



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

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

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Αναιμία στην Αιμοκάθαρση

Ελένη Μαργαρίτη

Τριμελής εξεταστική επιτροπή

Στεφανίδης Ιωάννης, Καθηγητής Ιατρικής / Νεφρολογίας, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας,
(Επιβλέπων)

Ελευθεριάδης Θεόδωρος, Επίκουρος καθηγητής Νεφρολογίας, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Λιακόπουλος Βασίλειος, Καθηγητής Νεφρολογίας, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο
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

Anaemia in Haemodialysis

Eleni Margariti

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

Περίληψη

Οι ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο (XNN) βιώνουν πολλούς περιορισμούς στην καθημερινότητα τους και όσοι λαμβάνουν θεραπεία υποκατάστασης με αιμοκάθαρση έχουν υψηλό κίνδυνο επιπλοκών τόσο από την ίδια τη νεφρική νόσο όσο και από την παρεχόμενη θεραπεία. Ένα από τα προβλήματα αυτά είναι η αναιμία, η οποία μάλιστα αυξάνεται σε επιπολασμό με την εξέλιξη της XNN.

Η αιτιολογία της αναιμίας των ασθενών με XNN είναι πολυπαραγοντική. Η ανεπαρκής έκκριση της ορμόνης ερυθροποιητίνης, από τον πάσχοντα νεφρό αποτελεί πρωταρχικό παθογενετικό παράγοντα. Ωστόσο, υπάρχουν και άλλοι παράγοντες που ενδέχεται να συμβάλλουν σημαντικά στην αναιμία, όπως η έλλειψη σιδήρου και οι συνεχιζόμενες απώλειες κατά τη θεραπεία αιμοκάθαρσης.

Η χρήση της ανθρώπινης ερυθροποιητίνης (EPO) και η εφαρμογή της στην κλινική πράξη, στη δεκαετία του '80, αποτέλεσε επανάσταση στην αντιμετώπιση της αναιμίας των ασθενών με XNN. Οι αναστολείς προλυλ υδροξυλάσης του επαγόμενου από υποξία παράγοντα (HIF-PHIs) είναι ερευνητικά φάρμακα που μπορεί να προσφέρουν μια εναλλακτική από του στόματος θεραπευτική επιλογή για την αναιμία που σχετίζεται με τη XNN.

Ο ρόλος των νοσηλευτών νεφρολογίας είναι ζωτικής σημασίας για την πρόληψη της αναιμίας ή την καλύτερη διαχείριση της. Καθώς υπάρχουν σημαντικές επιπλοκές κατά την θεραπεία της αιμοκάθαρσης, όπως αιμορραγίες και πήξη το κυκλώματος, οι νοσηλευτές θα πρέπει να παρέχουν ποιοτικές υπηρεσίες στους ασθενείς, να προλαμβάνουν και να μειώνουν τις πιθανότητες αιμορραγίας και πήξης του φίλτρου και να αξιολογούν κάθε παράγοντα που μπορεί να συμβάλει σε αυτά, προκειμένου να μειωθεί και η πιθανότητα επιδείνωσης της αναιμίας.

Λέξεις κλειδιά: Αιμοκάθαρση, αναιμία, ερυθροποιητίνη, HIF-PHIs, σίδηρος, χρόνια νεφρική νόσος.

Abstract

Patients with chronic kidney disease (CKD) experience many limitations in their daily lives and those receiving dialysis replacement therapy have a high risk of experiencing complications from both the treatment provided and health problems whose occurrence is associated with CKD. One of these problems is anemia, which in fact increases in prevalence with the progression of CKD.

The etiology of CKD-associated anemia is multifactorial. Inadequate production of the hormone erythropoietin is a main etiological factor. However, other conditions may contribute to the development of anemia such as iron deficiency and ongoing blood losses during the hemodialysis session.

The introduction of human recombinant erythropoietin (EPO) in clinical practice during the 80's altered the management of anemia in patients with CKD. Hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase enzyme inhibitors (HIF-PHIs) are experimental drugs that could become an alternative oral treatment option for CKD-associated anemia.

The role of nephrology nurses is crucial for the prevention of anemia or its better management. As there are significant complications during dialysis treatment, such as bleeding and clotting of the circuit, nurses should provide quality services to patients, prevent and reduce the chances of bleeding and clotting of the filter and evaluate any factor that may contribute to them, in order to also reduce the possibility of worsening anemia.

Key words: Hemodialysis, anemia, erythropoietin, HIF-PHIs, iron, chronic kidney disease.

Ευχαριστίες

Χωρίς την παρουσία, την υποστήριξη και την ανεκτικότητα κάποιων ανθρώπων δε θα ήταν δυνατή η ολοκλήρωση του Μεταπτυχιακού Προγράμματος Σπουδών «Ειδίκευση στη Νεφρολογική Φροντίδα».

Πρώτα από όλους θα ήθελα να ευχαριστήσω τον επιβλέποντα Καθηγητή, κ. Ιωάννη Στεφανίδη, καθώς και όλους τους διδάσκοντες καθηγητές μου, για την επιστημονική, πνευματική και ηθική υποστήριξη που μου παρείχαν καθ' όλη την διάρκεια της εκπόνησης της μεταπτυχιακής διπλωματικής μου εργασίας. Επίσης, ευχαριστώ θερμά την κα Σιμέλλα Προβατοπούλου, Επιμελήτρια Β' Νεφρολογίας στο Γενικό Νοσοκομείο Λαμίας, για τις πολύτιμες συμβουλές και την καθοδήγησή της.

Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω τον σύζυγό μου, ο οποίος μου έδωσε την ευκαιρία να αρχίσω, να συνεχίσω και να ολοκληρώσω το μεταπτυχιακό πρόγραμμα σπουδών και μου παρείχε την ανιδιοτελή και ανυπολόγιστη υποστήριξή του κατά τη διάρκεια δύσκολων στιγμών.

Πίνακας συμβόλων-ακρωνυμίων-συντομογραφιών

CI = Confidence Interval

CKD = Chronic Kidney Disease

ERBP = European Renal Best Practice

ESAs = Erythropoiesis-Stimulating Agents

GFR = Glomerular Filtration Rate

NICE = The National Institute for Health and Care Excellence

Hb = Hemoglobin

HIF-PHI=Hypoxia-Inducible Factor–Prolyl Hydroxylase Inhibitors

HRQoL = Health-Related Quality of Life

K/DOQI = Kidney Disease Outcomes Quality Initiative

OR = Odds Ratio

RCTs = Randomized Controlled Trials

USRDS = United States Renal Data System

ΑΠ Αρτηριακή Πίεση

ΗΠΑ = Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής

ΟΟΣΑ = Οργανισμού Οικονομικής Συνεργασίας και Ανάπτυξης

ΣΔ = Σακχαρώδης Διαβήτης

ΧΝΝ = Χρόνια Νεφρική Νόσος

Κατάλογος Εικόνων

Εικόνα 1. Το Ουροποιητικό σύστημα και η θέση των νεφρών σε αυτό	1
Εικόνα 2. Ο νεφρός σε εγκάρσια διατομή.....	2
Εικόνα 3. Η Οργάνωση του Νεφρώνα	4
Εικόνα 4. Επιδημιολογικά δεδομένα της ΧΝΝ παγκοσμίως	12
Εικόνα 5. Διαχρονικά ο επιπολασμός της ΧΝΝ στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής αναφορικά με την ηλικία.....	13
Εικόνα 6: Οι τιμές της αρτηριακής πίεσης, οι οποίες δύνανται να οριστούν ως υπέρταση....	16
Εικόνα 7. Οι σημαντικότεροι παράγοντες που οδηγούν σε ΧΝΝ τελικού σταδίου (End Stage Renal Disease – ESRD) στις ΗΠΑ ανά θεραπεία υποκατάστασης	18
Εικόνα 8. Επίπτωση ΧΝΝ τελικού σταδίου στις ΗΠΑ με βάσει την εθνικότητα.....	20
Εικόνα 9. Συστάσεις διεθνών οργανισμών NICE, KDIGO και ERBP αναφορικά με τη διαχείριση της αναιμίας.....	21

Κατάλογος Πινάκων

Πίνακας 1. Τα στάδια της ΧΝΝ με τις τιμές του GFR που τα προσδιορίζουν	9
---	---

Περιεχόμενα

Περίληψη.....	iv
Abstract	v
Ευχαριστίες	vi
Πίνακας συμβόλων-ακρωνυμίων-συντομογραφιών	vii
Κατάλογος Εικόνων	viii
Κατάλογος Πινάκων.....	ix
Περιεχόμενα	x
Κεφάλαιο 1: Δομή και λειτουργία των Νεφρών.	1
1.1 Η δομή του νεφρού.....	1
1.1.1 Η λειτουργική μονάδα του Νεφρού - Νεφρώνας.....	3
1.2 Οι λειτουργίες του Νεφρού.	5
1.3 Σπειραματική Διήθηση.....	5
1.4 Διαδικασία της Επαναρρόφησης.....	6
1.5 Διαδικασία της Απέκκρισης.....	7
1.6 Ο έλεγχος ισορροπίας ασβεστίου, φωσφόρου και μαγνησίου.	7
1.7 Ερυθροποιητίνη.....	8
Κεφάλαιο 2: Χρόνια Νεφρική Νόσος – ΧΝΝ.	9
2.1 Παθοφυσιολογία της ΧΝΝ.....	9
2.1.1 Επιδημιολογικά δεδομένα της ΧΝΝ.....	10
2.1.2 Ηλικία	12
2.1.3 Διαβήτης	14
2.1.4 Υπέρταση	15
2.1.5 Χρόνια Σπειραματονεφρίτιδα.....	18
2.1.6 Άλλες αιτίες ανάπτυξης ΧΝΝ.....	19
2.2 Κλινικά Συμπτώματα και Στάδια της ΧΝΝ	20
Κεφάλαιο 3: Αιμοκάθαρση	23
3.1 Το Φίλτρο της Αιμοκάθαρσης.....	23
3.2 Η Αγγειακή προσπέλαση.....	24
3.3 Επιπλοκές της Αιμοκάθαρσης.....	25
3.3.1 Πήγματα στο εξωσωματικό κύκλωμα αιμοκάθαρσης και στο φίλτρο αιμοκάθαρσης.	25
3.3.2 Απώλεια αίματος.....	27
Κεφάλαιο 4: Η Αναιμία στην Αιμοκάθαρση	30
4.1 Επιπολασμός της Αναιμίας στη ΧΝΝ και Αιμοκάθαρση	30

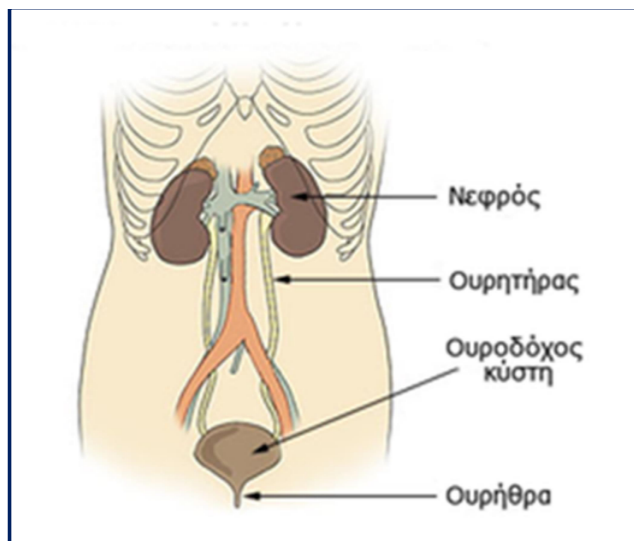
4.2 Επιπτώσεις της Αναιμίας.....	33
4.3 Διαχείριση της Αναιμίας.....	40
4.3.1 Παράγοντες διέγερσης της ερυθροποίησης (ESAs) - Erythropoiesis-Stimulating Agents (ESAs)	41
4.3.2 Θεραπεία με αναστολείς HIF-PHI και πιθανά οφέλη.....	42
4.3.3 Ανησυχίες για την ασφάλεια της χρήσης HIF-PHI	44
4.3.4 Συμπλήρωμα σιδήρου για την αναιμία	45
Κεφάλαιο 5: Συμπεράσματα	47
Βιβλιογραφικές Αναφορές	49

Κεφάλαιο 1: Δομή και λειτουργία των Νεφρών.

Στον ανθρώπινο οργανισμό υπάρχουν δύο νεφροί, που αποτελούν και τα σημαντικότερα όργανα του ουροποιητικού μας συστήματος. Η σημασία τους για τον ανθρώπινο οργανισμό είναι πολύ σημαντική, καθώς επιτελούν μία σειρά από πολύ σύνθετες εργασίες, απαραίτητες για τη διατήρηση της υγείας και της ζωής. Μολονότι, στους περισσότερους ανθρώπους η λειτουργία των νεφρών έχει συνδεθεί με την απομάκρυνση της περίσσειας των υγρών του οργανισμού μέσω των ούρων, ωστόσο αυτή η απεκκριτική λειτουργία αντανακλά μόνο ένα μικρό μέρος των λειτουργιών του νεφρού.

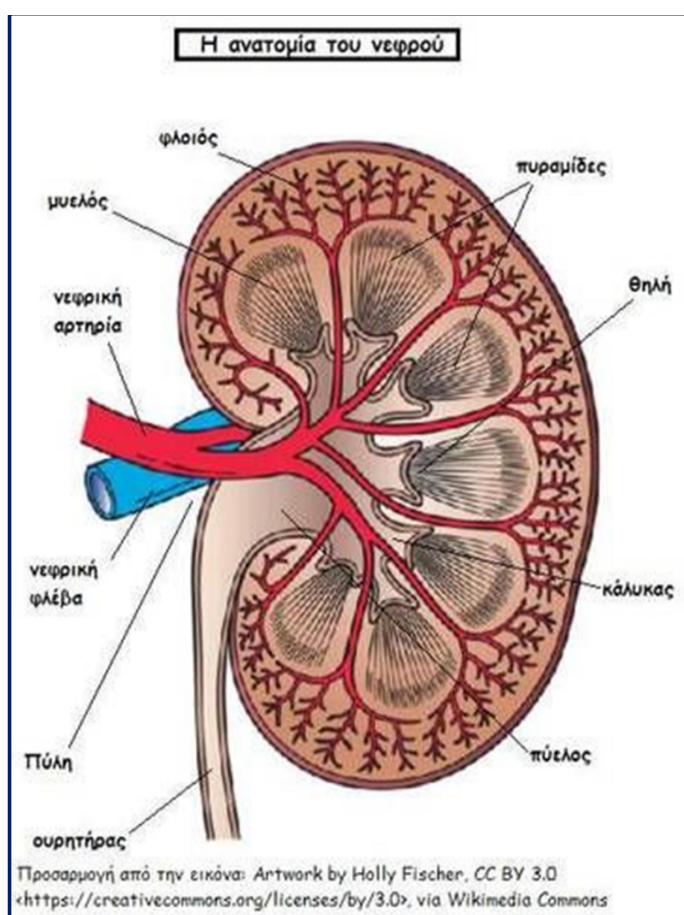
1.1 Η δομή του νεφρού.

Η θέση των νεφρών μέσα στο σώμα είναι οπισθοπεριτοναϊκά και συγκεκριμένα δεξιά και αριστερά από την σπονδυλική στήλη. Οι νεφροί μαζί με τους δύο ουρητήρες, την ουρήθρα και τέλος η ουροδόχος κύστη αποτελούν το ουροποιητικό μας σύστημα. Στην Εικόνα 1 παρουσιάζεται η θέση των δύο νεφρών. Στο κεφάλαιο αυτό αρχικά θα παρουσιαστεί η δομή του νεφρού, η ανατομία του, και στη συνέχεια η φυσιολογία του με τις πολύ σημαντικές λειτουργίες του.



Εικόνα 1. Το Ουροποιητικό σύστημα και η θέση των νεφρών σε αυτό.

Οι νεφροί μοιάζουν σαν δύο μεγάλα φασόλια, έχουν κόκκινο με καφέ χρωματισμό, με βάρος μόλις 150 γραμμαρίων, μήκος που φτάνει περίπου στα έντεκα εκατοστά και το πλάτος τους 2 λίγο περισσότερο από έξι εκατοστά. Ο νεφρός φέρει δύο χείλη, το έξω που το σχήμα του είναι ελαφρώς κυρτό και το έσω, που εξέρχονται αιμοφόρα αγγεία, ο ουρητήρας και τα νεύρα του νεφρού (Lemone, Burke and Bauldoff, 2014; Gilory, 2019). Στην Εικόνα 2 παρουσιάζεται σε εγκάρσια διατομή ο νεφρός. Ο νεφρός έχει δύο λοβούς, τον άνω και τον κάτω λοβό. Ο άνω λοβός βρίσκεται στο ύψος του δωδέκατου θωρακικού σπονδύλου και ο κάτω λοβός βρίσκεται στο ύψος του τρίτου οσφυϊκού σπονδύλου.



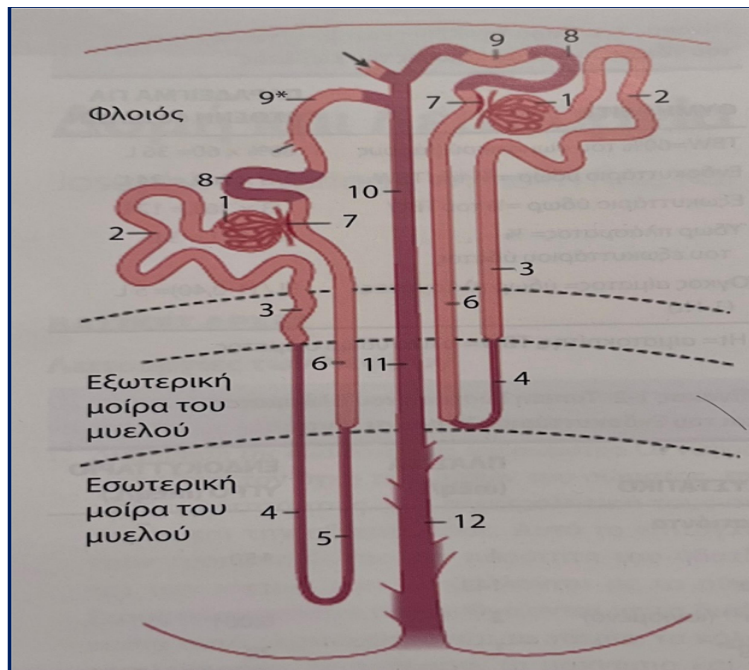
Εικόνα 2. Ο νεφρός σε εγκάρσια διατομή.

Εξωτερικά ο νεφρός έχει δύο περιοχές, την στοιβάδα και τον μυελό. Περιμετρικά ο νεφρός έχει μία κάλυψη από λίπος προκειμένου να εξασφαλίζεται έως κάποιον βαθμό η προστασία του. Στις δύο αυτές περιοχές βρίσκονται τα σπειράματα που είναι ένα σύνολο από τριχοειδή, των οποίων η κύρια λειτουργία είναι τόσο η μεταφορά του αίματος όσο και η απομάκρυνση από τους νεφρώνες των άχρηστων προϊόντων. Οι νεφρώνες αποτελούν τις λειτουργικές μονάδες του νεφρού και υπολογίζεται ότι κάθε ένας νεφρός έχει ένα εκατομμύριο νεφρώνες. Επίσης, στον μυελό περιέχονται όλα εκείνα τα στοιχεία συγκέντρωσης και διύλισης των νεφρώνων καθώς και ένα σύστημα αθροιστικών σωληναρίων, τα οποία προωθούν τα ούρα προς την πύελο, και από εκεί θα περάσουν στους ουρητήρες με τελικό προορισμό την ουροδόχο κύστη (Wesson, 1969; Stevens and Levey, 2005).

1.1.1 Η λειτουργική μονάδα του Νεφρού - Νεφρώνας.

Ο νεφρώνας αποτελεί τη λειτουργική μονάδα του νεφρού. Όπως αναφέρθηκε και παραπάνω σε κάθε έναν νεφρό περιέχονται ένα εκατομμύριο νεφρώνες. Η δομή του νεφρώνα παρουσιάζεται στην εικόνα τρία. Ο κάθε νεφρώνας αποτελείται από τα παρακάτω μέρη (Greenberg, 2012):

1. Το Σπείραμα
1. Το εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο
1. Εγγύς ευθειαςμένο σωληνάριο
1. Λεπτή μοίρα του κατιόντος σκέλους της αγκύλη του Henle
1. Λεπτή μοίρα του ανιόντος σκέλους της αγκύλη του Henle
1. Παχιά ανιούσα μοίρα
1. Πυκνή κηλίδα
1. Άπω εσπειραμένο σωληνάριο
1. Το συνδετικό σωληνάριο



Εικόνα 3. Η Οργάνωση του Νεφρώνα.

Πηγή: (Greenberg, 2012)

Οι νεφρώνες διατάσσονται πλησίον ο ένας του άλλου, σχηματίζοντας στο νεφρικό παρέγχυμα, το οποίο διαιρείται σε διάφορα τμήματα. Η εξωτερική στοιβάδα του κάθε νεφρού ονομάζεται φλοιός και αποτελείται από το σύνολο των σπειραμάτων, μεγάλο μέρος των εγγύς σωληναρίων και ένα τμήμα των άπω σωληναρίων. Η εξωτερική στοιβάδα που καλείται μυελός, αποτελείται κατά βάση από τις παράλληλες δοκίδες των αγκυλών του Henle και τα αθροιστικά σωληνάρια. Ο μυελός διαιρείται σε επτά έως εννιά κωνικές περιοχές, τις πυραμίδες, που εκτείνονται μέχρι την νεφρική πύελο. Οι κορυφές των μυελωδών πυραμίδων ονομάζονται θηλές. Ο μυελός είναι σημαντικός για την συμπύκνωση των ούρων. Το εξωκυττάριο υγρό στην περιοχή αυτή εμφανίζει μεγαλύτερη συγκέντρωση διαλυτών ουσιών σε σύγκριση με το πλάσμα, έως και τέσσερις φορές, με τη μεγαλύτερη συγκέντρωση να παρατηρείται στις θηλές (Greenberg, 2012).

Η διαδικασία σχηματισμού των ούρων ξεκινά στο σπειραματικό τριχοειδικό μίσχο, όπου σχηματίζεται ένα υπερδιήθημα του πλάσματος. Το διηθούμενο υγρό συλλέγεται στην κάψα του Bowman και εισέρχεται στο νεφρικό σωληνάριο, από το οποίο μεταφέρεται μέσω μιας κυκλοτερούς διαδρομής, κατά τη διάρκεια της οποίας τροποποιείται η σύστασή του, λόγω διαρκούς έκθεσης στα διάφορα εξειδικευμένα τμήματα των σωληναριακών επιθηλιακών

κυττάρων, που εμφανίζουν διαφορετικές λειτουργίες μεταφοράς. Το εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο, το οποίο εντοπίζεται εξολοκλήρου στο νεφρικό φλοιό, απορροφά τα δύο τρίτα σχεδόν τους σπειραματικού διηθήματος. Το υγρό που παραμένει στο τέλος του εγγύς σωληναρίου εισέρχεται στην αγκύλη του Henle, η οποία κατέρχεται τριχοειδώς εντός του μυελού. Επιστρέφοντας στην περιοχή του φλοιού, το σωληναριακό υγρό περνά πλησίον του αρχικού σπειράματος, στην παρασπειραματική συσκευή, έπειτα εισέρχεται εντός του άπω εσπειραμένου σωληναρίου, για να καταλήξει τελικά στο αθροιστικό σωληνάριο. Το αθροιστικό σωληνάριο επιστρέφει στο μυαλό, ώστε να αποβάλλει το περιεχόμενο του στις νεφρικές θηλές κι από κει στην νεφρική πύελο. Κατά μήκος του σωληναρίου ο κύριος όγκος του σπειραματικού διηθήματος απορροφάται, επιπλέον όμως αποκρίνονται και ορισμένες ουσίες. Το τελικό προϊόν, που αποκαλείται πλέον ούρο, εισέρχεται στην νεφρική πύελο και από εκεί στον ουρητήρα, συλλέγεται στην ουροδόχο κύστη και αποβάλλεται από το σώμα.

1.2 Οι λειτουργίες του Νεφρού.

Στη συνέχεια του κεφαλαίου θα παρουσιαστούν συνοπτικά οι βασικές λειτουργίες του νεφρού, που τον καθιστούν και ένα από τα σημαντικότερα όργανα για τη διατήρηση της υγείας και της ζωής στον άνθρωπο. Τρεις είναι οι βασικές λειτουργίες των νεφρών, οι οποίες περιλαμβάνουν την (α) την απεκκριτική λειτουργία, με κύρια δραστηριότητα την απομάκρυνση των άχρηστων προϊόντων του μεταβολισμού, στα οποία συμπεριλαμβάνονται η κρεατινίνη και η ουρία, (b) την ρυθμιστική λειτουργία, με την οποία οι νεφροί επιτυγχάνουν να πετύχουν τη ρύθμιση του όγκου των σωματικών υγρών, την οσμωτικότητα των σωματικών υγρών, την ισορροπία των ηλεκτρολυτών, τη ρύθμιση της οξεοβασικής ισορροπίας, και (c) τη μεταβολική λειτουργία, όπου επιτυγχάνεται η ενεργοποίηση της βιταμίνης D, η παραγωγή της ρενίνης και η παραγωγή της ερυθροποιητίνης (Thomas, 2003; Lemone, Burke and Bauldoff, 2014).

1.3 Σπειραματική Διήθηση.

Μέσω της διαδικασίας αυτής επιτυγχάνεται η διήθηση του πλάσματος, μέσω της βασικής σπειραματικής μεμβράνης και από τα σπειράματα προς την κάψα του Bowman (Lemone, Burke and Bauldoff, 2014). Στη συνέχεια το αίμα, μέσω της νεφρικής αρτηρίας και από κλάδους αυτής, προωθείται στο σπείραμα, από όπου εξέρχεται μέσω του απαγωγού αρτηριδίου. Με την σημαντική βοήθεια των δυνάμεων του Starling, επιτυγχάνεται η διήθηση

από το πλάσμα στα σπειράματα (Despouros and Silbernagl, 1989; Agarwal and Delanaye, 2019). Στη συνέχεια, λόγω της υψηλής υδροστατικής πίεσης που αναπτύσσεται, το αίμα κυλά μέσα στο προσαγωγό αρτηρίδιο, και στο σπείραμα το υγρό γλιστρά πάνω στη σπειραματική βασική μεμβράνη (Despouros and Silbernagl, 1989).

Στη συνέχεια το αίμα προωθείται από το σπείραμα και εισέρχεται σε άλλο αρτηρίδιο, που ονομάζεται απαγωγό, εκεί επιτυγχάνεται υψηλή υδροστατική πίεση και η κολλοειδωσμοτική πίεση δεν είναι ικανή να επαναρροφήσει το υγρό πίσω στο τριχοειδές. Μέσω αυτής της πίεσης που αναπτύσσεται επιτυγχάνεται η διήθηση μεγάλων ποσοτήτων υγρού. Ακολούθως το υπερδιήθημα που προκύπτει στο σπείραμα, περνάει στην κάψα του Bowman. Αυτό είναι γνωστό ως σπειραματικό πρόουρο. Η ποσότητα του σπειραματικού υπερδιηθήματος που παράγεται στη διάρκεια του ενός λεπτού ονομάζεται Ρυθμός Σπειραματικής Διήθησης (Glomerular Filtration Rate – GFR).

Το σύνολο και των δύο εκατομμυρίων νεφρώνων, σε έναν υγιή άνθρωπο, δύνανται να παράγουν 125ml υπερδιηθήματος σε ένα λεπτό, και με το ρυθμό αυτό επιτυγχάνεται στη διάρκεια ενός 24ώρου η συνολική παραγωγή εκατόν ογδόντα λίτρων υπερδιηθήματος. Για να γίνει περισσότερο κατανοητή η σημαντικότητα αυτής της λειτουργίας, αναφέρουμε ότι τα 180 λίτρα υπερδιηθήματος αποτελούν τον όγκο του πλάσματος πολλαπλασιασμένο με το 60, και η μεγαλύτερη ποσότητα του υπερδιηθήματος αυτού απορροφάται, διότι σε διαφορετική περίπτωση θα οδηγούμασταν σε αφυδάτωση του ανθρώπινου οργανισμού (Levey, Inker and Coresh, 2014; Soveri *et al.*, 2014)

1.4 Διαδικασία της Επαναρρόφησης.

Μέσω της επαναρρόφησης επιτυγχάνεται η επιστροφή νερού και διαλυμένων ουσιών από το σωληναριακό υγρό προς την κυκλοφορία του αίματος. Φυσικά, δεν γίνεται επιστροφή όλες οι ουσίες, και αυτές που δεν θα επαναρροφηθούν θα αποβληθούν με τα ούρα. Η επαναρρόφηση επιτυγχάνεται σε δύο σε δύο σημεία, στο εγγύς και στο εσπειραμένο σωληνάριο των νεφρώνων, με την πλειονότητα της επαναρρόφησης να πραγματοποιείται στο εγγύς σωληνάριο (Greenberg, 2012; Thomas, 2003). Οι περισσότερες ουσίες, συμπεριλαμβανομένου του νατρίου, του χλωρίου, του καλίου, της γλυκόζης, των αμινοξέων, του φωσφόρου και των διττανθρακικών, ενώ στην περίπτωση της ουρίας, αυτή επαναρροφάται με παθητική διήθηση ενώ το νερό επαναρροφάται με την ώσμωση. Η επαναρρόφηση δεν είναι όμοια για όλες τις ουσίες, αλλά κάθε μία επαναρροφάται έχει

διαφορετικό ποσοστό επαναρρόφησης. Ειδικότερα, εκτιμάται ότι σχεδόν το 50% της ουρίας επαναρροφάται στο σημείο αυτό, ενώ η κρεατινίνη δεν απορροφάται καθόλου, και άλλες ουσίες επαναρροφούνται σε ποσοστό 90 έως και 70%, όπως είναι στην περίπτωση του καλίου, του νερού και του νατρίου (Christensen and Gburek, 2004; Musso *et al.*, 2009; Vallon and Thomson, 2017; Franken *et al.*, 2021). Το τελικό σημείο επαναρρόφησης είναι το άπω εσπειραμένο σωληνάριο, το οποίο λαμβάνει πληροφορίες αναφορικά με τις ανάγκες του οργανισμού για επαναρρόφηση. Υπάρχουν συγκεκριμένες ορμόνες που συμβάλουν στην επικοινωνία αναφορικά με την επαναρρόφηση, όπως για παράδειγμα η αλδοστερόνη και η αντιδιουρητική ορμόνη που ελέγχουν την επαναρρόφηση του καλίου, του νερού καθώς και του νατρίου και η παραθορμόνη που είναι υπεύθυνη για την επαναρρόφηση του ασβεστίου και του φωσφόρου (Aurbach and Heath, 1974; Bauer, Sunderrajan and Reams, 1985; Booth, Johnson and Stockand, 2002; Rhoda, Porter and Quintini, 2011; Preda *et al.*, 2020; Ling *et al.*, 2023)

1.5 Διαδικασία της Απέκκρισης.

Η απέκκριση περιγράφεται ως μία αντίστροφη διαδικασία από αυτή της επαναρρόφησης και πραγματοποιείται στο εγγύς και άπω σωληνάριο. Σχετίζεται με την μετακίνηση ουσιών από την αιματική κυκλοφορία στο σωληναριακό υγρό. Όσες ουσίες εκκρίνονται μέσα στα σωληνάρια, στη συνέχεια αποβάλλονται με τα ούρα, και περιλαμβάνουν τις ουσίες όπως η κρεατινίνη, το κάλιο, κάποια φάρμακα, οι μεταβολίτες αυτών (Thomas, 2003; Lemone, Burke and Bauldoff, 2014, σελ. 922).

1.6 Ο έλεγχος ισορροπίας ασβεστίου, φωσφόρου και μαγνησίου.

Το ασβέστιο όπως και ο φωσφόρος περνούν ελεύθερα από το σπείραμα. Στην περίπτωση που τα επίπεδα του φωσφόρου στο πλάσμα μειωθούν σε τιμή μικρότερη από 1 mmol/l, όλα τα φωσφορικά επαναρροφούνται στο πρώτο μέρος του εγγύς σωληναρίου, ενώ στην περίπτωση που η τιμή αυτή ανέβει πάνω από 1 mmol/l, τότε έχουμε αύξηση της έκκρισης φωσφορικών στα ούρα σε αναλογία πάντα με τη συγκέντρωση του πλάσματος. Και η αύξηση των επιπέδων της κυκλοφορούσας παραθορμόνης επηρεάζει την αύξηση της έκκρισης φωσφόρου στο άπω σωληνάριο, όπως επίσης από την κυκλοφορούσα παραθορμόνη επηρεάζεται η απορρόφηση του ασβεστίου (Spiegel and Brady, 2012; Cupisti and Kalantar-Zadeh, 2013; Evenepoel and Wolf, 2013; Blaine, Chonchol and Levi, 2015; Felsenfeld, Levine and Rodriguez, 2015).

Εκτός από την παραθορμόνη, παρεμβαίνει στην ρύθμιση του ασβεστίου και του φωσφόρου η βιταμίνη D (Thomas, 2003). Το μεγαλύτερο ποσοστό του συνολικού μαγνησίου είναι μέσα στα οστά και η ισορροπία του συνεπώς εξαρτάται από τις τιμές του ασβεστίου. Η παραθορμόνη παρεμβαίνει και στην ρύθμιση των επιπέδων του μαγνησίου μέσω της σωληναριακής επαναρρόφησης του μαγνησίου. Η απέκκριση του μαγνησίου ενισχύεται από την λήψη διουρητικών και την κατανάλωση αλκοόλ (Felsenfeld, Levine and Rodriguez, 2015).

1.7 Ερυθροποιητίνη.

Η ερυθροποιητίνη είναι μία γλυκοπρωτεϊνική ορμόνη με μοριακό βάρος 30,4 KD, η οποία περιέχει σιαλικό οξύ και παράγεται κυρίως στους νεφρούς, από εξειδικευμένα επιθηλιοειδή κύτταρα, τους ινοβλάστες, που επενδύουν τα τριχοειδή γύρω από τα κύτταρα εγγύς σωληναρίων του νεφρικού φλοιού. Η παραγωγή της ερυθροποιητίνης ρυθμίζεται από παλίνδρομους μηχανισμούς, οι οποίοι εξαρτώνται από τις μεταβολές του προσφερόμενου στην περιοχή οξυγόνου. Υπό φυσιολογικές συνθήκες, το 90% της ερυθροποιητίνης παράγεται στους νεφρούς, ενώ η υπόλοιπη κυρίως στο ήπαρ. Σε συνθήκες όμως βαριάς υποξίας το ήπαρ συμμετέχει στην παραγωγή μέχρι του 30% της ολικής ερυθροποιητίνης. Η απελευθερούμενη στο περιφερικό αίμα ερυθροποιητίνη, μεταφέρεται στο μυελό των οστών, όπου αποτελεί τον κύριο διεγέρτη της ερυθροποίησης. Ο όρος ερυθροποίηση χρησιμοποιείται για να περιγράψει όλη τη διαδικασία του σχηματισμού και της παραγωγής των ερυθρών αιμοσφαιρίων από τα αρχέγονα αιμοποιητικά κύτταρα, η οποία λαμβάνει χώρα σχεδόν αποκλειστικά στον ερυθρό μυελό των οστών (Σωτηρακόπουλος and Σταμπολίδου, 2006). Μέσω της παραπάνω διαδικασίας επιτυγχάνεται και η διατήρηση ενός φυσιολογικού αριθμού ερυθροκυττάρων και βεβαίως η πρόληψη της αναιμίας (Maxwell *et al.*, 1997; Zhou and Sacks, 2001; Eckardt and Kurtz, 2005; Jelkmann, 2011; Jelkmann and Jelkmann, 2011).

Κεφάλαιο 2: Χρόνια Νεφρική Νόσος – ΧΝΝ.

Η χρόνια νεφρική νόσος (ΧΝΝ) είναι η επακόλουθη παθολογική κατάσταση μίας προοδευτικής και μη αναστρέψιμης καταστροφής νεφρώνων, που έχει σαν αποτέλεσμα την μείωση όλων των απεκκριτικών, σπειραματικών, σωληναριακών και των ενδοκρινικών λειτουργιών των νεφρών, η οποία αναπτύσσεται βαθμιαία σε χρονικό διάστημα μηνών ή ετών. Ο όρος χρόνια νεφρική νόσος αντικατέστησε τον παλαιότερο όρο χρόνια νεφρική ανεπάρκεια. Η διάγνωση της χρόνιας νεφρικής νόσου πραγματοποιείται σύμφωνα με τα κριτήρια κατά K/DOQI, όταν υφίσταται μείωση του GFR ($<60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) ή και σημεία μιας δομικής ή λειτουργικής νεφρικής βλάβης (παθολογικά ευρήματα στα ούρα, στις απεικονιστικές εξετάσεις ή στην ιστολογική εικόνα), τα οποία μένουν για τρεις τουλάχιστον μήνες. Το εργαστηριακό εύρημα που θεωρείται κυρίως το σημείο νεφρικής βλάβης είναι λευκωματουρία (Στεφανίδης, 2020). Τα στάδια της ΧΝΝ παρουσιάζονται στον Πίνακα 1, όπου η κατάταξη έχει πραγματοποιηθεί σύμφωνα με τις τιμές του GFR.

Πίνακας 1. Τα στάδια της ΧΝΝ με τις τιμές του GFR που τα προσδιορίζουν.

ΣΤΑΔΙΟ	ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ	GFR (ml/min/1.73^2)
1	Νεφρική βλάβη με φυσιολογικό ή αυξημένο GFR	GFR > 90
2	Νεφρική βλάβη με ελαφρά μειωμένο GFR	GFR 60-89
3	Νεφρική βλάβη με μέτρια μείωση του GFR	GFR 30-59
4	Νεφρική βλάβη με σοβαρή μείωση του GFR	GFR 15-29
5	Τελικό στάδιο (θεραπεία υποκατάστασης)	GFR < 15

Πηγή: Στεφανίδης, 2020, σελ. 54.

2.1 Παθοφυσιολογία της ΧΝΝ

Η παθοφυσιολογία της χρόνιας νεφρικής νόσου περιλαμβάνει δύο κατηγορίες μηχανισμών νεφρικής βλάβης: (1) τους γενεσιουργούς μηχανισμούς οι οποίοι είναι ειδικοί για κάθε υποκείμενο αίτιο (πχ. εναπόθεση ανοσοσυμπλεγμάτων και πρόκληση φλεγμονώδους αντίδρασης σε συγκεκριμένους τύπους σπειραματονεφρίτιδων ή έκθεση σε τοξικές ουσίες σε

συγκεκριμένους τύπους βλάβης του διαμεσοσωληναριακού νεφρικού χώρου) και (2) τους μηχανισμούς εξέλιξης της νεφρικής βλάβης που αποτελούν συνέπεια της σταδιακής μείωσης της νεφρικής μάζας ανεξάρτητα από το αίτιο της βλάβης και περιλαμβάνουν την υπερδιήθηση υπερτροφία των εναπομεινάντων βιώσιμων νεφρώνων.

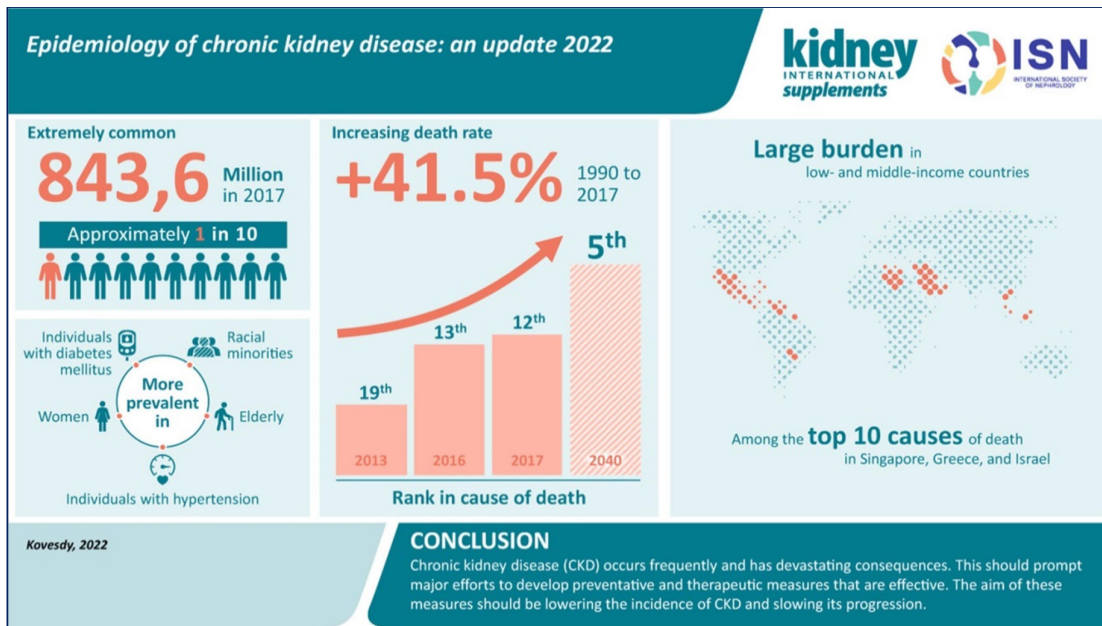
2.1.1 Επιδημιολογικά δεδομένα της ΧΝΝ.

Η αναγνώριση των παραγόντων που αυξάνουν τον κίνδυνο για εμφάνιση ΧΝΝ ακόμη και σε ασθενείς με φυσιολογικό GFR είναι ιδιαίτερα σημαντική, καθώς μέσω της πρόληψης και της βέλτιστης διαχείρισης των παραγόντων αυτών ουσιαστικά μειώνεται ο κίνδυνος της εμφάνισης ΧΝΝ.

Πρόσφατες μελέτες επιβεβαιώνουν ότι η παγκόσμια επιβάρυνση από τη ΧΝΝ είναι υψηλή. Τα δεδομένα σχετικά με την επιβάρυνση της ΧΝΝ έχουν αυξηθεί δραματικά τα τελευταία χρόνια, στηριζόμενα στα θεμέλια που τέθηκαν με την τυποποίηση του ορισμού και της σταδιοποίησης της ΧΝΝ το 2002. Ο παγκόσμιος επιπολασμός της ΧΝΝ εκτιμήθηκε σε δύο σημαντικές μετά-αναλύσεις, οι οποίες μεθοδολογικά την κορωνίδα της μεθοδολογίας έρευνας (Coresh, 2017). Τα αποτελέσματά τους ήταν αξιοσημείωτα παρόμοια. Η πρώτη αφορούσε ανάλυση 44 άρθρων της διεθνούς βιβλιογραφίας αναφορικά με τον επιπολασμό των χωρών και εκτίμησε τον παγκόσμιο επιπολασμό **της ΧΝΝ στο 13,4%**. Η άλλη μετά-ανάλυση 33 άρθρων της διεθνούς βιβλιογραφίας αναφορικά με τον επιπολασμό της ΧΝΝ εκτίμησε τον παγκόσμιο επιπολασμό της ΧΝΝ ανά φύλο, όπου βρέθηκε για τους μεν **άνδρες να είναι στο 10,4%** και για τις **γυναίκες στο 11,8%**. Σύμφωνα με τα ευρήματα αυτά, ένα στους δέκα ανθρώπους πάσχει από κάποιου σταδίου ΧΝΝ. Είναι ενδιαφέρον ότι οι εκτιμήσεις του επιπολασμού ήταν περίπου **15% υψηλότερες** στις χώρες χαμηλού και μεσαίου εισοδήματος σε σύγκριση με τις χώρες υψηλού εισοδήματος, δείχνοντας ότι η ΧΝΝ συνδέεται και με το οικονομικό επίπεδο των χωρών, με τους πλουσιότερους δηλαδή πολίτες να έχουν μικρότερες πιθανότητες ανάπτυξης ΧΝΝ. Συνεπώς, το οικονομικό υπόβαθρο των πολιτών μπορεί να αποτελεί προγνωστικό παράγοντα ανάπτυξης ΧΝΝ. Η αναγνώριση γενικότερα τέτοιων κοινωνικών παραγόντων (πχ. οικονομικό, εκπαιδευτικό, βιοτικό επίπεδο) μπορούν να βοηθήσουν τις κυβερνήσεις για την υλοποίηση στοχευμένων προγραμμάτων για την βελτίωση των συνθηκών αυτών και συνεπώς να επιτύχουν την βελτίωση του επιπέδου υγείας του πληθυσμού. Τα δεδομένα επιπολασμού σε χώρες χαμηλού και μεσαίου εισοδήματος διερευνήθηκαν από μια μελέτη δειγμάτων ευκολίας από 12 χώρες σε έξι περιοχές του κόσμου. Διαπίστωσαν **επιπολασμό 14,3% σε γενικούς πληθυσμούς και 36,1% σε**

πληθυσμούς υψηλού κινδύνου. Οι πληθυσμοί με χαμηλό οικονομικό επίπεδο συνεπώς αποτελούν πληθυσμούς υψηλού κινδύνου.

Μία πολύ πρόσφατη μελέτη, που δημοσιεύτηκε μέσα στο 2022 εκτιμά ότι η ΧΝΝ προσβάλλει $> 10\%$ του γενικού πληθυσμού παγκοσμίως, το οποίο ισοδυναμεί με περισσότερους από 800 εκατομμύρια ανθρώπους διεθνώς (Kovesdy, 2022). Η χρόνια νεφρική νόσος βρέθηκε να είναι πιο διαδεδομένη σε ηλικιωμένα άτομα, στις γυναίκες, στις φυλετικές μειονότητες και σε άτομα που πάσχουν από σακχαρώδη διαβήτη και υπέρταση. Βλέπουμε εδώ δύο κατηγορίες προγνωστικών παραγόντων για την ανάπτυξη της ΧΝΝ: από τη μία πλευρά έχουμε τα δημογραφικά και κοινωνικά χαρακτηριστικά και από την άλλη πλευρά δύο χρόνιες νόσους (διαβήτη και υπέρταση), για τις οποίες χρόνιες νόσους θα μιλήσουμε στις επόμενες ενότητες. Η χρόνια νεφρική νόσος αποτελεί ιδιαίτερα μεγάλη επιβάρυνση στις χώρες χαμηλού και μεσαίου εισοδήματος, οι οποίες είναι λιγότερο εξοπλισμένες για την αντιμετώπιση των συνεπειών της. Η χρόνια νεφρική νόσος έχει αναδειχθεί σε μία από τις κύριες αιτίες θνησιμότητας παγκοσμίως και είναι μία από έναν μικρό αριθμό μη μεταδοτικών ασθενειών, που έχουν παρουσιάσει αύξηση των σχετιζόμενων θανάτων κατά τις τελευταίες 2 δεκαετίες. Ο μεγάλος αριθμός των προσβεβλημένων ατόμων και οι σημαντικές δυσμενείς επιπτώσεις της χρόνιας νεφρικής νόσου θα πρέπει να οδηγήσουν σε αυξημένες προσπάθειες για καλύτερη πρόληψη και θεραπεία. Στην Εικόνα 4 της παραπάνω μελέτης (Kovesdy, 2022) παρουσιάζονται μερικά ενδιαφέροντα διεθνή επιδημιολογικά δεδομένα αναφορικά με την ΧΝΝ, τα οποία αναφέρονται και στην Ελλάδα. Ειδικότερα, το 2017 ένας στους δέκα ανθρώπους (843 εκατομμύρια) πάσχουν από ΧΝΝ. Αναφορικά με τη θνητότητα, η ΧΝΝ αποτελεί για το 2017 την 5^η αιτία θανάτου παγκοσμίως, όταν το 2013 ήταν η 19^η αιτία. Ανάμεσα στα έτη 1990 και 2017 παρουσιάζει μία αύξηση της θνητότητας κατά 40,1%. Τέλος, αναφορικά με την παγκόσμια επιβάρυνση της νόσου, **στην Ελλάδα** όπως επίσης και στην Σιγκαπούρη και το Ισραήλ, η ΧΝΝ συγκαταλέγεται μέσα στις 10 συχνότερες αιτίες θανάτου.



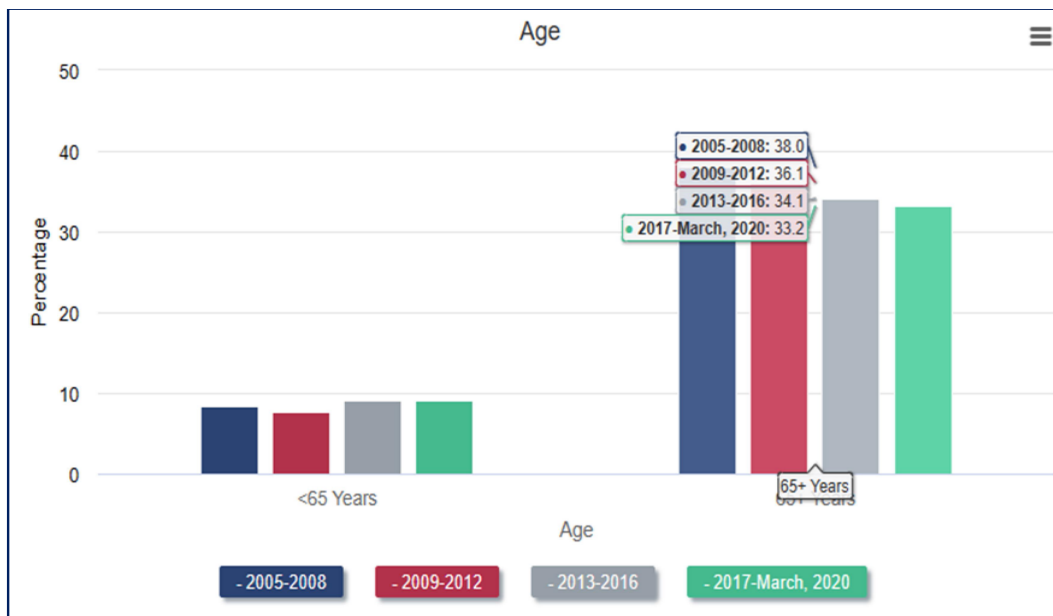
Εικόνα 4. Επιδημιολογικά δεδομένα της ΧΝΝ παγκοσμίως.

Πηγή: (Kovesdy, 2022).

Στη συνέχεια της ενότητας θα παρουσιαστούν αναλυτικότερα οι σημαντικότεροι παράγοντες που αυξάνουν τον κίνδυνο ανάπτυξης ΧΝΝ.

2.1.2 Ηλικία

Με την πάροδο του χρόνου επηρεάζεται και η λειτουργικότητα των νεφρών, με τις μεγαλύτερες ηλικίες να αντιμετωπίζουν και υψηλότερο κίνδυνο ανάπτυξης ΧΝΝ. Εκτός βέβαια από την μεγάλη ηλικία, πολύ πιθανώς και κάποιες χρόνιες νόσοι που συνοδεύουν τις μεγάλες ηλικίες να επιβαρύνουν την λειτουργία των νεφρών και να παίζουν και αυτές ρόλο στην ανάπτυξη ΧΝΝ (Stevens, Viswanathan and Weiner, 2010). Στην Εικόνα 5 βλέπουμε διαχρονικά τον επιπολασμό της ΧΝΝ στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής (USRDS, 2022). Παρατηρούμε ότι από το 2005 έως και το 2020 ο επιπολασμός της ΧΝΝ στον ενήλικο πληθυσμό με ηλικία μικρότερη από 65 έτη, δεν ξεπέρασε ποτέ το 10%, φτάνοντας μέχρι το 9,1%. Η εικόνα όμως είναι πολύ διαφορετική για την ηλικιακή ομάδα > 65έτη, όπου παρατηρούμε τον επιπολασμό στην τριετία 2017-2022 να βρίσκεται στο 33,2%. Το ενθαρρυντικό είναι ότι υπήρξε μία σημαντική υποχώρηση του επιπολασμού, καθώς την τριετία 2005-2008 το ποσοστό βρισκόταν στο 98%. Παρόλα αυτά ο επιπολασμός παραμένει υψηλός, καθιστώντας την ηλικία σημαντικό προγνωστικό παράγοντα ανάπτυξης ΧΝΝ.



Εικόνα 5. Διαχρονικά ο επιπολασμό της XNN στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής αναφορικά με την ηλικία.

Πηγή: (USRDS, 2022).

Τη συσχέτιση ηλικίας και ανάπτυξης XNN ανέδειξε μεγάλη έρευνα στην πόλη του Πεκίνου στην Κίνα (Zhang *et al.*, 2008). Ο επιπολασμός της XNN στους ενήλικες στο Πεκίνο ήταν 13,0%. Ως εκ τούτου, εκτιμήθηκε ότι ο αριθμός των ενηλίκων στο Πεκίνο με XNN ήταν 1,43 εκατομμύρια. Σε άτομα των ηλικιακών ομάδων 18 έως 39 ετών, 40 έως 59 ετών, 60 έως 69 ετών και άνω των 70 ετών, ο επιπολασμός της XNN ήταν **10,0%** (95% ΔΕ, 8,9 έως 11,3), **14,2%** (95% ΔΕ, 13,0 έως 15,4), **20,8%** (95% ΔΕ, 18,1 έως 23,9) και **30,5%** (95% ΔΕ, 26,6 έως 34,7), αντίστοιχα. Οι παράγοντες που συσχετίστηκαν ανεξάρτητα με μειωμένη νεφρική λειτουργία περιλάμβαναν **την μεγαλύτερη ηλικία** (αναλογία πιθανοτήτων [OR], 1,83- 95% CI, 1,51 έως 2,22 ανά 10ετή αύξηση), τα νεφροτοξικά φάρμακα (OR, 2,19- 95% CI, 1,21 έως 3,97), **αγροτική περιοχή** (έναντι αστικής περιοχής- OR, 0,47- 95% CI, 0, 28 έως 0,78), ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου (OR, 2,04- 95% CI, 1,24 έως 3,38), επίπεδο χοληστερόλης λιποπρωτεϊνών υψηλής πυκνότητας μικρότερο από 40 mg/dL (OR, 3,00- 95% CI, 1,39 έως 6,51) και κατάσταση υπέρτασης (με διάρκεια > 10 έτη- OR, 1,85- 95% CI, 1,19 έως 2,88). Σύμφωνα με τα πολύ ενδιαφέροντα αυτά δεδομένα, ο επιπολασμός στην ηλικία > 70 ετών είναι τριπλάσιος από αυτόν στην ηλικιακή ομάδα 18-39 έτη. Επίσης, πολύ ενδιαφέροντα και τα υπόλοιπα ευρήματα, όπου εκτός της επίδρασης των χρόνιων καταστάσεων της υγείας,

σημαντικός προσδιοριστικός παράγοντας αναδείχθηκε και ο τόπος κατοικίας, με τους αγροτικούς πληθυσμούς να έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο ανάπτυξης ΧΝΝ. Αυτό ίσως ερμηνεύεται από το γεγονός ότι οι κάτοικοι των περιοχών αυτών δεν έχουν πρόσβαση σε υπηρεσίες υγείας ή λόγω του χαμηλού οικονομικού τους επιπέδου δεν έχουν τη δυνατότητα λήψης φροντίδας υγείας. Ο παράγοντας αυτός, τόπος διαμονής, συνεπώς θα πρέπει να λαμβάνεται σοβαρά υπόψιν τόσο από τους επαγγελματίες υγείας όσο και από όσους σχεδιάζουν τις πολιτικές υγείας, αναφορικά με προγράμματα πρόληψης ή και φροντίδας των χρόνιων νοσημάτων.

2.1.3 Διαβήτης

Ο διαβήτης αποτελεί ένα χρόνια νόσημα με υψηλό επιπολασμό στον γενικό πληθυσμό. Σύμφωνα με τα τελευταία δεδομένα του τον Οργανισμού Οικονομικής Συνεργασίας και Ανάπτυξης – ΟΟΣΑ, του οποίου μέλος είναι και η Ελλάδα, εκτιμάται ότι ο επιπολασμός του διαβήτη στον ενήλικο πληθυσμό κυμαίνεται από 3,2% για την Ιρλανδία και έως και 13,5% για το Μεξικό. Η Ελλάδα με ποσοστό 4,7% βρίσκεται στις χαμηλότερες θέσεις ανάμεσα στις χώρες του ΟΟΣΑ (OECD, 2019). Ένας άλλος μεγάλος οργανισμός, η Διεθνής Ένωση του Διαβήτη (International Diabetes Federation) εκτιμά ότι για το έτος 2021 περίπου 61 εκατομμύρια ενήλικες, ηλικίας 20-79 ετών, θα ζουν με διαβήτη στην Ευρώπη, στην οποία καταγράφεται υψηλός αριθμός παιδιών και εφήβων, ηλικίας 0-19 ετών, με διαβήτη τύπου 1 (295.000 συνολικά) (International Diabetes Federation, 2022). Όσο τα επίπεδα σακχάρου παραμένουν υψηλά στο αίμα, με το πέρασμα των ετών έχουν σημαντική αρνητική επίδραση σε διάφορα συστήματα και όργανα του ασθενούς. Μία από τις σημαντικότερες επιπτώσεις του διαβήτη περιλαμβάνει την διαβητική νεφροπάθεια (International Diabetes Federation, 2020; CDC, 2022; Diabetes UK, 2022; MedlinePlus, 2022).

Η διαβητική νεφρική νόσος, η οποία ορίζεται από αυξημένη απέκκριση λευκωματίνης στα ούρα ή μειωμένο ρυθμό σπειραματικής διήθησης (GFR) ή και τα δύο, αποτελεί μια σοβαρή επιπλοκή που εμφανίζεται στο 20% έως 40% όλων των διαβητικών. Ο επιπολασμός του διαβήτη παγκοσμίως έχει επεκταθεί σε επιδημικά μεγέθη και αναμένεται να επηρεάσει περισσότερους από 350 εκατομμύρια ανθρώπους μέχρι το έτος 2035. Υπάρχει έντονη φυλετική/εθνοτική εκτός από τη διεθνή διαφορά στην επιδημιολογία της διαβητικής νεφροπάθειας, η οποία θα μπορούσε να εξηγηθεί από τις διαφορές στην οικονομική βιωσιμότητα και τις κυβερνητικές υποδομές. Περίπου το ένα τρίτο των διαβητικών ασθενών εμφάνισε μικροαλβουμινουρία μετά από 15 χρόνια διάρκειας της νόσου και λιγότεροι από

τους μισούς αναπτύσσουν πραγματική νεφροπάθεια. Η διαβητική νεφρική νόσος είναι συχνότερη στους Αφροαμερικανούς, τους Ασιάτες-Αμερικανούς και τους ιθαγενείς Αμερικανούς. Η προοδευτική νεφρική νόσος είναι συχνότερη στους Καυκάσιους ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 παρά με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, αν και ο συνολικός επιπολασμός της στον διαβητικό πληθυσμό είναι υψηλότερος στους ασθενείς με ΣΔ τύπου 2, ενώ αυτός ο τύπος ΣΔ είναι πιο διαδεδομένος (Gheith *et al.*, 2016).

Ο διαβήτης είναι η κύρια αιτία νεφρικής ανεπάρκειας παγκοσμίως, ενώ η σπειραματονεφρίτιδα κυριαρχεί στις αναπτυσσόμενες χώρες, όπως η Κίνα (Yang *et al.*, 2020). Ο επιπολασμός της παχυσαρκίας και του διαβήτη έχει αυξηθεί δραματικά στις αναπτυσσόμενες χώρες, επηρεάζοντας σημαντικά τα πρότυπα της χρόνιας νεφρικής νόσου, που παρατηρούνται σε αυτές τις περιοχές. Ερευνητές χρησιμοποιώντας δεδομένα από το σύστημα παρακολούθησης της ποιότητας των νοσοκομείων, κατέγραψαν την αύξηση του ποσοστού των ασθενών με ΧΝΝ λόγω διαβήτη, το οποίο ξεπέρασε το ποσοστό της ΧΝΝ λόγω σπειραματονεφρίτιδας από το 2011, καθώς και αύξηση της υπερτασικής νεφροπάθειας και, σε ορισμένες περιοχές, της αποφρακτικής νεφρικής νόσου (που σχετίζεται κυρίως με πέτρες στα νεφρά). Η αύξηση των μη μεταδοτικών ασθενειών υπό βαθιές κοινωνικές και περιβαλλοντικές αλλαγές έχει μετατοπίσει το φάσμα της ΧΝΝ στην Κίνα προς πρότυπα παρόμοια με εκείνα των ανεπτυγμένων χωρών, γεγονός που θα έχει τεράστιες επιπτώσεις στο κινεζικό σύστημα υγειονομικής περίθαλψης. Υπάρχουν πολλά που πρέπει να γίνουν όσον αφορά τις παρεμβάσεις δημόσιας υγείας, συμπεριλαμβανομένης της δημιουργίας ενός εθνικού συστήματος επιτήρησης της ΧΝΝ, της βελτίωσης της διαχείρισης του διαβήτη και της υπέρτασης και της ενίσχυσης της οικονομικής προσιτότητας και της προσβασιμότητας της θεραπείας αντικατάστασης νεφρού. Η μείωση της επιβάρυνσης από τη ΧΝΝ θα απαιτήσει κοινές προσπάθειες από την κυβέρνηση, την ιατρική κοινότητα (συμπεριλαμβανομένων των επαγγελματιών εκτός των νεφρολόγων) και τους πολίτες (Yang *et al.*, 2020).

2.1.4 Υπέρταση

Σύμφωνα με την Αμερικανική Καρδιολογική Εταιρεία, υπέρταση έχουμε όταν η πίεση στα αιμοφόρα αγγεία μας είναι σταθερά υψηλή. Στην εικόνα 6 παρουσιάζονται οι τιμές της αρτηριακής πίεσης, οι οποίες δύνανται να οριστούν ως υπέρταση (American Heart Association, 2022). Σύμφωνα με την εικόνα 6, αυτοί που καταγράφουν τιμές συστολικής

πίεσης 130-139 mmHg ή τιμές διαστολικής πίεσης 80-89 mmHg, χαρακτηρίζονται ως υπερτασικοί.

BLOOD PRESSURE CATEGORY	SYSTOLIC mm Hg (upper number)		DIASTOLIC mm Hg (lower number)
NORMAL	LESS THAN 120	and	LESS THAN 80
ELEVATED	120 – 129	and	LESS THAN 80
HIGH BLOOD PRESSURE (HYPERTENSION) STAGE 1	130 – 139	or	80 – 89
HIGH BLOOD PRESSURE (HYPERTENSION) STAGE 2	140 OR HIGHER	or	90 OR HIGHER
HYPERTENSIVE CRISIS (consult your doctor immediately)	HIGHER THAN 180	and/or	HIGHER THAN 120

Εικόνα 6: Οι τιμές της αρτηριακής πίεσης, οι οποίες δύνανται να οριστούν ως υπέρταση.

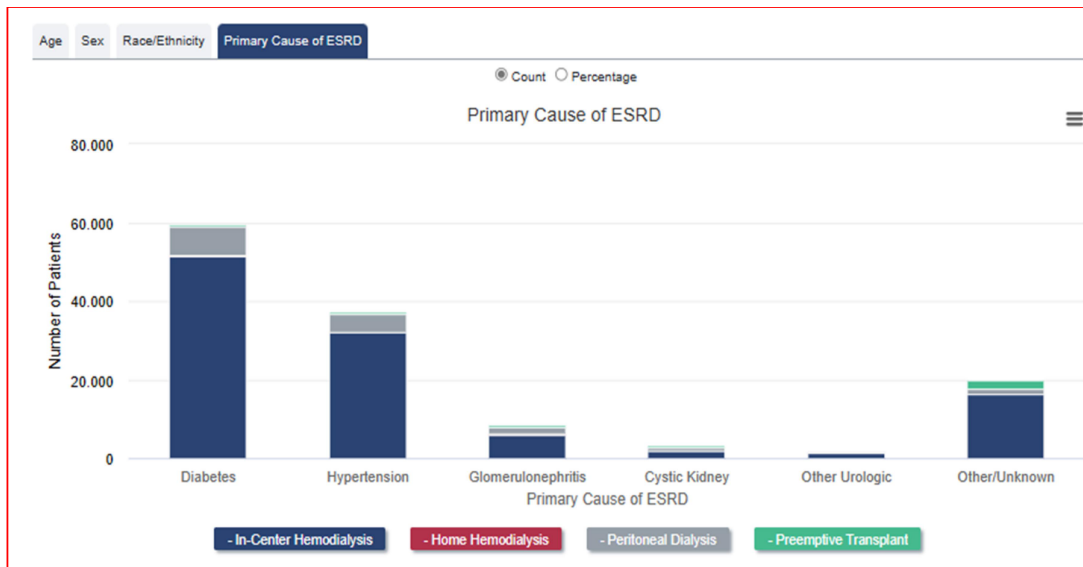
Πηγή: (American Heart Association, 2022).

Η υπέρταση αποτελεί τόσο αιτία όσο και συνέπεια της ΧΝΝ και επηρεάζει τη συντριπτική πλειονότητα των ασθενών με ΧΝΝ. Ο έλεγχος της υπέρτασης είναι σημαντικός σε όσους πάσχουν από ΧΝΝ, καθώς οδηγεί σε επιβράδυνση της εξέλιξης της νόσου καθώς και σε μείωση του κινδύνου καρδιαγγειακής νόσου.

Οι μη φαρμακολογικές παρεμβάσεις είναι χρήσιμες για τη μείωση της ΑΠ στη ΧΝΝ, αλλά σπάνια επαρκούν για τον επαρκή έλεγχο της ΑΠ. Οι ασθενείς με ΧΝΝ και υπέρταση συχνά απαιτούν συνδυασμό αντιυπερτασικών φαρμάκων για την επίτευξη του στόχου της ΑΠ. Ορισμένες φαρμακολογικές θεραπείες παρέχουν πρόσθετη ανεξάρτητη από την ΑΠ νεφροπροστατευτική ή/και καρδιοπροστατευτική δράση και αυτό πρέπει να λαμβάνεται υπόψη κατά την έναρξη της θεραπείας. Η διαχείριση της υπέρτασης στο πλαίσιο της αιμοκάθαρσης και μετά από μεταμόσχευση νεφρού παρουσιάζει περαιτέρω προκλήσεις. Οι νέες θεραπείες ενδέχεται να βελτιώσουν τη θεραπεία στο εγγύς μέλλον. Είναι σημαντικό ότι

ένα εξατομικευμένο και τεκμηριωμένο σχέδιο διαχείρισης παραμένει το κλειδί για την επίτευξη των στόχων της ΑΠ, τη μείωση του κινδύνου καρδιαγγειακής νόσου και την επιβράδυνση της εξέλιξης της ΧΝΝ. Η υπέρταση και η χρόνια νεφρική νόσος είναι στενά αλληλένδετες παθοφυσιολογικές καταστάσεις, έτσι ώστε η διατηρούμενη υπέρταση μπορεί να οδηγήσει σε επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας και η προοδευτική μείωση της νεφρικής λειτουργίας μπορεί αντίστροφα να οδηγήσει σε επιδείνωση του ελέγχου της αρτηριακής πίεσης. Η παθοφυσιολογία της υπέρτασης στη ΧΝΑ είναι πολύπλοκη και αποτελεί επακόλουθο πολλαπλών παραγόντων, συμπεριλαμβανομένης της μειωμένης μάζας των νεφρώνων, της αυξημένης κατακράτησης νατρίου και της επέκτασης του εξωκυττάριου όγκου, της υπερδραστηριότητας του συμπαθητικού νευρικού συστήματος, της ενεργοποίησης ορμονών, συμπεριλαμβανομένου του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης, και της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας. Επί του παρόντος, ο θεραπευτικός στόχος για τους ασθενείς με ΧΝΝ είναι η κλινική συστολική ΑΠ < 130 mm Hg. Οι κύριες προσεγγίσεις για τη διαχείριση της υπέρτασης στη ΧΝΝ περιλαμβάνουν τον διαιτητικό περιορισμό του αλατιού, την έναρξη θεραπείας με αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης ή αναστολείς των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης και τη διουρητική θεραπεία. Η μη ελεγχόμενη υπέρταση μπορεί να οδηγήσει σε σημαντική καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνησιμότητα και να επιταχύνει την εξέλιξη προς νεφρική νόσο τελικού σταδίου. Αν και ο εντατικός έλεγχος της ΑΠ δεν έχει αποδειχθεί σε κλινικές δοκιμές ότι επιβραδύνει την εξέλιξη της ΧΝΝ, ο εντατικός έλεγχος της ΑΠ μειώνει τον κίνδυνο για δυσμενείς καρδιαγγειακές εκβάσεις και θνησιμότητα στον πληθυσμό με ΧΝΝ (Ku *et al.*, 2019).

Η υπέρταση αποτελεί μετά τον διαβήτη την σημαντικότερη αιτία ανάπτυξης ΧΝΝ τελικού σταδίου στις ΗΠΑ. Στην Εικόνα 7 παρουσιάζονται οι σημαντικότεροι παράγοντες που οδηγούν σε ΧΝΝ τελικού σταδίου (End Stage Renal Disease – ESRD) στις ΗΠΑ σύμφωνα και με τη μέθοδο λήψης θεραπείας υποκατάστασης.



Εικόνα 7. Οι σημαντικότεροι παράγοντες που οδηγούν σε ΧΝΝ τελικού σταδίου (End Stage Renal Disease – ESRD) στις ΗΠΑ ανά θεραπεία υποκατάστασης.

Πηγή: (USRDS, 2022).

2.1.5 Χρόνια Σπειραματονεφρίτιδα

Στην περίπτωση της χρόνιας σπειραματονεφρίτιδας τα σπειράματα βλάπτονται είτε απευθείας (πρωτοπαθής σπειραματονεφρίτιδα) είτε στο πλαίσιο συστηματικού νοσήματος που επιδρά σε διάφορα όργανα στα οποία συμπεριλαμβάνονται και οι νεφροί (δευτεροπαθής σπειραματονεφρίτιδα) (Στεφανίδης, 2020). Και στην περίπτωση της σπειραματονεφρίτιδας ο επιπολασμός της για την πρόκληση ΧΝΝ είναι υψηλός. Μελέτη κατέδειξε ότι η πρωτοπαθής σπειραματονεφρίτιδα (55,20%), η υπέρταση (14,55%) και ο διαβήτης (11,78%) αποτελούν τις κυρίαρχες αιτίες ΧΝΝ τελικού σταδίου (Liu *et al.*, 2010). Μάλιστα η χρόνια σπειραματονεφρίτιδα παρατηρήθηκε συχνά σε ηλικίες 21-40 και 41-60 ετών.

Σε άλλη μελέτη (Jones and Rayner, 2015) συμπεριλήφθηκαν 47 ασθενείς, οι οποίοι είχαν μέση ηλικία τα 29 έτη. Υπέρταση υπήρχε σε 42 (89,4%) των ασθενών, με κακοήγη υπέρταση σε 21 (44,7%). Σαράντα πέντε (95,7%) είχαν χρόνια νεφρική νόσο (ΧΝΝ) και 26 (55,3%) είχαν νεφρική νόσο τελικού σταδίου. Σε 24 ασθενείς διενεργήθηκαν βιοψίες νεφρών. Δώδεκα (50,0%) από τις βιοψίες έδειξαν υπερτασικές μεταβολές και 14 (58,3%) σπειραματονεφρίτιδα.

Δεδομένα από το The United States Renal Data System 2022 Annual Data Report (ADR), δείχνουν την σπειραματονεφρίτιδα ως την τρίτη σε συχνότητα αιτία που οδηγεί σε ΧΧΝ τελικού σταδίου, όπως παρουσιάζεται στην εικόνα 7.

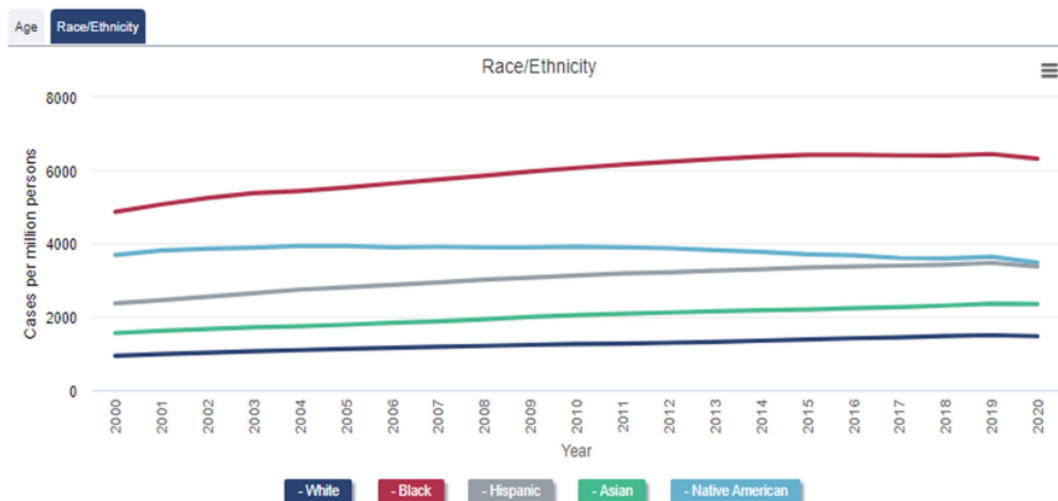
2.1.6 Άλλες αιτίες ανάπτυξης ΧΧΝ

Για την ανάπτυξη ΧΧΝ και αυτής του τελικού σταδίου, υπάρχει μία σειρά άλλων παραγόντων που ευθύνονται για αυτές. Ειδικότερα, έχει βρεθεί ότι τα αυτοάνοσα νοσήματα (Segelmark and Hellmark, 2010; Kurts *et al.*, 2013) καθώς και η εθνική καταγωγή και διάφοροι κοινωνικό οικονομικοί παράγοντες (Dreyer *et al.*, 2009; Sabanayagam *et al.*, 2010; Patzer and McClellan, 2012; Chu *et al.*, 2021) να ευθύνονται για ένα σημαντικό ποσοστό ανάπτυξης ΧΧΝ.

Συγκριμένα, μειονοτικοί πληθυσμοί σε όλο τον κόσμο φαίνεται να έχουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης ΧΧΝ. Στις ΗΠΑ τόσο η επίπτωση, νέες διαγνώσεις, όσο και ο επιπολασμός της ΧΧΝ παρουσιάζει ποσοτικές διαφορές μεταξύ των διαφορετικών εθνοτήτων. Αναφορικά με την επίπτωση της ΧΧΝ τελικού σταδίου, οι μαύροι πολίτες έχουν διαχρονικά από το 2000 έως και το 2020 παρουσιάζουν τον μεγαλύτερο αριθμό νέων διαγνώσεων (Εικόνα 8). Παρόμοια τα επιδημιολογικά δεδομένα και για τον επιπολασμό της ΧΧΝ τελικού σταδίου, όπου εδώ ο μαύρος πληθυσμός όχι μόνο έχει το υψηλότερο ποσοστό, αλλά αυτό μέσα στο πέρασμα του χρόνου παρουσιάζει αύξηση (Εικόνα 9) (USRDS, 2022). Στις ΗΠΑ επίσης, άλλες μειονοτικές ομάδες, που θα μπορούσαν να χαρακτηριστούν ως ευπαθείς για την ανάπτυξη ΧΧΝ εκτός τους μαύρους, είναι οι Ασιάτες και οι Ισπανόφωνοι (Chu *et al.*, 2021). Μελέτη στην Σιγκαπούρη βρήκε τον επιπολασμό της ΧΧΝ στο 12,8% του πληθυσμού (Sabanayagam *et al.*, 2010). Όταν όμως το ποσοστό αυτό σταθμίστηκε σύμφωνα με την καταγωγή των συμμετεχόντων, τότε βρέθηκαν υψηλότερα ποσοστά σε κάποιες εθνότητες, και συγκεκριμένα το ποσοστό επιπολασμού ήταν 11,4%, 18,6% και 17,6% σε Κινέζους, Μαλαισιανούς και Ινδούς.

Η εθνικότητα φαίνεται ότι έχει επίδραση και στον επιπολασμό και την σοβαρότητα του διαβήτη και της ΧΧΝ (Dreyer *et al.*, 2009), σύμφωνα με έρευνα σε 34.359 ενήλικους διαβητικούς ασθενείς σε τρία ιδρύματα πρωτοβάθμιας περίθαλψης στο Ηνωμένο Βασίλειο. Τα δεδομένα δείχνουν ότι ο επιπολασμός του διαβήτη ήταν 3,5% για τους λευκούς, **11% για τους Νοτιοασιάτες** και 8% για τις ομάδες των μαύρων πολιτών. Ο επιπολασμός της ΧΧΝ (στάδια 3-5) μεταξύ των διαβητικών ήταν 18%. Το στάδιο ΧΧΝ 3 ήταν πιο διαδεδομένο στους Λευκούς σε σύγκριση με τους Νοτιοασιάτες και τους Μαύρους. Μεταξύ όλων των

ασθενών με ΧΝΝ η σοβαρότητα (στάδια ΧΝΝ 4, 5) σχετιζόταν με τη **μαύρη** (OR 1,39, 95% CI: 1,06-1,81) και τη **νοτιοασιατική** (OR 1,54, 95% CI: 1,26-1,88) εθνικότητα σε σύγκριση με τους λευκούς. Λιγότερο από το 50% των διαβητικών με ΧΝΝ πληρούσαν τον στόχο της αρτηριακής πίεσης (ΑΠ) 130/80 mmHg. Ο επιπολασμός της αρτηριακής πίεσης > 150/90 mmHg στους διαβητικούς με ΧΝΝ ήταν Νότιο-Ασιάτης 15,6%, Λευκός 13,9% και Μαύροι 21,8% ($P < 0,001$). Η πρωτεϊνουρία ήταν παρούσα στο 8,6% όλων των διαβητικών ασθενών. Ωστόσο, αυτή αυξήθηκε σε 18,6% στους ασθενείς με ΧΝΑ και ήταν συχνότερη στους Μαύρους (22,6%) και τους ασθενείς της Νότιας Ασίας (21%) σε σύγκριση με τους Λευκούς ασθενείς (14,1%) ($P < 0,001$). Συμπερασματικά, υπάρχουν σημαντικές διαφορές μεταξύ των κύριων εθνοτικών ομάδων τόσο στον επιπολασμό της νόσου όσο και στη διαχείριση. Μελλοντικές μελέτες που εξετάζουν τη διαχείριση της ΧΝΝ πρέπει να λαμβάνουν υπόψη τις διαφορές ανάλογα με την εθνικότητα.



Εικόνα 8. Επιπολασμός ΧΝΝ τελικού σταδίου στις ΗΠΑ με βάσει την εθνικότητα.

Πηγή: (USRDS, 2022).

2.2 Κλινικά Συμπτώματα και Στάδια της ΧΝΝ

Στα πρώτα στάδια της ΧΝΝ η νόσος μπορεί να είναι «σιωπηλή», δηλαδή να μην έχει δώσει κάποια συμπτώματα που θα ενοχλήσουν τον ασθενή και θα τον οδηγήσουν στον ιατρό για αναζήτηση φροντίδας. Αυτή η σιωπηλή περίοδος της ΧΝΝ μπορεί και να συνεχιστεί και στα επόμενα στάδια της νόσου. Στην περίπτωση της απώλειας της σωληναριακής λειτουργίας,

στους ενήλικες μπορεί να έχουμε νυκτουρία και ενούρηση στα παιδιά (Στεφανίδης, 2020). Ένα από τα πρώτα συμπτώματα στο μεγαλύτερο μέρος των ασθενών της ΧΝΝ είναι η αρτηριακή υπέρταση. Η εμφάνιση της ουραιμίας είναι αυτή που μπορεί να πυροδοτήσει μία σειρά από σοβαρότερα πλέον συμπτώματα, που θα κινητοποιήσουν τον ασθενή να ζητήσει ιατρική βοήθεια. Τα συμπτώματα αυτά εξαιτίας της ουραιμίας περιλαμβάνουν (Στεφανίδης, 2020):

1. Έμετοι, αλλά σε προχωρημένα στάδια
2. Ανορεξία και ναυτία που συνοδεύεται από ένα αίσθημα μεταλλικής γεύσης
3. Νευρολογικές διαταραχές
4. Ληθαργικότητα και αίσθημα κόπωσης, που μπορεί να οφείλονται και στην νεφρική αναιμία
5. Ουραιμική περικαρδίτιδα
6. Διαταραχές ύπνου
7. Ουραιμικός κνησμός, το οποίο αποτελεί και αιτία νοσηρότητας
8. Ουραιμικός κνησμός, το οποίο αποτελεί και αιτία νοσηρότητας
9. Μώλωπες/μελανιές εξαιτίας δυσλειτουργίας των αιμοπεταλίων
10. Γενικευμένα άλγη που οφείλονται σε διαταραχές οστικού μεταβολισμού και δευτεροπαθούς υπερπαραθυροειδισμού

Τα στάδια της ΧΝΝ και τα προβλήματα που δύνανται να εμφανιστούν σε κάθε ένα από αυτά, περιλαμβάνουν:

1. **Στάδιο 1**, Νεφρική βλάβη με φυσιολογικό ή αυξημένο GFR > 90. Σε αυτό το στάδιο, η ΧΝΝ είναι πιθανό να ανακαλυφθεί τυχαία κατά τη διάρκεια εξετάσεων αίματος και ούρων ρουτίνας. Μπορεί επίσης να υπάρχει αυξημένη αρτηριακή, η οποία όμως και αυτή θα βρεθεί από τυχαία μέτρηση.
2. **Στάδιο 2**, Νεφρική βλάβη με ελαφρά μειωμένο GFR 60-89. Σε αυτό το στάδιο, μπορεί να υπάρχουν ακόμη συμπτώματα. Ή τα συμπτώματα είναι μη ειδικά, όπως για παράδειγμα η παρουσία κόπωσης, κνησμού, απώλεια όρεξης, προβλήματα ύπνου και αδυναμία.

3. **Στάδιο 3**, Νεφρική βλάβη με μέτρια μείωση του GFR 30-59. Και στο στάδιο αυτό ένα ποσοστό των ασθενών μπορεί να μην παρουσιάζει συμπτώματα. Κάποια όμως συμπτώματα που μπορεί να υπάρχουν περιλαμβάνουν: πόνο στην πλάτη, κούραση, απώλεια όρεξης, επίμονο κνησμό, προβλήματα ύπνου, αλλαγή στις συνήθειες ούρησης (περισσότερη ή περιορισμένη ούρηση), αδυναμία, αναιμία, υπέρταση.
4. **Στάδιο 4**, Νεφρική βλάβη με σοβαρή μείωση του GFR 15-29. Στο στάδιο αυτό η συμπτωματολογία της νόσου μπορεί να περιλαμβάνει: πόνος στην πλάτη, πόνος στο στήθος, μειωμένη πνευματική οξύτητα, κόπωση, απώλεια όρεξης, μυϊκές συσπάσεις ή κράμπες, ναυτία και εμετός, επίμονη φαγούρα, δύσπνοια, Προβλήματα ύπνου, οίδημα των χεριών και των ποδιών, ούρηση περισσότερο ή λιγότερο από το συνηθισμένο, αδυναμία, και επιπλοκές όπως αναιμία, ασθένεια των οστών και υψηλή αρτηριακή πίεση
5. **Στάδιο 5**, Τελικό στάδιο (θεραπεία υποκατάστασης) GFR < 15. Στο τελικό αυτό στάδιο δύναται να υπάρχει πόνος στην πλάτη και στο στήθος, αναπνευστικά προβλήματα, μειωμένη πνευματική οξύτητα, κόπωση, μικρή έως καθόλου όρεξη, μυϊκές συσπάσεις ή κράμπες, ναυτία ή εμετός, επίμονη φαγούρα, δυσκολία στον ύπνο, σοβαρή αδυναμία, οίδημα άκρων, ούρηση περισσότερο ή λιγότερο από το συνηθισμένο και ο κίνδυνος καρδιακής νόσου και εγκεφαλικού επεισοδίου αυξάνεται.

Στην περίπτωση του σταδίου 5, ο ασθενής για να διατηρηθεί στη ζωή θα πρέπει να υποβληθεί σε θεραπεία υποκατάστασης.

Κεφάλαιο 3: Αιμοκάθαρση

Η αιμοκάθαρση αποτελεί την πιο διαδεδομένη θεραπεία υποκατάστασης στη ΧΝΝ τελικού σταδίου και στηρίζεται στην αρχή της διάχυσης μίας διαλυτής ουσίας μέσω μίας ημί-διαπερατής μεμβράνης. Η απομάκρυνση των άχρηστων μεταβολικών προϊόντων πραγματοποιείται μέσω της μετακίνησης τους από την συστηματική κυκλοφορία, όπου η συγκέντρωση των ουσιών αυτών είναι υψηλή, προς τον χώρο του διαλύματος της αιμοκάθαρσης, όπου η συγκέντρωσή τους είναι πολύ χαμηλή έως ανύπαρκτη. Ο ρυθμός μετακίνησης μίας ουσίας με διάχυση αυξάνεται ανάλογα με την επίδραση διαφόρων παραγόντων, όπως είναι η διαφορά συγκέντρωσης, το εμβαδόν επιφάνειας της μεμβράνης και ο συντελεστής μεταφοράς μάζας της μεμβράνης. Ο τελευταίος εκφράζει την συνισταμένη παραγόντων, όπως το μέγεθος των πόρων της μεμβράνης, το πάχος της, το μέγεθος των διαλυτών ουσιών και τις συνθήκες ροής εκατέρωθεν της μεμβράνης. Σύμφωνα με τους νόμους που καθορίζουν το φαινόμενο της διάχυσης, όσο μεγαλύτερο είναι το μόριο, τόσο μικρότερος είναι ο ρυθμός μεταφοράς του μέσω της μεμβράνης. Η κάθαρση ενός μικρότερου μορίου όπως είναι η ουρία, είναι σημαντικά μεγαλύτερη από την καθαρή ενός μεγαλύτερου μορίου, όπως η κρεατινίνη. Εκτός από την κάθαρση που επιτυγχάνεται με διάχυση, η απομάκρυνση τοξικών ουσιών, όπως της ουρίας από την κυκλοφορία από το διάλυμα της αιμοκάθαρσης μπορεί να γίνεται και με υπερδιήθηση. Η κάθαρση με υπερδιήθηση επιτυγχάνεται με την μετακίνηση ύδατος, στο οποίο περιέχονται διαλυμένες μέσω μηδέν πηρε της μεμβράνης (JAMESON and LOSCALZO, 2013; Κοσμάδακης, 2012).

3.1 Το Φίλτρο της Αιμοκάθαρσης

Οι τρεις βασικοί παράμετροι της αιμοκάθαρσης είναι το φίλτρο, η σύστασής και η μεταφορά του διαλύματος αιμοκάθαρσης και το σύστημα μεταφοράς του αίματος. Το φίλτρο είναι μία συσκευή που αποτελείται από ειδικού τύπου μεμβράνες, και που επιτρέπει πολύ υψηλούς ρυθμούς ροής στο διαμέρισμα του αίματος και του διαλύματος αιμοκάθαρσης. Το εμβαδόν επιφάνειας των μεμβρανών στους ενήλικες ασθενείς συνήθως κυμαίνεται μεταξύ 1,5 – 2 m². Τα τριχοειδικά φίλτρα είναι αυτά που χρησιμοποιούνται συνηθέστερα κυρίως στις ΗΠΑ. Αποτελούνται από δέσμες τριχοειδών σωληναρίων μέσω των οποίων κυκλοφορεί το αίμα (διαμέρισμα του αίματος) ενώ το διάλυμα αιμοκάθαρσης κυκλοφορεί στον μεταξύ των τριχοειδών σωληναρίων χώρο (διαμέρισμα διαλύματος). Μέσω των πορωδών μεμβρανών του φίλτρου επιτρέπεται σε μικρά μόρια, όπως είναι το νερό, η γλυκόζη και οι ηλεκτρολύτες να

περάσουν, αλλά εμποδίζεται να διέλθουν τα μεγαλύτερα μόρια, όπως είναι οι πρωτεΐνες και τα κύτταρα του αίματος. Η κατεύθυνση μετακίνησης κάθε μίας ουσίας, καθορίζεται από την συγκέντρωση της στο αίμα και στο διάλυμα. Τα άχρηστα προϊόντα, όπως είναι η ουρία και η κρεατινίνη, καθώς επίσης και οι ηλεκτρολύτες διαχέονται από το αίμα προς το διάλυμα. Όποτε χρήζει να προστεθεί κάτι στο αίμα, όπως για παράδειγμα το ασβέστιο, προκειμένου να αντικαταστήσει τα ελλειμματικά αποθέματα, μπορεί να προστεθεί στο διάλυμα αιμοκάθαρσης προκειμένου να επιτευχθεί να διαχυθεί στο αίμα. Με την χρήση μεγαλύτερη υδροστατική πίεση στο αίμα από ότι στο διάλυμα, μπορούμε να πετύχουμε την απομάκρυνση της περίσσειας του νερού. Η μέθοδος αυτή είναι η ονομαζόμενη υπερδιήθηση.

3.2 Η Αγγειακή προσπέλαση

Όταν ακόμη ο ασθενής επισκέπτεται τον ιατρό νεφρολόγο στο πλαίσιο της αξιολόγησης της ΧΝΝ του, θα πρέπει καθώς αυτή προχωρά προς το στάδιο 4, να ξεκινήσει η συζήτηση για την ένταξη του ασθενούς σε πρόγραμμα περιοδικής αιμοκάθαρσης. Για την ένταξη του ασθενούς στο πρόγραμμα εξωνεφρικής κάθαρσης, θα πρέπει να έχει εξασφαλιστεί η κατάλληλη αγγειακή προσπέλαση. Τα τρία κυριότερα είδη αγγειακών προσπελάσεων για την έναρξη θεραπείας υποκατάστασης με αιμοκάθαρση είναι, (1) η αρτηριοφλεβική αναστόμωση (ΑV fistula), (2) το αρτηριοφλεβικό μόσχευμα και (3) ο κεντρικός φλεβικός καθετήρας. Σύμφωνα πάντα με τις διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες, η χρήση των κεντρικών καθετήρων θα πρέπει να περιορίζεται (Lok *et al.*, 2020), καθώς οι ασθενείς με κεντρικό καθετήρα έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο σε σχέση με αυτούς με αρτηριοφλεβική φίστουλα και μόσχευμα για λοιμώξεις και αιμορραγίες. Παρόλες τις οδηγίες και τον υψηλό κίνδυνο, καθώς και τον διαθέσιμο χρόνο για την δημιουργία και ωρίμανση μίας φίστουλας ή ενός μοσχεύματος, η επικρατούσα πολλές φορές αγγειακή προσπέλαση σε πολλές μονάδες αιμοκάθαρσης είναι αυτή του κεντρικού φλεβικού καθετήρα που συχνά σε πολλές χώρες τα ποσοστά του φτάνουν το 50% (Ethier *et al.*, 2008). Η χρήση των καθετήρων θα πρέπει να περιορίζεται στο βαθμό που είναι δυνατόν, καθώς υφίστανται σοβαροί κίνδυνοι για τους ασθενείς όπως λοιμώξεις όσο και θρομβώσεις (Arhuidese *et al.*, 2018; Kumbhar and Yee, 2019).

Για την μπορέσουμε να παρέχουμε στον ασθενή μία ποιοτική και αποτελεσματική συνεδρία αιμοκάθαρσης, η αγγειακή προσπέλαση θα πρέπει να διαθέτει τα παρακάτω χαρακτηριστικά (Κοσμάδακης, 2012):

1. Να αποτελεί λειτουργικό τμήμα του κυκλοφορικού συστήματος.

2. Να μπορεί να χρησιμοποιηθεί για μεγάλο χρονικό διάστημα.
3. Να παρέχει επαρκή ρυθμό ροής αίματος για την επίτευξη αποτελεσματικής αιμοκάθαρσης.
4. Να έχει χαμηλά ποσοστά επιπλοκών.

Είναι πολύ σημαντικά τα παραπάνω χαρακτηριστικά και φυσικά ο στόχος κάθε αγγειοχειρουργού, καθώς από αυτά εξαρτάται σε σημαντικό βαθμό η ποιότητα της κάθαρσης αλλά και η ποιότητα ζωής των ασθενών υπό αιμοκάθαρση, καθώς επιπλοκές ή και αδυναμία της προσπέλασης, ισοδυναμεί με νέες χειρουργικές επεμβάσεις, άγχος, κίνδυνος λοιμώξεων κα.

3.3 Επιπλοκές της Αιμοκάθαρσης.

3.3.1 Πήγματα στο εξωσωματικό κύκλωμα αιμοκάθαρσης και στο φίλτρο αιμοκάθαρσης.

Η δημιουργία πηγμάτων τόσο στο κύκλωμα όσο και στο φίλτρο αιμοκάθαρσης είναι μία από τις επιπλοκές με σημαντική συχνότητα στη διάρκεια της αιμοκάθαρσης και η κύρια αιτία μπορεί να είναι η ανεπαρκής αντιπηκτική αγωγή, η χαμηλή ροή αίματος στο εξωσωματικό κύκλωμα και η παρουσία αέρα στις γραμμές εξαιτίας κακής τεχνικής κατά την προετοιμασία τους και κακής τεχνικής έκπλυσης στο στάδιο της προετοιμασίας (Συργκάνης, 2021).

Οι ενδείξεις παρουσίας πηγμάτων αποτελούν η αυξημένη τιμή στη φλεβική πίεση, το σκούρο χρώμα αίματος στις γραμμές ή στα ποτηράκια. Η ινική κατά το στάξιμο (είσοδος) του αίματος στο ποτηράκι του κυκλώματος, τα εμφανή πήγματα ή η συσσώρευση σκοτεινόχρωμου αίματος στο ποτηράκι ή στο φίλτρο της αιμοκάθαρσης, αλλά και τα προβλήματα του συναγερμού της διαμεμβρανικής πίεσης.

Σε παρουσία πηγμάτων στο εξωσωματικό κύκλωμα επιβάλλεται ο έλεγχος για τον αποκλεισμό ύπαρξης χαλαρών συνδέσεων της αρτηριακής φίστουλας ή του αρτηριακού σκέλους του καθετήρα με τη γραμμή του εξωσωματικού κυκλώματος καθώς και της πιθανότητας παράλειψης χορήγησης αντιπηκτικών κατά τη διαδικασία έκπλυσης του φίλτρου αιμοκάθαρσης ή της συστηματική χορήγησης με την έναρξη της αιμοκάθαρσης. Σε τέτοιες περιπτώσεις απαιτείται η ασφαλής σύνδεση ή η επαρκής χορήγηση αντιπηκτικών αντίστοιχα. Επίσης, ελέγχεται η δυνατότητα επαρκούς παροχής αίματος από την αγγειακή προσπέλαση συμβατή με τη δυνατότητα που παρέχει η διάμετρος της βελόνας-φίστουλας που

χρησιμοποιήθηκε για παρακέντηση, ώστε να μπορεί να αποδώσει την απαιτούμενη ποσότητα αίματος, που καθορίστηκε με τη ρύθμιση της ροής στην αντλία αίματος.

Αν ανεπαρκή η αρτηριοφλεβική αναστόμωση, τότε σε αυτή την περίπτωση επιβάλλεται άμεσα η διόρθωση της. Σε περίπτωση ανεπαρκούς παροχής από τον κεντρικό φλεβικό καθετήρα αιμοκάθαρσης, ελέγχεται η ακεραιότητα του καθετήρα, έτσι ώστε να μην «σπάει» πουθενά. Εάν δεν υπάρχει τέτοιο πρόβλημα, τότε πιθανά να ανεπαρκή εξαιτίας της δημιουργίας ινικής γύρω από το ενδοαγγειακό άκρο του καθετήρα το οποίο παρεμποδίζει την επαρκή παροχή αίματος. Σε αυτή την περίπτωση επιβάλλεται η χρήση, θρομβολυτικών για τη διάλυση της ινικής και σε αποτυχία η αντικατάσταση του καθετήρα.

Στις αιτίες πήξης του φίλτρου αιμοκάθαρσης αναφέρεται η μειωμένη αντιπηκτική δράση της ηπαρίνης εξαιτίας: ανεπαρκούς δράσης του παράγοντα III, των λοιμώξεων, των φαρμάκων (κορτικοειδή, αντισυλληπτικά, βαρβιτουρικά, ριφαμπικίνη), του καπνίσματος και της χρήσης ερυθροποιητίνης. Επίσης, η πήξη του φίλτρου μπορεί να οφείλεται σε τεχνικά προβλήματα όπως η απουσία ή η χορήγηση ανεπαρκούς δόσης ηπαρίνης, τα προβλήματα στο σταθερό ρυθμό έγχυσης της αντλίας της ηπαρίνης, η ανεπαρκής έκλυση του φίλτρου, η στροβιλώδης ροή στις γραμμές και στο ποτηράκι της αρτηριακής γραμμής, η χαμηλή ροή αίματος, η αυξημένη φλεβική πίεση, ο μεγάλος ρυθμός υπερδιήθησης, ο αυξημένος αιματοκρίτης, η αυξημένη επανακυκλοφορία (πχ αλλαγή φλεβικής με αρτηριακή γραμμή), το χαμηλό pH διαλύματος, η μεγάλη ποσότητα αέρα στο ποτηράκι.

Σημαντικός αριθμός μελετών έχει αναδείξει τα προβλήματα πήξης στη διάρκεια της αιμοκάθαρσης. Μία πολύ πρόσφατη μελέτη ανέδειξε τα προβλήματα αυτά σε ασθενείς με COVID-19 υπό αιμοκάθαρση (Sudusinghe *et al.*, 2022). Μελετήθηκαν μελέτες πήξης και αρχεία αιμοκάθαρσης, 4 εβδομάδες πριν και μετά την ανίχνευση της αλυσιδωτής αντίδρασης πολυμεράσης COVID-19 σε ασθενείς με αιμοκάθαρση στο χρονικό διάστημα μεταξύ Απριλίου 2020 και Ιουνίου 2021. Σύμφωνα με τα ευρήματα της μελέτης **εξήντα οκτώ (33,5%)** από τους 203 ασθενείς με αιμοκάθαρση με COVID-19, 65% άνδρες, με μέση ηλικία $64,9 \pm 15,3$ έτη, παρουσίασαν κάποια πήξη του κυκλώματος και δεν είχε καταγραφεί καμία πήξη πριν από τα θετικά αποτελέσματα της εξέτασης για COVID-19. Σε όσους παρουσίασαν πήγμα στο κύκλωμα, οι χρόνοι προθρομβίνης, ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστίνης ή θρομβίνης δεν διέφεραν, ενώ ο διάμεσος του παράγοντα VIII, των D-διμερών και του ινωδογόνου ήταν μεγαλύτερος μετά τη διάγνωση με COVID-19. Η αντιθρομβίνη, η πρωτεΐνη C, η πρωτεΐνη S και ο αριθμός των αιμοπεταλίων δεν διέφεραν. Στην πολυμεταβλητή λογιστική ανάλυση, η πήξη του κυκλώματος συσχετίστηκε με τον **παράγοντα VIII**, (λόγος

πιθανοτήτων [OR] 14,8 (95% όρια εμπιστοσύνης [95% CL] 1,12-19,6), $p = 0,041$), το **ινωδογόνο** (OR 1,57 [95% CL 1,14-21,7], $p = 0,006$) και τη D-dimer (OR 4,8 [95% CL 1,16-12,5], $p = 0,028$). Η πήξη του εξωσωματικού κυκλώματος αυξήθηκε εντός 4 εβδομάδων από τη θετική εξέταση για COVID-19. Η θρόμβωση συσχετίστηκε με αυξημένο παράγοντα VIII, ινωδογόνο και D-Dimer, γεγονός που υποδηλώνει ότι ο κίνδυνος θρόμβωσης του κυκλώματος σχετίζεται με τη φλεγμονώδη απόκριση στο COVID-19 και συνεπώς σε αυτή την ομάδα των ασθενών λόγω αυξημένου κινδύνου πήξης θα πρέπει να δίδεται ιδιαίτερη προσοχή στην χρήση της ηπαρίνης. Παρόμοια τα ευρήματα και σε ασθενείς με COVID-19 σε σοβαρή όμως κατάσταση (Kho *et al.*, 2021). Πολλές μελέτες συστήνουν την χρήση της ηπαρίνης χαμηλού μοριακού βάρους για την μείωση της πιθανότητας ανάπτυξης πηγμάτων στο κύκλωμα αιμοκάθαρσης, ενώ κάποιες άλλες συστήνουν ακόμη και την αιμοκάθαρση χωρίς ηπαρίνη με την χρήση φλας φυσιολογικού ορού, ως εξίσου ασφαλείς για την πρόληψη πηγμάτων (Schwab *et al.*, 1987; Jeffrey *et al.*, 1993; Kurtkoti *et al.*, 2016; Tsujimoto *et al.*, 2020). Σε κάθε μία των περιπτώσεων θα πρέπει σε όλη τη διάρκεια της συνεδρίας αιμοκάθαρσης να παρατηρείται το φίλτρο και το κύκλωμα αιμοκάθαρσης για την παρουσία πηγμάτων, καθώς και στο τέλος η καθαρότητα τους και με τον τρόπο αυτόν να επαναξιολογείται η επιλογή του είδους και την ποσότητας ηπαρίνης. Επίσης, όπως αναφέρθηκε και παραπάνω θα πρέπει να σταθμίζονται και οι παράγοντας που σχετίζονται με τον ασθενή (λήψη φαρμάκων, κάπνισμα κα.).

3.3.2 Απώλεια αίματος

Κατά τη διάρκεια της αιμοκάθαρσης μπορεί να παρατηρηθεί μεγάλης ποσότητας απώλεια αίματος, οι οποίες μπορεί να προέρχονται είτε από το εξωσωματικό κύκλωμα είτε από την αγγειακή προσπέλαση ή από εσωτερική αιμορραγία. Στους κύριους παράγοντες που οδηγούν σε απώλεια αίματος από το εξωσωματικό κύκλωμα περιλαμβάνονται η αφαίρεση της φλεβικής βελόνας από την αγγειακή προσπέλαση, η αποσύνδεση των βελονών από τις γραμμές αίματος ή χαλαρή σύνδεση τους και τέλος η τυχαία ή μετά από τραυματισμό ρήξη των γραμμών αίματος. Στις αιτίες από την αγγειακή προσπέλαση περιλαμβάνονται η ρήξη ανευρύσματος της φίστουλας ή του μοσχεύματος ή η ρήξη της αναστόμωσης. Μεγάλη απώλεια αίματος μπορεί να συμβεί σε ρήξη ανευρύσματος της αγγειακής προσπέλασης (Συργάνης, 2021).

Για την αντιμετώπιση της απώλειας αίματος κατά την αιμοκάθαρση θα πρέπει να διακόπτεται άμεσα η λειτουργία της αντλίας αίματος και να τοποθετούνται σφικτήρες και στις δύο θέσεις

που αποσυνδέθηκαν ή στον καθετήρα αιμοκάθαρσης. Πρέπει να εφαρμόζεται πίεση στο σημείο αιμορραγίας ή αιμοστατικό επίδεσμος εάν δεν ελέγχεται η αιμορραγία. Θα πρέπει να χορηγηθεί άμεσα οξυγόνο σε περίπτωση που η απώλεια αίματος είναι σημαντική. Σε περίπτωση υπότασης θα πρέπει να χορηγείται φυσιολογικός ορός ή κολλοειδή διαλύματα για διατήρηση του όγκου του αίματος (Συργκάνης, 2021).

Σύμφωνα με τη βιβλιογραφία, υπάρχουν σημαντικοί παράγοντες που μπορούν να οδηγήσουν σε αιμορραγία στη διάρκεια της αιμοκάθαρσης, και οι αιτίες αυτές μπορεί να αφορούν προβλήματα υγείας του ασθενούς όπως το χρόνιο γαστρικό έλκος και εκκολπωμάτωση του παχέος εντέρου, η ουραιμική αιμορραγία, ο μειωμένος αιματοκρίτης, η θρομβοπενία, ο υψηλός επιπολασμός των συνοδών διαταραχών που σχετίζονται με την αιμορραγία, η χρήση αντιαιμοπεταλιακών και αντιπηκτικών φαρμάκων και η ανάγκη για επαναλαμβανόμενες διαδικασίες (Pavord and Myers, 2011; Huang *et al.*, 2014; Trivedi, Yang and Szabo, 2015). Άλλοι παράγοντες προδιαθεσικοί για ανάπτυξη αιμορραγίας είναι η ηλικία σε συνδυασμό με κάποια χρόνια νόσο όπως είναι οι ηλικιωμένοι ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή καθώς και η υπέρταση (Ellingson *et al.*, 2012; Jun *et al.*, 2015). Εκτός από τις παθολογικές καταστάσεις που συμβάλουν στην πιθανότητα αιμορραγίας, και η αγγειακή προσπέλαση δύναται να αποτελεί παράγοντα που μπορεί να οδηγήσει σε αιμορραγία και μάλιστα σε κάποιες φορές μπορεί να οδηγήσει σε θάνατο του ασθενούς. Οι πιθανότητες αιμορραγίας ανάμεσα στη φίστουλα/μόσχευμα και στον κεντρικό καθετήρα συχνά δε διαφέρουν και σε κάποιες περιπτώσεις, σύμφωνα με έρευνες, η χρήση κεντρικού φλεβικού καθετήρα είναι πιο ασφαλής (Pavord and Myers, 2011; Ellingson *et al.*, 2012; Mazzoleni, Jadoul and Labriola, 2013; Santoro *et al.*, 2014; Inui *et al.*, 2017; Jose *et al.*, 2017).

Όπως παρουσιάστηκε στην παραπάνω ενότητα, ο κίνδυνος απώλειας αίματος (πήξη ή αιμορραγία) στους ασθενείς υπό αιμοκάθαρση είναι σημαντική και πολυπαραγοντική. Οι αιτίες μπορεί να οφείλονται σε τεχνικά θέματα (αποσύνδεση γραμμών, κακή προετοιμασία κυκλώματος), σε συννοσηρότητες (χρόνιες νόσοι), σε συγκεκριμένα φάρμακα, σε λοιμώξεις, σε ανεπαρκή ή υπερβολική χορήγηση ηπαρίνης, σε δημογραφικά και κοινωνικά του ασθενούς (ηλικία, κάπνισμα, επίπεδα αιματοκρίτη). Οι ασθενείς με ΧΝΝ και σε αιμοκάθαρση αντιμετωπίζουν σημαντικά προβλήματα αναιμίας και η απώλεια αίματος με οποιονδήποτε τρόπο (πήξη, αιμορραγία) θα επιδεινώσει την κατάσταση του ασθενούς και θα θέσει σε κίνδυνο το επίπεδο υγείας του ή και τη ζωή του ακόμη. Συνεπώς, η διαχείριση του ασθενούς για την πρόληψη εμφάνισης αιμορραγίας αποτελεί ζωτικής σημασίας κλινική παρέμβαση και αφορά τόσο τους ιατρούς νεφρολόγους όσο και τους νοσηλευτές νεφρολογίας των μονάδων

αιμοκάθαρσης. Απαιτείται επαγρύπνηση και διαρκής έλεγχος όλων των παραπάνω παραμέτρων που παρουσιάστηκαν. Σε κάθε μία αλλαγή εμφάνισης ενός παράγοντα αιμορραγίας, θα πρέπει να γίνεται επιστάμενος έλεγχος για την εμφάνιση σημείων αιμορραγίας από τους επαγγελματίες υγείας των μονάδων αιμοκάθαρσης.

Κεφάλαιο 4: Η Αναιμία στην Αιμοκάθαρση

Η νεφρική αναιμία είναι μια σοβαρή και συχνή επιπλοκή στους ασθενείς με αιμοκάθαρση. Η εισαγωγή των παραγόντων διέγερσης της ερυθροποίησης (ESAs) έχει βελτιώσει δραματικά τα επίπεδα αιμοσφαιρίνης και τα αποτελέσματα της διαχείρισης της αναιμίας. Η αναιμία αποτελεί μία κατάσταση κατά την οποία το αίμα έχει μικρότερη ποσότητα ερυθρών αιμοσφαιρίων ή αιμοσφαιρίνης από την κανονική. Η αιμοσφαιρίνη είναι η πλούσια σε σίδηρο πρωτεΐνη που επιτρέπει στα ερυθρά αιμοσφαίρια να μεταφέρουν οξυγόνο από τους πνεύμονες στο υπόλοιπο σώμα. Με λιγότερα ερυθρά αιμοσφαίρια ή λιγότερη αιμοσφαιρίνη, οι ιστοί και τα όργανά, όπως η καρδιά και ο εγκέφαλος σας μπορεί να μην λαμβάνουν αρκετό οξυγόνο για να λειτουργήσουν σωστά.

Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες, KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Anemia in Chronic Kidney Disease του 2006, **ως αναιμία ορίζεται** η τιμή της αιμοσφαιρίνης <12.0 g/dL για τους άνδρες και <11.0 g/dL για τις γυναίκες ('KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Anemia in Chronic Kidney Disease', 2006). Σύμφωνα με τις οδηγίες ο στόχος της αιμοσφαιρίνης πρέπει να είναι >11.0 g/dL, >12.0 στους ασθενείς με καρδιαγγειακά νοσήματα, ενώ δεν συστήνεται Hb >14.0 g/dL.

4.1 Επιπολασμός της Αναιμίας στη ΧΝΝ και Αιμοκάθαρση

Η αναιμία είναι μια συχνή επιπλοκή της χρόνιας νεφρικής νόσου (Indrarini, Zahra and Yona, 2019). Η αναιμία είναι λιγότερο συχνή στην πρώιμη νεφρική νόσο και συχνά επιδεινώνεται καθώς η νεφρική νόσος εξελίσσεται και χάνεται περισσότερη νεφρική λειτουργία. Οι ασθενείς με ΧΝΝ έχουν μεγαλύτερες πιθανότητες αναιμίας σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό. Σε μία μελέτη στις ΗΠΑ μετρήθηκε ο επιπολασμός της ΧΝΝ και της αναιμίας στον γενικό πληθυσμό (Stauffer and Fan, 2014b). Για τις ανάγκες της μελέτης χρησιμοποιήθηκαν δεδομένα από την Εθνική Έρευνα για την Υγεία και τη Διατροφική Εξέταση (NHANES) των ετών 2007-2008 και 2009-2010 για να προσδιοριστεί ο επιπολασμός της αναιμίας σε άτομα με ΧΝΝ. Η ανάλυση περιορίστηκε σε ενήλικες ηλικίας >18 ετών που συμμετείχαν τόσο στη συνέντευξη όσο και στο εξεταστικό μέρος της έρευνας. Αξιολογήθηκαν τρία αποτελέσματα: (1) ο επιπολασμός της ΧΝΝ, (2) ο επιπολασμός της αναιμίας σε άτομα με ΧΝΝ και (3) η αυτοαναφερόμενη θεραπεία της αναιμίας. Η ΧΝΝ ταξινομήθηκε σε 5 στάδια με βάση τον ρυθμό σπειραματικής διήθησης και τα στοιχεία

νεφρικής βλάβης, σύμφωνα με τις κατευθυντήριες γραμμές του Εθνικού Ιδρύματος Νεφρού. Η αναιμία ορίστηκε ως επίπεδα αιμοσφαιρίνης ορού ≤ 12 g/dL στις γυναίκες και ≤ 13 g/dL στους άνδρες. Διαπιστώθηκε ότι περίπου 14,0% του ενήλικου πληθυσμού των ΗΠΑ είχαν XNN το 2007-2010. Η αναιμία ήταν **δύο φορές πιο διαδεδομένη στα άτομα με XNN** (15,4%) από ό,τι στον γενικό πληθυσμό (7,6%). **Ο επιπολασμός της αναιμίας αυξανόταν με το στάδιο της XNN**, από 8,4% στο στάδιο 1 σε **53,4% στο στάδιο 5**. Συνολικά, το 22,8% των ασθενών με XNN με αναιμία ανέφεραν ότι υποβλήθηκαν σε θεραπεία για αναιμία κατά τους προηγούμενους 3 μήνες, 14,6% των ασθενών στα στάδια 1-2 της XNN και 26,4% των ασθενών στα στάδια 3-4. Η μελέτη αυτή επιβεβαιώνει το γεγονός ότι όσο επιδεινώνεται η XNN (μετάβαση σε στάδιο 5) παράλληλα αυξάνεται και η πιθανότητα ο ασθενής με XNN να αναπτύξει σοβαρή αναιμία. Παράλληλα με την αναιμία υπάρχει η περίπτωση οι ασθενείς να βιώνουν και έλλειψη σιδήρου και χαμηλά επίπεδα φερριτίνης. Μία μεγάλη έρευνα σε τέσσερεις χώρες, πραγματοποίησε ανάλυση της εργαστηριακής παρακολούθησης, του επιπολασμού και της διαχείρισης της αναιμίας σε μία προοπτική μελέτη για τα αποτελέσματα και τα πρότυπα πρακτικής της χρόνιας νεφρικής νόσου (CKDopps). Στη μελέτη συμπεριλήφθηκαν συνολικά 6.766 συμμετέχοντες με XNN στα στάδια 3a-5, από νεφρολογικές κλινικές στη Βραζιλία, τη Γαλλία, τη Γερμανία και τις ΗΠΑ (Wong *et al.*, 2020). Μεταξύ των ασθενών με αναιμία (αιμοσφαιρίνη <12 g/dl), το 36-58% στη Βραζιλία, τις ΗΠΑ και τη Γερμανία είχε επαναληπτική μέτρηση της αιμοσφαιρίνης και το 40-61% είχε μέτρηση των δεικτών σιδήρου εντός 3 μηνών από τη μέτρηση της αιμοσφαιρίνης δείκτη. Η αναιμία ήταν πιο συχνή στις ΗΠΑ και τη Βραζιλία από ό,τι στη Γαλλία και τη Γερμανία σε όλα τα στάδια της XNN. Υψηλότερα επίπεδα φερριτίνης και χαμηλότερα επίπεδα κορεσμού σιδήρου παρατηρήθηκαν με χαμηλότερα επίπεδα αιμοσφαιρίνης και υψηλότερη φερριτίνη με πιο προχωρημένα στάδια XNN. Το ποσοστό των αναιμικών ασθενών με φερριτίνη <100 ng/mL ή TSAT $<20\%$ κυμαινόταν από 42% στη Βραζιλία έως 53% στη Γαλλία και τη Γερμανία και από αυτούς τους ασθενείς, πάνω από το 40% στη Βραζιλία, τη Γερμανία και τις ΗΠΑ, σε σύγκριση με το 27% στη Γαλλία, έλαβαν θεραπεία με από του στόματος ή ενδοφλέβια χορήγηση σιδήρου εντός 3 μηνών μετά τη μέτρηση της αιμοσφαιρίνης. Το ποσοστό των ασθενών με αιμοσφαιρίνη <10 g/dl που έλαβαν θεραπεία με παράγοντες διέγερσης της ερυθροποίησης κυμάνθηκε από 28% στις ΗΠΑ έως 57% στη Γερμανία. Η αιμοσφαιρίνη και τα αποθέματα σιδήρου μετρούνται λιγότερο συχνά από ό,τι σύμφωνα με τις κατευθυντήριες γραμμές. Μεταξύ όλων των περιοχών, υπήρχε ένα σημαντικό ποσοστό αναιμικών ασθενών με σιδηροπενία που δεν έλαβαν θεραπεία με σίδηρο, γεγονός που αναδεικνύει έναν τομέα για βελτίωση της πρακτικής στη φροντίδα της XNN.

Παρόμοιος ο επιπολασμός της αναιμίας και στους ασθενείς με ΧΝΝ τελικού σταδίου υπό αιμοκάθαρση, σύμφωνα με τη διεθνή βιβλιογραφία. Σε μια μελέτη στη Βραζιλία, το 67% των ασθενών σε αιμοκάθαρση είχαν Hb <11 g/dL και οι συγγραφείς πρότειναν ότι η έλλειψη σιδήρου, η ανεπαρκής δόση ερυθροποιητίνης, η χρήση καθετήρα, ο υποσιτισμός-φλεγμονή και τα προβλήματα που σχετίζονται με τη νοσηλεία αποτελούν αιτίες για τον υψηλό επιπολασμό της αναιμίας (Matos *et al.*, 2013). Σε μια άλλη μελέτη στις ΗΠΑ, ο επιπολασμός της Hb <12 g/dL και <10 g/dL ήταν 75,5% και 27,2%, αντίστοιχα, όταν ο ρυθμός σπειραματικής διήθησης (GFR) πέφτει <15 ml/min/1,73 m². Ο επιπολασμός των επιπέδων Hb <12 g/dL στο στάδιο 5 της CKD ήταν 82% (McClellan *et al.*, 2004). φαίνεται ότι ο επιπολασμός της Hb <12 g/dL δεν διαφέρει μεταξύ των ΗΠΑ και της Σαουδικής Αραβίας (75,5% έναντι 82%) στους ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση (Shaheen *et al.*, 2011). Στη άλλη μελέτη ο επιπολασμός της αναιμίας στους Ιρανούς ασθενείς σε αιμοκάθαρση ήταν 93% στους άνδρες και 80% στις γυναίκες, ενώ Hb <11 παρατηρήθηκε στο 63% των ασθενών (Malaki, 2018). Η συγκεκριμένη μελέτη αυτή χώρισε τους ασθενείς σε τρεις ομάδες: Η ομάδα 2 είχε Hb μεταξύ 9 και 12 και η ομάδα 3 είχε Hb >12 g/dL και διαπιστώσαμε σημαντικά υψηλότερο επίπεδο φερριτίνης στην ομάδα 1 σε σύγκριση με την ομάδα 3 (P = 0,01). Αυτή η μελέτη έδειξε επίσης ότι το 37% των ασθενών είχαν Hb <10 g/dL και χρειαζόνταν περαιτέρω αξιολόγηση για τη διαχείριση της αναιμίας- ο επιπολασμός της φερριτίνης <200 µg/L ως δείκτη σιδηροπενίας ήταν υψηλότερος (30% έναντι 15% P = 0,2) σε ασθενείς με Hb >12 σε σύγκριση με εκείνους με Hb <9 g/dL.

Προοπτική μελέτη παρατήρησης στο Σουδάν, διεξήχθη για την αξιολόγηση του επιπολασμού της αναιμίας και των παραγόντων που επηρεάζουν τον έλεγχο των επιπέδων αιμοσφαιρίνης σε ασθενείς με ΧΝΝ τελικού σταδίου. Συνολικά επιλέχθηκαν να συμμετάσχουν 1.015 ασθενείς με αιμοκάθαρση από δώδεκα κέντρα αιμοκάθαρσης (Abdelkarim, Abdelraheem and Khalid Ekheir, 2020). Τελικά 534 (52,6%) ασθενείς συμπεριλήφθηκαν στην τελική ανάλυση. Μεταξύ των ασθενών που συμπεριλήφθηκαν στην τελική ανάλυση, 307 (57,5%) ήταν άνδρες και η μέση ηλικία ήταν 48,7±16,1 έτη. Όλοι οι ασθενείς που αναλύθηκαν **ήταν αναιμικοί (επίπεδο αιμοσφαιρίνης<12 g/dL)**, το 67% είχε επίπεδο αιμοσφαιρίνης <10 g/dL. Στην πολυπαραγοντική ανάλυση οι μεταβλητές που είχαν στατιστικά σημαντική συσχέτιση με τα επίπεδα αιμοσφαιρίνης ίσα ή υψηλότερα από 10 g/dl ήταν οι **ασφαλισμένοι ασθενείς** [OR = 1,53, 95% CI (1,04-2,25)] και δύο φαρμακευτικά συνδυασμοί: ο πρώτος περιλάμβανε το συνδυασμό «ερυθροποιητίνη (ESA), ενδοφλέβιος (IV) σίδηρος, σίδηρος από το στόμα και οι βιταμίνες» [OR = 1,87, (1,27-2,76)] από τη μία και «ESA, σίδηρος από το στόμα και

βιταμίνες» ο δεύτερος συνδυασμός [OR = 6,67, (2,98-14,94)]. Από τα χαρακτηριστικά των ασθενών που βρέθηκαν να συνδέονται στατιστικά με αναιμία, ήταν το οικογενειακό ιστορικό ΧΝΝ τελικού σταδίου [OR = 0,57, (0,35-0,94)], η διάρκεια της υπέρτασης για 6-9 χρόνια [OR = 0,47, (0,25-0,87)], και το φύλο, καθώς οι γυναίκες ασθενείς αναγνωρίστηκαν ως πιο πιθανό να έχουν χαμηλότερη αιμοσφαιρίνη τόσο σε μονομεταβλητές όσο και σε πολυπαραγοντικές αναλύσεις. Το σημαντικό της μελέτης αυτής ήταν η ανάδειξη των προγνωστικών παραγόντων εμφάνισης αναιμίας, καθώς θα πρέπει να δοθεί μεγαλύτερη προσοχή στους ανασφάλιστους ασθενείς και στα φάρμακα αναιμίας, συμπεριλαμβανομένων των ESA και τα σκευάσματα σιδήρου. Τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης αυξάνουν τις γνώσεις μας σχετικά με τον επιπολασμό της αναιμίας και τους παράγοντες που συμβάλλουν στον έλεγχο των επιπέδων αιμοσφαιρίνης.

4.2 Επιπτώσεις της Αναιμίας

Οι ασθενείς με αναιμία στην αιμοκάθαρση βιώνουν μία σειρά από σωματικά και ψυχολογικά προβλήματα που πηγάζουν από την ίδια την αναιμία. Αναφορικά με τα σωματικά προβλήματα των ασθενών αυτών, αυτά περιλαμβάνουν (Stauffer and Fan, 2014a; NIDDK, 2022):

1. Κόπωση ή κούραση
2. Δύσπνοια
3. Ασυνήθιστα χλωμό δέρμα
4. Αδυναμία
5. Πόνοι στο σώμα
6. Πόνος στο στήθος
7. Ζάλη
8. Λιποθυμία
9. Γρήγορος ή ακανόνιστος καρδιακός παλμός
10. Πονοκέφαλοι
11. Προβλήματα ύπνου
12. Προβλήματα συγκέντρωσης

Σημαντική η αρνητική επίδραση της αναιμίας και στην ποιότητα ζωής των ασθενών με ΧΝΝ τελικού σταδίου υπό αιμοκάθαρση. Και αυτή η επιβάρυνση είναι εξαιρετικά σημαντική, καθώς αυτοί οι ασθενείς ήδη βιώνουν περιορισμούς στην καθημερινότητα τους λόγω της εξάρτησης από το μηχάνημα αιμοκάθαρσης, διαιτητικούς περιορισμούς, περιορισμούς στις μετακινήσεις, στην κοινωνική και εργασιακή τους ζωή, κινδύνους αιμορραγίας και λοιμώξεων. Όλα τα παραπάνω σε συνδυασμό με την αναιμία επιβαρύνουν ακόμη περισσότερο το επίπεδο υγείας και την ζωή των ασθενών αυτών. Στη συνέχεια θα παρουσιαστούν μελέτες που μέτρησαν το επίπεδο ποιότητας ζωής των ασθενών σε συσχέτιση με τον παράγοντα αναιμία.

Μία συγχρονική μελέτη αξιολόγησε την ποιότητα ζωής των ασθενών που υποβάλλονται σε χρόνια αιμοκάθαρση και να διερευνήσει την επίδραση διαφόρων παραγόντων, που σχετίζονται με τη θεραπεία και την ΧΝΝ τελικού σταδίου στην ποιότητα ζωής. Η μελέτη διεξήχθη σε εθνικό επίπεδο και αξιολογήθηκαν 1.013 τυχαία επιλεγμένοι σταθεροί ασθενείς σε αιμοκάθαρση στην Ισπανία. Η αξιολόγηση της ποιότητας ζωής έγινε με την κλίμακα Karnofsky (KS) και το Sickness Impact Profile (SIP). Και τα δύο ερωτηματολόγια ήταν αυτοαναφερόμενα, δηλαδή συμπληρώθηκαν από τους ασθενείς. Η συννοσηρότητα αξιολογήθηκε σύμφωνα με τον δείκτη συννοσηρότητας Friedman. Συγκρίθηκαν οι προσαρμοσμένες βαθμολογίες ποιότητας ζωής για τις διαφορές μεταξύ των περιπτώσεων διαφόρων ομάδων ασθενών. Το **26% των ασθενών παρουσίασε σοβαρό περιορισμό της ποιότητας ζωής** στη συνολική βαθμολογία του SIP (βαθμολογία ≥ 20) και το **31% στο KS** (βαθμολογία ≤ 60). Οι επιμέρους κατηγορίες του SIP που επηρεάστηκαν περισσότερο ήταν η εργασία, η ψυχαγωγία και οι ασχολίες, η διαχείριση του σπιτιού και ο ύπνος και η ανάπαυση. Δεν βρέθηκαν σημαντικές διαφορές σχετικά με την τεχνική αιμοκάθαρσης, το διάλυμα αιμοκάθαρσης ή το φίλτρο της αιμοκάθαρσης. Οι μεγαλύτερες συγκεντρώσεις αιμοσφαιρίνης σχετιζόνταν με καλύτερες βαθμολογίες ποιότητας ζωής στη σωματική διάσταση και στη συνολική βαθμολογία του SIP. Η προχωρημένη ηλικία και ο δείκτης συννοσηρότητας σχετιζόνταν με χειρότερες βαθμολογίες ποιότητας ζωής. Συμπεραίνουμε ότι το 25% των ασθενών παρουσίασε σημαντική επίδραση της νόσου στην ποιότητα ζωής τους. Η αύξηση της αιμοσφαιρίνης σχετιζόταν με καλύτερη ποιότητα ζωής στους ασθενείς με αιμοκάθαρση. Η προχωρημένη ηλικία και η συννοσηρότητα επηρέασαν αρνητικά την ποιότητα ζωής. Καθώς τα ποσοστά χαμηλής ποιότητας ζωής των ασθενών ήταν υψηλά, με έναν στους τέσσερεις ασθενείς να βιώνει υποβαθμισμένη ποιότητα ζωής λόγω αναιμίας, η διαχείριση της αναιμίας καθίσταται επιβεβλημένη.

Παρόμοια μελέτη αναφορικά με την ποιότητα ζωής πραγματοποιήθηκε στην Ιορδανία (Alshogran *et al.*, 2021). Η μελέτη εξέτασε την ποιότητα ζωής που σχετίζεται με την υγεία (HRQoL) και τους παράγοντες που σχετίζονται με την κακή HRQoL μεταξύ των ασθενών που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση αιμοκάθαρση. Διεξήχθη μία πολυκεντρική συγχρονική μελέτη σε ασθενείς με αιμοκάθαρση και διαγνωσμένη αναιμία στην Ιορδανία σε ένα δείγμα 168 ασθενών. Χρησιμοποιήθηκαν αξιόπιστα ερωτηματολόγια για τη συλλογή δεδομένων σχετικά με την HRQoL χρησιμοποιώντας το EQ-5D-5L, τα ψυχιατρικά συμπτώματα χρησιμοποιώντας την κλίμακα άγχους και κατάθλιψης του νοσοκομείου (HADS) και τη βαθμολογία των συννοσηροτήτων χρησιμοποιώντας τον τροποποιημένο δείκτη συννοσηρότητας Charlson (mCCI). Πραγματοποιήθηκε ανάλυση πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης για τον εντοπισμό των μεταβλητών που σχετίζονται ανεξάρτητα με τη επίδραση τους στην HRQoL μεταξύ των ασθενών. Η μέση ηλικία των συμμετεχόντων στη μελέτη ήταν 52,2 ($\pm$ 14,6) έτη. Η μέση τιμή χρησιμότητας του EQ-5D-5L ήταν 0,44 ($\pm$ 0,42). Οι συμμετέχοντες ανέφεραν πολύ σοβαρά προβλήματα κυρίως στον τομέα του πόνου/της δυσφορίας (19,6%). Η αυξημένη ηλικία, ο αυξημένος δείκτης συννοσηρότητας και τα παράπονα των ασθενών, τα περισσότερα έτη υπό αιμοκάθαρση, η μειωμένη άσκηση και το χαμηλό οικογενειακό εισόδημα συσχετίστηκαν σημαντικά με κακή HRQoL ($p < 0,05$). Τα ευρήματα της μελέτης αποκάλυψαν κακή HRQoL μεταξύ των ασθενών με αιμοκάθαρση και με αναιμία. Διάφορες διαστάσεις της υγείας επηρεάστηκαν αρνητικά μεταξύ των ασθενών με αιμοκάθαρση. Θα ήταν απαραίτητη η ανάπτυξη και εφαρμογή κατάλληλων προσεγγίσεων με επαρκή εκπαίδευση και ψυχοκοινωνική υποστήριξη των ασθενών με αιμοκάθαρση από τους επαγγελματίες υγείας με στόχο τη βελτίωση της HRQoL και των κλινικών αποτελεσμάτων.

Οι ασθενείς με αναιμία επιπλέον έχουν υψηλό κίνδυνο νοσηρότητας και θνητότητας. Η νεφρική ανεπάρκεια προκαλεί αναιμία και σχετίζεται με πολύ υψηλό κίνδυνο στεφανιαίας νόσου. Η ήπια έως μέτρια μειωμένη νεφρική λειτουργία είναι πολύ πιο συχνή και συνδέεται επίσης με αυξημένο επιπολασμό αναιμίας και κινδύνου στεφανιαίας νόσου. Πρόσφατα δεδομένα υποδηλώνουν ακόμη υψηλότερο κίνδυνο στεφανιαίας νόσου όταν συνυπάρχουν και οι δύο καταστάσεις (Astor *et al.*, 2006). Στην παραπάνω μελέτη (Astor *et al.*, 2006) διερευνήθηκε η συσχέτιση της νεφρικής δυσλειτουργίας και της αναιμίας με τα συμβάντα στεφανιαίας νόσου (θανατηφόρα ή μη θανατηφόρα στεφανιαία νόσος ή επεμβάσεις στεφανιαίας επαναγγείωσης) και τη θνησιμότητα στεφανιαίας νόσου και όλων των αιτιών σε διάστημα 12 ετών παρακολούθησης σε 14.971 ενήλικες ηλικίας 45 έως 64 ετών. Ο ρυθμός πειραματικής διήθησης (GFR) εκτιμήθηκε από τη βαθμονομημένη κρεατινίνη ορού

χρησιμοποιώντας την εξίσωση της μελέτης MDRD (αποκλείστηκε η τιμή <30 ml/min ανά $1,73$ m², $n = 32$). Η αναιμία ορίστηκε ως επίπεδο αιμοσφαιρίνης $<13,5$ g/dL στους άνδρες ($648/6746$, $9,6\%$) και <12 g/dL στις γυναίκες ($1049/8225$, $12,8\%$). Ο επιπολασμός της αναιμίας ήταν προοδευτικά υψηλότερος σε χαμηλότερο εκτιμώμενο GFR <75 ml/min ανά $1,73$ m² (και οι δύο $P < 0,001$) τόσο για τους άνδρες όσο και για τις γυναίκες. Δηλαδή, μία επιδείνωση της ΧΝΝ, οδηγούσε σε αύξηση του ποσοστού των ασθενών με αναιμία. Συνολικά 1.635 ($10,9\%$) συμμετέχοντες παρουσίασαν ένα συμβάν στεφανιαίας νόσου, 360 ($2,4\%$) πέθαναν από στεφανιαία νόσο και 1.722 ($11,5\%$) πέθαναν από οποιαδήποτε αιτία κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης. Μετά από προσαρμογή για γνωστούς παράγοντες κινδύνου, συμπεριλαμβανομένων του διαβήτη, των επιπέδων λιπιδίων, της αρτηριακής πίεσης και της χρήσης αντιυπερτασικής φαρμακευτικής αγωγής, η μειωμένη νεφρική λειτουργία συσχετίστηκε με υψηλότερο κίνδυνο επαναλαμβανόμενων συμβάντων στεφανιαίας νόσου και θνησιμότητας από στεφανιαία νόσο και όλες τις αιτίες. **Οι εν λόγω συσχετίσεις ήταν σημαντικά ισχυρότερες μεταξύ των συμμετεχόντων με αναιμία.** Οι προσαρμοσμένοι σχετικοί κίνδυνοι θνησιμότητας από όλες τις αιτίες που σχετίζονταν με μέτρια μειωμένη έναντι φυσιολογικής νεφρικής λειτουργίας (GFR $30-59$ έναντι ≥ 90 ml/min ανά $1,73$ m²) ήταν $1,7$ (95% CI $1,3-2,2$) σε απουσία της αναιμίας και $3,5$ (95% CI $2,4-5,1$) στην περίπτωση της παρουσίας αναιμίας (αλληλεπίδραση $P = 0,001$). Ο συνδυασμός μέτριας μειωμένης νεφρικής λειτουργίας και αναιμίας σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης συμβάντων στεφανιαίας νόσου και θνησιμότητας, τονίζοντας την ανάγκη εντοπισμού ατόμων με αυτές τις καταστάσεις και αξιολόγησης παρεμβάσεων για τη θεραπεία της αναιμίας και την επιβράδυνση της εξέλιξης της χρόνιας νεφρικής νόσου.

Παρόμοια με τα παραπάνω, τα αποτελέσματα μελέτης στις ΗΠΑ, σε ένα δείγμα βετεράνων στρατιωτών (Kovesdy *et al.*, 2006). Η αναιμία είναι μια συχνή επιπλοκή της χρόνιας νεφρικής νόσου (ΧΝΝ), αλλά τα αποτελέσματα που σχετίζονται με τα χαμηλότερα επίπεδα αιμοσφαιρίνης (Hgb) σε ασθενείς με ΧΝΝ που δεν υποβάλλονται ακόμη σε αιμοκάθαρση δεν έχουν διερευνηθεί καλά. Οι αναλύσεις που διερευνούν τις εκβάσεις που σχετίζονται με μία μόνο αρχική τιμή Hgb, δεν λαμβάνουν επίσης υπόψη τη διαχρονική διακύμανση αυτού του μέτρου, δηλαδή της τιμής της αιμοσφαιρίνης. Μετά τη συλλογή όλων των μετρήσεων Hgb (17.194 εξετάσεις) κατά τη διάρκεια μιας μέσης περιόδου παρακολούθησης $2,1$ ετών σε μια ιστορική προοπτική κοόρτη 853 ανδρών βετεράνων των ΗΠΑ με ΧΝΝ σταδίων $3-5$, οι οποίοι δεν είχαν ακόμη υποβληθεί σε αιμοκάθαρση, εξετάστηκε η συσχέτιση των μέσων χρονικών επιπέδων Hgb με την προ της αιμοκάθαρσης θνησιμότητα από όλα τα αίτια, τη

νεφρική νόσο τελικού σταδίου και ένα σύνθετο τελικό σημείο και των δύο. Εξετάστηκαν η ανάλυση επιβίωσης Kaplan-Meier και τα μοντέλα Cox προσαρμοσμένα για την ηλικία, τη φυλή, τον δείκτη μάζας σώματος, την κατάσταση καπνίσματος, την αρτηριακή πίεση, τον σακχαρώδη διαβήτη, την καρδιαγγειακή νόσο, τις κατηγορίες του εκτιμώμενου ρυθμού πειραματικής διήθησης, τις συγκεντρώσεις λευκωματίνης και χοληστερόλης στον ορό και την πρωτεΐνουρία. Η χαμηλότερη χρονικά μέση Hgb συσχετίστηκε τόσο **με σημαντικά υψηλότερη θνησιμότητα** πριν από την εισαγωγή στην αιμοκάθαρση όσο και με υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης XNN τελικού σταδίου, όταν αναλύθηκε ξεχωριστά. Η αναιμία (ιδίως η μέση χρονικά Hgb <120 g/l) σχετίζεται τόσο με υψηλότερη θνησιμότητα όσο και με αυξημένο κίνδυνο XNN τελικού σταδίου σε άνδρες ασθενείς με XNN, που δεν έχουν ακόμη υποβληθεί σε αιμοκάθαρση. Διαπιστώνουμε δηλαδή, ότι οι ασθενείς με XNN, και με συνυπάρχουσα αναιμία, ήδη ακόμη πριν την ένταξη τους στην αιμοκάθαρση έχουν υψηλό κίνδυνο θνησιμότητας, ο οποίος πολύ πιθανό θα αυξηθεί στην περίπτωση επιδείνωσης της XNN και μη ελέγχου και αποτελεσματικής διαχείρισης της αναιμίας.

Το ενδιαφέρον της επιστημονικής κοινότητας συνήθως μονοπωλείται από τις κλινικές επιπτώσεις της αναιμίας. Ωστόσο, οι επιπτώσεις της αναιμίας και ειδικότερα στους ασθενείς με XNN τελικού σταδίου υπό αιμοκάθαρση έχει πολλές διαστάσεις. Εκτός όμως από τις επιπτώσεις της αναιμίας στον ασθενή, η αναιμία στους ασθενείς σε XNN επηρεάζει και τα συστήματα υγείας με την υψηλή οικονομική επιβάρυνση που αυτή επιφέρει. Μελέτες έχουν εκτιμήσει και υπολογίσει το οικονομικό κόστος της αναιμίας. Παρά τις πληροφορίες σχετικά με τον επιπολασμό και τα συναφή αποτελέσματα, λίγα είναι γνωστά για τον αντίκτυπο της αναιμίας στη χρήση της υγειονομικής περίθαλψης και το κόστος. Η παρούσα μελέτη (Nissenson *et al.*, 2015) εξέτασε τον επιπολασμό της αναιμίας και το σχετικό ιατρικό κόστος και τη χρήση υπηρεσιών υγείας, χρησιμοποιώντας διοικητικά δεδομένα για ενήλικες που διαγνώστηκαν πρόσφατα με αναιμία, συμπεριλαμβανομένων έως και 12 μηνών παρακολούθησης. Αρχικά, εντοπίστηκαν ασθενείς με προδιάθεση για αναιμία, με βάση επιλεγμένες συνυπάρχουσες καταστάσεις (χρόνια νεφρική νόσος, ιός της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας, ρευματοειδής αρθρίτιδα, φλεγμονώδης νόσος του εντέρου, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια και καρκίνοι συμπαγών όγκων). Συγκρίθηκαν οι δαπάνες για τους αναιμικούς ασθενείς και ένα τυχαίο δείγμα μη αναιμικών ασθενών με αυτές τις παθήσεις, προκειμένου να μπορέσει να πραγματοποιηθεί και σύγκριση μεταξύ των δύο ομάδων ασθενών. Οι συσχετίσεις αξιολογήθηκαν μετά από προσαρμογή για πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες με τη χρήση ενός μοντέλου παλινδρόμησης. Τα πρότυπα κλινικής φροντίδας

εξετάστηκαν συνολικά και ανά πάθηση. Σύμφωνα με την ανάλυση των αποτελεσμάτων, η αναιμία παρατηρήθηκε στο 3,5% (81.423) των περίπου 2,3 εκατομμυρίων μελών των προγραμμάτων υγείας το 2000, των οποίων τα δεδομένα συλλέχθηκαν και αναλύθηκαν. Το 15% των αναιμικών ασθενών έλαβαν κάποια προσδιορισμένη θεραπεία, με τη μετάγγιση να είναι η πιο συχνή παρέμβαση. Η χρήση και το κόστος ήταν σημαντικά υψηλότερα για τους αναιμικούς ασθενείς (P λιγότερο από 0,001). Το μέσο ετήσιο κόστος ανά ασθενή ήταν 14.535 δολάρια για τους αναιμικούς ασθενείς (55% εξωτερικά ιατρεία, 33% ενδονοσοκομειακά, 13% φαρμακείο), 54% υψηλότερο από το μέσο κόστος των 9.451 δολαρίων για τους μη αναιμικούς ασθενείς (45% εξωτερικά ιατρεία, 36% ενδονοσοκομειακά, 19% φαρμακείο). Μετά την προσαρμογή για την ηλικία, άλλες συννοσηρότητες (π.χ. χρόνια νεφρική νόσο και καρκίνο), το φύλο και τον τύπο ασφάλισης (αποζημίωση, προτιμώμενος οργανισμός παροχής υπηρεσιών/σημείο παροχής υπηρεσιών ή οργανισμός συντήρησης υγείας, στη βάση δεδομένων Medstat MarketScan), οι αναιμικοί ασθενείς είχαν μέσο κόστος που ήταν υπερδιπλάσιο από το προσαρμοσμένο κόστος των μη αναιμικών ασθενών. Όπως παρατηρούμε από τα πολύ ενδιαφέροντα αυτά ευρήματα, που αφορούν γενικότερα τη διαχείριση και την περίθαλψη ασθενών με αναιμία (και όχι ειδικά ασθενών με ΧΝΝ) οι ιατρικές δαπάνες για τους αναιμικούς ασθενείς είναι διπλάσιες από εκείνες των μη αναιμικών ασθενών με τις ίδιες συνυπάρχουσες παθήσεις.

Την συνολική επιβάρυνση, κλινική και οικονομική, της αναιμίας στην Ιαπωνία εξέτασε μία ανασκόπηση της βιβλιογραφίας (Akizawa *et al.*, 2018). Ειδικότερα, η ανασκόπηση εξέτασε την τρέχουσα βιβλιογραφία σχετικά με την αναιμία σε ασθενείς με ΧΝΝ στην Ιαπωνία για να αναδείξει την επιβάρυνση της αναιμίας στην ΧΝΝ. Αναζητήθηκαν οι βάσεις δεδομένων Medline, Embase και Igaku Chuo Zasshi για τον εντοπισμό σχετικών δημοσιευμένων μελετών και περιλήψεων που δημοσιεύθηκαν από το έτος 2004 και μετά. Ο πληθυσμός περιλάμβανε ασθενείς με ΧΝΝ με αναιμία και τα αποτελέσματα που ενδιέφεραν ήταν επιδημιολογικά, οικονομικά, ανθρωπιστικά και θεραπευτικά πρότυπα. Στην ανάλυση συμπεριλήφθηκαν μελέτες παρατήρησης, αναλύσεις βάσεων δεδομένων και μελέτες οικονομικής αξιολόγησης. Εντοπίστηκαν συνολικά 1.151 άρθρα και τελικά μόνο 50 ήταν επιλέξιμα για τελική εξέταση. Η οικονομική επιβάρυνση αναφέρθηκε στις περισσότερες μελέτες (n = 37), ακολουθούμενη από τα θεραπευτικά πρότυπα (n = 26) και την επιδημιολογική (n = 25) και ανθρωπιστική (n = 1) επιβάρυνση. Ο επιπολασμός της αναιμίας κυμαινόταν σε μεγάλο βαθμό, από 0 έως και 95% με βάση τους διαφορετικούς ορισμούς της αναιμίας και αυξανόταν με τη σοβαρότητα της ΧΝΝ. Αυτό το εύρημα αναφορικά με την

εξέλιξη της ΧΝΝ και την παράλληλη αύξηση του επιπολασμού της αναιμίας, το έχουμε συναντήσει και σε προηγούμενες μελέτες που παρουσιάστηκαν παραπάνω, καθιστώντας την έγκαιρη διαχείριση και βελτίωση της αναιμίας θεμελιώδη από τα πρώτα ακόμη στάδια της ΧΝΝ. Η υψηλότερη θνησιμότητα συσχετίστηκε με την αντίσταση στον παράγοντα διέγερσης της ερυθροποίησης (ESA) και τα χαμηλότερα επίπεδα αιμοσφαιρίνης μεταξύ των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με ESA. Η δοσολογία του φαρμάκου ήταν η πιο αναφερόμενη οικονομική επιβάρυνση ($n = 33$), ακολουθούμενη από ιατρικές και μη ιατρικές εκβάσεις. Το κόστος που σχετίζεται με την αναιμία ήταν σημαντικό και εξαρτιόταν από την κατάσταση αιμοκάθαρσης και τη θεραπεία με ESA. Μόνο μία μελέτη ανέφερε δεδομένα σχετικά με την ποιότητα ζωής, γεγονός που υποδηλώνει ότι απαιτείται περαιτέρω διερεύνηση της ανθρωπιστικής επιβάρυνσης της αναιμίας στην ΧΝΝ.

Τέλος, θα παρουσιαστεί μία μελέτη αναφορικά με το κόστος της αναιμίας ειδικά για τους ασθενείς με ΧΝΝ υπό αιμοκάθαρση, καθώς επίσης και η επιβάρυνση της αναιμίας στην ποιότητα ζωής (Spinowitz *et al.*, 2019). Το συνολικό κόστος και η σχετιζόμενη με την υγεία ποιότητα ζωής – HRQoL, που σχετίζονται με τις τρέχουσες θεραπείες για την αναιμία καθώς και με τη συσχέτιση με τη χρόνια νεφρική νόσο δεν έχουν διερευνηθεί καλά. Για το λόγω αυτό πραγματοποιήθηκε συστηματική βιβλιογραφική ανασκόπηση σχετικά με το κόστος και την HRQoL, που σχετίζονται με τις τρέχουσες θεραπείες για την αναιμία τη σχετιζόμενη με τη ΧΝΝ μεταξύ των ασθενών που υποβάλλονται σε θεραπεία αιμοκάθαρσης. Οι ερευνητές πραγματοποίησαν αναζήτηση στη βιβλιοθήκη και τις βάσεις δεδομένων Cochrane Library, στη MEDLINE, στην EMBASE, στην NHS EED και στην NHS HTA για δημοσιεύσεις στην αγγλική γλώσσα. Συμπεριλήφθηκαν πρωτότυπες μελέτες που δημοσιεύθηκαν μεταξύ της 1ης Ιανουαρίου 2000 και της 17ης Μαρτίου 2017, σε ένα μεγάλο χρονικό διάστημα καθιστώντας τα ευρήματα περισσότερο αξιόπιστα. Για την ένταξη των μελετών στην ανάλυση, θα έπρεπε να πληρούσαν τα ακόλουθα κριτήρια: πληθυσμός ενηλίκων, εστίαση της μελέτης ήταν η αναιμία που σχετιζόταν με τη ΧΝΝ, συμπεριέλαβαν αποτελέσματα σχετικά με ασθενείς που έλαβαν συμπλήρωμα σιδήρου, μετάγγιση ερυθρών αιμοσφαιρίων ή παράγοντες διέγερσης της ερυθροποίησης (ESAs), ανέφεραν αποτελέσματα σχετικά με την HRQoL ή/και το κόστος. Τα αποτελέσματα της HRQoL και του κόστους, συμπεριλαμβανομένης της χρήσης των πόρων υγειονομικής περίθαλψης, εξήχθησαν και συνοψίστηκαν παρακάτω. Βρέθηκαν συνολικά 1.625 δημοσιεύσεις, 15 από τις οποίες πληρούσαν όλα τα κριτήρια ένταξης. Όλες οι μελέτες που εντοπίστηκαν περιλάμβαναν ESAs ως θεραπεία ενδιαφέροντος. Δύο τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες ανέφεραν ότι η θεραπεία με ESA βελτιώνει την HRQoL σε σχέση με το

εικονικό φάρμακο. Σε οκτώ μελέτες που συνέκριναν την HRQoL ασθενών, που πέτυχαν υψηλούς έναντι χαμηλών στόχων αιμοσφαιρίνης (Hb), η επιδίωξη υψηλότερων στόχων Hb με ESAs οδήγησε γενικά σε μέτριες βελτιώσεις της HRQoL. Δύο μελέτες ανέφεραν ότι οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ESA είχαν χαμηλότερο κόστος και χρήση των πόρων υγειονομικής περίθαλψης σε σύγκριση με τους ασθενείς που δεν έλαβαν θεραπεία. Μία μελέτη διαπίστωσε ότι η επιδίωξη υψηλότερων έναντι χαμηλότερων στόχων Hb οδήγησε σε μειωμένη χρήση των πόρων υγειονομικής περίθαλψης, ενώ δύο άλλες ανέφεραν ότι αυτό οδήγησε σε μείωση της σχέσης κόστους-αποτελεσματικότητας. Το εξαιρετικά σημαντικό εύρημα της ανασκόπησης αυτής αποτέλεσε το γεγονός ότι η καλύτερη διαχείριση της αναιμίας με την χορήγηση ESA, είχε σαν αποτέλεσμα την μικρότερη ζήτηση υπηρεσιών υγείας και συνεπώς χαμηλότερο υγειονομικό κόστος και επιβάρυνση των συστημάτων υγείας. Οι ασθενείς που υποβλήθηκαν σε αιμοκάθαρση με ESA παρουσίασαν και καλύτερη HRQoL σε σχέση με τους ασθενείς που δεν υποβλήθηκαν σε ESA. Ωστόσο, η θεραπεία σε υψηλότερους στόχους Hb οδήγησε σε μέτριες βελτιώσεις της HRQoL σε σύγκριση με τους χαμηλότερους στόχους Hb.

4.3 Διαχείριση της Αναιμίας

Η διαχείριση της αναιμίας στην ΧΝΝ έχει εξελιχθεί δραματικά. Από τα πρώτα συμπληρώματα σιδήρου από το στόμα που εισήχθησαν στη δεκαετία του 1830 (θειικός σίδηρος), τη χρήση των μεταγγίσεων ερυθρών αιμοσφαιρίων κατά μήκος του 20 αιώνα, την εμφάνιση της πρώτης χρήσης rhuEPO στα τέλη της δεκαετίας του 1980, ακολουθούμενη από ESAs μακράς δράσης, μέχρι, τέλος, την ευρεία χρήση ενδοφλέβιων συμπληρωμάτων σιδήρου τα τελευταία χρόνια. Ωστόσο, η πραγματική διαχείριση της αναιμίας σε ασθενείς με ΧΝΝ διαφέρει μεταξύ των διαφόρων χωρών και ιατρικών μονάδων. Πράγματι, οι τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες KDIGO (McMurray *et al.*, 2012), ERBP (Locatelli *et al.*, 2009) και NICE (NICE, 2022)) δεν συμπίπτουν πλήρως μεταξύ τους. Υπάρχουν ορισμένες διαφωνίες σχετικά με τους βέλτιστους στόχους για την Hb καθώς και τον σίδηρο. Στην Εικόνα 9 συνοψίζονται οι κύριες διαφορές. Αυτές περιλαμβάνουν διαφορές στις τιμές στόχο για την αιμοσφαιρίνη, την αρχική θεραπεία, τον κορεσμό τρανσφερρίνης (TSAT), ο λόγος του σιδήρου του ορού προς τη συνολική ικανότητα δέσμευσης σιδήρου καθώς και την χορήγηση από το στόματος ή ενδοφλεβίως του σιδήρου. Ανεξάρτητα ποιες οδηγίες θα ακολουθηθεί ο ιατρός νεφρολόγος, αυτές θα πρέπει να αξιολογούνται συστηματικά για την αποτελεσματικότητά τους.

	Diagnosis of iron deficiency	Treatment initiation	Hb target under treatment with ESAs	SF and TSAT objectives in patients under treatment	FE oral vs. IV
NICE (2015)	Test every 3 months (1–3 m in HD) - Use %HfC > 6%, only if blood processing within 6 h. - If not possible, use CHr < 29 pg - If not, use a combination SF < 100 ng/mL and TSAT < 20%	Correct iron deficiency before ESA therapy. - Patient-centered: discuss risks/benefits of treatment options. Take into account the person's choice. Avoid Hb < 10 g/dL.	Hb 10–12 g/dl	Avoid SF > 800 ng/mL To prevent this, review iron dose if SF > 500 ng/mL	ND-CKD with anemia and iron deficiency: - offer a 3 months trial of oral iron therapy. - If it fails, offer IV iron therapy. - DD-CKD: Preference for IV iron - If IV iron, consider high dose, low frequency formulations for ND and DD-CKD patients.
KDIGO (2012)	SF ≤ 100 ng/mL and TSAT ≤ 20%.	A trial with IV iron if Hb increase or ESA dose reduction is desired and SF ≤ 500 ng/mL and TSAT ≤ 30% ND-CKD: When Hb < 10 g/dL: Individualize decision based on the rate of fall of Hb, risks and symptoms. DD-CKD: When Hb 9–10 g/dL. Avoid Hb < 9 g/dL.	Hb ≤ 11.5 g/dl - Target to Hb > 11.5 g/dl if QoL improve is foreseen and patient accepts risks. Avoid Hb > 13 g/dL.	Stop iron supplements if SF > 500 ng/mL	ND-CKD: Select route based on severity of ID, prior response, side effects, costs. A trial of iv iron, or a 1–3 month trial of oral iron therapy. - DD-CKD: Preference for IV iron
ERBP (2009)	SF < 100 ng/mL and TSAT < 20% if ESA naïve. SF ≤ 300 ng/mL and TSAT ≤ 30% if ESA treated	Avoid Hb < 10 g/dL. - If low risk patients or a benefit in QoL foreseen ESA could start at ↑ Hb (avoid Hb > 12 g/dL) - In high risk patients with worsening heart disease, treatment initiation at Hb 9–10 g/dL.	Hb 10–12 g/dl - High risk patients with asymptomatic disease: target Hb around 10 g/dL.	Avoid SF > 500 ng/ml and TSAT > 30%.	ND-CKD and mild-moderate anemia: Oral iron as first line therapy for > 3 months. ND-CKD and severe anemia or when oral iron ineffective: IV iron as first choice.

Εικόνα 9. Συστάσεις διεθνών οργανισμών NICE, KDIGO και ERBP αναφορικά με τη διαχείριση της αναιμίας στη ΧΝΝ.

Πηγή: (Portolés *et al.*, 2021).

4.3.1 Παράγοντες διέγερσης της ερυθροποίησης (ESAs) - Erythropoiesis-Stimulating Agents (ESAs)

Το πρώτο διαθέσιμο ανάλογο ΕΡΟ ήταν η εποετίνη α και λίγο αργότερα η εποετίνη β. Παράγεται με τεχνολογία ανασυνδυασμένου DNA σε κυτταρικές καλλιέργειες. Στη συνέχεια αναπτύχθηκαν η δαρμπεποετίνη άλφα (DA) και η μεθοξυ-πολυαιθυλενογλυκόλη-εποετίνη β, οι οποίες παρουσίασαν παρατεταμένο χρόνο ημιζωής. Πιο πρόσφατα, εισήχθησαν στην αγορά βιομοειδή της αρχικής εποετίνης.

Δεν είναι όλοι οι ESAs παρόμοιοι. Έχουν διαφορετικές φαρμακοκινητικές και φαρμακοδυναμικές ιδιότητες, όπως διαφορετικούς χρόνους ημιζωής και συγγένεια με τους υποδοχείς της ΕΡΟ, επιτρέποντας λιγότερο συχνή δοσολογία και ευκολία στη χορήγηση για τους ασθενείς με ΧΝΝ με ESAs μακράς δράσης. Επιπλέον, είναι σημαντικό να επισημανθεί το γεγονός ότι ο συντελεστής μετατροπής μεταξύ των ESAs βραχείας και μακράς δράσης είναι πιθανόν να μην είναι γραμμικός. Στην πραγματικότητα, σε υψηλότερες δόσεις, οι ESA

μακράς δράσης είναι πιο αποτελεσματικές ως προς τη δόση (Bock *et al.*, 2008). Ωστόσο, με βάση τα δεδομένα αποτελεσματικότητας και ασφάλειας, διάφορες μετά-αναλύσεις στη βάση δεδομένων Cochrane υποστηρίζουν ότι δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία που να υποδηλώνουν την υπεροχή οποιουδήποτε σκευάσματος ESA ή οποιουδήποτε τρόπου χορήγησης ESA (Palmer *et al.*, 2014; Hahn *et al.*, 2017).

Ορισμένες μελέτες παρατήρησης έδειξαν αντικρουόμενα αποτελέσματα όσον αφορά τα αποτελέσματα αυτά. Για παράδειγμα, η μελέτη του ιαπωνικού μητρώου αιμοκάθαρσης που έδειξε 20% υψηλότερο κίνδυνο θνησιμότητας από οποιαδήποτε αιτία σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ESAs μακράς δράσης σε σύγκριση με εκείνους που έλαβαν θεραπεία με ESAs βραχείας δράσης (Sakaguchi *et al.*, 2019). Αντίθετα, μια ιταλική μελέτη παρατήρησης σε ασθενείς με ΧΝΝ χωρίς αιμοκάθαρση έδειξε υψηλότερο κίνδυνο εξέλιξης σε ΧΝΝ τελικού σταδίου και θνησιμότητας σε ασθενείς που λάμβαναν ESAs βραχείας δράσης σε υψηλές δόσεις (Minutolo *et al.*, 2021). Τα αποτελέσματα αυτά θα πρέπει να λαμβάνονται με προσοχή λόγω του σχεδιασμού της μελέτης και του κινδύνου μεροληψίας. Αντίθετα, μια πρόσφατη τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη (RCT) που συνέκρινε τη μηνιαία χορήγηση CERA (ενεργοποιητής υποδοχέα συνεχούς ερυθροποίησης) με τους παράγοντες αναφοράς epoetin alfa/beta και DA βραχείας δράσης, έδειξε μη κατωτερότητα όσον αφορά την επίτευξη του στόχου της Hb, τα μείζονα ανεπιθύμητα καρδιαγγειακά συμβάντα ή τη συνολική θνησιμότητα σε ασθενείς υπό αιμοκάθαρση. Ωστόσο, παρατηρήθηκε ότι οι ασθενείς που δεν πέτυχαν επίπεδα Hb άνω των 10 g/dl ή εκείνοι που βρίσκονταν στο υψηλότερο τεταρτημόριο της δόσης ESA, είχαν υψηλότερο κίνδυνο καρδιαγγειακών συμβαμάτων ή θανάτου, ανεξάρτητα από την χορηγηθείσα θεραπεία (Locatelli *et al.*, 2019). Χρειάζονται περισσότερες RCTs για να εκτιμηθούν οι διαφορές μεταξύ των διαφόρων σκευασμάτων ESA και των προτύπων χορήγησης, ιδίως σε ασθενείς που χρειάζονται υψηλότερες δόσεις ESA.

4.3.2 Θεραπεία με αναστολείς HIF-PHI και πιθανά οφέλη

Η θεραπεία της αναιμίας μέσω της οδού του παράγοντα προλυλ-υδροξυλάσης που προκαλείται από την υποξία (HIF-PH) προσφέρει μια εναλλακτική επιλογή στην παραδοσιακή στρατηγική της ESA. Οι αναστολείς HIF-PH παρέχουν ένα φαρμακολογικό περιθώριο για την παράκαμψη των προκλήσεων που προκαλεί η υποαπόκριση του ESA. Τα ESAs διεγείρουν την ερυθροποίηση δρώντας ειδικά στους υποδοχείς ερυθροποιητίνης που εκφράζονται στους πρόδρομους των ερυθρών αιμοσφαιρίων, ενώ η ερυθροποίηση μέσω της

οδού HIF-PH εξαρτάται από τα επίπεδα οξυγόνου σε όλα τα κύτταρα . Η υποξική κατάσταση εντός του κυτταρικού περιβάλλοντος ελέγχει το επίπεδο της ερυθροποίησης που ενισχύεται μέσω της οδού HIF (Rosenberger *et al.*, 2002).

Υπήρξαν προτάσεις ότι το HIF-PHI μπορεί να αποκαταστήσει την ερυθροποίηση με πιο σταθερό ρυθμό με την πάροδο του χρόνου σε σύγκριση με το ESA. Τέτοια οφέλη δεν έχουν ακόμη αποδειχθεί πειστικά σε άμεσες δοκιμές που συγκρίνουν τη χρήση HIF-PHI και ESA σε ασθενείς που εξαρτώνται από την αιμοκάθαρση. Απαιτούνται πιο συγκεκριμένα στοιχεία για να δικαιολογηθεί εάν τα φυσιολογικά οφέλη είναι σημαντικά με τη χρήση του HIF-PHI σε σύγκριση με τα ESA στους πληθυσμούς με ΧΝΝ. Ωστόσο, η ανώτερη απόδοση των HIF-PHIs στη ρύθμιση της ομοιόστασης σιδήρου και στην κάλυψη των απαιτήσεων της συμπλήρωσης σιδήρου είναι ένα σημαντικό σημείο συζήτησης σε σχέση με την αυξανόμενη δραστηριότητα της ερυθροποίησης, για ασθενείς με ΧΝΝ και νεφρική ανεπάρκεια με μεγαλύτερο κίνδυνο λειτουργικής ανεπάρκειας σιδήρου λόγω κακή εντερική πρόσληψη και χρήση αποθεμάτων σιδήρου.

Η σταθεροποίηση της οδού HIF-PH μετριάζει τα γονίδια που εμπλέκονται στο μεταβολισμό του σιδήρου και ρυθμίζει άμεσα τον χειρισμό του σιδήρου ρυθμίζοντας προς τα πάνω την τρανσφερίνη, τον υποδοχέα τρανσφερίνης 1 της κυτταρικής μεμβράνης και την σερουλοπλασμίνη επιτρέποντας μεγαλύτερη μεταφορά σιδήρου στους ιστούς (Kaplan *et al.*, 2018; Rolfs *et al.*, 1997; Tacchini *et al.*, 1999; Mukhopadhyay *et al.*, 2000).

Η εντερική απορρόφηση του σιδήρου αυξάνεται μέσω της ρύθμισης προς τα πάνω του δωδεκαδακτυλικού κυτοχρώματος B (DcytB) και του μεταφορέα δισθενούς μετάλλου 1 (DMT1), μαζί με την καθοδική ρύθμιση της εψιδίνης (Haase *et al.*, 2013).

Η ρύθμιση της εψιδίνης με τη μεσολάβηση HIF-PH εξαρτάται από την ερυθροποίηση που διεγείρεται από την ερυθροποιητίνη, πολύ πιθανό να μεσολαβείται μέσω έκκρισης ερυθροφερόνης από τον μυελό των οστών (Kautz *et al.*, 2014). Αυτός είναι ο πρωταρχικός μηχανισμός με τον οποίο η παγκόσμια υποξία, ή όταν χορηγούνται HIF-PHI για τη σταθεροποίηση της οδού HIF-PH, μεσολαβεί στη μείωση των επιπέδων της εψιδίνης. Επομένως, η χορήγηση του HIF-PHI μπορεί να αποφύγει την υπερβολική χορήγηση σιδήρου, δεδομένης της αυξημένης απορρόφησης σιδήρου, της αυξημένης προσβασιμότητας στις αποθήκες σιδήρου και της αυξημένης αποτελεσματικότητας στη μεταφορά σιδήρου. Αυτό μειώνει την ανάγκη για αυξημένη δόση ESA και τους σχετικούς κινδύνους νοσηρότητας και

θνησιμότητας από αυτήν. Αν και τέτοια οφέλη υποδεικνύονται από βασικές μελέτες, οι άμεσες κλινικές δοκιμές δεν το έχουν ακόμη επικυρώσει και απαιτείται περαιτέρω μελέτη.

4.3.3 Ανησυχίες για την ασφάλεια της χρήσης HIF-PHI

Έχουν διατυπωθεί τεκμηριωμένες ανησυχίες σχετικά με τη χρήση των HIF-PHI, παρά τα πιθανά πλεονεκτήματά τους. Ένα συχνά συζητούμενο ζήτημα είναι η έκταση των μεγάλων ανεπιθύμητων καρδιαγγειακών συμβάντων (MACE) και ο κίνδυνος θρομβώσεων με αυτά τα νέα φάρμακα. Οι ασθενείς με μέτρια ΧΝΝ ή νεφρική ανεπάρκεια είναι πιθανό να έχουν άλλες συννοσηρότητες, οι οποίες μπορεί να παρουσιάζονται ως ανεξάρτητοι παράγοντες κινδύνου για MACE και θρομβωτικά επεισόδια, επιπρόσθετα στους κινδύνους που ενέχει η χρήση HIF-PHI. Παρά την πιθανή ικανότητα των HIF-PHIs να αυξάνουν την αποτελεσματικότητα της χρήσης σιδήρου για την ερυθροποίηση, υπάρχουν ταυτόχρονες ανησυχίες ότι οι δράσεις του εξαντλούν τα αποθέματα σιδήρου, οδηγώντας σε ανεπάρκεια σιδήρου. Αντίστοιχες αυξήσεις στα επίπεδα των αιμοπεταλίων και της τρανσφερίνης μπορεί να προκαλέσουν μεγαλύτερους κινδύνους θρόμβωσης (Wish *et al.*, 2021).

Μια άλλη ανησυχία σχετίζεται με την αυξημένη μεταγραφή του γονιδίου του αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα (VEGF). Η μεταγραφική δραστηριότητα του γονιδίου VEGF ρυθμίζεται από τη δέσμευση του HIF στο στοιχείο απόκρισης υποξίας στις ρυθμιστικές περιοχές του γονιδίου στόχου (μετά από διμερισμό μεταξύ HIF-α και HIF-β στον πυρήνα του κυττάρου) μεταξύ άλλων γονιδίων, με αυτό να αποτελεί ουσιαστικό βήμα για την ενεργοποίηση της EPO. Η αυξημένη δραστηριότητα μεταγραφής του γονιδίου VEGF αυξάνει τον κίνδυνο νεοπλασίας και πολλαπλασιαστικής διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας, καθώς ο VEGF προάγει την αγγειογένεση, την αγγειακή διαπερατότητα και την ανάπτυξη του όγκου. Δεδομένων των αυξημένων κινδύνων κακοήθειας και σακχαρώδους διαβήτη σε ηλικιωμένα άτομα γενικά, αυτό προκαλεί σχετική ανησυχία καθώς το HIF-PHI μπορεί να αυξήσει αυτούς τους κινδύνους (Li *et al.*, 2009).

Η πνευμονική υπέρταση έχει εικαστεί ως μια άλλη πιθανή ανησυχία για το προφίλ ασφάλειας σε σχέση με τις επιδράσεις του HIF-PHI στην αναδιαμόρφωση των πνευμονικών αγγείων, αν και οι περιπλοκές αυτού του μηχανισμού απαιτούν περαιτέρω επικύρωση. Μπορεί να είναι πραγματικά ανησυχητικό εάν τέτοιες συσχετίσεις είναι σημαντικές, λαμβάνοντας υπόψη την καρδιοπνευμονική ευθραυστότητα σε πολλούς ασθενείς που ζουν με ΧΝΝ και πολυνοσηρότητα (Pullamsetti *et al.*, 2020).

Η πολυφαρμακία στους ασθενείς με ΧΝΝ και ο πληθυσμός της νεφρικής ανεπάρκειας μπορεί να παρουσιαστεί ως άλλο πρόβλημα. Οι αλληλεπιδράσεις φαρμάκου μεταξύ του HIF-PHI και άλλων φαρμάκων μπορεί να οδηγήσουν σε μυριάδες νέες ανεπιθύμητες ενέργειες, πολλές από τις οποίες δεν είναι ακόμη πλήρως γνωστές επί του παρόντος. Από την άποψη της δημόσιας υγείας, εξακολουθούν να υπάρχουν αβεβαιότητες σχετικά με την αποτελεσματικότητα του κόστους του HIF-PHI σε σύγκριση με το ESA για τη διαχείριση της αναιμίας στη ΧΝΝ.

4.3.4 Συμπλήρωμα σιδήρου για την αναιμία

Οι κατευθυντήριες γραμμές αναγνωρίζουν ότι η βέλτιστη στρατηγική για τη διαχείριση του μεταβολισμού του σιδήρου παραμένει ασαφής και υποστηρίζουν την εξισορρόπηση των πιθανών οφελών και κινδύνων από τη χορήγηση συμπληρωμάτων σιδήρου (Locatelli *et al.*, 2009; McMurray *et al.*, 2012; NICE, 2022). Η Εικόνα 9 συνοψίζει τις αρχές και τους στόχους της διαχείρισης των συμπληρωμάτων σιδήρου των κατευθυντήριων οδηγιών KDIGO, ERBP και NICE. Τα τελευταία χρόνια ορισμένες καλής ποιότητας προ κλινικές μελέτες, κλινικές δοκιμές και επιδημιολογικές μελέτες έχουν ρίξει φως στη θεραπευτική προσέγγιση όσον αφορά την έλλειψη σιδήρου στη ΧΝΝ και σίγουρα θα μπορούσαν να αλλάξουν την κλινική πρακτική.

Ο ενδοφλέβιος (IV) σίδηρος έχει επιδείξει οφέλη τόσο στην ΧΝΝ υπό αιμοκάθαρση όσο και σε αυτήν πριν το τελικό στάδιο, καθώς έχει αποδειχθεί αποτελεσματικότερος στην αύξηση των επιπέδων φερριτίνης και Hb, ενώ παράλληλα μειώνει τις απαιτήσεις σε ESA και μεταγγίσεις. Ειδικότερα, σε ασθενείς με αιμοκάθαρση, τα από του στόματος χορηγούμενα σκευάσματα φαίνεται να είναι άχρηστα, ίσως με εξαίρεση τον δεσμευτή φωσφορικών αλάτων κιτρικό σίδηρο (Umanath *et al.*, 2015). Επιπλέον, η γαστρεντερική δυσανεξία και η δυσκοιλιότητα μειώνουν την ανοχή και τη συμμόρφωση των από του στόματος χορηγούμενων σκευασμάτων σιδήρου (Fishbane *et al.*, 2017).

Ωστόσο, διατυπώνονται ορισμένες ανησυχίες σχετικά με τα ενδοφλέβια σκευάσματα σιδήρου, όπως το ενισχυμένο οξειδωτικό στρες, η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία ή ο πιθανός ρόλος στην ευνοϊκή επίδραση της λοίμωξης. Επιπλέον, η ενδοφλέβια χορήγηση σιδήρου έχει συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο υπότασης, πονοκεφάλων ή αντιδράσεων υπερευαισθησίας. Ο ασταθής σίδηρος, δηλαδή ο σίδηρος που απελευθερώνεται στην κυκλοφορία μετά τη χορήγηση και δεν δεσμεύεται στην τρανσφερρίνη, αποτελεί σημαντική αιτία τέτοιων ανεπιθύμητων αντιδράσεων. Τα ενδοφλέβια συμπληρώματα σιδήρου είναι μη βιολογικά

σύνθετα φάρμακα. Ένας πυρήνας σιδήρου, που καλύπτεται από μια σύνθετη δομή πολυσακχαριτών τα σχηματίζει. Πράγματι, οι διαφορές στη δομή του μορίου μεταξύ των διαφόρων IV σκευασμάτων σιδήρου μπορεί να ευθύνονται για τις διαφορές στα αποτελέσματα κάθε IV σκευάσματος σιδήρου. Ορισμένες μελέτες έχουν καταδείξει ακόμη και διαφορές στην επίτευξη των επιπέδων Hb μεταξύ της πρωτότυπης και της γενόσημης μορφής του σακχαρούχου σιδήρου (Rottembourg *et al.*, 2011).

Από την άλλη πλευρά, υπάρχουν αυξανόμενες ενδείξεις ότι η από του στόματος χορήγηση μπορεί να έχει επιβλαβή επίδραση στον εντερικό μικροβίωμα, το οποίο μπορεί να επιδεινώσει την ουραιμική δυσβίωση (Cigarran Guldreis, González Parra and Cases Amenós, 2017; Kortman, Reijnders and Swinkels, 2017). Το κατά πόσον ο από του στόματος χορηγούμενος σίδηρος προκαλεί αλλαγές στον εντερικό μικροβίωμα, αυξάνει την παραγωγή ουραιμικών τοξινών και/ή τη φλεγμονή στη ΧΝΝ μένει να διευκρινιστεί.

Κεφάλαιο 5: Συμπεράσματα

Η αναιμία στη χρόνια νεφρική νόσο (XNN) έχει γίνει ένα σημαντικό κλινικό ζήτημα με τον αυξημένο επιπολασμό των ασθενών που ζουν με XNN να εξελίσσεται σε νεφρική ανεπάρκεια. Τα αίτια της αναιμίας είναι πολυπαραγοντικά, επιδεινωμένα από τις φυσιολογικές επιδράσεις της γήρανσης, της αδυναμίας και της φθίνουσας νεφρικής λειτουργίας.

Η αναιμία μπορεί να ορισθεί ως μείωση του ολικού όγκου των κυκλοφορούντων ερυθρών αιμοσφαιρίων. Επειδή στην καθημερινή κλινική πράξη η μέτρηση του όγκου των ερυθρών αιμοσφαιρίων δεν είναι εφικτή, ο όρος αναιμία αναφέρεται στην μείωση των τιμών της αιμοσφαιρίνης ή του αιματοκρίτη του περιφερικού αίματος κάτω από το όριο του φυσιολογικού. Για πολλά χρόνια, είχαν επικρατήσει τα όρια για τις τιμές αιμοσφαιρίνης που είχε προτείνει ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (ΠΟΥ) το 1968, σύμφωνα με τα οποία η αναιμία ορίζεται ως αιμοσφαιρίνη < 12 g/dl για τις γυναίκες και < 13 g/dl για τους άνδρες. Μεταγενέστερες αναφορές προτιμούν να ορίζουν τα όρια του φυσιολογικού ως 2 τυπικές αποκλίσεις από την μέση τιμή του υπό εξέταση πληθυσμού.

Οι παράγοντες διέγερσης της ερυθροποίησης (ESAs) είναι η συμβατική θεραπευτική επιλογή για την αναιμία στη XNN. Ωστόσο, η υποαπόκριση του ESA είναι ένα συχνά παρατηρούμενο ζήτημα στην κλινική πράξη. Μετά την εμφάνιση αναστολέων του παράγοντα προλυλυδροξυλάσης που προκαλείται από την υποξία από το στόμα (HIF-PHI) τα τελευταία χρόνια, υπάρχει συζήτηση για το εάν είναι μια λύση στο αίνιγμα της υποαπόκρισης του ESA, καθώς το HIF-PHI αντιμετωπίζει την αναιμία μέσω μιας εναλλακτικής φυσιολογικής οδού. Παραμένει αβεβαιότητα σχετικά με την καταλληλότητα της χρήσης του HIF-PHI σε ασθενείς, δεδομένης της έλλειψης στοιχείων για την ασφάλειά του κατά τη μακροχρόνια παρακολούθηση για τον πληθυσμό. Απαιτείται περαιτέρω μελέτη για την παροχή απαντήσεων, λαμβάνοντας υπόψη την κλινική σημασία αυτού του ζητήματος σε μια κλίμακα δημόσιας υγείας.

Ιδανικές καταστάσεις για την επίτευξη της βέλτιστης τιμής αιμοσφαιρίνης δεν υπάρχουν, καθώς εκτός από την φαρμακευτική αγωγή, ο ιατρός νεφρολόγος θα πρέπει να λαμβάνει υπόψη και το κοινωνικό και κλινικό προφίλ του ασθενούς και τους παράγοντες που μπορούν να επηρεάζουν την τιμή της αιμοσφαιρίνης.

Παράλληλα η αποδιδόμενη φροντίδα υγείας από τους Νοσηλευτές Νεφρολογίας, στην ευθύνη των οποίων ανήκει η οργάνωση και η ορθή εκτέλεση της συνεδρίας αιμοκάθαρσης,

με την τήρηση πρωτοκόλλου «διεξαγωγής συνεδρίας αιμοκάθαρσης», περιορίζουν τις μικρές καθημερινές απώλειες αίματος, προλαμβάνοντας την περαιτέρω επιδείνωση της αναιμίας.

Βιβλιογραφικές Αναφορές

- Abdelkarim, O. A., Abdelraheem, M. B. and Khalid Ekheir, H. (2020) 'Prevalence and factors predicting anemia in sudanese hemodialysis patients'. doi: 10.21203/rs.2.21912/v1.
- Agarwal, R. and Delanaye, P. (2019) 'Glomerular filtration rate: when to measure and in which patients?', *Nephrology Dialysis Transplantation*, 34(12), pp. 2001–2007. doi: 10.1093/NDT/GFY363.
- Akizawa, T. *et al.* (2018) 'Burden of Anemia in Chronic Kidney Disease Patients in Japan: A Literature Review', *Therapeutic Apheresis and Dialysis*, 22(5), pp. 444–456. doi: 10.1111/1744-9987.12712.
- Alshogran, O. Y. *et al.* (2021) 'Predictors of poor health-related quality of life among hemodialysis patients with anemia in Jordan', *Health and Quality of Life Outcomes*, 19(1), pp. 1–9. doi: 10.1186/S12955-021-01905-7/TABLES/3.
- American Heart Association (2022) *Understanding Blood Pressure Readings* . Available at: <https://www.heart.org/en/health-topics/high-blood-pressure/understanding-blood-pressure-readings> (Accessed: 22 December 2022).
- Arhuidese, I. J. *et al.* (2018) 'Utilization, patency, and complications associated with vascular access for hemodialysis in the United States', *Journal of Vascular Surgery*, 68(4), pp. 1166–1174. doi: 10.1016/J.JVS.2018.01.049.
- Astor, B. C. *et al.* (2006) 'Kidney function and anemia as risk factors for coronary heart disease and mortality: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study', *American Heart Journal*, 151(2), pp. 492–500. doi: 10.1016/J.AHJ.2005.03.055.
- Aurbach, G. D. and Heath, D. A. (1974) 'Parathyroid hormone and calcitonin regulation of renal function', *Kidney International*, 6(5), pp. 331–345. doi: 10.1038/KI.1974.118.
- Bauer, J. H., Sunderrajan, S. and Reams, G. (1985) 'Effects of calcium entry blockers on renin-angiotensin-aldosterone system, renal function and hemodynamics, salt and water excretion and body fluid composition', *The American Journal of Cardiology*, 56(16), pp. H62–H67. doi: 10.1016/0002-9149(85)90546-6.
- Blaine, J., Chonchol, M. and Levi, M. (2015) 'Renal Control of Calcium, Phosphate, and Magnesium Homeostasis', *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 10(7), pp. 1257–1272. doi: 10.2215/CJN.09750913.

- Bock, H. A. *et al.* (2008) 'Darbepoetin alpha in lower-than-equimolar doses maintains haemoglobin levels in stable haemodialysis patients converting from epoetin alpha/beta', *Nephrology Dialysis Transplantation*, 23(1), pp. 301–308. doi: 10.1093/NDT/GFM579.
- Booth, R. E., Johnson, J. P. and Stockand, J. D. (2002) 'Aldosterone', *American Journal of Physiology - Advances in Physiology Education*, 26(1–4), pp. 8–20. doi: 10.1152/ADVAN.00051.2001/ASSET/IMAGES/LARGE/U10120082105.JPEG.
- CDC (2022) *Prevent Diabetes Complications*. Available at: <https://www.cdc.gov/diabetes/managing/problems.html> (Accessed: 19 July 2022).
- Christensen, E. I. and Gburek, J. (2004) 'Protein reabsorption in renal proximal tubule - Function and dysfunction in kidney pathophysiology', *Pediatric Nephrology*, 19(7), pp. 714–721. doi: 10.1007/S00467-004-1494-0/FIGURES/2.
- Chu, C. D. *et al.* (2021) 'Trends in Chronic Kidney Disease Care in the US by Race and Ethnicity, 2012-2019', *JAMA Network Open*, 4(9), pp. e2127014–e2127014. doi: 10.1001/JAMANETWORKOPEN.2021.27014.
- Cigarran Guldreis, S., González Parra, E. and Cases Amenós, A. (2017) 'Microbiota intestinal en la enfermedad renal crónica', *Nefrología*, 37(1), pp. 9–19. doi: 10.1016/J.NEFRO.2016.05.008.
- Coresh, J. (2017) 'Update on the Burden of CKD', *Journal of the American Society of Nephrology*, 28(4), pp. 1020–1022. doi: 10.1681/ASN.2016121374.
- Cupisti, A. and Kalantar-Zadeh, K. (2013) 'Management of Natural and Added Dietary Phosphorus Burden in Kidney Disease', *Seminars in Nephrology*, 33(2), pp. 180–190. doi: 10.1016/J.SEMNEPHROL.2012.12.018.
- Despopoulos, A. and Silbernagl, S. (1989) 'Εγχειρίδιο Φυσιολογίας Με Έγχρωμο Άτλαντα', in. Λίτσαζ. Available at: <https://www.palaiobibliopolio.gr/Εγχειρίδιο-Φυσιολογίας-Με-Έγχρωμο-Άτλαντα-p-48303.html> (Accessed: 1 December 2022).
- Diabetes UK (2022) *Complications of diabetes | Guide to diabetes*. Available at: <https://www.diabetes.org.uk/guide-to-diabetes/complications> (Accessed: 19 July 2022).
- Dreyer, G. *et al.* (2009) 'The effect of ethnicity on the prevalence of diabetes and associated chronic kidney disease', *QJM: An International Journal of Medicine*, 102(4), pp. 261–269. doi: 10.1093/QJMED/HCN177.

- Eckardt, K. U. and Kurtz, A. (2005) 'Regulation of erythropoietin production', *European Journal of Clinical Investigation*, 35(3), pp. 13–19. doi: 10.1111/J.1365-2362.2005.01525.X.
- Ellingson, K. D. *et al.* (2012) 'Vascular access hemorrhages contribute to deaths among hemodialysis patients', *Kidney International*, 82(6), pp. 686–692. doi: 10.1038/KI.2012.185.
- Ethier, J. *et al.* (2008) 'Vascular access use and outcomes: an international perspective from the dialysis outcomes and practice patterns study', *Nephrology Dialysis Transplantation*, 23(10), pp. 3219–3226. doi: 10.1093/NDT/GFN261.
- Evenepoel, P. and Wolf, M. (2013) 'A balanced view of calcium and phosphate homeostasis in chronic kidney disease', *Kidney International*, 83(5), pp. 789–791. doi: 10.1038/KI.2013.21.
- Felsenfeld, A. J., Levine, B. S. and Rodriguez, M. (2015) 'Pathophysiology of Calcium, Phosphorus, and Magnesium Dysregulation in Chronic Kidney Disease', *Seminars in Dialysis*, 28(6), pp. 564–577. doi: 10.1111/SDI.12411.
- Fishbane, S. *et al.* (2017) 'Effects of Ferric Citrate in Patients with Nondialysis-Dependent CKD and Iron Deficiency Anemia', *Journal of the American Society of Nephrology*, 28(6), pp. 1851–1858. doi: 10.1681/ASN.2016101053.
- Franken, G. A. C. *et al.* (2021) 'Mechanisms coupling sodium and magnesium reabsorption in the distal convoluted tubule of the kidney', *Acta Physiologica*, 231(2), p. e13528. doi: 10.1111/APHA.13528.
- Gheith, O. *et al.* (2016) 'Diabetic kidney disease: world wide difference of prevalence and risk factors', *Journal of Nephro pharmacology*, 5(1), p. 49. Available at: /pmc/articles/PMC5297507/ (Accessed: 22 December 2022).
- Gilory, A. . (2019) *Ανατομία του Ανθρώπου*. Ιατρικές Εκδόσεις Κωνσταντάρας.
- Greenberg, A. (2012) *Βασικές Γνώσεις σε Νεφρικές Παθήσεις*. Vasiliadis Medical Books. Available at: <https://www.vasiliadis-books.gr/shop/βασικές-γνώσεις-σε-νεφρικές-παθήσεις/> (Accessed: 22 December 2022).
- Haase, V.H. Regulation of erythropoiesis by hypoxia-inducible factors. *Blood Rev.* **2013**, 27, pp. 41–53.

- Hahn, D. *et al.* (2017) 'Short-acting erythropoiesis-stimulating agents for anaemia in predialysis patients', *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2017(1). doi: 10.1002/14651858.CD011690.PUB2/INFORMATION/EN.
- Huang, K. W. *et al.* (2014) 'Different peptic ulcer bleeding risk in chronic kidney disease and end-stage renal disease patients receiving different dialysis', *Digestive Diseases and Sciences*, 59(4), pp. 807–813. doi: 10.1007/S10620-013-2973-6/TABLES/4.
- Indrarini, A., Zahra, A. N. and Yona, S. (2019) 'The relationship between anemia, depression, duration of hemodialysis, and quality of sleep among end-stage renal disease patients', *Enfermería Clínica*, 29, pp. 24–29. doi: 10.1016/J.ENFCLI.2019.05.002.
- International Diabetes Federation (2020) *Complications*. Available at: <https://www.idf.org/aboutdiabetes/complications.html> (Accessed: 19 July 2022).
- International Diabetes Federation (2022) *About Diabetes*. Available at: <https://idf.org/our-network/regions-members/europe/welcome.html> (Accessed: 19 July 2022).
- Inui, T. *et al.* (2017) 'Dialysis Access Hemorrhage: Access Rescue from a Surgical Emergency', *Annals of Vascular Surgery*, 42, pp. 45–49. doi: 10.1016/J.AVSG.2017.03.003.
- JAMESON, L. and LOSCALZO, J. (2013) *HARRISON, ΝΕΦΡΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΗΣ ΟΞΕΟΒΑΣΙΚΗΣ ΙΣΟΡΡΟΠΙΑΣ (1Η ΕΚΔ.) - Παρισιάνου Α.Ε. ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΕΣ ΕΚΔΟΣΕΙΣ ΠΑΡΙΣΙΑΝΟΥ*. Available at: https://www.parisianou.gr/el/products/harrison-νεφρολογια-και-διαταραχες-της-οξεοβασικης-ισορροπιας-1η-εκδ?gclid=CjwKCAiA7vWcBhBUEiwAXieltn4odVhU2gjUrlWis2TpdrYnQyGMDO0vpGBr7Zz9kPXogAG-3fZmtRoCNSQQA_vD_BwE (Accessed: 17 December 2022).
- Jeffrey, R. F. *et al.* (1993) 'Anticoagulation with Low Molecular Weight Heparin (Fragmin) during Continuous Hemodialysis in the Intensive Care Unit', *Artificial Organs*, 17(8), pp. 717–720. doi: 10.1111/J.1525-1594.1993.TB00620.X.
- Jelkmann, W. (2011) 'Regulation of erythropoietin production', *Journal of Physiology*, 589(6), pp. 1251–1258. doi: 10.1113/JPHYSIOL.2010.195057.
- Jelkmann, Wolfgang and Jelkmann, W (2011) 'Regulation of erythropoietin production', *The Journal of Physiology*, 589(6), pp. 1251–1258. doi: 10.1113/JPHYSIOL.2010.195057.
- Jones, E. S. W. and Rayner, B. L. (2015) 'Hypertension, end-stage renal disease and mesangiocapillary glomerulonephritis in methamphetamine users', *South African Medical*

- Journal*, 105(3), pp. 199–201. doi: 10.7196/SAMJ.8731.
- Jose, M. D. *et al.* (2017) ‘Fatal Dialysis Vascular Access Hemorrhage’, *American Journal of Kidney Diseases*, 70(4), pp. 570–575. doi: 10.1053/J.AJKD.2017.05.014.
- Jun, M. *et al.* (2015) ‘The association between kidney function and major bleeding in older adults with atrial fibrillation starting warfarin treatment: population based observational study’, *BMJ*, 350. doi: 10.1136/BMJ.H246.
- Kaplan, J.M.; Sharma, N.; Dikdan, S. Hypoxia-inducible factor and its role in the management of anemia in chronic kidney disease. *Int. J. Mol. Sci.*, 2018, 19, pp. 389.
- Kautz, L.; Jung, G.; Valore, E.V.; Rivella, S.; Nemeth, E.; Ganz, T. Identification of erythroferrone as an erythroid regulator of iron metabolism. *Nat. Genet.* **2014**, 46, pp. 678–684.
- ‘KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Anemia in Chronic Kidney Disease’ (2006) *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*, 47(5 Suppl 3). doi: 10.1053/J.AJKD.2006.03.010.
- Khoo, B. Z. E. *et al.* (2021) ‘Dialysis circuit clotting in critically ill patients with COVID-19 infection’, *BMC Nephrology*, 22(1), pp. 1–8. doi: 10.1186/S12882-021-02357-3/TABLES/3.
- Kortman, G. A. M., Reijnders, D. and Swinkels, D. W. (2017) ‘Oral iron supplementation: Potential implications for the gut microbiome and metabolome in patients with CKD’, *Hemodialysis International*, 21, pp. S28–S36. doi: 10.1111/HDI.12553.
- Kovesdy, C. P. *et al.* (2006) ‘Association of anemia with outcomes in men with moderate and severe chronic kidney disease’, *Kidney International*, 69(3), pp. 560–564. doi: 10.1038/SJ.KI.5000105.
- Kovesdy, C. P. (2022) ‘Epidemiology of chronic kidney disease: an update 2022’, *Kidney International Supplements*, 12(1), pp. 7–11. doi: 10.1016/J.KISU.2021.11.003.
- Ku, E. *et al.* (2019) ‘Hypertension in CKD: Core Curriculum 2019’, *American Journal of Kidney Diseases*, 74(1), pp. 120–131. doi: 10.1053/J.AJKD.2018.12.044.
- Kumbar, L. and Yee, J. (2019) ‘Current Concepts in Hemodialysis Vascular Access Infections’, *Advances in Chronic Kidney Disease*, 26(1), pp. 16–22. doi: 10.1053/J.ACKD.2018.10.005.

- Kurtkoti, J. *et al.* (2016) ‘Arterial line versus venous line administration of low molecular weight heparin, enoxaparin for prevention of thrombosis in the extracorporeal blood circuit of patients on haemodialysis or haemodiafiltration: A randomized cross-over trial’, *Nephrology*, 21(8), pp. 663–668. doi: 10.1111/NEP.12681.
- Kurts, C. *et al.* (2013) ‘The immune system and kidney disease: basic concepts and clinical implications’, *Nature Reviews Immunology* 2013 13:10, 13(10), pp. 738–753. doi: 10.1038/nri3523.
- Lemone, P., Burke, K. and Bauldoff, G. (2014) *ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ - ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗ (ΠΡΩΤΟΣ ΤΟΜΟΣ) / . ΑΘΗΝΑ: ΛΑΓΟΣ ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ ΙΑΤΡΙΚΕΣ ΕΚΔΟΣΕΙΣ*. Available at: <https://www.politeianet.gr/books/9789607875815-lemone-priscilla-lagos-dimitrios-iatrikes-ekdoseis-pathologiki-cheiourgiki-nosileutiki-protos-tomos-314144> (Accessed: 17 November 2022).
- Levey, A. S., Inker, L. A. and Coresh, J. (2014) ‘GFR Estimation: From Physiology to Public Health’, *American Journal of Kidney Diseases*, 63(5), pp. 820–834. doi: 10.1053/J.AJKD.2013.12.006.
- Li, Z.; Bao, S.; Wu, Q.; Wang, H.; Eyler, C.; Sathornsumetee, S.; Shi, Q.; Cao, Y.; Lathia, J.; McLendon, R.E.; et al. Hypoxia-inducible factors regulate tumorigenic capacity of glioma stem cells. *Cancer Cell* 2009, 15, pp.501–513.
- Ling, Z. *et al.* (2023) ‘Unexpected serum phosphorus lost in an amniotic fluid embolism patient’, *Clinica Chimica Acta*, 538, pp. 91–93. doi: 10.1016/J.CCA.2022.11.015.
- Liu, H. *et al.* (2010) ‘Stages of 3,547 patients with chronic kidney disease and relevant factor analysis’, *Journal of Central South University. Medical Sciences*, 35(5), pp. 499–510. doi: 10.3969/J.ISSN.1672-7347.2010.05.016.
- Locatelli, F. *et al.* (2009) ‘Anaemia management in patients with chronic kidney disease: a position statement by the Anaemia Working Group of European Renal Best Practice (ERBP)’, *Nephrology Dialysis Transplantation*, 24(2), pp. 348–354. doi: 10.1093/NDT/GFN653.
- Locatelli, F. *et al.* (2019) ‘Cardiovascular Safety and All-Cause Mortality of Methoxy Polyethylene Glycol-Epoetin Beta and Other Erythropoiesis-Stimulating Agents in Anemia of CKD’, *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 14(12), pp. 1701–1710. doi: 10.2215/CJN.01380219.

- Lok, C. E. *et al.* (2020) 'KDOQI Clinical Practice Guideline for Vascular Access: 2019 Update', *American Journal of Kidney Diseases*, 75(4), pp. S1–S164. doi: 10.1053/J.AJKD.2019.12.001.
- Malaki, M. (2018) 'Anemia and ferritin in hemodialysis: A new insight for evaluation of managing system', *Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation*, 29(3), p. 735. doi: 10.4103/1319-2442.235187.
- Matos, C. M. *et al.* (2013) 'Prevalence and Management of Anemia in Hemodialysis Patients in a Brazilian Population of Predominantly African Descent', *The International Journal of Artificial Organs*, 36(9), pp. 640–649. doi: 10.5301/IJAO.5000204.
- Maxwell, P. H. *et al.* (1997) 'Sites of erythropoietin production', *Kidney International*, 51(2), pp. 393–401. doi: 10.1038/KI.1997.52.
- Mazzoleni, L., Jadoul, M. and Labriola, L. (2013) 'Arteriovenous fistula infection as a cause of vascular access hemorrhage', *Kidney International*, 83(5), pp. 969–970. doi: 10.1038/ki.2013.29.
- McClellan, W. *et al.* (2004) 'The prevalence of anemia in patients with chronic kidney disease', *Current medical research and opinion*, 20(9), pp. 1501–1510. doi: 10.1185/030079904X2763.
- McMurray, J. J. V. *et al.* (2012) 'Kidney disease: Improving global outcomes (KDIGO) anemia work group. KDIGO clinical practice guideline for anemia in chronic kidney disease', *Kidney International Supplements*, 2(4), pp. 279–335. doi: 10.1038/KISUP.2012.37.
- MedlinePlus (2022) *Diabetes Complications*. Available at: <https://medlineplus.gov/diabetescomplications.html> (Accessed: 19 July 2022).
- Minutolo, R. *et al.* (2021) 'Types of erythropoiesis-stimulating agents and risk of end-stage kidney disease and death in patients with non-dialysis chronic kidney disease', *Nephrology Dialysis Transplantation*, 36(2), pp. 267–274. doi: 10.1093/NDT/GFAA088.
- Musso, C. G. *et al.* (2009) 'Creatinine reabsorption by the aged kidney', *International Urology and Nephrology*, 41(3), pp. 727–731. doi: 10.1007/S11255-008-9508-7/TABLES/4.
- Mukhopadhyay, C.K.; Mazumder, B.; Fox, P.L. Role of hypoxia-inducible factor-1 in transcriptional activation of ceruloplasmin by iron deficiency. *J. Biol. Chem.* **2000**, 275,

21048–21054.

NICE (2022) *The National Institute for Health and Care Excellence*. NICE. Available at: <https://www.nice.org.uk/> (Accessed: 23 December 2022).

NIDDK (2022) *Anemia in Chronic Kidney Disease*. Available at: <https://www.niddk.nih.gov/health-information/kidney-disease/anemia#what> (Accessed: 23 December 2022).

Nissenson, A. R. *et al.* (2015) ‘Economic Burden of Anemia in an Insured Population’, *J Manag Care Spec Pharm*, 11(7), pp. 565–574. doi: 10.18553/JMCP.2005.11.7.565.

OECD (2019) *Health at a Glance 2019. OECD Indicators*. OECD. doi: 10.1787/4DD50C09-EN.

Palmer, S. C. *et al.* (2014) ‘Erythropoiesis-stimulating agents for anaemia in adults with chronic kidney disease: A network meta-analysis’, *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2014(12). doi: 10.1002/14651858.CD010590.PUB2/INFORMATION/EN.

Patzner, R. E. and McClellan, W. M. (2012) ‘Influence of race, ethnicity and socioeconomic status on kidney disease’, *Nature Reviews Nephrology* 2012 8:9, 8(9), pp. 533–541. doi: 10.1038/nrneph.2012.117.

Pavord, S. and Myers, B. (2011) ‘Bleeding and thrombotic complications of kidney disease’, *Blood Reviews*, 25(6), pp. 271–278. doi: 10.1016/J.BLRE.2011.07.001.

Portolés, J. *et al.* (2021) ‘Anemia in Chronic Kidney Disease: From Pathophysiology and Current Treatments, to Future Agents’, *Frontiers in Medicine*, 8, p. 328. doi: 10.3389/FMED.2021.642296/BIBTEX.

Preda, C. *et al.* (2020) ‘Persistent severe hyperkalemia following surgical treatment of aldosterone-producing adenoma’, *Journal of Research in Medical Sciences: The Official Journal of Isfahan University of Medical Sciences*, 25(1). doi: 10.4103/JRMS.JRMS_603_19.

Pullamsetti, S.S.; Mamazhakypov, A.; Weissmann, N.; Seeger, W.; Savai, R. Hypoxia-inducible factor signaling in pulmonary hypertension. *J. Clin. Investig.* 2020, 130, pp. 5638–5651.

Rhoda, K. M., Porter, M. J. and Quintini, C. (2011) ‘Fluid and Electrolyte Management’, *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, 35(6), pp. 675–685. doi:

10.1177/0148607111421913.

- Rolfs, A.; Kvietikova, I.; Gassmann, M.; Wenger, R.H. Oxygen-regulated transferrin expression is mediated by hypoxia-inducible factor-1. *J. Biol. Chem.*, 1997, 272, pp. 20055–20062.
- Rottembourg, J. *et al.* (2011) ‘Do two intravenous iron sucrose preparations have the same efficacy?’, *Nephrology Dialysis Transplantation*, 26(10), pp. 3262–3267. doi: 10.1093/NDT/GFR024.
- Rosenberger, C.; Mandriota, S.; Jürgensen, J.S.; Wiesener, M.S.; Hörstrup, J.H.; Frei, U.; Ratcliffe, P.J.; Maxwell, P.H.; Bachmann, S.; Eckardt, (2002) K.U. Expression of hypoxia-inducible factor-1 α and-2 α in hypoxic and ischemic rat kidneys. 13, pp. 1721–1732.
- Sabanayagam, C. *et al.* (2010) ‘Ethnic disparities in prevalence and impact of risk factors of chronic kidney disease’, *Nephrology Dialysis Transplantation*, 25(8), pp. 2564–2570. doi: 10.1093/NDT/GFQ084.
- Sakaguchi, Y. *et al.* (2019) ‘Types of erythropoietin-stimulating agents and mortality among patients undergoing hemodialysis’, *Journal of the American Society of Nephrology*, 30(6), pp. 1037–1048. doi: 10.1681/ASN.2018101007/-DCSUPPLEMENTAL.
- Santoro, D. *et al.* (2014) ‘Vascular access for hemodialysis: current perspectives’, *International Journal of Nephrology and Renovascular Disease*, 7, p. 281. doi: 10.2147/IJNRD.S46643.
- Schaeffner, E. (2017) ‘Determining the Glomerular Filtration Rate—An Overview’, *Journal of Renal Nutrition*, 27(6), pp. 375–380. doi: 10.1053/J.JRN.2017.07.005.
- Schwab, S. J. *et al.* (1987) ‘Hemodialysis without anticoagulation: One-year prospective trial in hospitalized patients at risk for bleeding’, *The American Journal of Medicine*, 83(3), pp. 405–410. doi: 10.1016/0002-9343(87)90748-0.
- Segelmark, M. and Hellmark, T. (2010) ‘Autoimmune kidney diseases’, *Autoimmunity Reviews*, 9(5), pp. A366–A371. doi: 10.1016/J.AUTREV.2009.11.007.
- Shaheen, F. A. M. *et al.* (2011) ‘Prevalence of anemia in predialysis chronic kidney disease patients.’, *Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation : an Official Publication of the Saudi Center for Organ Transplantation, Saudi Arabia*, 22(3), pp. 456–463. Available at: <https://europepmc.org/article/med/21566300> (Accessed: 23 December 2022).

- Soveri, I. *et al.* (2014) 'Measuring GFR: A Systematic Review', *American Journal of Kidney Diseases*, 64(3), pp. 411–424. doi: 10.1053/J.AJKD.2014.04.010.
- Spiegel, D. M. and Brady, K. (2012) 'Calcium balance in normal individuals and in patients with chronic kidney disease on low- and high-calcium diets', *Kidney International*, 81(11), pp. 1116–1122. doi: 10.1038/KI.2011.490.
- Spinowitz, B. *et al.* (2019) 'Economic and quality of life burden of anemia on patients with CKD on dialysis: a systematic review', *Journal of Medical Economics*, 22(6), pp. 593–604. doi: 10.1080/13696998.2019.1588738/SUPPL_FILE/IJME_A_1588738_SM4853.DOCX.
- Stauffer, M. E. and Fan, T. (2014a) 'Prevalence of anemia in chronic kidney disease in the United States', *PLoS ONE*, 9(1). doi: 10.1371/JOURNAL.PONE.0084943.
- Stauffer, M. E. and Fan, T. (2014b) 'Prevalence of Anemia in Chronic Kidney Disease in the United States', *PLOS ONE*, 9(1), p. e84943. doi: 10.1371/JOURNAL.PONE.0084943.
- Stevens, L. A. and Levey, A. S. (2005) 'Measurement of kidney function', *Medical Clinics of North America*, 89(3), pp. 457–473. doi: 10.1016/j.mcna.2004.11.009.
- Stevens, L. A., Viswanathan, G. and Weiner, D. E. (2010) 'CKD and ESRD in the Elderly: Current Prevalence, Future Projections, and Clinical Significance', *Advances in chronic kidney disease*, 17(4), p. 293. doi: 10.1053/J.ACKD.2010.03.010.
- Sudusinghe, D. *et al.* (2022) 'Increased risk of dialysis circuit clotting in hemodialysis patients with COVID-19 is associated with elevated FVIII, fibrinogen and D-dimers', *Hemodialysis International*, 1. doi: 10.1111/HDI.13046.
- Tacchini, L.; Bianchi, L.; Bernelli-Zazzera, A.; Cairo, G. Transferrin receptor induction by hypoxia, HIF-1-mediated transcriptional activation and cell-specific post-transcriptional regulation. *J. Biol. Chem.* **1999**, 274, pp. 24142–24146.
- Thomas, N. (2003) *ΝΕΦΡΟΛΟΓΙΚΗ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗ*. UNIVERSITY STUDIO PRESS. Available at: https://www.politeianet.gr/books/9789601212357-sullogiko-university-studio-press-nefrologiki-nosileutiki-213609?gclid=EAIaIQobChMIusm_zc3z-wIVj_l3Ch392AsWEAQYASABEGJmyfD_BwE (Accessed: 12 December 2022).
- Trivedi, H., Yang, J. and Szabo, A. (2015) 'Gastrointestinal bleeding in patients on long-term dialysis', *Journal of Nephrology*, 28(2), pp. 235–243. doi: 10.1007/S40620-014-0132-6/FIGURES/3.

- Tsujimoto, H. *et al.* (2020) 'Pharmacological interventions for preventing clotting of extracorporeal circuits during continuous renal replacement therapy', *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2020(12). doi: 10.1002/14651858.CD012467.PUB3.
- Umanath, K. *et al.* (2015) 'Ferric Citrate Reduces Intravenous Iron and Erythropoiesis-Stimulating Agent Use in ESRD', *Journal of the American Society of Nephrology*, 26(10), pp. 2578–2587. doi: 10.1681/ASN.2014080842.
- USRDS (2022) *Annual Data Report*. Available at: <https://usrdp.adr.niddk.nih.gov/2022/chronic-kidney-disease/1-ckd-in-the-general-population> (Accessed: 22 December 2022).
- Vallon, V. and Thomson, S. C. (2017) 'Targeting renal glucose reabsorption to treat hyperglycaemia: the pleiotropic effects of SGLT2 inhibition', *Diabetologia*, 60(2), pp. 215–225. doi: 10.1007/S00125-016-4157-3/FIGURES/3.
- Wesson, L. G. (1969) 'Physiology of the human kidney'. Grune & Stratton, New York.
- Wish, JB Hypoxia-Inducible Factor–Prolyl Hydroxylase Inhibitors for the Treatment of Anemia in CKD: Additional Pieces of the Jigsaw Puzzle. *Kidney Int. Rep.* 2021 , 6 , pp. 1751–1754
- Wong, M. M. Y. *et al.* (2020) 'Anemia and iron deficiency among chronic kidney disease Stages 3–5ND patients in the Chronic Kidney Disease Outcomes and Practice Patterns Study: often unmeasured, variably treated', *Clinical Kidney Journal*, 13(4), pp. 613–624. doi: 10.1093/CKJ/SFZ091.
- Yang, C. *et al.* (2020) 'CKD in China: Evolving Spectrum and Public Health Implications', *American Journal of Kidney Diseases*, 76(2), pp. 258–264. doi: 10.1053/J.AJKD.2019.05.032.
- Zhang, L. X. *et al.* (2008) 'Prevalence and Factors Associated With CKD: A Population Study From Beijing', *American Journal of Kidney Diseases*, 51(3), pp. 373–384. doi: 10.1053/J.AJKD.2007.11.009.
- Zhou, W. and Sacks, S. H. (2001) 'Why is erythropoietin made in the kidney? The kidney functions as a critmeter', *American Journal of Kidney Diseases*, 38(2), pp. 415–425. doi: 10.1053/AJKD.2001.26111.
- Κοσμάδακης, Γ. (2012) *Αιμοκάθαρση: Οδηγός για το Νοσηλευτικό Προσωπικό*. Αθήνα: Εκδόσεις Ποτόντα. Available at: <https://www.public.gr/product/books/greek-books/natural->

science/iatriki/aimokatharsi/1623921 (Accessed: 5 December 2022).

Στεφανίδης, Ι. (2020) *Θέματα νεφρολογίας*. Νέον Ιατρικές Εκδόσεις. Available at: <https://www.protoporia.gr/stefanidhs-iwannhs-8emata-nefrologias-9786188415041.html> (Accessed: 4 December 2022).

Συργκάνης, Χ. (2021) *Αιμοκάθαρση με Τεχνητό Νεφρό για Τελικό Στάδιο Χρόνιας Νεφρικής Νόσου*. Θεσσαλονίκη: Εκδόσεις Ποτόντα. Available at: <https://www.vasiliadis-books.gr/shop/αιμοκάθαρση-με-τεχνητό-νεφρό-για-τελι/> (Accessed: 6 December 2022).

Σωτηρακόπουλος, Ν. and Σταμπολίδου, Μ. (2006) 'Ερυθροποιητίνη και αναιμία της χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας', *Dialysis Living*, (17), pp. 40–50. Available at: <https://www.dialysis-living.com/dialysis-living-magazines/issues-iii/issue-17/tag/ΕΡΥΘΡΟΠΟΙΗΤΙΝΗ> (Accessed: 22 December 2022).