



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ



ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

**«ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΔΙΠΛΩΜΑ ΕΙΔΙΚΕΥΣΗΣ ΣΤΗ ΝΕΦΡΟΛΟΓΙΚΗ
ΦΡΟΝΤΙΔΑ»**

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**Θέμα: Παρακολούθηση ασθενούς με χρόνια νεφρική νόσο πριν την
ένταξη στην αιμοκάθαρση**

Κακάλιας Βασίλειος

Τριμελής εξεταστική επιτροπή:

- Στεφανίδης Ιωάννης, Καθηγητής Παθολογίας/ Νεφρολογίας Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, Επιβλέπων
- Ελευθεριάδης Θεόδωρος, Αναπληρωτής Καθηγητής Νεφρολογίας Πανεπιστημίου Θεσσαλίας
- Λιακόπουλος Βασίλειος, Καθηγητής Νεφρολογίας Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης

Λάρισα, Ιανουάριος 2023



UNIVERSITY OF THESSALY
SCHOOL OF HEALTH SCIENCE
FACULTY OF MEDICINE



MASTER PROGRAM IN
«MASTER OF SCIENCE DIPLOMA IN NEPHROLOGICAL CARE»

MASTER THESIS

**TITLE: Monitoring of a patient with chronic kidney disease before
inclusion in hemodialysis treatment**

Kakalias Vasileios

Examination committee:

- Stefanidis Ioannis, Professor of Medicine / Nephrology University of Thessaly, (Supervisor)
- Eleftheriadis Theodoros, Assistant professor of Nephrology at University of Thessaly
- Liakopoulos Vasilios, Professor of Nephrology, Aristotle University of Thessaloniki

Larisa, January 2023

Βεβαιώνω ότι είμαι συγγραφέας αυτής της πτυχιακής εργασίας και ότι κάθε βοήθεια την οποία είχα για την προετοιμασία της, είναι πλήρως αναγνωρισμένη και αναφέρεται στην πτυχιακή εργασία. Επίσης έχω αναφέρει τις όποιες πηγές από τις οποίες έκανα χρήση δεδομένων, ιδεών ή λέξεων, είτε αυτές αναφέρονται ακριβώς είτε παραφρασμένες. Επίσης βεβαιώνω ότι αυτή η διπλωματική εργασία προετοιμάστηκε από εμένα προσωπικά ειδικά για τις απαιτήσεις του προγράμματος σπουδών του Μεταπτυχιακού διπλώματος ειδίκευσης στη Νεφρολογική Φροντίδα, του Ιατρικού Τμήματος Πανεπιστημίου Θεσσαλίας.

Περιεχόμενα

<i>Ευχαριστίες</i>	vi
<i>Περίληψη</i>	vii
<i>Abstract</i>	viii
<i>Κεφάλαιο 1: Εισαγωγή</i>	1
<i>Κεφάλαιο 2: Χρόνια Νεφρική Νόσος</i>	4
2.1 Ορισμός και στάδια της νόσου.....	4
2.2 Επιδημιολογία και Αιτιολογία της νόσου	7
2.2.1 Επιπολασμός.....	7
2.2.2 Παράγοντες κινδύνου και αιτιολογία της ΧΝΝ.....	8
2.2.3 Θνησιμότητα	9
2.3 Ανοσολογία της χρόνιας νεφρικής νόσου.....	10
2.4 Κλινική εικόνα των ασθενών	11
2.4.1 Αναιμία	12
2.4.2 Μείωση οστικής πυκνότητας.....	13
2.4.3 Ανωμαλίες στους ηλεκτρολύτες	13
2.4.4 Μεταβολική οξέωση	13
2.4.5 Αυξημένη παραγωγή ουρικού οξέος.....	14
2.4.6 Επιπτώσεις στο ενδοκρινικό σύστημα.....	14
2.4.7 Υπέρταση, δυσλιπιδαιμία και χρόνια καρδιαγγειακή νόσος.....	14
2.4.8 Ουραιμία	16
2.5 Διάγνωση και αντιμετώπιση της νόσου	16
2.5.1 Διάγνωση της νόσου με βάση τον GFR και την μέτρηση πρωτεΐνουρίας	17
2.5.2 Διάγνωση της νόσου βάσει δειγμάτων βιοψίας	19
2.5.3 Διάγνωση της νόσου βάσει λοιπών εξετάσεων.....	20
2.5.4 Πρόληψη της νόσου	21
2.6 Επιπτώσεις της νόσου στην ποιότητα ζωής των ασθενών	22
2.7 Αντιμετώπιση των επιπλοκών της νόσου	23
<i>Κεφάλαιο 3: Παρακολούθηση του ασθενούς πριν την εκκίνηση της</i> <i>αιμοκάθαρσης</i>	27
3.1 Ιατρική- νοσηλευτική παρακολούθηση του ασθενούς	27
3.2 Ψυχική υγεία του ασθενούς.....	30
3.2.1 Άγχος	31
3.2.2 Κατάθλιψη.....	32
3.3 Ψυχολογική υποστήριξη του ασθενούς.....	33
3.4 Κριτήρια ώστε ο ασθενής να συμπεριληφθεί στην αιμοκάθαρση.....	35
3.5 Προετοιμασία του ασθενούς για ένταξη σε πρόγραμμα θεραπείας νεφρικής ανεπάρκειας.....	36

<i>Κεφάλαιο 4: Συζήτηση.....</i>	<i>38</i>
<i>Κεφάλαιο 5: Συμπεράσματα</i>	<i>40</i>
<i>Εικόνες.....</i>	<i>42</i>
<i>Πίνακες.....</i>	<i>43</i>
<i>Βιβλιογραφία.....</i>	<i>44</i>

Ευχαριστίες

Θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τον καθηγητή και επιβλέπων της διπλωματικής κ. Στεφανίδη Ιωάννη για την εμπιστοσύνη που μου έδειξε κατά τη διάρκεια υλοποίησης της διπλωματικής εργασίας.

Περίληψη

Η χρόνια νεφρική νόσος (XNN) οφείλεται στη βλάβη των νεφρών που οδηγεί στην συσσώρευση υγρών και αποβλήτων στο αίμα και στον πρόωρο θάνατο αν δεν αντιμετωπιστεί. Το ποσοστό των προσβεβλημένων ανθρώπων εκτιμάται πάνω από 10% παγκοσμίως. Η XNN κατηγοριοποιείται σε πέντε στάδια με βάση τον ρυθμό σπειραματικής διήθησης. Από τη στιγμή της διάγνωσης, οι ασθενείς με XNN πρέπει να λαμβάνουν θεραπεία για το υπόλοιπο της ζωής τους ενώ στο τελευταίο στάδιο οι ασθενείς υποβάλλονται σε υποκατάσταση της νεφρικής λειτουργίας με αιμοκάθαρση ή περιτοναϊκή κάθαρση, εντασσόμενοι παράλληλα στις εθνικές λίστες αναμονής λήψης συμβατού μοσχεύματος. Στην παρούσα εργασία θα γίνει εκτενή αναφορά στα αίτια, την συμπτωματολογία και την κλινική εικόνα της XNN καθώς και στο πώς αυτή επηρεάζει την ποιότητα ζωής του ασθενούς. Επιπλέον θα εντυφώσω στις δυνατότητες ολιστικής φροντίδας υγείας από το ιατρονοσηλευτικό και λοιπό προσωπικό και στη σημασία αυτής για την επιβράδυνση της εξέλιξης της νόσου, την αντιμετώπιση των επιπλοκών της καθώς και την ψυχική ευεξία των ασθενών.

Λέξεις κλειδιά: Χρόνια νεφρική νόσος, ιατρικές παρεμβάσεις, νοσηλευτικές παρεμβάσεις, ψυχολογική υποστήριξη ασθενούς

Abstract

Kidney damage leads to accumulation of fluid and waste in the blood causing chronic kidney disease (CKD). If CKD is left untreated it is responsible for premature death. The percentage of people affected is estimated at over 10% worldwide. CKD comprises five stages based on glomerular filtration rate and from the moment of diagnosis, patients with CKD must receive a life-long treatment. End-stage patients join national waiting lists for a compatible tissue for transplantation, and need to undergo renal function replacement with either hemodialysis or peritoneal dialysis. In this review, an extensive reference will be made to the causes, symptoms and clinical picture of CKD, as well as how this affects the quality of life in patients. In addition, I will dive into the possibilities of holistic health care by the medical and nursing staff. This approach is important in order to slow down the progression of the disease and deal with CDK complications, maintaining at the same time the mental well-being of the patients.

Keywords: Chronic kidney disease, medical interventions, nursing interventions, psychological support of the patient

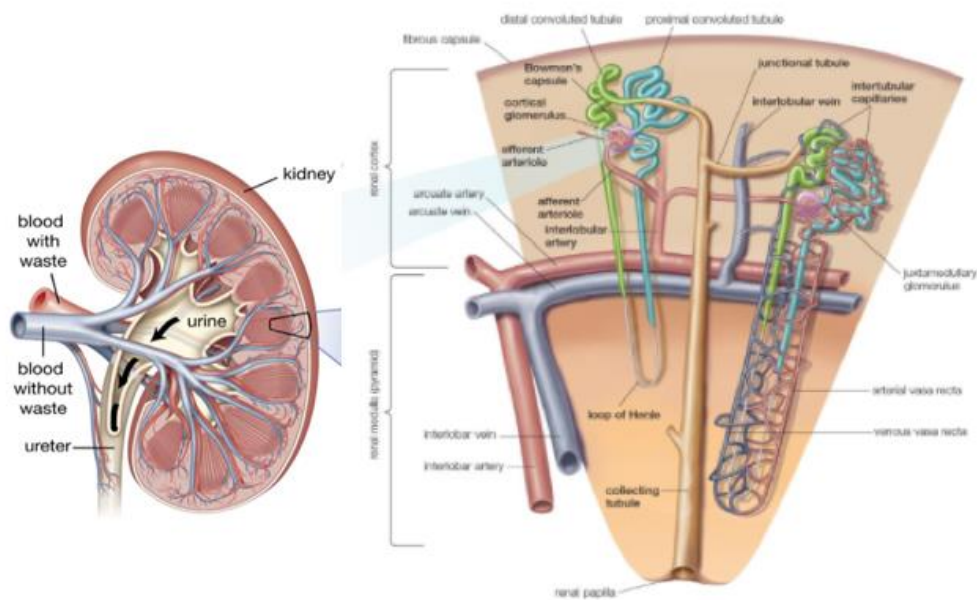
Κεφάλαιο 1: Εισαγωγή

Τα νεφρά είναι όργανα που είναι υπεύθυνα για τη διατήρηση της ομοιόστασης του οργανισμού, ρυθμίζοντας τον όγκο και τη σύνθεση των σωματικών υγρών (Herzlinger & Hurtado, 2014). Λαμβάνουν το 20-25% της καρδιακής παροχής και παρουσιάζουν μια πολυθηλώδη διαμόρφωση αιμοφόρων αγγείων. Αυτή η διαμόρφωση όχι μόνο επιτρέπει την παροχή οξυγόνου και θρεπτικών ουσιών στα νεφρά, αλλά επίσης επιτρέπει τη συμμετοχή στη διήθηση του πλάσματος του αίματος, την επαναρρόφιση ιόντων και μεταβολιτών από το διήθημα, την έκκριση ιόντων και μεταβολιτών στα πρωτογενή ούρα και τη συγκέντρωση ούρων (Herzlinger & Hurtado, 2014; Jourde-Chiche et al., 2019). Αυτές οι εξαιρετικά ενορχηστρωμένες διεργασίες επιτρέπουν τη λεπτή ρύθμιση του όγκου του εξωκυττάριου υγρού, της αρτηριακής πίεσης, της οσμωτικότητας και της συγκέντρωσης ιόντων. Ρυθμίζουν επίσης τα επίπεδα των μεταβολιτών στην κυκλοφορία του αίματος, αποβάλλοντας μεταβολικά απόβλητα, αλλά και απελευθερώνοντας γλυκόζη (μέσω γλυκονεογένεσης) και αμινοξέα (Herzlinger & Hurtado, 2014; Jourde-Chiche et al., 2019).

Στους ανθρώπους, τα νεφρά βρίσκονται οπισθοπεριτοναϊκά στην οσφυϊκή χώρα, εκατέρωθεν της σπονδυλικής στήλης. Λαμβάνουν αίμα από μια νεφρική αρτηρία και από αυτό το αίμα παράγονται ούρα. Τα ούρα παροχετεύονται από κάθε νεφρό μέσω του ουρητήρα, ο οποίος μεταφέρει τα ούρα στην ουροδόχο κύστη. Από την ουροδόχο κύστη, τα ούρα διοχετεύονται από το σώμα μέσω της ουρήθρας. Η ανατομία των νεφρών περιγράφεται στη συνέχεια και παρουσιάζεται στο **Εικόνα 1**.

Μέσα στο νεφρό, το στόμιο του ουρητήρα ανοίγει για να σχηματίσει μια δομή που ονομάζεται νεφρική πύελος. Η νεφρική πύελος, με τη σειρά της, έχει προεκτάσεις σε σχήμα κυπέλλου που λαμβάνουν ούρα από τον νεφρικό ιστό. Ο νεφρικός ιστός χωρίζεται σε έναν εξωτερικό νεφρικό φλοιό και έναν εσωτερικό νεφρικό μυελό (Mason, Losos & Duncan, 2020). Η λειτουργική μονάδα του νεφρού ονομάζεται νεφρώνας. Κάθε νεφρώνας αποτελείται από ένα μακρύ σωληνάριο και σχετικά μικρά αιμοφόρα αγγεία. Το αίμα μεταφέρεται από ένα προσαγωγό αρτηρίδιο σε μια μάζα τριχοειδών αγγείων στον νεφρικό φλοιό - το σπείραμα. Εδώ το αίμα φιλτράρεται καθώς η αρτηριακή πίεση πιέζει το υγρό μέσω των τριχοειδών τοιχωμάτων. Το διήθημα εισέρχεται αμέσως στην πρώτη περιοχή των σωληναρίων νεφρώνα. Αυτή η

περιοχή, η κάψουλα του Bowman, περιβάλλει το σπείραμα. Η κάψουλα έχει ανοίγματα έτσι ώστε το σπειραματικό διήθημα να μπορεί να εισέλθει στο σύστημα των σωληναρίων του νεφρώνα. Αφού το διήθημα εισέλθει στην κάψουλα του Bowman, μεταφέρεται σε ένα τμήμα του νεφρώνα που ονομάζεται εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο. Το υγρό ρέει στη συνέχεια μέσω της αγκύλης του Henle που κινείται βαθύτερα στον μυελό και πάλι πίσω στον φλοιό στην αγκύλη του Henle. Αφού φύγει από την αγκύλη, το υγρό μεταφέρεται στο άπω εσπειραμένο σωληνάριο στον φλοιό που στη συνέχεια παροχετεύεται στο αθροιστικό σωληνάριο. Το αθροιστικό σωληνάριο κατεβαίνει και πάλι στον μυελό, όπου συγχωνεύεται με άλλα αθροιστικά σωληνάρια για να αδειάσει το περιεχόμενό του, τα ούρα, στη νεφρική πύελο (Mason, Losos & Duncan, 2020).



Εικόνα 1: Ανατομία του νεφρού και του νεφρώνα

© Encyclopaedia Britannica Inc.

Η σημασία των νεφρών και ο ζωτικός τους ρόλος διαπιστώθηκαν για πρώτη φορά στις αρχές του δέκατου ένατου αιώνα από τον Άγγλο γιατρό, Richard Bright, ο οποίος ανακάλυψε διαφορές στα νεφρά ασθενών με οστρακιά και συστηματικό οίδημα σε σύγκριση με τα νεφρά ανθρώπων που απεβίωσαν από φυσικά αίτια (Sakai, 2017). Έκτοτε η ανατομία των νεφρών ερευνήθηκε βαθύτερα και ανακαλύφθηκαν λεπτομέρειες της ανατομίας τους αλλά και παθήσεις που σχετίζονται με τη μη σωστή λειτουργία τους.

Οι νεφρικές παθήσεις είναι μια παγκόσμια επιβάρυνση για την υγεία με υψηλό σωματικό, ψυχολογικό και οικονομικό κόστος, για τους ασθενείς και τους φροντιστές τους (Manns et al., 2019; Honeycutt et al., 2013). Οι νεφρικές παθήσεις χωρίζονται σε δύο κύριες κατηγορίες, την οξεία νεφρική βλάβη και τη χρόνια νεφρική νόσο (XNN). Η οξεία νεφρική βλάβη έχει γρήγορη εξέλιξη και χαρακτηρίζεται από απώλεια της νεφρικής λειτουργίας, η οποία οδηγεί στη συσσώρευση τοξικών προϊόντων του μεταβολισμού του αζώτου και της κρεατινίνης στο αίμα του ασθενούς. Ο εκτιμώμενος επιπολασμός της ασθένειας αυτής είναι περίπου 20-200 σε ένα εκατομμύριο ανθρώπους παγκοσμίως, ενώ περίπου 2 εκατομμύρια άνθρωποι παγκοσμίως πεθαίνουν ετησίως (Chawla et al., 2017). Η XNN αναπτύσσεται σε μεγαλύτερο χρονικό διάστημα και χαρακτηρίζεται από σταδιακή μείωση της νεφρικής λειτουργίας. Τα στάδια, ο επιπολασμός, η εξέλιξη και τα συμπτώματα της XNN παρουσιάζονται λεπτομερώς στα επόμενα κεφάλαια.

Απώλεια της νεφρικής λειτουργίας, οδηγεί σε θνησιμότητα λόγω των επιπλοκών που προκαλούνται από την υπερφόρτωση υγρών, την υπερκαλιαιμία και τις μεταβολικές διαταραχές στους ασθενείς. Η θεραπεία νεφρικής υποκατάστασης αντικαθιστά την έλλειψη νεφρικής λειτουργίας σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια αυξάνοντας σημαντικά το προσδόκιμο ζωής. Τα προγράμματα νεφρικής θεραπείας μπορεί να παρέχονται ως περιτοναϊκή κάθαρση, διαλείπουσα αιμοκάθαρση και θεραπεία συνεχούς νεφρικής υποκατάστασης, η οποία περιλαμβάνει συνεχή φλεβική αιμοδιήθηση, φλεβική αιμοκάθαρση και φλεβική αιμοδιαδιήθηση (Gemmell, Docking & Black, 2017).

Σκοπός της εργασίας είναι να γίνει βιβλιογραφική έρευνα για τα στάδια, τα συμπτώματα και την κλινική εικόνα της χρόνιας νεφρικής νόσου. Θα εντυπώσω στην επιδημιολογία της ασθένειας, στο πώς αυτή επηρεάζει την σωματική και ψυχική υγεία των ατόμων που πάσχουν από αυτή αλλά και στην αντιμετώπισή της. Τέλος θα γίνει αναφορά στη κριτήρια και την προετοιμασία των ασθενών για την ένταξή τους σε προγράμματα υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας.

Κεφάλαιο 2: Χρόνια Νεφρική Νόσος

2.1 Ορισμός και στάδια της νόσου

Οι νεφρικές παθήσεις μπορεί να είναι οξείες ή χρόνιες. Η ΧΝΝ οριοθετείται ρητά ως πάθηση διάρκειας μεγαλύτερης των 3 μηνών. Αυτό επιτρέπει να διαφοροποιηθεί από τις οξείες νεφρικές παθήσεις, οι οποίες έχουν διαφορετική αιτιολογία και έκβαση από την ΧΝΝ (James et al., 2010). Η ΧΝΝ χαρακτηρίζεται από αλλοιώσεις στη δομή των νεφρών και στη λειτουργία τους και ρυθμό σπειραματικής διήθησης μικρότερο από $60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ με επιπτώσεις στην υγεία του ατόμου. Μπορεί να κυμαίνεται από μια ήπια κατάσταση χωρίς ή λίγα συμπτώματα, έως μια πολύ σοβαρή πάθηση όπου τα νεφρά σταματούν να λειτουργούν, η οποία χαρακτηρίζεται ως νεφρική ανεπάρκεια (Zoccali et al., 2017; Levey, Stevens & Coresh, 2009).

Το 2002, η Πρωτοβουλία Ποιότητας Νεφρικών Αποτελεσμάτων Νεφροπαθειών του Εθνικού Ιδρύματος Νεφρών (National Kidney Foundation's Kidney Disease Outcomes Quality Initiative; KDOQI) δημοσίευσε μια κατευθυντήρια γραμμή για τη ΧΝΝ που καλύπτει την αξιολόγηση, την ταξινόμηση και τη διαστρωμάτωση του κινδύνου. Η ομάδα εργασίας που ανέπτυξε αυτήν την κατευθυντήρια γραμμή παρείχε ένα νέο εννοιολογικό πλαίσιο για τη διάγνωση της ΧΝΝ και ανέπτυξε ένα σχήμα ταξινόμησης της σοβαρότητας της νεφρικής νόσου με βάση το επίπεδο του ρυθμού σπειραματικής διήθησης (GFR) (Eckardt et al., 2009).

Ο ρυθμός σπειραματικής διήθησης αντιπροσωπεύει τη ροή του πλάσματος του αίματος από το σπείραμα στην κάψουλα του Bowman για μια καθορισμένη περίοδο και είναι ο κύριος δείκτης της νεφρικής λειτουργίας (Smith, Goldring & Chasis, 1938). Η καθιέρωση του πραγματικού GFR είναι δύσκολη επειδή η διαδικασία διήθησης λαμβάνει χώρα ταυτόχρονα σε εκατομμύρια σπειράματα και η σύνθεση και ο όγκος του διηθήματος αλλάζουν κατά τη διέλευση από το νεφρό. Το GFR μετράται έμμεσα ως η κάθαρση των δεικτών διήθησης που εξαλείφονται από το νεφρό μόνο με σπειραματική διήθηση (mGFR). Η κάθαρση μπορεί να μετρηθεί είτε ως πλάσμα είτε ως ουρικές μέθοδοι που καταγράφουν την κάθαρση ενδογενών ή εξωγενών ουσιών από το νεφρό (Soares et al., 2009). Δεδομένου όμως του ότι η άμεση μέτρηση του GFR δεν είναι πρακτική, έχουν αναπτυχθεί εξισώσεις εκτίμησης του GFR (eGFR) για

να βοηθήσουν τους κλινικούς γιατρούς στην ανίχνευση, παρακολούθηση και πρόγνωση της ΧΝΝ. Η κοινή τους συνισταμένη είναι πως έχουν στόχο να μετατρέψουν τη συγκέντρωση ορού ενός δείκτη διήθησης σε τιμή που προσεγγίζει το GFR, παίρνοντας υπόψιν και άλλους παράγοντες, όπως ηλικία, φύλο, βάρος και ύψος, εν μέρει επειδή ο κύριος δείκτης διήθησης που χρησιμοποιείται είναι η κρεατινίνη, που είναι γνωστό ότι επηρεάζεται από αυτούς τους παράγοντες (Pottel et al., 2016; Inker et al., 2012). Οι πιο συχνές εξισώσεις που χρησιμοποιούνται για τον υπολογισμό του eGFR είναι οι cockroft-Gault και MDRD (Cockcroft & Gault, 1976; Manjunath, Sarnak & Levey, 2001). Άλλες εξισώσεις που χρησιμοποιούνται για τον υπολογισμό του eGFR περιλαμβάνουν την επανεκφρασμένη εξίσωση MDRD II, που αναπτύχθηκε βασιζόμενη κυρίως σε ανάλυση τω τιμών της κρεατινίνης του ορού (Levey et al., 2007), την εξίσωση Mayo Quadratic (Mayo), που αναπτύχθηκε για την καλύτερη εκτίμηση του GFR σε υγιή δείγματα πληθυσμού (Rule et al., 2004) και η εξίσωση (CKD-EPI) (Levey et al., 2009).

Πριν αναπτυχθεί αυτό το νέο σύστημα για τον ορισμό των σταδίων της ΧΝΝ, η ασαφής και ποικίλη ορολογία, όπως «χρόνια νεφρική ανεπάρκεια», «προ-αιμοκάθαρση» και «νεφρική νόσος προ-τελικού σταδίου» απέτρεψαν τη χρήση μιας κοινής και ακριβούς γλώσσας (Eknoyan, 2007). Το νέο σύστημα αντιπροσώπευε επίσης μια σημαντική εννοιολογική αλλαγή, αφού η νεφρική νόσος ιστορικά είχε κατηγοριοποιηθεί κυρίως με βάση την αιτία. Ο ορισμός βασίζεται σε 3 συστατικά: (1) ένα ανατομικό ή δομικό στοιχείο (δείκτες νεφρικής βλάβης, συμπεριλαμβανομένης της λευκοματουρίας), (2) ένα λειτουργικό στοιχείο (με βάση το GFR) και (3) ένα χρονικό στοιχείο (τουλάχιστον 3 μήνες διάρκεια δομικών και/ή λειτουργικών αλλοιώσεων). Η διάγνωση της ΧΝΝ βασίζεται σε δείκτες νεφρικής βλάβης και/ή μείωση του GFR. Τα στάδια 1 και 2 ορίζουν καταστάσεις νεφρικής βλάβης παρουσία GFR τουλάχιστον 90 mL/min/1,73 m² ή 60 έως 89 mL/min/1,73 m², αντίστοιχα, και τα στάδια 3 έως 5 ορίζουν καταστάσεις μέτριου και σοβαρά μειωμένου GFR ανεξάρτητα από τους δείκτες νεφρικής βλάβης (Eckardt et al., 2009).

Το σύστημα αυτό αναθεωρήθηκε και εγκρίθηκε το 2004 από τον ανεξάρτητο οργανισμό Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) (Levey et al., 2005). Ο KDIGO διεξήγαγε επίσης μια συλλογική μετα-ανάλυση το 2009 προκειμένου να εξετάσει τη σχέση του εκτιμώμενου ρυθμού σπειραματικής διήθησης (GFR) και της λευκοματουρίας με τα συμπτώματα στη λειτουργία των νεφρών και τη

θνησιμότητα των ασθενών. Με βάση αναλύσεις σε 45 έρευνες που συνολικά περιελάμβαναν 1.555.332 συμμετέχοντες από γενικούς πληθυσμούς, (πληθυσμούς υψηλού κινδύνου και νεφρικής νόσου) συμφωνήθηκε να διατηρηθεί ο τρέχοντας ορισμός για τη χρόνια νεφρική νόσο του $GFR < 60 \text{ ml/min ανά } 1,73 \text{ m}^2$ ή της αναλογίας της αλβουμίνης ούρων προς κρεατινίνη $> 30 \text{ mg/g}$, και να τροποποιηθεί η ταξινόμηση, προσθέτοντας το στάδιο της λευκοματουρίας ως υποδιαίρεση του σταδίου 3 και δίνοντας έμφαση στην κλινική διάγνωση (Levey et al., 2011). Σήμερα, σύμφωνα με τις οδηγίες KDIGO του 2012 η ταξινόμηση της χρόνιας νεφρικής νόσου γίνεται ανάλογα με τα αίτια, την τιμή του GFR και την ύπαρξη ή όχι λευκοματουρίας. [1].

i) Ταξινόμηση ανάλογα με το αίτιο: Η κατηγοριοποίηση αυτή συστήνεται καθώς η χρόνια νεφρική νόσος δεν αποτελεί αυτοτελή νοσολογική οντότητα και σαν συνέπεια η πρόγνωση και οι πιθανές θεραπευτικές παρεμβάσεις εξαρτώνται από την αιτία. Διακρίνονται 4 κατηγορίες αιτιών: διαταραχές των σπειραμάτων, διαταραχές του διαμεσοσωληναριακού χώρου, αγγειακές διαταραχές και κυστικές και συγγενείς νόσοι. Οι παραπάνω καταστάσεις μπορεί να εμφανίζονται στα πλαίσια συστηματικών νοσημάτων ή πρωτοπαθών καταστάσεων του νεφρού.

ii) Ταξινόμηση ανάλογα με την τιμή του GFR σε 5 στάδια:

Στάδιο 1: $GFR > 90 \text{ ml/min/1,73m}^2$

Στάδιο 2: $GFR 60 - 89 \text{ ml/min/1,73m}^2$

Στάδιο 3A: $GFR 45 - 59 \text{ ml/min/1,73m}^2$

Στάδιο 3B: $GFR 30 - 44 \text{ ml/min/1,73m}^2$

Στάδιο 4: $GFR 15 - 29 \text{ ml/min/1,73m}^2$

Στάδιο 5: $GFR < 15 \text{ ml/min/1,73m}^2$

iii) Ταξινόμηση ανάλογα με την ύπαρξη ή όχι λευκοματουρίας σε 3 κατηγορίες:

A1: $AER < 30 \text{ mg/d}$, $ACR < 30 \text{ mg/gr}$

A2: $AER 30 - 300 \text{ mg/d}$, $ACR 30 - 300 \text{ mg/gr}$

A3: $AER > 300 \text{ mg/d}$, $ACR > 300 \text{ mg/gr}$

(AER: ρυθμός αποβολής αλβουμίνης/ημέρα, ACR: λόγος αλβουμίνης/ κρεατινίνη σε τυχαίο δείγμα ούρων).

				Persistent albuminuria categories Description and range		
				A1	A2	A3
				Normal to mildly increased	Moderately increased	Severely increased
				<30 mg/g <3 mg/mmol	30-300 mg/g 3-30 mg/mmol	>300 mg/g >30 mg/mmol
GFR categories (ml/min/1.73m ²) Description and range	G1	Normal or high	≥90			
	G2	Mildly decreased	60-89			
	G3a	Mildly to moderately decreased	45-59			
	G3b	Moderately to severely decreased	30-44			
	G4	Severely decreased	15-29			
	G5	Kidney failure	<15			

Πίνακας 1: Τα στάδια της ΧΝΝ σύμφωνα με το σύστημα KDIGO

- Χαμηλός κίνδυνος
- Μετρίως αυξημένος κίνδυνος
- Αυξημένος κίνδυνος
- Πολύ αυξημένος κίνδυνος

2.2 Επιδημιολογία και Αιτιολογία της νόσου

2.2.1 Επιπολασμός

Ο επιπολασμός όλων των σταδίων της ΧΝΝ ποικίλλει μεταξύ 7-12% παγκοσμίως. Ο επιπολασμός των σταδίων G3–G5 στους ενήλικες διαφέρει ανάλογα με την χώρα, με

τιμές που αναφέρονται ως 1,7% στην Κίνα, 3,1% στον Καναδά, 5,8% στην Αυστραλία και 6,7% στις Ηνωμένες Πολιτείες (Hill et al., 2016; Zhang et al., 2012; Arora et al., 2013; White et al., 2010; Levey & Coresh, 2012). Στην Ευρώπη, ο επιπολασμός κυμαίνεται από 2,3% στη Γερμανία, 2,4% στη Φινλανδία, 4,0% στην Ισπανία έως 5,2% στην Αγγλία (Girndt et al., 2016; Brück et al., 2016; Fraser et al., 2015). Η μεταβλητότητα αυτών των αριθμών είναι ένα σημείο που αξίζει περαιτέρω μελέτης και μπορεί να αποδοθεί σε διαφορετικούς λόγους (για παράδειγμα, ορισμένες μελέτες μπορεί να χρησιμοποιούν ένα μόνο χρονικό σημείο και άρα δεν πληρούν τον ορισμό της ΧΝΝ). Κατά συνέπεια, δεν είναι σαφές εάν ο επιπολασμός έχει υπερεκτιμηθεί ή υποτιμηθεί (Glasscock, Warnock & Delanaye, 2017).

Μελέτη	Χώρα διεξαγωγής	Αριθμός συμμετεχόντων	Αποτέλεσμα (%)	
			Μ.Λ.	ΧΝΝ
NHANES III	ΗΠΑ	15626	12	11
PREVENT	Ολλανδία	40000	7	
NEOERICA	Ην. Βασίλειο	130226		11(Α), 6(Γ)
HUNT II	Νορβηγία	65181	6	10
EPIC-Norfolk	Ην. Βασίλειο	23964	12	
MONICA	Γερμανία	2136	8	
Ausgburg				
AusDiab	Αυστραλία	11247	6	10
Taiwan	Ταϊβάν	462293		12
Beijing	Κίνα	13925		13
Takahata	Ιαπωνία	2321	14	

Πίνακας 2. Αντιπροσωπευτικές επιδημιολογικές μελέτες για την επίπτωση της ΧΝΝ στον πληθυσμό. ΜΛ: Μικρολευκωματουρία, ΧΝΝ: Χρόνια νεφρική νόσος

2.2.2 Παράγοντες κινδύνου και αιτιολογία της ΧΝΝ

Η ΧΝΝ είναι πιο συχνή σε άτομα ηλικίας >65 ετών, αλλά η πιθανότητα εξέλιξης σε νεφρική ανεπάρκεια είναι μεγαλύτερη σε νεότερα άτομα (≤ 65 ετών) με ΧΝΝ (Hill et al., 2016). Είναι ενδιαφέρον ότι, αν και ο επιπολασμός της ΧΝΝ είναι υψηλότερος στις γυναίκες από ό,τι στους άνδρες, στους άνδρες είναι πιο πιθανό η ΧΝΝ να εξελιχθεί σε νεφρική ανεπάρκεια (Hill et al., 2016). Οι πιο κοινές υποκείμενες ασθένειες που σχετίζονται με τη ΧΝΝ είναι ο σακχαρώδης διαβήτης και η υπέρταση, ιδιαίτερα σε χώρες υψηλού και μεσαίου εισοδήματος. Σε άτομα με διαβήτη, ο επιπολασμός της ΧΝΝ υπολογίζεται σε 30-40%. Δεν είναι γνωστό εάν η ΧΝΝ σε αυτά τα άτομα προκαλείται από τον διαβήτη καθαυτό ή από μικροαγγειακή νόσο ως συνέπεια του διαβήτη (Jha et al., 2013).

Ωστόσο, στις χώρες χαμηλού και μεσαίου εισοδήματος, η ΧΝΝ σχετίζεται με μολυσματικές ασθένειες, σπειραματονεφρίτιδα (ομάδα ασθενειών που οδηγούν σε φλεγμονή του σπειράματος) και ακατάλληλη χρήση φαρμάκων (όπως παραδοσιακές θεραπείες με πιθανές νεφροτοξίνες και νεφροτοξικά αντιβιοτικά) (Jha et al., 2013). Επιπλέον, το χαμηλό βάρος γέννησης (συνήθως ορίζεται ως <2.500 g) λόγω πρόωρου τοκετού ή περιορισμού της ενδομήτριας ανάπτυξης σχετίζεται με ΧΝΝ αργότερα στη ζωή. Οι παγκόσμιοι κίνδυνοι πρόωρου τοκετού και χαμηλού βάρους γέννησης είναι ~10% και ~15%, αντίστοιχα. Έτσι, εκατομμύρια παιδιά γεννιούνται με κίνδυνο να εμφανίσουν ΧΝΝ αργότερα στη ζωή τους (Charlton, Springsteen & Carmody, 2014; Khalsa, Beydoun & Carmody, 2016).

Οι γενετικοί παράγοντες και η αλληλεπίδραση γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων ευθύνονται επίσης για την εμφάνιση ΧΝΝ. Στους πληθυσμούς με αυξημένη γενετική προδιάθεση για την εμφάνιση της νόσου περιλαμβάνονται οι Αβορίγινες Αυστραλοί, οι Αφροαμερικανοί, οι Ισπανοί στην Κεντρική και Νότια Αμερική, οι αυτόχθονες πληθυσμοί στον Καναδά, οι νότιοι Ασιάτες, οι Ανατολικοί Ασιάτες και οι πληθυσμοί στα νησιά του Ειρηνικού (Komenda et al., 2016). Τέλος συγκεκριμένες λοιμώξεις, τοξίνες, συμπεριφορές ή παράγοντες που σχετίζονται με το κλίμα, είναι παράγοντες που οδηγούν σε ενδημικές μορφές της ΧΝΝ. Αναφορές χρόνιας διάμεσης νεφρίτιδας ή ΧΝΝ απροσδιόριστης προέλευσης σε αγροτικούς πληθυσμούς στη Λατινική Αμερική, τη Σρι Λάνκα, την Ινδία, το Καμερούν, το Μεξικό και την Αυστραλία είναι παραδείγματα αυτού του φαινομένου (Gifford et al., 2017).

2.2.3 Θνησιμότητα

Αναφορές από τη μελέτη Global Burden of Disease υποδεικνύουν μια αυξανόμενη επιβάρυνση της ΧΝΝ τα τελευταία 20 χρόνια (με σημαντική διακύμανση παγκοσμίως) στην οποία ο διαβήτης είναι ο σημαντικότερος παράγοντας (Kassebaum et al., 2016; Jager & Fraser, 2017). Η ΧΝΝ ως αιτία θνησιμότητας έχει επίσης αυξηθεί τα τελευταία 25 χρόνια με ποσοστό που φτάνει πλέον το 1,35% παγκοσμίως, αυξανόμενο με ρυθμό 1% ανά έτος. Ωστόσο πρέπει να ληφθεί υπόψιν ότι αυτά τα δεδομένα βασίζονται σε μεγάλο βαθμό στο πρώτο σύστημα ταξινόμησης ΧΝΝ που είχε αρχικά αποκλείσει τη λευκοματουρία από τον ορισμό της ΧΝΝ (Kassebaum et al., 2016; Thomas et al., 2017; Wang et al., 2016).

Η θνησιμότητα αυξάνεται με τη μείωση του eGFR και την αύξηση της λευκωματουρίας και είναι υψηλότερη σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία υποκατάστασης νεφρού. Η πενταετής πρόγνωση για τους ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση είναι 40–50% με παρόμοια ποσοστά επιβίωσης μεταξύ αιμοκάθαρσης και περιτοναϊκής κάθαρσης (Saran et al., 2017; Nitsch et al., 2013). Οι ασθενείς που λαμβάνουν μεταμόσχευση νεφρού έχουν καλύτερες προοπτικές, με πενταετή πρόγνωση επιβίωσης που φτάνει το 86% σε αυτούς που λαμβάνουν νεφρό από νεκρό δότη και 93% σε όσους λαμβάνουν νεφρό από ζωντανό δότη. Το προσδόκιμο ζωής για τα άτομα που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση είναι το ένα τρίτο του προσδόκιμου ζωής του γενικού πληθυσμού με αντιστοιχία ηλικίας και φύλου. Το προσδόκιμο ζωής είναι 45–85% αυτού του γενικού πληθυσμού για όσους λαμβάνουν μεταμόσχευση νεφρού (Saran et al., 2017).

2.3 Ανοσολογία της χρόνιας νεφρικής νόσου

Στο κεφάλαιο αυτό θα γίνει αναφορά στο πως η απώλεια της λειτουργίας των νεφρών επιδρά στο ανοσοποιητικό μας σύστημα. Το ανοσοποιητικό σύστημα είναι υπεύθυνο για την άμυνά μας ενάντια σε μολύνσεις. Στο ανοσοποιητικό μας σύστημα, υπάρχει μια ισορροπία μεταξύ επιθετικών και αμυντικών δυνάμεων. Η επίθεση από κύτταρα του ανοσοποιητικού δεν μπορεί να ενισχυθεί επ' αόριστον καθώς η ανεξέλεγκτη ανοσοαπόκριση θα προκαλέσει αυτοάνοσα νοσήματα. Από την άλλη πλευρά, η αδύναμη ανοσοαπόκριση δεν μπορεί να σκοτώσει τα καρκινικά κύτταρα. Επομένως, η ανοσολογική ρύθμιση από πολλά ρυθμιστικά ανοσοκύτταρα και πρωτεΐνες που ονομάζονται κυτταροκίνες είναι σημαντική για την ομοιόσταση αλλά και τις παθολογικές καταστάσεις. Η λειτουργία των νεφρών συνδέεται στενά με το ανοσοποιητικό μας σύστημα.

Το επίπεδο των μεσολαβητών της φλεγμονής αυξάνεται προοδευτικά καθώς μειώνεται η νεφρική λειτουργία. Μεταξύ 3.939 ασθενών που πήραν μέρος σε μελέτη για τη XNN, ο εκτιμώμενος ρυθμός του eGFR, η λευκοματουρία και τα επίπεδα της κυστατίνης C συσχετίστηκαν ισχυρά με τα επίπεδα της ιντερλευκίνης (IL)-6, με τον παράγοντα νέκρωσης όγκου (TNF), με την αλβουμίνη και το ινωδογόνο, το οποίο μεσολαβεί στην επίδραση της φλεγμονής στο σύστημα πήξης (Gupta et al., 2012). Η

φλεγμονή είναι πολυπαραγοντική στη ΧΝΝ και αυτή η νόσος θεωρείται παράδειγμα σύνδεσης της φλεγμονώδους νόσου με την πρόωρη γήρανση (Stenvinkel & Larsson, 2013).

Οι προφλεγμονώδεις παράγοντες στη ΧΝΝ περιλαμβάνουν μειωμένη κάθαρση κυτταροκινών, λοιμώξεις όπως η περιοδοντική νόσος, οξειδωτικό στρες, μορφολογία μυϊκών κυττάρων που σχετίζονται με τη γήρανση, υπογοναδισμό, συσσώρευση τελικών προϊόντων γλυκοζυλίωσης, και τοξινών που απορροφούνται στο έντερο. Επίσης χαρακτηρίζεται από μεταβολική οξέωση και αντίσταση στην ινσουλίνη (Zoccali et al., 2017). Σε προχωρημένα στάδια ΧΝΝ, η θυρεοειδική ορμόνη, η οποία είναι υπεύθυνη για τη θερμογένεση απορρυθμίζεται. Αυτή η αλλαγή ωστόσο θεωρείται ότι είναι ένας προστατευτικός μηχανισμός που περιορίζει την ενεργειακή δαπάνη της φλεγμονώδους απόκρισης (SILVA, 1995).

Κύτταρα του έμφυτου ανοσοποιητικού συστήματος παρουσιάζουν εξασθενημένη ενδοκυττάρωση και ωρίμανση (Lim et al., 2007). Οι ασθενείς με ΧΝΝ έχουν επίσης χαμηλότερα ποσοστά περιφερικών CD4⁺ και CD8⁺ T κυττάρων και B κυττάρων στο αίμα (Lisowska et al., 2012a). Επιπλέον, οι δείκτες των διαλυτών B κυττάρων αυξάνονται σε ασθενείς με ΧΝΝ. Ωστόσο, μελέτες έχουν δείξει αυξημένη συχνότητα απόπτωσης στα B κύτταρα (Lisowska et al., 2012b; Fernández-Fresnedo et al., 2000). Οι ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια έχουν αυξημένη απόπτωση και μειωμένους πληθυσμούς T-λεμφοκυττάρων και κεντρικής μνήμης. Έχουν επίσης εξασθενημένα CD4⁺ T κύτταρα μνήμης (Yoon et al., 2006). Σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση, τα βοηθητικά T λεμφοκύτταρα τύπου (Th) 1 έχουν μειωμένη έκφραση του αντι-αποπτωτικού μορίου Bcl-2, γεγονός που τα καθιστά πιο ευαίσθητα στην απόπτωση (Effros, 2004). Η μείωση των επιπέδων των κυττάρων Th-1 και η ενίσχυση της διαφοροποίησης Th-2 έχει επίσης σημειωθεί σε ασθενείς με ΧΝΝ και αιμοκάθαρση (Böhler et al., 2009). Μία μελέτη έδειξε επίσης ότι τα επίπεδα των κυττάρων Th-17 είναι αυξημένα και τα επίπεδα των ρυθμιστικών T κυττάρων (Treg) μειώνονται σε ασθενείς σε χρόνια αιμοκάθαρση (Chen et al., 2012).

2.4 Κλινική εικόνα των ασθενών

Όπως προαναφέρθηκε στο κεφάλαιο 1, τα νεφρά εμπλέκονται σε πολλές σύνθετες διεργασίες σημαντικές για την ομοιόσταση του αίματος, την ακεραιότητα των οστών,

την ισορροπία οξέων-βάσεων, τα επίπεδα ηλεκτρολυτών και την αρτηριακή πίεση. Καθώς ο αριθμός των νεφρώνων μειώνεται, οι ασθενείς εμφανίζουν επιπλοκές που σχετίζονται με απορρύθμιση πολλών από αυτά τα συστήματα, όπως μεταβολική οξέωση, αναιμία, μείωση της οστικής πυκνότητας, η οποία σχετίζεται με ανεπάρκεια βιταμινών D, υπερπαραθυρεοειδισμός, υπερκαλιαιμία και υπερφωσφαταιμία, αρτηριακή υπέρταση, δυσλιπιδαιμία, ενδοκρινικές διαταραχές, ενώ στα παιδιά μπορεί επίσης να εμφανιστεί διαταραχή του ρυθμού ανάπτυξης. Από αυτές τις επιπλοκές, η καρδιαγγειακή νόσος είναι η κύρια αιτία θανάτου σε ασθενείς με ΧΝΝ παγκοσμίως και σχετίζεται με δυσλιπιδαιμία, αύξηση παραγωγής και απέκκρισης ουρικού οξέος και υπέρταση. Τα μη ειδικά συμπτώματα αυτών των επιπτώσεων περιλαμβάνουν κόπωση, ανορεξία, απώλεια βάρους, κνησμό, ναυτία, έμετους, μυϊκές κράμπες, οίδημα και δύσπνοια. Είναι όμως αξιοσημείωτο ότι δεν αντιμετωπίζουν όλοι οι ασθενείς αυτά τα προβλήματα στον ίδιο βαθμό. Μερικά άτομα διατηρούν άριστη λειτουργία των νεφρώνων και κατ' επέκταση απεκκριτική λειτουργία. Επιπλέον, δεν είναι όλες οι διαταραχές συμπτωματικές και η σοβαρότητα των συμπτωμάτων ποικίλλει μεταξύ των ατόμων.

2.4.1 Αναιμία

Τα αίτια της αναιμίας στη ΧΝΝ είναι πολυπαραγοντικά και περιλαμβάνουν μειωμένη παραγωγή νεφρικής ερυθροποιητίνης, μειωμένη διάρκεια ζωής των ερυθρών αιμοσφαιρίων, μειωμένη απορρόφηση σιδήρου από το έντερο και επαναλαμβανόμενες απώλειες αίματος σε ασθενείς σε αιμοκάθαρση. Ως εκ τούτου, η αναιμία της ΧΝΝ χαρακτηρίζεται από φυσιολογικού μεγέθους ερυθρά αιμοσφαίρια και φυσιολογικά επίπεδα αιμοσφαιρίνης εντός των ερυθρών αιμοσφαιρίων. Συγκριτικά, το εύρημα του μικρού μεγέθους των κυττάρων μπορεί να αντανάκλα ανεπάρκεια σιδήρου ή περίσσεια αλουμινίου, ενώ αντίθετα το αυξημένο μέγεθος των κυττάρων μπορεί να συσχετιστεί με ανεπάρκεια βιταμίνης B12 ή φολλικού οξέος. Η αναιμία στη ΧΝΝ σχετίζεται με κόπωση, αδυναμία, μειωμένη προσοχή, υπνηλία και χαμηλή ανοχή στην άσκηση (Babitt & Lin, 2010).

2.4.2 Μείωση οστικής πυκνότητας

Η ΧΝΝ ευθύνεται για ανωμαλίες στον μεταβολισμό των ανόργανων στοιχείων, στη δομή των οστών και στις εξωσκελετικές ασβεστώσεις που συμβαίνουν με προοδευτική ΧΝΝ. Οι ασθενείς με ήπια ΧΝΝ (G2) μπορεί να έχουν μειωμένα επίπεδα 25 υδροξυβιταμίνης D ή/και 1,25 διϋδροξυβιταμίνης D3 στον ορό και αυξημένα επίπεδα παραθυρεοειδούς ορμόνης (PTH) και αυξητικού παράγοντα ινοβλαστών 23 (FGF23) στον ορό — τις βασικές ορμόνες που ρυθμίζουν την ακεραιότητα των οστών και την ομοιόσταση μετάλλων (ασβέστιο και φωσφορικό) (Portale et al., 2014). Οι ασθενείς σε προχωρημένο στάδιο ΧΝΝ μπορεί να έχουν πόνο στα οστά, δυσκολία στο περπάτημα και/ή σκελετικές παραμορφώσεις καθώς και υψηλότερο κίνδυνο κατάγματος (Denburg et al., 2016). Στα παιδιά που πάσχουν από ΧΝΝ, η καθυστέρηση της ανάπτυξης καθώς και οι αλλαγές στο ορμονικό σύστημα είναι κοινή κλινική εικόνα (Romagnani et al., 2017).

2.4.3 Ανωμαλίες στους ηλεκτρολύτες

Η διαταραχή στην ισορροπία του νατρίου και του νερού εμφανίζεται σε όλα τα στάδια της ΧΝΝ, με την τάση να γίνεται πιο σοβαρή όσο τα επίπεδα της νεφρικής λειτουργίας μειώνονται. Η αυξημένη συσσώρευση υγρών εκδηλώνεται ως αρτηριακή υπέρταση, οίδημα και/ή δύσπνοια. Μερικοί ασθενείς, συμπεριλαμβανομένων εκείνων με νεφρονόφηση ή αποφρακτική ουροπάθεια, έχουν μειωμένη ικανότητα συγκέντρωσης ούρων και έχουν συμπτώματα πολυουρίας (μεγάλος όγκος ούρων και επακόλουθη συχνουρία). Η απέκκριση καλίου εξαρτάται από την ανταλλαγή με το νάτριο στο άπω σωληνάριο. Κατά συνέπεια, ο χαμηλός GFR μειώνει την παροχή νατρίου στο άπω σωληνάριο, μειώνοντας την ανταλλαγή καλίου στα ούρα και οδηγώντας σε υπερκαλιαιμία (Dhondup & Qian, 2017).

2.4.4 Μεταβολική οξέωση

Η μεταβολική οξέωση σχετίζεται με αδυναμία απέκκρισης αμμωνίου από τα νεφρά. Αυτό συμβαίνει όταν ο GFR μειώνεται σε $<40\text{--}50\text{ ml/min ανά }1,73\text{ m}^2$. Επιπλέον, τόσο η απέκκριση οξέος (κυρίως ως φωσφορικό) όσο και η επαναρρόφηση

διττανθρακικών μειώνονται. Καθώς ο ασθενής πλησιάζει το στάδιο της νεφρική ανεπάρκειας, η συγκέντρωση διττανθρακικών στον ορό σταθεροποιείται, και θεωρείται ότι συμβάλλει στην απομετάλλωση των οστών, στην απώλεια μυϊκής μάζας και στην εξέλιξη της ΧΝΝ (Dobre et al., 2013).

2.4.5 Αυξημένη παραγωγή ουρικού οξέος

Αυξημένα επίπεδα ουρικού οξέος μπορεί να αναπτυχθούν σε ασθενείς με ΧΝΝ λόγω μειωμένης απέκκρισης στα ούρα. Συγκέντρωση ουρικού οξέος στον ορό του αίματος μεγαλύτερη από 7,5 mg/dl είναι ένας ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για επιταχυνόμενη εξέλιξη της ΧΝΝ (Johnson et al., 2013).

2.4.6 Επιπτώσεις στο ενδοκρινικό σύστημα

Σε ασθενείς με ΧΝΝ, το ενδοκρινικό σύστημα καθίσταται δυσλειτουργικό καθώς η λειτουργία των νεφρών επιδεινώνεται προοδευτικά. Οι ανωμαλίες στις γοναδικές ορμόνες μπορεί να οδηγήσουν σε μειωμένη γονιμότητα και σεξουαλικά προβλήματα σε άνδρες και γυναίκες. Αυτές οι ανωμαλίες οδηγούν σε καθυστερημένη εφηβεία στα δύο τρίτα των εφήβων με νεφρική ανεπάρκεια (van der Heijden et al., 2004). Η αντίσταση των ενδογόνων στην αυξητική ορμόνη λόγω της μειωμένης νεφρικής διάσπασης των πρωτεϊνών που δεσμεύουν τον αυξητικό παράγοντα ινσουλίνης φαίνεται να παίζει σημαντικό ρόλο στη διαταραχή της ανάπτυξης σε παιδιά με ΧΝΝ (Tonshoff, Kiepe & Ciarmatori, 2005). Οι ανωμαλίες στη λειτουργία του θυρεοειδούς είναι συχνές στη ΧΝΝ σε όλες τις ηλικίες, αλλά η λειτουργική τους σημασία παραμένει υπό συζήτηση (Rhee et al., 2015).

2.4.7 Υπέρταση, δυσλιπιδαιμία και χρόνια καρδιαγγειακή νόσος

Στην πλειονότητα των ασθενών, η αρτηριακή υπέρταση δεν είναι αιτία αλλά συνέπεια της ΧΝΝ (Eriksen et al., 2016). Η υπέρταση μπορεί να είναι παρούσα στα πιο πρώιμα στάδια της ΧΝΝ και είναι καλά τεκμηριωμένο ότι συμβάλλει στην καρδιαγγειακή νόσο και θνησιμότητα. Ο επιπολασμός της υπέρτασης είναι υψηλός σε παιδιά με ΧΝΝ (54–70% των ασθενών) (Flynn et al., 2008). Η υπέρταση είναι συνέπεια της ενεργοποίησης του νευροχυμικού άξονα (δηλαδή, δραστηριότητα κατεχολαμίνης και

αλδοστερόνης), και της αυξημένης παραγωγής ουρικού οξέος. Σε ορισμένες περιπτώσεις, η αρτηριακή υπέρταση προκύπτει από κορτικοστεροειδή ή αναστολείς καλσινευρίνης που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της υποκείμενης νεφρικής νόσου. Ο έλεγχος της αρτηριακής υπέρτασης του πνεύμονα είναι ένα κεντρικό στοιχείο της διαχείρισης της ΧΝΝ για την πρόληψη της καρδιαγγειακής νόσου (Romagnani et al., 2017).

Ο μη φυσιολογικός μεταβολισμός των λιπιδίων και η πρόκληση μεταβολών στα σωματίδια λιπιδίων που προάγουν την αθηρογένεση από τις τοξίνες ουρίας, είναι συχνές σε ασθενείς με ΧΝΝ (Vaziri, 2006). Μετα-μεταφραστικές τροποποιήσεις των λιπιδικών σωματιδίων που σχετίζονται με τη ΧΝΝ συνεπάγονται προφλεγμονώδη αποτελέσματα και ενδοθηλιακή δυσλειτουργία (Speer et al., 2013). Η σχετική συμβολή των μεμονωμένων ανωμαλιών στην επιταχυνόμενη ανάπτυξη της καρδιαγγειακής νόσου σε ασθενείς με ΧΝΝ παραμένει να καθοριστεί λεπτομερώς.

Η υψηλή επίπτωση της καρδιαγγειακής νόσου στη ΧΝΝ μπορεί να αποδοθεί στον υψηλό επιπολασμό της υπέρτασης, της δυσλιπιδαιμίας, της αυξημένης παραγωγής ουρικού οξέος, του μη φυσιολογικού μεταβολισμού της γλυκόζης, της παχυσαρκίας, της συστηματικής φλεγμονής και του οξειδωτικού στρες. Οι νέοι ενήλικες (25–34 ετών) με ΧΝΝ έχουν τουλάχιστον 100 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο θνησιμότητας σχετιζόμενης με καρδιαγγειακή νόσο σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό (Foley, Parfrey & Sarnak, 1998). Στην πρώιμη ΧΝΝ (G1-G2), κυριαρχούν οι αθηροσκληρωτικές διεργασίες (όπως η εισβολή μακροφάγων, η δημιουργία πλάκας και η πάχυνση του αρτηριακού τοιχώματος). Καθώς η ΧΝΝ εξελίσσεται, οι φλεγμονώδεις παράγοντες και η ασβεστοποίηση των μέσων συμβάλλουν στον εκφυλισμό του αγγειακού τοιχώματος. Σε άτομα με ΧΝΝ που δεν έχουν ξεκινήσει θεραπεία νεφρικής υποκατάστασης, ο κίνδυνος καρδιαγγειακών νοσημάτων είναι τόσο υψηλός όσο αυτός των ατόμων με στεφανιαία νόσο (de Jager, 2009). Ο κίνδυνος αυξάνεται με την αντίσταση στην ινσουλίνη, την αυξημένη αρτηριακή πίεση, την αγγειακή ασβεστοποίηση και τη φλεγμονή (Vervloet & Cozzolino, 2017; Carrero et al., 2013; Cozzolino, Ketteler & Zehnder, 2010; de Cosmo et al., 2013). Η αιμοκάθαρση μπορεί να έχει άμεση αρνητική επίδραση στην καρδιά, ένα φαινόμενο που αναφέρεται ως αναισθητοποίηση του μυοκαρδίου κατά το οποίο παρουσιάζονται παροδικά επεισόδια ισχαιμίας (Buchanan et al., 2017). Κατά συνέπεια, η

καρδιαγγειακή θνησιμότητα είναι αρκετές φορές υψηλότερη σε ασθενείς με χαμηλό GFR ή σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση από ό,τι στο γενικό πληθυσμό.

2.4.8 Ουραιμία

Στα αρχικά στάδια της νεφρικής ανεπάρκειας, οι ασθενείς που δεν έχουν λάβει θεραπεία μπορεί να εμφανίσουν ανορεξία, έμετο, αδυναμία και κόπωση. Η ουραιμία είναι μια συστηματική φλεγμονώδης κατάσταση που πιστεύεται ότι συμβάλλει στην καρδιαγγειακή νόσο που σχετίζεται με τη νεφρική ανεπάρκεια, τον υποσιτισμό, τη σαρκοπενία και την οστεοπόρωση (Zoccali et al., 2017; Carrero et al., 2013). Η δυσλειτουργία του εντερικού φραγμού που σχετίζεται με τη ΧΝΝ που προκαλεί διαρροή βακτηριακής ενδοτοξίνης στην κυκλοφορία, αλλά και η σχετιζόμενη με την αιμοκάθαρση ή σχετιζόμενη με λοιμώξεις ανοσολογική ενεργοποίηση, μπορεί να συμβάλει σε αυτό το πρόβλημα (Andersen et al., 2017; Lau, Kalantar-Zadeh & Vaziri, 2015). Οι νευρολογικές αλλαγές περιλαμβάνουν περιφερική νευροπάθεια και ανωμαλίες του κεντρικού νευρικού συστήματος, συμπεριλαμβανομένης της απώλειας συγκέντρωσης, του λήθαργου, των επιληπτικών κρίσεων, του κόματος και του θανάτου (Zoccali et al., 2017). Στους ενήλικες κυριαρχούν οι γνωστικές αλλοιώσεις, ενώ στα παιδιά επηρεάζεται η ανάπτυξη όλων των νευρογνωστικών τομέων, γεγονός που μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρή διανοητική αναπηρία ή ανεπαίσθητα ελλείμματα (Lu et al., 2015). Η υπνηλία και η κόπωση κατά τη διάρκεια της ημέρας είναι κοινά και αυξάνονται με τη μείωση της νεφρικής λειτουργίας (Roumelioti et al., 2010).

2.5 Διάγνωση και αντιμετώπιση της νόσου

Η κλινική εικόνα της ΧΝΝ εξαρτάται από την υποκείμενη διαταραχή και τη σοβαρότητα της νεφρικής δυσλειτουργίας. Οι ασθενείς με πρώιμα στάδια της νόσου (G1-G2) είναι συνήθως ασυμπτωματικοί, αλλά από το τρίτο στάδιο (G3) και μετά, οι ασθενείς μπορεί να εμφανίσουν αδυναμία που σχετίζεται κυρίως με αναιμία.

2.5.1 Διάγνωση της νόσου με βάση τον GFR και την μέτρηση πρωτεϊνουρίας

Η ΧΝΝ μπορεί να ανιχνευθεί κατά τη διάρκεια ενός περιοδικού ελέγχου ρουτίνας σε άτομα που διατρέχουν κίνδυνο της νόσου. Τυχαία εύρεση μη φυσιολογικών εργαστηριακών τιμών σε σχέση με άλλη οξεία ή χρόνια ασθένεια, η ανακάλυψη ευρημάτων που σχετίζονται με τα νεφρά ή το ουροποιητικό σύστημα (όπως αιματουρία) ή η ανακάλυψη μη φυσιολογικών εργαστηριακών τιμών σε πρόγραμμα προσυμπτωματικού ελέγχου βάσει πληθυσμού είναι ενδείξεις πως το άτομο μπορεί να πάσχει από ΧΝΝ. Είναι σημαντικό ότι οι δύο βιοχημικές παράμετροι - GFR και λευκωματουρία - που χρησιμοποιούνται στο σύστημα KDIGO ορίζουν και ταξινομούν μια «γενική» μορφή ΧΝΝ (Eckardt et al., 2009). Η προσθήκη μιας αιτιολογικής διάγνωσης συνιστάται ανεπιφύλακτα από το σύστημα KDIGO, όποτε είναι δυνατόν, έτσι ώστε οι υποκείμενες παθήσεις να μπορούν να αντιμετωπιστούν όσο το δυνατόν γρηγορότερα με απώτερο στόχο για να σταματήσει η εξέλιξη της ΧΝΝ (Levey et al., 2005).

Μπορούν να πραγματοποιηθούν διάφορες εξετάσεις για να επιβεβαιωθεί η διάγνωση της ΧΝΝ και να εντοπιστεί η αιτία της, αλλά η διάγνωση απαιτεί η καθοριστική ανωμαλία να ανιχνεύεται για διάστημα μεγαλύτερο των 3 μηνών (Levey et al., 2011). Μια μη φυσιολογική τιμή GFR ή ένα μη αναμενόμενο αποτέλεσμα λευκωματουρίας είναι ανεπαρκές και, εάν χρησιμοποιηθεί μεμονωμένα για τη διάγνωση της ΧΝΝ, μπορεί να οδηγήσει σε υψηλό ποσοστό ψευδώς θετικών διαγνώσεων για τη νόσο (de Broe et al., 2017). Η εξέλιξη της νόσου ορίζεται σύμφωνα με τις αλλαγές στο eGFR από το σύστημα KDIGO (Eckardt et al., 2009).

Η αξιολόγηση ξεκινά πρώτα με τη μέτρηση της συγκέντρωσης κρεατινίνης ορού υπό συνθήκες σταθερής κατάστασης και χρησιμοποιώντας συγκεκριμένες φόρμουλες για την εκτίμηση του GFR. Τα αποτελέσματα αυτών των δοκιμών με βάση την κρεατινίνη μπορούν να επηρεαστούν από αλλαγές στον όγκο των μυών (ατροφία ή υπερτροφία), τη διατροφική πρόσληψη μαγειρεμένου κόκκινου κρέατος και αλλαγές στη σωληναριακή έκκριση κρεατινίνης λόγω έκθεσης σε φάρμακα (Rule et al., 2009). Έχουν επίσης προταθεί εναλλακτικές προσεγγίσεις που χρησιμοποιούν συγκεντρώσεις κυστατίνης C ορού. Αν και αυτά δεν επηρεάζονται από τον όγκο των μυών και τη διατροφή, ο υπολογισμός του eGFR με βάση την κυστατίνη C επηρεάζεται από φλεγμονή, παχυσαρκία, νόσο του θυρεοειδούς, διαβήτη και χορήγηση στεροειδών (Stevens et al., 2009). Οι δημογραφικές μεταβλητές της ηλικίας

και του φύλου, οι οποίες θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν για τη διόρθωση των διαφορών στην παραγωγή κρεατινίνης, ενδέχεται επίσης να δημιουργήσουν ανεπιθύμητες επιπλοκές στον προσδιορισμό των προγνωστικών επιπτώσεων ενός eGFR. Οι νεότεροι τύποι eGFR, όπως η εξίσωση πλήρους φάσματος ηλικίας, χρησιμοποιούν κρεατινίνη ορού, κυστατίνη C ή συνδυασμό και των δύο και έχουν βελτιωμένη ακρίβεια (Inker et al., 2012; Pottel et al., 2016). Σε ορισμένες περιπτώσεις, όπως για την εκτίμηση των μακροπρόθεσμων κινδύνων μονόπλευρης νεφρεκτομής για πιθανούς ζώντες δότες νεφρού, η μέτρηση αντί της εκτίμησης του GFR μπορεί να είναι χρήσιμη. Ορισμένες φορές μπορεί να χρειαστούν αξιολογήσεις mGFR με χρήση μεθοδολογίας κάθαρσης ούρων.

Εξισώσεις υπολογισμού GFR

Cockcroft-Gault (1976)	$(140 - \text{ηλικία}) \times \text{βάρος (kg)} / \text{Scr} \times 72$ $\times 0,85$ αν θήλυ
MDRD (τεσσάρων Μεταβλητών, 1999)	$175 \times \text{Scr}^{-1.154} \times \text{ηλικία}^{-0.203} \times 0.742$ (αν θήλυ) $\times 1.212$ (αν μαύρος)
CKD-EPI (2009)	$141 \times \min(\text{Scr}/k, 1)^a \times \max(\text{Scr}/k, 1)^{-1.209} \times 0.993^{\text{ηλικία}} \times 1.018$ (αν θήλυ) $\times 1.159$ (αν μαύρος) Όπου: το k είναι 0,7 για θήλυ, 0,9 για άρρεν το a είναι -0,329 για θήλυ, -0,411 για άρρεν
CKD-EPI (κυστατίνη C, 2012)	$133 \times \min(\text{SCysC}/0.8, 1)^{-0.499} \times \max(\text{SCysC}/0.8, 1)^{-1.328} \times 0.996^{\text{ηλικία}} \times 0.932$ [αν θήλυ]
CKD-EPI (κρεατινίνη – κυστατίνη C, 2012)	$135 \times \min(\text{SCr}/k, 1)^a \times \max(\text{SCr}/k, 1)^{-0.601} \times \min(\text{SCysC}/0.8, 1)^{-0.375} \times \max(\text{SCysC}/0.8, 1)^{-0.711} \times 0.995^{\text{ηλικία}} \times 0.969$ [αν θήλυ] $\times 1.08$ [αν μαύρος] Όπου: το k είναι 0,7 για θήλυ, 0,9 για άρρεν το a είναι -0,248 για θήλυ, -0,207 για άρρεν

Πίνακας 3. Εξισώσεις υπολογισμού GFR. SCr: τιμή κρεατινίνης ορού σε mg/dL, SCysC τιμή Κυστατίνης C σε mg/dL.

Η μη φυσιολογική απέκκριση λευκωματίνης ή ολικής πρωτεΐνης στα ούρα είναι δείκτης για την ανίχνευση ΧΝΝ όταν ο GFR είναι φυσιολογικός και συμβάλλει στην εκτίμηση της πρόγνωσης της ασθένειας (Matsushita et al., 2015). Η λευκωματουρία μπορεί να προσδιοριστεί με διάφορους τρόπους, συμπεριλαμβανομένων απλών

ποιοτικών μεθόδων μέτρησης, δοκιμών συγκέντρωσης λευκωματίνης στα ούρα, τυχαίων δειγμάτων ούρων για τον υπολογισμό της αναλογίας πρωτεΐνης ούρων προς κρεατινίνη (UPCR) ή της αναλογίας λευκωματίνης ούρων προς κρεατινίνη (UACR) ή 24ωρη συλλογή ούρων για τη μέτρηση της απόλυτης απέκκρισης πρωτεΐνης ή λευκωματίνης. Οι μέθοδοι UACR και UPCR χρησιμοποιούνται ευρέως για την αξιολόγηση της πρωτεϊνουρίας (Fotheringham et al., 2014; Glassock, 2016). Ωστόσο η απέκκριση πρωτεϊνών ή λευκωματίνης στα ούρα είναι πιο μεταβλητή από τα επίπεδα κρεατινίνης ορού και μπορεί να επηρεαστεί από τη στάση του σώματος, τη δραστηριότητα, τον πυρετό ή τη χρήση ναρκωτικών. Συνεπώς, πρέπει να συλλεχθούν πολλαπλά δείγματα για να ενισχυθεί η αξιοπιστία. Οι μέθοδοι UPCR και UACR μπορούν να επηρεαστούν από τον επικρατούντα ρυθμό απέκκρισης κρεατινίνης στα ούρα. Δηλαδή, η χαμηλή απέκκριση κρεατινίνης (για παράδειγμα, σε ασθενείς με σαρκοπενία) μπορεί να αυξήσει τις τιμές UPCR ή UACR ακόμη και σε φυσιολογικούς ρυθμούς απέκκρισης πρωτεΐνης ή λευκωματίνης. Ως εκ τούτου, η προσαρμογή για την επίδραση της απέκκρισης κρεατινίνης στα ούρα μπορεί να βελτιώσει την ακρίβεια των μετρήσεων UPCR και UACR (Glassock, 2016; Fotheringham et al., 2014). Στο σύστημα KDIGO, οι τιμές UACR χωρίζονται σε τρεις κατηγορίες, συγκεκριμένα, κανονική ή μέτρια αυξημένη, μέτρια αυξημένη και σοβαρά αυξημένη (Eckardt et al., 2009). Ακόμη και με φυσιολογικό eGFR, η XNN μπορεί να διαγνωστεί με μέτρια αυξημένο UACR (>30 mg/g). Κάθε σταδιακή αύξηση του UACR σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο θνησιμότητας και νεφρικής ανεπάρκειας, επομένως η παρατεταμένη λευκωματουρία είναι ένας ισχυρός προγνωστικός δείκτης. Η έντονη πρωτεϊνουρία (>3,5g ημερησίως σε ενήλικες), ειδικά όταν συνοδεύεται από μείωση της συγκέντρωσης λευκωματίνης ορού (<3,5g/dl) σχεδόν πάντα συνεπάγεται διάγνωση πρωτοπαθούς ή δευτεροπαθούς σπειραματοπάθειας ως υποκείμενο νόσημα (Glassock, 2016).

2.5.2 Διάγνωση της νόσου βάσει δειγμάτων βιοψίας

Η βιοψία νεφρού είναι ένα επιπλέον πολύτιμο εργαλείο για την αξιολόγηση της υποκείμενης αιτίας της XNN. Η βιοψία νεφρού σε ασθενή με XNN προσφέρει μια σειρά από πιθανά οφέλη συμπεριλαμβανομένων της ακριβούς διάγνωσης, της πρόγνωσης και του προσδιορισμού της κατάλληλης θεραπείας. Οι κίνδυνοι της βιοψίας νεφρού είναι ελάχιστοι, με τις επιπλοκές να σχετίζονται κυρίως με την αιμορραγία μετά τη διαδικασία. Οι θανατηφόρες επιπλοκές είναι σπάνιες (περίπου 1

στις 10.000–20.000 βιοψίες) και μείζονες επιπλοκές, όπως η ανάγκη για νεφρεκτομή ή μετάγγιση αίματος, εμφανίζονται σε περίπου 0,7–1,8% των βιοψιών (Lees et al., 2017). Οι βιοψίες νεφρού ενδείκνυνται συνήθως σε ενήλικες με νεφρωσικό σύνδρομο, αλλά και σε άτομα με ανεξήγητη, ταχέως προοδευτική απώλεια της νεφρικής λειτουργίας, επίμονη αιματουρία και χαμηλής ποιότητας πρωτεϊνουρία (0,5-3,0g την ημέρα) ή μεμονωμένη πρωτεϊνουρία (1,0-3,0g την ημέρα) (Glasscock, 2015).

2.5.3 Διάγνωση της νόσου βάσει λοιπών εξετάσεων

Η ανίχνευση και ο προσδιορισμός της αιτίας της XNN βασίζεται επίσης στην απεικονιστική διερεύνηση των νεφρών (υπερηχογράφημα, αξονική τομογραφία και μαγνητική τομογραφία), στην προσεκτική εξέταση του ιζήματος των ούρων και στις εξειδικευμένες βιοχημικές και ορολογικές εξετάσεις που μπορούν να ανιχνεύσουν συγκεκριμένες διαταραχές που προκαλούν XNN. Οι απεικονιστικές εξετάσεις είναι ιδιαίτερα πολύτιμες καθώς παρέχουν πληροφορίες για το μέγεθος, το περίγραμμα, τη θέση και την πυκνότητα των νεφρών καθώς και πληροφορίες για την ανατομία του συστήματος παροχέτευσης του ουροποιητικού συστήματος (νεφρική πύελος, ουρητήρες και ουροδόχος κύστη). Συγκεκριμένες βλάβες, όπως κύστεις, διαστολή ουρητήρα ή πυέλου, ασβεστοποίηση, μάζες και ουλές μπορούν να παρέχουν πολύτιμες ενδείξεις για την αιτία της XNN ή να επιβεβαιώσουν μια συγκεκριμένη διάγνωση (Li et al., 2017). Η εξέταση του ιζήματος των ούρων είναι σημαντική για την ανίχνευση και τον ποσοτικό προσδιορισμό της αιματουρίας και της λευκοκυτουρίας.

Ο γενετικός έλεγχος χρησιμοποιείται ως μέσο για τον προσδιορισμό της αιτίας της XNN, ιδιαίτερα σε παιδιά και νεαρούς ενήλικες. Η αυτοσωμική επικρατούσα πολυκυστική νεφρική νόσος, οι ποδοκυτταροπάθειες που προκαλούν νεφρωσικό σύνδρομο ανθεκτικό στα στεροειδή, η νόσος Fabry και το σύνδρομο Alport είναι παθήσεις που μπορούν να διαγνωστούν χρησιμοποιώντας γενετικές εξετάσεις. Μελέτες αλληλούχισης επόμενης γενιάς έχουν αποκαλύψει απροσδόκητη γενετική ετερογένεια καθώς και αλλοιώσεις σε πολλά διαφορετικά γονίδια σε σημαντικό ποσοστό ασθενών με αυτές τις ασθένειες (Becherucci et al., 2016).

Η συνεχής πρόοδος στον τομέα της πρωτεομικής του ορού και των ούρων αλλά και της βιολογίας των μικρών μη κωδικοποιητικών μορίων του RNA (microRNA)

παρέχουν νέα ισχυρά και μη επεμβατικά εργαλεία για τον εντοπισμό συγκεκριμένων ασθενειών ή ομάδων ασθενειών. Αυτά τα νέα εργαλεία ενδέχεται επίσης να επεκτείνουν την πρόγνωση πέρα από την εκτίμηση του GFR και της πρωτεϊνουρίας.

2.5.4 Πρόληψη της νόσου

Υπάρχουν δύο τρόποι πρόληψης της νόσου: η πρωτογενής πρόληψη πριν από την εμφάνιση της ΧΝΝ και η δευτερογενής πρόληψη με στόχο την επιβράδυνση του ρυθμού εξέλιξης της ΧΝΝ. Αμφότερες προσεγγίσεις είναι προτιμότερες από την εκ των υστέρων θεραπεία με νεφρική υποκατάσταση.

Η πρωτογενής πρόληψη στοχεύει τις βαθύτερες αιτίες της ΧΝΝ και περιλαμβάνει μείωση στην γενικότερη εκθέση σε νεφροτοξικούς παράγοντες. Η μείωση της συχνότητας που το άτομο προσβάλλεται από μολυσματικές ασθένειες (όπως οι λοιμώξεις από τον HIV, την ελονοσία και τον στρεπτόκοκκο) μπορεί να μειώσει τα ποσοστά ΧΝΝ, αλλά εξακολουθούν να υπάρχουν πολλές προκλήσεις στην προσπάθεια μείωσης του επιπολασμού της ΧΝΝ με παρεμβάσεις που απευθύνονται σε μη μεταδοτικές ασθένειες. Για παράδειγμα, η πρόληψη της παχυσαρκίας και του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 είναι μια παγκόσμια πρόκληση (Kovesdy, Furth & Zoccali, 2017). Η ανακάλυψη του κεντρικού ρόλου της πρόσληψης ζάχαρης και φρουκτόζης και του μεταβολισμού στην παχυσαρκία μπορεί να αναφερθεί ως παράδειγμα προόδου με επιπτώσεις στην πρωτογενή πρόληψη. Πράγματι, ο πιο σωστός και πλήρης γλυκαιμικός έλεγχος μπορεί επίσης να αποτρέψει τελικά την ΧΝΝ και την εξέλιξή της (Perkovic et al., 2016; Oellgaard et al., 2017).

Η υπερβολική πρόσληψη νατρίου σε ασθενείς με υπέρταση μπορεί να επηρεάσει τον έλεγχο της αρτηριακής πίεσης και ίσως ευθύνεται για τη σπειραματική υπερδιήθηση. Η υπερβολική πρόσληψη πρωτεΐνης στον διαβήτη μπορεί να προάγει την υπερδιήθηση και να αυξήσει την προδιάθεση προς την εκδήλωση της ΧΝΝ. Ωστόσο, οι μελέτες σχετικά με τον αντίκτυπο της ποιότητας και της σύνθεσης της διατροφής στη συχνότητα εμφάνισης ΧΝΝ δεν κατέληξαν σε κάποιο συγκεκριμένο συμπέρασμα (Asghari et al., 2017; Dunkler et al., 2015; Liu et al., 2017; Snelson, Clarke & Coughlan, 2017). Μελέτες έχουν προτείνει ότι τα «υγιεινά» διατροφικά πρότυπα σχετίζονται με λιγότερους θανάτους λόγω ΧΝΝ και χαμηλότερα ποσοστά νεφρικής ανεπάρκειας (Smyth et al., 2016).

Το ερευνητικό ενδιαφέρον έχει επικεντρωθεί στην επίδραση της ομοιόστασης οξέος-βάσης στην ανάπτυξη και εξέλιξη της ΧΝΝ. Μέχρι στιγμής, αυτές οι μελέτες έχουν εξετάσει πρωτίστως τη βλαπτική επίδραση της μεταβολικής οξέωσης στην εξέλιξη της διαγνωσμένης ΧΝΝ (δευτερογενής πρόληψη της νεφρικής ανεπάρκειας) παρά την αιτιοπαθογενετική της συσχέτιση στην εγκατάσταση της ΧΝΝ (Dobre, Rahman & Hostetter, 2015; Banerjee et al., 2015). Πράγματι, το χαμηλό φορτίο των διττανθρακικών οξέων στον ορό και το υψηλό διαιτητικό όξινο φορτίο έχει αποδειχθεί ότι σχετίζονται με κίνδυνο νεφρικής ανεπάρκειας σε ασθενείς με ΧΝΝ. Επιπλέον, σε άτομα με διαβήτη, η χαμηλή ικανότητα απέκκρισης οξέος μπορεί να επηρεάσει την εξέλιξη της ΧΝΝ ανεξάρτητα από το διαιτητικό όξινο φορτίο, γεγονός που εμπλέκει τη μεταβολική οξέωση στην εξέλιξη της εγκατεστημένης ΧΝΝ (Banerjee et al., 2015; Dobre, Rahman & Hostetter, 2015).

Η αναγνώριση και μείωση του επιπολασμού της οξείας νεφρικής νόσου θα πρέπει επίσης να αποτρέψει τη ΧΝΝ. Δεδομένης της σημασίας της χαμηλής παροχής νεφρώνων, της κακής διατροφής του εμβρύου και/ή της δυσωριμότητας που εκδηλώνεται με χαμηλό βάρος γέννησης κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης, οι παγκόσμιες προσπάθειες για τη μείωση του υποσιτισμού και της δυσωριμότητας του εμβρύου αναμένεται να έχουν τεράστια αποτελέσματα τα επόμενα χρόνια στην πρόληψη της ΧΝΝ.

2.6 Επιπτώσεις της νόσου στην ποιότητα ζωής των ασθενών

Καθώς η ΧΝΝ εξελίσσεται, τα συμπτώματα της ασθένειας γίνονται εντονότερα με αποτέλεσμα να επηρεάζουν την ποιότητα ζωής των ασθενών.

Η παθοφυσιολογία των ουραιμικών συμπτωμάτων στους ασθενείς με ΧΝΝ δεν είναι πλήρως κατανοητή. Τα κλινικά και επιδημιολογικά χαρακτηριστικά που σχετίζονται με την παρουσία, τη σοβαρότητα, την έναρξη και την ύφεση των ουραιμικών συμπτωμάτων δεν περιγράφονται πλήρως, και λίγα φάρμακα έχουν εγκριθεί από τις ρυθμιστικές αρχές για τη θεραπεία τους (Tonelli, 2014).

Οι επιπλοκές της ΧΝΝ και οι ασθένειες που εμφανίζονται λόγω αυτής, συμβάλλουν ουσιαστικά στην επιδείνωση της ποιότητας ζωής σε ασθενείς με ΧΝΝ. Για ορισμένες επιπλοκές όπως η αναιμία, είναι διαθέσιμες αποτελεσματικές θεραπείες. Ωστόσο συμπτώματα όπως για παράδειγμα η υπερογκοαιμία είναι δύσκολο να αντιμετωπιστούν αποτελεσματικά ή η προσπάθεια αντιμετώπισης τους μπορεί να προκαλέσει περαιτέρω συμπτώματα (Tinetti, Fried & Boyd, 2012).

Παρά τις προσπάθειες των κλινικών γιατρών, οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ των επιπλοκών και των θεραπειών τους μπορεί να θέσουν σε κίνδυνο την ποιότητα ζωής των ασθενών. Η αντιμετώπιση πολλαπλών επιπλοκών είναι πολύπλοκη σε άτομα με ΧΝΝ, στα οποία η παθοφυσιολογία και η βέλτιστη θεραπεία των συνυπάρχουσων καταστάσεων μπορεί να διαφέρει από τον γενικό πληθυσμό. Η έλλειψη γνώσης του τρόπου ιεράρχησης και διαχείρισης επιπλοκών που εμφανίζονται στη νεφρική νόσο, αναμφίβολα συμβάλλουν στη χαμηλότερη ποιότητα ζωής σε ασθενείς με ΧΝΝ.

2.7 Αντιμετώπιση των επιπλοκών της νόσου

Η ΧΝΝ σχετίζεται με μια σειρά από δευτερογενείς επιπλοκές οι οποίες ευθύνονται για τη θνησιμότητα των ασθενών γι' αυτό και απαιτούν αντιμετώπιση.

Η αναιμία αποτελεί συχνή επιπλοκή της ΧΝΝ. Πρόκειται για ορθόχρωμη και ορθοκυτταρική αναιμία που οφείλεται σε ανεπαρκή παραγωγή ερυθροποιητίνης από τους νεφρούς. Εμφανίζεται κατά κανόνα σε επίπεδα $GFR < 50 \text{ ml/min/1,73m}^2$ και είναι πιο συχνή σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο και συνυπάρχοντα σακχαρώδη διαβήτη. Ο χρόνος εμφάνισης και η βαρύτητα της αναιμίας καθορίζονται και από άλλους επιβαρυντικούς παράγοντες όπως η έλλειψη σιδήρου, βιταμίνης B12, φυλλικού οξέος, η παρουσία αιμοσφαιρινοπαθειών, η παρουσία οξέων και χρόνιων λοιμώξεων. Με βάση τις υπάρχουσες κατευθυντήριες οδηγίες η χορήγηση ερυθροποιητικών παραγόντων απαιτείται όταν η αιμοσφαιρίνη ορού (Hb) είναι $< 10 \text{ gr/dL}$ με θεραπευτικό στόχο επίπεδα αιμοσφαιρίνης $< 11,5 \text{ gr/dL}$. Σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο πιθανώς να απαιτούνται λίγο υψηλότερα επίπεδα αιμοσφαιρίνης ορού αλλά ποτέ δεν πρέπει αυτά να υπερβαίνουν τα 13 gr/dL . Πριν και κατά την διάρκεια της χορήγησης ερυθροποιητικών παραγόντων πρέπει να λαμβάνεται και σιδηροθεραπεία όταν τα επίπεδα φερριτίνης είναι $< 500 \text{ ng/ml}$ και ο κορεσμός

τρανσφερρίνης (TSAT) <30%. Η χρήση της ερυθροποιητίνης προδιαθέτει σε εμφάνιση ή επιδείνωση προϋπάρχουσας αρτηριακής υπέρτασης, υπεκαλιαιμία, υπερφωσφαταιμία και σε θρόμβωση της αγγειακής προσπέλασης. Ιδιαίτερη προσοχή χρειάζεται σε περιπτώσεις ενεργούς ή ιστορικό κακοήθειας. Η χορήγηση αναστολέων των προπυλυδροξυλασών (HIF σταθεροποιητές) έχουν το πλεονέκτημα της peros λήψης ενώ μειώνουν πλειοτροπικά και τα λιπίδια του ορού.

Οι διαταραχές των αλάτων και των οστών στη χρόνια νεφρική νόσο εμφανίζονται σε GFR<60ml/min και σ' αυτούς τους ασθενείς θα πρέπει να γίνεται τακτικός έλεγχος των επιπέδων Ca, P, PTH, βιταμίνη D, ALP. Οι παράγοντες προς έλεγχο και αντιμετώπιση είναι οι υπερφωσφοραιμία, η υπασβεστιαίμία, η ανεπάρκεια βιταμίνης D και ο υπερπαραθυρεοειδισμός απότοκα της έκπτωσης της νεφρικής λειτουργίας. Η υπασβεστιαίμία θα πρέπει να διορθώνεται μετά τη φυσιολογικοποίηση των επιπέδων του φωσφόρου γιατί αλλιώς ευνοούνται οι εξωοστικές επασβεστώσεις. Η έγκαιρη και αποτελεσματική διόρθωση των διαταραχών του Ca^{++} και του P^- αποτρέπει σε σημαντικό βαθμό την ανάπτυξη δευτεροπαθούς και τριτοπαθούς υπερπαραθυρεοειδισμού, την ανάπτυξη καρδιαγγειακών επασβεστώσεων ενώ μειώνει και τον ρυθμό εξέλιξης της νεφρικής βλάβης. Η υπερφωσφοραιμία είναι ασυνήθης σε επίπεδα GFR>30ml/min. Όταν τα επίπεδα της υπερβαίνουν τα 4,5mg/dL συνιστάται περιορισμός της διαιτητικής πρόσληψης του φωσφόρου (περίπου 900 mg/ημέρα) αρχικά με περιορισμό των αναψυκτικών τύπου cola και των επεξεργασμένων τροφίμων. Επειδή η βιοδιαθεσιμότητα του φωσφόρου είναι μικρότερη στις φυτικές απ' ότι στις ζωικές πρωτεΐνες κάποιες τροφές υψηλής περιεκτικότητας σε φώσφορο (πχ. Όσπρια , ξηροί καρποί) μπορεί να είναι τελικά αποδεκτές επειδή ο φώσφορός τους απορροφάται αργά (έλλειψη φυτάσης στο ανθρώπινο έντερο). Επί ανεπαρκούς ελέγχου των επιπέδων του φωσφόρου προστίθεται και η χρήση φωσφοδεσμευτικών (σεβελαμέρη, λανθάνιο). Σε επίπεδα φωσφόρου >6mg/dL γίνεται άμεση έναρξη της χορήγησης των φωσφοδεσμευτικών. Η ανεπάρκεια της βιταμίνης D είναι συχνή σε χρόνια νεφρική νόσο. Σχετίζεται με αυξημένα επίπεδα PTH ορού και μπορεί να επιδεινώσει την υπασβεστιαίμία. Αντιμετωπίζεται σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες για τον γενικό πληθυσμό. Δεν χορηγείται βιταμίνη D σε χρόνια νεφρική νόσο με υπερφωσφοραιμία ή υπερασβεστιαίμία (>10,5mg/dL). Την υπασβεστιαίμία όταν είναι ασυμπτωματική και ήπια (διορθωμένο Ca^{++} ορού > 7,5mg/dL) δεν την θεραπεύουμε γιατί υπάρχει αυξημένος κίνδυνος υπερασβεστιαϊάς. Μπορεί να

διορθωθεί εν μέρει με τη θεραπεία της ανεπάρκειας της βιταμίνης D και της υπερφωσφοραιμίας.

Η μεταβολή οξέωση αναπτύσσεται κατά κανόνα σε προχωρημένη νεφρική ανεπάρκεια ($GFR < 45 \text{ ml/min}$), εκτός αν η πρωτοπαθής νόσος προδιαθέτει στην ανάπτυξή της (π.χ. άπω σωληναριακή οξέωση). Σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εξέλιξης της χρόνιας νεφρικής νόσου και αυξημένη θνητότητα. Σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο και συγκέντρωση διττανθρακικών $< 22 \text{ mmol/L}$ προτείνεται η από του στόματος αναπλήρωση προς διατήρηση επιπέδων στο φυσιολογικό εύρος (22 – 26) εκτός αν υπάρχει αντένδειξη στη λήψη όπως η σοβαρή υπέρταση, η σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια, η υπερνατρίαζια και η σοβαρή υπασβεστιαζία. Επίσης προτείνεται η διαιτητική προσαρμογή με αποφυγή μεγάλου ζωικού πρωτεϊνικού φορτίου και διατροφή βασισμένη σε φρούτα και λαχανικά.

Οι διαταραχές νατρίου και καλίου είναι συχνές ιδιαίτερα σε προχωρημένη χρόνια νεφρική νόσο, όταν η πρωτοπαθής νόσος ή τα συνυπάρχοντα νοσήματα προδιαθέτουν σ' αυτές ή ως επιπλοκή της φαρμακευτικής αγωγής. Η υπερκαλιαιμία ($K > 5,5 \text{ mEq/L}$) αποτελεί δυνητικά θανάσιμη ηλεκτρολυτική διαταραχή της χρόνιας νεφρικής νόσου και οφείλεται σε μειωμένη ικανότητα αποβολής του προσαγόμενου με την τροφή K, του παραγόμενου K (π.χ. αιμόλυση), σε μετακίνηση του K από τον ενδοκυττάριο στον εξωκυττάριο χώρο (οξέωση, ελλειψη ινσουλίνης, b-blockers) ή σε χορήγηση καλιοσυντηρητικών φαρμάκων. Η αντιμετώπισή της απαιτεί διαιτητικούς περιορισμούς (περιορισμός φυτικών τροφών), αναπροσαρμογή φαρμακευτικής αγωγής ή χορήγηση ιοντοανταλλακτικών ρητινών όπως το kayexalate ή τα νεότερα Patiromer και κυκλοπυριτικό ζιρκόνιο.

Στα πλαίσια της χρόνιας νεφρικής νόσου και σε προχωρημένα στάδια εμφανίζονται ενδοκρινολογικές διαταραχές όπως η αύξηση της προλακτίνης και της αυξητικής ορμόνης ή η μείωση της τεστοστερόνης που απαιτούν προσεκτική αντιμετώπιση με τη συνδρομή και των ενδοκρινολόγων.

Η κακή θρέψη εκδηλώνεται με ακούσια απώλεια σωματικού βάρους $> 10\%$ τους τελευταίους 6 μήνες, μυϊκή αδυναμία, υπολευκωματιναιμία, υποφωσφαταιμία. Απαντά συχνά στη χρόνια νεφρική νόσο και οφείλεται σε ανορεξία, γαστροπάρεση, οξέωση, συστηματική φλεγμονώδη αντίδραση και κατάθλιψη. Συνιστάται η κατά το δυνατό αντιμετώπιση αυτών των παραγόντων ενώ είναι αναγκαία η επαρκής

θερμιδική κάλυψη με 30 – 35Kcal/kg/ημέρα με την ανάλογη πρόσληψη πρωτεϊνών υψηλής βιολογικής αξίας.

Σε πολύ προχωρημένα στάδια χρόνιας νεφρικής νόσου παρατηρούνται επιπλοκές όπως η περικαρδίτιδα, εγκεφαλοπάθεια κ.α. οι οποίες αποτελούν λόγο ένταξης σε θεραπεία υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας.

Κεφάλαιο 3: Παρακολούθηση του ασθενούς πριν την εκκίνηση της αιμοκάθαρσης

3.1 Ιατρική- νοσηλευτική παρακολούθηση του ασθενούς

Διάφορες πτυχές πρέπει να λαμβάνονται υπόψη κατά τη παρακολούθηση ασθενών με ΧΝΝ, συμπεριλαμβανομένου του ελέγχου περαιτέρω τραυματισμού νεφρώνα, της ομαλοποίησης της υπερδιήθησης του νεφρώνα, του ελέγχου των επιπλοκών που σχετίζονται με τη ΧΝΝ και της προετοιμασίας του ασθενούς για θεραπεία υποκατάστασης νεφρού. Στον πυρήνα αυτών βρίσκεται η αρχή του «όσο νωρίτερα, τόσο καλύτερα», που είναι η προσπάθεια μείωσης της εξέλιξης σε νεφρική ανεπάρκεια και βελτιστοποίησης των νεφρικών εκβάσεων. Για να επιτευχθεί αυτό, μια προσέγγιση σε επίπεδο συστήματος για την εκπαίδευση ασθενών και ιατρών έχει αναληφθεί από πολλούς οργανισμούς.

Η προσπάθεια του θεράποντος ιατρού εκτός από την αντιμετώπιση των διαφόρων επιπλοκών πρέπει να αποσκοπεί στην επιβράδυνση της εξέλιξης της νόσου και στην προετοιμασία του ασθενούς για την ένταξη σε πρόγραμμα θεραπείας υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας.

Σε κάθε ασθενή με ΧΝΝ, ο ρυθμός εξέλιξης της νεφρικής βλάβης εξαρτάται από μη μεταβλητούς παράγοντες (δηλαδή παράγοντες που δεν είναι δυνατή η θεραπευτική παρέμβαση) και οι οποίοι είναι συγγενείς ή κληρονομικοί (αριθμός νεφρώνων κατά τη γέννηση), η πρωτοπαθής νόσος, η ηλικία, το φύλο και η φυλή (οι ηλικιωμένοι, οι άνδρες και οι έγχρωμοι εμφανίζουν ταχύτερους ρυθμούς έκπτωσης), αλλά και από μεταβλητούς, οι οποίοι επιδέχονται θεραπευτική παρέμβαση όπως:

- Η ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης
- Η ρύθμιση του σακχάρου αίματος
- Ο έλεγχος της λευκωματουρίας
- Η αντιμετώπιση της δυσλιπιδαιμίας
- Περιορισμός της πρόσληψης λευκωμάτων, φωσφόρου και άλατος τροφής
- Η διακοπή του καπνίσματος
- Η διατήρηση φυσιολογικού σωματικού βάρους
- Η αντιμετώπιση της υπερουριχαιμίας και της υπερομοκυστειναινίας

- Θεραπευτική παρέμβαση σε πρωτοπαθή νόσο των νεφρών, όπου είναι εφικτό (ανοσοθεραπείες, ανταγωνιστές υποδοχέα αγγειοτασίνης -2 κ.λ.π.)

Η αποφυγή περαιτέρω επεισοδίων οξείας νεφρικής νόσου είναι ζωτικής σημασίας για την ελαχιστοποίηση του στρες στους υπόλοιπους νεφρώνες στη ΧΝΝ. Αυτό συνεπάγεται την εκπαίδευση των ασθενών ώστε να αποφεύγουν να καταναλώνουν φάρμακα που παράγουν νεφροτοξίνες (όπως ουσίες ραδιοσκιαγραφικών μέσων, μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα, ορισμένα αντιβιοτικά, αναστολείς αντλίας πρωτονίων ή τοξίνες). Οι υπο-ογκαιμικές καταστάσεις καθώς και η απόφραξη της εκροής ούρων πρέπει να αποφεύγονται. Επιπλέον, η ασυμπτωματική λευκοκυτταρουρία από μόνη της μπορεί να μην συνεπάγεται βακτηριακή λοίμωξη και η αντιβιοτική θεραπεία θα πρέπει να περιοριστεί σε περιπτώσεις στις οποίες η δυσουρία, η βακτηριουρία και η λευκοκυτταρουρία υποδηλώνουν μόλυνση. Η διακοπή του καπνίσματος είναι απαραίτητη για την ελαχιστοποίηση της ΧΝΝ (Staplin et al., 2016).

Η υπέρταση αποτελεί τον σημαντικότερο μεμονωμένο παράγοντα για την εξέλιξη της νεφρικής βλάβης. Προκαλεί αύξηση της ενδοσπειραματικής πίεσης, αύξηση της λευκωματουρίας και νεφροσκλήρυνση. Ιδανική αντιμετώπιση θεωρείται η διατήρηση της αρτηριακής πίεσης <130/80 mmHg με αγωγή η οποία περιλαμβάνει αποκλειστικά ή μερικά, χορήγηση α-MEA ή AT₁, εφόσον βεβαίως είναι καλώς ανεκτοί.

Σε περίπτωση που δεν υπάρχει λευκωματουρία ή Σ.Δ. μπορούν να χρησιμοποιηθούν CCB, διουρητικά (σε GFR <30 ml/min οι υδροχλωροθειαζίδες αντικαθίστανται από διουρητικά της αγκύλης), b-blockers καθώς και α- αποκλειστές ή κεντρικώς δρώντα όταν δεν υπάρχουν αντενδείξεις από υποκείμενες συνοσηρότητες, συνήθως μαζί με αποκλειστές του άξονα.

Για τον έλεγχο της λευκωματουρίας και μέσω αυτής της επιβράδυνσης του ρυθμού μείωσης της GFR, του βαθμού ίνωσης και εξέλιξης της νεφρικής βλάβης χρησιμοποιούνται οι αποκλειστές του άξονα ενώ συνεπικουρικά συνδυάζονται με μείωση της πρόσληψης λευκωμάτων, ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης και θεραπεία υποκείμενης νόσου που εκδηλώνεται με εκσεσημασμένη λευκωματουρία (Σ.Ε.Λ., Σ.Δ. κ.λ.π)

Η ρύθμιση του σακχάρου αίματος στοχεύει σε επίπεδα γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης <7% λαμβάνοντας πάντα υπόψιν διάφορους παράγοντες

εξατομίκευσης. Η διαβητική νεφροπάθεια αποτελεί πλέον, στις αναπτυγμένες χώρες, την κύρια αιτία ένταξης σε θεραπεία υποκατάστασης νεφρικής λειτουργίας. Η καλή ρύθμιση του σακχάρου αίματος έχει ιδιαίτερη σημασία, καθώς αποτρέπει τη γλυκοζουρία και την ενδοσπειραματική υπέρταση και σπειραματοσκλήρυνση. Η επιλογή του είδους και της δοσολογίας των αντιδιαβητικών φαρμάκων απαιτεί ιδιαίτερη προσοχή με γνώμονα τις φαρμακοκινητικές ιδιότητες της χορηγούμενης ουσίας, το επίπεδο της νεφρικής λειτουργίας και τυχόν συνύπαρξη καρδιακής ή ηπατικής ανεπάρκειας. Η χορήγηση SGLT2 αναστολέων σε $GFR >30\text{ml/min}$, εκτός της υπογλυκαιμικής δράσης και της καρδιοπροστασίας, συμβάλλουν και στην επιβράδυνση της νεφρικής βλάβης μέσω της ελάττωσης της σπειραματικής υπερδιήθησης.

Η δυσλιπιδαιμία προκαλεί επιτάχυνση του ρυθμού εξέλιξης λόγω γενικότερης βλάβης των αγγείων αλλά και ειδικότερα λόγω υπερπλασίας των μεσαγγειακών κυττάρων και της παραγωγής ελεύθερων ριζών οξυγόνου από την οξείδωση της LDL. Παρατηρείται κυρίως αύξηση των τριγλυκεριδίων σε συνδυασμό με μείωση της HDL, και σε μικρότερο βαθμό αύξηση της LDL και της ολικής χοληστερόλης. Χρήζει αντιμετώπισης με κατάλληλη διαίτα και υπολιπιδαιμική φαρμακευτική αγωγή (στατίνες, εξετιμίπτη, φιμπράτες). Η χρήση των στατίνων εκτός της υπολιπιδαιμικής δράσης, ασκεί και ευεργετική δράση στη σπειραματοσκλήρυνση και ίνωση στους νεφρούς. Υπολιπιδαιμική δράση ασκεί επίσης και η φωσφοροδεσμευτική ουσία sevelamer hydrachloride καθώς και οι HIF σταθεροποιητές.

Ο περιορισμός της λευκωμάτων της τροφής επιβραδύνει την εξέλιξη της ΧΝΝ. Η αποφυγή διέγερση της πυκνής κηλίδας, η μείωση του φορτίου των H^+ και η μείωση του προσαγόμενου φωσφόρου αποτελούν τους νεφροπροστατευτικούς μηχανισμούς από τη μείωση της πρόσληψης λευκωμάτων. Συνίσταται διαίτα με περιεκτικότητα σε λεύκωμα $<0,8\text{gr/kg}$ ημερησίως, εκ των οποίων το 60% υψηλής βιολογικής αξίας. Η ανωτέρω ποσότητα αυξάνει σε περίπτωση βαριάς λευκωματουρίας κατά 1 gr/kg ημερησίως για κάθε 1gr λευκώματος που χάνεται στα ούρα. Ο περιορισμός αυτός είναι ασφαλής, δεν οδηγεί σε αρνητικό ισοζύγιο αζώτου εφ' όσον υπάρχει επαρκής θερμιδική κάλυψη ($30 - 35\text{ Kcal/kg/ ημέρα}$) και το άτομο δεν ευρίσκεται σε κατάσταση αυξημένου καταβολισμού (π.χ. λοίμωξη).

Η διακοπή του καπνίσματος είναι επιβεβλημένη, αφού το κάπνισμα προκαλεί επιτάχυνση του ρυθμού εξέλιξης την νεφρικής βλάβης μέσω της αύξησης της

αρτηριακής πίεσης και της παραγωγής ελεύθερων ριζών οξυγόνου και προϊόντων προχωρημένης γλυκοζυλίωσης.

Η διατήρηση φυσιολογικού σωματικού βάρους προστατεύει από τις μεταβολικές διαταραχές που συνοδεύουν την παχυσαρκία (μεταβολικό σύνδρομο, διέγερση συμπαθητικού), ενώ και τα αυξημένα επίπεδα λεπτίνης προκαλούν ίνωση του διάμεσου ιστού και ενέχονται στην αυξημένη συχνότητα εστιακής τμηματικής σπειραματοσκλήρυνσης στους παχύσαρκους ασθενείς, επιταχύνοντας το ρυθμό εξέλιξης της νεφρικής βλάβης. Η θεραπευτική αντιμετώπιση της παχυσαρκίας περιλαμβάνει την αλλαγή των διατροφικών συνηθειών, την σωματική άσκηση, τη φαρμακευτική αγωγή (αντιορεκτικά, φάρμακα προκαλούντα δυσανορρόφηση λίπους), καθώς και τη βαριατρική σε νοσογόνο παχυσαρκία. Τα GLP-1 ανάλογα που χορηγούνται στον σακχαρώδη διαβήτη συμβάλλουν δραστικά και στην απώλεια βάρους των ασθενών.

Η διατροφική πρόσληψη αλατιού πρέπει να περιορίζεται σε <5gr/ημέρα που αντιστοιχεί σε <2,3gr Na/ημέρα ενώ και η πρόσληψη διατροφικού φωσφόρου πρέπει να περιορίζεται από τους ασθενείς για την αποφυγή εκσεσημασμένης υπερφωσφαταιμίας σε προχωρημένα στάδια νεφρικής έκπτωσης.

Η εξέλιξη της ΧΝΝ που σχετίζεται με τη σπειραματονεφρίτιδα ή το άτυπο αιμολυτικό ουραιμικό σύνδρομο μπορεί να ελεγχθεί με αναστολείς των πρωτεϊνών του συμπληρώματος (Noris & Remuzzi, 2015). Οι περισσότερες μορφές οξέος τραυματισμού του νεφρώνα με ανοσοδιαμεσολάβηση εμφανίζονται είτε ως αγγειίτιδα, σπειραματονεφρίτιδα ανοσοσυμπλεγμάτων ή διάμεση νεφρίτιδα. Αυτές οι διαταραχές μπορούν να στοχευθούν με ανοσοτροποποιητικά φάρμακα για να περιοριστεί η απώλεια των νεφρών από επίθεση από το ανοσοποιητικό σύστημα (Hildebrand, Huang & Clark, 2014).

3.2 Ψυχική υγεία του ασθενούς

Η ψυχική υγεία των ασθενών που πάσχουν από ΧΝΝ επηρεάζεται με συχνή εκδήλωση συμπτωμάτων κατάθλιψης και άγχους. Οι ψυχιατρικές διαταραχές στον πληθυσμό της ΧΝΝ έχουν συσχετιστεί με σημαντική μείωση της συνολικής ποιότητας ζωής, ταχεία

εξέλιξη σε νεφρική ανεπάρκεια, καθώς και υψηλότερο κίνδυνο νοσηλείας και θανάτου (Tsai et al., 2012; Hedayati, 2010a; Cukor et al., 2013).

3.2.1 Άγχος

Το άγχος είναι ιδιαίτερα συχνό φαινόμενο σε ασθενείς με ΧΝΝ. Μια μελέτη που διεξήχθη με 50 ασθενείς με ΧΝΝ σε αιμοκάθαρση αποκάλυψε συμπτώματα άγχους στο 45,7% από αυτούς, όπως αξιολογήθηκε από την κλίμακα HADS. Μετά από 16 μήνες παρακολούθησης, το 30% των ασθενών με ΧΝΝ παρέμεινε με συμπτώματα άγχους (Cukor et al., 2008). Μια μελέτη παρακολούθησης διάρκειας 3 ετών έδειξε ότι 31 από τους 100 ασθενείς με ΧΝΝ πριν από την αιμοκάθαρση εμφάνισαν συμπτώματα άγχους όπως αξιολογήθηκαν από την κλίμακα Beck Anxiety Inventory (Loosman et al., 2015).

Υψηλός επιπολασμός του άγχους στον πληθυσμό της ΧΝΝ έχει επίσης αναφερθεί σε συγχρονικές μελέτες. Σε μια μελέτη στην οποία συμμετείχαν 208 ασθενείς με ΧΝΝ πριν από την αιμοκάθαρση, η συχνότητα του άγχους, όπως αξιολογήθηκε από την κλίμακα HADS, βρέθηκε να είναι 24,8% σε ασθενείς στο στάδιο 3 (G3) της ΧΝΝ, 29,9% σε ασθενείς στο στάδιο 4 (G4) και 34,3% σε ασθενείς στο στάδιο 5 (G5) (Lee et al., 2013). Δεν εντοπίστηκαν σημαντικές διαφορές στη συχνότητα των συμπτωμάτων άγχους σύμφωνα με τα στάδια της ΧΝΝ. Σε μια συγχρονική μελέτη που περιλάμβανε 155 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε αιμοκάθαρση για τουλάχιστον 6 μήνες, τα συμπτώματα άγχους που αξιολογήθηκαν από την κλίμακα Beck Anxiety Inventory βρέθηκαν στο 53% των ασθενών, ενώ το 28% των ασθενών έπασχε από μέτρια έως σοβαρά συμπτώματα (Feroze et al., 2012). Η συχνότητα των συμπτωμάτων άγχους δεν επηρεάστηκε από τη μέθοδο της θεραπείας νεφρικής υποκατάστασης. Παρόμοιες αποτελέσματα παρατηρήθηκαν σε 128 ασθενείς που είχαν υποβληθεί σε αιμοκάθαρση σε σύγκριση με 27 ασθενείς που υποβάλλονταν σε περιτοναϊκή κάθαρση (Stasiak et al., 2014). Επιπλέον, συγκρίσιμα ποσοστά συμπτωμάτων άγχους βρέθηκαν σε ασθενείς με ΧΝΝ πριν (21,6% σε σύνολο 101 ατόμων) και μετά τη μεταμόσχευση νεφρού (25% σε σύνολο 151 ασθενών), όπως αξιολογήθηκε από την κλίμακα HADS (Müller et al., 2015). Μια πιο πρόσφατη μελέτη που διεξήχθη με 152 ασθενείς με ΧΝΝ που ξεκινούσαν θεραπεία νεφρικής υποκατάστασης, εντόπισε συμπτώματα άγχους στο 26,6% των ασθενών. Συνολικά, αυτές οι μελέτες έδειξαν ότι

τα συμπτώματα άγχους είναι τουλάχιστον δύο φορές υψηλότερα στους ασθενείς με ΧΝΝ σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό (Kessler et al., 2005; Feroze et al., 2012).

Τα συμπτώματα άγχους μπορεί να σχετίζονται με την κακή ποιότητα ζωής που αυξάνει τις πιθανότητες νοσηλείας και θνησιμότητας. Όσον αφορά την ποιότητα ζωής, διάφορες μελέτες έχουν άμεση εξάρτηση της ποιότητας από το στάδιο της ΧΝΝ (Molsted et al., 2007). Αξίζει να σημειωθεί ότι η χειροτέρευση της ποιότητας ζωής έχει συσχετιστεί άμεσα με υψηλότερους κινδύνους για νεφρική ανεπάρκεια και θνησιμότητα σε ασθενείς με ΧΝΝ (Tsai et al., 2012). Τα συμπτώματα άγχους φαίνεται επίσης να είναι ένας ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για νοσηλεία και θνησιμότητα μεταξύ των ασθενών με ΧΝΝ. Μια μελέτη διάρκειας 3 ετών που περιλάμβανε 100 ασθενείς με ΧΝΝ πριν από την αιμοκάθαρση, έδειξε ότι τα συμπτώματα άγχους συσχετίστηκαν με δυσμενή κλινικά αποτελέσματα όπως θάνατος, έναρξη αιμοκάθαρσης ή νοσηλεία (Loosman et al., 2015). Τέλος, μια πρόσφατη μελέτη έδειξε ότι τα συμπτώματα άγχους συνδέονταν ανεξάρτητα με αυξημένο κίνδυνο θνησιμότητας και ημέρες νοσηλείας (Schouten et al., 2019).

3.2.2 Κατάθλιψη

Η κατάθλιψη είναι ιδιαίτερα διαδεδομένη σε ασθενείς με ΧΝΝ. Μια συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση που ανέλυσε 216 μελέτες που αφορούσαν 55.982 ασθενείς με ΧΝΝ ή νεφρική ανεπάρκεια, έδειξε ότι το 26,5% των ασθενών με ΧΝΝ έπασχε από καταθλιπτικά συμπτώματα όταν αξιολογήθηκαν με ερωτηματολόγια προσυμπτωματικού ελέγχου και το 21,4% εμφάνισε συμπτώματα σημαντικής κατάθλιψης όταν αξιολογήθηκε με κλινική συνέντευξη (Palmer et al., 2016). Ο επιπολασμός της κατάθλιψης σε ασθενείς με ΧΝΝ είναι τρεις έως τέσσερις φορές υψηλότερος σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό και δύο έως τρεις φορές υψηλότερος σε σύγκριση με άλλες χρόνιες ασθένειες όπως ο διαβήτης, η στεφανιαία νόσος και η χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (Waraich et al., 2004). Αντίστοιχα, το ποσοστό συνταγογράφησης αντικαταθλιπτικών είναι σχεδόν 1,5 φορές υψηλότερο στους ασθενείς με ΧΝΝ σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό (Iwagami et al., 2017).

Δημογραφικοί, κοινωνικοοικονομικοί και κλινικοί παράγοντες κινδύνου, όπως η νεότερη ηλικία, το γυναικείο φύλο, η μαύρη φυλή, η ισπανόφωνη εθνικότητα, η χαμηλότερη εκπαίδευση, το χαμηλότερο οικογενειακό εισόδημα, η ανεργία, η

υπέρταση, το κάπνισμα και ο διαβήτης έχουν συσχετιστεί με κατάθλιψη δευτερογενή σε ασθενείς με ΧΝΝ (Kor et al., 2011; Tsai et al., 2012). Με βάση το γεγονός ότι αυτοί οι παράγοντες κινδύνου φαίνεται να είναι πιο συχνοί σε ασθενείς με ΧΝΝ σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό, μπορεί να εξηγήσουν τον υψηλότερο επιπολασμό των συμπτωμάτων κατάθλιψης σε αυτούς τους πληθυσμούς (Nicholas, Kalantar-Zadeh & Norris, 2015). Η ΧΝΝ επηρεάζει επίσης τη συναισθηματική κατάσταση των ασθενών λόγω πολλών στρεσογόνων παραγόντων, συμπεριλαμβανομένων των προσαρμογών σε έναν αυστηρό περιορισμό της διατροφής και των υγρών, και της εμφάνισης πόνου και κόπωσης (Kimmel et al., 1998).

Έχει αναφερθεί ότι η κατάθλιψη στη ΧΝΝ μπορεί να σχετίζεται με νοσηλεία, μείωση της νεφρικής λειτουργίας, εξέλιξη σε νεφρική ανεπάρκεια και θνησιμότητα (Hedayati, 2010b; Tsai et al., 2012). Μια μελέτη με μέση παρακολούθηση των ασθενών διάρκειας 2 ετών αξιολόγησε τη συσχέτιση της κατάθλιψης και της μείωσης της νεφρικής λειτουργίας σε 568 ασθενείς με ΧΝΝ. Τα άτομα με συμπτώματα κατάθλιψης παρουσίασαν ταχύτερη μείωση του εκτιμώμενου GFR και είχαν 1,7 φορές περισσότερες πιθανότητες να εξελιχθούν σε νεφρική ανεπάρκεια ή θάνατο από εκείνα χωρίς κατάθλιψη (Tsai et al., 2012). Μείωση του GFR αναφέρθηκε επίσης σε ασθενείς με ΧΝΝ με αυξημένες βαθμολογίες κατάθλιψης σε μια μελέτη παρακολούθησης 6 μηνών. Συγκεκριμένα, τα καταθλιπτικά συμπτώματα συσχετίστηκαν με δυσμενή ψυχοκοινωνικά αποτελέσματα όπως η κακή ποιότητα ζωής, η κατώτερη κοινωνική υποστήριξη και η χειρότερη ενσωμάτωση στην κοινότητα. Βρέθηκε αρνητική συσχέτιση μεταξύ των μετρήσεων ποιότητας ζωής και της κατάθλιψης, όπως μετρήθηκε από την κλίμακα HADS σε ασθενείς με ΧΝΝ πριν από την αιμοκάθαρση (Cukor et al., 2013). Αυτό το εύρημα ενισχύει την υπόθεση ότι η ανίχνευση και η επαρκής αντιμετώπιση των καταθλιπτικών συμπτωμάτων μπορεί να βελτιώσουν την ποιότητα ζωής αυτών των ασθενών (Lee et al., 2013).

3.3 Ψυχολογική υποστήριξη του ασθενούς

Η ψυχολογική υποστήριξη των ασθενών είναι αναπόσπαστο μέρος της συνιστώμενης διαχείρισης της ΧΝΝ. Μάλιστα η ψυχική υγεία πρέπει να έχει ισοτιμία με τη σωματική υγεία και να ενσωματώνεται στις οδούς φροντίδας. Παρά αυτό το υποστηρικτικό πλαίσιο πολιτικής και τις ενδείξεις ότι οι ασθενείς με νεφρική

ανεπάρκεια έχουν σημαντικές ανάγκες για ψυχολογική υποστήριξη, η διαχείριση των συναισθηματικών και ψυχολογικών δυσκολιών των ασθενών, συχνά αγνοείται (Taylor et al., 2016). Η πρόσβαση στην υποστήριξη περιορίζεται σε ασθενείς με υψηλότερου επιπέδου ανάγκες που απαιτούν ψυχιατρικές ή ψυχολογικές παρεμβάσεις και οι ανάγκες των υπόλοιπων ασθενών τείνουν να αγνοούνται και συχνά παραμένουν χωρίς θεραπεία (Schell et al., 2012; Tong et al., 2009).

Η κατάθλιψη φαίνεται να μην αντιμετωπίζεται σωστά σε ασθενείς με ΧΝΝ. Μια μεγάλη έρευνα που περιλάμβανε 1.099 ενήλικες με ΧΝΝ σταδίων 3 έως 4 που είχαν συμπτώματα κατάθλιψης αποκάλυψε ότι μόνο το 31% των ασθενών ανέφεραν τη συνταγογράφηση αντικαταθλιπτικών (Fischer et al., 2012). Το χαμηλό ποσοστό συνταγογράφησης αντικαταθλιπτικών στους ασθενείς με ΧΝΝ μπορεί να βασίζεται στο γεγονός ότι αυτά τα φάρμακα συνδέονται σε μεγάλο βαθμό με τις πρωτεΐνες και μεταβολίζονται από το ήπαρ, καθιστώντας απίθανο να αφαιρεθούν με αιμοκάθαρση, εγείροντας ιατρικές ανησυχίες με τη συνταγή τους (Hedayati, 2010a). Τα αντικαταθλιπτικά πρώτης γραμμής για ασθενείς με ΧΝΝ είναι οι εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης. Ωστόσο, λίγες μελέτες έχουν διερευνήσει την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα αυτών των φαρμάκων σε ασθενείς με ΧΝΝ και οι περισσότερες από αυτές είχαν σημαντικούς περιορισμούς, όπως μικρά μεγέθη δείγματος, έλλειψη ομάδας ελέγχου και μεροληψία επιλογής και εγκατάλειψης (Palmer et al., 2016).

Η θεραπεία των καταθλιπτικών συμπτωμάτων που σχετίζονται με τη ΧΝΝ πρέπει επίσης να περιλαμβάνει μη φαρμακολογικές στρατηγικές, όπως ψυχοθεραπεία.

Αν και οι μη φαρμακολογικές προσεγγίσεις παίζουν καθοριστικό ρόλο στη διαχείριση της κατάθλιψης που σχετίζεται με ΧΝΝ, αρκετοί παράγοντες, όπως το κόστος και η έλλειψη προθυμίας των ασθενών να ακολουθήσουν συστάσεις και η περιορισμένη διαθεσιμότητα αυτών των μη φαρμακολογικών στρατηγικών σε κλινικές ή κέντρα αιμοκάθαρσης, εμποδίζουν την ενσωμάτωσή τους στην κλινική πρακτική (Green et al., 2012). Ορισμένες μελέτες προσπαθούν να βελτιώσουν την πρόσβαση σε ψυχολογικές παρεμβάσεις χρησιμοποιώντας πλατφόρμες που βασίζονται στο διαδίκτυο για ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια, αλλά τέτοιες παρεμβάσεις δεν έχουν ακόμη εφαρμοστεί ευρέως (Hernandez et al., 2018; Chan et al., 2016).

3.4 Κριτήρια ώστε ο ασθενής να συμπεριληφθεί στην αιμοκάθαρση

Η αιμοκάθαρση είναι μια θεραπεία η οποία διεκπεραιώνει το φιλτράρισμα των αποβλήτων και του νερού από το αίμα, αντικαθιστώντας τα νεφρά. Η αιμοκάθαρση βοηθά στον έλεγχο της αρτηριακής πίεσης και στην εξισορρόπηση σημαντικών μετάλλων, όπως το κάλιο, το νάτριο και το ασβέστιο, στο αίμα. Μία από τις μεγαλύτερες προκλήσεις που αντιμετωπίζουν οι νεφρολόγοι είναι να προβλέψουν την εξέλιξη της νεφρικής νόσου, η οποία δεν ακολουθεί μια σταθερή γραμμική τάση εξέλιξης. Αυτή η έλλειψη της δυνατότητας για προβλεψιμότητα συχνά γίνεται εμπόδιο για την έγκαιρη κοινή λήψη αποφάσεων μεταξύ ασθενών και ιατρών και μπορεί να αντισταθμίσει την πρόιμη νεφρολογική φροντίδα πριν από την αιμοκάθαρση και να θέσει σε κίνδυνο τα αποτελέσματα της θεραπείας (Ricardo et al., 2016; Sumida & Kovesdy, 2017).

Ένα ακόμη σημείο που πρέπει να ληφθεί υπόψιν είναι πως αν και η αιμοκάθαρση αντιμετωπίζει αποτελεσματικά τα συμπτώματα της ουραιμίας και της υπερφόρτωσης υγρών (μερικά από τα οποία μπορεί να είναι απειλητικά για τη ζωή), είναι μια δια βίου θεραπεία που σχετίζεται με δυσφορία, ενόχληση και κάποιο κίνδυνο για τον ασθενή. Έτσι, η αιμοκάθαρση θα πρέπει να ξεκινά όταν το όφελος από την ανακούφιση των ουραιμικών σημείων και συμπτωμάτων της ΧΝΝ θεωρείται ότι υπερτερεί του κινδύνου και της σχετικής επίδρασής της στην ποιότητα ζωής, αλλά όχι πριν από αυτή τη στιγμή (Romagnani et al., 2017). Το σύστημα KDIGO συνιστά την έναρξη αιμοκάθαρσης όταν είναι εμφανή τα συμπτώματα νεφρικής ανεπάρκειας ή όταν ο GFR είναι 10–5 ml/min/1,73m². (Levey et al., 2011). Παρόλαυτα από το 2010, υπάρχει η τάση στις Ηνωμένες Πολιτείες προς την έναρξη της αιμοκάθαρσης όταν τα επίπεδα νεφρικής λειτουργίας είναι ακόμη σχετικά υψηλά (Delanaye, Mariat & Glasscock, 2015). Ωστόσο εκφράζονται ανησυχίες σχετικά με την αυξανόμενη τάση έναρξης αιμοκάθαρσης σε ασθενείς με υψηλό eGFR, ιδιαίτερα επειδή πολλές μελέτες δείχνουν πλέον μια άμεση σχέση μεταξύ υψηλού eGFR κατά την έναρξη της αιμοκάθαρσης και επακόλουθου κινδύνου θανάτου (Lassalle et al., 2010; Evans et al., 2011; Rosansky et al., 2011; Wright et al., 2010). Επιπλέον, υπάρχουν δεδομένα που υποδηλώνουν ότι με τη μείωση της νεφρικής λειτουργίας, η μυϊκή μάζα γίνεται πιο σημαντικός καθοριστικός παράγοντας για το επίπεδο κρεατινίνης ορού από το GFR (Grootendorst et al., 2011). Επομένως, η συσχέτιση μεταξύ υψηλού eGFR και αυξημένου κινδύνου θανάτου μπορεί, εν μέρει, να είναι αποτέλεσμα της επίδρασης

της καχεξίας (μυϊκή απώλεια που προκαλεί χαμηλότερα επίπεδα κρεατινίνης ορού σε οποιοδήποτε δεδομένο επίπεδο eGFR) στη θνησιμότητα (Beddhu et al., 2003).

3.5 Προετοιμασία του ασθενούς για ένταξη σε πρόγραμμα θεραπείας νεφρικής ανεπάρκειας

Η προετοιμασία των ασθενών για ένταξη σε θεραπεία νεφρικής υποκατάστασης θα πρέπει να ξεκινήσει αρκετά νωρίς κατά τη διάρκεια της ΧΝΝ, ώστε να τους δοθεί ο χρόνος να εξετάσουν διαφορετικές επιλογές θεραπείας. Η εκπαίδευση των ασθενών με ΧΝΝ αποδεικνύεται ότι είναι ιδιαίτερα αποτελεσματική όταν επικεντρώνεται στην προαγωγή της υγείας, στην κοινή λήψη αποφάσεων και στη συζήτηση των επιλογών θεραπείας. Ανάλογα με ποικίλους παράγοντες όπως η προσωπική βούληση των ασθενών, ο τρόπος ζωής, η ηλικία, η παρουσία συνεπαγόντων ασθενειών, η διαθεσιμότητα τοπικών εγκαταστάσεων αιμοκάθαρσης αλλά και η επιλογή γιατρού μπορεί να περιλαμβάνει τρεις επιλογές: την διαχείριση του ασθενούς χωρίς αιμοκάθαρση, την αιμοκάθαρση ή τη μεταμόσχευση νεφρού (Saggi et al., 2012).

Η προετοιμασία ασθενών για αιμοκάθαρση, η οποία χρησιμοποιεί αντλίες, μεμβράνες και προϊόντα διαπίδυσης για την απομάκρυνση των ουραιμικών τοξινών από το αίμα, περιλαμβάνει παραπομπή για τοποθέτηση αγγειακής πρόσβασης. Οι τύποι πρόσβασης περιλαμβάνουν αρτηριοφλεβικά συρίγγια, αρτηριοφλεβικά μοσχεύματα και κεντρικούς φλεβικούς καθετήρες (οι οποίοι προορίζονται για βραχυπρόθεσμη χρήση). Η αρτηριοφλεβική πρόσβαση είναι η προτιμώμενη επιλογή για την αιμοκάθαρση, αν και δεν υπάρχει κοινή συναίνεση σχετικά με τον βέλτιστο χρόνο δημιουργίας, ειδικά για τα αρτηριοφλεβικά συρίγγια (Tordoir et al., 2007). Όταν απαιτείται συνεχής πρόσβαση στα αγγεία, θα πρέπει να δίνεται προσοχή στην αποφυγή φλεβικής παρακέντησης ή ενδοφλέβιας τοποθέτησης καθετήρα κοντά στον καρπό, η οποία διατηρεί τη φλεβική πρόσβαση στο πίσω μέρος του χεριού έτσι ώστε να προστατεύονται τα αιμοφόρα αγγεία. Η αρτηριοφλεβική πρόσβαση (είτε συρίγγια είτε μοσχεύματα) σχετίζεται με καλύτερα αποτελέσματα συγκριτικά με τη χρήση κεντρικών φλεβικών καθετήρων (Ravani et al., 2013; Xue et al., 2013), όπως επίσης και η επιλογή αρτηριοφλεβικής πρόσβασης αντί της χρήσης του κεντρικού φλεβικού καθετήρα (Alencar de Pinho et al., 2017). Έτσι, μια λειτουργική αρτηριοφλεβική

πρόσβαση είναι προτιμότερη για όλους τους ασθενείς στους οποίους αυτό είναι δυνατό.

Είναι μείζονος σημασίας να διατεθεί επαρκής χρόνος για την τοποθέτηση και την ωρίμανση της αρτηριοφλεβικής πρόσβασης. Ο μέσος χρόνος ωρίμανσης του αρτηριοφλεβικού συριγγίου για ασθενείς στις ΗΠΑ είναι περίπου 3 μήνες, αν και έχουν αναφερθεί μικρότεροι χρόνοι (περίπου 1 μήνα) στην Ευρώπη και την Ιαπωνία (Ahmed et al., 2010). Επιπλέον, ένα σημαντικό ποσοστό νέων συριγγίων αποτυγχάνει να επιτύχει την καταλληλότητα για θεραπεία αιμοκάθαρσης. Ως εκ τούτου, η πρώτη αγγειακή πρόσβαση θα πρέπει να τοποθετηθεί αρκετά νωρίς ώστε να υπάρχει αρκετός χρόνος για να αναθεωρηθεί η αρχική πρόσβαση ή να τοποθετηθεί και να ωριμάσει μια δεύτερη πρόσβαση πριν από την έναρξη της αιμοκάθαρσης (Rayner et al., 2003; Coresh, Walser & Hill, 1995). Παρόλα αυτά, από τη στιγμή που το συρίγγιο ωριμάσει μπορεί να διαρκέσει πολλά χρόνια με σχετικά λίγες επεμβάσεις (Dember et al., 2008). Τα αρτηριοφλεβικά μοσχεύματα έχουν χαμηλότερο ποσοστό πρώιμης αποτυχίας σε σχέση με τα συρίγγια (10–20%) και συνήθως μπορούν να χρησιμοποιηθούν για αιμοκάθαρση εντός 2–3 εβδομάδων από την τοποθέτηση. Ωστόσο, τα μοσχεύματα διαρκούν μόνο κατά μέσο όρο 2-3 χρόνια και απαιτούν πιο συχνές παρεμβάσεις για να διατηρηθούν μακροπρόθεσμα συγκριτικά με τα συρίγγια (Allon, 2007). Επομένως, η προετοιμασία για την ένταξη σε πρόγραμμα θεραπείας της νεφρικής ανεπάρκειας θα πρέπει να ξεκινήσει περίπου 9-12 μήνες πριν από την αναμενόμενη ανάγκη αιμοκάθαρσης. Ωστόσο τα ποσοστά εξέλιξης της ΧΝΝ μπορεί να αλλάξουν με την πάροδο του χρόνου, καθιστώντας δύσκολη την ακριβή πρόβλεψη της ανάγκης για αιμοκάθαρση (Shah & Levey, 1992).

Η εκπαίδευση των ασθενών με ΧΝΝ ότι είναι ιδιαίτερα αποτελεσματική όταν επικεντρώνεται στην προαγωγή της υγείας, στην κοινή λήψη αποφάσεων και στη συζήτηση των θεραπευτικών επιλογών (Hain, Calvin & Simmons, 2009). Σε μια μελέτη για την εκπαίδευση ασθενών η ατομική εκπαιδευτική συνεδρία ακολουθούμενη από τηλεφωνήματα κάθε 3 εβδομάδες επέκτεινε σημαντικά το χρόνο που απαιτούνταν για την αιμοκάθαρση. Η εκπαίδευση επέφερε μια σειρά από άλλες βελτιώσεις για τους ασθενείς όπως μειωμένο άγχος, μειωμένος αριθμός νοσηλείων, μειωμένος αριθμός επειγόντων περιστατικών και επισκέψεων σε γιατρό, αυξημένη πιθανότητα να συνεχίσουν να εργάζονται και μειωμένη θνησιμότητα (Devins et al., 2003; Golper, 2001).

Κεφάλαιο 4: Συζήτηση

Η ΧΝΝ έχει προϊούσα εξέλιξη. Αν και τα αρχικά στάδια της ασθένειας είναι ασυμπτωματικά, τα τελικά της στάδια επηρεάζουν σε μεγάλο βαθμό την ποιότητα ζωής των ασθενών. Οι ασθενείς εκτός από την απώλεια της νεφρικής λειτουργίας, υποφέρουν από διάφορες επιπλοκές της νόσου, ενώ η ψυχική τους υγεία συχνά επηρεάζεται. Η περιορισμένη πρόσβαση των ασθενών στη θεραπεία νεφρικής υποκατάστασης αποτελεί πρόβλημα σε πολλά μέρη του κόσμου. Υπάρχουν προκλήσεις που μπορεί να δυσχεραίνουν την διαχείριση των ασθενών, όπως η εμφάνιση της νεφρικής ανεπάρκειας μετά από οξεία νεφρική βλάβη ή την καθυστερημένη απόφαση του ασθενούς να συμμετάσχει σε πρόγραμμα υποκατάστασης νεφρικής λειτουργίας λόγω της ασυμπτωματικής πορείας της νόσου. Στόχος είναι η βέλτιστη διαχείριση της ΧΝΝ η οποία εστιάζεται στην έγκαιρη ανίχνευση, τη μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου, τη θεραπεία της λευκωματουρίας, την αποφυγή πιθανών νεφροτοξινών, στις προσαρμογές στη δόση της αγωγής αλλά και στην εκπαίδευση των ασθενών με στόχο τη γεφύρωση των κενών στη φροντίδα των ασθενών σε σχέση με την έναρξη της αιμοκάθαρσης. Οι ασθενείς χρειάζονται επίσης παρακολούθηση για επιπλοκές της ΧΝΝ. Η διάγνωση και η κατάλληλη διαχείριση της ΧΝΝ από τους κλινικούς γιατρούς πρωτοβάθμιας φροντίδας είναι σημαντικά για τη μείωση του επιδημιολογικού φορτίου της ΧΝΝ παγκοσμίως, ενώ η έγκαιρη παραπομπή σε νεφρολόγο έχει αποδειχθεί ότι συμβάλει στην επιβράδυνση της εξέλιξης της νόσου.

				Albuminuria categories Description and range		
				A1	A2	A3
				Normal to mildly increased	Moderately increased	Severely increased
				<30 mg/g <3 mg/mmol	30-299 mg/g 3-29 mg/mmol	≥300 mg/g ≥30 mg/mmol
GFR categories (ml/min/1.73 m ²) Description and range	G1	Normal or high	≥90	Monitor 1	Monitor 1	Refer* 2
	G2	Mildly decreased	60-89	Monitor 1	Monitor 1	Refer* 2
	G3a	Mildly to moderately decreased	45-59	Monitor 1	Monitor 2	Refer 3
	G3b	Moderately to severely decreased	30-44	Monitor 2	Monitor 3	Refer 3
	G4	Severely decreased	15-29	Refer* 3	Refer* 3	Refer 4+
	G5	Kidney failure	<15	Refer 4+	Refer 4+	Refer 4+

Πίνακας 4. Παρακολούθηση και παραπομπή ασθενών με χρόνια νεφρική νόσο.

Κεφάλαιο 5: Συμπεράσματα

Το σύστημα KDIGO έχει ταξινομήσει τα στάδια της ΧΝΝ ενσωματώνοντας τον eGFR και την αναλογία λευκωματίνης ούρων προς κρεατινίνη σε ένα δισδιάστατο πλαίσιο για τη καθιέρωση της πρόβλεψης του κινδύνου των ατόμων, την εστίαση των προτεραιοτήτων διαχείρισης και την καθοδήγηση της παραπομπής σε εξειδικευμένη φροντίδα, και είναι ίσως το πιο ευρέως χρησιμοποιούμενο σύστημα σταδιοποίησης της ΧΝΝ (Levey et al., 2011).

Η ΧΝΝ επηρεάζει ένα 15% του παγκόσμιου πληθυσμού (Levey & Coresh, 2012; Stanifer et al., 2016, 2014; Hill et al., 2016). Ο πρωταρχικός στόχος της συντηρητικής διαχείρισης της χρόνιας νεφρικής νόσου μέσω της φροντίδας διατήρησης των νεφρών είναι η επιβράδυνση της εξέλιξης της χρόνιας νεφρικής νόσου για παράταση του χρόνου που ο ασθενής να πρέπει να υποβληθεί στην διαδικασία της υποκατάστης νεφρικής λειτουργίας, ενώ ταυτόχρονα γίνεται προσπάθεια για την επίτευξη της καλύτερης δυνατής ποιότητας ζωής και επιβίωσης. Μέρος των στρατηγικών αυτών είναι η αποτελεσματική θεραπεία συμπτωμάτων της απώλειας της νεφρικής λειτουργίας και των συσχετιζόμενων συμπτωμάτων τους. Διαιτητικές παρεμβάσεις, όπως δίαιτες χαμηλής περιεκτικότητας σε αλάτι, δίαιτες χαμηλής περιεκτικότητας σε πρωτεΐνες και φαρμακοθεραπείες, όπως ρυθμιστές οδού ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης, αναστολείς SGLT2 και νεότεροι μη στεροειδείς ανταγωνιστές υποδοχέων κορτικοειδών θα πρέπει να χρησιμοποιούνται με τον καλύτερο τρόπο (Schievink et al., 2016; Hildebrand, Huang & Clark, 2014; Zinman et al., 2015; Neal et al., 2017; Li et al., 2016).

Η έξαρση της πανδημίας της COVID-19 είχε ως αποτέλεσμα διπλάσια αύξηση της θνησιμότητας από COVID-19 σε ασθενείς που έπασχαν από ΧΝΝ (Corbett et al., 2020). Παρά τον έλεγχο και την απομόνωση των προσβεβλημένων ασθενών, τα κρούσματα δεν μπορούν πάντα να προληφθούν, επειδή ορισμένα μολυσμένα άτομα μπορεί να έχουν μεγάλες περιόδους επώασης ή να είναι ασυμπτωματικοί φορείς. Για να διατηρηθεί επαρκές προσωπικό και να προστατεύονται οι ασθενείς, η εξωνοσοκομειακή περίθαλψη της ΧΝΝ υπέστη ριζικές μεταρρυθμίσεις με την τηλεϊατρική και την εξ αποστάσεως φροντίδα να χρησιμοποιούνται ως τρόποι διαχείρισης των ασθενών (Kalantar-Zadeh & Moore, 2020).

Θα πρέπει να δίνεται προτεραιότητα σε επαρκώς ενισχυμένες, τυχαιοποιημένες δοκιμές για την αξιολόγηση των επιδράσεων νέων φαρμακοθεραπειών για την επιβράδυνση της εξέλιξης της χρόνιας νεφρικής νόσου και την πρόληψη των επιπλοκών της, ειδικά σε πρώιμο στάδιο της νόσου. Όταν η θεραπεία αιμοκάθαρσης είναι απαραίτητη και δεν μπορεί να προσφερθεί μεταμόσχευση νεφρού, μια σταδιακή μετάβαση στην αιμοκάθαρση μπορεί να διατηρήσει την υπολειπόμενη νεφρική λειτουργία για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα. Μελλοντικές μελέτες στρατηγικών για την αντικατάσταση ή τη συμπλήρωση της αιμοκάθαρσης θα μπορούσαν να περιλαμβάνουν τον έλεγχο της ουραιμίας και τη διαχείριση υγρών και ηλεκτρολυτών, με βάση υποσχόμενα αποτελέσματα από μελέτες σε μοντέλα ζώων (Keller, Kopple & Kalantar-Zadeh, 2020; Hanafusa et al., 2017; Keller et al., 2016). Απαιτούνται μελλοντικές μελέτες για να βελτιωθούν οι τρέχουσες παρεμβάσεις και να εξεταστούν νέα μοντέλα και στρατηγικές για την παράταση της επιβίωσης των νεφρών και των ασθενών χωρίς αιμοκάθαρση, εάν είναι δυνατόν, και για να βοηθήσουν ασθενείς με ΧΝΝ να αυξήσουν το προσδόκιμο ζωής τους.

Εικόνες

Εικόνα 1: Ανατομία του νεφρού και του νεφρώνα	2
---	---

Πίνακες

Πίνακας 1: Τα στάδια της ΧΝΝ σύμφωνα με το σύστημα KDIGO	7
Πίνακας 2. Αντιπροσωπευτικές επιδημιολογικές μελέτες για την επίπτωση της ΧΝΝ στον πληθυσμό. ΜΛ: Μικρολευκωματουρία, ΧΝΝ: Χρόνια νεφρική νόσος	8
Πίνακας 3. Εξισώσεις υπολογισμού GFR. SCr: τιμή κρεατινίνης ορού σε mg/dL, SCysC τιμή Κυστατίνης C σε mg/dL.	18
Πίνακας 4. Παρακολούθηση και παραπομπή ασθενών με χρόνια νεφρική νόσο.....	39

Βιβλιογραφία

Ahmed, A.K., Kamath, N.S., el Kossi, M. & el Nahas, A.M. (2010) The impact of stopping inhibitors of the renin-angiotensin system in patients with advanced chronic kidney disease. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 25 (12), 3977–3982. doi:10.1093/ndt/gfp511.

Alencar de Pinho, N., Coscas, R., Metzger, M., Labeeuw, M., Ayav, C., Jacquelinet, C., Massy, Z.A. & Stengel, B. (2017) Vascular access conversion and patient outcome after hemodialysis initiation with a nonfunctional arteriovenous access: a prospective registry-based study. *BMC Nephrology*. 18 (1), 74. doi:10.1186/s12882-017-0492-y.

Allon, M. (2007) Current Management of Vascular Access. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2 (4), 786–800. doi:10.2215/CJN.00860207.

Andersen, K., Kesper, M.S., Marschner, J.A., Konrad, L., Ryu, M., Kumar VR, S., Kulkarni, O.P., Mulay, S.R., Romoli, S., Demleitner, J., Schiller, P., Dietrich, A., Müller, S., Gross, O., Ruscheweyh, H.-J., Huson, D.H., Stecher, B. & Anders, H.-J. (2017) Intestinal Dysbiosis, Barrier Dysfunction, and Bacterial Translocation Account for CKD-Related Systemic Inflammation. *Journal of the American Society of Nephrology*. 28 (1), 76–83. doi:10.1681/ASN.201511285.

Arora, P., Vasa, P., Brenner, D., Iglar, K., McFarlane, P., Morrison, H. & Badawi, A. (2013) Prevalence estimates of chronic kidney disease in Canada: results of a nationally representative survey. *Canadian Medical Association Journal*. 185 (9), E417–E423. doi:10.1503/cmaj.120833.

Asghari, G., Farhadnejad, H., Mirmiran, P., Dizavi, A., Yuzbashian, E. & Azizi, F. (2017) Adherence to the Mediterranean diet is associated with reduced risk of incident chronic kidney diseases among Tehranian adults. *Hypertension Research*. 40 (1), 96–102. doi:10.1038/hr.2016.98.

Babitt, J.L. & Lin, H.Y. (2010) Molecular Mechanisms of Hepcidin Regulation: Implications for the Anemia of CKD. *American Journal of Kidney Diseases*. 55 (4), 726–741. doi:10.1053/j.ajkd.2009.12.030.

- Banerjee, T., Crews, D.C., Wesson, D.E., Tilea, A.M., Saran, R., Ríos-Burrows, N., Williams, D.E. & Powe, N.R. (2015) High Dietary Acid Load Predicts ESRD among Adults with CKD. *Journal of the American Society of Nephrology*. 26 (7), 1693–1700. doi:10.1681/ASN.2014040332.
- Becherucci, F., Mazzinghi, B., Provenzano, A., Murer, L., Giglio, S. & Romagnani, P. (2016) Lessons from genetics: is it time to revise the therapeutic approach to children with steroid-resistant nephrotic syndrome? *Journal of Nephrology*. 29 (4), 543–550. doi:10.1007/s40620-016-0315-4.
- Beddhu, S., Samore, M.H., Roberts, M.S., Stoddard, G.J., Ramkumar, N., Pappas, L.M. & Cheung, A.K. (2003) Impact of Timing of Initiation of Dialysis on Mortality. *Journal of the American Society of Nephrology*. 14 (9), 2305–2312. doi:10.1097/01.ASN.0000080184.67406.11.
- Birmele, B., Francois, M., Pengloan, J., Francais, P., Testou, D., Brillet, G., Lechapois, D., Baudin, S., Grezard, O., Jourdan, J.-L., Fodil-Cherif, M., Abaza, M., Dupouet, L., Fournier, G. & Nivet, H. (2004) Death after withdrawal from dialysis: the most common cause of death in a French dialysis population. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 19 (3), 686–691. doi:10.1093/ndt/gfg606.
- Böhler, T., Canivet, C., Nguyen, P.N. le, Galvani, S., Thomsen, M., Durand, D., Salvayre, R., Negre-Salvayre, A., Rostaing, L. & Kamar, N. (2009) Cytokines correlate with age in healthy volunteers, dialysis patients and kidney-transplant patients. *Cytokine*. 45 (3), 169–173. doi:10.1016/j.cyto.2008.11.014.
- de Broe, M.E., Gharbi, M.B., Zamd, M. & Elseviers, M. (2017) Why overestimate or underestimate chronic kidney disease when correct estimation is possible? *Nephrology Dialysis Transplantation*. 32 (suppl_2), ii136–ii141. doi:10.1093/ndt/gfw267.
- Brück, K., Stel, V.S., Gambaro, G., Hallan, S., Völzke, H., et al. (2016) CKD Prevalence Varies across the European General Population. *Journal of the American Society of Nephrology*. 27 (7), 2135–2147. doi:10.1681/ASN.2015050542.
- Buchanan, C., Mohammed, A., Cox, E., Köhler, K., Canaud, B., Taal, M.W., Selby, N.M., Francis, S. & McIntyre, C.W. (2017) Intradialytic Cardiac Magnetic Resonance Imaging to Assess Cardiovascular Responses in a Short-Term Trial of

Hemodiafiltration and Hemodialysis. *Journal of the American Society of Nephrology*. 28 (4), 1269–1277. doi:10.1681/ASN.2016060686.

Cameron, J.I., Whiteside, C., Katz, J. & Devins, G.M. (2000) Differences in quality of life across renal replacement therapies: A meta-analytic comparison. *American Journal of Kidney Diseases*. 35 (4), 629–637. doi:10.1016/S0272-6386(00)70009-6.

Carrero, J.J., Stenvinkel, P., Cuppari, L., Ikizler, T.A., Kalantar-Zadeh, K., Kaysen, G., Mitch, W.E., Price, S.R., Wanner, C., Wang, A.Y.M., ter Wee, P. & Franch, H.A. (2013) Etiology of the Protein-Energy Wasting Syndrome in Chronic Kidney Disease: A Consensus Statement From the International Society of Renal Nutrition and Metabolism (ISRNM). *Journal of Renal Nutrition*. 23 (2), 77–90. doi:10.1053/j.jrn.2013.01.001.

Chan, C.T., Blankestijn, P.J., Dember, L.M., Gallieni, M., Harris, D.C.H., et al. (2019) Dialysis initiation, modality choice, access, and prescription: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney International*. 96 (1), 37–47. doi:10.1016/j.kint.2019.01.017.

Chan, R., Dear, B.F., Titov, N., Chow, J. & Suranyi, M. (2016) Examining internet-delivered cognitive behaviour therapy for patients with chronic kidney disease on haemodialysis: A feasibility open trial. *Journal of Psychosomatic Research*. 89, 78–84. doi:10.1016/j.jpsychores.2016.08.012.

Charlton, J.R., Springsteen, C.H. & Carmody, J.B. (2014) Nephron number and its determinants in early life: a primer. *Pediatric Nephrology*. 29 (12), 2299–2308. doi:10.1007/s00467-014-2758-y.

Chawla, L.S., Bellomo, R., Bihorac, A., Goldstein, S.L., Siew, E.D., et al. (2017) Acute kidney disease and renal recovery: consensus report of the Acute Disease Quality Initiative (ADQI) 16 Workgroup. *Nature Reviews Nephrology*. 13 (4), 241–257. doi:10.1038/nrneph.2017.2.

Chen, D., Huang, X., Yang, M., Gan, H., Gunawan, E.J. & Tang, W. (2012) Treg/Th17 Functional Disequilibrium in Chinese Uremia on Hemodialysis: A Link between Calcification and Cardiovascular Disease. *Renal Failure*. 34 (6), 697–702. doi:10.3109/0886022X.2012.672155.

- Chesnaye, N., Bonthuis, M., Schaefer, F., Groothoff, J.W., Verrina, E., et al. (2014) Demographics of paediatric renal replacement therapy in Europe: a report of the ESPN/ERA–EDTA registry. *Pediatric Nephrology*. 29 (12), 2403–2410. doi:10.1007/s00467-014-2884-6.
- Cheung, A.K., Rahman, M., Reboussin, D.M., Craven, T.E., Greene, T., et al. (2017) Effects of Intensive BP Control in CKD. *Journal of the American Society of Nephrology*. 28 (9), 2812–2823. doi:10.1681/ASN.2017020148.
- Cockcroft, D.W. & Gault, H. (1976) Prediction of Creatinine Clearance from Serum Creatinine. *Nephron*. 16 (1), 31–41. doi:10.1159/000180580.
- Corbett, R.W., Blakey, S., Nitsch, D., Loucaidou, M., McLean, A., Duncan, N. & Ashby, D.R. (2020) Epidemiology of COVID-19 in an Urban Dialysis Center. *Journal of the American Society of Nephrology*. 31 (8), 1815–1823. doi:10.1681/ASN.2020040534.
- Coresh, J., Walser, M. & Hill, S. (1995) Survival on dialysis among chronic renal failure patients treated with a supplemented low-protein diet before dialysis. *Journal of the American Society of Nephrology*. 6 (5), 1379–1385. doi:10.1681/ASN.V651379.
- de Cosmo, S., Menzaghi, C., Prudente, S. & Trischitta, V. (2013) Role of insulin resistance in kidney dysfunction: insights into the mechanism and epidemiological evidence. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 28 (1), 29–36. doi:10.1093/ndt/gfs290.
- Cozzolino, M., Ketteler, M. & Zehnder, D. (2010) The vitamin D system: a crosstalk between the heart and kidney. *European Journal of Heart Failure*. 12 (10), 1031–1041. doi:10.1093/eurjhf/hfq112.
- Crail, S., Walker, R. & Brown, M. (2013) Renal supportive and palliative care: position statement. *Nephrology*. 18 (6), 393–400. doi:10.1111/nep.12064.
- Cravedi, P., Ruggenenti, P. & Remuzzi, G. (2007) Intensified inhibition of renin-angiotensin system: A way to improve renal protection? *Current Hypertension Reports*. 9 (5), 430–436. doi:10.1007/s11906-007-0078-3.
- Cukor, D., Coplan, J., Brown, C., Peterson, R.A. & Kimmel, P.L. (2008) Course of Depression and Anxiety Diagnosis in Patients Treated with Hemodialysis: A 16-

month Follow-up. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 3 (6), 1752–1758. doi:10.2215/CJN.01120308.

Cukor, D., Fruchter, Y., ver Halen, N., Naidoo, S., Patel, A. & Saggi, S.J. (2013) A Preliminary Investigation of Depression and Kidney Functioning in Patients with Chronic Kidney Disease. *Nephron Clinical Practice*. 122 (3–4), 139–145. doi:10.1159/000349940.

Cukor, D., ver Halen, N., Asher, D.R., Coplan, J.D., Weedon, J., Wyka, K.E., Saggi, S.J. & Kimmel, P.L. (2014) Psychosocial Intervention Improves Depression, Quality of Life, and Fluid Adherence in Hemodialysis. *Journal of the American Society of Nephrology*. 25 (1), 196–206. doi:10.1681/ASN.2012111134.

Daina, E., Cravedi, P., Alpa, M., Roccattello, D., Gamba, S., Perna, A., Gaspari, F., Remuzzi, G. & Ruggenenti, P. (2015) A Multidrug, Antiproteinuric Approach to Alport Syndrome: A Ten-Year Cohort Study. *Nephron*. 130 (1), 13–20. doi:10.1159/000381480.

Davison, S.N. (2003) Pain in hemodialysis patients: prevalence, cause, severity, and management. *American Journal of Kidney Diseases*. 42 (6), 1239–1247. doi:10.1053/j.ajkd.2003.08.025.

Davison, S.N., Jhangri, G.S. & Johnson, J.A. (2006) Cross-sectional validity of a modified Edmonton symptom assessment system in dialysis patients: A simple assessment of symptom burden. *Kidney International*. 69 (9), 1621–1625. doi:10.1038/sj.ki.5000184.

Delanaye, P., Mariat, C. & Glasscock, R.J. (2015) Safety of Living Kidney Donation: Another Brick in the Wall...and a Solid (Physiologic) One. *American Journal of Kidney Diseases*. 66 (1), 1–3. doi:10.1053/j.ajkd.2015.04.005.

Dember, L.M., Beck, G.J., Allon, M., Delmez, J.A., Dixon, B.S., et al. (2008) Effect of Clopidogrel on Early Failure of Arteriovenous Fistulas for Hemodialysis. *JAMA*. 299 (18), 2164. doi:10.1001/jama.299.18.2164.

Denburg, M.R., Kumar, J., Jemielita, T., Brooks, E.R., Skversky, A., Portale, A.A., Salusky, I.B., Warady, B.A., Furth, S.L. & Leonard, M.B. (2016) Fracture Burden and Risk Factors in Childhood CKD: Results from the CKiD Cohort Study. *Journal*

of the American Society of Nephrology. 27 (2), 543–550.

doi:10.1681/ASN.2015020152.

Devins, G.M., Mendelssohn, D.C., Barré, P.E. & Binik, Y.M. (2003) Predialysis psychoeducational intervention and coping styles influence time to dialysis in chronic kidney disease. *American Journal of Kidney Diseases*. 42 (4), 693–703. doi:10.1016/S0272-6386(03)00835-7.

Dhondup, T. & Qian, Q. (2017) Acid-Base and Electrolyte Disorders in Patients with and without Chronic Kidney Disease: An Update. *Kidney Diseases*. 3 (4), 136–148. doi:10.1159/000479968.

Dobre, M., Rahman, M. & Hostetter, T.H. (2015) Current Status of Bicarbonate in CKD. *Journal of the American Society of Nephrology*. 26 (3), 515–523. doi:10.1681/ASN.2014020205.

Dobre, M., Yang, W., Chen, J., Drawz, P., Hamm, L.L., Horwitz, E., Hostetter, T., Jaar, B., Lora, C.M., Nessel, L., Ojo, A., Scialla, J., Steigerwalt, S., Teal, V., Wolf, M. & Rahman, M. (2013) Association of Serum Bicarbonate With Risk of Renal and Cardiovascular Outcomes in CKD: A Report From the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study. *American Journal of Kidney Diseases*. 62 (4), 670–678. doi:10.1053/j.ajkd.2013.01.017.

Duarte, P.S., Miyazaki, M.C., Blay, S.L. & Sesso, R. (2009) Cognitive–behavioral group therapy is an effective treatment for major depression in hemodialysis patients. *Kidney International*. 76 (4), 414–421. doi:10.1038/ki.2009.156.

Dunkler, D., Kohl, M., Teo, K.K., Heinze, G., Dehghan, M., Clase, C.M., Gao, P., Yusuf, S., Mann, J.F.E. & Oberbauer, R. (2015) Dietary risk factors for incidence or progression of chronic kidney disease in individuals with type 2 diabetes in the European Union. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 30 (suppl_4), iv76–iv85. doi:10.1093/ndt/gfv086.

Eckardt, K.-U., Berns, J.S., Rocco, M. v. & Kasiske, B.L. (2009) Definition and Classification of CKD: The Debate Should Be About Patient Prognosis—A Position Statement From KDOQI and KDIGO. *American Journal of Kidney Diseases*. 53 (6), 915–920. doi:10.1053/j.ajkd.2009.04.001.

- Effros, R.B. (2004) Replicative senescence of CD8 T cells: effect on human ageing. *Experimental Gerontology*. 39 (4), 517–524. doi:10.1016/j.exger.2003.09.024.
- Eknoyan, G. (2007) Chronic kidney disease definition and classification: the quest for refinements. *Kidney International*. 72 (10), 1183–1185. doi:10.1038/sj.ki.5002576.
- Ene-Iordache, B., Perico, N., Bikbov, B., Carminati, S., Remuzzi, A., et al. (2016) Chronic kidney disease and cardiovascular risk in six regions of the world (ISN-KDDC): a cross-sectional study. *The Lancet Global Health*. 4 (5), e307–e319. doi:10.1016/S2214-109X(16)00071-1.
- Eriksen, B.O., Stefansson, V.T.N., Jenssen, T.G., Mathisen, U.D., Schei, J., Solbu, M.D., Wilsgaard, T. & Melsom, T. (2016) Elevated blood pressure is not associated with accelerated glomerular filtration rate decline in the general non-diabetic middle-aged population. *Kidney International*. 90 (2), 404–410. doi:10.1016/j.kint.2016.03.021.
- Evans, M., Tettamanti, G., Nyrén, O., Bellocco, R., Forel, C.M. & Elinder, C.-G. (2011) No survival benefit from early-start dialysis in a population-based, inception cohort study of Swedish patients with chronic kidney disease. *Journal of Internal Medicine*. 269 (3), 289–298. doi:10.1111/j.1365-2796.2010.02280.x.
- Fernández-Fresnedo, G., Ramos, M.A., González-Pardo, M.C., de Francisco, A.L.M., López-Hoyos, M. & Arias, M. (2000) B lymphopenia in uraemia is related to an accelerated in vitro apoptosis and dysregulation of Bcl-2. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 15 (4), 502–510. doi:10.1093/ndt/15.4.502.
- Feroze, U., Martin, D., Kalantar-Zadeh, K., Kim, J.C., Reina-Patton, A. & Kopple, J.D. (2012) Anxiety and Depression in Maintenance Dialysis Patients: Preliminary Data of a Cross-sectional Study and Brief Literature Review. *Journal of Renal Nutrition*. 22 (1), 207–210. doi:10.1053/j.jrn.2011.10.009.
- Fischer, M.J., Xie, D., Jordan, N., Kop, W.J., Krousel-Wood, M., Kurella Tamura, M., Kusek, J.W., Ford, V., Rosen, L.K., Strauss, L., Teal, V.L., Yaffe, K., Powe, N.R. & Lash, J.P. (2012) Factors Associated With Depressive Symptoms and Use of Antidepressant Medications Among Participants in the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) and Hispanic-CRIC Studies. *American Journal of Kidney Diseases*. 60 (1), 27–38. doi:10.1053/j.ajkd.2011.12.033.

- Flynn, J.T., Mitsnefes, M., Pierce, C., Cole, S.R., Parekh, R.S., Furth, S.L. & Warady, B.A. (2008) Blood Pressure in Children With Chronic Kidney Disease. *Hypertension*. 52 (4), 631–637. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.108.110635.
- Foley, R., Parfrey, P. & Sarnak, M. (1998) Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *American Journal of Kidney Diseases*. 32 (5), S112–S119. doi:10.1053/ajkd.1998.v32.pm9820470.
- Fotheringham, J., Campbell, M.J., Fogarty, D.G., el Nahas, M. & Ellam, T. (2014) Estimated Albumin Excretion Rate Versus Urine Albumin-Creatinine Ratio for the Estimation of Measured Albumin Excretion Rate: Derivation and Validation of an Estimated Albumin Excretion Rate Equation. *American Journal of Kidney Diseases*. 63 (3), 405–414. doi:10.1053/j.ajkd.2013.08.009.
- Fraser, S.D.S., Aitken, G., Taal, M.W., Mindell, J.S., Moon, G., Day, J., O'Donoghue, D. & Roderick, P.J. (2015) Exploration of Chronic Kidney Disease Prevalence Estimates Using New Measures of Kidney Function in the Health Survey for England. *PLOS ONE*. 10 (2), e0118676. doi:10.1371/journal.pone.0118676.
- Gemmell, L., Docking, R. & Black, E. (2017) Renal replacement therapy in critical care. *BJA Education*. 17 (3), 88–93. doi:10.1093/bjaed/mkw070.
- Gifford, F.J., Gifford, R.M., Eddleston, M. & Dhaun, N. (2017) Endemic Nephropathy Around the World. *Kidney International Reports*. 2 (2), 282–292. doi:10.1016/j.ekir.2016.11.003.
- Girndt, M., Trocchi, P., Scheidt-Nave, C., Markau, S. & Stang, A. (2016) The Prevalence of Renal Failure. *Deutsches Ärzteblatt international*. doi:10.3238/arztebl.2016.0085.
- GISEN Group (1997) Randomised placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy. *The Lancet*. 349 (9069), 1857–1863. doi:10.1016/S0140-6736(96)11445-8.
- Glasscock, R.J. (2015) Con: Kidney biopsy: an irreplaceable tool for patient management in nephrology. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 30 (4), 528–531. doi:10.1093/ndt/gfv044.

Glasscock, R.J. (2016) Evaluation of proteinuria redux. *Kidney International*. 90 (5), 938–940. doi:10.1016/j.kint.2016.07.044.

Glasscock, R.J., Warnock, D.G. & Delanaye, P. (2017) The global burden of chronic kidney disease: estimates, variability and pitfalls. *Nature Reviews Nephrology*. 13 (2), 104–114. doi:10.1038/nrneph.2016.163.

Golper, T. (2001) Patient education: can it maximize the success of therapy? *Nephrology Dialysis Transplantation*. 16 (suppl 7), 20–24. doi:10.1093/ndt/16.suppl_7.20.

Green, J.A., Mor, M.K., Shields, A.M., Sevik, M.A., Palevsky, P.M., Fine, M.J., Arnold, R.M. & Weisbord, S.D. (2012) Renal Provider Perceptions and Practice Patterns Regarding the Management of Pain, Sexual Dysfunction, and Depression in Hemodialysis Patients. *Journal of Palliative Medicine*. 15 (2), 163–167. doi:10.1089/jpm.2011.0284.

Griva, K., Lam, K.F.Y., Nandakumar, M., Ng, J.H., McBain, H. & Newman, S.P. (2018) The effect of brief self-management intervention for hemodialysis patients (HED-SMART) on trajectories of depressive and anxious symptoms. *Journal of Psychosomatic Research*. 113, 37–44. doi:10.1016/j.jpsychores.2018.07.012.

Grootendorst, D.C., Michels, W.M., Richardson, J.D., Jager, K.J., Boeschoten, E.W., Dekker, F.W. & Krediet, R.T. (2011) The MDRD formula does not reflect GFR in ESRD patients. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 26 (6), 1932–1937. doi:10.1093/ndt/gfq667.

Gupta, J., Mitra, N., Kanetsky, P.A., Devaney, J., Wing, M.R., Reilly, M., Shah, V.O., Balakrishnan, V.S., Guzman, N.J., Girndt, M., Periera, B.G., Feldman, H.I., Kusek, J.W., Joffe, M.M. & Raj, D.S. (2012) Association between Albuminuria, Kidney Function, and Inflammatory Biomarker Profile in CKD in CRIC. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 7 (12), 1938–1946. doi:10.2215/CJN.03500412.

Hain, D., Calvin, D.J. & Simmons, D.E. (2009) CKD education: an evolving concept. *Nephrology nursing journal : journal of the American Nephrology Nurses' Association*. 36 (3), 317–319.

- Hanafusa, N., Lodebo, B.T., Shah, A. & Kopple, J.D. (2017) Is There a Role for Diaphoresis Therapy for Advanced Chronic Kidney Disease Patients? *Journal of Renal Nutrition*. 27 (5), 295–302. doi:10.1053/j.jrn.2017.04.008.
- Harambat, J., van Stralen, K.J., Kim, J.J. & Tizard, E.J. (2012) Epidemiology of chronic kidney disease in children. *Pediatric Nephrology*. 27 (3), 363–373. doi:10.1007/s00467-011-1939-1.
- Hedayati, S.S. (2010a) Association Between Major Depressive Episodes in Patients With Chronic Kidney Disease and Initiation of Dialysis, Hospitalization, or Death. *JAMA*. 303 (19), 1946. doi:10.1001/jama.2010.619.
- Hedayati, S.S. (2010b) Association Between Major Depressive Episodes in Patients With Chronic Kidney Disease and Initiation of Dialysis, Hospitalization, or Death. *JAMA*. 303 (19), 1946. doi:10.1001/jama.2010.619.
- van der Heijden, B.J., van Dijk, P.C.W., Verrier-Jones, K., Jager, K.J. & Briggs, J.D. (2004) Renal replacement therapy in children: data from 12 registries in Europe. *Pediatric Nephrology*. 19 (2), 213–221. doi:10.1007/s00467-003-1376-x.
- Hernandez, R., Burrows, B., Wilund, K., Cohn, M., Xu, S. & Moskowitz, J.T. (2018) Feasibility of an Internet-based positive psychological intervention for hemodialysis patients with symptoms of depression. *Social Work in Health Care*. 57 (10), 864–879. doi:10.1080/00981389.2018.1523268.
- Herzlinger, D. & Hurtado, R. (2014) Patterning the renal vascular bed. *Seminars in Cell & Developmental Biology*. 36, 50–56. doi:10.1016/j.semcdb.2014.08.002.
- Hildebrand, A.M., Huang, S.-H.S. & Clark, W.F. (2014) Plasma Exchange for Kidney Disease: What Is the Best Evidence? *Advances in Chronic Kidney Disease*. 21 (2), 217–227. doi:10.1053/j.ackd.2014.01.008.
- Hill, N.R., Fatoba, S.T., Oke, J.L., Hirst, J.A., O’Callaghan, C.A., Lasserson, D.S. & Hobbs, F.D.R. (2016) Global Prevalence of Chronic Kidney Disease – A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLOS ONE*. 11 (7), e0158765. doi:10.1371/journal.pone.0158765.
- Honeycutt, A.A., Segel, J.E., Zhuo, X., Hoerger, T.J., Imai, K. & Williams, D. (2013) Medical Costs of CKD in the Medicare Population. *Journal of the American Society of Nephrology*. 24 (9), 1478–1483. doi:10.1681/ASN.2012040392.

- Inker, L.A., Schmid, C.H., Tighiouart, H., Eckfeldt, J.H., Feldman, H.I., Greene, T., Kusek, J.W., Manzi, J., van Lente, F., Zhang, Y.L., Coresh, J. & Levey, A.S. (2012) Estimating Glomerular Filtration Rate from Serum Creatinine and Cystatin C. *New England Journal of Medicine*. 367 (1), 20–29. doi:10.1056/NEJMoa1114248.
- Iwagami, M., Tomlinson, L.A., Mansfield, K.E., McDonald, H.I., Smeeth, L. & Nitsch, D. (2017) Prevalence, incidence, indication, and choice of antidepressants in patients with and without chronic kidney disease: a matched cohort study in UK Clinical Practice Research Datalink. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. 26 (7), 792–801. doi:10.1002/pds.4212.
- Iyasere, O.U., Brown, E.A., Johansson, L., Huson, L., Smee, J., Maxwell, A.P., Farrington, K. & Davenport, A. (2016) Quality of Life and Physical Function in Older Patients on Dialysis: A Comparison of Assisted Peritoneal Dialysis with Hemodialysis. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 11 (3), 423–430. doi:10.2215/CJN.01050115.
- de Jager, D.J. (2009) Cardiovascular and Noncardiovascular Mortality Among Patients Starting Dialysis. *JAMA*. 302 (16), 1782. doi:10.1001/jama.2009.1488.
- Jager, K.J. & Fraser, S.D.S. (2017) The ascending rank of chronic kidney disease in the global burden of disease study. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 32 (suppl_2), ii121–ii128. doi:10.1093/ndt/gfw330.
- James, M.T., Hemmelgarn, B.R., Wiebe, N., Pannu, N., Manns, B.J., Klarenbach, S.W. & Tonelli, M. (2010) Glomerular filtration rate, proteinuria, and the incidence and consequences of acute kidney injury: a cohort study. *The Lancet*. 376 (9758), 2096–2103. doi:10.1016/S0140-6736(10)61271-8.
- Jha, V., Garcia-Garcia, G., Iseki, K., Li, Z., Naicker, S., Plattner, B., Saran, R., Wang, A.Y.-M. & Yang, C.-W. (2013) Chronic kidney disease: global dimension and perspectives. *The Lancet*. 382 (9888), 260–272. doi:10.1016/S0140-6736(13)60687-X.
- Johnson, R.J., Nakagawa, T., Jalal, D., Sanchez-Lozada, L.G., Kang, D.-H. & Ritz, E. (2013) Uric acid and chronic kidney disease: which is chasing which? *Nephrology Dialysis Transplantation*. 28 (9), 2221–2228. doi:10.1093/ndt/gft029.

- Jourde-Chiche, N., Fakhouri, F., Dou, L., Bellien, J., Burtey, S., Frimat, M., Jarrot, P.-A., Kaplanski, G., le Quintrec, M., Pernin, V., Rigothier, C., Sallée, M., Fremeaux-Bacchi, V., Guerrot, D. & Roumenina, L.T. (2019) Endothelium structure and function in kidney health and disease. *Nature Reviews Nephrology*. 15 (2), 87–108. doi:10.1038/s41581-018-0098-z.
- Kalantar-Zadeh, K. & Moore, L.W. (2020) Renal Telenutrition for Kidney Health: Leveraging Telehealth and Telemedicine for Nutritional Assessment and Dietary Management of Patients With Kidney Disorders. *Journal of Renal Nutrition*. 30 (6), 471–474. doi:10.1053/j.jrn.2020.09.003.
- Kasiske, B.L. (1993) Effect of Antihypertensive Therapy on the Kidney in Patients with Diabetes: A Meta-Regression Analysis. *Annals of Internal Medicine*. 118 (2), 129. doi:10.7326/0003-4819-118-2-199301150-00009.
- Kassebaum, N.J., Arora, M., Barber, R.M., Bhutta, Z.A., Brown, J., et al. (2016) Global, regional, and national disability-adjusted life-years (DALYs) for 315 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE), 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *The Lancet*. 388 (10053), 1603–1658. doi:10.1016/S0140-6736(16)31460-X.
- Keller, R.W., Bailey, J.L., Wang, Y., Klein, J.D. & Sands, J.M. (2016) Urea transporters and sweat response to uremia. *Physiological Reports*. 4 (11), e12825. doi:10.14814/phy2.12825.
- Keller, R.W., Kopple, J.D. & Kalantar-Zadeh, K. (2020) Perspiration interventions for conservative management of kidney disease and uremia. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*. 29 (1), 57–63. doi:10.1097/MNH.0000000000000569.
- Kessler, R.C., Chiu, W.T., Demler, O. & Walters, E.E. (2005) Prevalence, Severity, and Comorbidity of 12-Month DSM-IV Disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Archives of General Psychiatry*. 62 (6), 617. doi:10.1001/archpsyc.62.6.617.
- Khalsa, D.D.K., Beydoun, H.A. & Carmody, J.B. (2016) Prevalence of chronic kidney disease risk factors among low birth weight adolescents. *Pediatric Nephrology*. 31 (9), 1509–1516. doi:10.1007/s00467-016-3384-7.

- Kimmel, P.L., Thamer, M., Richard, C.M. & Ray, N.F. (1998) Psychiatric illness in patients with end-stage renal disease. *The American Journal of Medicine*. 105 (3), 214–221. doi:10.1016/S0002-9343(98)00245-9.
- Komenda, P., Lavalley, B., Ferguson, T.W., Tangri, N., Chartrand, C., McLeod, L., Gordon, A., Dart, A. & Rigatto, C. (2016) The Prevalence of CKD in Rural Canadian Indigenous Peoples: Results From the First Nations Community Based Screening to Improve Kidney Health and Prevent Dialysis (FINISHED) Screen, Triage, and Treat Program. *American Journal of Kidney Diseases*. 68 (4), 582–590. doi:10.1053/j.ajkd.2016.04.014.
- Kop, W.J., Seliger, S.L., Fink, J.C., Katz, R., Odden, M.C., Fried, L.F., Rifkin, D.E., Sarnak, M.J. & Gottdiener, J.S. (2011) Longitudinal Association of Depressive Symptoms with Rapid Kidney Function Decline and Adverse Clinical Renal Disease Outcomes. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 6 (4), 834–844. doi:10.2215/CJN.03840510.
- Kovesdy, C., Furth, S. & Zoccali, C. (2017) Obesity and kidney disease: Hidden consequences of the epidemic. *Physiology International*. 104 (1), 1–14. doi:10.1556/2060.104.2017.1.9.
- Lassalle, M., Labeeuw, M., Frimat, L., Villar, E., Joyeux, V., Couchoud, C. & Stengel, B. (2010) Age and comorbidity may explain the paradoxical association of an early dialysis start with poor survival. *Kidney International*. 77 (8), 700–707. doi:10.1038/ki.2010.14.
- Lau, W.L., Kalantar-Zadeh, K. & Vaziri, N.D. (2015) The Gut as a Source of Inflammation in Chronic Kidney Disease. *Nephron*. 130 (2), 92–98. doi:10.1159/000381990.
- Lee, Y.-J., Kim, M.S., Cho, S. & Kim, S.R. (2013) Association of depression and anxiety with reduced quality of life in patients with predialysis chronic kidney disease. *International Journal of Clinical Practice*. 67 (4), 363–368. doi:10.1111/ijcp.12020.
- Lees, J.S., McQuarrie, E.P., Mordi, N., Geddes, C.C., Fox, J.G. & Mackinnon, B. (2017) Risk factors for bleeding complications after nephrologist-performed native renal biopsy. *Clinical Kidney Journal*. 10 (4), 573–577. doi:10.1093/ckj/sfx012.

- Lerma, A., Perez-Grovas, H., Bermudez, L., Peralta-Pedrero, M.L., Robles-García, R. & Lerma, C. (2017) Brief cognitive behavioural intervention for depression and anxiety symptoms improves quality of life in chronic haemodialysis patients. *Psychology and Psychotherapy: Theory, Research and Practice*. 90 (1), 105–123. doi:10.1111/papt.12098.
- Levey, A.S. & Coresh, J. (2012) Chronic kidney disease. *The Lancet*. 379 (9811), 165–180. doi:10.1016/S0140-6736(11)60178-5.
- Levey, A.S., Coresh, J., Greene, T., Marsh, J., Stevens, L.A., Kusek, J.W. & van Lente, F. (2007) Expressing the Modification of Diet in Renal Disease Study Equation for Estimating Glomerular Filtration Rate with Standardized Serum Creatinine Values. *Clinical Chemistry*. 53 (4), 766–772. doi:10.1373/clinchem.2006.077180.
- Levey, A.S., Eckardt, K.-U., Tsukamoto, Y., Levin, A., Coresh, J., Rossert, J., Zeeuw, D.D.E., Hostetter, T.H., Lameire, N. & Eknoyan, G. (2005) Definition and classification of chronic kidney disease: A position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney International*. 67 (6), 2089–2100. doi:10.1111/j.1523-1755.2005.00365.x.
- Levey, A.S., de Jong, P.E., Coresh, J., el Nahas, M., Astor, B.C., Matsushita, K., Gansevoort, R.T., Kasiske, B.L. & Eckardt, K.-U. (2011) The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report. *Kidney International*. 80 (1), 17–28. doi:10.1038/ki.2010.483.
- Levey, A.S., Stevens, L.A. & Coresh, J. (2009) Conceptual Model of CKD: Applications and Implications. *American Journal of Kidney Diseases*. 53 (3), S4–S16. doi:10.1053/j.ajkd.2008.07.048.
- Levey, A.S., Stevens, L.A., Schmid, C.H., Zhang, Y. (Lucy), Castro, A.F., Feldman, H.I., Kusek, J.W., Eggers, P., van Lente, F., Greene, T. & Coresh, J. (2009) A New Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate. *Annals of Internal Medicine*. 150 (9), 604. doi:10.7326/0003-4819-150-9-200905050-00006.
- Li, J., An, C., Kang, L., Mitch, W.E. & Wang, Y. (2017) Recent Advances in Magnetic Resonance Imaging Assessment of Renal Fibrosis. *Advances in Chronic Kidney Disease*. 24 (3), 150–153. doi:10.1053/j.ackd.2017.03.005.

- Li, K., Zou, J., Ye, Z., Di, J., Han, X., Zhang, H., Liu, W., Ren, Q. & Zhang, P. (2016) Effects of Bariatric Surgery on Renal Function in Obese Patients: A Systematic Review and Meta Analysis. *PLOS ONE*. 11 (10), e0163907. doi:10.1371/journal.pone.0163907.
- Lii, Y.-C., Tsay, S.-L. & Wang, T.-J. (2007) Group intervention to improve quality of life in haemodialysis patients. *Journal of Clinical Nursing*. 16 (11c), 268–275. doi:10.1111/j.1365-2702.2007.01963.x.
- Lim, W.H., Kireta, S., Leedham, E., Russ, G.R. & Coates, P.T. (2007) Uremia impairs monocyte and monocyte-derived dendritic cell function in hemodialysis patients. *Kidney International*. 72 (9), 1138–1148. doi:10.1038/sj.ki.5002425.
- Lisowska, K.A., Dębska-Ślizień, A., Jasiulewicz, A., Heleniak, Z., Bryl, E. & Witkowski, J.M. (2012a) Hemodialysis Affects Phenotype and Proliferation of CD4-Positive T Lymphocytes. *Journal of Clinical Immunology*. 32 (1), 189–200. doi:10.1007/s10875-011-9603-x.
- Lisowska, K.A., Dębska-Ślizień, A., Jasiulewicz, A., Heleniak, Z., Bryl, E. & Witkowski, J.M. (2012b) Hemodialysis Affects Phenotype and Proliferation of CD4-Positive T Lymphocytes. *Journal of Clinical Immunology*. 32 (1), 189–200. doi:10.1007/s10875-011-9603-x.
- Liu, Y., Kuczmarski, M.F., Miller, E.R., Nava, M.B., Zonderman, A.B., Evans, M.K., Powe, N.R. & Crews, D.C. (2017) Dietary Habits and Risk of Kidney Function Decline in an Urban Population. *Journal of Renal Nutrition*. 27 (1), 16–25. doi:10.1053/j.jrn.2016.08.007.
- Loosman, W.L., Rottier, M.A., Honig, A. & Siegert, C.E.H. (2015) Association of depressive and anxiety symptoms with adverse events in Dutch chronic kidney disease patients: a prospective cohort study. *BMC Nephrology*. 16 (1), 155. doi:10.1186/s12882-015-0149-7.
- Lu, R., Kiernan, M.C., Murray, A., Rosner, M.H. & Ronco, C. (2015) Kidney–brain crosstalk in the acute and chronic setting. *Nature Reviews Nephrology*. 11 (12), 707–719. doi:10.1038/nrneph.2015.131.
- Manfredini, F., Mallamaci, F., D'Arrigo, G., Baggetta, R., Bolignano, D., et al. (2017) Exercise in Patients on Dialysis: A Multicenter, Randomized Clinical Trial.

Journal of the American Society of Nephrology. 28 (4), 1259–1268.

doi:10.1681/ASN.2016030378.

Manjunath, G., Sarnak, M.J. & Levey, A.S. (2001) Prediction equations to estimate glomerular filtration rate: an update. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*. 10 (6), 785–792. doi:10.1097/00041552-200111000-00009.

Manns, B., Hemmelgarn, B., Tonelli, M., Au, F., So, H., Weaver, R., Quinn, A.E. & Klarenbach, S. (2019) The Cost of Care for People With Chronic Kidney Disease. *Canadian Journal of Kidney Health and Disease*. 6, 205435811983552.

doi:10.1177/2054358119835521.

Mason, K.A., Losos, J.B. & Duncan, T. (2020) *Biology*. Twelfth edition.

Matsushita, K., Coresh, J., Sang, Y., Chalmers, J., Fox, C., et al. (2015) Estimated glomerular filtration rate and albuminuria for prediction of cardiovascular outcomes: a collaborative meta-analysis of individual participant data. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 3 (7), 514–525. doi:10.1016/S2213-8587(15)00040-6.

Molsted, S., Prescott, L., Heaf, J. & Eidemak, I. (2007) Assessment and Clinical Aspects of Health-Related Quality of Life in Dialysis Patients and Patients with Chronic Kidney Disease. *Nephron Clinical Practice*. 106 (1), c24–c33.

doi:10.1159/000101481.

Morton, R.L., Webster, A.C., McGeechan, K., Howard, K., Murtagh, F.E.M., Gray, N.A., Kerr, P.G., Germain, M.J. & Snelling, P. (2016) Conservative Management and End-of-Life Care in an Australian Cohort with ESRD. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 11 (12), 2195–2203. doi:10.2215/CJN.11861115.

Müller, H.H., Englbrecht, M., Wiesener, M.S., Titze, S., Heller, K., Groemer, T.W., Schett, G., Eckardt, K.-U., Kornhuber, J. & Maler, J.M. (2015) Depression, Anxiety, Resilience and Coping Pre and Post Kidney Transplantation – Initial Findings from the Psychiatric Impairments in Kidney Transplantation (PI-KT)-Study. *PLOS ONE*. 10 (11), e0140706. doi:10.1371/journal.pone.0140706.

Natale, P., Palmer, S.C., Ruospo, M., Saglimbene, V.M., Rabindranath, K.S. & Strippoli, G.F. (2019) Psychosocial interventions for preventing and treating depression in dialysis patients. *Cochrane Database of Systematic Reviews*.

doi:10.1002/14651858.CD004542.pub3.

- Neal, B., Perkovic, V., Mahaffey, K.W., de Zeeuw, D., Fulcher, G., Erond, N., Shaw, W., Law, G., Desai, M. & Matthews, D.R. (2017) Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*. 377 (7), 644–657. doi:10.1056/NEJMoa1611925.
- Nicholas, S.B., Kalantar-Zadeh, K. & Norris, K.C. (2015) Socioeconomic Disparities in Chronic Kidney Disease. *Advances in Chronic Kidney Disease*. 22 (1), 6–15. doi:10.1053/j.ackd.2014.07.002.
- Nitsch, D., Grams, M., Sang, Y., Black, C., Cirillo, M., Djurdjev, O., Iseki, K., Jassal, S.K., Kimm, H., Kronenberg, F., Oien, C.M., Levey, A.S., Levin, A., Woodward, M. & Hemmelgarn, B.R. (2013) Associations of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with mortality and renal failure by sex: a meta-analysis. *BMJ*. 346 (jan29 1), f324–f324. doi:10.1136/bmj.f324.
- Noris, M. & Remuzzi, G. (2015) Glomerular Diseases Dependent on Complement Activation, Including Atypical Hemolytic Uremic Syndrome, Membranoproliferative Glomerulonephritis, and C3 Glomerulopathy: Core Curriculum 2015. *American Journal of Kidney Diseases*. 66 (2), 359–375. doi:10.1053/j.ajkd.2015.03.040.
- Oellgaard, J., Gæde, P., Rossing, P., Persson, F., Parving, H.-H. & Pedersen, O. (2017) Intensified multifactorial intervention in type 2 diabetics with microalbuminuria leads to long-term renal benefits. *Kidney International*. 91 (4), 982–988. doi:10.1016/j.kint.2016.11.023.
- Palmer, S.C., Natale, P., Ruospo, M., Saglimbene, V.M., Rabindranath, K.S., Craig, J.C. & Strippoli, G.F. (2016) Antidepressants for treating depression in adults with end-stage kidney disease treated with dialysis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2016 (5). doi:10.1002/14651858.CD004541.pub3.
- Perkovic, V., Agarwal, R., Fioretto, P., Hemmelgarn, B.R., Levin, A., et al. (2016) Management of patients with diabetes and CKD: conclusions from a “Kidney Disease: Improving Global Outcomes” (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney International*. 90 (6), 1175–1183. doi:10.1016/j.kint.2016.09.010.
- Portale, A.A., Wolf, M., Jüppner, H., Messinger, S., Kumar, J., Wesseling-Perry, K., Schwartz, G.J., Furth, S.L., Warady, B.A. & Salusky, I.B. (2014) Disordered FGF23 and Mineral Metabolism in Children with CKD. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 9 (2), 344–353. doi:10.2215/CJN.05840513.

- Pottel, H., Hoste, L., Dubourg, L., Ebert, N., Schaeffner, E., Eriksen, B.O., Melsom, T., Lamb, E.J., Rule, A.D., Turner, S.T., Glasscock, R.J., de Souza, V., Selistre, L., Mariat, C., Martens, F. & Delanaye, P. (2016) An estimated glomerular filtration rate equation for the full age spectrum. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 31 (5), 798–806. doi:10.1093/ndt/gfv454.
- Preka, E., Bonthuis, M., Harambat, J., Jager, K.J., Groothoff, J.W., et al. (2019) Association between timing of dialysis initiation and clinical outcomes in the paediatric population: an ESPN/ERA-EDTA registry study. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 34 (11), 1932–1940. doi:10.1093/ndt/gfz069.
- Rambod, M., Kovesdy, C.P. & Kalantar-Zadeh, K. (2008) Combined High Serum Ferritin and Low Iron Saturation in Hemodialysis Patients: The Role of Inflammation. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 3 (6), 1691–1701. doi:10.2215/CJN.01070308.
- Rauen, T., Eitner, F., Fitzner, C., Sommerer, C., Zeier, M., Otte, B., Panzer, U., Peters, H., Benck, U., Mertens, P.R., Kuhlmann, U., Witzke, O., Gross, O., Vielhauer, V., Mann, J.F.E., Hilgers, R.-D. & Floege, J. (2015) Intensive Supportive Care plus Immunosuppression in IgA Nephropathy. *New England Journal of Medicine*. 373 (23), 2225–2236. doi:10.1056/NEJMoa1415463.
- Ravani, P., Palmer, S.C., Oliver, M.J., Quinn, R.R., MacRae, J.M., Tai, D.J., Pannu, N.I., Thomas, C., Hemmelgarn, B.R., Craig, J.C., Manns, B., Tonelli, M., Strippoli, G.F.M. & James, M.T. (2013) Associations between Hemodialysis Access Type and Clinical Outcomes: A Systematic Review. *Journal of the American Society of Nephrology*. 24 (3), 465–473. doi:10.1681/ASN.2012070643.
- Rayner, H.C., Pisoni, R.L., Gillespie, B.W., Goodkin, D.A., Akiba, T., Akizawa, T., Saito, A., Young, E.W. & Port, F.K. (2003) Creation, cannulation and survival of arteriovenous fistulae: Data from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. *Kidney International*. 63 (1), 323–330. doi:10.1046/j.1523-1755.2003.00724.x.
- Rhee, C.M., Brent, G.A., Kovesdy, C.P., Soldin, O.P., Nguyen, D., Budoff, M.J., Brunelli, S.M. & Kalantar-Zadeh, K. (2015) Thyroid functional disease: an under-recognized cardiovascular risk factor in kidney disease patients. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 30 (5), 724–737. doi:10.1093/ndt/gfu024.

- Ricardo, A.C., Roy, J.A., Tao, K., Alper, A., Chen, J., Drawz, P.E., Fink, J.C., Hsu, C., Kusek, J.W., Ojo, A., Schreiber, M. & Fischer, M.J. (2016) Influence of Nephrologist Care on Management and Outcomes in Adults with Chronic Kidney Disease. *Journal of General Internal Medicine*. 31 (1), 22–29. doi:10.1007/s11606-015-3452-x.
- Romagnani, P., Remuzzi, G., Glassock, R., Levin, A., Jager, K.J., Tonelli, M., Massy, Z., Wanner, C. & Anders, H.-J. (2017) Chronic kidney disease. *Nature Reviews Disease Primers*. 3 (1), 17088. doi:10.1038/nrdp.2017.88.
- Rosansky, S.J., Eggers, P., Jackson, K., Glassock, R. & Clark, W.F. (2011) Early Start of Hemodialysis May Be Harmful. *Archives of Internal Medicine*. 171 (5). doi:10.1001/archinternmed.2010.415.
- Roumelioti, M.-E., Wentz, A., Schneider, M.F., Gerson, A.C., Hooper, S., Benfield, M., Warady, B.A., Furth, S.L. & Unruh, M.L. (2010) Sleep and Fatigue Symptoms in Children and Adolescents With CKD: A Cross-sectional Analysis From the Chronic Kidney Disease in Children (CKiD) Study. *American Journal of Kidney Diseases*. 55 (2), 269–280. doi:10.1053/j.ajkd.2009.09.021.
- Ruggenti, P., Perna, A., Gherardi, G., Gaspari, F., Benini, R. & Remuzzi, G. (1998) Renal function and requirement for dialysis in chronic nephropathy patients on long-term ramipril: REIN follow-up trial. *The Lancet*. 352 (9136), 1252–1256. doi:10.1016/S0140-6736(98)04433-X.
- Ruggenti, P., Peticucci, E., Cravedi, P., Gambara, V., Costantini, M., Sharma, S.K., Perna, A. & Remuzzi, G. (2008) Role of Remission Clinics in the Longitudinal Treatment of CKD. *Journal of the American Society of Nephrology*. 19 (6), 1213–1224. doi:10.1681/ASN.2007090970.
- Rule, A.D., Bailey, K.R., Schwartz, G.L., Khosla, S., Lieske, J.C. & Melton, L.J. (2009) For estimating creatinine clearance measuring muscle mass gives better results than those based on demographics. *Kidney International*. 75 (10), 1071–1078. doi:10.1038/ki.2008.698.
- Rule, A.D., Larson, T.S., Bergstralh, E.J., Slezak, J.M., Jacobsen, S.J. & Cosio, F.G. (2004) Using Serum Creatinine To Estimate Glomerular Filtration Rate: Accuracy in Good Health and in Chronic Kidney Disease. *Annals of Internal Medicine*. 141 (12), 929. doi:10.7326/0003-4819-141-12-200412210-00009.

- Saggi, S.J., Allon, M., Bernardini, J., Kalantar-Zadeh, K., Shaffer, R. & Mehrotra, R. (2012) Considerations in the optimal preparation of patients for dialysis. *Nature Reviews Nephrology*. 8 (7), 381–389. doi:10.1038/nrneph.2012.66.
- Sakai, T. (2017) Recent topics in kidney research: morphology and molecular cell biology. *Anatomical Science International*. 92 (2), 159–160. doi:10.1007/s12565-017-0392-z.
- Saran, R., Robinson, B., Abbott, K.C., Agodoa, L.Y.C., Albertus, P., et al. (2017) US Renal Data System 2016 Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States. *American Journal of Kidney Diseases*. 69 (3), A7–A8. doi:10.1053/j.ajkd.2016.12.004.
- Schell, J.O., Patel, U.D., Steinhäuser, K.E., Ammarell, N. & Tulskey, J.A. (2012) Discussions of the Kidney Disease Trajectory by Elderly Patients and Nephrologists: A Qualitative Study. *American Journal of Kidney Diseases*. 59 (4), 495–503. doi:10.1053/j.ajkd.2011.11.023.
- Schievink, B., Kröpelin, T., Mulder, S., Parving, H.-H., Remuzzi, G., Dwyer, J., Vemer, P., de Zeeuw, D. & Lambers Heerspink, H.J. (2016) Early renin-angiotensin system intervention is more beneficial than late intervention in delaying end-stage renal disease in patients with type 2 diabetes. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 18 (1), 64–71. doi:10.1111/dom.12583.
- Schouten, R.W., Haverkamp, G.L., Loosman, W.L., Chandie Shaw, P.K., van Ittersum, F.J., Smets, Y.F.C., Vleming, L.-J., Dekker, F.W., Honig, A. & Siegert, C.E.H. (2019) Anxiety Symptoms, Mortality, and Hospitalization in Patients Receiving Maintenance Dialysis: A Cohort Study. *American Journal of Kidney Diseases*. 74 (2), 158–166. doi:10.1053/j.ajkd.2019.02.017.
- Shah, B. v & Levey, A.S. (1992) Spontaneous changes in the rate of decline in reciprocal serum creatinine: errors in predicting the progression of renal disease from extrapolation of the slope. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2 (7), 1186–1191. doi:10.1681/ASN.V271186.
- Siebenhofer, A., Plank, J., Horvath, K., Berghold, A., Sutton, A.J., Sommer, R. & Pieber, T.R. (2004) Angiotensin receptor blockers as anti-hypertensive treatment for patients with diabetes mellitus: meta-analysis of controlled double-blind randomized trials. *Diabetic Medicine*. 21 (1), 18–25. doi:10.1111/j.1464-5491.2004.01122.x.

- SILVA, J.E. (1995) Thyroid Hormone Control of Thermogenesis and Energy Balance. *Thyroid*. 5 (6), 481–492. doi:10.1089/thy.1995.5.481.
- Smith, H.W., Goldring, W. & Chasis, H. (1938) THE MEASUREMENT OF THE TUBULAR EXCRETORY MASS, EFFECTIVE BLOOD FLOW AND FILTRATION RATE IN THE NORMAL HUMAN KIDNEY. *Journal of Clinical Investigation*. 17 (3), 263–278. doi:10.1172/JCI100950.
- Smyth, A., Griffin, M., Yusuf, S., Mann, J.F.E., Reddan, D., Canavan, M., Newell, J. & O'Donnell, M. (2016) Diet and Major Renal Outcomes: A Prospective Cohort Study. The NIH-AARP Diet and Health Study. *Journal of Renal Nutrition*. 26 (5), 288–298. doi:10.1053/j.jrn.2016.01.016.
- Snelson, M., Clarke, R. & Coughlan, M. (2017) Stirring the Pot: Can Dietary Modification Alleviate the Burden of CKD? *Nutrients*. 9 (3), 265. doi:10.3390/nu9030265.
- Soares, A.A., Eyff, T.F., Campani, R.B., Ritter, L., Camargo, J.L. & Silveiro, S.P. (2009) Glomerular filtration rate measurement and prediction equations. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. 47 (9). doi:10.1515/CCLM.2009.263.
- Speer, T., Rohrer, L., Blyszczuk, P., Shroff, R., Kuschnerus, K., et al. (2013) Abnormal High-Density Lipoprotein Induces Endothelial Dysfunction via Activation of Toll-like Receptor-2. *Immunity*. 38 (4), 754–768. doi:10.1016/j.immuni.2013.02.009.
- Stanifer, J.W., Jing, B., Tolan, S., Helmke, N., Mukerjee, R., Naicker, S. & Patel, U. (2014) The epidemiology of chronic kidney disease in sub-Saharan Africa: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Global Health*. 2 (3), e174–e181. doi:10.1016/S2214-109X(14)70002-6.
- Stanifer, J.W., Muir, A., Jafar, T.H. & Patel, U.D. (2016) Chronic kidney disease in low- and middle-income countries. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 31 (6), 868–874. doi:10.1093/ndt/gfv466.
- Staplin, N., Haynes, R., Herrington, W.G., Reith, C., Cass, A., et al. (2016) Smoking and Adverse Outcomes in Patients With CKD: The Study of Heart and Renal Protection (SHARP). *American Journal of Kidney Diseases*. 68 (3), 371–380. doi:10.1053/j.ajkd.2016.02.052.

- Stasiak, C.E.S., Bazan, K.S., Kuss, R.S., Schuinski, A.F.M. & Baroni, G. (2014) Prevalence of anxiety and depression and its comorbidities in patients with chronic kidney disease on hemodialysis and peritoneal dialysis. *Jornal Brasileiro de Nefrologia*. 36 (3). doi:10.5935/0101-2800.20140047.
- Stenvinkel, P. & Larsson, T.E. (2013) Chronic Kidney Disease: A Clinical Model of Premature Aging. *American Journal of Kidney Diseases*. 62 (2), 339–351. doi:10.1053/j.ajkd.2012.11.051.
- Stevens, L.A., Schmid, C.H., Greene, T., Li, L., Beck, G.J., Joffe, M.M., Froissart, M., Kusek, J.W., Zhang, Y. (Lucy), Coresh, J. & Levey, A.S. (2009) Factors other than glomerular filtration rate affect serum cystatin C levels. *Kidney International*. 75 (6), 652–660. doi:10.1038/ki.2008.638.
- Sumida, K. & Kovesdy, C.P. (2017) Disease Trajectories Before ESRD: Implications for Clinical Management. *Seminars in Nephrology*. 37 (2), 132–143. doi:10.1016/j.semnephrol.2016.12.003.
- Taylor, F., Taylor, C., Baharani, J., Nicholas, J. & Combes, G. (2016) Integrating emotional and psychological support into the end-stage renal disease pathway: a protocol for mixed methods research to identify patients' lower-level support needs and how these can most effectively be addressed. *BMC Nephrology*. 17 (1), 111. doi:10.1186/s12882-016-0327-2.
- Thomas, B., Matsushita, K., Abate, K.H., Al-Aly, Z., Ärnlöv, J., et al. (2017) Global Cardiovascular and Renal Outcomes of Reduced GFR. *Journal of the American Society of Nephrology*. 28 (7), 2167–2179. doi:10.1681/ASN.2016050562.
- Tinetti, M.E., Fried, T.R. & Boyd, C.M. (2012) Designing Health Care for the Most Common Chronic Condition—Multimorbidity. *JAMA*. 307 (23). doi:10.1001/jama.2012.5265.
- Tonelli, M. (2014) The Roads Less Traveled? Diverging Research and Clinical Priorities for Dialysis Patients and Those With Less Severe CKD. *American Journal of Kidney Diseases*. 63 (1), 124–132. doi:10.1053/j.ajkd.2013.08.035.
- Tong, A., Sainsbury, P., Chadban, S., Walker, R.G., Harris, D.C., Carter, S.M., Hall, B., Hawley, C. & Craig, J.C. (2009) Patients' Experiences and Perspectives of

- Living With CKD. *American Journal of Kidney Diseases*. 53 (4), 689–700.
doi:10.1053/j.ajkd.2008.10.050.
- Tordoir, J., Canaud, B., Haage, P., Konner, K., Basci, A., Fouque, D., Kooman, J., Martin-Malo, A., Pedrini, L., Pizzarelli, F., Tattersall, J., Vennegoor, M., Wanner, C., ter Wee, P. & Vanholder, R. (2007) EBPG on Vascular Access. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 22 (Supplement 2), ii88–ii117. doi:10.1093/ndt/gfm021.
- Tsai, Y.-C., Chiu, Y.-W., Hung, C.-C., Hwang, S.-J., Tsai, J.-C., Wang, S.-L., Lin, M.-Y. & Chen, H.-C. (2012) Association of Symptoms of Depression With Progression of CKD. *American Journal of Kidney Diseases*. 60 (1), 54–61.
doi:10.1053/j.ajkd.2012.02.325.
- Tönshoff, B., Kiepe, D. & Ciarmatori, S. (2005) Growth hormone/insulin-like growth factor system in children with chronic renal failure. *Pediatric Nephrology*. 20 (3), 279–289. doi:10.1007/s00467-005-1821-0.
- Ueda, N. & Takasawa, K. (2018) Impact of Inflammation on Ferritin, Hepcidin and the Management of Iron Deficiency Anemia in Chronic Kidney Disease. *Nutrients*. 10 (9), 1173. doi:10.3390/nu10091173.
- Valsaraj, B.P. (2016) Cognitive Behaviour Therapy for Anxiety and Depression among People Undergoing Haemodialysis: A Randomized Control Trial. *JOURNAL OF CLINICAL AND DIAGNOSTIC RESEARCH*.
doi:10.7860/JCDR/2016/18959.8383.
- Vaziri, N.D. (2006) Dyslipidemia of chronic renal failure: the nature, mechanisms, and potential consequences. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*. 290 (2), F262–F272. doi:10.1152/ajprenal.00099.2005.
- Verberne, W.R., Geers, A.B.M.T., Jellema, W.T., Vincent, H.H., van Delden, J.J.M. & Bos, W.J.W. (2016) Comparative Survival among Older Adults with Advanced Kidney Disease Managed Conservatively Versus with Dialysis. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 11 (4), 633–640. doi:10.2215/CJN.07510715.
- Vervloet, M. & Cozzolino, M. (2017) Vascular calcification in chronic kidney disease: different bricks in the wall? *Kidney International*. 91 (4), 808–817.
doi:10.1016/j.kint.2016.09.024.

- Wang, H., Naghavi, M., Allen, C., Barber, R.M., Bhutta, Z.A., et al. (2016) Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *The Lancet*. 388 (10053), 1459–1544. doi:10.1016/S0140-6736(16)31012-1.
- Waraich, P., Goldner, E.M., Somers, J.M. & Hsu, L. (2004) Prevalence and Incidence Studies of Mood Disorders: A Systematic Review of the Literature. *The Canadian Journal of Psychiatry*. 49 (2), 124–138. doi:10.1177/070674370404900208.
- White, S.L., Polkinghorne, K.R., Atkins, R.C. & Chadban, S.J. (2010) Comparison of the Prevalence and Mortality Risk of CKD in Australia Using the CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) and Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study GFR Estimating Equations: The AusDiab (Australian Diabetes, Obesity and Lifestyle) Study. *American Journal of Kidney Diseases*. 55 (4), 660–670. doi:10.1053/j.ajkd.2009.12.011.
- Wright, S., Klausner, D., Baird, B., Williams, M.E., Steinman, T., Tang, H., Ragasa, R. & Goldfarb-Rumyantzev, A.S. (2010) Timing of Dialysis Initiation and Survival in ESRD. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 5 (10), 1828–1835. doi:10.2215/CJN.06230909.
- Xue, H., Ix, J.H., Wang, W., Brunelli, S.M., Lazarus, M., Hakim, R. & Lacson, E. (2013) Hemodialysis Access Usage Patterns in the Incident Dialysis Year and Associated Catheter-Related Complications. *American Journal of Kidney Diseases*. 61 (1), 123–130. doi:10.1053/j.ajkd.2012.09.006.
- Yoon, J.-W., Gollapudi, S., Pahl, M.V. & Vaziri, N.D. (2006) Naïve and central memory T-cell lymphopenia in end-stage renal disease. *Kidney International*. 70 (2), 371–376. doi:10.1038/sj.ki.5001550.
- Zhang, L., Wang, F., Wang, L., Wang, W., Liu, B., et al. (2012) Prevalence of chronic kidney **disease in China: a cross-sectional survey. The Lancet. 379 (9818), 815–822.** doi:10.1016/S0140-6736(12)60033-6.
- Zinman, B., Wanner, C., Lachin, J.M., Fitchett, D., Bluhmki, E., Hantel, S., Mattheus, M., Devins, T., Johansen, O.E., Woerle, H.J., Broedl, U.C. & Inzucchi,

S.E. (2015) Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*. 373 (22), 2117–2128.
doi:10.1056/NEJMoa1504720.

Zoccali, C., Vanholder, R., Massy, Z.A., Ortiz, A., Sarafidis, P., Dekker, F.W., Fliser, D., Fouque, D., Heine, G.H., Jager, K.J., Kanbay, M., Mallamaci, F., Parati, G., Rossignol, P., Wiecek, A. & London, G. (2017) The systemic nature of CKD. *Nature Reviews Nephrology*. 13 (6), 344–358. doi:10.1038/nrneph.2017.52.