

ALTERAÇÕES PRECOSES NOS MARCADORES DE RISCO PARA DOENÇA CARDIOVASCULAR EM PACIENTES SUBMETIDOS A TRANSPLANTE RENAL DE DOADOR VIVO

Development of a cornea donation systematic in a São Paulo Cardiology Institution

Giovanna Parada Martins, Francival Leite de Souza, Andréa Rodrigues de Sousa, Karenn Barros Bezerra

RESUMO

A doença cardiovascular é a principal causa de mortalidade em pacientes com doença renal crônica (DRC) em terapia dialítica, sendo responsável por cerca de metade de todas as mortes nesses pacientes. O transplante renal se acompanha de redução da mortalidade cardiovascular e coronária em relação ao tratamento dialítico, porém, estas são também, a principal causa de morte após o primeiro ano pós-transplante. **Objetivo:** Avaliar as alterações nos marcadores de risco tradicionais relacionados à uremia três meses após transplante renal de doador vivo. **Métodos:** Estudo prospectivo com 27 pacientes submetidos a transplante renal no Hospital Universitário-UFMA de junho de 2007 a janeiro de 2009. Coletados dados clínicos e metabólicos do dia da internação hospitalar e após três meses de transplante renal. **Resultados:** A média de idade foi de 30,4 anos; 57% eram homens com tempo médio de diálise de 24 meses. Após três meses de transplante ocorreu redução significativa da PA sistólica ($128,1 \pm 25,7$ mmHg para $112,6 \pm 15,8$ mmHg, $p=0,006$) e da PA diastólica ($83,7 \pm 19,4$ mmHg para $70,4 \pm 10,5$ mmHg, $p=0,002$). Hipocalcemia foi observada em 16 pacientes pré-transplante e em um paciente após o transplante ($p<0,001$). Observou-se redução nos níveis séricos de fósforo ($5,4 \pm 1,7$ mg/dL para $3,9 \pm 1,3$ mg/dL, $p=0,004$), assim como melhora dos níveis hemantimétricos, hemoglobina e hematócrito no pré-transplante ($11,2 \pm 1,9$ g/dL e $34,9 \pm 6,0\%$) para o pós-transplante ($12,3 \pm 3,4$ g/dL e $37,8 \pm 6,4\%$). Após três meses, observou-se elevação do colesterol total ($149,18 \pm 35,3$ mg/dL para $174,6 \pm 44,3$ mg/dL, $p=0,001$), triglicérideo ($141,8 \pm 67,4$ mg/dL para $200,1 \pm 102,9$ mg/dL, $p=0,008$) e da glicemia em jejum ($87,55 \pm 12,12$ mg/dL passando para $107,44 \pm 35,85$ mg/dL, $p=0,002$). **Conclusão:** Este estudo demonstrou melhora precoce e significativa de alguns elementos de risco para doença cardiovascular, tais como, anemia, pressão arterial e produto cálcio-fósforo após transplante renal. Houve piora do colesterol, triglicérides e glicemia no pós-transplante. Deve-se monitorar e tratar precocemente todos os fatores relacionados a risco cardiovascular na população transplantada.

Descritores: Transplante renal, Doenças cardiovasculares, Fatores de risco.

INTRODUÇÃO

O transplante renal é o tratamento de escolha para muitos pacientes com Insuficiência Renal Crônica (IRC), oferecendo melhor qualidade de vida que a diálise crônica, além de melhorar a expectativa de vida.¹ Os recentes avanços no manejo imunológico das técnicas cirúrgicas e dos cuidados intensivos e a introdução de drogas imunossupressoras mais modernas contribuíram para melhorar os resultados do transplante e colocá-lo atualmente como a mais eficiente terapia de substituição renal.²

Embora o tratamento hemodialítico tenha se tornado cada vez mais seguro e capaz de aumentar a longevidade de pacientes com IRC, há ainda complicações inerentes ao paciente renal crônico e ao próprio procedimento dialítico, responsáveis pela considerável mortalidade desses pacientes, que é de 10 a 20 vezes maior que a população geral, mesmo quando ajustada para a idade, sexo, raça e presença de diabetes, sendo que a doença cardiovascular (DCV) é a causa mais comum de óbito, com taxa de mortalidade de 9% ao ano.³

A realização de transplante renal é acompanhada de redução da mortalidade cardiovascular e coronária, mas a incidência de

Instituição:

Departamento de Medicina I da Universidade Federal do Maranhão, São Luís-MA, Brasil

Correspondência:

Karenn Barros Bezerra

Rua das Cegonhas, lote 4, quadra 14, casa 16. Condomínio Portal do Atlântico, São Luís-MA, Brasil

Tel: (98) 9112-1104 / 3213-3126.

Email: karennbezerra@hotmail.com

Recebido em: 26.02.2010

Aceito em: 23.03.2010

complicações é ainda muito elevada em comparação com a da população geral, permanecendo cerca de duas a cinco vezes mais alta, fenômeno esse que resulta provavelmente da combinação entre a progressão da doença cardiovascular presente por ocasião do transplante e aquela que se instala após o transplante.^{2,4}

Atualmente, mais transplantes são perdidos em virtude de morte cardiovascular (CV) com enxerto funcionando do que devido à rejeição. Em um estudo realizado em Lindholm, a causa mais freqüente de perda de enxerto após o primeiro ano de transplante foi a morte do receptor, tanto de doador vivo como de doador falecido.⁵ Outros estudos também mostraram resultados semelhantes, evidenciando que o óbito com rim funcionante é hoje uma das principais causas de perda de enxerto.⁶ Esses aspectos sugerem que a DCV desenvolvendo-se no período pré-transplante aumenta de forma significativa o risco de eventos cardiovasculares pós-operatórios.⁷

Os fatores de risco cardiovasculares observados em pacientes renais crônicos compreendem os chamados tradicionais observados também na população geral e outros, que são peculiares ou mais relevantes entre pacientes urêmicos como anemia, hipertrofia ventricular esquerda, uremia crônica, desnutrição, alterações do metabolismo cálcio-fósforo e hiperparatireoidismo. Dentre os tradicionais incluem-se: idade, hipertensão arterial, obesidade, dislipidemia, diabetes mellitus e tabagismo, os quais contribuem com uma patogênese semelhante para a perda progressiva da função renal, explicando em parte a elevada proporção de doença aterosclerótica e suas complicações em pacientes com DRC.⁸

Outros fatores podem contribuir ainda para a disfunção cardiovascular, como o uso de imunossuppressores, relacionados ao agravamento da HAS e DM, e a baixa utilização de drogas de efeito cardioprotetor. Em estudo recente, verificou-se que de 271 pacientes com DRC em avaliação cardiovascular prévia ao transplante renal, 33% não utilizavam qualquer tipo de medicamento cardioprotetor.⁹

A literatura tem demonstrado mudanças significativas desses fatores de risco após a realização de transplante renal, causando impactos de forma positiva e outros de forma negativa sobre esses marcadores, mas que no geral apresentam-se como fator de diminuição do risco de DCV em relação aos pacientes em diálise, apesar de ainda apresentar-se muito alto quando comparados à população geral.^{10,11} Portanto, o desafio agora é buscar um balanço positivo ainda maior entre as alterações dos fatores de risco tradicionais e os relacionados à uremia antes e após o transplante renal. Novas pesquisas são necessárias, para que se esclareça o real impacto causado pelo transplante renal sobre os fatores de risco para DCV, buscando dessa forma aprimorar a prevenção e o tratamento do paciente transplantado, com conseqüente diminuição da morbimortalidade cardiovascular pós-transplante.

Uma investigação cardiovascular minuciosa é atualmente considerada como uma das mais importantes etapas da avaliação pré-transplante e uma medida fundamental para reduzir a morbidade e mortalidade associadas ao transplante renal, devendo incluir além do diagnóstico da doença cardiovascular vigente a identificação dos principais fatores determinantes de risco cardiovascular.¹² Desse modo, uma avaliação ecocardiográfica e de dados clínicos que inclua os principais fatores de risco relacionados à DCV antes e após a realização do transplante renal poderá trazer contribuição clínica importante para o tratamento e prevenção das complicações que acometem esses pacientes. A análise comparativa dessa avaliação trará, portanto, contribuição adicional, pois possibilitará um

maior esclarecimento das mudanças ocorridas, com conseqüente aperfeiçoamento das medidas terapêuticas instituídas.

OBJETIVOS

Conhecer as alterações nos fatores de risco para DCV em pacientes com doença renal crônica após realização de transplante renal no Serviço de Transplante Renal do Hospital Universitário Unidade Presidente Dutra, da Universidade Federal do Maranhão (HUUPD).

Avaliar nesses pacientes a prevalência dos fatores de risco cardiovasculares tradicionais e marcadores de risco cardiovasculares associados.

Avaliar as alterações nos fatores de risco cardiovasculares três meses após a realização do transplante.

MÉTODOS

Realizado estudo prospectivo com todos os pacientes submetidos a transplante renal no Hospital Universitário-UFMA no período de junho de 2007 a janeiro de 2009, totalizando uma população de 27 transplantados. Realizada coleta de material para dosagem dos parâmetros que seriam avaliados (hematócrito, hemoglobina, glicemia, colesterol, triglicerídeos, cálcio, fósforo) e verificados os níveis tensionais e o peso um dia antes da cirurgia e três meses após. As informações relacionadas à identificação do paciente, imunossupressão usada, doença de base, tempo em diálise, data do transplante, patologias associadas ao transplante e medicações não-imunossupressoras utilizadas foram obtidas através dos prontuários médicos. Foram incluídos pacientes de ambos os sexos e idade, independentemente de cor. Os pacientes que não foram submetidos a transplante renal após a realização da primeira etapa do estudo foram excluídos.

Atendendo aos critérios da Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde, os pacientes não foram identificados neste estudo. Os dados coletados foram armazenados em um banco de dados específico e processados no Núcleo de Estatística e Informática do Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão. O programa Stata 9.0 foi utilizado para as análises. Os dados contínuos são apresentados como média e desvio padrão, e os dados categóricos como porcentagem. Para comparação de variáveis contínuas antes e três meses após o transplante renal, foi usado o teste t de Student para amostras pareadas, quando os dados tiverem distribuição normal ou teste de Wilcoxon quando os dados não apresentarem distribuição normal. Para comparação das variáveis categóricas será usado o teste McNemar. O nível de significância adotado foi de 5%.

RESULTADOS

Vinte e sete pacientes, sendo 57% homens com idade média de 30,4 anos variando de 11 a 55 anos participaram do estudo e foram acompanhados durante todo o período de desenvolvimento da pesquisa (Tabela I). Todos os pacientes receberam enxerto renal de doadores vivos. A maioria dos pacientes (51,8%) não tinha causa de DRC determinada, 22,3% foram causadas por glomerulopatias e 14,8% por hipertensão arterial (Tabela II). O esquema imunossupressor pós-transplante foi composto por Tacrolimus + Prednisona + Micofenolato em 66,6% (18) pacientes, Tacrolimus + Prednisona + Azatioprina ou Rapamicina em 14,8% (4) pacientes,

Micofenolato + Prednisona + Ciclosporina em 11,1% (3) pacientes, outros esquemas em 7,5% pacientes. A média de peso antes do transplante era de 57kg, reduzindo para 53,8kg após três meses. O tempo médio de diálise foi de 24 meses, variando de 2 a 120 meses.

Tabela I. Características gerais da amostra

Variáveis	Valores
Homens (%)	57
Mulheres (%)	43
Idade Média (anos)	30,4 ± 12,7
Peso Médio Pré (kg)	57 ± 12,3
Peso Médio Pós (kg)	53,8 ± 12,5
Tempo Médio Diálise (meses)	24 ± 25,2

Tabela II. Causas de perda da função renal

Doença de Base	n	%
Indeterminada	14	51,8
Glomerulopatias	6	22,3
Hipertensão Arterial	4	14,8
Ignorada	3	11,1
Total	27	100

Hipocalcemia foi observada em 16 pacientes no pré-transplante e em apenas 1 paciente após o transplante ($p < 0,001$). Observou-se, também redução nos níveis séricos de fósforo ($5,4 \pm 1,7$ mg/dL para $3,9 \pm 1,3$ mg/dL, $p = 0,004$). Todos os pacientes apresentaram pressão arterial (PA) controlada na internação, porém, após três meses de transplante, os níveis pressóricos apresentaram redução estatisticamente significativa tanto da PA sistólica ($128,1 \pm 25,7$ mmHg para $112,6 \pm 15,8$ mmHg, $p = 0,006$) quanto da PA diastólica ($83,7 \pm 19,4$ mmHg para $70,4 \pm 10,5$ mmHg, $p = 0,002$). Houve melhora nos níveis de hemoglobina e hematócrito do pré-transplante ($11,2 \pm 1,9$ g/dL e $34,9 \pm 6,0\%$) para o pós ($12,3 \pm 3,4$ g/dL e $37,8 \pm 6,4\%$) de forma estatisticamente significativa ($p < 0,05$). A dislipidemia, apresentou aumento precoce e significante nesse grupo, com elevação do colesterol total de $149,18 \pm 35,3$ mg/dL para $174,6 \pm 44,3$ mg/dL ($p = 0,001$), assim como do triglicérideo ($141,8 \pm 67,4$ mg/dL para $200,1 \pm 102,9$ mg/dL, $p = 0,008$). Também se observou aumento na taxa de glicose em jejum para valores acima da normalidade, sendo que no pré-transplante a média era de $87,55 \pm 12,12$ mg/dL passando para $107,44 \pm 35,85$ mg/dL no pós transplante ($p = 0,002$) (Tabela III).

Tabela III. Alterações dos marcadores de risco cardiovascular após três meses de transplante renal.

Variáveis	Pré-Tx	Pós-Tx	P-Valor
Fósforo sérico (mg/dL)	$5,4 \pm 1,7$	$3,9 \pm 1,3$	0,004
PA Sistólica (mmHg)	$128,1 \pm 25,7$	$112,6 \pm 15,8$	0,006
PA Diastólica (mmHg)	$83,7 \pm 19,4$	$70,4 \pm 10,5$	0,002
Hemoglobina (g/dL)	$11,2 \pm 1,9$	$12,3 \pm 3,4$	<0,05
Hematócrito (%)	$34,9 \pm 6,0$	$37,8 \pm 6,4$	<0,05
Colesterol total (mg/dL)	$149,18 \pm 35,3$	$174,6 \pm 44,3$	0,001
Triglicérideo (mg/dL)	$141,8 \pm 67,4$	$200,1 \pm 102,9$	0,008
Glicose jejum (mg/dL)	$87,55 \pm 12,12$	$107,44 \pm 35,85$	0,002

DISCUSSÃO

O transplante renal está associado à melhora da qualidade de vida em pacientes com DRC, buscando assegurar a normalização da função renal e a sobrevida prolongada livre de complicações. A elevada incidência de doença cardiovascular, no entanto, tem aumentado a morbimortalidade desses pacientes, já se apresentando como importante causa de perda de enxerto com rim funcionante¹³. Dessa forma, uma investigação cardiovascular minuciosa é atualmente considerada uma das mais importantes etapas da avaliação pré-transplante e uma medida fundamental para reduzir a morbidade e mortalidade associadas ao transplante renal. Gowdak et al² encontrou alterações cardiovasculares em mais de um terço dos pacientes encaminhados para avaliação pré-transplante com idades acima de 50 anos. Uma avaliação pós-transplante deve levar em conta esses dados, pois os possíveis eventos cardiovasculares que ocorram após a cirurgia podem ser resultado do próprio transplante e também da progressão de uma patologia preexistente.

Considerando esse fato, realizamos uma análise comparativa entre os fatores de risco presentes antes e três meses após a realização do transplante avaliando a progressão ou diminuição dessas variáveis.

Em relação aos fatores de riscos ditos tradicionais, a hipertensão arterial sistólica (PAS) mostra-se bastante prevalente na população de renais crônicos, sendo também complicação frequente dos transplantes em geral, principalmente devido ao uso de imunossuppressores, especialmente a ciclosporina.¹⁴ Essa medicação estava presente no esquema imunossupressor de apenas 11,1% da população em estudo, e apesar dos pacientes já apresentarem níveis pressóricos controlados na ocasião do transplante, houve ainda redução significativa das pressões sistólica e diastólica. Como observado por Iqbal et al¹⁵, alterações nos níveis tensionais e índices hematimétricos ocorrem precocemente nesses pacientes, sendo estatisticamente significativas a partir dos 3 meses após o transplante, achado que persistiu quando a avaliação foi prolongada para 12 meses, corroborando os achados precoces deste estudo.

A obesidade, frequentemente associada à dislipidemia, insulino-resistência e disfunção cardíaca possui alta prevalência em

pacientes transplantados.⁸ Em nosso estudo, porém, apesar do aumento precoce e significativo de colesterol total, triglicerídeo e glicemia de jejum, houve redução de 6% na média do peso total dos pacientes. As alterações lipídicas são comuns em transplantados, havendo estudos que mostram prevalência de 40 a 60% de anormalidades no pós-transplante.¹⁶

O aumento dos níveis glicêmicos encontrados está de acordo com a literatura, que mostra alta incidência de diabetes mellitus pós-transplante (DMPT), sendo considerada o maior efeito da terapia imunossupressora atual, relacionada principalmente ao uso de tacrolimus.¹⁷ Até 45% dos transplantados apresentam níveis glicêmicos elevados após realização de transplante renal, e destes, 21% desenvolvem DMPT uma semana após a cirurgia.⁸

Quanto aos marcadores de risco cardiovascular relacionados à uremia, destacam-se neste estudo a anemia e alterações do metabolismo de cálcio e fósforo. Nessa população, a prevalência de anemia avaliada pelos níveis de hemoglobina e hematócrito sofreu redução estatisticamente significativa nos primeiros 3 meses, o que foi relatado por Kessler¹⁷ em apenas oito a 12 semanas após o transplante, com exceção dos casos em que não houve normalização da função renal.

Na maioria dos pacientes, as anormalidades do metabolismo

mineral ósseo, fortemente relacionadas a eventos cardiovasculares são corrigidas após o transplante. Neste estudo, houve a redução esperada dos níveis séricos de fósforo, assim como da hipocalcemia, que estava presente em apenas um paciente transplantado, em comparação a 16 pacientes no pré-transplante. Evenepoel et al.¹⁸ também descrevem redução importante nos níveis séricos de fósforo ($p < 0,05$), e elevação na calcemia ($p < 0,05$) no pós-transplante precoce (3 meses).

Uma limitação a ser considerada neste estudo em relação a importantes marcadores de risco cardiovascular foi a não inclusão dos marcadores de resposta inflamatória sistêmica, os quais não são determinados rotineiramente no serviço.

CONCLUSÃO

Este estudo demonstrou melhora precoce e significativa de alguns elementos de risco para doença cardiovascular, tais como, anemia, pressão arterial e produto cálcio-fósforo após transplante renal. Houve aumento laboratorial nos níveis de colesterol total, porém, os níveis séricos de triglicerídeos e glicose em jejum apresentaram elevação significativa para valores acima da normalidade. Deve-se monitorar e tratar precocemente todos os fatores relacionados com risco cardiovascular na população transplantada.

ABSTRACT

Assessment of the cardiovascular risk factors in post-renal transplantation. Cardiovascular disease is the leading cause of mortality in patients with chronic kidney disease (CKD) on dialysis therapy, accounting for about half of every death among those patients. Kidney transplantation is followed by a reduction in the cardiovascular and coronary mortality in the dialysis treatment, but these are also the major cause of death after the first post-transplant year. **Purpose:** This study aimed to assess changes in traditional markers of risk related to uremia three months after live donor renal transplantation. **Methods:** Prospective study of 27 patients who underwent by renal transplantation at University Hospital-UFMA from June 2007 to January 2009. The clinical and metabolic data were collected from the first hospitalization day and 3 months after renal transplantation. **Results:** The mean age was 30.4 years; 57% were men with mean dialysis time of 24 months. After three months of transplantation, there was a significant reduction in systolic BP ($128.1 \pm 25,7$ mmHg to 112.6 ± 15.8 mmHg, $p=0.006$) and diastolic BP (83.7 ± 19.4 mmHg to 70.4 ± 10.5 mmHg, $p=0.002$). Hypocalcemia was observed in 16 patients before transplantation, and in one patient after transplantation ($p < 0.001$). There was a reduction in the serum phosphorus (5.4 ± 1.7 mg/dL to 3.9 ± 1.3 mg/dL, $p=0.004$), as well as improved levels of hemoglobin and hematocrit in the pre-transplantation (11.2 ± 1.9 g/dL and $34.9 \pm 6.0\%$) as to the post-transplant (12.3 ± 3.4 g/dL and $37.8 \pm 6.4\%$). After three months, there was an increase in the total cholesterol (149.18 ± 35.3 mg/dL to 174.6 ± 44.3 mg/dL, $p=0.001$), triglycerides (141.8 ± 67.4 mg/dL for 200.1 ± 102.9 mg/dL, $p=0.008$) and fasting blood glucose (87.55 ± 12.12 mg/dL to 107.44 ± 35.85 going mg/dL, $p=0.002$). **Conclusion:** This study demonstrated an early and significant improvement in the amount of risk factors for cardiovascular disease such as anemia, blood pressure and calcium-phosphorus product after renal transplantation. There was a deterioration of the cholesterol, triglycerides and glucose levels in the post-transplant. The monitoring and early treatment of all factors related to the cardiovascular risk among the transplanted population must be performed.

Keywords: Renal transplantation. Cardiovascular Diseases. Risk Factors.

REFERÊNCIAS

1. Veiga HC, Pinheiro LA, Lugon JR. Alterações cardiovasculares em pacientes em hemodiálise regular. *J Bras Nefrol.* 1998;20(3):336-41.
2. Gowdak LH, Paula FJ, Giorgi DM, Vieira ML, Krieger EM, Lima JJ. Doença cardiovascular e fatores de risco cardiovascular em candidatos a transplante renal. *Arq Bras Cardiol.* 2005;84(2):156-60.
3. Simmons EM, Langone A, Sezer MT, Vella JP, Recupero P, Morrow JD, et al. Effect of renal transplantation on biomarkers of inflammation and oxidative stress in end-stage renal disease patients. *Transplantation.* 2005;79(8):914-9.
4. Vieira WP, Gomes KW, Frota NB, Andrade JE, Vieira RM, Moura FE, et al. Manifestações musculoesqueléticas em pacientes submetidos à hemodiálise. *Rev Bras Reumatol.* 2005;45(6):357-64.
5. Gowdak LH, Lima JJ. Avaliação da doença arterial coronária em nefropatas. *Rev Bras Hipertens.* 2008;15(3):144-6.
6. Laurinavicius AG, Santos RD. Dislipidemias, estatinas e insuficiência renal crônica. *Rev Bras Hipertens.* 2008;15(3):156-61.
7. Arantes RL. Avaliação do risco cardiovascular em pacientes com doença renal

- crônica-Importância e limitação dos diferentes métodos. *Rev Bras Hipertens.* 2008;15(3):173-6.
8. Bignelli AT. Impacto do transplante renal em marcadores de risco para doença cardiovascular em pacientes com doença renal crônica. [Dissertação]. Curitiba: Pontificia Universidade Católica do Paraná; 2005. 72 p. Mestrado em Ciências da Saúde.
 9. Brown JH, Testa HJ. Value of thallium myocardium imaging in the prediction of future cardiovascular events in patients with end-stage renal failure. *Nephrol Dial Transplant.* 1993;8(5):433-7.
 10. Foley RN, Parfrey PS, Sarnack MJ. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis.* 1998;32 suppl 3:112-9.
 11. Canziani ME. Doenças Cardiovasculares na Doença Renal Crônica. *J Bras Nefrol.* 2004 ago.;26(3) suppl 1:20-1.
 12. Garcia VD. A política de transplantes no Brasil. *Revista da AMRIGS.* 2006;50(4):313-20.
 13. Mazalli M, Matos ACC. Morbidade e Mortalidade em Transplante Renal no Brasil. *International Braz J Urol.* 2004;29 suppl 2:7-14.
 14. Cardinal H, Hebert MJ, Rahme E, Houde I, Baram D, Masse M, et al. Modifiable factors predicting patient survival in elderly kidney transplant recipients. *Kidney Int.* 2005;68(1):345-351.
 15. Iqbal M, Rashid H, Banerjee S, Rahman M, Mohsin M. Changes in Cardiac Parameters of Renal Allograft Recipients: A Compilation of Clinical, Laboratory, and Echocardiographic Observations. *Transplant Proc.* 2008;40(7): 2327-2329.
 16. Cueto-Manzano M, Morales-Buenrostro LE, Gonzalez L, González-Tableros N, Valera I, Correa-Rotter R, et al. Markers of inflammation before and after renal transplantation. *Transplantation.* 2005;80(1):47-51.
 17. Kessler M. Eritropoietin and erythropoiesis in renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant.* 1995;10 suppl 6:114-6.
 18. Evenepoel P, Claes K, Kuypers D, Maes B, Bammens B, Vanrenterghem Y. Natural history of parathyroid function and calcium metabolism after kidney transplantation: a single-centre study. *Nephrol Dial Transplant.* 2004;19(5):1281-1287.