над 70 кг честотата е 21,1% -  $p < 0,001$ . Изключително значение има телесното тегло в момента на трансплантацията. При пациенти с индекс на телесна маса над  $30 \text{ kg/m}^2$  към момента на трансплантацията честотата на диабета е статистически по-висока в сравнение с тези с нормално тегло –  $p < 0,001$ .

Особен интерес представляват данните относно наличие на връзка между хроничен вирусен хепатит тип С и НЗД. Честотата на позитивност за този хепатит при бъбречнотрансплантираните е висока и се обяснява основно с

това, че пациентите в по-голямата си част са били на предшестващо диализно лечение. При пациентите на диализно лечение честотата на хепатит С е висока – от 10% до 40%. Много са проучванията, които демонстрират, че принадлежността към хепатит С е асоциирана с по-висока честота на НЗД. Тази взаимовръзка е още по-изразена при пациентите с чернодробна трансплантация. При БТ принадлежността към хепатит С е свързана с повишен риск от НЗД, както и с повишен риск от реакции на отхвърляне и по-висока смъртност - Bloom et al. Както и други рискови фактори HCV-инфекцията може да се модифицира като риск. За целта е необходимо да се работи преди БТ за превенцията на инфекцията.

Имуносупресивната терапия се явява основен рисков фактор за развитието на НЗД. Това е така, тъй като тя е задължителна и има сравнително малки възможности за моделиране. Основните имуносупресори, свързани с такъв риск са: кортикостероиди (КС), циклоспорин А (ЦА), такролимус (ТАК), сиролимус (СИР). Диабетогенният ефект на КС е дозозависим и зависим от времето на приложение. В едно проучване, включващо 91 трансплантирани, в ранния постоперативен период (първите 6 месеца), 24% от пациентите развиват диабет, 31% са с нарушен глюкозен толеранс и 45% остават с нормален глюкозен толеранс. В друго проучване при 84 пациенти се доказва 10% редукция на инцидентите от НЗД след спиране на КС лечение. В същото време се установява повишение с 26% на честотата на хронична реакция на отхвърляне (ХРО). КС индуцират инсулинова резистентност, характеризираща се с повишена глюкозна продукция от черния дроб, понижено усвояване на глюкозата от мускули, мастна тъкан и други периферни тъкани.

Диабетогенният ефект на калциневриновите инхибитори е добре известен. По-голяма част от авторите посочват по-високо диабетогенно действие на ТАК в сравнение с този на ЦА. Метаанализ на рандомизирани проучвания при органнотрансплантирани пациенти с общ брой 1806 установява по-висок риск от НЗД, свързан с приложението на ТАК. Много автори показват, че диабетогенният ефект на ТАК е вероятно висок поради едновременното приложение на КС, т. е. той вероятно е по-нисък. Редуцирането на дозата на ТАК може да доведе до намаляване риска от НЗД, но това е свързано с повишаване на риска от ХРО. Диабетогенният ефект на калциневриновите инхибитори има

комплексна патогенеза. В нея се включва токсично действие върху  $\beta$ -клетъчния апарат на панкреаса, потискане на инсулиновата синтеза, намаляване на инсулиновата секреция. Редица проучвания доказват цитотоксични промени в  $\beta$ -клетките на панкреаса.

Една част от пациентите с НЗД след БТ имат дълго време нарушен глюкозен толеранс преди да се развият клиничните прояви на ЗД – до 26 месеца при някои от тях според Arner et al. Една доста интересна характеристика на НЗД е бифазност в развитието му. Първата фаза обхваща първите шест месеца след БТ, когато се появяват по-голямата част от случаите на НЗД. Втората фаза обхваща времето след първите шест месеца, когато честотата нараства, но с по-бавни темпове - Sumrani et al.; Cosio et al.; Kasiske et al. Има две основни теории за патогенетичните механизми на развитието на НЗД. Едната отдава значение на имunosупресивната терапия. Другата отдава значение на съществуващата преди БТ инсулинова резистентност, предизвикана от наличната ХБН, също честото затлъстяване след БТ, респ. увеличаване на телесното тегло - Cosio et al. Повечето автори се обединяват около идеята, че всички тези фактори имат значение като в различните случаи водеща роля има различен фактор и приемат комплексното значение на много фактори.

НЗД сигнификантно редуцира функцията и преживяемостта на трансплантата. Редица проучвания показват повишен риск от ОРО, инфекции на трансплантата и намалена преживяемост при тези пациенти. Според проучване на Roth et al. преживяемостта на трансплантата е била сигнификантно редуцирана със 17% след 3 години и с 34% след 4 години при пациентите, които са имали НЗД в сравнение с тези без диабет. При друго проучване на Miles et al. преживяемостта на трансплантата при пациенти с НЗД на 12-та година е 48% срещу 70% при недиабетици. При друго проучване честотата на ОРО при пациенти с НЗД е била 50% срещу 30% при недиабетици ( $p < 0,05$ ). При същото проучване е установена преживяемост на трансплантата на 1-та година 79,3% при диабетици срещу 91,3% при недиабетици. Много са проучванията, които демонстрират и намаляване на преживяемостта на пациентите с НЗД – Friedman et al., Boudreaux et al. Jindal and Hjemesaeth.

Развитието на НЗД е сериозно усложнение на трансплантацията и се характеризира с висока асоциация с дислипидемия, хронична алографтна дис-

функция, повишена сърдечно-съдова заболяемост и смъртност. Честотата на новопоявили се захарен диабет се съобщава различно в клиничните проучвания – от 35% до 55%. Рискови фактори за появата на НЗД са затлъстяване, наднормено телесно тегло с повишаване след трансплантацията, хепатит С, използване на кортикостероиди, такролимус. Добре изразена е връзката между такролимус и развитието на НЗД. Много проучвания показват, че 20% от бъбречно трансплантираните на лечение с такролимус развиват НЗД като в по-нови проучвания тази честота е по-ниска – 7%. Този изразен страничен ефект на такролимус се обяснява с това, че той уврежда функцията на панкреасните  $\beta$ -клетки, доказано както инвитро, така и в клинични проучвания. Това води до намалена синтеза на инсулин или намалена секреция или двата механизма едновременно.

Кортикостероидите първично предизвикват хипергликемия, предизвиквайки инсулинова резистентност чрез повишаване на чернодробната глюконеогенеза, инхибиране на периферното усвояване на глюкозата и чрез нарушаване на инсулиновата секреция. Намаляване на дозата или спиране на лечението с кортикостероидите намалява тези странични ефекти.

Прогнозата на новопоявили се захарен диабет е вариабилна, като повече от една трета от проучванията показват, че се постига стабилна гликемия в резултат на лечението. Първоначален момент е преосмисляне лечението с имunosупресанти като доза и вид с оглед намаляване на страничния им ефект, основно насочено към калциневринови инхибитори и кортикостероиди. Към това се прибавят промяна в стила на живот, ако се налага, диета, перорални средства и предпочитане на инсулинови препарати.

Бъбречната трансплантация е най-добрият вариант на заместващо бъбречно лечение при пациенти с ХБЗ – 5 ст., т.е. бъбречна недостатъчност и притежава потенциал за спиране на прогресията на съществуващите сърдечно-съдови заболявания. Най-оптималният вариант за диабетици с бъбречна недостатъчност е трансплантация преди започване на заместително диализно лечение. При диабетици тип 2 е препоръчана и трансплантация на панкреас за оптимално повлияване на захарния диабет. Има проучване, което сравнява честотата на смъртни събития в популацията на пациенти с ХБЗ – 5 ст. в листата на чакащи бъбречна трансплантация и ХБЗ – 5 ст., пациенти с проведена първа

бъбречна трансплантация – R. A. Wolfe, et al. Установен е сигнификантно по-нисък риск за смъртност при трансплантираните пациенти, както и преживяемост на трансплантираните, която е значимо по-добра от тази при пациентите на диализно лечение, включени в листата на чакащи бъбречна трансплантация.

Menge et al. показват в свое проучване, че диабетици трансплантирани преди започване на диализно лечение от жив донор имат 52% намаление на риска от загуба на функцията на трансплантата през първата година след трансплантацията в сравнение с трансплантирани, които в момента на трансплантация са били на диализно лечение. През следващите втора и трета година след трансплантацията процента на редукция се увеличава, съответно 82% и 86%. Тези данни от много проучвания дават основание да се направят съответните изводи относно оптималното провеждане на бъбречна трансплантация при диабетици.

В проучване на F. G. Cosio et al. се прави сравнение между диабетици с бъбречна трансплантация и недиабетици такива и се установява сигнификантно по-висока честота на инциденти на посттрансплантационни кардио-васкуларни събития при пациентите със захарен диабет – 25% срещу 7%. Авторите посочват, че най-висока честота на сърдечно-съдовите събития е през първите 3-6 месеца след трансплантацията. Независимо, че бъбречната трансплантация подобрява принципно риска от сърдечно-съдови събития, след трансплантация се включват нови рискови фактори за сърдечно-съдови заболявания – имunosупресивни медикаменти, наличие на специфични инфекции и др. Всички тези особености трябва да се имат предвид при лечението и наблюдението на тези пациенти за постигане на по-голяма преживяемост.

В България бъбречната трансплантация се провежда от 1968г., когато е осъществена първата трансплантация. Към момента у нас се наблюдават около 550 бъбречно трансплантирани пациенти. Те провеждат лечение с всички съвременни имunosупресори и се наблюдават по общоприети протоколи на база Европейски правила за добра клинична практика при бъбречно трансплантиране пациенти.

Както и в други трансплантационни центрове и при нас се наблюдава увеличение на пациентите с първично заболяване захарен диабет и диабетна нефропатия, както и увеличение на пациентите с новопоявил се след транс-

плантацията захарен диабет. В резултат на обобщена характеристика на популацията на бъбречно трансплантираните пациенти със захарен диабет могат да се направят следните основни изводи:

1. У нас има малко проучвания и липсва обобщаване на резултатите от бъбречната трансплантация при диабетици с първичен или новопоявил се диабет.
2. Тази характеристика предопределя необходимостта от обстойно проучване на бъбречно трансплантираните пациенти със захарен диабет в основните му аспекти – първичен, новопоявил се след трансплантацията и неговата честота.
3. Остава непроучен въпроса за значимостта на захарния диабет при бъбречно трансплантирани за такива усложнения при тях като честота на реакции на отхвърляне.
4. Особено значение има характеризирани на рискови фактори за диабета – наднормено телесно тегло, затлъстяване, имunosупресивни медикаменти, усложнения при диабета и бъбречната трансплантация.
5. Друг важен момент е възможности за нови клинични терапевтични подходи, особено при лечение на диабетната нефропатия при бъбречно трансплантирани пациенти.

Всички тези характеристики налагат осъществяване на необходимите проучвания в посочените аспекти.

## **СОБСТВЕНИ ПРОУЧВАНИЯ**

**ЦЕЛ:** *ДА СЕ НАПРАВИ КЛИНИЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА НА БЪБРЕЧНАТА ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ПРИ ПАЦИЕНТИ СЪС ЗАХАРЕН ДИАБЕТ.*

### **ЗАДАЧИ**

1. Да се направи клинична характеристика на бъбречната трансплантация при пациенти с наднормено телесно тегло и затлъстяване.
2. Да се направи клинична характеристика на честотата на захарния диабет при пациентите с бъбречна трансплантация.
3. Да се направи характеристика на протеинурията при бъбречно трансплантирани пациенти със захарен диабет.
4. Да се направи клинична характеристика на нефропротекция с блокери на РААС при бъбречно трансплантирани със захарен диабет.
5. Да се направи клинична характеристика на нови възможности за терапевтично повлияване на съдовите промени при диабетна нефропатия.

### **МАТЕРИАЛ**

В проучванията на настоящия дисертационен труд са включени практически всички бъбречно трансплантирани български граждани у нас и в чужбина и наблюдавани в Клиника по нефрология и трансплантация на УМБАЛ «Александровска» към момента на изследователските проучвания. За същото време е провеждано наблюдението и лечението на пациентите, за което време авторът на дисертационния труд работи в посочената клиника. Има ретроспективно проучени трансплантирани пациенти по съществуващата в клиниката документация и архив за тази популация пациенти. Основните характеристики на трансплантираните пациенти са представени на таблица 7:

**Таблица 7.** Основни характеристики на бъбречно трансплантираните пациенти.

брой болни, наблюдавани към края на 2017 г.	съотношение М : Ж	съотношение жив : трупен
520	1,3 : 1	1,1 : 1

Подробно допълнително описание на изследваните пациенти в зависимост от проучването е представено във всяко едно от включените в настоящия труд проучвания.

## **МЕТОДИ**

Основен момент за характеристика на състоянието на бъбречно трансплантираните пациенти е наблюдението, което се осъществява периодично и редовно според протокола на клиниката. Това основно зависи от времето, изминало след бъбречната трансплантация - от ежеседмично през първия месец до един път на четири месеца след третата година от трансплантацията. Тези контролни прегледи са редовни при стабилна функция на трансплантата. При наличие на усложнения те се осъществяват по-често в зависимост от усложнението или се осъществява хоспитализация на пациента. Редовният контрол включва редовно измерване на телесно тегло, ръст – на по-големи интервали, измерване на кръвно налягане, провеждане на конвенционална ехография, при необходимост или на по-редки интервали се прави Doppler ехография и не на последно място лабораторен контрол. Лабораторният контрол включва определяне на кръвна картина, СУЕ, урея, креатинин, кръвна захар, общ белтък, албумин, натрий, калий, калций, фосфор, желязо, желязосвързващ капацитет с определяне на процент на насищане, чернодробни ензими, общ билирубин, холестерол, 3-глицериди и пикочна киселина, парат хормон. Важен момент при проследяването на пациентите е изследване на урината – микробиологично, прясна урина – общо и седимент, 24 часова урина за количество белтък, микроалбуминурия, съотношение в прясна урина на албумен/креатинин и протеин/креатинин, както и екскреция на креатинин, урея, калций, фосфор. Чрез този

широк набор на контроли е възможно да се направи скрининг на почти всички възможни усложнения при тези пациенти.

Друг важен момент от наблюдението на пациентите е осъществяването на лекарствен мониторинг, касаещ имunosупресивните медикаменти. Той е регулярен и практически съвпада с честотата на редовните контролни прегледи при пациентите. Лекарствен мониторинг се осъществява при лечение с ЦА, ТАК, СИР, ЕВЕ (еверолимус). Възможен е и такъв при лечение с микофенолат, но той не се е наложил в клиничната практика.

Наред с посочените до тук методи на изследване се използват и други при съответни показания – диференциално броене, имунен статус (клетъчен и хуморален) определяне на алоантитела и тяхното специфициране, определяне на антигени за тъканна съвместимост по HLA система.

В съображение идват и всички необходими допълнителни образни и лабораторни диагностики, които са наложителни при съответните усложнения.

Към наблюдението при тези пациенти се включват и консултативни прегледи при различни специалисти – кардиолог, офталмолог, ендокринолог, пулмолог, акушер-гинеколог, уролог, дерматолог, гастро-ентеролог и др.

Характеристиките на използваните методи на изследване са представени подробно при всяко едно от проучванията, включени в настоящия труд.

Статистическата обработка е осъществена на персонален компютър с използване на програмите Microsoft Excel и Microsoft Word, вариационен и корелационен анализ, рангов анализ за рязко отличаващите се случаи, нечифтни тестове, Kaplan-Meier анализ като подходящ за определяне на разликите между групите, Cox-пропорционален хазартен анализ за определяне на релативен риск. Прие се, че дадена причинно-следствена връзка е практически значима при стойности на коефициента за корелация  $r$  най-малко  $\pm 3$ . Срезово проучване на бъбречно трансплантираните пациенти с функциониращ графт на диспансерно наблюдение в Клиника по нефрология и трансплантация – общо 520 трансплантирани пациенти с функциониращ графт на диспансерно наблюдение до 31.10.2017 г. Ретроспективно лонгитудинално проучване на влиянието на имunosупресията на шести и дванадесети месец върху бъбречната функция (N-520) с цел да се установи наличие на епизод на остра реакция на отхвърляне, честотата на острите реакции на отхвърляне, значимостта на поддържащата

имуносупресия, както и степента на увреда на бъбречната функция на трансплантата след проведеното лечение. Проведено е ретроспективно лонгитудинално проучване на ефекта от приложеното лечение на остро отхвърляне по ниво на изчислената гломерулна филтрация.

Статистически анализ е IBM SPSS Statistics 2010 and Microsoft Excel 2010. За сравнение на категорийни данни е използван chi-square test, количествени данни за нормално разпределение - paired sample t-test, Mann-Whitney U-test при разпределение различно от нормалното, ROC анализ за определяне на предиктивна стойост, Kaplan Meier log rank test за определяне на преживяемост, както и унифакторен и мултифакторен Cox regression анализ за определяне на риска.

Доказването на остра реакция на отхвърляне е по клинични и/или лабораторни и/или имунологични и/или патохистологични данни от пункционна бъбречна биопсия.

Определянето на бъбречната функция на трансплантата се осъществява чрез изчислена скорост на гломерулна филтрация – eGFR по формула MDRD или на база на 24ч. креатининов клирънс.

## РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ

**ЗАДАЧА 1: ДА СЕ НАПРАВИ КЛИНИЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА НА БЪБРЕЧНАТА ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ПРИ ПАЦИЕНТИ С НАДНОРМЕНО ТЕЛЕСНО ТЕГЛО И ЗАТЛЪСТЯВАНЕ.**

Наднорменото телесно тегло представлява доказан значим рисков фактор за повишена заболеваемост и смъртност в общата човешка популация. Затлъстяването, определяно като индекс на телесна маса (ИТМ) над от 30 кг/м<sup>2</sup>, е значимо нарушение, установявано в 20% от хората в индустриалните страни. Повишеното телесно тегло е добре известен рисков фактор за доста заболявания и на първо място артериална хипертония и захарен диабет тип 2. American Heart Association определя затлъстяването като основен рисков фактор за исхемична болест на сърцето и едновременно с това има пряко отношение за развитието на артериална хипертония и захарен диабет, които са основните фактори за преживяемостта на човека. Наднорменото телесно тегло често се асоциира с дислипидемия. След бъбречна трансплантация честотата на хиперхолестеролемията е около 60%, а тази на хиперглицидемията – около 35%. Много имunosупресивни медикаменти с изключение на антиметаболитите, имат изразен страничен ефект повлиявайки липиди и триглицериди и водят до дислипидемия. Метаболитният синдром има пряко влияние върху развитието на сърдечно-съдови заболявания сред популацията на бъбречно трансплантираните пациенти. В много проучвания се показва честота на метаболитния синдром около 32% т.е. при една трета от бъбречно трансплантираните. Затлъстяването е друг важен фактор характеризирани в много проучвания със значимо влияние върху преживяемостта на трансплантата и смъртността на реципиента. Той има особено добре изразена асоциация със сърдечно-съдовия риск – инфаркти, инсулти, сърдечна недостатъчност.

Наднорменото телесно тегло, метаболитният синдром и затлъстяването имат категорично доказан ефект върху здравето на пациентите и са доказани значими рискови фактори за развитие на захарен диабет. Това прави наложителна, необходимостта тези фактори да бъдат добре проучени в популацията на трансплантираните пациенти у нас.

## **ЦЕЛ**

Да се направи клинична характеристика на бъбречната трансплантация при пациенти с наднормено телесно тегло и затлъстяване.

## **МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ**

Проучени са общо 520 бъбречно трансплантирани пациенти. Средната възраст на пациентите е  $42.5 \pm 7$  години (18-72 г.) Съотношението мъже:жени е 1,2:1. За характеризиране на затлъстяването бяха използвани следните основни параметри – телесно тегло (кг), ръст (м), индекс на телесна маса (в  $\text{kg}/\text{m}^2$ ). Използвани са основни лабораторни изследвания: кръвна захар, триглицериди, общ холестерол и показатели за бъбречна функция – серумен креатинин, урея, пикочна киселина. Индексът на телесната маса е определян като равен на телесното тегло (кг) / височината ( $\text{m}^2$ ). Нормалните стойности са 19-25  $\text{kg}/\text{m}^2$ . Затлъстяването е определяно като ИТМ > 30  $\text{kg}/\text{m}^2$ . ИТМ от 25 до 30  $\text{kg}/\text{m}^2$  определя свръхтегло (наднормено телесно тегло). Всички пациенти провеждат имunosупресивно лечение с кортикостероиди (КС), циклоспорин А (ЦА), сиролимус(СИР), еверолимус (ЕВЕ), такролимус (ТАК), азатиоприн (АЗА) и микофенолат (МФ) в различни комбинации. Най-често използваните комбинации са ТАК, МФ и КС – 68% и ЦА, МФ и КС – 21%. Беше оформена отделна група, включваща 52 (10%) пациенти на имunosупресия без КС, които са преустановени в първите 6-12 месеца след бъбречната трансплантация.

Клинично приемаме, че пациенти с наднормено тегло и затлъстяване покриват критериите на метаболитния синдром, определен по определението на СЗО:

Инсулинова резистентност, идентифицирана по наличието на захарен диабет тип 2 или увеличена кръвна захар на гладно, или нарушен глюкозен толеранс, или инсулинова резистентност плюс два или повече от следните критерии:

1. ИТМ >30  $\text{kg}/\text{m}^2$ , и/или съотношение талия/ханш >0,9 за мъже или >0,85 за жени;
2. Триглицериди  $\geq 150 \text{ mg/dl}$  (1,7  $\text{mmol/l}$ );
3. Артериално налягане >140/90  $\text{mmHg}$ ;

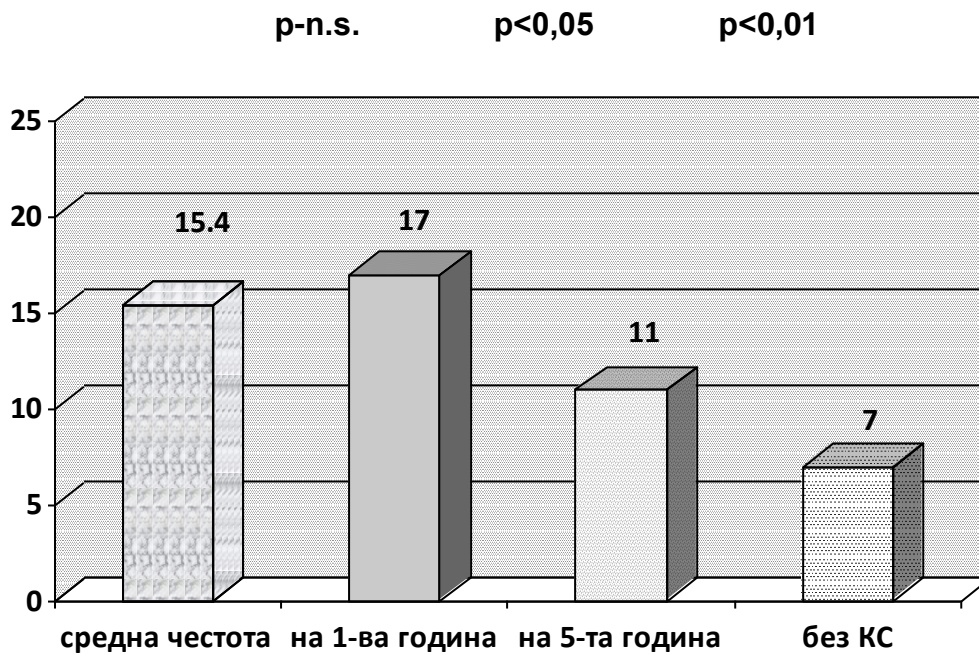
4. HDL – холестерол <35 mg/dl или 0,9 mmol/l при мъже и <39 mg/dl или 1,0 mmol/l при жени;
5. Микроалбуминурия >20 µg/min или съотношение албумин:креатинин в прясна урина ≥30 mg/g

## **РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ**

От данните на проучването е установена честота на затлъстяване в проучваната популация бъбречно трансплантирани пациенти 15,4% - 80 пациенти. Този резултат е сравним с резултатите от други проучвания и представлява задоволителна характеристика за нашата популация. Беше определена и честота на затлъстяване на първата година след трансплантацията - 17%. Това представлява по-висока честота от средната за популацията без да е налице статистическа достоверност - p.n.s. Причините за това са високите дози кортикостероиди през първата година от трансплантацията, особено през първите месеци, свързаният с това значително повишен апетит и ограничителният двигателен режим за пациентите. По-голяма част от пациентите повишават телесното си тегло след бъбречната трансплантация в сравнение с това преди нея. Този извод е в резултат на сравнението на телесното тегло преди трансплантацията и това на шестия месец след нея, т. е. тогава, когато се приема, че е постигнато стабилно състояние на пациента след БТ. Телесното тегло при произволно избрани и проучени 200 пациенти преди трансплантацията се е повишило с 10% на шестия месец след нея (p<0.05). В проучената група на бъбречно трансплантирани пациенти беше определена честота на 5-та година от трансплантацията – 11% или намаление на честотата със статистическа значимост - p<0,05, което най-вероятно се дължи основно на намаление дозата на кортикостероидите в имunosупресивната терапия. В групата на имunosупресивно лечение без КС се установи затлъстяване при много по-малък брой пациенти - 7%, в сравнение с честота на затлъстяване в цялата проучвана популация бъбречно трансплантирани пациенти - 15,4% - p<0,01. Това доказва значимостта на кортикостероидите за висока значимост по отношение повишението на телесното тегло.

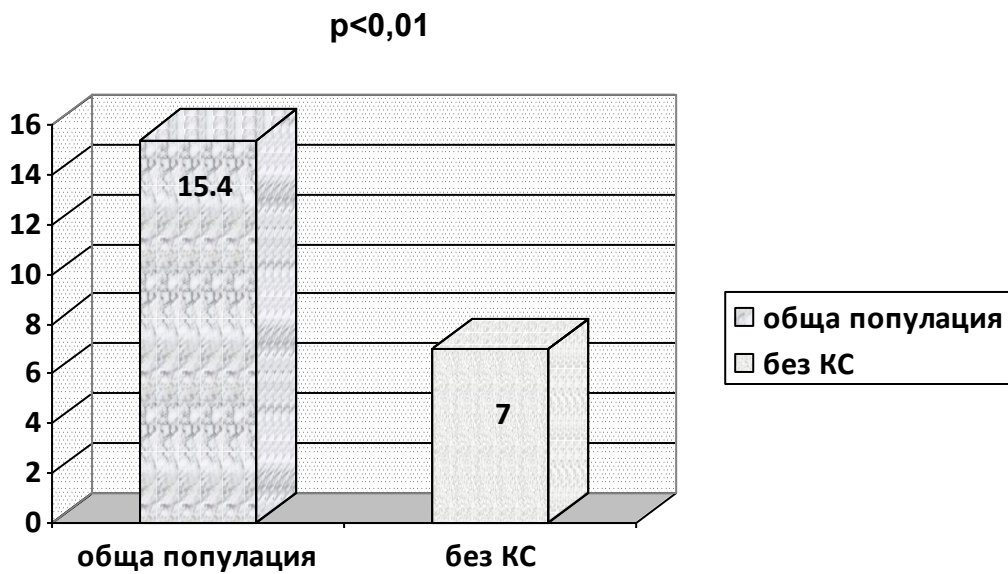
Характеристиките за честотата на затлъстяването е представена образно на фигура 4:

**Фигура 4.** Честота на затлъстяването в отделните групи.



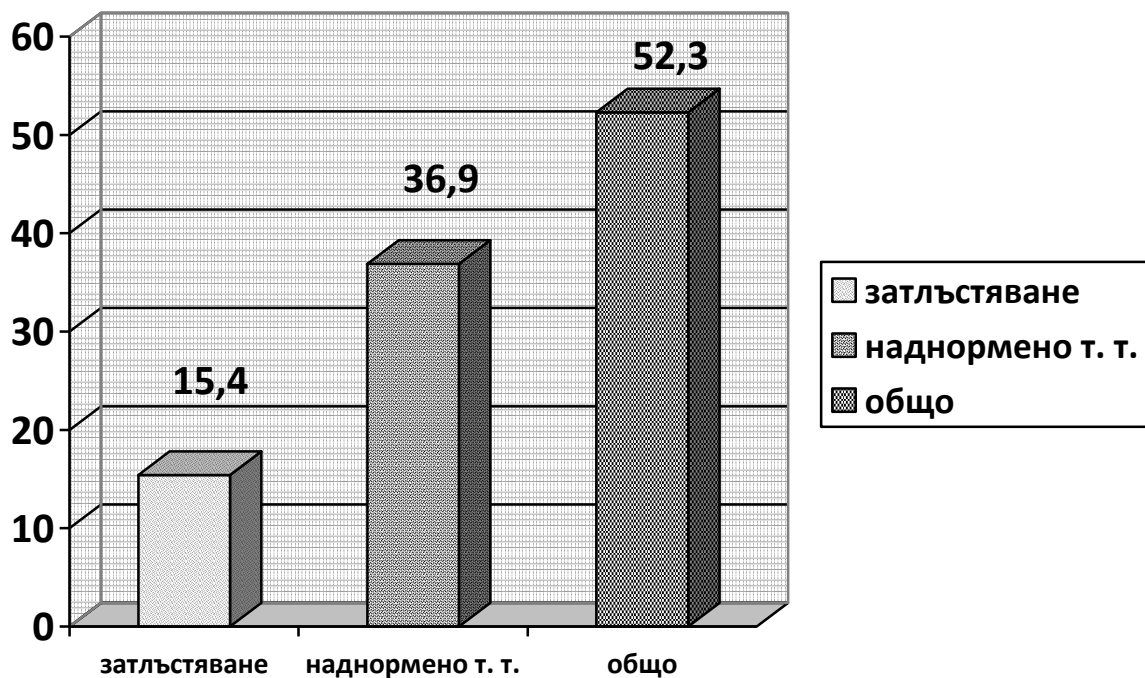
Лечението с кортикостероиди води до повишаване на телесното тегло, както и обратното – при пациентите без лечение с кортикостероиди е налице сигнификантно по-малка честота на зътлъстяване, показано на фигура 5:

**Фигура 5.** Честота на затлъстяване в общата популация и при трансплантирани пациенти без лечение с кортикостероиди.



В проучената група пациенти бяха определени тези, които са с наднормено телесно тегло, т.е. ИТМ над 25 до 39. Техният брой е 192 или 36,9%. Практически това са пациенти с повишен риск по отношение затлъстяване, захарен диабет, артериална хипертония и сърдечно-съдови заболявания. Общият брой на пациентите със затлъстяване и наднормено телесно тегло е 272 или 52,3%. Това е много висок процент на рискови пациенти поради нарушена телесна маса – повече от половината от изследваните. Резултатите са представени на фигура 6:

**Фигура 6.** Бъбречно трансплантирани пациенти със затлъстяване, наднормено телесно тегло и общ брой с повишена телесна маса.

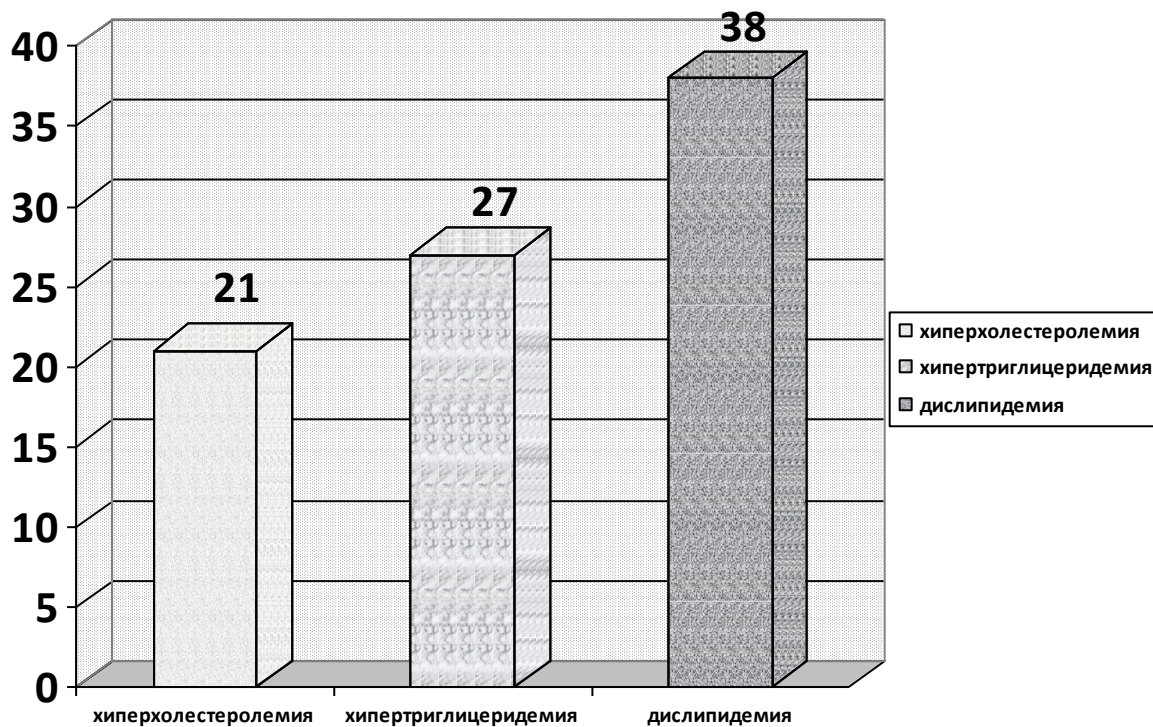


Резултатите потвърждават наличие на рискови пациенти в над половината от общата популация, което предопределя насочено внимание към проблемите на наднорменото телесно тегло и затлъстяване.

В проучената група пациенти беше установена хипертриглицеридемия при 27% от бъбречно трансплантираните пациенти и хиперхолестеролемия при

21%. Общият резултат по отношение на налична дислипидемия е 38% тъй като има припокриване на резултатите за хипертриглицеридемия и хиперхолестеролемия. Резултатите са представени образно на фигура 7:

**Фигура 7.** Честота на хипертриглицеридемия, хиперхолестеролемия и дислипидемия при бъбречно трансплантирани пациенти.

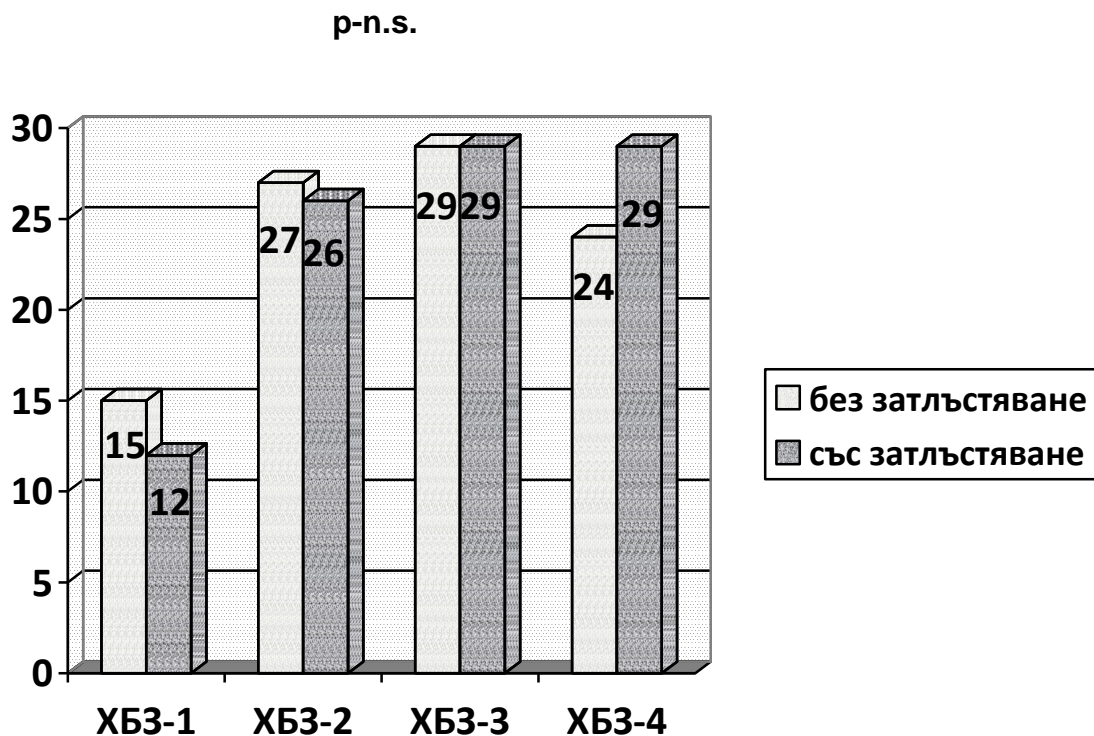


Установените хипертриглицеридемия и хиперхолестеролемия показаха значима корелация с повишеното телесно тегло и по-изразено със затлъстяването – съответно  $r=0.5$  и  $r=0.6$ . Освен повишеното телесно тегло и затлъстяването за този резултат допринася и приложението на имunosупресори с такива странични ефекти – КС, ТАК, ЦА, m-TOR инхибитои. С това може да се обясни по-голямата честота на хипертриглицеридемията и хиперхолестеролемията в сравнение с тази на затлъстяването (15,4%). Честотата на затлъстяването намалява до 11% на петата година след трансплантацията. Тази по-ниска честота е свързана с намаляване на дозата на кортикостероидите или тяхното преуоста-

новяване, подобряване качеството на живота на пациентите, както и по-добра диета. В групата пациенти, които провеждат имunosупресия без кортикостероиди в имunosупресивния протокол, беше установено изразено намаляване на телесното тегло след една година от спирането им. Промяната на средната стойност на телесното тегло в проучваната група е без статистическа достоверност, но доказва тенденция към намаление.

При сравняване на честотата на ХБЗ по степени при трансплантирани пациенти със затлъстяване с тази при трансплантирани пациенти без затлъстяване не се установи сигнификантна разлика. Резултатът показва тенденция за по-голям брой с ХБЗ-4ст. и по-малък брой с ХБЗ-1ст. при трансплантираните със затлъстяване. Това не е категоричен краен извод, тъй като е необходим достатъчно дълъг период на наблюдение върху повече пациенти със затлъстяване. Данните са представени образно на фигура 8:

**Фигура 8.** Процентно разпределение на бъбречно трансплантираните пациенти по степени на ХБЗ.



Прави впечатление по-изразената разлика в ХБЗ степени 1 и особено 4. При ХБЗ-1ст. е по-малко процентното участие на бъбречно трансплантираните пациенти със затлъстяване. В същото време при ХБЗ-4ст. е с повече процентното участие на пациентите със затлъстяване, без да има статистически достоверна разлика между двете групи, но все пак това насочва към възможно по-изразено бъбречно увреждане при бъбречно трансплантираните пациенти със затлъстяване.

Затлъстяването е често срещано състояние в популацията на бъбречно трансплантираните пациенти. То се определя от много автори в резултат на проведени проучвания като рисков фактор за повишена честота на редица усложнения – периоперативни усложнения, захарен диабет de novo, сърдечно-съдови инциденти и др. По този начин може да се влияе върху изхода от трансплантацията, преживяемостта на трансплантата и пациента. Проведеното проучване показва честотата на затлъстяването сред бъбречно трансплантираните пациенти у нас. Установена е връзката на затлъстяването с хипертриглицеридемията и хиперхолестеролемията. Съществува значителна корелация на затлъстяването с приложението на кортикостероидите при трансплантираните пациенти, в резултат на които телесното тегло се повишава значително през първите месеци след трансплантацията, както се и понижава една година след тяхното спиране. Липсата на разлика между честотата на ХБЗ при пациентите с и без затлъстяване показва необходимостта от достатъчно дълъг период на наблюдение, за да се установят евентуалните промени. Тези резултати доказват неоспоримата значимост на затлъстяването в популацията на бъбречно трансплантираните пациенти и необходимостта от неговото контролиране.

## **ИЗВОДИ**

В резултат на направеното проучване и получените резултати се оформят следните основни изводи:

1. Установената честота на затлъстяването сред бъбречно трансплантираните пациенти е 15,4% и е съпоставима с данните от други публикации.
2. Установена е висока честота на наднормено телесно тегло в проучваната група - 36,9%, т.е. в повече от една трета от пациентите.

3. Общата честота на пациентите със затлъстяване и с наднормено телесно тегло (или пациенти със завишена телесна маса) е 52,3%, т.е. при над половината от пациентите. Този резултат определя проучените трансплантирани пациенти като рисков група пациенти.
4. При имunosупресивните протоколи без приложение на кортикостероиди се установява значимо по-ниска честота на пациенти със затлъстяване, в сравнение с честотата в общата популация на бъбречно трансплантираните пациенти. Това доказва значимостта на кортикостероидите за увеличаване на телесното тегло.
5. Установи се наличие на хипертриглицеридемия при 24% и хиперхолестеролемия при 20% и значима корелация с повишеното телесно тегло – съответно  $r=0.5$  и  $r=0.6$ . Честотата на общата дислипидемия е висока – 38%, което потвърждава високия риск на проучените пациенти.
6. Установи се тенденция към по-малка честота на трансплантирани пациенти със затлъстяване и с ХБЗ-1ст. и тенденция към по-висока честота на трансплантирани пациенти със затлъстяване и с ХБЗ-4ст. в сравнение с честотата при бъбречно трансплантирани без затлъстяване.

***ЗАДАЧА 2: ДА СЕ НАПРАВИ КЛИНИЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ЧЕСТОТАТА НА ЗАХАРНИЯ ДИАБЕТ ПРИ ПАЦИЕНТИ С БЪБРЕЧНА ТРАНСПЛАНТАЦИЯ.***

Захарният диабет представлява по-значим проблем от наднорменото телесно тегло и затлъстяването при бъбречно трансплантираните пациенти. Той е определен като голям рисков фактор за преживяемостта не само на трансплантата, но и на пациента. Налице са два основни клинични проблема – съществуващ преди трансплантацията първичен захарен диабет (ПЗД) и новопоявил се диабет след трансплантацията (НЗД), наричан още посттрансплантационен захарен диабет. Бъбречно трансплантираните пациенти имат задължителна имunosупресивна терапия, голяма част от която има диабетогенно действие. Модифицирането на този продиабетогенен фактор има много малка възможност и поради това представлява сериозен проблем. Тази група пациенти

имат ятрогенно повишен апетит, което също улеснява развитието на захарен диабет след трансплантацията. Спазването на стриктен имunosупресивен протокол, хранителен режим и диета е задължително.

## **ЦЕЛ**

Целта на проучването е да се направи клинична характеристика на захарния диабет при пациенти с бъбречна трансплантация.

## **РЕЗУЛТАТИ**

В проучването са включени общо 520 бъбречно трансплантирани пациенти. Средната възраст на пациентите е  $42.5 \pm 7$  години (18-72 г.) Съотношението мъже:жени е 1,2:1. Пациентите са наблюдавани и лекувани в Клиниката по нефрология и трансплантация. Бъбречните трансплантации са осъществени както в България, така и в чужбина. Конкретна задача на проучването са пациенти с първично заболяване захарен диабет (ПЗД) и диабетна нефропатия, довели до ХБН и трансплантация и такива със новопоявил се захарен диабет, развил се след БТ (НЗД). Обект на проучването са само възрастни (над 18 г.), т. е. в проучването не са включени деца. Проучени са възрастта на пациентите, разпределение по пол, периода след трансплантацията (изразен в месеци), състояние на бъбречната функция и наличие на ХБЗ и неговата степен, наличие на протеинурия, наличие на усложнения – сърдечно-съдово заболяване, артериална хипертония, анемия, хроничен вирусен хепатит, наличие на ACE инхибитори в придружаващата терапия, характеристика на наличната имunosупресия.

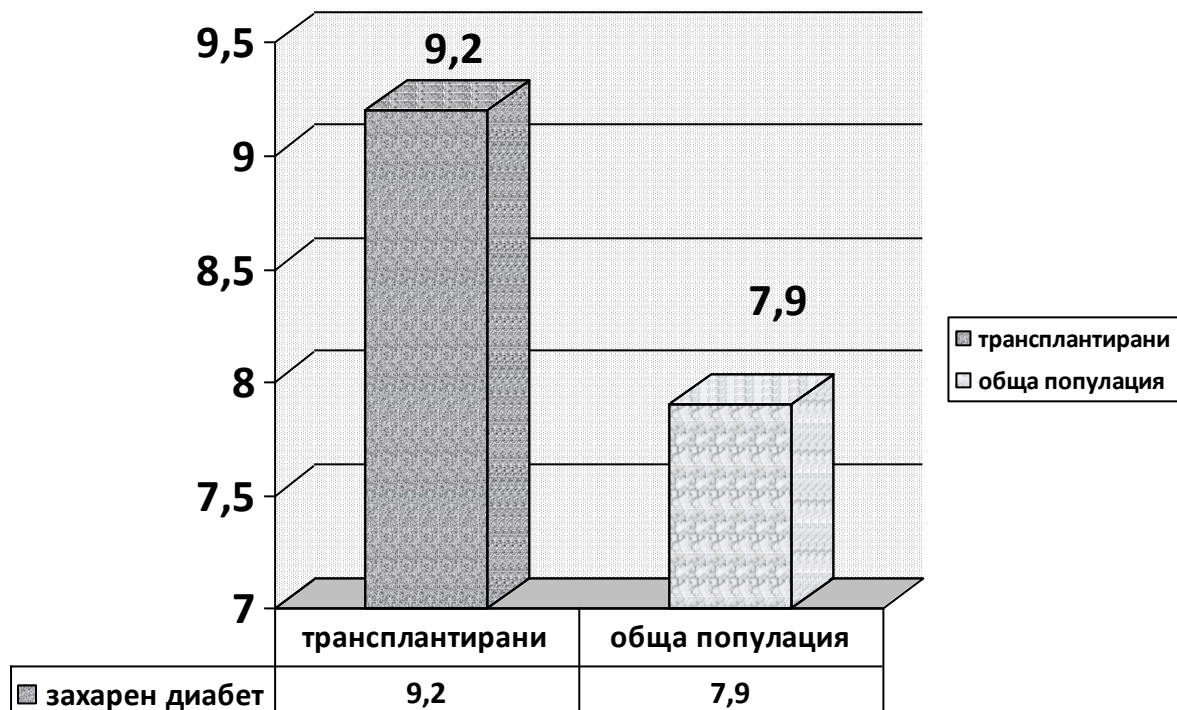
Пациентите са били под непрекъснат контрол и са проследявани основни параметри за бъбречна функция – клирънс на креатинин – 24 часов и изчислен по формули MDRD, серумен креатинин и урея, протеинурия – количествено, контрол на гликемията, чернодробна функция, кръвна картина, контрол на кръвно налягане, мониторинг на имunosупресията.

## **РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ**

От цялата популация на бъбречнотрансплантираните пациенти – 520 пациенти, със захарен диабет са 48 или 9.2%. От тези пациенти 35 са мъже и 13 –

жени или съотношение приблизително 3:1. Честотата на захарният диабет при бъбречно трансплантираните пациенти, сравнена с тази при общата човешка популация в страната е по-висока –  $p < 0,05$ . Това е представено на фигура 9:

**Фигура 9.** Честота на захарен диабет в общата човешка популация (Кривошиев, С., З. Краев, В. Тодоров и съавт. Скрининг на хронични бъбречни заболявания в България. Актуална нефрология, 7, 2007, 3-4, 3-9.) и при бъбречно трансплантирани пациенти.

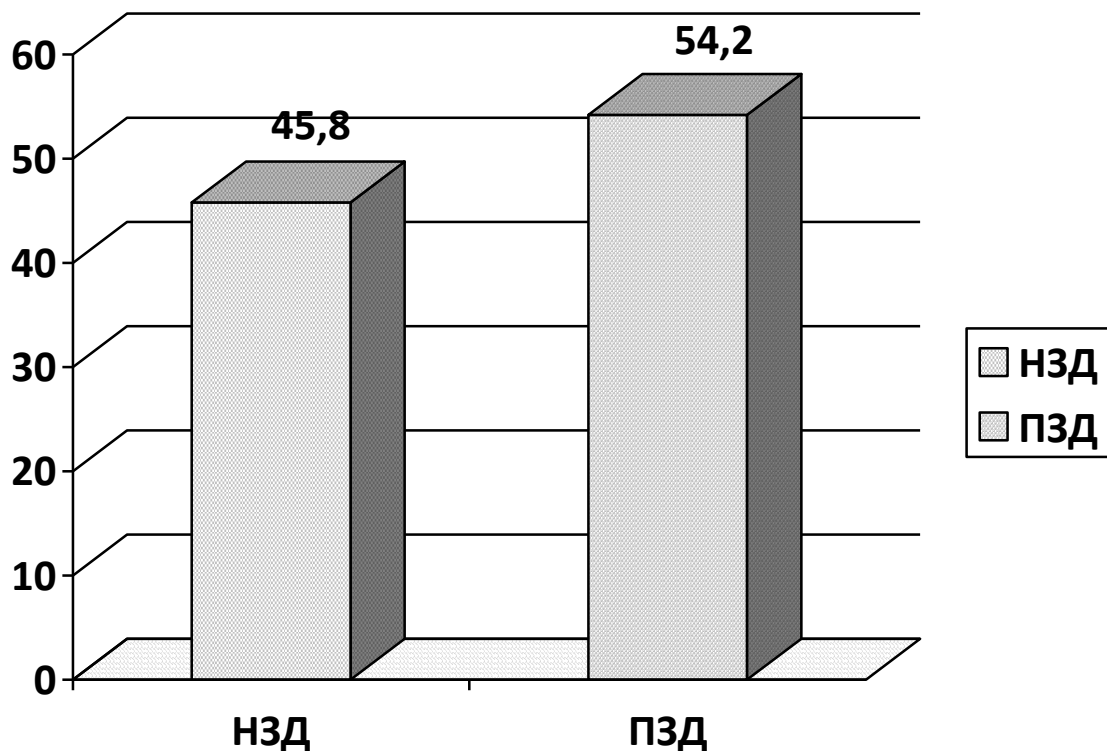


Този резултат има голяма значимост, както и своето обяснение. На първо място значение има непрекъснато увеличаващата се честота на ЗД в общата човешка популация, което е причина за нарастващата му значимост като етиология за развитие на ХБЗ – според повечето автори захарният диабет е един от водещите етиологични фактори за ХБЗ. Това важи с голяма тежест особено за САЩ, както и за Европа. Най-голямо значение може би има наличието на реди-

ца рискови фактори за развитието на захарния диабет, които често се комбинират и действат заедно.

Средната възраст на пациентите със захарен диабет е  $51 \pm 6$  години – от 30 до 69г. От тях 23 пациенти са на възраст над 45г. и 25 – под тази възраст. От всички бъбречно трансплантирани пациенти със захарен диабет 22 са с новопоявил се захарен диабет (45,8%) и 26 са с първичен захарен диабет (54,2%). Този резултат е представен образно на фигура 10:

**Фигура 10.** Честота на първичен и новопоявил се захарен диабет след бъбречна трансплантация.



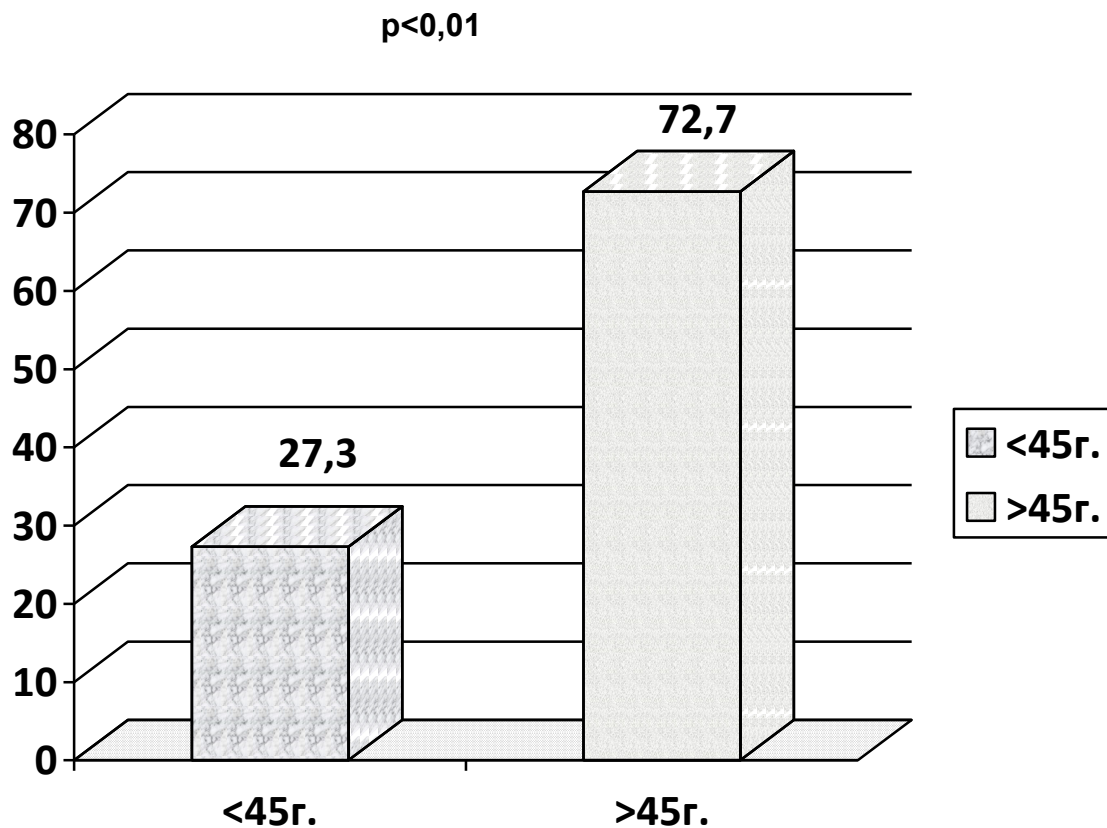
*НЗД – новопоявил се (след трансплантацията) захарен диабет*

*ПЗД – първичен захарен диабет, довел до бъбречна недостатъчност*

Сред всички 22 пациенти с новопоявил се посттрансплантационен захарен диабет, 16 са на възраст над 45 г. или 72,7% и 6 са под тази възраст или 27,3% ( $p < 0.01$ ). Разликата по отношение на възрастта за развитие на НЗД е

значима и статистически достоверна. Този резултат потвърждава значимостта на възрастта над 45г. за по-лесното развитие на новопоявил се диабет след бъбречната трансплантация. Образно тези данни са представени на фигура 11:

**Фигура 11.** Разпределение на новопоявили се захарен диабет според възрастта.



Този резултат категорично потвърждава рисковата значимост на възрастта за развитието на новопоявили се посттрансплантационен захарен диабет при бъбречно трансплантираните пациенти.

Средната продължителност на периода след БТ е  $64 \pm 8$  месеца – от 6 до 192 месеца. От всички трансплантирани пациенти със захарен диабет 21 са от жив донор и 27 са от трупен донор – 43.8% : 56.2%. От общо 26 пациенти с ПЗД 16 са трансплантирани от трупен орган (61,5%) и 10 са от жив донор (38,5%) ( $p < 0.01$ ). Голямата разлика в съотношенията между вида на донорския бъбрек

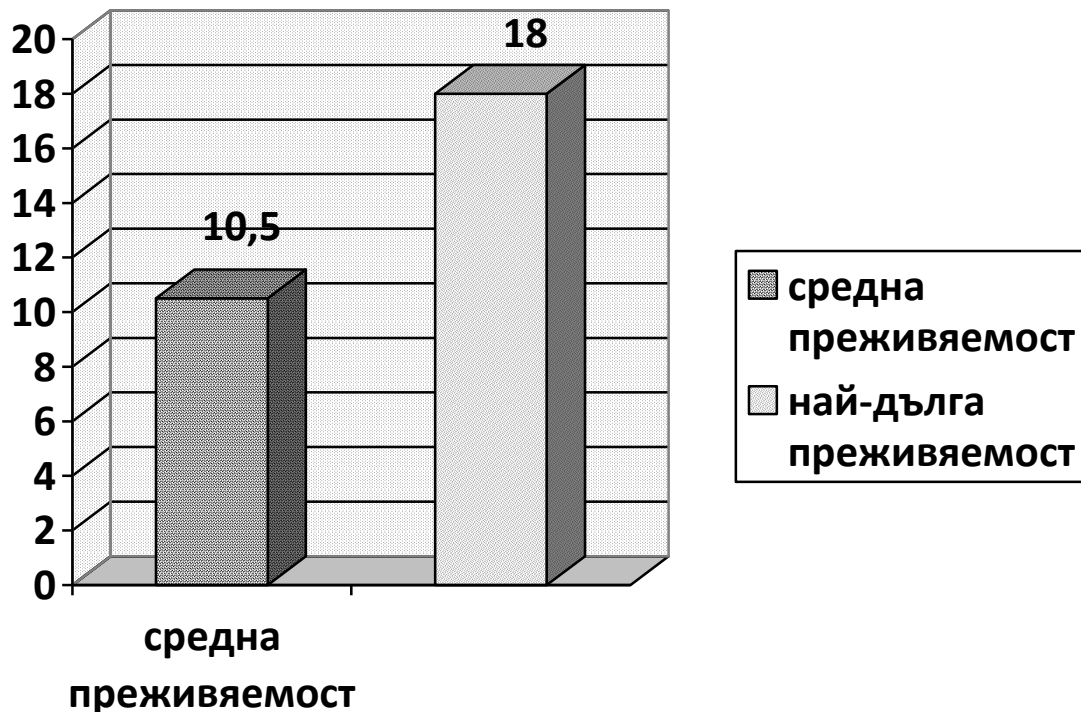
се предопределя от насоките за добра клинична практика в бъбречната трансплантация, според които при първопричина за бъбречната недостатъчност захарен диабет се предпочита трансплантация от трупен донор.

При пациентите с НЗД – 22 на брой, беше установено, че средното време за поява на диабета след оперативната интервенция е  $17 \pm 3$  месеца – от 2 до 36 месеца. От тях при 7 души се появява през първите шест месеца след операцията, а при 15 – след осем месеца от оперативната интервенция. По-късното развитие на ПЗД може да се свърже със значението на имunosупресивната терапия и специално на нейната продължителност на приложение. Този резултат потвърждава установената от много автори бифазност в развитието на новопоявили се захарен диабет.

При обследване състоянието на бъбречната функция на пациентите със захарен диабет се установи, че при 15 души има бъбречна функция при  $GF > 90$  мл/мин/ $1,72m^2$ , а при 33 има налични различни степени на ХБЗ при  $GF > 90$  мл/мин/ $1,72m^2$ . При 18 пациенти със захарен диабет има ХБЗ-3 ст., от които 12 са с новопоявил се посттрансплантационен захарен диабет. Същите пациенти показват и по-голяма продължителност на времето след оперативната интервенция. От тези 18 пациенти 12 са трансплантирани от трупен орган. Тези резултати потвърждават значимостта на НЗД, както и на трупен орган, за по-сериозното ангажиране и нарушаване на бъбречната функция. Може да се приеме, че НЗД е по-агресивен и води по-бързо до нарушаване на бъбречната функция, респ. увреждане на трансплантата. Има значение и комбинираното действие на рисковите фактори, което е по-мощно.

Средностатистическата преживяемост на трансплантираните пациенти със захарен диабет (първичен и новопоявил се) е 10,5г., а най-дългата преживяемост на пациент със захарен диабет (първичен захарен диабет тип 1, донор – жив, родствен) е 18г. Това са категорични резултати в подкрепа на висока успеваемост на бъбречната трансплантация при пациенти със захарен диабет. Тези данни са представени на фигура 12:

**Фигура 12.** Средна статистическа преживяемост при бъбречно трансплантирани със захарен диабет и най-дълга тяхна преживяемост.

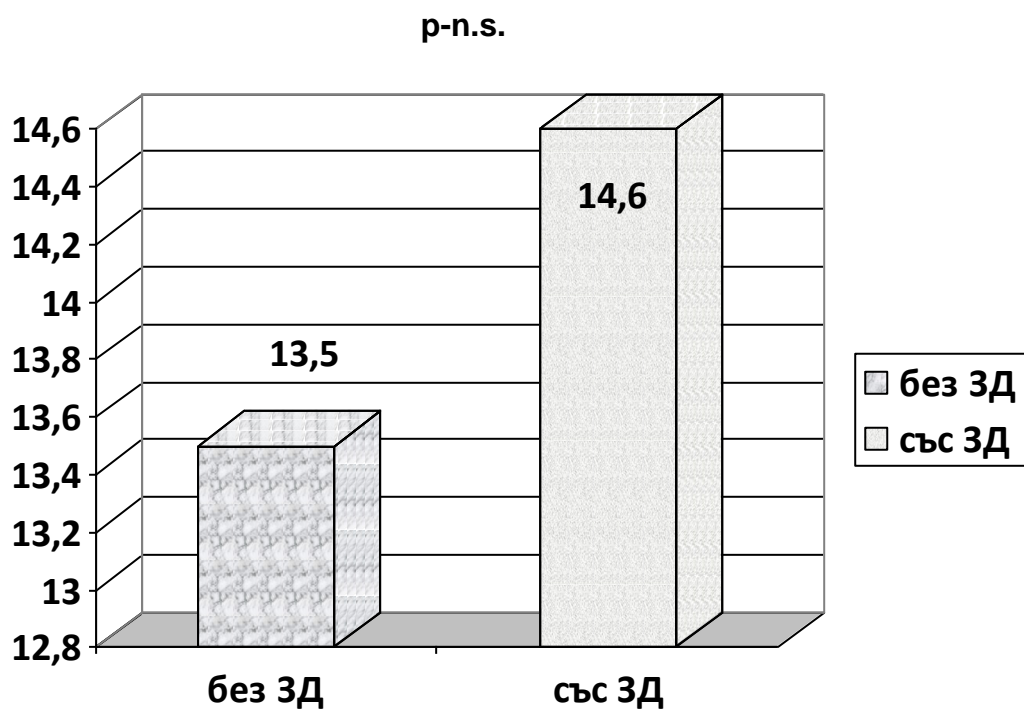


Наличната имunosупресия при всички пациенти със ЗД се характеризира с изключване от имunosупресивните протоколи на кортикостероиди при 26 души (54%). В същото време, обаче отсъствието на калциневринови инхибитори е само при четирима (8.3%). Този резултат може да се свърже със значимостта на калциневриновите инхибитори като основна имunosупресия и потвърждава липсата на възможност за модифициране на имunosупресията в такива случаи. Това ограничава възможността за намаляване на нейния риск за развитие на захарен диабет след бъбречната трансплантация.

Всички бъбречно трансплантирани пациенти с новопоявил се захарен диабет след бъбречна трансплантация са били на лечение с кортикостероиди. След появата на диабета тази терапия е претърпяла промяна. Тази характеристика потвърждава категоричната роля на кортикостероидите за появата на посттрансплантационния захарен диабет.

Интерес представляват резултатите от определяне на честотата на остра реакция на отхвърляне при всички пациенти със захарен диабет. Остра реакция на отхвърляне (ОРО) е установена при 7 пациенти или 14,6%. Този резултат е без статистическа разлика от установената честота на ОРО в популацията на бъбречно трансплантирани без ЗД у нас – 13,5%. Образно този резултат е представен на фигура 13:

**Фигура 13.** Честота на остри реакции на отхвърляне при бъбречно трансплантирани пациенти със захарен диабет, сравнена с честотата при трансплантирани пациенти без ЗД.



Няма сатистически значима разлика между честотата на ОРО при пациентите със захарен диабет и тази в популацията на бъбречно трансплантирани пациенти без захарен диабет. Независимо от това е налице по-висока честота на ОРО при пациентите със ЗД. Разпределението между пациенти с новопоявил се ЗД и първичен ЗД е 4:3, но поради малкият брой не е възможно да се правят изводи.

Важна характеристика на захарния диабет при бъбречно трансплантираните пациенти е непосредственото му лечение. При 28 от тях лечението се основава на приложението на инсулинов препарат, а при 20 се провежда лечение с перорален препарат и спазване на необходимата диета.

Особено значим интерес има въпроса за наличието на усложнения, свързани със ЗД, но извън диабетната нефропатия. При 24 от всички пациенти с диабет или при половината (50%), има установено сърдечно-съдово заболяване, при 46 души или практически всичките (95%) - артериална хипертония, а при 5 или 10,4% - анемичен синдром. Наличието на тези усложнения и то в сравнително висок процент, потвърждава значимостта на заболяването, определена и от това, че е свързана с голяма допълнителна заболеваемост. Тези данни доказват наличието и действието на много етиопатогенетични фактори при пациентите със захарен диабет, които са най-често в комбинация.

При 4 (8,3%) от всичките 48 бъбречно трансплантирани пациенти със ЗД се установи наличие на хроничен вирусен хепатит тип "С", като трима от тях са с новопоявил се захарен диабет. При двама трансплантирани пациенти със захарен диабет (4,2%) са с хроничен вирусен хепатит тип "В". Тези резултати показват по-висока честота на хроничните вирусни хепатити, особено за тип „С“, в сравнение със същите данни за общата популация на бъбречно трансплантираните. Това е доказателство за рисковата значимост на вирусния хепатит тип "С" за развитието на захарен диабет при бъбречно трансплантирани пациенти, но е необходимо по-дълго наблюдение, за да се получат сигнификантни резултати. Към настоящият момент всички бъбречно трансплантирани пациенти със захарен диабет са включени в програма за лечение на хепатит тип „С“ с изключително много добри резултати.

При изследване на HLA принадлежността беше установена по-висока такава към HLA-A28 – при 6 пациенти с НЗД – 12,5%. За да може да се приеме статистическа достоверност за значимостта на HLA принадлежността е необходимо по-мощно проучване с достатъчно голям брой пациенти, както при чужди такива проучвания.

Изключително значим момент на бъбречната трансплантация е наличието на захарен диабет и свързаните с него клинични и терапевтични проблеми, предизвикани от неговите усложнения. Особено значим е новопоявилите се

посттрансплантационен захарен диабет. През последните години години той беше доказан като голям рисков фактор за преживяемостта на пациента и трансплантата. За появата му съществуват много рискови фактори – фамилен анамнез за диабет, нарушен глюкозен толеранс, затлъстяване, възраст, имуносупресивна терапия, HLA-принадлежност, вирусен хепатит тип „С“, етническа принадлежност и др. Определяйки честотата на този диабет се установява, че тя варира значително в различните проучвания. Често се установява наличие и едновременно действие на повече от един рисков фактор, което усложнява клиничния статус.

### **ИЗВОДИ**

Въз основа на резултатите от проведеното проучване могат да се направят следните основни изводи:

1. Захарният диабет при бъбречно трансплантираните пациенти има честота – 9,2%, която е по-висока от тази в общата човешка популация в нашата страна. Това подкрепя водещата етиологична роля на захарния диабет за развитието на ХБЗ.
2. Развитието на новопоявил се посттрансплантационен захарен диабет е статистически достоверно свързано с рискови фактори, като възраст на пациента над 45г., имуносупресивна терапия с кортикостероиди, наличие на хроничен хепатит тип “С”.
3. Новопоявилият се посттрансплантационен захарен диабет се комбинира много често със значими усложнения – артериална хипертония (95%), сърдечно-съдови заболявания (50%).
4. При бъбречно трансплантираните пациенти със захарен диабет има тенденция към по-висока честота на остри реакции на отхвърляне в сравнение с популацията пациенти без захарен диабет, тъй като разликата между двете честоти няма статистическа достоверност.

**ЗАДАЧА 3: ДА СЕ НАПРАВИ ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОТЕИНУРИЯТА ПРИ БЪБРЕЧНО ТРАНСПЛАНТИРАНИ ПАЦИЕНТИ СЪС ЗАХАРЕН ДИАБЕТ.**

Здравите възрастни хора отделят <150 mg белтъци с урината за 24 ч. Приблизително 20% от тези белтъци е албумин, а останалото количество включва Tamm-Horsfall протеини, имуноглобулинови фрагменти и ниско молекулярни протеини. Терминът микроалбомурия (МА) се появява в медицинската литература през 1981г. за описание на уринното излъчване на албумин в границите на 20-200 µg/min, което количество е по-малко от възможните ниски граници за доказване от стандартните dipstick-тестове, но в същото време високо предиктивно за откриване на нефропатия при пациенти със захарен диабет тип 1 (ЗД-1) и за сърдечно-съдова смъртност при пациентите със захарен диабет тип 2 (ЗД-2) – Ruggenenti P., G. Remuzzi. Time to abandon microalbuminuria? Kidney Intern, 2006, 70 (7), 1214-1222. Към момента в нефрологичната литература протеинна екскреция от 30-300 mg/ 24 часа се използва вместо термина микро-албомурия.

Към настоящият момент микроалбомурията е широко проучена и приета като важен маркер, не само за ранни диабетни бъбречни увреждания, но също и за ранни съдови увреждания, вкл. ранна смъртност – Dinneen S., H. C. The association of microalbuminuria and mortality in non-insulin-dependent diabetes mellitus. A systematic overview of the literature. Arch Intern Med, 1997, 157, 13: 1413-1418. Дори по-важно, идентификацията на МА като рисков фактор е последвана от клинично приложение на МА, съобразно нейната връзка с различни абнормности. Едновременно с това на база интервенционални проучвания бяха определени и представени съответни терапевтични стратегии. Сега вече има консенсус за ранно лечение на диабет и МА с АСЕ инхибитори и АРБ – The ACE-inhibitors in diabetic nephropathy trialist group. Should all patients with type 1 diabetes mellitus and microalbuminuria receive angiotensin-converting enzyme inhibitors? A meta-analysis of individual patient data. Ann Intern Med, 2001, 134, 360-369.

Гликемичният контрол е абсолютно винаги необходим и важен при терапията на захарния диабет. Въпреки това пациентите със захарен диабет имат единствената по рода си уязвимост към хипертензивно увреждане на бъбреците, което е добре доказано и МА е маркер за чувствителност на съдовия ендотелиум към ефектите на хипертонията. Лечението на диабетици с блокери на

ренин-ангиотензин-алдостеронова система (РААС) има положителен ефект, но при спазване на някои ограничителни характеристики – състояние на гломерулна филтрация, странични действия върху костния мозък, калиемията, кашлица и др.

Диагностичните дефиниции на албуминурията са представени на таблица 8, но трябва да се отбележи, че албуминурията е континиум (подлежи на развитие).

**Таблица 8.** Диагностична дефиниция на нормо-, микро- и макроалбуминурия.

Определение	24 часова екскреция на албумин	Нощна уринна екскреция на албумин	Албумин:креатинин съотношение <sup>♦</sup>
Нормоалбуминурия	<30 mg/24 ч.	<20 µg/min	<25 mg/g (men) <35 mg/g (women)
Микроалбуминурия	30-300 mg/24 ч.	20-200 µg/min	25-300 mg/g (men) 35-300 mg/g (women)
Макроалбуминурия	>300 mg/24 ч.	>200 µg/min	>300 mg/g

♦ - обичайно, но задължително измерване на първа сутрешна уринна проба.

Честотата и развитието на диабетната нефропатия са представени на таблица 9:

**Таблица 9.** Честота и развитие на диабетната нефропатия.

<b>Микроалбуминурия се развива при 2-5% годишно.</b>
При 20-40% се развива наднормена протеинулия (диабетна нефропатия).
20-50% от пациентите с ДН прогресират да бъбречна недостатъчност.

Няколко агенции вкл. American Diabetes Association (ADA) и British Diabetes Association препоръчват скрининг за микроалбуминурия с цел да се открият рисковите пациенти и да се започне рано лечението – Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. American Diabetes Association:

Clinical practice recommendations 2001. Diabetes Care, 2002, 25, (Suppl 1), S85-89. В техните клинични препоръки за практиката (2003) ADA препоръчва тестването за МА да започне в момента на диагнозата ЗД-2. Микроалбминурия рядко се развива за кратка продължителност на ЗД-1, поради което се препоръчва скрининга за микроалбминурия да започне след 5-та година на ЗД-1. При липса на микроалбминурия скрининга трябва да продължи един път в годината – Arauz-Pacheco C., M. A. Parrott, P. Raskin, et al. Treatment of hypertension in adults with diabetes. Diabetes Care, 2003, 26 (Suppl 1), 923-929.

Основен метод в клиничната практика за характеризиране тежестта на диабетната нефропатия остава да бъде количественото определяне на протеинурията за 24 часа.

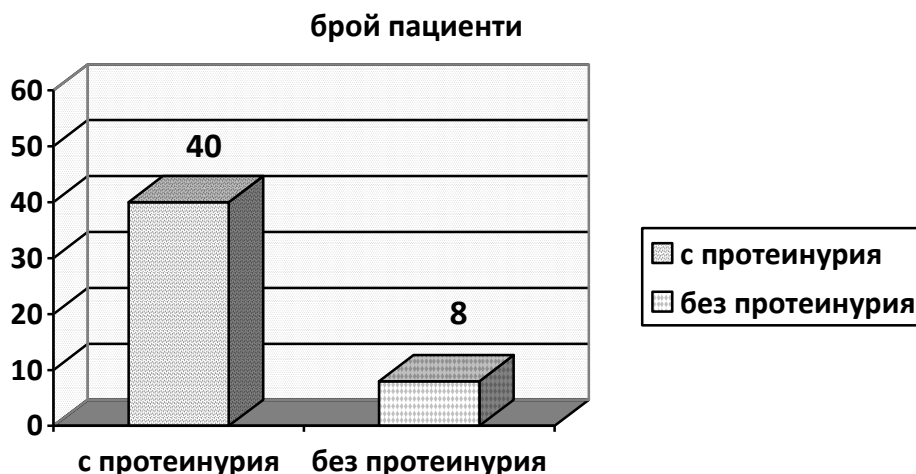
### **ЦЕЛ**

Да се направи характеристика на протеинурията при бъбречно транспантирани пациенти със захарен диабет.

### **РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ**

При количествено изследване на протеинурията при всички пациенти със захарен диабет се установи, че при 40 души от тях има такава и 8 са без протеинурия. Тези данни са представени на фигура 14:

**Фигура 14.** Протеинурични пациенти сред бъбречно транспантираните пациенти със захарен диабет.



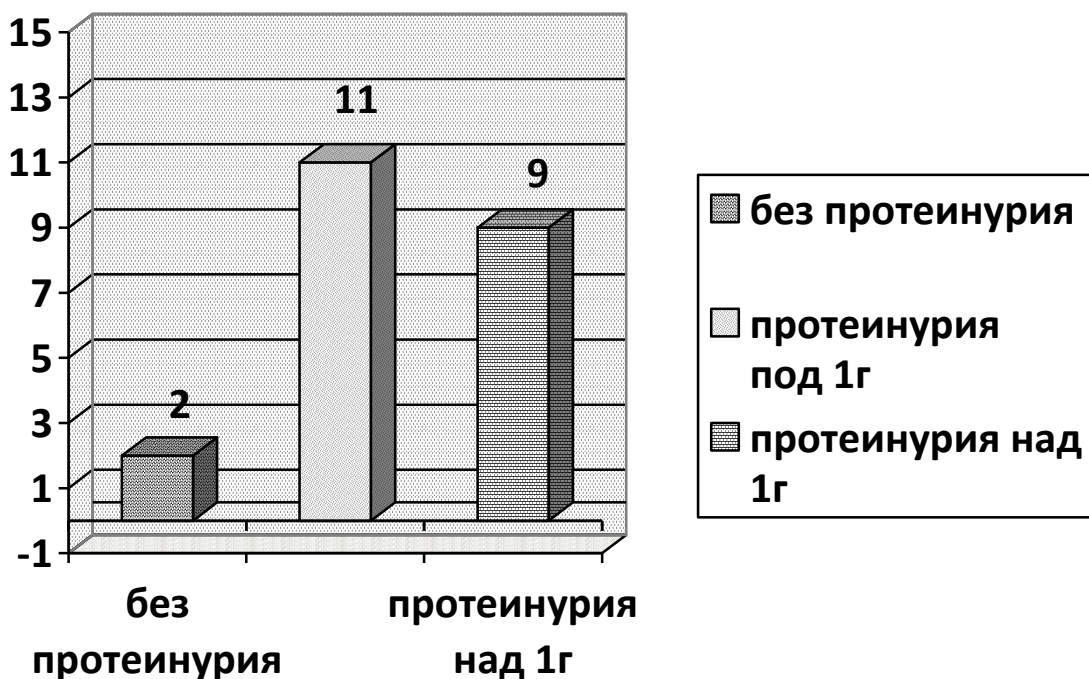
Пациентите без протеинурия са с по-къс период на захарен диабет - <8 гднини. Пациентите с протеинурия и захарен диабет имат поява на протеинурията след 8-та година след бъбречната трансплантация. Характеристиката по отношение на развитие на диабетна нефропатия при нетрансплантирани пациенти, е тя да се появява след 10-та година на диабета. Този резултат показва, че диабетната нефропатия се развива по-рано и по-бързо при бъбречно трансплантирани пациенти.

При всички пациенти с протеинурия има наличие на увредена бъбречна функция при различно ниво на гломерулна филтрация - ХБЗ-1,2,3,4. Средното ниво на протеинурията за всички пациенти е  $1.95 \pm 0,5$  г/24 ч. (0.6 г до 4 г/24 ч.).

От всички пациенти с НЗД и протеинурия 9 са с протеинурия над 1,0 г/24ч., 11 са с протеинурия под 1,0 г/24ч и 2 са апротеинурични.

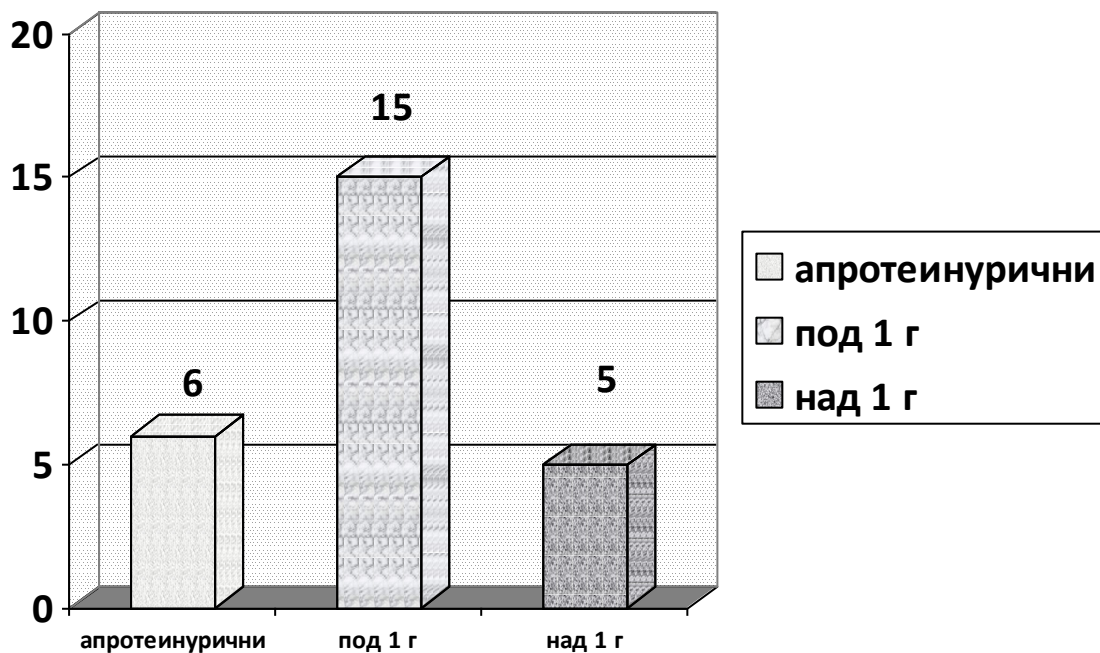
Тези данни са представени на фигура 15:

**Фигура 15.** Бъбречно трансплантирани пациенти с НЗД и протеинурия.



При пациентите със първичен захарен диабет като причина за бъбречна недостатъчност и бъбречната трансплантация, разпределението според протеинурията е представено на фигура 16:

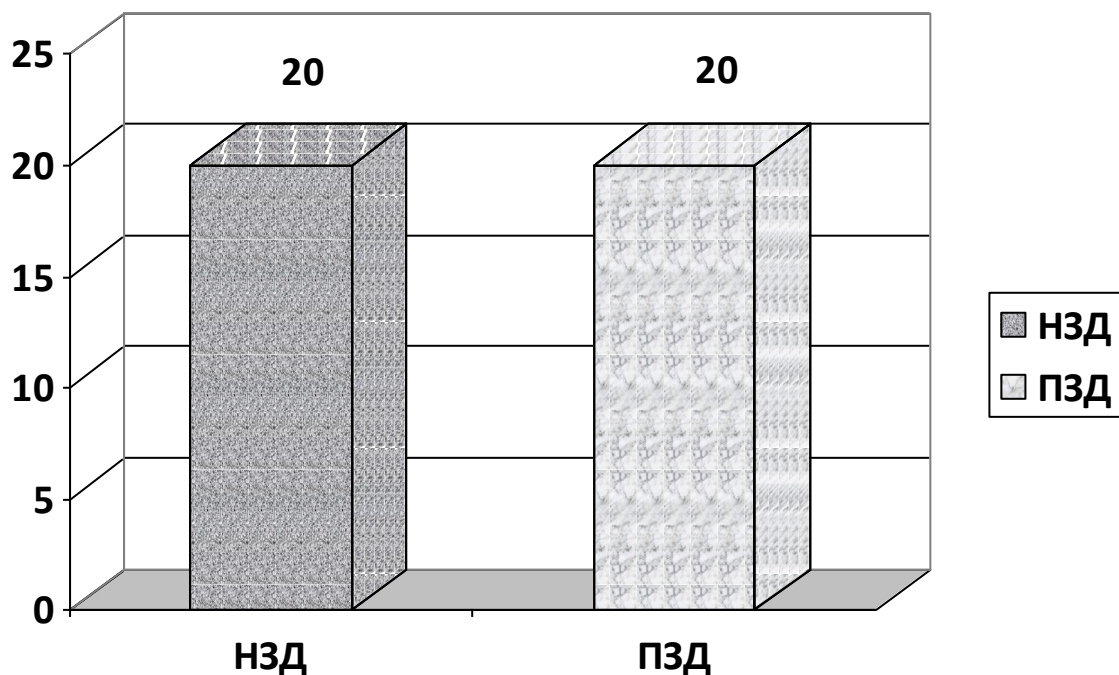
**Фигура 16.** Бъбречно трансплантирани пациенти с първичен захарен диабет и протеинурия.



От получените резултати може да се направи извода, че по-голяма част от бъбречно трансплантираните пациентите със захарен диабет имат протеинурия, т.е. налична диабетна нефропатия. Това до голяма степен се предопределя от преживяемостта на бъбречния трансплантат. Калкото по-голяма е тази преживяемост толкова по-вероятно е да се появи протеинурия, което е очаквана характеристика на развитието на захарния диабет. Голямата преживяемост на трансплантирания бъбрек е наистина добра характеристика на бъбречната трансплантация от една страна, но от друга страна голямата преживяемост на трансплантата почти задължително се успоредява от неизбежно развитие на диабетна нефропатия, т.е. поява на протеинурия.

От всички пациенти с налична протеинурия, т.е. диабетна нефропатия, общо 40 на брой, 20 от тях са с новопоявил се захарен диабет след трансплантацията, а 20 са с първичен захарен диабет. Това образно е представено на фигура 17:

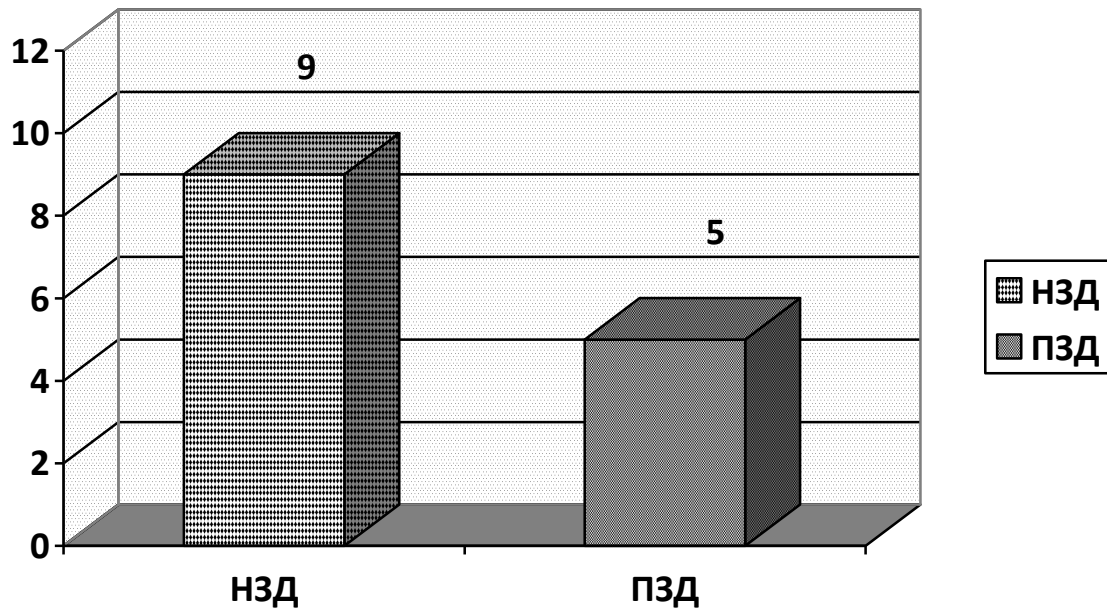
**Фигура 17.** Брой протеинурични пациенти, разпределени по вида на захарния диабет.



Може да се приеме, че пациентите с новопоявил се захарен диабет след трансплантацията водят по-често и по-рано до протеинурия, отколкото пациентите с първичен захарен диабет. Поради малкият брой пациенти не могат да се направят сигнификантни изводи, но може да се приеме подобна тенденция в развитието на НЗД.

От всички бъбречно трансплантирани пациенти с по-изразена протеинурия, т.е.  $>1\text{г}/24\text{ч}$ . общо 14 на брой, 9 от тях са с новопоявил се захарен диабет, а 5 са с първичен захарен диабет. Тези данни са представени образно на фигура 18:

**Фигура 18.** Брой пациенти с изразена протеинурия >1г/24ч., разпределени по вида на захарния диабет.



От резултатите се вижда, че е налице тенденция на новопоявили се захарен диабет след бъбречна трансплантация да води по-често до по-висока протеинурия, в сравнение с първичния захарен диабет. Това зависи изключително значимо и с времето след бъбречната трансплантация. Необходимо е по-продължително наблюдение за да се направят значими изводи.

### **ИЗВОДИ**

Въз основа на направените изследвания и получените резултати могат да се направят следните основни изводи:

1. От получените резултати може да се направи извода, че по-голямата част от бъбречно трансплантираните пациентите със захарен диабет имат протеинурия, т.е. налична диабетна нефропатия, което е свързано с голямата преживяемост на тези пациенти и на трансплантирания бъбрек.
2. Пациентите с новопоявил се захарен диабет след трансплантацията имат по-често и по-рано до протеинурия, отколкото пациентите с първичен захарен диабет.

3. Появата на протеинурия при бъбречно трансплантирани пациенти е средно след 8 г., което е по-рано в сравнение с ДН при нетрансплантирани пациенти.

***ЗАДАЧА 4: ДА СЕ НАПРАВИ КЛИНИЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА НА НЕФРОПРОТЕКЦИЯ С БЛОКЕРИ НА РААС ПРИ БЪБРЕЧНО ТРАНСПЛАНТИРАНИ СЪС ЗАХАРЕН ДИБЕТ.***

При всички трансплантирани бъбреци е доказано развитието на известни промени, които са неизбежни с течение на времето при по-голяма преживяемост. Това важи особено много за трансплантирани пациенти със ЗД. В такива случаи се прилага ренопротективна терапия с блокери на РААС. Ренопротективният ефект на АСЕ инхибиторите и АРБ при нативни бъбреци е доказан през последните години. Това довежда до тяхното широко използване в клиничната практика. Основен патогенетичен момент на бъбречното увреждане е ендотелната активация. Тя може да се инициира по имунен и неимунен механизъм, които са особено характерни за ДН при трансплантиран бъбрек. Налице е активация на адхезионни молекули, цитокини и увреждащи растежни фактори с резултат възпаление, инфилтрация и фиброза. Компенсирането на тези увреждания става чрез хиперфилтрация на неувредените нефрони, активацията на РААС, протеинурия и хипертония, което резултира върху увеличаване на наличните лезии. Блокирането на ангиотензин II (АТ-II) води до намаляване на патологичните промени, свързани с активацията на TGF- $\beta$ . АТ-II освен, че е вазоконстриктор, има функцията на растежен фактор. Той индуцира колагенов синтез директно и посредством TGF- $\beta$ . Обобщено клиничното значение на тези открития е, че при ХБЗ на собствени бъбреци АСЕ инхибиторите и АРБ имат възможността да намаляват протеинурията, което е самостоятелен ефект и не се влияе от възможността им да намаляват артериалното налягане.

## **ЦЕЛ**

Целта на проведените изследвания е да се направи клинична характеристика на нефропротекция с блокери на РААС при бъбречно трансплантирани със захарен диабет.

## **МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ**

В проучването са обхванати 48 бъбречно трансплантирани пациенти със ЗД с разпределение по пол съответно М – 35 и Ж - 13, от които с НЗД – 22 пациенти (45,8%) и 26 пациенти с ПЗД (54,2%).

Доказването на налична диабетна нефропатия е основно с установяване на протеинурия – количествено за 24 часа и/или микроалбуминурия, която се провежда при редовния контрол на трансплантираните пациенти или след изследване на съотношение протеин/креатинин и албумин/креатинин в прясна урина, както и подкрепена с промени по типа диабетна ретинопатия на артериоли при офталмологично изследване.

При характеризирание състоянието на бъбречната функция на пациентите със ЗД се установи, че при 15 души има запазена бъбречна функция, а при 33 има налични различни степени на ХБЗ. При 18 пациенти със захарен диабет има ХБЗ-3 ст., от които 12 са с новопоявил се посттрансплантационен захарен диабет.

Всички трансплантирани пациенти със ЗД провеждат лечение по повод на ДН и/или налична артериална хипертония с АСЕ инхибитор и/или АРБ.

## **РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ**

При количествено изследване на протеинурията при всички пациенти със захарен диабет се установи, че при 40 души от тях има такава и 8 са без протеинурия. Пациентите без протеинурия са с по-къс период на захарен диабет - <8 гднини. При пациентите с протеинурия има наличие на увредена бъбречна функция при различно ниво на намалена гломерулна филтрация - ХБЗ-1,2,3,4 ст. Средното ниво на протеинурията за всички пациенти е  $1.95 \pm 0,5$  г/24 ч. – от 0.6 г до 4 г/24 ч.

От всички пациенти с НЗД и протеинурия, 9 са с протеинурия над 1,0 г/24ч., 11 са с протеинурия под 1,0 г/24ч и 2 са апротеинурични.

Проучените пациенти са разделени на две групи – група А и група Б. Пациентите в група А (n=26, НЗД - 11 и ПЗД-15) са с протеинурия под 1г/24ч. преди стартиране на лечение с блокери на РААС. Пациентите в група Б (n=14, НЗД - 9, ПЗД - 5) са с протеинурия над 1г/24ч. преди стартиране на лечение с блокери на РААС.

Приложеното лечение с блокери на РААС, както и в комбинация с други антихипертензивни средства според нивото на артериалното налягане има за цел постигане на стойности на АН 135-110/85-70 mmHg.

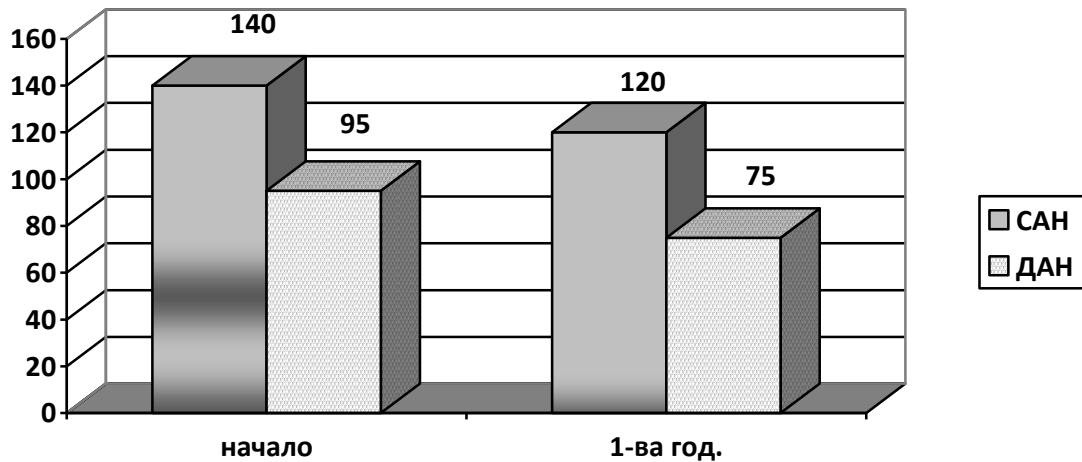
При двама пациенти не е била налична АХ и блокери на РААС е включен по повод на нискостепенна протеинурия <0,5 г/24ч., само като ниска късна вечерна доза АСЕ инхибитор.

По повод на хипертонията са използвани, освен блокери на РААС, още калциеви антагонисти и/или β-блокери и/или адренергични модулатори. Всички пациенти са с имunosупресия, включваща КС, АЗА или ММФ (или МС) и ЦА в комбинации според имunosупресивните протоколи на клиниката, включващи при някои пациенти и СИР.

Всички пациенти са наблюдавани в Клиниката по нефрология и трансплантация. Те са подложени на редовен и щателен контрол и наблюдение, включващо клинични, лабораторни и параклинични методи на изследване за комплексна оценка на бъбречната функция, както и наличните усложнения.

В група А артериалната хипертония остава трайно в таргетните стойности на АН за целия период на наблюдение. Проследяването на артериалната хипертония в група А показва, че АН намалява от 140 (145-135) в началото до 120 (110-130) mmHg за систолното АН и от 95 (105-85) в началото до 75 (85-70) mmHg за диастолното в края на наблюдавания период. Тази промяна се характеризира със статистически достоверна значимост ( $p<0.05$ ). Практически това означава, че тези пациенти са обхванати добре по отношение оптимизиране на антихипертензивната терапия с оглед постигане на оптимални стойности на артериалното налягане. Тази промяна е представена на фигура 19:

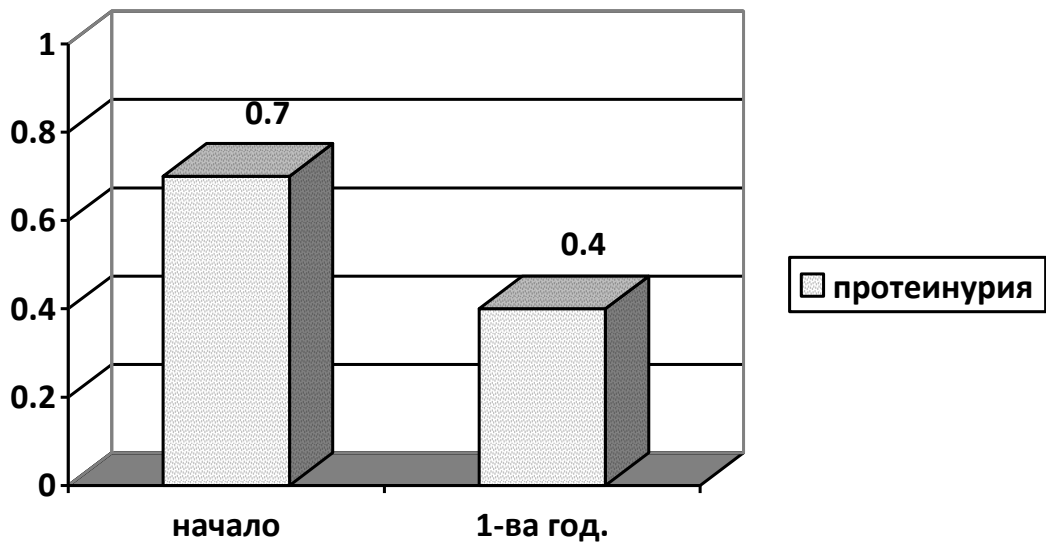
**Фигура 19.** Промяна на артериалното налягане в група А.



Вероятно подобрението в контрола на АН при тези пациенти е важен фактор за повлияване на протеинурията в посока на нейното намаление. Практически по-голяма значение има обаче блокирането на РАСС, тъй като само понижението на наднорменото АН не е достатъчно за повлияване, ако не е постигната ефективна блокада на РААС.

Проследяването на протеинурията в тази група установи, че тя се променя чувствително – статистически значимо понижение от  $0.7 \pm 0.2$  г/24 ч. в началото на наблюдавания период до  $0.4 \pm 0.3$  г/24 ч. в края на периода ( $p < 0.05$ ). При трима пациенти е постигната апротеинурия. Данните за пациентите с нискостепенна протеинурия и ЗД са представени на фигура 20:

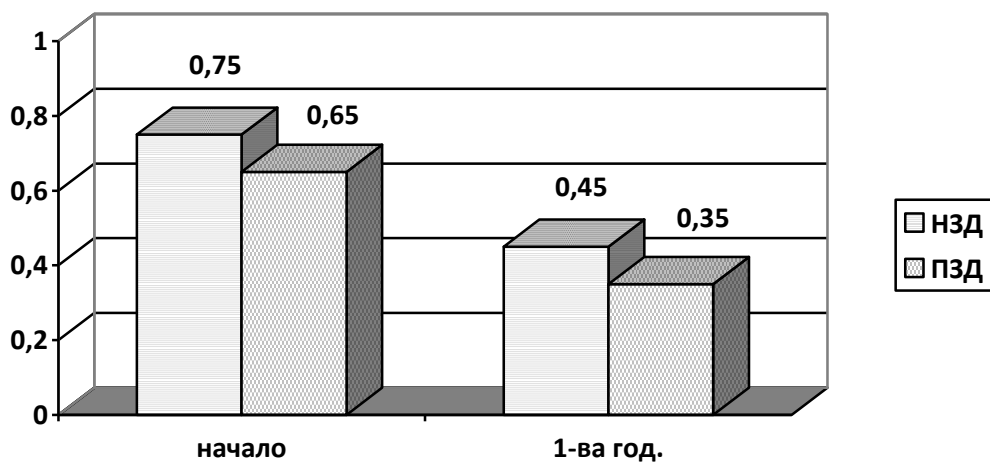
**Фигура 20.** Промени на протеинурията при пациентите от група А.



Промяната на протеинурията има статистическа достоверност и доказва ефекта от лечението, т.е. блокирането на РААС има благоприятен позитивен ефект върху протеинурията, която я намалява значимо и по този начин резултира върху забавяне на прогресията на диабетната нефропатия.

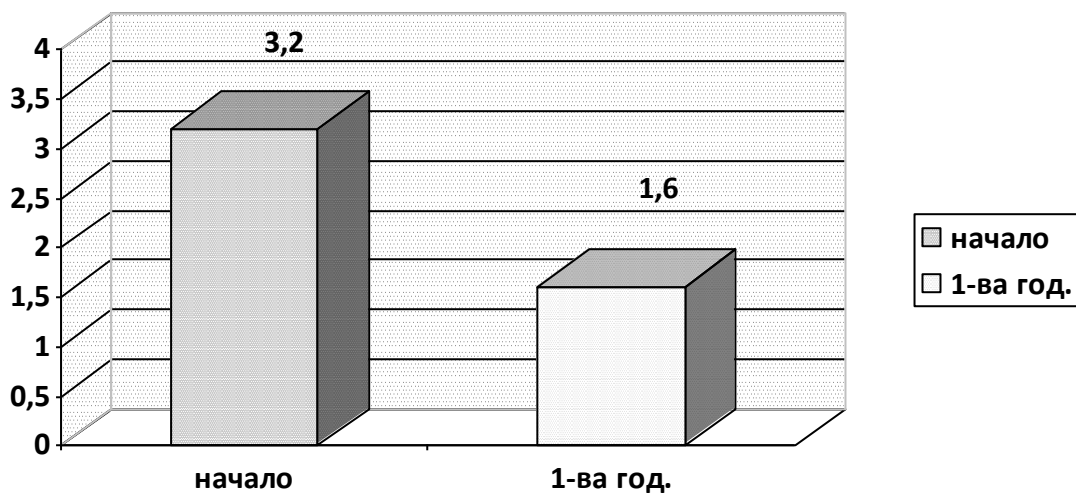
Намалението на протеинурията в групите на пациентите с НЗД и ПЗД по отделно е еквивалентно и е представено на фигура 21:

**Фигура 21.** Промяна на протеинурията при пациентите с НЗД и ПЗД.



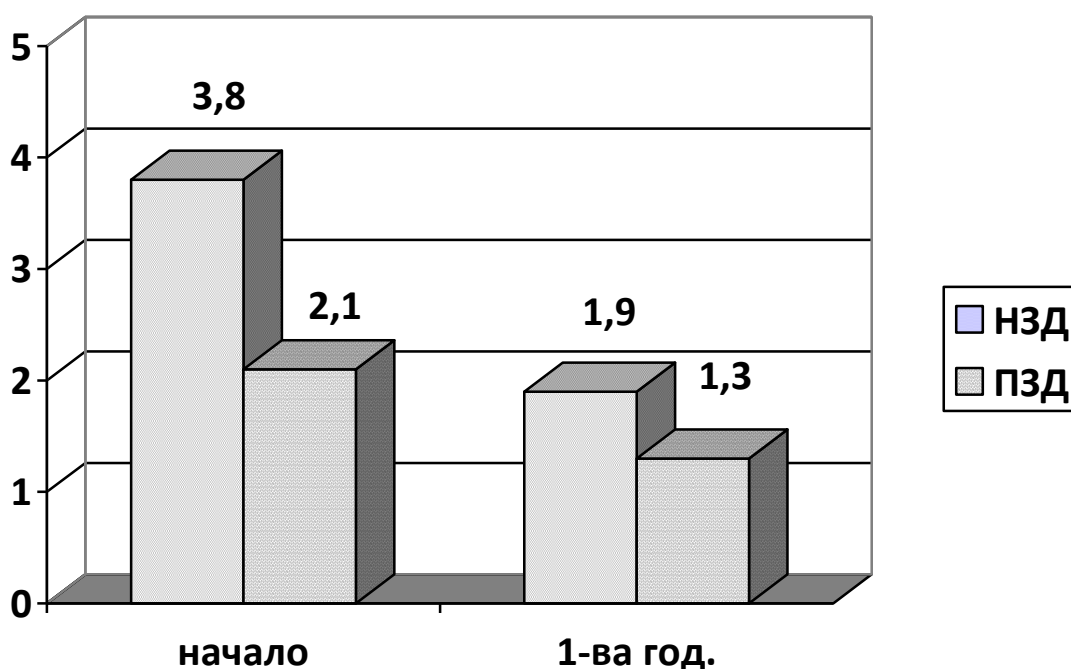
Промяната на протеинурията при пациентите с изразена такава т.е. над 1 г/24ч. в група Б се характеризира с това, че тя намалява без да достига по-ниски стойности както при пациентите в група А, независимо от това, че намалението има статистическа достоверност. Практически намалението на протеинурията има за клиничен ефект намаляване на прогресията на бъбречната увреда. Тази промяна е представена образно на фигура 22:

**Фигура 22.** Промяна на протеинурията в група Б.



Тази статистически значима промяна, изразена с намаление на протеинурията е статистически значима и достоверна за ефекта от лечението чрез блокада на РААС. Това доказва значението на този вид терапия при диабетната нефропатия при бъбречно трансплантирани пациенти. Съществува известна разлика в степента на намаление на протеинурията в двете подгрупи пациенти по вида на диабета – НЗД или ПЗД. Тази разлика е представена на фигура 23:

**Фигура 23.** Промяна на протеинурията при пациентите с НЗД и ПЗД.

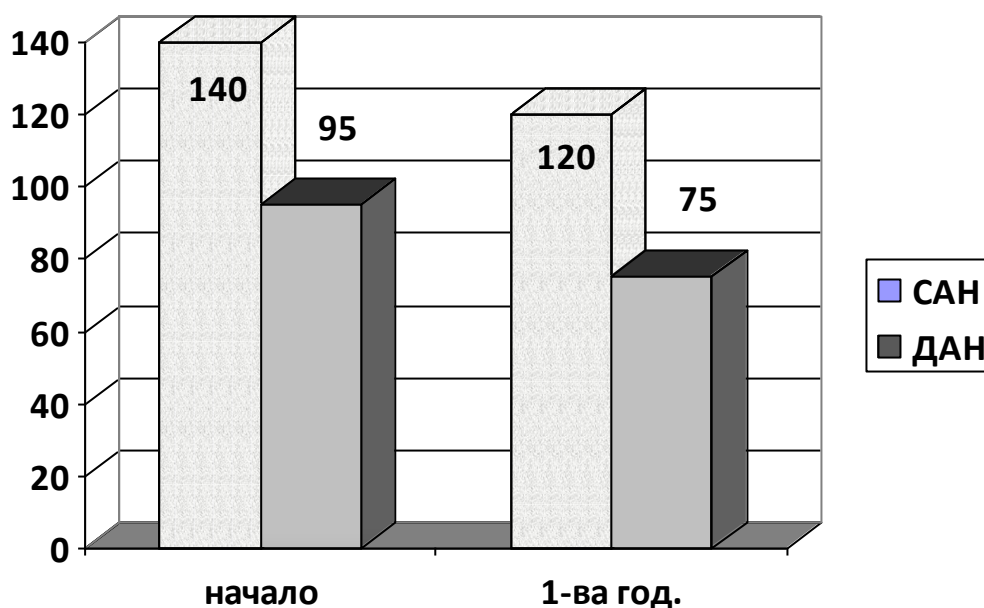


При пациентите с новопоявил се захарен диабет има по-високостепенна протеинурия и въпреки, че понижението е значимо, протеинурията в края на първата година остава висока. Намаляването на протеинурията резултира върху забавяне прогресията на ХБЗ.

При пациентите с ПЗД протеинурията в началото е по-ниска от тази при пациентите с НЗД и се понижава до по-ниски стойности на първата година. Това определя по-добрия ход на диабетната нефропатия при пациентите с ПЗД.

При пациентите от група В артериалната хипертония е добре повлияна от антихипертензивната терапия, включваща АСЕ инхибитори и АРБ и остава стабилна за целият период на наблюдение. Резултатите показват, че АН намалява от 140 (145-135) mmHg в началото до 120 (110-130) mmHg в края на наблюдавания период за систолното АН и от 95 (105-85) mmHg в началото до 75 (85-70) mmHg в края на наблюдавания период за диастолното налягане. Тази промяна е представена на фигура 24:

**Фигура 24.** Промяна в АН в група Б.



В група Б е налице оптимално стабилизиране на АН както при група А, но въпреки това протеинурията не намалява до оптимални стойности както в група А. Това потвърждава, че намаляването на АН до таргетни стойности не е достатъчно за постигане на оптимален ефект по отношение на протеинурията и, че РААС блокадата е таргетната цел, която трябва да се постигне с цел оптимално повлияние на протеинурията.

### **ИЗВОДИ**

Въз основа на представените резултати от това проучване могат да се направят следните основни изводи:

1. Получените резултати от направените за първи път у нас изследвания показват, че приложението на инхибитори на РААС за лечение на диабетна нефропатия при бъбречно трансплантирани пациенти води до статистически значимо намаляване на протеинурията, когато тя е нискостепенна - под 1 г/24 ч.
2. При наличие на по-висока протеинурия т.е. над 1 г/24 ч., блокерите на РААС статистически достоверно намаляват протеинурията, без да се достига трайно намаление под 1г/24ч.

3. Установеният ефект върху протеинурията доказва ренопротективния ефект на блокерите на РААС и води до забавяне прогресията на диабетната нефропатия при бъбречно трансплантираните пациенти.

***ЗАДАЧА 5: ДА СЕ НАПРАВИ КЛИНИЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА НА НОВИ ВЪЗМОЖНОСТИ ЗА ТЕРАПЕВТИЧНО ПОВЛИЯВАНЕ НА СЪДОВИТЕ ПРОМЕНИ ПРИ ДИАБЕТНА НЕФРОПАТИЯ.***

През последните години се говори за епидемия от диабет, особено тип 2 в световен мащаб. СЗО оценява броя на болните със захарен диабет приблизително на 150 милиона през 2000г. и прогнозира двойно увеличение за 2025г. Причините са свързани със заседналият начин на живот, свръхконсумацията на мазнини и захарни изделия и застаряването на населението. Предиспозицията към захарен диабет основно се определя от нивото на хипергликемия, което води до риск от микроваскуларни нарушения и засягане на всички органи и системи: очи – ретинопатия; бъбреци – нефропатия; крайници – полиневропатия; сърдечно-съдова система; сърдечно-мозъчна и периферна съдова болест. Повече от 30% от пациентите с диабет са засегнати от диабетна ретинопатия. Тя е сериозно и застрашаващо зрението усложнение на диабета и водеща причина за слепота сред хората в трудоспособна възраст в цял свят. Диабетна нефропатия се установява в 20-40% от пациентите с диабет. Тя е главна водеща причина за развитието на крайния стадий на бъбречно заболяване (ХБЗ в развитите страни). Бъбречната нефропатия се наблюдава предимно при пациенти с диабет тип 2 - до около 40%. Диабетната нефропатия е водеща причина за развитие на бъбречна недостатъчност (ХБЗ-5 ст.) и за започване на диализно лечение. Обикновено клиничната ѝ изява започва около 10 и повече години след началото на захарния диабет, което не винаги съвпада с поставяне на диагнозата захарен диабет. Характеризира се с появата на микроалбуминурия. Първоначално започва с излъчване на по-малки белтъци, а на по-късен етап през бъбречния филтър минават по-големи белтъчни молекули. По-късно се появяват отоци от нефротичен тип, хипертония, наблюдава се и съпътстваща ретинопатия и/или полиневропатия и прогресивна загуба на бъбречната функция.

Едни от установените вече рискови фактори за микроалбуминурия са високо артериално налягане, дислипидемия, тютюнопушене и голяма продължителност на диабета. Скрининг за микроалбуминурия при пациенти с диабет тип 2 се прави при поставянето на диагнозата, след което веднъж годишно. Микроалбуминурия се наблюдава по-рядко при пациенти с диабет тип 1, скринингът при тях започва след 5-годишна давност на заболяването, след което веднъж годишно. Диабетната ретинопатия и нефропатия включват задебеляване на базалната мембрана и мускулните слоеве и повишаване на пермеабилитета на съдовата стена, основно артериоли. Една възможност за терапевтично повлияване на диабетната микроангиопатия, вкл. нефропатията е приложението на Calcium dobesilate. Той действа по няколко механизма върху микроваскуларните усложнения на диабета.

Върху съдовата стена действа чрез понижаване на вазоактивните субстанции: серотонин, брадикинин и хистамин, водещи до повишен съдов пермеабилитет; ендотелин -1 имащ вазоконстрикторно действие; свободни радикали – пероксидни и хидроксилни аниони, увреждащи съдови ендотел. Понижава ендотелемията, свързана с увреждане на ендотела. Повишава NO, който регулира съдовия пермеабилитет и тромбоцитната адхезия. Намалява удебеляването на базалната мембрана и проникването на колаген в нея. Действието му върху кръвта е на ниво на тромбоцити: намалява агрегацията и тромбогенността, свързани с повишен риск от тромбоза; намалява TXA2 (тробоксан A2) в серума,  $\beta$ -TG ( $\beta$ -тромбоглобулин) в плазмата и PAF (тромбоцит-агрегиращ фактор), които са свързани с тромбоцитната агрегация, вследствие на което тя намалява; повишава cAMP (цикличен аденозин монофосфат) в тромбоцитите с резултат активиране на аденилатциклаза; понижава ADP (аденозиндифосфат) в тромбоцитите, който е медиатор при формиране на тромб (хемостатична запушалка при хемостаза), повишава t-PA (тъканен плазминоген-активатор), който активира фибринолизата и всичко това води до намаляване на тромбогенността.

Calcium dobesilate действа и върху кръвните елементи:

Еритроцити:

Намалява агрегацията и вискозитета - повишения вискозитет на кръвта променя заряда на мембраната и води до тромбогенност. Повишава флексибилността, което има значение при запушвания и стеснения.

Плазма:

Намалява синтеза на простагландини, които стимулират тромбоцитна агрегация, намалява вискозитета и ниво на фибриноген и на глобулини, водещо до намалена тромбогенност.

Лимфна система:

Повишава абсорбцията на течност и молекули от интерстициалните пространства при оток, повишава пулсиращото движение на лимфните съдове при контракция на лимфните възли и ускорява лимфния ток, повишава лимфния ток на ниво при ductus thoracicus и така подобрява лимфостазата.

Calcium dobesilate има противовъзпалителен и антиоксидантен ефект, възстановява ендотелно обусловената вазодилатация, подобрява кръвотока и тромботичния статус.

Има проучвания, при които се установява, че екскрецията на албумин в урината сигнификантно намалява при лечение с калциев добезилат.

В друго проучвания се сравнява ефекта на Calcium dobesilate с АСЕ-инхибитори (периндоприл) и се доказва, че ефектът на Calcium dobesilate върху протеинурията при диабетна нефропатия е сравним с този на АСЕ инхибиторите ( $p < 0,01$ ).

Други проучвания демонстрират, че Calcium dobesilate допълва клиничните ползи от АСЕ инхибиторите, чрез различен механизъм на действие от този на АСЕ инхибиторите при диабетната нефропатия. В друго проучване са обследвани 66 пациенти с ранна диабетна нефропатия разделени на група с приложено лечение Calcium Dobesilate + Benazepril ( $n=33$ ) и контролна група на лечение само с Benazepril. На пациентите в проучваната група е даден Benazepril 10 mg дневно комбиниран с Calcium Dobesilate 500mg 3 пъти дневно. Продължителността на лечението е 3 месеца. Резултатът е категорично и статистически подобър при комбинираното лечение в проучваната група.

Подобни наблюдение и проучване в популацията на бъбречно трансплантираните пациенти с диабетна нефропатия не е осъществявано.

## **ЦЕЛ**

Целта на проучването е да се определи ефекта от приложението на Calcium dobesilate при повлияването на протеинурията при бъбречно трансплантирани пациенти със захарен диабет и диабетна нефропатия.

## **МАТЕРИАЛ**

Обследвани са 26 пациенти с бъбречна трансплантация и основно заболяване захарен диабет, диабетна нефропатия и протеинурия. Основните характеристики за тях са дадени на таблица 10:

**Таблица 10.** Основни данни на наблюдаваните бъбречно трансплантирани пациенти.

брой	М:Ж	Възраст (г)	лечение на захарен диабет	доза на лечение с Calcium dobesilate	продължителност на лечението с Calcium dobesilate
26	1,2:1	40±9	Инсулин или орални средства	3x500 мг дневно	>3 месеца

Calcium dobesilate е синтетичен продукт, който оказва влияние върху няколко от ключовите патофизиологични фактори на диабетната микроангиопатия: капилярен пермеабилитет, кръвен вискозитет и тромбоцитна хиперактивация. Той има действие на три нива: капиляри, кръв и лимфа. Приема се в доза 500 мг три пъти дневно, има чернодробна и бъбречна елиминация по 50%.

Пациентите са с първичен захарен диабет или новопоявил се след бъбречната трансплантация диабет с налична диабетна нефропатия. Пациентите с диабет са и с налична протеинурия – нискостепенна, т.е. под 2 г/24ч.

## МЕТОДИ

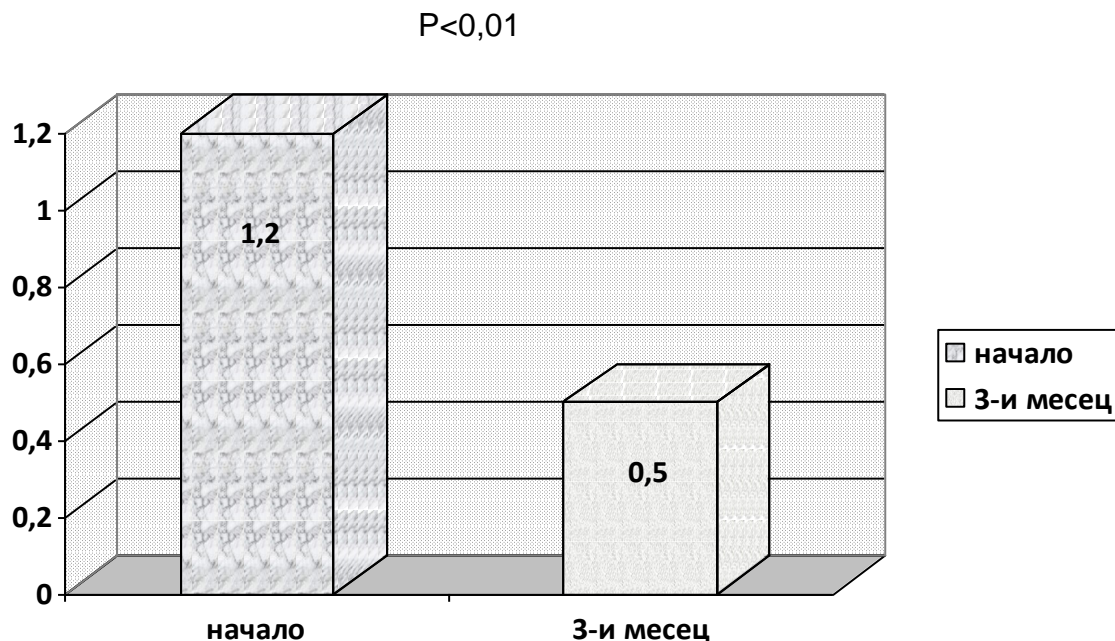
Основни моменти в наблюдението са определяне на 24 ч. протеинурия, бъбречна функция, наличие на диабетна ретинопатия.

Основни лабораторни изследвания са кръвна картина, кръвна захар, серумен креатинин, урея, изчислена гломерулна филтрация по MDRD, чернодробни ензими, холестерол, 3-глицериди, пикочна киселина, прясна урина (общо и седимент), протеинурия – количествено за 24 ч., миклобиология на урина.

Наблюдаваните пациенти са имали контролирана хипертония в границите на таргетни нива със съответните антихипертензивни средства.

Резултатите по отношение на промените на протеинурията, определена количествено за 24 часа преди започване на лечение с Calcium dobesilate и след 3-месечен период на лечение и наблюдение е представена на фигура 25:

**Фигура 25.** Промени в нивото на протеинурията преди лечението и след 3-я месец от лечението.

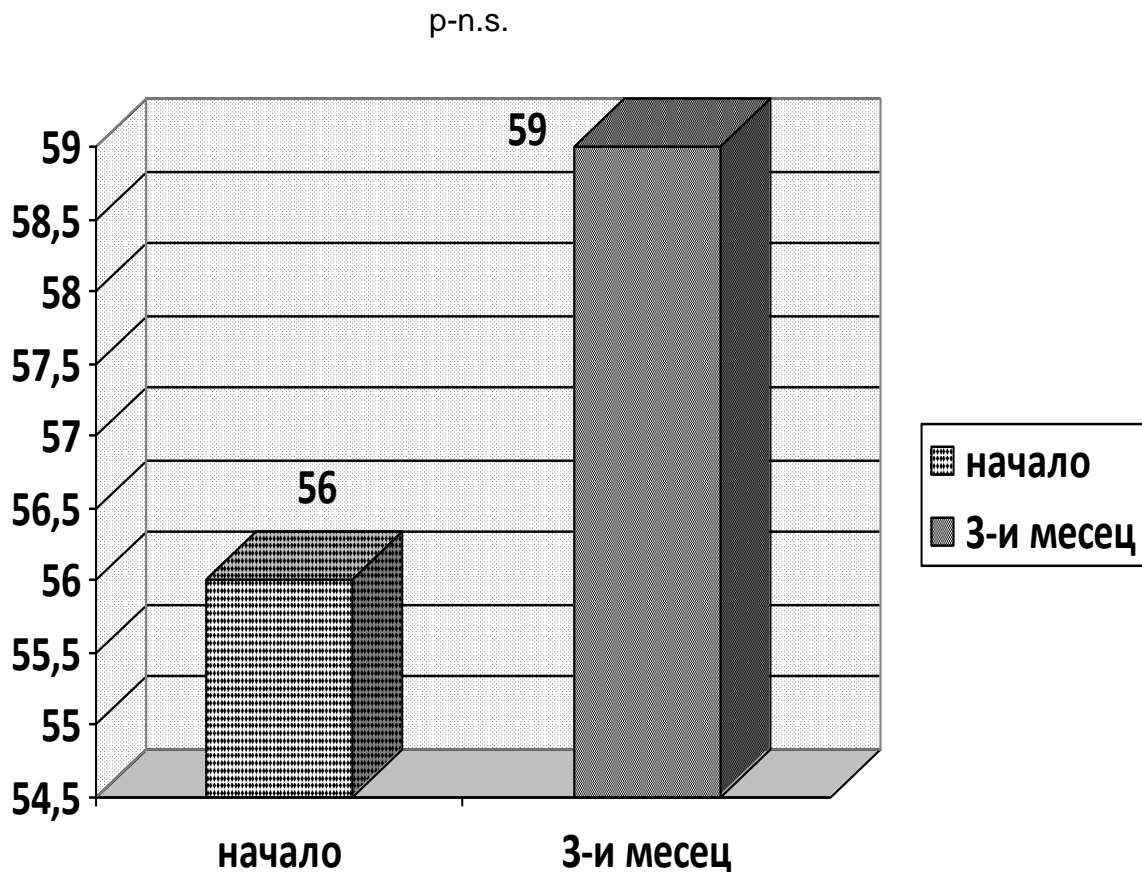


Промяната в нивото на 24-часовата протеинурия преди започването на лечението и след 3-месечно лечение има значителен ефект със статистически достоверно намаление, доказващо ефективността на лечението с Calcium dobesilate при бъбречно трансплантирани пациенти с диабетна нефропатия. Този ре-

зультат може да бъде свързан с по-бавно развитие на диабетната нефропатия, т.е. забавяне на нейната прогресия. Това е основна цел при терапията на диабетната нефропатия, т.е. целта е постигната.

Промяната в нивото на гломерулната филтрация е показана в фигура 26:

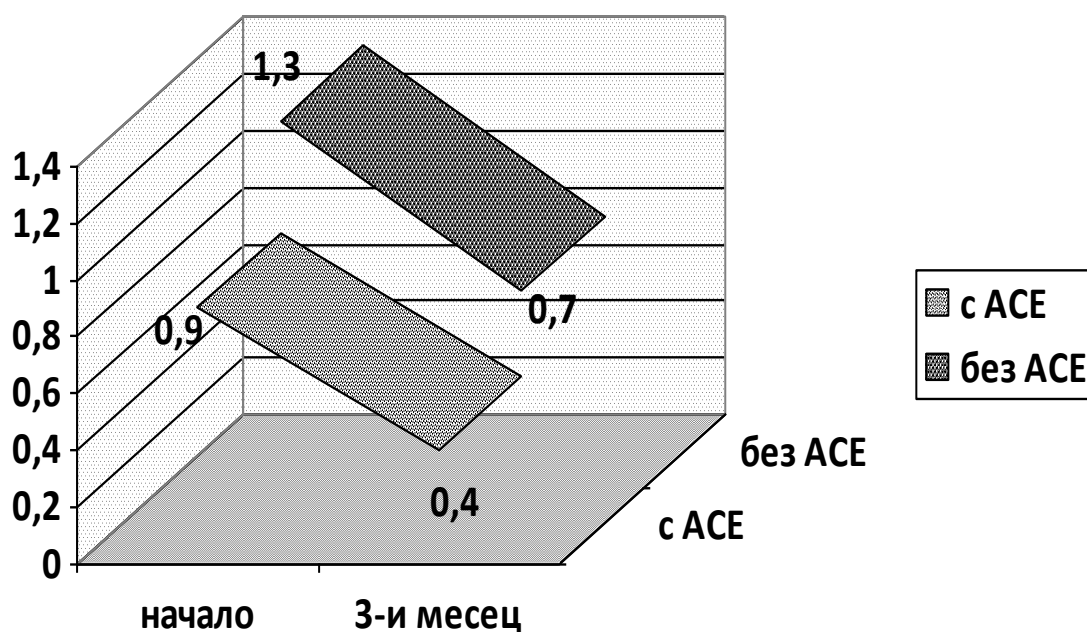
**Фигура 26.** Промяна в нивото на ГФ преди лечението и след 3-я месец от него.



Промяната в гломерулната филтрация преди лечението и след третия месец от лечението с Calcium dobesilate, показва промяна към повишение, т.е. подобрение, което обаче няма статистическа достоверност. Въпреки това този резултат показва тенденция към подобряване или най-малко стабилизиране на бъбречната функция, т.е. без наличие на прогресия на бъбречната увреда при наличието на диабетна нефропатия. Този резултат е в подкрепа на данните от намаляването на протеинурията при лечение с Calcium dobesilate.

Важна характеристика на пациентите от проучваната група е налична артериална хипертония, която е контролирана в таргетни стойности за систолно и диастолно артериално налягане със съответните антихипертензивни средства. Наблюдаваната група пациенти със захарен диабет са разделени на две групи в зависимост от това, дали антихипертензивното лечение включва ACE инхибитор или е без ACE инхибиция. Двете групи включват съответно 16 диабетици с ACE инхибитор и 10 без ACE инхибиция. Преследени са протеинурията и гломерулната филтрация в двете подгрупи и е направена съответната сравнителна характеристика. Промяната в нивото на протеинурията в двете групи е представена на фигура 27:

**Фигура 27.** Промяна в протеинурията в групите с и без ACE инхибитор в антихипертензивната терапия.

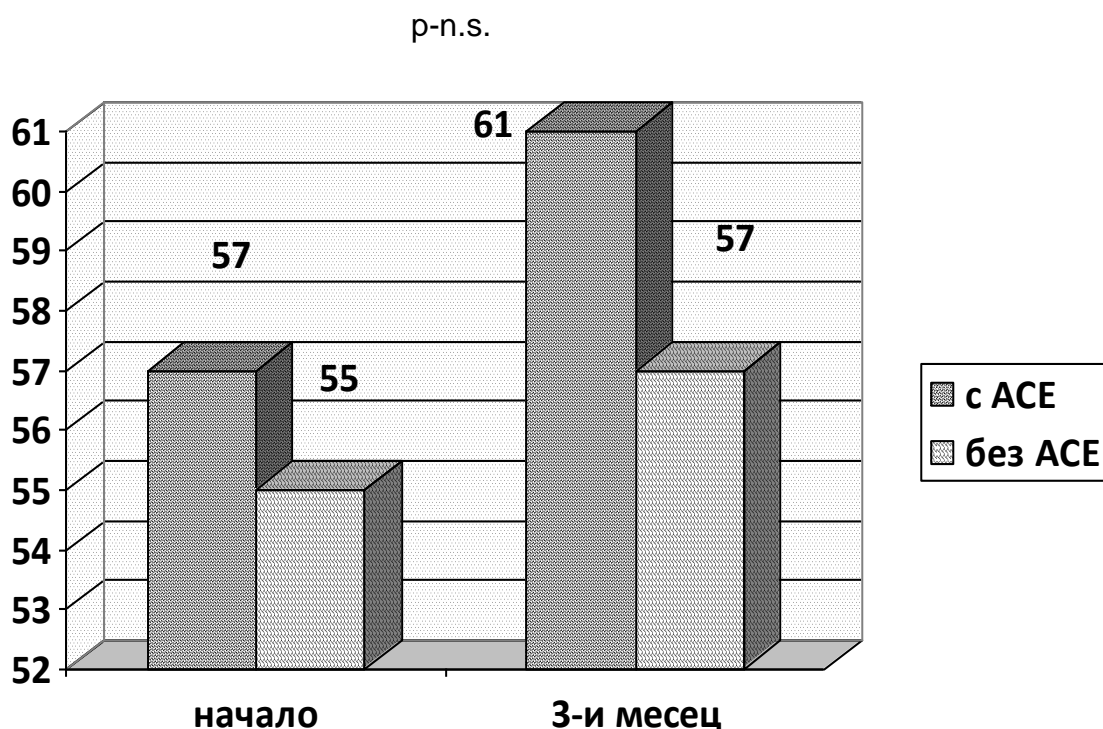


И в двата случая протеинурията има статистическа достоверност на намаляване на 3-я месец от лечението с Calcium dobesilate. При групата на лечение с ACE инхибитор протеинурията е по-нискостепенна и редукцията е по-изразена, в сравнение с протеинурията в групата с антихипертензивна без ACE ин-

хибитор. Разликата има статистическа значимост –  $p < 0,05$ . Това доказва значимостта на блокиране на РААС при диабетна нефропатия и налична протеинурия. Най-вероятно добавянето на Calcium dobesilate в лечението на диабетната нефропатия има допълнително действие към това на АСЕ инхибитора и протеинурията се повлиява по-изразено в съответната група.

Промяната в гломерулната филтрация в двете подгрупи е представена на фигура 28:

**Фигура 28.** Промяна в гломерулната филтрация в двете подгрупи.



Промяната в нивото на гломерулната филтрация е в посока на подобрение, без да има статистическа достоверност. Това подкрепя намалението на протеинурията като израз на стабилизиране на бъбречната функция, свързано с приложеното лечение с Calcium dobesilate, включително с антихипертензивно лечение с АСЕ инхибитор. В подгрупата на лечение с Calcium dobesilate и АСЕ инхибитор са налице по-добри резултати, особено по отношение на протеинурията. Това доказва значимостта на тази комбинираната терапия при лечението на диабетната нефропатия.

Намаляването на протеинурията при диабетна нефропатия е предиктор за по-дълга преживяемост на бъбречния трансплантат и по-добри резултати по отношение на сърдечно-съдови заболявания. Практически това е целта при лечението на бъбречно трансплантирани пациенти с първично заболяване захарен диабет.

## **ИЗВОДИ**

От направените проучвания и получените резултати можем да направим следните основни изводи:

1. Лечението с Calcium dobesilate при бъбречно трансплантирани пациенти с диабетна нефропатия и нискостепенна протеинурия води до сигнификантно намаление на протеинурията.
2. При бъбречно трансплантирани пациенти лечението с Calcium dobesilate по повод на диабетна нефропатия води до стабилизиране на бъбречната функция и тенденция за нейното подобрене.
3. При лечение на бъбречно трансплантирани пациенти с диабетна нефропатия с Calcium dobesilate прибавянето към терапията на ACE инхибитор води до по-изразено редуциране на протеинурията и повишение на гломерулната филтрация в сравнение със пациенти на антихипертензивно лечение без ACE инхибитор. Тази комбинация може да се използва като по-ефективна при лечението на диабетна нефропатия с нискостепенна протеинурия.

## ИЗВОДИ

Основните изводи на дисертационния труд са систематизирани обобщено по следният начин:

1. При обследване на цялата популация на бъбречно трансплантираните пациенти у нас е установената честота на затлъстяване 15,4%. Тя е съпоставима с данните от публикации на други трансплантационни центрове. Установена е висока честота на наднормено телесно тегло в проучваната група - 36,9%, т.е. над една трета от пациентите. Общата честота на пациентите със затлъстяване и с наднормено телесно тегло е много висока - 52,3%, т.е. при над половината от пациентите. Този резултат определя бъбречно трансплантираните пациенти като рискова група пациенти.
2. При използване на имunosупресивни протоколи без приложение на кортикостероиди се установява значимо по-ниска честота на пациенти със затлъстяване, в сравнение с честотата в общата популация на бъбречно трансплантираните пациенти, което доказва значимостта на кортикостероидите за увеличаване на телесното тегло, т.е. затлъстяване.
3. Установи се наличие на хипертриглицеридемия при 24% и хиперхолес-теролемия при 20% и значима корелация на тези показатели с повишеното телесно тегло – съответно  $r=0.5$  и  $r=0.6$ . Честотата на общата дис-липидемия е висока – 38%, което потвърждава високия риск на проучените пациенти по отношение на сърдечно-съдови усложнения.
4. Резултатите от проведените проучвания установиха тенденция към по-малка честота на трансплантирани пациенти със затлъстяване и с ХБЗ-1ст. и тенденция към по-висока честота на трансплантирани пациенти със затлъстяване и с ХБЗ-4ст., в сравнение с честотата при бъбречно трансплантирани пациенти без затлъстяване. Това доказва, че затлъстяването има ефект върху ускоряване прогресията на ХБЗ.

5. Захарният диабет при бъбречно трансплантираните пациенти има честота – 9,2%, която е по-висока от тази в общата човешка популация в нашата страна. Това подкрепя водещата етиологична роля на захарния диабет за развитието на ХБЗ.
6. Развитието на новопоявил се посттрансплантационен захарен диабет е статистически достоверно свързано с рискови фактори като възраст на пациента над 45г., имunosупресивна терапия с кортикостероиди, наличие на хроничен хепатит тип “С”. Новопоявил се посттрансплантационен захарен диабет се комбинира много често със значими усложнения – артериална хипертония (95%), сърдечно-съдови заболявания (50%), което предопределя неговата бърза прогресия.
7. При популацията на бъбречнотрансплантираните пациенти със захарен диабет има тенденция към по-висока честота на остри реакции на отхвърляне, в сравнение с популацията на трансплантирани пациенти без захарен диабет.
8. По-голямата част от бъбречнотрансплантираните пациенти със захарен диабет имат протеинурия, т.е. налична диабетна нефропатия, което е свързано с голямата преживяемост на тези пациенти и на трансплантирания бъбрек. Пациентите с новопоявил се захарен диабет след трансплантацията развиват по-често и по-рано протеинурия, отколкото пациентите с първичен захарен диабет.
9. Появата на протеинурия при бъбречнотрансплантираните пациенти е средно след 8 г., което е по-рано в сравнение с ДН при нетрансплантирани пациенти. Това определя по-бързото прогресиране на диабетните промени при бъбречнотрансплантирани пациенти в сравнение с нетрансплантираните.
10. Приложението на инхибитори на РААС за лечение на диабетна нефропатия при бъбречнотрансплантирани пациенти води до статистически значимо намаляване на протеинурията, когато тя е нискостепенна - под 1 г/24 ч. При наличие на по-висока протеинурия, т.е. над 1 г/24 ч., блокерите на РААС статистически достоверно намаляват протеинурията без да се достига трайно намаление под

1г/24ч. Установеният ефект върху протеинурията доказва ренопротективния ефект на блокерите на РААС и води до забавяне прогресията на диабетната нефропатия при бъбречнотрансплантираните пациенти.

11. Лечението с Calcium dobesilate при бъбречнотрансплантирани пациенти с диабетна нефропатия и нискостепенна протеинурия води до сигнифи-кантно намаление на протеинурията. При бъбречнотрансплантирани пациенти лечението с Calcium dobesilate по повод на диабетна нефропатия, води до стабилизиране на бъбречната функция и тенденция за нейното подобрене, т.е. забавяне на прогресията ѝ. Прибавянето към терапията на ACE инхибитор, води до по-изразено редуциране на протеинурията и повишение на гломерулната филтрация в сравнение с пациенти на антихипертензивно лечение без ACE инхибитор. Тази комбинация може да се използва като по-ефективна при лечението на диабетната нефропатия с нискостепенна протеинурия.

## ПРИНОСИ

1. За първи път у нас се прави пълна характеристика на захарния диабет при цялата популация на бъбречно трансплантираните пациенти у нас. В резултат на тази характеристика бъбречно трансплантираните пациенти са доказана високо рискова група по отношение на много изследвани параметри.
2. За първи път у нас е изследвана честотата на затлъстяване при цялата популация на бъбречно трансплантирани - 15,4%, както и определена честота на наднорменото телесно - 36,9%. Така е определена общата честота на пациентите със затлъстяване и с наднормено телесно тегло - много висока - 52,3% т.е. при над половината от пациентите. Установи се наличие на хипертриглицеридемия при 24% и хиперхолестеролемия при 20% и значима корелация на тези показатели с повишеното телесно тегло – съответно  $r=0.5$  и  $r=0.6$ . Честотата на общата дислипидемия е висока – 38%, което потвърждава високия риск на проучените пациенти по отношение на сърдечно-съдови усложнения. Тези резултати определят бъбречно трансплантирани пациенти като рискова група пациенти.
3. При използване на имunosупресивни протоколи при бъбречно трансплантираните пациенти без приложение на кортикостероиди се установява значимо по-ниска честота на пациенти със затлъстяване в сравнение с честотата в общата популация на бъбречно трансплантираните пациенти, което доказва значимостта на кортикостероидите за увеличаване на телесното тегло, т.е. затлъстяване. Това дава основание да се търси подход в имunosупресията за минимизиране на кортикостероидното лечение, с цел намаляване на риска при тази популация пациенти.
4. За първи път у нас са проведените проучвания при бъбречно трансплантирани пациенти със захарен диабет, резултатите от които установиха тенденция към по-малка честота на трансплантирани пациенти със затлъстяване и с ХБЗ-1ст. и тенденция към по-висока честота на трансплантирани пациенти със затлъстяване и с ХБЗ-4ст. в срав-

нение с честотата при бъбречно трансплантирани пациенти без затлъстяване. Това допълнително доказва, че затлъстяването при бъбречно трансплантираните пациенти има ефект върху ускоряване прогресията на ХБЗ.

5. За първи път у нас е проучена честотата на захарния диабет при цялата популация бъбречно трансплантираните пациенти у нас – 9,2%, която е по-висока от тази в общата човешка популация в нашата страна. Това подкрепя водещата етиологична роля на захарния диабет за развитието на ХБЗ. Направените проучвания в популацията на бъбречно трансплантирани пациенти със захарен диабет доказва, че развитието на новопоявил се посттрансплантационен захарен диабет е статистически достоверно свързано с рискови фактори като възраст на пациента над 45г., имunosупресивна терапия с кортикостероиди, наличие на хроничен хепатит тип “С”. Установи се още, че новопоявилият се посттрансплантационен захарен диабет се комбинира много често със значими усложнения – артериална хипертония в 95%, сърдечно-съдови заболявания в 50%, които усложнения предопределят неговата по-бърза прогресия в сравнение с диабета при нетрансплантирани пациенти.
6. За първи път у нас са направени проучвания в популацията на бъбречно трансплантираните пациенти със захарен диабет върху честотата на острите реакции на отхвърляне и се установи, че има тенденция към по-висока честота на остри реакции на отхвърляне в сравнение с популацията на трансплантирани пациенти без захарен диабет. Това подкрепя извода, че тези пациенти са рискова група.
7. За първи път у нас се направиха проучвания и се установи, че по-голямата част от бъбречно трансплантираните пациентите със захарен диабет имат протеинурия, т.е. налична диабетна нефропатия, което е свързано с голямата преживяемост на тези пациенти и на трансплантирания бъбрек. Пациентите с новопоявил се захарен диабет след трансплантацията имат по-често и по-рано протеинурия, отколкото пациентите с първичен захарен диабет. Появата на протеинурия при бъбречно трансплантираните пациенти е средно след 8 г., което е по-

рано в сравнение с ДН при нетрансплантирани пациенти. Това определя по-бързото прогресиране на диабетните промени при бъбречно трансплантирани пациенти, в сравнение с нетрансплантираните. По-ранната прогресия към диабетна нефропатия определя тази популация като по-рискова, в сравнение с останалата популация на бъбречно трансплантираните без захарен диабет.

8. За първи път у нас са направени проучвания и се доказва, че приложението на инхибитори на РААС за лечение на диабетна нефропатия при бъбречно трансплантирани пациенти, води до статистически значимо намаляване на протеинурията, когато тя е нискостепенна - под 1 г/24 ч. При наличие на по-висока протеинурия, т.е. над 1 г/24 ч., блокерите на РААС статистически достоверно намаляват протеинурията без да се достига трайно намаление под 1г/24ч. Установеният ефект върху протеинурията доказва ренопротективния ефект на блокерите на РААС, което води до забавяне прогресията на диабетната нефропатия при бъбречно трансплантираните пациенти.
9. За първи път у нас се проведе лечение с Calcium dobesilate при бъбречно трансплантирани пациенти с диабетна нефропатия и нискостепенна протеинурия и се доказва, че това лечение води до сигнификантно намаление на протеинурията. По този начин се доказва, че при бъбречно трансплантирани пациенти, лечението с Calcium dobesilate по повод на диабетна нефропатия, води до стабилизиране на бъбречната функция и постигане на тенденция за нейното подобрене, т.е. забавяне на прогресията ѝ.
10. За първи път у нас се доказва, че при лечение на бъбречно трансплантирани пациенти с диабетна нефропатия с Calcium dobesilate, прибавянето към терапията на АСЕ инхибитор води до по-изразено редуциране на протеинурията и повишение на гломерулната филтрация в сравнение с пациенти на антихипертензивно лечение без АСЕ инхибитор. Тази комбинация може да се използва като по-ефективна при лечението на диабетната нефропатия с нискостепенна протеинурия, с цел забавяне на прогресията на диабетната нефропатия при тази група пациенти.

## ПУБЛИКАЦИИ ПО ТЕМАТА

1. Vera Stamenova, Maya Petrova, Tanya Metodieva, Borelli Zlatkov, Jean Filipov, Martin Lubih, Emil Paskalev. Proteinuria, ACE inhibitor or angiotensin II receptor blocker and survival in kidney transplant recipients in Bulgaria. *International Journal of Current Research*, 2017, 9(02), 47060-47072.
2. Т. Методиева, Б. Златков, Ж. Филипов, М. Петрова, М. Ортова, Л. Христова, М. Димитров, Е. Паскалев. Характеристика на наднорменото телесно тегло и захарния диабет при бъбречнотрансплантирани пациенти. *Нефрология, диализа и трансплантация*, год.23, бр.1, 2017г., стр. 33 – 43.
3. М. Петрова, Т. Методиева, Ж. Филипов, Б. Златков, В. Стаменова, Л. Христова, М. Лубих, М. Ортова, М. Димитров, М. Мемедовска, Е. Паскалев. Значимост на различните имunosупресивни комбинации за честотата на острите реакции на отхвърляне. *Нефрология, диализа и трансплантация*, год.23, бр.1, 2017г., стр.31-39.

## КНИГОПИС

1. Борисова, А-М. Препоръки за добра практика по захарен диабет. Българско дружество по ендокринология, София, 2005.
2. Кривошиев, Ст., З. Краев, В. Тодоров и съавт. Скрининг на хронични бъбречни заболявания в България. Актуална нефрология, 7, 2007, 3-4, 3-9.
3. Полонов, К. Затлъстяване. В: Клинична ендокринология, под. ред. на Д. Коев, Мед. и физк., София, 1993, 373-378.
4. A randomized clinical trial of cyclosporine in cadaveric renal transplantation. Analysis at three years. The Canadian Multicentre Transplant Study Group. N Engl J Med. 1986, 314 (19), 1219-25.
5. Aalten, J., M. H. Christiaans, H. Fijter et al. The influence of obesity on short- and long-term graft and patient survival after renal trans-plantation. Transplant International, 19, 2006, 11, 901-907.
6. Aguilera I., A., Alvarez-Marquez, M. A. Gentil, et al. Anti-glutathione S-transferase TI antibody-mediated rejection in C4d-positive renal allograft recipients. Nephrol Dial Transplant, 2008, 23 (7), 2393-8.
7. Ajay I., J. Snyder, M. Skcans, et al. Clinical diagnosis of metabolic syndrome: predicting new-onset diabetes, coronary heart disease, and allograft failure late after kidney transplant. Transpl Int, 2012, 25, 748-75.
8. Al-Uzri A., D. M. Stablein, R. Cohn. Posttransplant diabetes mellitus in pediatric renal transplant recipients: a report of the Nort American Pediatric Renal Transplant Cooperative study. (NAPRTCS). Transplantation, 72, 2001, 6, 1020-1025.
9. Arauz-Pacheco C., M. A. Parrott, P. Raskin, et al. Treatment of hypertension in adults with diabetes. Diabetes Care, 2003, 26 (Suppl 1), 923-929.
10. Arner P., R. Guannarsson, Blomdahl, et al. Some characteristics of steroid diabetes: a study in renal transplant recipients receiving high dose corticosteroids therapy. Diabetes Care, 14, 1983, 6, 23-25.
11. Asberg A, A. Humar, A. G. Jardine, et al. Long-term outcomes of CMV disease treatment with val- ganciclovir versus IV ganciclovir in solid organ transplant recipients. Am J Transplant, 2009, 9 (5), 1205-13.

12. Atkinson, M. A., N. K. Maclaren. The pathogenesis of insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*, 1994, 331, 3, 1428-1436.
13. Bakker, N. A., J. Pruim, W. de Graaf, et al. PTLD visualization by FDG-PET: improved detection of extranodal localizations. *Am J Transplant*. 2006, 6 (8), 1984-5.
14. Becker, Y. T., B. N. Becker, J. D. Pirsch, H. W. Sollinger. Rituximab as treatment for refractory kidney transplant rejection. *Am J Transplant*. 2004, 4(6), 996-1001.
15. Benhamou, P. Y., A. Penforis. Natural history, prognosis and management of transplantation-induced diabetes mellitus. *Diabetes Metab*, 28, 2002, 1, 166-175.
16. Bergan S, Rugstad HE, Bentdal O, Sodal G, Hartmann A, Leivestad T, et al. Monitored high-dose azathioprine treatment reduces acute rejection episodes after renal transplantation. *Transplantation*. 1998, 66(3), 334-9.
17. Bloom, R. D., V. Rao, F. Weng et al. Association of hepatitis C with posttransplant diabetes in renal transplant patients on tacrolimus. *J Am Soc Nephrol*, 13, 2002, 4, 1374-1380.
18. Blumke, M., E. Keller, F. Eble, et al. Obesity in kidney transplant patients as a risk factor. *Transplant Proc*, 1993, 25, 2618.
19. Bolin P, Tanriover B, Zibari GB, Lynn ML, Pirsch JD, Chan L, et al. Improvement in 3-month patient-reported gastrointestinal symptoms after conversion from mycophenolate mofetil to enteric-coated mycophenolate sodium in renal transplant patients. *Transplantation*. 2007, 84( 11), 1443-51.
20. Boots, J. M., M. H. Christiaans and J. P. van Hooff. Effect of immunosuppressive agents on long-term survival of renal transplant recipients. *64, Drugs*, 2004, 18, 2047-2073.
21. Boudreaux, J. P., L. McHugh, D. M. Canafax, et al. The impact of cyclosporine and combination immunosuppression on the incidence of posttransplant diabetes in renal allograft recipients. *Transplantation*, 44, 1987, 376-381.
22. Brennan DC, Duller JA, Lake KD, Cibrik D, Del Castillo D. Rabbit antithymocyte globulin versus basiliximab in renal transplantation. *N Engl J Med*. 2006, 355, 1967-77.

23. Brennan DC, Flavin K, Lowell JA, Howard TK, Shenoy S, Burgess S, Dolan S, Kano JM, Mahon M, Schnitzler MA, Woodward R, Irish W, Singer GG. A randomized, double-blinded comparison of Thymoglobulin versus Atgam for induction immunosuppressive therapy in adult renal transplant recipients. *Transplantation*. 1999, 67(7), 1011-8.
24. Brennan DC. Cytomegalovirus in renal transplantation. *J Am Soc Nephrol*. 2001, 12(4), 848-55.
25. Briggs D, Dudley C, Pattison J, Pfeffer P, Salmela K, Rowe P, et al. Effects of immediate switch from cyclosporine microemulsion to tacrolimus at first acute rejection in renal allograft recipients. *Transplantation*. 2003, 75(12), 2058-63.
26. Budde K, Becker T, Arns W, Sommerer C, Reinke P, Eisenberger U, et al. Everolimus-based, calcineurin-inhibitor-free regimen in recipients of de-novo kidney transplants: an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet*. 2011; 377, (9768), 837-47.
27. Buell JF, Gross TG, Woodle ES. Malignancy after transplantation. *Transplantation*. 2005, 80(2 Suppl), S254-64.
28. Bunnapradist S, Lentine KL, Burroughs TE, Pinsky BW, Hardinger KL, Brennan DC, et al. Mycophenolate mofetil dose reductions and discontinuations after gastrointestinal complications are associated with renal transplant graft failure. *Transplantation*. 2006, 82(1), 102-7.
29. Campbell PM, Senior PA, Salam A, LaBranche K, Bigam DL, Kneteman NM, Imes S, Halpin A, Ryan EA, Shapiro AM. High risk of sensitization after failed islet transplantation. *Am J Transplant*. 2007, 7(10), 2311-7.
30. Campistol JM, Eris J, Oberbauer R, Friend P, Hutchison B, Morales JM, et al. Sirolimus therapy after early cyclosporine withdrawal reduces the risk for cancer in adult renal transplantation. *J Am Soc Nephrol*. 2006, 17(2), 581-9.
31. Casadei DH, del C Rial M, Opelz G, Golberg JC, Argenlo JA, Greco G, et al. A randomized and prospective study comparing treatment with high-dose intravenous immunoglobulin with monoclonal antibodies for rescue of kidney grafts with steroid-resistant rejection. *Transplantation* 2001, 71(1), 53-8.
32. Cavaliere R, Petroni G, Lopes MB, Schiff D, International Primary Central Nervous System Lymphoma Collaborative Group. Primary central nervous system post-transplantation lymphoproliferative disorder: an International

- Primary Central Nervous System Lymphoma Collaborative Group Report. *Cancer*. 2010, 116(4), 863-70.
33. Centers for Disease Control and Prevention. National diabetes fact sheet: national estimates and general information on diabetes and prediabetes in the United States, 2011. US Department of Health and Human Services, Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention, 2011.
  34. Chang SH, Coates PT, McDonald SP. Effects of body mass index at transplant on outcomes of kidney transplantation. *Transplantation*. 2007;84:981-7.
  35. Chen J, Muntner P, Hamm LL, Jones DW, Batuman V, Fonseca V, Whelton PK, He J. The metabolic syndrome and chronic kidney disease in U.S. adults. *Ann Intern Med*. 2004, 140(3), 167-74.
  36. Chhabra D, Skaro AI, Leventhal JR, Dalai P, Shah G, Wang E, et al. Long-term kidney allograft function and survival in prednisone free regimens: tacrolimus/mycophenolate mofetil versus tacrolimus/sirolimus. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012, 7(3), 504-12.
  37. Chong AS, Zeng II, Knight DA, Shen J, McisterGT, Williams JW, et al. Concurrent antiviral and immunosuppressive activities of leflunomide in vivo. *Am J Transplant*. 2006, 6(1), 69-75.
  38. Chouhan K, Zhang R. Editorial review: antibody induction therapy in adult kidney transplantation, a controversy continues. *World J Transplant*. 2012;2(2): 19-26.
  39. Ciancio G, Burke GW, Gaynor JJ, Ruiz P, Roth D, Kupin W. et al. A randomized long-term trial of tacrolimus/sirolimus versus tacrolimus/mycophenolate versus cyclosporine/sirolimus in renal transplantation: three years analysis. *Transplantation*. 2006, 81(6), 845-52.
  40. Clatworthy MR, Friend PJ, Caine RY, Rebello PR, Hale G, Waldmann H, et al. Alemtuzumab (CAMPATH-1H) for the treatment of acute rejection in kidney transplant recipients: long-term follow-up. *Transplantation*. 2009, 87(7), 1092-5.
  41. Cosio, F. G. and S. C. Textor. Hypertension after transplantation. In: *Medical Management of Kidney Transplantation*, edited by Matthew R. Weir, 2005, Philadelphia, USA, 277-295.

42. Cosio, F. G., L. J. Hickson, M. D. Griffin, et al. Patient survival and cardiovascular risk after kidney transplantation: the challenge of diabetes. *Am J Transplant*, 2008, 8(3), 593-599.
43. Csapo Z., Benavides-Viveros C., Podder H., Pollard V., Kahan B. D. Campath-1H as rescue therapy for the treatment of acute rejection in kidney transplant patients. *Transplant Proc.* 2005, 37(5), 2032-6.
44. Curtis, J. J., R. G. Luke, E. Dubovsky, et al. Cyclosporine in therapeutic doses increase renal allograft vascular resistance. *Lancet*, 2, 1986, 3, 477-479.
45. Danovitch G. M. *Handbook of kidney transplantation*. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2005. p. 23-71.
46. Danovitch, G. *Immunosuppressive Medications and Protocols for Kidney Transplantation*. In: *Handbook of Kidney Transplantation*, 2<sup>nd</sup> ed., ed. by G. Danovitch, Little, Brown and Company, Boston, 55-94.
47. Dantal J, Souillou JP. Immunosuppressive drugs and the risk of cancer after organ transplantation. *N Engl J Med.* 2005, 352(13), 1371-3.
48. David, D., J. Cheigh, D. Braun et al. HLA-A28 and steroid induced diabetes in renal transplant patients. *JAMA*, 243, 1980, 532-533.
49. De Boer, I. H., T. C. Rue, Y. H. Hall, et al. Temporal trends in the prevalence of diabetic kidney disease in the United States. *JAMA*, 2011, 305 (24), 2532-9.
50. Denton M. D., Reul R. M., Dharnidharka V. R., Fang J. C., Ganz P., Briscoe D. M. Central role for CD40/CD40 ligand (CD 154) interactions in transplant rejection. *Pediatr Transplant.* 1998, 2(1), 6-15.
51. Dharnidharka V. R., Cherikh W. S., Neff R., Cheng Y., Abbott K. C. Retransplantation after BK virus nephropathy in prior kidney transplant: an OPTN database analysis. *Am J Transplant.* 2010, 10(5), 1312-5.
52. Dhinakaran, T., P. Soundararajan. *Diabetic End Stage Renal Disease – Is there Light at the End of the Tunnel?* In: *Clinical Approach to Renal Diseases in Diabetes*. Jaypee Brothers Medical Publishers, New Delhi, 2015, 209-219.
53. Dinavahi R., A. George, A. Tretin, et al. Antibodies reactive to non-HLA antigens in transplant glomerulopathy. *J Am Soc Nephrol.* 2011, 22(6), 1168-78.

54. Dinneen S., H. C. The association of microalbuminuria ab mortality in non-insulin-dependent diabetes mellitus. A systematic overview of the literature. *Arch Intern Med*, 1997, 157 (13), 1413-1418.
55. Douverny, J. B., J. C. Baptista-Silva, J. O. M. Pestana and R. Sesso. Importance of renal mass on graft function outcome after 12 months in liver donor kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant*, 22, 2007, 12, 3646-3651.
56. Dragun D., D. N. Miiller, J. H. Brasen, et al. Angiotensin II type 1-receptor activating antibodies in renal-allograft rejection. *N Engl J Med*. 2005, 352(6), 558-69.
57. Ducloux D., A. Kazory, J. M. Chalopin. Post transplant diabetes mellitus and atherosclerotic events in renal transplant recipients: A prospective study. *Transplantation*. 2005, 79, 438-43.
58. Durrbach A., H. Francois, A. Jacquet, et al. Co-signals in organ transplantation. *Curr Opin Organ Transplant*. 2010, 15(4), 474-80.
59. Durrbach A., J. M. Pestana, T. Pearson, et al. A phase III study of belatacept versus cyclosporine in kidney transplants from extended criteria donors (BENEFIT-EXT study). *Am J Transplant*. 2010, 10(3), 547-57.
60. Ekberg H., C. Bernasconi, H. Tedesco-Silva, et al. Calcineurin inhibitor minimization in the Symphony study: observational results 3 years after transplantation. *Am J Transplant*. 2009, 9(8), 1876-85.
61. Guerra G., G. Ciancio, J. J. Gaynor, et al. Randomized trial of immunosuppressive regimens in renal transplantation. *J Am Soc Nephrol*. 2011, 22(9), 1758-68.
62. Ekberg H., J. Grinyo, B. Nashan, et al. Cyclosporine sparing with mycophenolate mofetil, daclizumab and corticosteroids in renal allograft recipients: the CAESAR Study. *Am J Transplant*. 2007, 7(3), 560-70
63. Ekberg H., H. Tedesco-Silva, A. Demirbas, et al. Reduced exposure to calcineurin inhibitors in renal transplantation. *N Engl J Med*. 2007, 357(25), 2562-75.
64. Elster, E. A., D. B. Leeser, C. Morrissette et al. Obesity following kidney transplantation and steroid avoidance immunosuppression. *Clinical Transplantation*, 22, 2008, 3, 354-359.

65. Elstrom R. L., C. Andreadis, N. A. Aqui, et al. Treatment of PTLD with rituximab or chemotherapy. *Am J Transplant*. 2006, 6(3), 569-76.
66. Engels E. A., R. M. Pfeiffer, J. F. Fraumeni, et al. Spectrum of cancer risk among US solid organ transplant recipients. *JAMA*. 2011, 306(17), 1891-901.
67. Euvrard S., E., Morelon, L. Rostaing, et al. Sirolimus and secondary skin-cancer prevention in kidney transplantation. *N Engl J Med*. 2012, 367(4), 329-39.
68. Euvrard S., J. Kanitakis, A. Claudy. Skin cancers after organ transplantation. *N Engl J Med*. 2003, 348(17), 1681 -91.
69. Everly M. J., J. J., Everly, B. Susskind, et al. Bortezomib provides effective therapy for antibody- and cell- mediated acute rejection. *Transplantation*. 2008, 86(12), 1754-61.
70. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. American Diabetes Association: Clinical practice recommendations 2001. *Diabetes Care*, 2002, 25, (Suppl 1), S85-89.
71. Fago, A., R. Hakim, M. Sagiura, et al. Severe endothelial injury in a renal transplant patient receiving cyclosporin. *Transplant*, 49, 1990, 1190-1192.
72. Fasel, G., B. Kaissling, K. S. Ludwig, et al. New nephrological findings concerning cyclosporin A nephrotoxicity. *Kidney Int*, 29, 1986, 4, 1261-1270.
73. Fastman R. C., H. Kevn. *Lancet*, 1997, 150 (Suppl 1), 29-33.
74. Fiorentino D. F., M. W. Bond, T.R. Mosmann. Two types of mouse T helper cell. IV. Th2 clones secrete a factor that inhibits cytokine production by Th1 clones. *J Exp Med*. 1989, 170(6), 2081-95.
75. Fishman J. A., M. A. Greenwald, P. A. Grossi. Transmission of infection with human allografts: essential considerations in donor screening. *Clin Infect Dis*. 2012, 55(5), 720-7.
76. Fishman J. A. Infection in solid-organ transplant recipients. *N Engl J Med*. 2007, 357(25), 2601-14.
77. Fishman J. A. Prevention of infection due to *Pneumocystis carinii*. *Antimicrob Agents Chemother*. 1998, 42(5), 995-1004.
78. Fitzsimmons, W., D. Thompson, S. Hariharan, P. Van Veldhuisen. Serum creatinine as a surrogate endpoint for graft loss in kidney transplantation: validation efforts from multicentre trials. *Am J Transplant*, 2002, Suppl 3, 272.

79. Flechner S. M., P. J. Friend, J. Brockmann et al. Alemtuzumab induction and sirolimus plus mycophenolate mofetil maintenance for CNI and steroid-free kidney transplant immunosuppression. *Am J Transplant*. 2005, 5, 3009-14.
80. Flecher, S. M., D. Goldfarb, C. Modlin et al. Kidney transplantation without calcineurin inhibitor drugs: a prospective, randomized trial of sirolimus versus cyclosporine. *Transplantation*, 2002, 74, 1070-1076.
81. Flechner S. M., M. Glyda, S. Cockfield, et al. The ORION study: comparison of two sirolimus based regimens versus tacrolimus and mycophenolate mofetil in renal allograft recipients. *Am J Transplant*. 2011, 11(8), 1633-44.
82. Friedman A. N., D. C. Miskulin, I. H. Rosenberg. Demographics and trends in overweight and obesity in patients at time of kidney transplantation. *Am J Kidney Dis*. 2003, 41, 480-7.
83. Gabardi S., S. S. Waikar, S. Martin, et al. Evaluation of fluoroquinolones for the prevention of BK viremia after renal transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010, 5(7), 1298-304.
84. Gaber A. O., M. R. First, R. J. Tesi, et al. Results of the double-blind, randomized, multicenter, phase III clinical trial of Thymoglobulin versus Atgam in the treatment of acute graft rejection episodes after renal transplantation. *Transplantation*. 1998, 66(1), 29-37.
85. Gatto D., S. W. Martin, J. Bessa, et al. Regulation of memory antibody levels: the role of persisting antigen versus plasma cell life span. *J Immunol*. 2007, 178(1), 67-76.
86. Glanton C., T. Kao, D. Cruess, et al. Impact of renal transplantation on survival in end-stage renal disease with elevated body mass index. *Kidney Int*. 2003, 63, 647-53.
87. Gloor, J. M., S. R. DeGoey, A. A. Pineda et al. Overcoming a positive cross-match in living-donor kidney transplantation. *Am J Transplantation*, 2003, 3, 1017-1023.
88. Gloor J. M., D. J. Lager, S. B. Moore et al. ABO-incompatible kidney transplantation using both A2 and nonA2 living donors. *Transplantation*, 2003, 75, 971-977.
89. Goggins W.C., M. A. Pascual, J. A. Powelson, et al. A prospective, randomized. clinical trial of intraoperative versus postoperative thymoglobulin

- in adult cadaveric renal transplant recipients. *Transplantation*. 2003, 76(5), 798-802.
90. Grafals, M., J. P. Vela, A. Chandraker. Noninfectious complications after kidney transplantation. In: *Chronic Kidney Disease, Dialysis, and Transplantation*. Edited by J. Himmelfarb and M. Sayegh, 3th ed., Saunders Elsevier, Philadelphia, 2010, 568-579.
  91. Gray D., H. Shepherd, A. Daar, et al. Oral versus intravenous high dose steroid treatment of renal allograft rejection. The big shot or not? *Lancet*. 1978,1(8056), 17-8.
  92. Groth C. G, L. Backman, J. M. Morales, et al. Sirolimus (rapamycin) based therapy in human renal transplantation: similar efficacy and different toxicity compared with cyclosporine. Sirolimus European Renal Transplant Study Group. *Transplantation*. 1999, 67(7), 1036-42.
  93. Hall, J. E., D. W. Jones, J. J. Kuo, et al. Impact of the obesity epidemic on hypertension and kidney disease. *Curr Hypertens Rep*, 2003, 5, 386-92.
  94. Halloran P. F. Immunosuppressive drugs for kidney transplantation. *N Engl J Med*. 2004, 351(26), 2715-29.
  95. Halme, L., B. Eklund, K. Salmela. Obesity and renal transplantation. *Transplant Proc*, 1995, 27, 3444-3445.
  96. Halme, L., B. Eklund, L. Kyllonen, K. Salmela. Is obesity still a risk factor in renal transplantation? *Transplant Int*, 1997, 10, 1, 284-288.
  97. Hanaway M. J., E. S. Woodle, S. Mulgaonkar, et al. for the INTAC Study Group. Alemtuzumab induction in renal transplantation. *N Engl J Med*. 2011, 364(20), 1909-1.
  98. Hankey K. G., C. B. Drachenberg, J. C. Papadimitriou, et al. MIC expression in renal and pancreatic allografts. *Transplantation*. 2002, 73(2), 304-6.
  99. Hanto D. W., G. Frizzera, K. J. Gajl-Peczalska, et al. Epstein-Barr virus induced B-cell lymphoma after renal transplantation: acyclovir therapy and transition from polyclonal to monoclonal B-cell proliferation. *N Engl J Med*. 1982, 306(15), 913-8.
  100. Hardinger K. L., D. L. Bohl, M. A. Schnitzler, et al. A randomized, prospective, pharmaco-economic trial of tacrolimus versus cyclosporine in combination with thymoglobulin in renal transplant recipients.

- Transplantation. 2005, 80(1), 41-6.
101. Hardinger K. L., S. Rhee, P. Buchanan, et al. A prospective, randomized, double-blinded comparison of thymoglobulin versus Atgam for induction immunosuppressive therapy: 10-year results. *Transplantation*. 2008, 86(7), 947-52.
  102. Hardinger K. L., M. A. Schnitzler, B. Miller, et al. Five-years follow up of thymoglobulin versus ATGAM induction in adult renal transplantation. *Transplantation*. 2004, 78(1), 136-41.
  103. Heilman R. L., K. Younan, H. M. Wadei, et al. Results of a prospective randomized trial of sirolimus conversion in kidney transplant recipients on early corticosteroid withdrawal. *Transplantation*. 2011, 92(7), 767-73.
  104. Heisel. O., R. Heisel, R. Balshaw et al. Meta-analysis of posttransplant diabetes in patients receiving calcineurin inhibitors. *Am J Transplant*, 2002, 2, Suppl 3, poster SA-P0507.
  105. Hibberd P. L., N. E. Tolkoff-Rubin, A. B. Cosimi, et al. Symptomatic cytomegalovirus disease in the cytomegalovirus antibody seropositive renal transplant recipient treated with OKT3. *Transplantation*. 1992, 53(1), 68-72.
  106. Hilborn, M., R. Bude, K. Murphy, et al. Renal transplant evaluation with power Doppler sonography. *Br J Radiol*, 70, 1997, 1, 39-43.
  107. Hirsch H. H., W. Knowles, M. Dickenmann, et al. Prospective study of polyomavirus type BK replication and nephropathy in renal- ransplant recipients. *N Engl J Med*. 2002, 347(7), 488-96.
  108. Holley, J. I., R. Shapiro, W. B. Lopatin, A. G. Tzakis, T. R. Hakala, T. E. Starzl. Obesity as a risk factor following cadaveric renal trans-plantation. *Transplantation*, 1990, 49, 1, 387-389.
  109. Hoogeveen EK. Aalten J, Rothman KJ, Roodnat JI, et al. Effect of obesity on the outcome of kidney transplantation: a 20 year follow up. *Transplantation*. 201 1;91:869-74.
  110. Hricik DE, Almawi WY, Strom TB. Trends in the use of glucocorticoids in renal transplantation. *Transplantation*. 1994;57(7):979-89.
  111. Humar A, Matas AJ. Surgical complications after kidney transplantation. *Semin Dial*. 2005; 18(6):505-10.
  112. Humar A. Lebranchu Y. Vincenli F. Blumberg EA. Punch JD. Limaye AP. et

- al. The efficacy and safety of 200 days valganciclovir cytomegalovirus prophylaxis in high-risk kidney transplant recipients. *Am J Transplant.* 2010;10(5): 1228-37.
113. Issa NC, Fishman JA. Infectious complications of antilymphocyte therapies in solid organ transplantation. *Clin Infect Dis.* 2009; 48(6):772-86.
  114. Jauregui, A., D. H. Mintz, P. Mundel, et al. Role of altered insulin signaling pathways in pathogenesis of podocyte malfunction and microalbuminuria. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2009, 18, 539-45.
  115. Jindal RM, Das NP, Neff RT, Hurst FP, Falta EM, Elster EA, Abbott KC. Outcomes in African-Americans vs. Caucasians using thymoglobulin or interleukin-2 inhibitor induction: analysis of USRD database. *Am J Nephrol.* 2009;29:501-8.
  116. Jindal, R. M., J. Hjelmeseath. Impact and management of posttransplant diabetes mellitus. *Transplantation*, 70, 2000, 11, S58-S63.
  117. Jing, C. Diabetic nephropathy & Scope of the Problem. In *Diabetes and Kidney disease*, edited by E. V. Lerma and V. Batuman, Springer, New York, 2014, 9-14.
  118. Johnson CP, Gallagher-Lepak S, Zhu YR, et al. Factors influencing weight gain after renal transplantation. *Transplantation.* 1993;56:822-7.
  119. Josephson MA, Gillen D, Javaid B, Kadambi P, Meehan S, Foster P, et al. Treatment of renal allograft polyoma BK virus infection with leflunomide. *Transplantation.* 2006;81 (5):704-10.
  120. Kahan BD. Efficacy of sirolimus compared with azathioprine for reduction of acute renal allograft rejection: a randomised multicentre study. The Rapamune US Study Group. *Lancet.* 2000; 356(9225): 194-202.
  121. Kahan BD, Rajagopalan PR, Hall M. Reduction of the occurrence of acute cellular rejection among renal allograft recipients treated with basiliximab, a chimeric anti-interleukin-2-receptor monoclonal antibody. United States Simulect Renal Study Group. *Transplantation.* 1999;67:276-84.
  122. Kalantar-Zadeh K, Block G, Humphreys MH, Kopple JD. Reverse epidemiology of cardiovascular risk factors in maintenance dialysis patients. *Kidney Int.* 2003;63:793-808.
  123. Kasiske B, Snyder JJ, Gilbertson D, et al. Diabetes mellitus after kidney

- transplantation in the United States. *Am J Transplant*. 2003;3:178-85.
124. Kasiske BE, Ramos EL, Gaston RS, Bia MJ, Danovitch GM. Bowen PA, Lundin PA, Murphy KJ. The evaluation of renal transplant candidates: clinical practice guidelines. Patient Care and Education Committee of the American Society of Transplant Physicians. *J Am Soc Nephrol*. 1995;6( 1): 1-34.
125. Kasiske BE, Ramos EL, Gaston RS, Bia MJ, Danovitch GM. Bowen PA, Lundin PA, Murphy KJ. The evaluation of renal transplant candidates: clinical practice guidelines. Patient Care and Education Committee of the American Society of Transplant Physicians. *J Am Soc Nephrol*. 1995;6( 1): 1-34.
126. Kasiske, B. L., J. J. Snyder, D. Gilbertson et al. Diabetes mellitus after kidney transplantation in the United States. *Am J Transplant*, 3, 2003, 1-8.
127. Kasiske, L., Z. A. Massy, C. Guijarro et al. Chronic renal allograft rejection and clinical trial design. *Kidney Int*, 48, 1995, S116-S119.
128. Kaufman DB, Leventhal JR. Axelrod D. Gallon LG, Parker MA, Stuart FP. Alemtuzumab induction and prednisone-free maintenance immunotherapy in kidney transplantation: comparison with basiliximab induction—long-term results. *Am J Transplant*. 2005;5(10):2539-48.
129. Kelly WD, Lillehei RC, Merkel FK, Idezuki Y. Goetz FC. Allograft transplantation of the pancreas and duodenum along with the kidney in diabetic nephropathy. *Surgery*. 1967;61 (6):827-37.
130. Khan IE. Zhang R. Simon E, Hamm LL. The alloimmune injury in chronic allograft nephropathy. In: Gooz M, editor. *Chronic kidney disease*. Rijeka: InTech; 2012. p. 401-14.
131. Kiberd BA, Wrobel M, Dandavino R, Keown P, Gourishankar S. The role of proton pump inhibitors on early mycophenolic acid exposure in kidney transplantation: evidence from the CLEAR study. *Ther Drug Monit*. 2011;33(1): 120-3.
132. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO Transplant Work Group). KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am J Transplant*. 2009;9 Suppl 3:S1-155.
133. Kirk AD, Hale DA, Swanson SJ, Mannon RB. Autoimmune thyroid disease after renal transplantation using depletion induction with alemtuzumab. *Am J Transplant*. 2006;6(5 Pt 1): 1084-5

134. Klein C, Brennan DC. HLA and ABO sensitization and desensitization in renal transplantation. UpToDate [Internet]. 2013. <http://uptodate.medcity.net/>. Accessed 16 March 2013.
135. Kliem V, Fricke L, Wollbrink T, Burg M, Radermacher J, Rohde F. Improvement in long-term renal graft survival due to CMV prophylaxis with oral ganciclovir: results of a randomized clinical trial. *Am J Transplant.* 2008;8(5):975-83.
136. Knight SR, Morris PJ. The clinical benefits of cyclosporine C2-level monitoring: a systematic review. *Transplantation.* 2007;83(12): 1525-35.
137. Knoll GA, Bell RC. Tacrolimus versus cyclosporin for immunosuppression in renal transplantation: meta-analysis of randomised trials. *BMJ.* 1999;318(7191 ):1104-7.
138. Kofler S, Shvets N, Bigdeli AK, Konig MA, Kaczmarek P, Deutsch MA, et al. Proton pump inhibitors reduce mycophenolate exposure in heart transplant recipients—a prospective case-controlled study. *Am J Transplant.* 2009;9(7): 1650-6.
139. Kotton CN, Kumar D, Caliendo AM. International consensus guidelines on the management of cytomegalovirus infection in solid organ transplantation. *Transplantation.* 2010;89:775-95.
140. Kovas AZ, Molnar MZ, Szeifert L. Sleep disorders, depressive symptoms and health related quality of life—a cross sectional comparison between kidney transplant recipients and waitlisted patients on maintenance dialysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2011;26(3): 1058-65.
141. Kramer BK, Del Castillo D, Margreiter R, Sperschneider H, Olbricht CJ, Ortuno J, Sester U, Kunzendorf U, Dietl KH, Bonomini V, Rigotti P, Ronco C, Taberner JM, Rivero M, Banas B, Mihlbacher F, Arias M, Montagnino G. Efficacy and safety of tacrolimus compared with ciclosporin A in renal transplantation: three-year observational results. *Nephrol Dial Transplant.* 2008;23(7):2386-92.
142. Kuypers DR, Vandooren AK, Lerut E, Evenepoel P, Claes K, Snoeck R, et al. Adjuvant low-dose cidofovir therapy for BK polyomavirus interstitial nephritis in renal transplant recipients. *Am J Transplant.* 2005;5(8): 1997-2004.
143. Lakkis FG, Sayegh MH. Memory T cells: a hurdle to immunologic tolerance. *J*

- Am Soc Nephrol. 2003; 14(9):2402-10.
144. Langone AJ, Chan L, Bolin P, Cooper M. Enteric-coated mycophenolate sodium versus mycophenolate mofetil in renal transplant recipients experiencing gastrointestinal intolerance: a multicenter, double-blind, randomized study. *Transplantation*. 2011;91(4):470-8.
  145. Langone, A. J. And J. H. Helderman. Immunosuppression. In: *Medical Management of Kidney Transplantation*, edited by Matthew R. Weir, 2005, Philadelphia, USA, 127-137.
  146. Langone, A. J. and J. H. Helderman. Immunosuppressive Drug Therapy. In: *Kidney Transplantation*, ed. By Donald E. Hricik, Re-medica, London, 2003, 39-54.
  147. Larsen CP, et al. Belatacept-based regimens versus a cyclosporine A-based regimen in kidney transplant recipients: 2-year results from the BENEFIT and BENEFIT-EXT studies. *Transplantation*. 2010;90:1528-35.
  148. Larsen CP, Pearson TC, Adams AB, Tso P, Shirasugi N, Strobert E, et al. Rational development of LEA29Y (belatacept), a high-affinity variant of CTLA4-Ig with potent immunosuppressive properties. *Am J Transplant*. 2005;5(3):443-53.
  149. Lawen JG, Davie EA, Mourad G, Oppenheimer F, Molina MG, Rostaing L, Wilkinson AH, Mulloy LL, Bourbigol BJ, Prestele H, Korn A, Girault D. Randomized double-blind study of immunoprophylaxis with basiliximab, a chimeric anti-interleukin-2 receptor monoclonal antibody, in combination with mycophenolate mofetil-containing triple therapy in renal transplantation. *Transplantation*. 2003;75:37-43.
  150. Leavey SF, McCullough K, Hecking E, Goodkin D, Port FK, Young EW. Body mass index and mortality in 'healthier' as compared with 'sicker' haemodialysis patients: results from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Nephrol Dial Transplant*. 2001;16:2386-94.
  151. Leblond V, Davi F, Charlotte F, Dorent R, Bitker MO, Sutton L, et al. Posttransplant lymphoproliferative disorders not associated with Epstein-Barr virus: a distinct entity? *J Clin Oncol*. 1998; 16(6):2052-9.
  152. Lee RH, Seo MJ, Reger RL, Spees JL, Pulin AA, Olson SD, Prockop DJ. Multipotent stromal cells from human marrow home to and promote repair of

- pancreatic islets and renal glomeruli in diabetic NOD/scid mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006; 103(46): 17438-43.
153. Leichtman AB. Balancing efficacy and toxicity in kidney- transplant immunosuppression. *N Engl J Med*. 2007;357(25): 2625-7.
  154. Leung AY, Chan MT, Yuen KY, Cheng VC, Chan KH, Wong CL, et al. Ciprofloxacin decreased polyoma BK virus load in patients who underwent allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Infect Dis*. 2005;40(4):528-37.
  155. Liu Z, Colovai AI, Tugulea S, Reed EF, Fisher PE, Mancini D, et al. Indirect recognition of donor HLA-DR peptides in organ allograft rejection. *J Clin Invest*. 1996;98(5): 1150-7.
  156. Locke JE, Magro CM, Singer AL, Segev DL, Haas M, Hillel AT, et al. The use of antibody to complement protein C5 for salvage treatment of severe antibody-mediated rejection. *Am J Transplant*. 2009;9(1):231-5.
  157. Locke JE, Zachary AA, Haas M, Melancon JK, Warren DS, Simpkins CE, et al. The utility of splenectomy as rescue treatment for severe acute antibody mediated rejection. *Am J Transplant*. 2007;7(4):842-6.
  158. Lorenz M, Regele H, Schillinger M, Kletzmayer J, Haidbauer B, Derfler K, et al. Peritransplant immunoadsorption: a strategy enabling transplantation in highly sensitized crossmatch-positive cadaveric kidney allograft recipients. *Transplantation*. 2005;79(6):696—701.
  159. Luan FL, Schaubel DE, Zhang H, Jia X, Pelletier SJ, Port FK, Magee JC, Sung RS. Impact of immunosuppressive regimen on survival of kidney transplant recipients with hepatitis C. *Transplantation*. 2008;85(11): 1601-6.
  160. Luke PP, Scantlebury VP, Jordan ML, Vivas CA, Hakala TR, Jain A, et al. Reversal of steroid- and anti-lymphocyte antibody- resistant rejection using intravenous immunoglobulin (IVIg) in renal transplant recipients. *Transplantation*. 2001;72(3):419-22.
  161. Madden RL, Mulhern JG, Benedetto BJ, O'Shea MH, Germain MJ, Braden GL, et al. Completely reversed acute rejection is not a significant risk factor for the development of chronic rejection in renal allograft recipients. *Transpl Int*. 2000;13(5):344-50.
  162. Mandelbrot DA, Pavlakis M, Danovitch GM, Johnson SR, Karp SJ, Khwaja K,

- Hanto DW, Rodrigue JR. The medical evaluation of living kidney donors: a survey of US transplant centers. *Am J Transplant*. 2007;7(10):2333-43.
163. Manfe, K. C., M. M. Joffe, H. I. Feldman. Effect of the use or nonuse of long-term dialysis on the subsequent survival of renal transplants from living donors. *N Engl J Med*, 2001, 344 (10), 726-710.
164. Manfe, K. C., M. M. Joffe, H. I. Feldman. Dialysis prior living donor kidney transplantation and rate of acute rejection. *Nephrol Dial Transplantation*, 2003, 18, 172-177.
165. Marcen R. Immunosuppressive drugs in kidney transplantation: impact on patient survival, and incidence of cardiovascular disease, malignancy and infection. *Drugs*. 2009;69:2227-43.
166. Margreiter R. European Tacrolimus vs Ciclosporin Microemulsion Renal Transplantation Study Group. Efficacy and safety of tacrolimus compared with ciclosporin microemulsion in renal transplantation: a randomised multicentre study. *Lancet*. 2002; 359(9308):741-6.
167. Margreiter R. European Tacrolimus vs Ciclosporin Microemulsion Renal Transplantation Study Group. Efficacy and safety of tacrolimus compared with ciclosporin microemulsion in renal transplantation: a randomised multicentre study. *Lancet*. 2002; 359(9308):741-6.
168. Maric-Bilcan, C. Obesity and diabetic kidney disease. *Med Clin North Am*. 2013, 97 (1), 59-74.
169. Matas, A. J. Minimization of steroids in kidney transplantation. *Transplant Int*, 22, 2009, 1, 38-48.
170. Matas, A. J., T. Ramcharan, S. Parascevas, et al. Rapid discontinuation of steroids in living donor kidney transplantation: a pilot study. *Am J Transplant*, 2001, 1, 278-283.
171. Matas, A., R. Kandaswamy, A. Humar et al. Long-term immunosuppression without maintenance prednisolone after kidney transplantation. *Annals of surgery*, 240, 2004, 3, 510-516.
172. Mauyyedi S, Crespo M, Collins AB, Schneeberger EE, Pascual MA, Saidman SL. Acute humoral rejection in kidney transplantation: 11. Morphology, immunopathology, and pathologic classification. *J Am Soc Nephrol*. 2002; 13(3):779-87.

173. McGilvray ID, Lajoie G, Humar A, Cattral MS. Polyomavirus infection and acute vascular rejection in a kidney allograft: coincidence or mimicry? *Am J Transplant.* 2003;3(4):501-4.
174. Meier-Kriesche H, Arndorfer J, Kaplan B. The impact of body mass index on renal transplant outcomes: a significant independent risk factor for graft failure and patient death. *Transplantation.* 2002;73:70-4.
175. Meier-Kriesche HU, Schold JD, Srinivas TR, Howard RJ, Fujita S, Kaplan B. Sirolimus in combination with tacrolimus is associated with worse renal allograft survival compared to mycophenolate mofetil combined with tacrolimus. *Am J Transplant.* 2005;5(9):2273-80.
176. Meier-Kriesche HU, Steffen BJ, Chu AH, Loveland JJ, Gordon RD, Morris JA, et al. Sirolimus with neoral versus mycophenolate mofetil with neoral is associated with decreased renal allograft survival. *Am J Transplant.* 2004;4(12):2058-66.
177. Meier-Kriesche HU, Steffen BJ, Hochberg AM, Gordon RD, Liebman MN, Morris JA, et al. Long-term use of mycophenolate mofetil is associated with a reduction in the incidence and risk of late rejection. *Am J Transplant.* 2003;3(1):68—73.
178. Meier-Kriesche, H. U., A. O. Ojo, J. A. Hanson et al. Increased impact of acute rejection chronic allograft failure in recent era. *Transplantation,* 2000, 70, 1098-1100.
179. Mengel M, Sis B, Haas M, Colvin RB, Halloran PF, Racusen LC, et al. Banff 2011 meeting report: new concepts in antibody-mediated rejection. *Am J Transplant.* 2012; 12(3):563—70.
180. Merion, R. M., A. M. Twork, L. Rosenberg et al. Obesity and renal transplantation. *Surg Gynecol Obstet,* 1991, 172, 2, 367-376.
181. Midtvedt K, Hjelmessaeth J, Hartmann A, Lund K, Paulsen D, Egeland T, et al. Insulin resistance after renal transplantation: the effect of steroid dose reduction and withdrawal. *J Am Soc Nephrol.* 2004; 15( 12):3233-9.
182. Midtvedt, K., A. Hartmann, J. Hielmesaeth et al. Insulin resistance is a common denominator of posttransplant diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant,* 13, 1998, 427-431.

183. Miles, A., N. Sumrani, R. Horovitz et al. Diabetes mellitus after renal transplantation. *Transplantation*, 65, 1998, 380-384.
184. Miller L. Cardiovascular toxicities of immunosuppressive agents. *Am J Transplant*. 2002;1:807-18.
185. Mills DM, Cambier JC. B lymphocyte activation during cognate interactions with CD4+ T lymphocytes: molecular dynamics and immunologic consequences, *Semin Immunol*. 2003; 15(6):325—9.
186. Modlin, C. S., S. M. Flechner, M. Goonastic et al. Should obese patients lose weight before receiving a kidney transplant? *Trans-plantation*, 1997, 64, 2, 599-604.
187. Molnar MZ, Kovesdy CP. Musci I, Bunnapradist S. Streja E, Krishnan M, Kalantar-Zadeh K. Higher recipient body mass index is associated with post-transplant delayed kidney graft function. *Kidney Int*. 2011; 80:218-24.
188. Molnar MZ, Streja E. Kovesday CP, Bunnapradist S. Sampaio MS. Jing J. Krishnan M, Nissenson AR. Danovitch GM, Kalantar- Zadeh K. Associations of body mass index and weight loss with mortality in transplant waitlisted maintenance of hemodialysis patients. *Am J Transplant*. 2011;11:725-36.
189. Montgomery RA, Lonze BE, King KE, Kraus ES, Kucirka LM. Locke JE, et al. Desensitization in HLA-incompatible kidney recipients and survival. *N Engl J Med*. 2011;365(4):318—26.
190. Montgomery RA. Renal transplantation across HLA and ABO antibody barriers: integrating paired donation into desensitization protocols. *Am J Transplant*. 2010;10:449-57.
191. Montori, V., A. Basu, P. Erwin et al. Posttransplantation diabetes: a systemic review of the literature. *Diabetes care*, 25, 2002, 583-92.
192. Morton RL, Howard K. Webster AC. Wong G, Craig JC. The cost effectiveness of induction immunosuppression in kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant*. 2009;24(7):2258-69.
193. Mueller EA, Kovarik JM, van Bree JB, Lison AE, Kutz K. Pharmacokinetics and tolerability of a microemulsion formulation of cyclosporine in renal allograft recipients—a concentration- controlled comparison with the commercial formulation. *Transplantation*. 1994;57(8): 1178-82.
194. Mulley WR. Hudson FJ, Tait BD, Skene AM, Dowling JP, Kerr PG. et al. A

- single low-fixed dose of rituximab to salvage renal transplants from refractory antibody-mediated rejection. *Transplantation*. 2009;87(2):286-9.
195. Nathaniel B, Cochetti P, Mysore S, et al. Association of metabolic syndrome with development of new-onset diabetes after transplant. *Transplantation*. 2010;90:861-6.
196. Nemeth D, Ovens J, Opelz G, Sommerer C, Dohler B, Becker LE, et al. Does borderline kidney allograft rejection always require treatment? *Transplantation*. 2010; 90(4):427-32.
197. Neylan JF. Immunosuppressive therapy in high-risk transplant patients: dose-dependent efficacy of mycophenolate mofetil in African-American renal allograft recipients. *LJ.S. Renal Transplant Mycophenolate Mofetil Study Group. Transplantation*. 1997;64(9): 1277-82.
198. Nicleleit V, Hirsch HH, Zeiler M, Gudat F, Prince O, Thiel G, et al. BK-virus nephropathy in renal transplants-tubular necrosis, MHC-class II expression and rejection in a puzzling game. *Nephrol Dial Transplant*. 2000; 15(3):324-32.
199. Opelz G, Dohler B, Collaborative Transplant Study Report. Influence of time of rejection on long-term graft survival in renal transplantation. *Transplantation*. 2008;85(5):661-6.
200. Opelz, G. Effect of the maintenance immunosuppressive drug regimen on kidney transplant outcome. *Transplantation*, 58, 1994, 2, 443-446.
201. Orofino, L., J. Pascual, C. Quereda, J. Burgos, R. Marcen, J. Or-tuno. Influence of overweight on survival of kidney transplant. *Ne-phrol Dial Transplant*, 1997, 12, 3, 855-858.
202. Parving, H., J. LLewis, M. Ravid, et al. Prevalence and risk factors for microalbuminuria in a referred cohort of type II diabetic patients: a global perspective. *Kidney Int*, 2006, 69, 2057-63.
203. Pascual J, Mezhich JD, Djamali A, Levenson G, Chin LT, Torrealba J, Bloom D, Voss B, Becker BN, Knechtle SJ, Sollinger HW, Pirsch JD, Samaniego MD. Alemtuzumab induction and recurrence of glomerular disease after kidney transplantation. *Transplantation*. 2007;83(11): 1429-34.
204. Pasulka, P., B. Bistran, P. Benotti, G. Blackburn. The risks of surgery in obese patients. *Ann Intern Med*, 1986, 104, 2, 540-546.

205. Patel SJ, Knight RJ, Suki WN, Abdellatif A, Duhart Jr BT, Krauss AG, Mannan S, Nezakatgoo N, Osama GA. Rabbit antithymocyte induction and dosing in deceased donor renal transplant recipients over 60 yr of age. *Clin Transplant*. 2011 ;25(3):E250-6.
206. Patlolla V. Zhong X, Reed GW, Mandelbrot DA. Efficacy of anti IL2 receptor antibodies compared to no induction and to antilymphocyte antibodies in renal transplantation. *Am J Transplant*. 2007;7:832-1842.
207. Paul, L. C. Advers effects of immunosuppressive drugs on long-term allograft outcome. *Transplant Proc*, 30, 1998, 4, 4001-4005.
208. Paya CV. Indirect effects of CMV in the solid organ transplant patient. *Transpl Infect Dis*. 1999; 1 (S1):8-12.
209. Penn I. The effect of immunosuppression on pre-existing cancers. *Transplantation*. 1993;55(4):742-7.
210. Penn I. The effect of immunosuppression on pre-existing cancers. *Transplantation*. 1993;55(4):742-7.
211. Pescovitz MD, Barone G, Choc Jr MG, Hricik DE, Hwang DS, Jin JH. et al. Safety and tolerability of cyclosporine microemulsion versus cyclosporine: two-year data in primary renal allograft recipients: a report of the Ncoral Study Group. *Transplantation*. 1997 ;63(5):778—80.
212. Pestana JO, Grinyo JM, Vanrenterghem Y, et al. Three year outcomes from BF.NEFIT-EXT: a phase III study of belatacept versus cyclosporine in recipients of extended criteria donor kidneys. *Am J Transplant*. 2012; 12(3):630-9.
213. Pfeiffer, T., K. Albrecht, K. Wagner, et al. The effect of obesity on outcome of kidney transplantation. *Med Klin*, 1994, 89, 2, 635-639.
214. Pirch, J., J. Miller, M. Deierhoi et al. A comparison of tacrolimus (FK506) and cyclosporine for immunosuppression after cadaveric renal transplantation: FK506 Kidney Transplant Study Group. *Transplantation*, 63, 1997, 977-983.
215. Pirsch, J. D., R. J. Strata, M. J. Armbrust, et al. Cadaveric renal transplantation with cyclosporine in patient more than 60 years of age. *Transplantation*, 47, 1989, 2, 259-261.
216. Pirsch, J., M. Armbrust, et al. Obesity as a risk factor following renal transplantation. *Transplantation*, 1995, 59, 2, 631-33.

217. Pirsch, J., M. Armbrust, et al. Obesity as a risk factor following renal transplantation. *Transplantation*, 1995, 59, 2, 631-33.
218. Ponticelli C, Minetti L. Di Palo FQ, Vegeto A, Belli L. Corbetta G. et al. The Milan clinical trial with cyclosporine in cadaveric renal transplantation. A three-year follow-up. *Transplantation*. 1988;45(5):908— 13.
219. Porcheray F, DeVito J, Yeap BY, Xue L, Dargon I, Paine R, Girouard TC, Saidman SL, Colvin RB, Wong W, Zorn E. Chronic humoral rejection of human kidney allografts associates with broad autoantibody responses. *Transplantation*. 2010;89( 10): 1239-46.
220. Rachmani R., Z. Levi, M. Lidar, et al. Considerations about de threshold value if microalbuminuria in patients with diabetes mellitus: Lessons from an 8-year follow-up study of 599 patients. *Res Clin Pract*, 2000, 49 (2-3), 187-194.
221. Rajakariar R, Bhattacharyya M, Norton A. Sheaff M. Cavenagh J. Raftery MJ. et al. Post transplant T-cell lymphoma: a case series of four patients from a single unit and review of the literature. *Am J Transplant*. 2004;4(9): 1534-8.
222. Reinke P, Fietze E. Ode-Hakim S, Prosch S, Lippert J, Ewert R, et al. Late-acute renal allograft rejection and symptomless cytomegalovirus infection. *Lancet* 1994;344(8939-8940): 1737-8.
223. Reischig T, Hribova P, Jindra P, Hes O. Bouda M, Treska V. et al. Long-term outcomes of pre-emptive valganciclovir compared with valacyclovir prophylaxis for prevention of cytomegalovirus in renal transplantation. *J Am Soc Nephrol*. 2012;23(9): 1588-97.
224. Reischig T, Jindra P. Hcs O, Svecova M. Klaboch J, Treska V. Valacyclovir prophylaxis versus preemptive valganciclovir therapy to prevent cytomegalovirus disease after renal transplantation. *Am J Transplant*. 2008;8(1):69-77.
225. Remuzzi G, Cravedi P, Costantini M. Lesti M, Ganeva M, Gherardi G, et al. Mycophenolate mofetil versus azathioprine for prevention of chronic allograft dysfunction in renal transplantation: the MYSS follow-up randomized, controlled clinical trial. *J Am Soc Nephrol*. 2007; 18(6): 1973-85.
226. Ren Q, Paramesh AS, Yau CL, Florman S. Killackey M, Slakey DP, Alper B. Simon E, Hamm LL, Zhang R. Kidney transplantation in highly sensitized

- African Americans. *Transpl Int.* 2011;24(3):259—65.
227. Richards S, Watanabe C, Santos L, Craxton A, Clark EA. Regulation of B-cell entry into the cell cycle. *Immunol Rev.* 2008;224:183-200.
228. Robertson RP, Davis C, Larsen J, Stratta R, Sutherland DER. Pancreas and islet transplantation in type I diabetes. *Diabetes Care.* 2006;29(4):935.
229. Rocha PN, Butterly DW, Greenberg A, Reddan DN, Tuttle-Newhall J, Collins BH, et al. Beneficial effect of plasmapheresis and intravenous immunoglobulin on renal allograft survival of patients with acute humoral rejection. *Transplantation.* 2003;75(9): 1490-5.
230. Roth, D., M. Milgrom, V. Esquenazi et al. Posttransplant hyper-glycemia. *Transplantation,* 49, 1989, 278-281.
231. Rush D, Arlen D, Boucher A, Busque S, Cockfield SM, Girardin C, et al. Lack of benefit of early protocol biopsies in renal transplant patients receiving TAC and MMF: a randomized study. *Am J Transplant.* 2007;7(11 ):2538.
232. Ryan EA, Paty BW, Senior PA, Bigam D, Alfadhli E, Kneteman NM, Lakey JR, Shapiro AM. Five year follow-up after clinical islet transplantation. *Diabetes.* 2005;54(7):2060-9.
233. Ruggenenti P., G. Remuzzi. Time to abandon microalbuminuria? *Kidney Intern,* 2006, 70 (7), 1214-1222.
234. Saidi RF, Elias N, Kawai T, Herd M, Farrell ML, Goes N. Outcome of kidney transplantation using expanded criteria donors and donation after cardiac death kidneys: realities and costs. *Am J Transplant.* 2007;7(12):2769-74.
235. Salgo R, Gossman J, Schofer H, Kachel HG, Kuck J, Geiger H. et al. Switch to a sirolimus-based immunosuppression in longterm renal transplant recipients: reduced rate of (pre-)malignancies and nonmelanoma skin cancer in a prospective, randomized, assessor-blinded, controlled clinical trial. *Am J Transplant.* 2010;10(6): 1385-93.
236. Saudek F, Pnihova S, Boucek P, Lebl J, Adamec M, Ek J, Pedersen O, Hansen T. Maturity onset diabetes of the young with end stage nephropathy: a new indication for simultaneous pancreas and kidney transplantation? *Transplantation.* 2004;77(8): 1298-301.
237. Schold JD, Rehman S, Kayle LK, Magliocca J, Srinivas TR, Meier-Kriesche HU. Treatment for BK virus: incidence, risk factors and outcomes for kidney

- transplant recipients in the United States. *Transpl Int.* 2009;22(6):626-34.
238. Schwarz A, Vatandaslar S, Merkel S, Haller H. Renal cell carcinoma in transplant recipients with acquired cystic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2007;2(4):750-6.
  239. Scott DM, Ehrmann IE, Ellis PS, Chandler PR, Simpson E. Why do some females reject males? The molecular basis for male-specific graft rejection. *J Mol Med (Berl).* 1997;75(2): 103-14.
  240. Sener A, House AA, Jevnikar AM, Boudville N, McAlister VC, Muirhead N, et al. Intravenous immunoglobulin as a treatment for BK virus associated nephropathy: one-year follow-up of renal allograft recipients. *Transplantation.* 2006;81(1):17-20.
  241. Senior PA, Zeman M, Paty BW, Ryan EA, Shapiro AM. Changes in renal function after clinical islet transplantation: four-year observational study. *Am J Transplant.* 2007;7(1):91-8.
  242. Seron D, Moreso F. Protocol biopsies in renal transplantation: prognostic value of structural monitoring. *Kidney Int.* 2007;72(6):690-7.
  243. Shapiro AM, Lakey JR, Ryan EA, Korbutt GS, Toth E, Warnock GL, Kneteman NM, Rajotte RV. Islet transplantation in seven patients with type 1 diabetes using a glucocorticoid-free immunosuppressive regimen. *N Engl J Med.* 2000;343:230-8.
  244. Shinn C, Malhotra D, Chan L, Cosby RL, Shapiro JI. Time course of response to pulse methylprednisolone therapy in renal transplant recipients with acute allograft rejection. *Am J Kidney Dis.* 1999;34(2):304-7.
  245. Silva Jr IIT, Yang HC, Abouljoud M, Kuo PC, Wisemandle K, Bhattacharya P, et al. One-year results with extended-release tacrolimus/MMF, tacrolimus/MMF and cyclosporine/MMF in de novo kidney transplant recipients. *Am J Transplant.* 2007;7(3):595-608.
  246. Solez K, Colvin RB, Racusen LC, Haas M, Sis B, Mengel M, Halloran PF, Baldwin W, Banfi G, Collins AB, Cosio F, David DS, Drachenberg C, Einecke G, Fogo AB, Gibson IW, Glotz D, Iskandar SS, Kraus E, Lerut E, Mannon RB, Mihatsch M, Nankivell BJ, Nickleleit V, Papadimitriou JC, Randhawa P, Regele H, Renaudin K, Roberts J, Seron D, Smith RN, Valente M. Banff 07 classification of renal allograft pathology: updates and future directions. *Am J*

- Transplant. 2008;8(4):753-60.
247. Sollinger HW. Mycophenolate mofetil for the prevention of acute rejection in primary cadaveric renal allograft recipients. U.S. Renal Transplant Mycophenolate Mofetil Study Group. *Transplantation*. 1995;60(3):225-32.
  248. Srinivas TR, Schold JD. Guerra G, Eagan A, Bucci CM. Meier- Kriesche HU. Mycophenolate mofetil/sirolimus compared to other common immunosuppressive regimens in kidney transplantation. *Am J Transplant*. 2007;7(3):586-94.
  249. Srinivas TR, Schold JD. Guerra G, Eagan A, Bucci CM. Meier- Kriesche HU. Mycophenolate mofetil/sirolimus compared to other common immunosuppressive regimens in kidney transplantation. *Am J Transplant*. 2007;7(3):586-94.
  250. Sijpkens, Y. W., I. I. Doxiadis, M. J. Mallat et al. Early versus late acute rejection episodes in renal transplantation. *Transplantation*, 2003, 75, 204-208.
  251. Stegall MD, Gloor J, Winters JL, Moore SB. Degoey S. A comparison of plasmapheresis versus high-dose IVIG desensitization in renal allograft recipients with high levels of donor specific allo- antibody. *Am J Transplant*. 2006;6(2):346-51.
  252. Steinman TI, Becker BN. Frost AE, Olthoff KM. Smart FW. Suki WN, Wilkinson AH. Clinical Practice Committee, American Society of Transplantation. Guidelines for the referral and management of patients eligible for solid organ transplantation. *Transplantation*. 2001 ;71(9): 189-204.
  253. Steinman TI, Becker BN. Frost AE, Olthoff KM. Smart FW. Suki WN, Wilkinson AH. Clinical Practice Committee, American Society of Transplantation. Guidelines for the referral and management of patients eligible for solid organ transplantation. *Transplantation*. 2001 ;71(9): 189-204.
  254. Stevens RB. Mercer DF, Grant WJ. Freifeld AG, Lane JT, Groggel GC, Rigley TH, Nielsen KJ, Henning ME, Skorupa JY, Skorupa AJ, Christensen KA, Sandoz JP, Kellogg AM. Langnas AN, Wrenshall LE. Randomized trial of single-dose versus divided-dose rabbit anti-thymocyte globulin induction in

- renal transplantation: an interim report. *Transplantation*. 2008;85(10): 1391-9.
255. Stock PG, Barin B, Murphy B, Hanto D, Diego JM, Light J, Davis C, Blumberg E, Simon D, Subramanian A, Millis JM, Lyon GM, Brayman K, Slakey D, Shapiro R, Melancon J, Jacobson JM, Stosor V, Olson JL, Stablein DM, Roland ME. Outcomes of kidney transplantation in HIV-infected recipients. *N Engl J Med*. 2010;363(21):2004-14.
256. Sumrani, N. B., P. Daskalakis, A. M. Miles, et al. Erythrocytosis after renal transplantation: a prospective analysis. *ASAIO J*, 39, 1993, 1, 51-55.
257. Sun Q, Cheng Z, Cheng D, Chen J, Ji S, Wen J, et al. De novo development of circulating anti-endothelial cell antibodies rather than pre-existing antibodies is associated with post-transplant allograft rejection. *Kidney Int*. 2011;79(6):655-62.
258. Sutherland DE, Gruessner R, Dunn D, Moudry-Munns K, Gruessner A, Najarian JS. Pancreas transplants from living-related donors. *Transplant Proc*. 1994;26(2):443-5.
259. Swinnen LJ, Costanzo-Nordin MR, Fisher SG, O'Sullivan EH, Johnson MR, Heroux AL, Dizikes GJ, Pifarre R, Fisher RI. Increased incidence of lymphoproliferative disorder after immunosuppression with the monoclonal antibody OKT3 in cardiac- transplant recipients. *N Engl J Med*. 1990;323(25): 1723-8.
260. Takeuchi O, Akira S. Pattern recognition receptors and inflammation. *Cell*. 2010; 140(6):805-20.
261. Tan HP, Donaldson J, Basu A, Unruh M, Randhawa P, Sharma V, Morgan C, McCauley J, Wu C, Shah N, Zeevi A, Shapiro R. Two hundred living donor kidney transplantations under alemtuzumab induction and tacrolimus monotherapy: 3-year follow-up. *Am J Transplant*. 2009;9(2):355-66.
262. Tavakoli A, Surange RS, Pearson RC, Parrott NR, Augustine T, Riad HN. Impact of stents on urologic complications and health care expenditure in renal transplant recipients: results of a prospective, randomized clinical trial. *J Urol*. 2007;177(6):2260-4.
263. Tavakoli A, Surange RS, Pearson RC, Parrott NR, Augustine T, Riad HN. Impact of stents on urologic complications and health care expenditure in renal transplant recipients: results of a prospective, randomized clinical trial.

- J Urol. 2007;177(6):2260-4.
264. The AST infectious disease community of practice, American Society of Transplantation, infectious disease guidelines 3rd edition. Am J Transplant. 2013; 13 Suppl 4:3-336.
265. The Tricontinental Mycophenolate Mofetil Renal Transplantation Study Group. A blinded, randomized clinical trial of mycophenolate mofetil for the prevention of acute rejection in cadaveric renal transplantation. Transplantation. 1996;61(7): 1029-37.
266. The ACE-inhibitors in diabetic nephropathy trialist group. Should all patients with type 1 diabetes mellitus and microalbuminuria receive angiotensin-converting enzyme inhibitors? A meta-analysis of individual patient data. Ann Intern Med, 2001, 134, 360-369.
267. Thistlethwaite Jr JR. Stuart JK. Mayes JT, Gaber AO, Woodle S, Buckingham MR, Stuart FP. Complications and monitoring of OKT3 therapy. Am J Kidney Dis. 1988; 11(2): 112-9.
268. Toyoda M. Pao A. Petrosian A. Jordan SC. Pooled human gammaglobulin modulates surface molecule expression and induces apoptosis in human B cells. Am J Transplant. 2003;3(2): 156-66.
269. Trappe R. Ocrtel S, Leblond V. Mollee P, Sender M, Reinke P, Neuhaus R, Lehmkuhl H, Horst HA, Salles G. Morschhauser F, Jaccard A, Lamy T, Leithiuser M, Zimmermann H, Anagnostopoulos I, Raphael M, Riess H, Choquet S, German PTLD Study Group, European PTLD Network. Sequential treatment with rituximab followed by CHOP chemotherapy in adult B-cell post-transplant lymphoproliferative disorder (PTLD): the prospective international multicentre phase 2 PTLD-1 trial. Lancet Oncol. 2012; 13(2): 196-206.
270. Troxell ML. Weintraub LA, Higgins JP. Kambham N. Comparison of C4d immunostaining methods in renal allograft biopsies. Clin J Am Soc Nephrol. 2006; 1 (3):583—91.
271. Tsaour I, Gasser M, Aviles B, Lutz J, Lutz L, Grimm M, et al. Donor antigen-specific regulatory T-cell function affects outcome in kidney transplant recipients. Kidney Int. 2011 ;79(9): 1005-12.
272. US Department of Health and Human Services. 2011 Annual report of the

- organ procurement and transplantation network and the scientific registry of transplant recipients. *Am J Transplant*. 2013; 13(S 1): I —36.
273. US Renal Data System. *USRDS 2012 Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Kidney Disease in the United States*. National Institute of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Disease. Bethesda, MD, 2012.
  274. Van Buren, P. N., R. Toto. Hypertension in diabetic nephropathy: epidemiology, mechanisms, and management. *Adv Chronic Kidney Dis*, 2011, 18, 28-41.
  275. Vanrenterghem Y, Brscnahan B, Campistol J, et al. Belatacept- based regimens are associated with improved cardiovascular and metabolic risk factors compared with cyclosporine in kidney transplant recipients. *Transplantation*. 2011;91(9):976-83.
  276. Vats A, Shapiro R, Singh Randhawa P, Scantlebury V, Tuzuner A, Saxena M. et al. Quantitative viral load monitoring and cidofovir therapy for the management of BK virus-associated nephropathy in children and adults. *Transplantation*. 2003;75( 1): 105-12.
  277. Vaysberg M, Balatoni CE, Nepomuceno RR. Krams SM, Martinez OM. Rapamycin inhibits proliferation of Epstein-Barr virus- positive B-cell lymphomas through modulation of cell-cycle protein expression. *Transplantation*. 2007;83(8):114-21.
  278. Vella JP, Spadafora-Ferreira M, Murphy B. Alexander SI, Harmon W, Carpenter CB. et al. Indirect allorecognition of major histocompatibility complex allopeptides in human renal transplant recipients with chronic graft dysfunction. *Transplantation*. 1997; 64(6):795-800.
  279. Vincenli F, Kirkman R, Light S, Bumgardner G. Pescovitz M. Halloran P, Ncylan J, Wilkinson A, Ekberg H, Gaston R, Backman L, Burdick J. Interleukin-2-receptor blockade with daclizumab to prevent acute rejection in renal transplantation. Daclizumab Triple Therapy Study Group. *N Engl J Med*. 1998;338:161-5.
  280. Vincenti F, Blancho G, Durrbach A. Friend P, Grinyo J, Halloran PF, et al. Five-year safety and efficacy of belatacept in renal transplantation. *J Am Soc Nephrol*. 2010;21(9): 1587-96.

281. Vincenti F, Larsen C. Durrbach A. Wekerle T, Nashan B, Blancho G, et al. Costimulation blockade with belatacept in renal transplantation. *N Engl J Med.* 2005;353(8):770-81.
282. Vincenti F, Schena FP. Paraskevas S. Hauser IA, Walker RG, Grinyo J. et al. A randomized, multicenter study of steroid avoidance. early steroid withdrawal or standard steroid therapy in kidney transplant recipients. *Am J Transplant.* 2008;8(2):307-16.
283. Vincenti F. Charpentier B, Vanrenterghem Y. Rostaing L, Bricsnahan B. Darji P, et al. A phase III study of belatacept-based immunosuppression regimens versus cyclosporine in renal transplant recipients (BENEFIT study). *Am J Transplant.* 2010; 1(3):535-46.
284. Vo A A, Lukovsky M, Toyoda M, Wang J, Reinsmoen NL, Lai CH, et al. Rituximab and intravenous immune globulin for desensitization during renal transplantation. *N Engl J Med.* 2008;359(3):242-51.
285. Wahl AO, Small Jr W, Dixler I, Strom S, Rademaker A, Leventhal J. et al. Radiotherapy for rejection of renal transplant allografts refractory to medical immunosuppression. *Am J Clin Oncol.* 2006;29(6):551-4.
286. Wali RK, Drachenberg C. Hirsch HH, Papadimitriou J, Nahar A, Mohanial V, et al. BK virus-associated nephropathy in renal allograft recipients: rescue therapy by sirolimus-based immunosuppression. *Transplantation.* 2004;78(7): 1069-73.
287. Waller, J. R., N. R. Brook, G. R. Bicknell, M. L. Nicholson. Differential effects of modern immunosuppressive agents on the development of intimal hyperplasia. *Transpl Int,* 17, 2004, 1, 9-14.
288. Warram, J. H., G. Gearin, L. Laffel, A. S. Krolewski. Effect of duration of type 1 diabetes on the prevalence of stages of diabetic nephropathy defined by urinary albumin/creatinine ratio. *J Am Soc Nephrol,* 7, 1996, 930-937.
289. Warren DS, Zachary AA, Sonnenday CJ. King KE, Cooper M. Ratner LE, et al. Successful renal transplantation across simultaneous ABO incompatible and positive crossmatch barriers. *Am J Transplant.* 2004;4(4):561-8.
290. Warren EH, Greenberg PD. Riddell SR. Cytotoxic T-lymphocyte- defined human minor histocompatibility antigens with a restricted tissue distribution. *Blood.* 1998;91(6):2197-207.

291. Webster AC, Woodroffe RC, Taylor RS, Chapman JR, Craig JC. Tacrolimus versus ciclosporin as primary immunosuppression for kidney transplant recipients: meta-analysis and meta-regression of randomised trial data. *BMJ*. 2005;331(7520):810.
292. Webster AC, Pankhurst T, Rinaldi F, Chapman JR, Craig JC. Monoclonal and polyclonal antibody therapy for treating acute rejection in kidney transplant recipients: a systematic review of randomized trial data. *Transplantation*. 2006;81(7):953-65.
293. Webster AC, Playford EG, Higgins G, Chapman JR, Craig JC. Interleukin 2 receptor antagonists for renal transplant recipients: a meta analysis of randomized trials. *Transplantation*. 2004;77: 166-7
294. Weir MR, Mulgaonkar S, Chan L, Shidban H, Waid TH, Preston D, et al. Mycophenolate mofetil-based immunosuppression with sirolimus in renal transplantation: a randomized, controlled Spare- the-Nephron trial. *Kidney Int*. 2011 ;79(8):897-907.
295. Weir MR, Mulgaonkar S, Chan L, Shidban H, Waid TH, Preston D, et al. Mycophenolate mofetil-based immunosuppression with sirolimus in renal transplantation: a randomized, controlled Spare- the-Nephron trial. *Kidney Int*. 2011 ;79(8):897-907.
296. Whiting, D., L. Guariguata, C. Weil, et al. IDF diabetes atlas: global estimates of the prevalence of diabetes for 2011 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract*, 2011; 94 311-21.
297. Wolfe, R. A., V. B. Ashbi, E. L. Milford, et al. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis waiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *E Engl J Med*, 1999, 341 (23), 1725-1730.
298. Wong W, Agrawal N, Pascual M, Anderson DC, Hirsch HH, Fujimoto K, Cardarelli F, Winkelmayr WC, Cosimi AB, Tolkoff- Rubin N. Comparison of two dosages of thymoglobulin used as a short-course for induction in kidney transplantation. *Transpl Int*. 2006; 19(8):629-35.
299. Woodle ES, Thistlethwaite JR, Gordon JH, Laskow D, Deierhoi MH, Burdick J, et al. A multicenter trial of FK506 (tacrolimus) therapy in refractory acute renal allograft rejection. A report of the Tacrolimus Kidney Transplantation

- Rescue Study Group. *Transplantation*. 1996;62(5):594-9.
300. Woodle ES, First MR, Pirsch J, Shihab F, Gaber AO, Van Veldhuisen P, et al. A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial comparing early (7 day) corticosteroid cessation versus long-term, low-dose corticosteroid therapy. *Ann Surg*. 2008;248(4):564-77.
301. Worthington JE, McEwen A, McWilliam LJ, Picton ML, Martin S. Association between C4d staining in renal transplant biopsies, production of donor-specific HLA antibodies, and graft outcome. *Transplantation*. 2007;83(4):398-403.
302. Yokoyama, H., H. Sone, M. Oishi, et al. Japan Diabetes Clinical Data Management Study Group. Prevalence of albuminuria and renal insufficiency and associated clinical factors in type 2 diabetes: the Japan Diabetes Clinical data Management Study (JDDM15). *Nephrol Dial Transplant*, 2009, 24 (4), 1212-9.
303. Young, B., Katon W., M. Von Korff, et al. Racial and ethnic differences in microalbuminuria prevalence in a diabetes population: the pethweays study. *J Am Soc Nephrol*, 2005, 16, 219-228.
304. Zhang, R., A. Paramesh. *Transplantation: Kidney-Pancreas Transplant*. In: *Diabetes and Kidney Disease*, edited by E. V. Lerma and V. Batuman, Springer, New York, 2014, 175-201.
305. Zhang R, Lia J, Morse S, Donelon S, Reisin E. Kidney disease in the metabolic syndrome. *Am J Med Sci*. 2005;330(6):319-25.
306. Zhang R, Thakur V, Morse S, Reisin E. Renal and cardiovascular considerations for the non pharmacological and pharmacological therapies of obesity-hypertension. *J Hum Hypertens*. 2002; 16(12): 819-27.
307. Zimmet PZ, Tuomi T, Mackay IR, Rowley MJ, Knowles W, Cohen M, Lang DA. Latent autoimmune diabetes mellitus in adults (LADA): the role of antibodies to glutamic acid decarboxylase in diagnosis and prediction of insulin dependency. *Diabet Med*. 1994;11(3):299-303.
308. Zou S, Dodd RY, Stramer SL, Strong DM, Tissue Safety Study Group. Probability of viremia with HBV, HCV, HIV, and HTLV among tissue donors in the United States. *N Engl J Med*. 2004;351(8):751-9.