



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ**



**ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΚΑΙ ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΒΑΡΕΩΣ
ΠΑΣΧΟΝΤΑ»**

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**Καρδιαγγειακή λειτουργία και ποιότητα ζωής σε
αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς**

Ονοματεπώνυμο Μεταπτυχιακού Φοιτητή: Ντόμαρης Ιωάννης

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Μαντζαρλής Κωνσταντίνος, Επιμ. Εντατικής Θεραπείας... Επιβλέπων Καθηγητής

Ζακυνθινός Επαμεινώνδας, Καθηγητής Εντατικής Θεραπείας... Μέλος Τριμελούς
Επιτροπής

Μακρής Δημοσθένης, Καθηγητής Εντατικής Θεραπείας... Μέλος Τριμελούς
Επιτροπής

Λάρισα, 15/06/2023

Ιούνιος 2023



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ**



**ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΚΑΙ ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΒΑΡΕΩΣ
ΠΑΣΧΟΝΤΑ»**

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**Καρδιαγγειακή λειτουργία και ποιότητα ζωής σε
αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς**

Περίληψη

Η δομή και η λειτουργία των νεφρών σταδιακά επιδεινώνονται για διάφορους λόγους όταν ο ασθενής νοσεί από χρόνια νεφρική νόσο. Στις περισσότερες περιπτώσεις, η παρουσία δεικτών νεφρικής βλάβης, όπως λευκωματουρία, αιματουρία ή ανωμαλίες που ανιχνεύονται με εργαστηριακές εξετάσεις ή απεικονίσεις, που είναι παρόντες για τουλάχιστον τρεις μήνες συνιστά χρόνια νεφρική νόσο (Websteretal, 20017).

Τα καρδιαγγειακά, μυοσκελετικά και πνευμονικά προβλήματα είναι χαρακτηριστικά της ΧΝΝ, όπως και οι περίπλοκες συνδέσεις μεταξύ αυτών των συστημάτων οργάνων-στόχων που περιορίζουν την καρδιαγγειακή λειτουργία. Αυτές οι συστηματικές αλλαγές έχουν περιπλέξει τις προσπάθειες των γιατρών να διαγνώσουν και να θεραπεύσουν τη ΧΝΝ, ιδιαίτερα επειδή η καρδιακή απεικόνιση σε κατάσταση ηρεμίας μπορεί να μην υποδεικνύει με ακρίβεια τον κίνδυνο πρόωρου θανάτου σε αυτήν την κατάσταση. Υπάρχει ισχυρή λογική για μια ολοκληρωμένη προσέγγιση στην αξιολόγηση των καρδιαγγειακών αλλοιώσεων σε άτομα με ΧΝΝ λόγω του πολυσυστημικού χαρακτήρα της καρδιαγγειακής νόσου σε αυτή τη δημογραφική ομάδα. Οι δύο αυτές καταστάσεις συντελούν στο να πληγεί η ποιότητα ζωής των ασθενών

Η διατήρηση της νεφρικής λειτουργίας σε άτομα με χρόνια νεφρική νόσο ή σε κίνδυνο εμφάνισης πάθησης είναι σημαντική επειδή η νεφρική ανεπάρκεια που απαιτεί αιμοκάθαρση συνδέεται συχνά με σημαντικά μειωμένη ποιότητα ζωής και υψηλά ποσοστά θνησιμότητας, ειδικά τον πρώτο χρόνο μετά τη μετάβαση στην αιμοκάθαρση.

Υπό το πρίσμα των παραπάνω, η παρούσα μελέτη στοχεύει να εξετάσει και να αξιολογήσει τον τρόπο που επηρεάζεται η καρδιαγγειακή λειτουργία σε αιμοκαθαιρούμενους ασθενείς.

Λέξεις κλειδιά: ΧΝΝ, αιμοκάθαρση, καρδιακή λειτουργία, ποιότητα ζωής

Abstract

The structure and function of the kidneys gradually deteriorate for various reasons when the patient suffers from chronic kidney disease. In most cases, the presence of markers of kidney damage, such as albuminuria, hematuria, or abnormalities detected by laboratory tests or imaging, present for at least three months constitutes chronic kidney disease (Webster et al, 20017).

Cardiovascular, musculoskeletal, and pulmonary problems are hallmarks of CKD, as are the complex connections between these target organ systems that limit cardiovascular function. These systemic changes have complicated doctors' efforts to diagnose and treat CKD, particularly because cardiac imaging at rest may not accurately indicate the risk of premature death in this condition. There is a strong rationale for a comprehensive approach to the assessment of cardiovascular changes in people with CKD because of the multisystemic nature of cardiovascular disease in this demographic. These two conditions contribute to affecting the patients' quality of life

Preserving kidney function in people with chronic kidney disease or at risk of developing the disease is important because kidney failure requiring hemodialysis is often associated with significantly reduced quality of life and high mortality rates, especially in the first year after switching to hemodialysis.

In light of the above, the present study aims to examine and evaluate how cardiovascular function is affected in hemodialysis patients.

Key words: CKD, hemodialysis, cardiac function, quality of life

Πίνακας περιεχομένων

Περίληψη	3
Abstract.....	4
Εισαγωγή	7
Κεφάλαιο 1 ^ο : Μεθοδολογία της έρευνας.....	9
1.1 Σκοπός της εργασίας.....	9
1.2 Ερευνητική διαδικασία	9
Κεφάλαιο 2 ^ο : Χρόνια Νεφρική Νόσος.....	10
2.1 Τα αίτια της νόσου.....	11
2.2 Επιδημιολογία	13
2.3 Παράγοντες Κινδύνου για την Εξέλιξη της ΧΝΝ.....	15
2.3.1 Μη τροποποιήσιμοι παράγοντες κινδύνου για χρόνια νεφρική νόσο.....	15
2.3.2 Τροποποιήσιμοι Παράγοντες Κινδύνου ΧΝΝ	15
2.4 Παθοφυσιολογία.....	17
2.5 Η εξέλιξη της ΧΝΝ	17
2.5.1 Αξιολόγηση Αποδεικτικής Χρονικότητας	18
2.5.2 Αξιολόγηση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης.....	19
2.5.3 Αξιολόγηση Πρωτεϊνουρίας.....	19
2.5.4 Απεικόνιση των νεφρών.....	19
2.5.5Ανάπτυξη Ακριβούς Διάγνωσης.....	20
2.6 Θεραπεία / Διαχείριση	20
2.7 Επιπλοκές κατά τη Θεραπεία χρόνιας νεφρικής νόσου.....	23
2.7.1 Διαταραχές οστών.....	24
2.7.2 Θεραπεία για επιπλοκές ESRD.....	24
2.7.3 Επιπλοκές που σχετίζονται με τη μεταμόσχευση νεφρού.....	25
Κεφάλαιο 3 ^ο : ΧΝΝ και καρδιακή νόσος.....	26
3.1 Επιπολασμός της ΧΝΝ και της καρδιακής νόσου	27
3.2 Παθοφυσιολογία καρδιαγγειακής νόσου στη ΧΝΝ	32
3.2.1 Παραδοσιακοί Παράγοντες Κινδύνου Αγγειακών Νόσων στη ΧΝΝ	33
3.2.2 Παράγοντες κινδύνου για μη παραδοσιακές αγγειακές παθήσεις στη ΧΝΝ	35
3.3 Διαχείριση καρδιαγγειακής νόσου σε ασθενείς με ΧΝΝ	39
3.3.1 Θεραπεία Αγγειακών Νόσων για ασθενείς με ΧΝΝ	39
3.3.2 Διαχείριση χρόνιας νεφρικής νόσου και καρδιακής ανεπάρκειας.....	41
3.3.3 Πρόληψη αρρυθμίας και αιφνίδιου καρδιακού θανάτου σε χρόνια νεφρική νόσο	44
3.3.4 Καινοτόμες μέθοδοι θεραπείας.....	47

Κεφάλαιο 4°: Ποιότητα ζωής σε άτομα με ΧΝΝ και καρδιαγγειακές παθήσεις.....	50
4.1 Βελτίωση της ποιότητας ζωής σε άτομα με ΧΝΝ και καρδιαγγειακά προβλήματα.....	58
4.1.1 Διαχείριση Υπέρτασης.....	58
4.1.2 Διαχείριση Σακχαρώδους Διαβήτη.....	58
4.1.3 Νεφροτοξίνες.....	59
4.1.4 Δοσολογία φαρμάκων.....	59
4.1.5 Διαχείριση της κατάστασης μέσω διατροφής.....	60
Συμπεράσματα.....	61
Βιβλιογραφία.....	62

Εισαγωγή

Η χρόνια νεφρική νόσος είναι μια προοδευτική κατάσταση που χαρακτηρίζεται από δομικές και λειτουργικές αλλοιώσεις των νεφρών που προκύπτουν από ποικίλες αιτίες. Η χρόνια νεφρική νόσος χαρακτηρίζεται τυπικά από μείωση της νεφρικής λειτουργίας, εκτιμώμενο ρυθμό σπειραματικής διήθησης (eGFR) μικρότερο από 60 mL/min ανά 173 m² ή δείκτες νεφρικής βλάβης, όπως λευκωματουρία, αιματουρία ή ανωμαλίες που ανιχνεύονται μέσω εργαστηριακών εξετάσεων ή απεικόνιση και παρουσιάζεται για τουλάχιστον τρεις μήνες (Webster et al., 2017).

Περαιτέρω, η Χρόνια Νεφρική Νόσος (XNN) χαρακτηρίζεται και από πολύπλοκες αλληλεπιδράσεις μεταξύ των συστημάτων οργάνων-στόχων, συμπεριλαμβανομένων ανωμαλιών του καρδιαγγειακού, του μυοσκελετικού και του αναπνευστικού συστήματος, οι οποίες μαζί θέτουν σε κίνδυνο την καρδιαγγειακή λειτουργία. Αυτές οι συστηματικές αλλοιώσεις έχουν εμποδίσει τις διαγνωστικές και θεραπευτικές προσπάθειές του ιατρονοσηλευτικού προσωπικού, ειδικά επειδή η απεικόνιση της δομής της καρδιάς σε ηρεμία, σε αντίθεση με την κατάστασή της κατά τη διάρκεια στρες, μπορεί να μην αντιπροσωπεύει επαρκώς τον κίνδυνο πρόωμης θνησιμότητας στη XNN. Ο πολυσυστημικός χαρακτήρας της καρδιαγγειακής νόσου σε άτομα με XNN προσφέρει επιτακτικά δικαιολογητικά για μια ολοκληρωμένη προσέγγιση στην αξιολόγηση των καρδιαγγειακών αλλαγών σε αυτήν την ομάδα του πληθυσμού. Όπως μπορεί να γίνει κατανοητό τα δύο συνυπάρχοντα προβλήματα πλήττουν την ποιότητα ζωής των νοσούντων (Lim et al., 2020).

Η παγκόσμια επιβάρυνση της χρόνιας νεφρικής νόσου είναι σημαντικό και αυξάνεται: το δέκα τοις εκατό των ενηλίκων παγκοσμίως προσβάλλονται από κάποια μορφή χρόνιας νεφρικής νόσου, με αποτέλεσμα μισό εκατομμύριο θανάτους και είκοσι οκτώ εκατομμύρια χρόνια ζωής χάνονται ετησίως (Xie et al., 2018). Η χρόνια νεφρική νόσος προβλέπεται να γίνει η πέμπτη κύρια αιτία θνησιμότητας παγκοσμίως έως το 2040, αντιπροσωπεύοντας μία από τις πιο απότομες προβλεπόμενες αυξήσεις από οποιαδήποτε σημαντική αιτία θανάτου (Foreman et al., 2018).

Τα πολλαπλά αίτια της νόσου διαφέρουν σημαντικά. Ο διαβήτης, η σπειραματονεφρίτιδα και οι ασθένειες των κυστικών νεφρών είναι κοινές και καλά

μελετημένες αιτίες χρόνιας νεφρικής νόσου, αλλά οι αιτίες της χρόνιας νεφρικής νόσου δεν είναι ακόμη πλήρως κατανοητές. Παρά τη στενή συσχέτιση μεταξύ της χρόνιας νεφρικής νόσου και της υπέρτασης, είναι αμφισβητήσιμο εάν η υπέρταση είναι αιτία ή αποτέλεσμα χρόνιας νεφρικής νόσου. Η υποτροπιάζουσα μείωση του όγκου έχει υποτεθεί ως αιτία, ειδικά υπό το φως της αυξανόμενης συχνότητας των κυμάτων καύσωνα που προκαλούνται από την κλιματική αλλαγή. Αυτή η πιθανή αιτία χρόνιας νεφρικής νόσου άγνωστης αιτιολογίας υπογραμμίζει τον πιθανό νεφροπροστατευτικό ρόλο της επαρκούς ενυδάτωσης. Η ατμοσφαιρική ρύπανση έχει επίσης συνδεθεί με την παγκόσμια επιβάρυνση της χρόνιας νεφρικής νόσου, την οποία υφίστανται δυσανάλογα ορισμένες περιοχές του κόσμου (Bowe et al., 2020).

Η σοβαρότητα της χρόνιας νεφρικής νόσου κυμαίνεται από νεφρική δυσλειτουργία με φυσιολογική λειτουργία έως νεφρική ανεπάρκεια (επίσης γνωστή ως νεφρική νόσο τελικού σταδίου), το οποίο συνήθως συμβαίνει όταν το eGFR πέφτει κάτω από 15 mL/min ανά 1.73 m². Γενικά, η επίπτωση της χρόνιας νεφρικής νόσου αυξάνεται με την ηλικία και είναι πιο διαδεδομένη στις χώρες υψηλού εισοδήματος μεταξύ εκείνων με παχυσαρκία, διαβήτη και υψηλή αρτηριακή πίεση. Η πλειονότητα των ατόμων με χρόνια νεφρική νόσο είναι ασυμπτωματικά έως ότου η νόσος γίνει προχωρημένο (δηλ. eGFR μικρότερο από 30 mL/min ανά 1.73 m²). Ο ρυθμός μείωσης της νεφρικής λειτουργίας ποικίλλει ανάλογα με την αιτιολογία, τις εκθέσεις και τις παρεμβάσεις, αλλά στην πλειονότητα των περιπτώσεων, χρειάζονται μήνες έως δεκαετίες για να αναπτυχθεί νεφρική ανεπάρκεια. Εάν αφεθούν χωρίς θεραπεία, τα σημεία και τα συμπτώματα της νεφρικής ανεπάρκειας που προκαλούνται από προοδευτική ουραιμία, αναιμία, υπερβολικό όγκο, ανωμαλίες ηλεκτρολυτών, διαταραχές μετάλλων και οστών και οξέα θα έχουν αναπόφευκτα ως αποτέλεσμα τη θνησιμότητα (Zarantonello et al., 2021).

Η χρόνια αιμοκάθαρση ή η μεταμόσχευση νεφρού είναι μια θεραπεία διατήρησης της ζωής για ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια. Λόγω της σπανιότητας των δοτών νεφρών και των συννοσηροτήτων που σχετίζονται με την ηλικία που συχνά αποκλείουν τη μεταμόσχευση νεφρού, η αιμοκάθαρση εξακολουθεί να είναι η θεραπεία εκλογής για την πλειοψηφία των ατόμων με νεφρική ανεπάρκεια (Bello et al., 2019).

Η νεφρική ανεπάρκεια που απαιτεί αιμοκάθαρση συνδέεται συχνά με σημαντικά μειωμένη ποιότητα ζωής και υψηλά ποσοστά θνησιμότητας, ειδικά τον πρώτο χρόνο

μετά τη μετάβαση στην αιμοκάθαρση, υπογραμμίζοντας τη σημασία της διατήρησης της νεφρικής λειτουργίας σε άτομα με χρόνια νεφρική νόσο ή σε άτομα υψηλού κινδύνου για την ανάπτυξη κατάστασης.

Έχοντας αναλογιστεί τα προαναφερόμενα, σκοπός της παρούσας εργασίας αποτελεί η παρουσίαση και ανάλυση της καρδιαγγειακής λειτουργίας και της ποιότητας ζωής των αιμοκαθαιρούμενων ασθενών

Κεφάλαιο 1^ο: Μεθοδολογία της έρευνας

1.1 Σκοπός της εργασίας

Λαμβάνοντας υπόψη τη σπουδαιότητα της χρόνιας νεφρικής νόσου και τον τρόπο που επηρεάζει συνολικά τις λειτουργίες του οργανισμού, σκοπός της παρούσας εργασίας αποτελεί η ανάλυση της καρδιακής λειτουργίας και της ποιότητας ζωής σε αιμοκαθαιρούμενους ασθενείς.

Μέσα από την εργασία θα επιχειρηθεί να απαντηθούν τα κάτωθι ερευνητικά ερωτήματα:

- 1) Τι είναι η Χρόνια Νεφρική Νόσος;
- 2) Πως η Χρόνια Νεφρική Νόσος επηρεάζει την καρδιαγγειακή λειτουργία;
- 3) Πως επηρεάζεται η ποιότητα ζωής των νοσούντων από ΧΝΝ;

1.2 Ερευνητική διαδικασία

Μια βιβλιογραφική ανασκόπηση είναι μια συλλογή επιλεγμένων δημοσιευμένων πηγών σχετικών με το αντικείμενο της εργασίας ή τον ερευνητικό στόχο, ακολουθούμενη από σχολιασμό, κριτική ανάλυση του περιεχομένου και σε ορισμένες περιπτώσεις, αναφορά των κύριων ευρημάτων κάθε μελέτης. Το περιεχόμενο μιας βιβλιογραφικής ανασκόπησης δεν περιορίζεται σε βιβλία και άρθρα δημοσιευμένα σε επιστημονικά περιοδικά. Μπορεί επίσης να περιλαμβάνει μια σειρά από άλλους τύπους ενημερωτικού υλικού που παρέχονται μέσω σελίδων στο διαδίκτυο. Η βιβλιογραφική ανασκόπηση δεν είναι μια απλή λίστα της σχετικής βιβλιογραφίας, η οποία έρχεται στο τέλος κάθε κεφαλαίου ή στο τέλος του κειμένου και ακολουθεί

κάθε δημοσιευμένη ή αδημοσίευτη εργασία ή έρευνα. Συνήθως, μέσω της βιβλιογραφικής ανασκόπησης είναι δυνατό να ανακαλυφθούν τα κενά στη βιβλιογραφία για το υπό εξέταση ζήτημα (Snyder, 2019).

Μια επιτυχημένη και καλά διεξαγόμενη ανασκόπηση ως ερευνητική προσέγγιση δημιουργεί μια σταθερή βάση για την αύξηση της γνώσης και την προώθηση της δημιουργίας θεωριών (Webster & Watson, 2002). Συνδυάζοντας τα αποτελέσματα και τις απόψεις πολλών εμπειρικών μελετών, μια ανασκόπηση της βιβλιογραφίας μπορεί να απαντήσει σε ερευνητικά προβλήματα με μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα από οποιαδήποτε μελέτη.

Σε περίπτωση που έχουν εντοπιστεί κενά στη βιβλιογραφία που αφορά το συγκεκριμένο θέμα κατά τη βιβλιογραφική ανασκόπηση, η πρωτοτυπία και η συμβολή της μελέτης καταδεικνύονται μέσω της βιβλιογραφικής ανασκόπησης. Επιπλέον, η βιβλιογραφική ανασκόπηση καταδεικνύει τη διαμόρφωση μίας επαρκούς θεωρητικής βάσης (Snyder, 2019).

Κεφάλαιο 2^ο: Χρόνια Νεφρική Νόσος

Η χρόνια νεφρική νόσος (XNN) ορίζεται ως η παρουσία νεφρικής δυσλειτουργίας ή εκτιμώμενης ταχύτητας σπειραματικής διήθησης (eGFR) μικρότερη από 60 ml/min/1,73 m² που επιμένει για τουλάχιστον τρεις μήνες, ανεξάρτητα από την υποκείμενη αιτία. Είναι μια κατάσταση που χαρακτηρίζεται από προοδευτική απώλεια νεφρικής λειτουργίας που τελικά απαιτεί θεραπεία νεφρικής υποκατάστασης (αιμοκάθαρση ή μεταμόσχευση). Ο νεφρικός τραυματισμός αναφέρεται σε παθολογικές ανωμαλίες που υποδεικνύονται από απεικονιστικές μελέτες ή βιοψία νεφρού, ανωμαλίες του ιζήματος των ούρων ή αυξημένους ρυθμούς απέκκρισης λευκωματίνης στα ούρα. Η ταξινόμηση KDIGO για τη XNN του 2012 συνιστά την παροχή πληροφοριών σχετικά με την αιτιολογία της XNN και την ταξινόμησή της σε έξι κατηγορίες με βάση το ρυθμό σπειραματικής διήθησης (G1 έως G5, με το G3 να υποδιαιρείται σε 3a και 3b). Περιλαμβάνει επίσης σταδιοποίηση με βάση τρία επίπεδα λευκωματουρίας (A1, A2 και A3), με κάθε στάδιο της XNN να υποκατηγοριοποιείται με βάση την αναλογία λευκωματίνης-κρεατινίνης ούρων σε mg/gm ή mg/mmol νωρίς το πρωί (Vaidya & Aeddula, 2023). Τα στάδια διάγνωσης αφορούν τις παρακάτω μετρήσεις:

- G1: GFR 90 ml/min per 1.73 m² και παραπάνω
- G2: GFR 60 to 89 ml/min per 1.73 m²
- G3a: GFR 45 to 59 ml/min per 1.73 m²
- G3b: GFR 30 to 44 ml/min per 1.73 m²
- G4: GFR 15 to 29 ml/min per 1.73 m²
- G5: GFR λιγότερο από 15 ml/min ανά 1.73 m² ή θεραπεία με αιμοκάθαρση

Τα τρία επίπεδα λευκωματουρίας περιλαμβάνουν αναλογία λευκωματίνης-κρεατινίνης (ACR) όπως περιγράφονται παρακάτω

- A1: ACR less than 30 mg/gm (less than 3.4 mg/mmol)
- A2: ACR 30 to 299 mg/gm (3.4 to 34 mg/mmol)
- A3: ACR greater than 300 mg/gm (greater than 34 mg/mmol).

Η ενισχυμένη ταξινόμηση της ΧΝΝ έχει διευκολύνει τον εντοπισμό προγνωστικών δεικτών που σχετίζονται με τη μειωμένη νεφρική λειτουργία και αυξημένη λευκωματουρία. Ωστόσο, ένα πιθανό μειονέκτημα των συστημάτων ταξινόμησης είναι η πιθανότητα υπερδιάγνωσης της ΧΝΝ, ιδιαίτερα στους ηλικιωμένους (Vaidya&Aeddula, 2023).

2.1 Τα αίτια της νόσου

Παγκοσμίως, τα αίτια της χρόνιας νεφρικής νόσου (ΧΝΝ) διέφεραν, με τις πιο διαδεδομένες πρωτογενείς ασθένειες που προκαλούν ΧΝΝ και τελικά τη νεφρική νόσο τελικού σταδίου (ESRD) να είναι τα εξής:

- Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 (30% έως 50%)
- Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1 (3,9%)
- Υπέρταση (27,2 τοις εκατό)
- Το 8,2% έχει πρωτοπαθή σπειραματονεφρίτιδα
- Χρόνια σωληναριακή διάμεση σπειραματονεφρίτιδα (3,6%)
- Γενετικές ή κυστικές διαταραχές (3,1%)

- Αγγειίτιδα ή δευτεροπαθής σπειραματονεφρίτιδα (2,1%)
- Δυσκρατίες ή νεόπλασμα πλασματοκυτταρικών κυττάρων
- Δρεπανοκυτταρική νεφροπάθεια (SCN), η οποία επηρεάζει λιγότερο από το ένα τοις εκατό των ασθενών με ESRD στις Ηνωμένες Πολιτείες (Aeddulaetal, 2022)

Η ΧΝΝ μπορεί να διακριθεί από οποιαδήποτε από τις ακόλουθες διεργασίες της νόσου: προνεφρική (μειωμένη νεφρική πίεση αιμάτωσης), εγγενής νεφρική (παθολογία αγγείων, σπειραμάτων ή σωληναρίων-διάμεσο) ή μετανεφρική (αποφρακτική).

A) Προνεφρική νόσος

Η χρόνια προνεφρική νόσος εμφανίζεται σε ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια ή κίρρωση και επίμονα μειωμένη νεφρική αιμάτωση, η οποία αυξάνει την πιθανότητα πολλαπλών επεισοδίων ενδογενούς νεφρικής βλάβης, όπως οξεία σωληναριακή νέκρωση (ATN). Αυτό προκαλεί σταδιακή μείωση της νεφρικής λειτουργίας με την πάροδο του χρόνου.

B) Εγγενής Νεφρική Αγγειακή Νόσος

Η νεφροσκλήρωση είναι η πιο διαδεδομένη χρόνια νεφρική αγγειακή νόσος, που προκαλεί χρόνια τραυματισμό στα αιμοφόρα αγγεία, τα σπειράματα και το διάμεσο σωληνάριο. Άλλες νεφρικές αγγειακές παθήσεις περιλαμβάνουν στένωση της νεφρικής αρτηρίας που προκαλείται από αθηροσκλήρωση ή ινο-μυϊκή δυσπλασία, η οποία, με την πάροδο μηνών ή ετών, προκαλεί ισχαιμική νεφροπάθεια, η οποία χαρακτηρίζεται από σπειραματοσκλήρωση και σωληναριακή διάμεση ίνωση (Textor, 2004). Εγγενής σπειραματική νόσος (νεφριτική ή νεφρωτική). Μια μη φυσιολογική μικροσκόπηση ούρων με εναποθέσεις ερυθρών αιμοσφαιρίων (RBC) και δυσμορφικά ερυθρά αιμοσφαίρια, περιστασιακά λευκά αιμοσφαίρια (WBCs) και μεταβλητή πρωτεϊνουρία υποδηλώνει νεφρικό μοτίβο. Το μεταστρεπτόκοκκο GN, η λοιμώδης ενδοκαρδίτιδα, η νεφρίτιδα παροχέτευσης, η νεφροπάθεια IgA, η νεφρίτιδα του λύκου, το σύνδρομο Goodpasture και η αγγειίτιδα είναι τα πιο κοινά αίτια (Khanna, 2011).

Ένα νεφρωσικό πρότυπο χαρακτηρίζεται από πρωτεϊνουρία, τυπικά στο νεφρωσικό εύρος (πάνω από 3,5 g ανά 24 ώρες) και μια μικροσκοπική ανάλυση των ούρων που αποκαλύπτει λίγα κύτταρα ή εκμαγεία. Οι συνήθεις αιτίες περιλαμβάνουν νόσο ελάχιστης αλλαγής, εστιακή τμηματική σπειραματοσκλήρωση, μεμβρανώδη GN, μεμβρανοπολλαπλασιαστικό GN (Τύποι 1 και 2 και σχετίζεται με κρυοσφαιριναιμία), διαβητική νεφροπάθεια και αμυλοείδωση ενώ οι ασθενείς μπορεί να ταξινομηθούν σε οποιαδήποτε από αυτές τις δύο ομάδες (Vaidya & Aeddula, 2023).

Γ) Εγγενής Φυματίωση και Διάμεση Παθολογία

Η πολυκυστική νόσος των νεφρών (PKD) είναι η πιο διαδεδομένη χρόνια σωληναριδική νόσος. Άλλες αιτίες νεφροασβεστίωσης περιλαμβάνουν τη σαρκοείδωση, το σύνδρομο Sjogren και τη νεφροπάθεια παλινδρόμησης σε βρέφη και εφήβους. Ο σχετικά υψηλός επιπολασμός της ΧΝΝ άγνωστης αιτιολογίας μεταξύ των εργατών στη γεωργία από την Κεντρική Αμερική και τμήματα της Νοτιοανατολικής Ασίας, γνωστή ως Μεσοαμερικανική νεφροπάθεια, αναγνωρίζεται όλο και περισσότερο. Συνήθεις αιτίες της αποφρακτικής νεφροπάθειας περιλαμβάνουν προστατική νόσο, νεφρολιθίαση και όγκους κοιλίας/πυέλου με μαζική επίδραση στον(τους) ουρητήρα(ους). Σπάνια η οπισθοπεριτοναϊκή ίνωση προκαλεί χρόνια απόφραξη του ουρητήρα (Maderoetal, 2017).

2.2 Επιδημιολογία

Λόγω του ασυμπτωματικού χαρακτήρα της ήπιας έως μέτριας ΧΝΝ, είναι δύσκολο να εξακριβωθεί η πραγματική επίπτωση και ο επιπολασμός της ΧΝΝ. Ο επιπολασμός της ΧΝΝ στο γενικό πληθυσμό κυμαίνεται μεταξύ 10 και 14 τοις εκατό. Ομοίως, ο επιπολασμός της λευκωματουρίας (μικρολευκωματινουρία ή A2) και του GFR μικρότερου από 60 ml/min/1,73 mt² είναι 7% και 3% έως 5%, αντίστοιχα. Το 2012, η ΧΝΝ ήταν υπεύθυνη για το 1% των ετών ζωής προσαρμοσμένων στην αναπηρία και για το 1% έως 3% των χαμένων ετών ζωής παγκοσμίως (Webster et al., 2017).

Η Πρωτοβουλία Ποιότητας Αποτελεσμάτων Νεφρικής Νόσου (KDOQI) ορίζει ότι για την επισήμανση της χρόνιας νεφρικής νόσου (ΧΝΝ), οι ασθενείς πρέπει να

ελέγχονται τρεις φορές κατά τη διάρκεια τριών μηνών, με δύο από τα τρία αποτελέσματα να είναι σταθερά θετικά (National Kidney Foundation, 2002).

Η ΧΝΝ είναι πιο διαδεδομένη στον ηλικιωμένο πληθυσμό. Αυτά τα άτομα έχουν εκτεθεί σε παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου, υπέρταση και διαβήτη σε όλη τους τη ζωή, τα οποία μπορούν να επηρεάσουν τα νεφρά. Μετά την ηλικία των 40 έως 50 ετών, η μέση μείωση του GFR σε αυτόν τον πληθυσμό είναι μεταξύ 0,75 και 1 ml/min/έτος. Σε μια μεγάλη μελέτη για τη ΧΝΝ που βασίζεται στην κοινότητα από τους Kshirsagar et al., μόνο το 1% και το 20% των ασθενών με ΧΝΝ σταδίων G3 και G4 χρειάστηκαν θεραπεία νεφρικής υποκατάστασης (RRT). Ωστόσο, το 24% και το 45% αντίστοιχα πέθαναν κυρίως από καρδιαγγειακή νόσο (CVD), υποδεικνύοντας ότι τα καρδιακά επεισόδια και όχι η εξέλιξη σε ESRD είναι η πιο κοινή έκβαση στην κοινοτική ΧΝΝ (Kshirsagar et al., 2008).

Οι ασθενείς με αναφερόμενη ΧΝΝ παρουσιάζονται σε μικρότερη ηλικία λόγω κληρονομικής (αυτοσωματικής κυρίαρχης πολυκυστικής νεφρικής νόσου) ή επίκτητης νεφροπάθειας (σπειραματονεφρίτιδα, διαβητική νεφροπάθεια ή σωληναριακή νόσος) που προκαλεί προοδευτική νεφρική βλάβη και απώλεια της λειτουργίας. Ο ρυθμός εξέλιξης της αναφερόμενης ΧΝΝ διαφέρει ανάλογα με τη διαδικασία της υποκείμενης νόσου και μεταξύ ασθενών. Η σχετιζόμενη με τον διαβήτη νεφροπάθεια έχει συσχετιστεί με μείωση του GFR κατά περίπου 10 ml/min ετησίως. Σε μη διαβητικές νεφροπάθειες, οι ασθενείς με χρόνια πρωτεϊνουρικό GN τυπικά εξελίσσονται πιο γρήγορα από εκείνους με μέτριο επίπεδο πρωτεϊνουρίας. Ασθενείς με ADPKD με νεφρική ανεπάρκεια, ΧΝΝ σταδίου G3b και πέρα, μπορεί να εξελιχθούν ταχύτερα από τους ασθενείς με άλλες νεφροπάθειες. Σε ασθενείς με υπερτασική νεφροσκλήρωση, η πολύ καθυστερημένη εξέλιξη σχετίζεται με εξαιρετικό έλεγχο της αρτηριακής πίεσης και ελάχιστη πρωτεϊνουρία (Vaidya & Aeddula, 2023).

2.3 Παράγοντες Κινδύνου για την Εξέλιξη της ΧΝΝ

2.3.1 Μη τροποποιήσιμοι παράγοντες κινδύνου για χρόνια νεφρική νόσο

Η εξέλιξη της ΧΝΝ επηρεάζεται αρνητικά από τη μεγαλύτερη ηλικία, το αρσενικό φύλο και την μη Καυκάσια εθνότητα, η οποία περιλαμβάνει Αφροαμερικανούς, Αφρο-Καραϊβικούς, Ισπανόφωνους και Ασιάτες (Ασιάτες της Νότιας Ασίας και Ασιάτες του Ειρηνικού). Σε διάφορες νεφρικές παθήσεις, έχουν εντοπιστεί γενετικοί παράγοντες που επηρεάζουν την εξέλιξη της χρόνιας νεφρικής νόσου (ΧΝΝ). Οι πολυμορφισμοί ενός νουκλεοτιδίου στα γονίδια TCF7L2 και MTHFS σχετίστηκαν με τη διαβητική νεφροπάθεια και την εξέλιξη της ΧΝΝ σε μια πληθυσμιακή μελέτη κοόρτης από τους Luttrupp et al., (2009) Είναι σημαντικό να τονιστεί ότι οι πολυμορφισμοί των γονιδίων που κωδικοποιούν μεσολαβητές της νεφρικής ίνωσης και του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (RAAS) επηρεάζουν την εξέλιξη της χρόνιας νεφρικής νόσου (ΧΝΝ).

2.3.2 Τροποποιήσιμοι Παράγοντες Κινδύνου ΧΝΝ

Στους τροποποιήσιμους παράγοντες κινδύνου για ΧΝΝ αναφέρονται η συστηματική υπέρταση, η πρωτεϊνουρία και οι μεταβολικοί παράγοντες. Στις Ηνωμένες Πολιτείες, η υπέρταση είναι η δεύτερη κύρια αιτία νεφρικής νόσου τελικού σταδίου (ESRD) μετά τον διαβήτη. Πιστεύεται ότι η μετάδοση της συστηματικής υπέρτασης στα πειραματικά τριχοειδή στρώματα και η επακόλουθη ανάπτυξη πειραματικής υπέρτασης συμβάλλουν στην εξέλιξη της πειραματοσκλήρωσης. Η συσχέτιση μεταξύ της εξέλιξης της ΧΝΝ και των μετρήσεων της αρτηριακής πίεσης κατά τη διάρκεια της νύχτας και 24 ωρών (ABPM) φαίνεται να είναι η ισχυρότερη. Φαίνεται ότι η συστολική και όχι η διαστολική αρτηριακή πίεση είναι προγνωστική της εξέλιξης της ΧΝΝ και σχετίζεται επίσης με επιπλοκές ΧΝΝ (Levey & Coresh, 2012).

Πολλαπλές μελέτες που αφορούσαν ασθενείς με διαβητικές και μη διαβητικές νεφρικές παθήσεις έχουν δείξει ότι η έντονη πρωτεϊνουρία (λευκωματουρία A3) σχετίζεται με ταχύτερη εξέλιξη της χρόνιας νεφρικής νόσου (ΧΝΝ). Επιπλέον, η μείωση της πρωτεϊνουρίας λόγω αποκλεισμού RAS ή διατροφής σχετίζεται με ευνοϊκή νεφρική έκβαση. Παρόλα αυτά, σε μεγάλες μελέτες παρέμβασης όπως η αποφυγή καρδιαγγειακών συμβάντων μέσω συνδυαστικής θεραπείας σε ασθενείς που

ζουν με συστολική υπέρταση (ACCOMPLISH) και η συνεχιζόμενη Telmisartan Μόνος και σε συνδυασμό με τη Δοκιμή Παγκόσμιας Τελικού Σημείου Ramipril (ONTARGET) (Vidt, 2008), παρατηρείται σημαντική μείωση στο GFR. παρατηρήθηκαν παρά τη σημαντική μείωση της λευκωματουρίας. Επομένως, η μέτρια λευκωματουρία (A2) δεν είναι αξιόπιστος υποκατάστατος δείκτης για την εξέλιξη της ΧΝΝ και η μείωση της λευκωματουρίας σχετίζεται τόσο με βελτίωση όσο και με επιδείνωση της εξέλιξης της ΧΝΝ.

Επιπρόσθετα, πολλαπλές μελέτες έχουν εμπλακεί το σύστημα RAAS στην παθογένεση της σχετιζόμενης με τη ΧΝΝ υπέρτασης, πρωτεϊνουρίας και νεφρικής ίνωσης. Στη συνέχεια, οι παρεμβάσεις στόχευσης RAAS αποδείχθηκαν αποτελεσματικές στην ανασχεση της εξέλιξης της ΧΝΝ. Αυτό είχε ως αποτέλεσμα την ευρεία χρήση των αναστολέων RAAS σε πρωτεϊνουρική και διαβητική νεφρική νόσο. Η παχυσαρκία και το κάπνισμα έχουν συνδεθεί με την εμφάνιση και την εξέλιξη της χρόνιας νεφρικής νόσου (ΧΝΝ). Επιπλέον, μεταβολικοί παράγοντες, συμπεριλαμβανομένης της αντίστασης στην ινσουλίνη, της δυσλιπιδαιμίας και της υπερουριχαιμίας, έχουν συνδεθεί με την ανάπτυξη και την εξέλιξη της χρόνιας νεφρικής νόσου (ΧΝΝ), ενώ παρέχονται συστάσεις για προσυμπτωματικό έλεγχο χρόνιας νεφρικής νόσου (Moorhead et al, 1982).

Σε παγκόσμιο επίπεδο, θεσμοθετείται ο προσυμπτωματικός έλεγχος, με επίκεντρο τα άτομα υψηλού κινδύνου. Οι οδηγίες του KDOQI συνιστούν τον έλεγχο πληθυσμών υψηλού κινδύνου, όπως εκείνους με υπέρταση, διαβήτη και άτομα άνω των 65 ετών. Αυτό θα πρέπει να περιλαμβάνει ανάλυση ούρων, αναλογία λευκωματίνης-κρεατινίνης ούρων (ACR), μέτρηση κρεατινίνης ορού και εκτίμηση GFR, κατά προτίμηση χρησιμοποιώντας τη φόρμουλα επιδημιολογίας της χρόνιας νεφρικής νόσου (CKD-EPI). Είναι η πιο οικονομική μέθοδος και δεν υπάρχουν στοιχεία που να υποστηρίζουν τον προσυμπτωματικό έλεγχο ασυμπτωματικών ατόμων στο γενικό πληθυσμό για χρόνια νεφρική νόσο (Vaidya & Aeddula, 2023).

2.4 Παθοφυσιολογία

Οι χρόνιες και συνεχιζόμενες προσβολές και προοδευτικές νεφροπάθειες οδηγούν σε προοδευτική νεφρική ίνωση και υποβάθμιση της φυσιολογικής αρχιτεκτονικής του νεφρού, σε αντίθεση με την οξεία νεφρική βλάβη (AKI), όπου η διαδικασία αποκατάστασης ολοκληρώνεται με πλήρη λειτουργική αποκατάσταση των νεφρών. Αυτό επηρεάζει κάθε ένα από τα τρία διαμερίσματα του νεφρού: σπειράματα, σωληνάρια, διάμεσο και αγγεία. Εκδηλώνεται ως σπειραματοσκλήρυνση, σωληναριακή διάμεση ίνωση και αγγειακή σκλήρυνση σε ιστολογικό επίπεδο. Οι ουλές και η ίνωση είναι το αποτέλεσμα μιας σειράς σύνθετων, αλληλοεπικαλυπτόμενων και πολυσταδιακών φαινομένων. Η Διήθηση κατεστραμμένων νεφρών με εξωγενή φλεγμονώδη κύτταρα. Η Ενεργοποίηση, πολλαπλασιασμός και απώλεια εγγενών νεφρικών κυττάρων (μέσω απόπτωσης, νέκρωσης, μεσαγγειόλυσης και ποδοκυτταροπενίας). Τέλος, η ενεργοποίηση και πολλαπλασιασμός κυττάρων που παράγουν εξωκυτταρική μήτρα (ECM), όπως ο μυοϊνοβλαστής Εναπόθεση ECM που αντικαθιστά την κανονική αρχιτεκτονική (Vaidya & Aeddula, 2023).

2.5 Η εξέλιξη της ΧΝΝ

Οι πρώιμες φάσεις της ΧΝΝ είναι ασυμπτωματικές και τα συμπτώματα δεν εμφανίζονται μέχρι τα στάδια 4 ή 5. Συνήθως, ανιχνεύεται μέσω συνήθους εξέτασης αίματος ή ούρων. Τα κοινά συμπτώματα και ενδείξεις κατά τη διάρκεια αυτών των σταδίων της ΧΝΝ περιλαμβάνουν:

- Ναυτία
- Έμετος
- Απώλεια όρεξης
- Κόπωση και αδυναμία
- Διαταραχή ύπνου
- Ολιγουρία
- Μειωμένη πνευματική οξύτητα
- Μυϊκές συσπάσεις και κράμπες
- Πρήξιμο ποδιών και αστραγάλων

- Επίμονος κνησμός
- Πόνος στο στήθος λόγω ουραιμικής περικαρδίτιδας
- Δύσπνοια λόγω οίδημα από υπερφόρτωση υγρών
- Δύσκολα ελεγχόμενη υπέρταση
- Μελάγχρωση του δέρματος
- Γρατσουνιές από κνησμό
- Τρίψιμο περικαρδιακής τριβής λόγω ουραιμικής περικαρδίτιδας
- Ουραιμικός παγετός, όπου τα υψηλά επίπεδα BUN προκαλούν ουρία στην εφίδρωση
- Υπερτασικές αλλοιώσεις του βυθού που υποδεικνύουν χρονιότητα (Vaidya&Aeddula, 2023).

2.5.1 Αξιολόγηση Αποδεικτικής Χρονικότητας

Όταν ανιχνεύεται eGFR μικρότερο από 60 ml/min/1,73m σε έναν ασθενή, πρέπει να δοθεί προσοχή στα προηγούμενα αποτελέσματα των εξετάσεων αίματος και ούρων του ασθενούς καθώς και στο κλινικό ιστορικό για να προσδιοριστεί εάν αυτό οφείλεται σε AKI ή ασυμπτωματική ΧΝΝ. Οι ακόλουθες μεταβλητές είναι σημαντικές.

1. ιστορικό επίμονης χρόνιας υπέρτασης, πρωτεϊνουρίας, μικροαιματοουρίας και συμπτωμάτων προστατικής νόσου
2. Μελάγχρωση του δέρματος, σημάδια καθέτων, υπερτροφία της αριστερής κοιλίας και υπερτασικές αλλαγές του βυθού
3. Τα αποτελέσματα των εξετάσεων αίματος για καταστάσεις όπως το πολλαπλό μυέλωμα και η συστηματική αγγειίτιδα θα ήταν χρήσιμα.
4. Τα χαμηλά επίπεδα ασβεστίου και υψηλά επίπεδα φωσφόρου στον ορό έχουν περιορισμένη διακριτική αξία, ενώ τα φυσιολογικά επίπεδα παραθυρεοειδικής ορμόνης υποδεικνύουν AKI αντί για ΧΝΝ.
5. Ασθενείς με τιμές αζώτου ουρίας αίματος (BUN) μεγαλύτερες από 140 mg/dl και επίπεδα κρεατινίνης ορού μεγαλύτερα από 13,5 mg/dl που φαίνονται σχετικά υγιείς και συνεχίζουν να παράγουν φυσιολογικούς όγκους ούρων είναι πιο πιθανό να έχουν χρόνια νεφρική νόσο από οξεία νεφρική νόσο (Vaidya & Aeddula, 2023).

2.5.2 Αξιολόγηση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης

Για ασθενείς στους οποίους η διάκριση μεταξύ AKI και ΧΝΝ είναι ασαφής, οι δοκιμασίες νεφρικής λειτουργίας θα πρέπει να επαναλαμβάνονται δύο εβδομάδες μετά την αρχική εύρεση ενός eGFR κάτω από 60 ml/min/1,73 m για τον οποίο ο eGFR ήταν μικρότερος από 60 ml/min/1,73 m. Η ΧΝΝ επιβεβαιώνεται εάν προηγούμενες εξετάσεις υποδεικνύουν ότι ο χαμηλός eGFR είναι χρόνιος ή εάν τα αποτελέσματα επαναλαμβανόμενων αιματολογικών εξετάσεων σε διάστημα τριών μηνών είναι συνεπή. Εάν το eGFR με βάση την κρεατινίνη ορού είναι γνωστό ότι είναι λιγότερο ακριβές, μπορούν να χρησιμοποιηθούν άλλοι δείκτες όπως η κυστατίνη-*c* ή μια μέτρηση κάθαρσης ισοτόπων (Vaidya & Aeddula, 2023).

2.5.3 Αξιολόγηση Πρωτεϊνουρίας

Το KDIGO συνιστά τη μέτρηση της αναλογίας λευκωματίνης προς κρεατινίνη (ACR) σε δείγμα ούρων νωρίς το πρωί για την αξιολόγηση της πρωτεϊνουρίας. Ο βαθμός λευκωματουρίας έχει επαναταξινομηθεί από μικρολευκωματινουρία σε A1 σε A3. Αυτοί οι όροι έχουν αντικαταστήσει τη μικρολευκωματινουρία.

Μερικοί ασθενείς μπορεί να εκκρίνουν άλλες πρωτεΐνες εκτός από την αλβουμίνη και για ορισμένες καταστάσεις, η αναλογία πρωτεΐνης-κρεατινίνης ούρων (PCR) μπορεί να είναι πιο χρήσιμη (Methven et al., 2011).

2.5.4 Απεικόνιση των νεφρών

Εάν ένα υπερηχογράφημα νεφρών αποκαλύψει μικρούς νεφρούς με μειωμένο πάχος του φλοιού, αυξημένη ηχογένεια, ίνωση ή πολλαπλές βλάβες, αυτό είναι ενδεικτικό μιας χρόνιας πάθησης. Η ADPKD μπορεί επίσης να ωφεληθεί από τη διαφοροποίηση της χρόνιας υδρονέφρωσης από την αποφρακτική ουροπάθεια και την κυστική διόγκωση του νεφρού.

Το Doppler υπερήχων νεφρών μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την αξιολόγηση της νεφρικής αγγειακής ροής σε περιπτώσεις όπου υπάρχει υποψία στένωσης νεφρικής αρτηρίας.

Η αξονική τομογραφία Χαμηλής δόσης CT χωρίς σκιαγραφικό χρησιμοποιείται για τη διάγνωση της νόσου των νεφρικών λίθων. Επιπλέον, χρησιμοποιείται για τη

διάγνωση υποτιθέμενων ουρητηρικών αποφράξεων που δεν μπορούν να ανιχνευθούν με υπερηχογράφημα.

Η διάγνωση της οζώδους πολυαρτηρίτιδας όταν υπάρχουν πολλαπλά ανευρύσματα και ακανόνιστες περιοχές σύσφιξης απαιτεί νεφρική αγγειογραφία.

Όταν υπάρχει υποψία ότι η χρόνια κυστεοουρητηρική παλινδρόμηση είναι η αιτία της ΧΝΝ, συνήθως εκτελείται κυστεοουρηθρογραφία. Χρησιμοποιείται για να επιβεβαιώσει τη διάγνωση και να αξιολογήσει τη σοβαρότητα της παλινδρόμησης.

Οι νεφρικές σαρώσεις μπορούν να παρέχουν επαρκείς πληροφορίες σχετικά με την ανατομία και τη λειτουργία των νεφρών. Ως αποτέλεσμα της χαμηλότερης έκθεσής τους σε ακτινοβολία σε σύγκριση με τις αξονικές τομογραφίες, χρησιμοποιούνται κυρίως σε ανηλίκους. Οι νεφρικές σαρώσεις ραδιονουκλεϊδίων χρησιμοποιούνται για τον προσδιορισμό της διαφοράς στη νεφρική λειτουργία (Aeddula & Baradhi, 2022).

2.5.5 Ανάπτυξη Ακριβούς Διάγνωσης

Πρέπει να προσδιοριστεί μια ακριβής αιτία της ΧΝΝ, όπως όταν υπάρχει μια υποκείμενη θεραπεύσιμη πάθηση που απαιτεί κατάλληλη αντιμετώπιση, όπως η νεφρίτιδα του λύκου, η αγγειίτιδα ANCA και άλλες. Επιπλέον, ορισμένες ασθένειες σχετίζονται με υψηλότερο ποσοστό υποτροπής στο νεφρό μετά τη μεταμόσχευση και η ακριβής διάγνωση θα επηρεάσει την επακόλουθη αντιμετώπιση. Μια βιοψία νεφρού χρησιμοποιείται για τον προσδιορισμό της αιτίας της χρόνιας νεφρικής νόσου (ΧΝΝ), καθώς και της έκτασης της νεφρικής ίνωσης (Vaidya & Aeddula, 2023).

2.6 Θεραπεία / Διαχείριση

Η συχνότητα των ασθενειών που οδηγούν σε ESRD, η έγκαιρη ανίχνευση της χρόνιας νεφρικής νόσου (ΧΝΝ) και η αποτελεσματικότητα των προληπτικών θεραπειών διαδραματίζουν όλα ρόλο στο πόσο συχνά οι ασθενείς χρειάζονται θεραπεία νεφρικής υποκατάστασης (RRT). Ο εντοπισμός ασθενών με μειωμένο εκτιμώμενο ρυθμό σπειραματικής διήθησης (eGFR), υψηλή πρωτεϊνουρία και ιστορικό επεισοδίων οξείας νεφρικής βλάβης καθιστά δυνατή την προγραμματισμένη έναρξη RRT και μετριάξει την αυξανόμενη τάση της επείγουσας χρήσης RRT. Η σωματική και πνευματική ετοιμότητα, καθώς και η εύκολα διαθέσιμη γνώση σχετικά με τις

μελλοντικές θεραπευτικές επιλογές, είναι απαραίτητα για όλους τους ασθενείς που ενδέχεται να καταλήξουν με ESRD και τους φροντιστές τους. Θέματα που σχετίζονται με την αιμοκάθαρση, όπως ένας ελαττωματικός καθετήρας ή ένα συρίγγιο που δεν λειτουργεί σωστά, μπορεί να οδηγήσουν στην ανάγκη για προσωρινή εισαγωγή αγγειακής πρόσβασης, η οποία με τη σειρά της μπορεί να οδηγήσει σε λοίμωξη, θρόμβωση, αιμορραγία και επίσπευση του ποσοστού θανάτου. Οι ασθενείς είναι πιο πιθανό να επιλέξουν λιγότερο δαπανηρή, λιγότερο παρεμβατική και καλύτερη ποιότητα ζωής κατ' οίκον αιμοκάθαρση όταν τους παρέχεται πρόσβαση σε εκπαιδευτικούς πόρους. Αυτά τα προγράμματα θα πρέπει να ξεκινούν το αργότερο στο στάδιο 4 της ΧΝΝ, έτσι ώστε ο ασθενής να έχει αρκετό χρόνο και γνωστική ικανότητα για να λάβει μορφωμένες αποφάσεις και να λάβει τα απαραίτητα βήματα προς την RRT (Murdeswar & Anjum, 2023).

Η παρακολούθηση του πληθυσμού που εξαρτάται από το RRT απαιτεί τη διατήρηση περιφερειακών και εθνικών μητρώων αιμοκάθαρσης, συμπεριλαμβανομένων πληροφοριών σχετικά με τα ποσοστά, τα αποτελέσματα και τις τάσεις της πρακτικής αιμοκάθαρσης σε εθνικό επίπεδο. Παρέχονται επίσης πόροι για κλινική έρευνα, μαζί με ειδικά για νοσοκομεία δεδομένα σχετικά με την ασφάλεια και την ποιότητα των εκθέσεων. Κοινωνικοπολιτιστικοί και οικονομικοί καθοριστικοί παράγοντες της συμμετοχής στην αιμοκάθαρση. Οι Αφροαμερικανοί έχουν πολύ μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης ESRD από ότι οι Λευκοί για χρόνια νεφρική νόσο. Η πολυκυστική νεφρική νόσος, η αποφρακτική νεφροπάθεια και η σπειραματονεφρίτιδα είναι λιγότερο συχνές αιτίες ESRD από τον σακχαρώδη διαβήτη (45%) και την υπέρταση (30%). Οι γυναίκες είναι πιο πιθανό να εμφανίσουν ΧΝΝ, ενώ οι άνδρες είναι πιο πιθανό να αναπτύξουν ΕΑΑΑ. Η ικανότητα ενός ατόμου να αντέξει οικονομικά την ιατρική περίθαλψη ή να λάβει ασφάλιση υγείας μπορεί να παρεμποδιστεί από τις φυλετικές ανισότητες. Υψηλά ποσοστά νεφρικής νόσου, περιορισμένη πρόσβαση στη μεταμόσχευση και κατώτερα αποτελέσματα βιώνουν οι ιθαγενείς στην Αυστραλία, τη Νέα Ζηλανδία, τις Ηνωμένες Πολιτείες και τον Καναδά (Murdeswar & Anjum, 2023). Η αιμοκάθαρση μπορεί να χωριστεί σε τρεις κύριες κατηγορίες:

- HD ή αιμοκάθαρση,

- Αιμοκάθαρση που πραγματοποιείται εντός της κοιλιάς, ή περιτοναϊκή κάθαρση
- Συνεχής αιμοκάθαρση (CRRT)

Στην Ιαπωνία, για παράδειγμα, οι θεραπείες αιμοκάθαρσης είναι μεγαλύτερες και οι ρυθμοί ροής του αίματος είναι χαμηλότεροι από ό,τι στις Ηνωμένες Πολιτείες. Ενώ το Home HD χρησιμοποιείται εκτενώς στη Νέα Ζηλανδία και την Αυστραλία, το PD είναι πιο συνηθισμένο στο Χονγκ Κονγκ και στην περιοχή Jalisco του Μεξικού. Οι συνέπειες της καθυστερημένης έναρξης, όπως τα προβλήματα όγκου, μεταβολισμού και ηλεκτρολυτών της AKI, σταθμίζονται έναντι εκείνων της πρώιμης έναρξης (περιττή έκθεση σε γραμμές IV και επεμβατική διαδικασία με κίνδυνο μόλυνσης). Η έναρξη της αιμοκάθαρσης σε προκαθορισμένο επίπεδο αζώτου ουρίας ή κρεατινίνης δεν συνιστάται λόγω ατομικής διακύμανσης στη σοβαρότητα των συμπτωμάτων της ουραιμίας και της νεφρικής λειτουργίας. Ακόμη και με την καλύτερη φροντίδα για ΧΝΝ, οι ασθενείς μπορεί τελικά να χρειαστούν RRT εάν το eGFR τους πέσει κάτω από 20 ml/min/1,73 m² ή εάν επιδεινωθούν γρήγορα σε νεφρική νόσο τελικού σταδίου (ESRD) εντός 12 μηνών. Τα τελευταία χρόνια, ο eGFR κατά την έναρξη της αιμοκάθαρσης αυξάνεται σταθερά. Το 13% των περιστατικών ασθενών με ESRD στις Ηνωμένες Πολιτείες ξεκίνησαν RRT το 1996 με eGFR 10 ml/min/1,73 m² ή μεγαλύτερο. Το 2010, ο αριθμός αυτός ήταν 43%. μέχρι το 2015 είχε μειωθεί στο 39%. Ο υποσιτισμός και ο αυξημένος κίνδυνος θανάτου ήταν πρόσθετοι κίνδυνοι που σχετίζονταν με την αναμονή για την εμφάνιση ουραιμικών συμπτωμάτων πριν από την έναρξη της RRT. Η αποφυγή αυτής της έλλειψης επίγνωσης μπορεί να βοηθηθεί εάν οι ασθενείς συγκρίνουν τις τρέχουσες συνήθειες διατροφής και άσκησης τους με αυτές πριν από 6 έως 12 μήνες. Ένα «υγιεινό ξεκίνημα», στο οποίο η θεραπεία αιμοκάθαρσης ξεκινά πριν από την εμφάνιση απειλητικών για τη ζωή συμπτωμάτων ουραιμίας, έχει συνδεθεί με αυξημένη μακροζωία. Δεν υπάρχουν στοιχεία που να αποδεικνύουν ότι η συντομότερη έναρξη της θεραπείας θα βελτιώνει την ποιότητα ζωής και κάτι τέτοιο θα αυξήσει απλώς τα έξοδα υγειονομικής περίθαλψης. Η Ένωση Ιατρών Νεφρών (RPA) έχει θεσπίσει κριτήρια για τον εντοπισμό ατόμων ηλικίας άνω των 75 ετών που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση και έχουν κακή πρόγνωση (Murdeswar & Anjum, 2023).

Η πρόγνωση για την επιβίωση του ασθενούς κατά τους επόμενους έξι μήνες εξαρτάται από τη λειτουργική έκπτωση σε ακραίο βαθμό, τη συννοσηρότητα και το βαθμό σπουδαιότητάς της και τον ακραίο και επίμονο υποσιτισμό (χαμηλή λευκωματίνη ορού) (Murdeshwar & Anjum, 2023).

2.7 Επιπλοκές κατά τη Θεραπεία χρόνιας νεφρικής νόσου

Οι ασθενείς με ΧΝΝ έχουν μειωμένη ικανότητα να διατηρούν την ομοιόσταση υγρών μετά από χορήγηση σημαντικής ποσότητας νατρίου, το οποίο είναι πιο εμφανές στα στάδια IV και V. Η επίδραση του περιορισμού νατρίου και ενός διουρητικού βρόχου σε αυτούς τους ασθενείς. Όλοι οι ασθενείς με ΧΝΝ συμβουλεύονται από τις οδηγίες KDIGO του 2012 να καταναλώνουν λιγότερο από 2 g νατρίου την ημέρα. Υπερκαλιαιμία μπορεί να εμφανιστεί σε ασθενείς με ολιγουρική νεφρική νόσο και μειωμένη έκκριση αλδοστερόνης. Η υπερκαλιαιμία μπορεί να προκληθεί από την πρόσληψη καλίου από τη διατροφή, την υποβάθμιση των ιστών και τον υποαλδοστερονισμό. Η υπερκαλιαιμία μπορεί επίσης να προκληθεί από αναστολές του αντισπασμωδικού ενζύμου (ΜΕΑ) και μη εκλεκτικούς β-αναστολείς (Vaidya & Aeddula, 2023).

Λόγω της αυξημένης τάσης των νεφρών να κατακρατούν Η, η μεταβολική οξέωση είναι μια κοινή επιπλοκή της προχωρημένης ΧΝΝ. Οι ασθενείς με ΧΝΝ με χρόνια μεταβολική οξέωση θα αναπτύξουν οστεοπενία, αυξημένο καταβολισμό πρωτεϊνών και δευτεροπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό. Για να επιτευχθεί ένα επίπεδο διττανθρακικών ορού 23, αυτοί οι ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνουν συμπλήρωμα διττανθρακικών. Η ΧΝΝ είναι ένας σημαντικός παράγοντας κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο και καθώς αυξάνεται η σοβαρότητα της ΧΝΝ, αυξάνεται και ο κίνδυνος. Σημαντικά στοιχεία υποδεικνύουν συσχέτιση μεταξύ του πάχους του Επικαρδιακού λιπώδους ιστού (ΕΑΤ) και της συχνότητας συμβάντων καρδιαγγειακής νόσου (CVD) σε ασθενείς με ΧΝΝ. Η αξιολόγηση ΕΑΤ μπορεί να είναι μια αξιόπιστη παράμετρος για την εκτίμηση του καρδιαγγειακού κινδύνου σε ασθενείς με ΧΝΝ (Aeddula et al, 2019).

2.7.1 Διαταραχές οστών

Η υπερφωσφαταιμία είναι μια συχνή επιπλοκή της χρόνιας νεφρικής νόσου λόγω του μειωμένου φορτίου διήθησης φωσφόρου. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση της έκκρισης της παραθυρεοειδούς ορμόνης (PTH) και τον δευτεροπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό. Ο υπερπαραθυρεοειδισμός ομαλοποιεί τα επίπεδα ασβεστίου και φωσφόρου, αλλά σε βάρος των οστών. Ως αποτέλεσμα, αναπτύσσεται νεφρική οστεοδυστροφία. Για τη θεραπεία του δευτεροπαθούς υπερπαραθυρεοειδισμού, χρησιμοποιούνται συνδυαστικά φωσφόρου και διαιτητικός περιορισμός του φωσφόρου. Η ΧΝΝ εκδηλώνεται ως υπέρταση λόγω αύξησης του όγκου. Οι ασθενείς με ΧΝΝ δεν είναι πάντα οίδηματώδεις, γεγονός που υποδηλώνει αύξηση όγκου. Πριν εξεταστεί το ενδεχόμενο αύξησης της αντιυπερτασικής θεραπείας, είναι απαραίτητο για όλους τους ασθενείς με ΧΝΝ να προσθέσουν ένα διουρητικό της αγκύλης στο αντιυπερτασικό τους σχήμα προκειμένου να ελέγξουν την αρτηριακή πίεση. Χαρακτηριστική είναι η νορμοκυτταρική και νορμοχρωμική αναιμία που σχετίζεται με τη ΧΝΝ. Προκαλείται κυρίως από τη μειωμένη επιβίωση των ερυθρών αιμοσφαιρίων και την μειωμένη παραγωγή ερυθροποιητίνης ως αποτέλεσμα της μειωμένης νεφρικής μάζας. Τα επίπεδα αιμοσφαιρίνης θα πρέπει να παρακολουθούνται τουλάχιστον ετησίως σε ΧΝΝ 3, κάθε έξι μήνες σε ΧΝΝ IV και V και κάθε τρεις μήνες σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση. Οι διεγερτικοί παράγοντες ερυθροποιητίνης (ESA) θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη για ασθενείς με ΧΝΝ με επίπεδα αιμοσφαιρίνης κάτω του 10, κορεσμό σιδήρου τουλάχιστον 25% και επίπεδα φερριτίνης πάνω από 200 ng/mL. 10 έως 11,5 g/dL είναι η βέλτιστη συγκέντρωση Hb για ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση (Vaidya & Aeddula, 2023).

2.7.2 Θεραπεία για επιπλοκές ESRD

Τα αίτια του υποσιτισμού στο ESRD είναι η ανορεξία και η ανεπαρκής κατανάλωση πρωτεΐνης. Οι διατροφικές ανάγκες για ESRD θα πρέπει να κυμαίνονται από 30 έως 35 Kcal/kg την ημέρα. Τα χαμηλά επίπεδα λευκοματίνης πλάσματος υποδηλώνουν υποσιτισμό. Η ουραιμική αιμορραγία είναι αποτέλεσμα διαταραχής της λειτουργίας των αιμοπεταλίων. Προκαλεί παρατεταμένη διάρκεια αιμορραγίας. Οι μη συμπτωματικοί ασθενείς δεν αντιμετωπίζονται. Κατά τη διάρκεια της ενεργού

αιμορραγίας, είναι αναγκαία η παρέμβαση για τη νευροαιμική δυσλειτουργία των αιμοπεταλίων, κάτι που μπορεί να σημαίνει ότι απαιτείται χειρουργική επέμβαση. Μεταξύ των παρεμβάσεων που χρησιμοποιούνται είναι η δεσμοπρεσσίνη (dDAVP), το κρυοκαθίζημα, τα οιστρογόνα και η έναρξη της αιμοκάθαρσης. Η ουραιμία μπορεί να εκδηλωθεί ως ουραιμική περικαρδίτιδα και είναι ενδεικτική της ανάγκης για αιμοκάθαρση. Η αιμοκάθαρση είναι αποτελεσματική στη θεραπεία της ουραιμικής περικαρδίτιδας (Vaidya & Aeddula, 2023).

2.7.3 Επιπλοκές που σχετίζονται με τη μεταμόσχευση νεφρού

Καρδιαγγειακές, νεφρικές, νευρικές και επιπλοκές που σχετίζονται με το πεπτικό σύστημα. Οι συχνές επιπλοκές περιλαμβάνουν καρδιακή ανεπάρκεια, υπερτροφία της αριστερής κοιλίας, και αρρυθμίες. Οι νευρολογικές επιπλοκές περιλαμβάνουν εγκεφαλικό επεισόδιο και σύνδρομο οπίσθιας αναστρέψιμης εγκεφαλοπάθειας, λοιμώξεις του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ), νευρομυϊκές παθήσεις, επιληπτικές διαταραχές και βλάβες. Παραδείγματα γαστρεντερικών επιπλοκών περιλαμβάνουν λοίμωξη, κακοήθεια (μεταμεταμοσχευτική λεμφοπολλαπλασιαστική διαταραχή), τραυματισμό του βλεννογόνου, έλκος βλεννογόνου, διάτρηση, νόσος της χοληφόρου οδού, παγκρεατίτιδα και εκκολπωματίτιδα (Senetal, 2019).

- Διαβουλεύσεις
- Όλοι οι ασθενείς με ΧΝΝ των οποίων ο GFR είναι μικρότερος από 30 ml/min/1,73 m πρέπει να συμβουλευονται νεφρολόγο.
- Η αποφρακτική ουροπάθεια απαιτεί συνεννόηση με ουρολόγο.
- Χρησιμοποιήστε ανάδρομους ουρητηρικούς καθετήρες ή διαδερμική νεφροστομία για την ανακούφιση της απόφραξης.
- Η αγγειοχειρουργική συνιστάται για την εμφύτευση αρτηριοφλεβικού συριγγίου (AVF) ή μοσχευμάτων (AVG) εκτός από καθετήρες περιτοναϊκής κάθαρσης (Vaidya & Aeddula, 2023).

Κεφάλαιο 3^ο: ΧΝΝ και καρδιακή νόσος

Η καρδιαγγειακή νόσος είναι σημαντικά πιο διαδεδομένη μεταξύ των ατόμων με ΧΝΝ σε σύγκριση με εκείνα χωρίς ΧΝΝ. Σε ένα δείγμα 5% της Medicare, για παράδειγμα, το 65% από τους 175.840 ενήλικες ηλικίας 66 ετών και άνω με ΧΝΝ είχαν καρδιαγγειακή νόσο, σε σύγκριση με το 32% από 1.086.232 ενήλικες χωρίς ΧΝΝ.⁴⁷ Επιπλέον, η ΧΝΝ σχετίζεται με χειρότερα καρδιαγγειακά αποτελέσματα. Στον ίδιο πληθυσμό, η παρουσία ΧΝΝ συσχετίστηκε με μειωμένη 2ετή επιβίωση σε άτομα με στεφανιαία νόσο (77% έναντι 87%), οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου (69% έναντι 82%), καρδιακή ανεπάρκεια (65% έναντι 76%), κολπική μαρμαρυγή (70% έναντι 83%) και εγκεφαλοαγγειακό ατύχημα/παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο (73% έναντι 83%) (US Renal Data System. 2018).

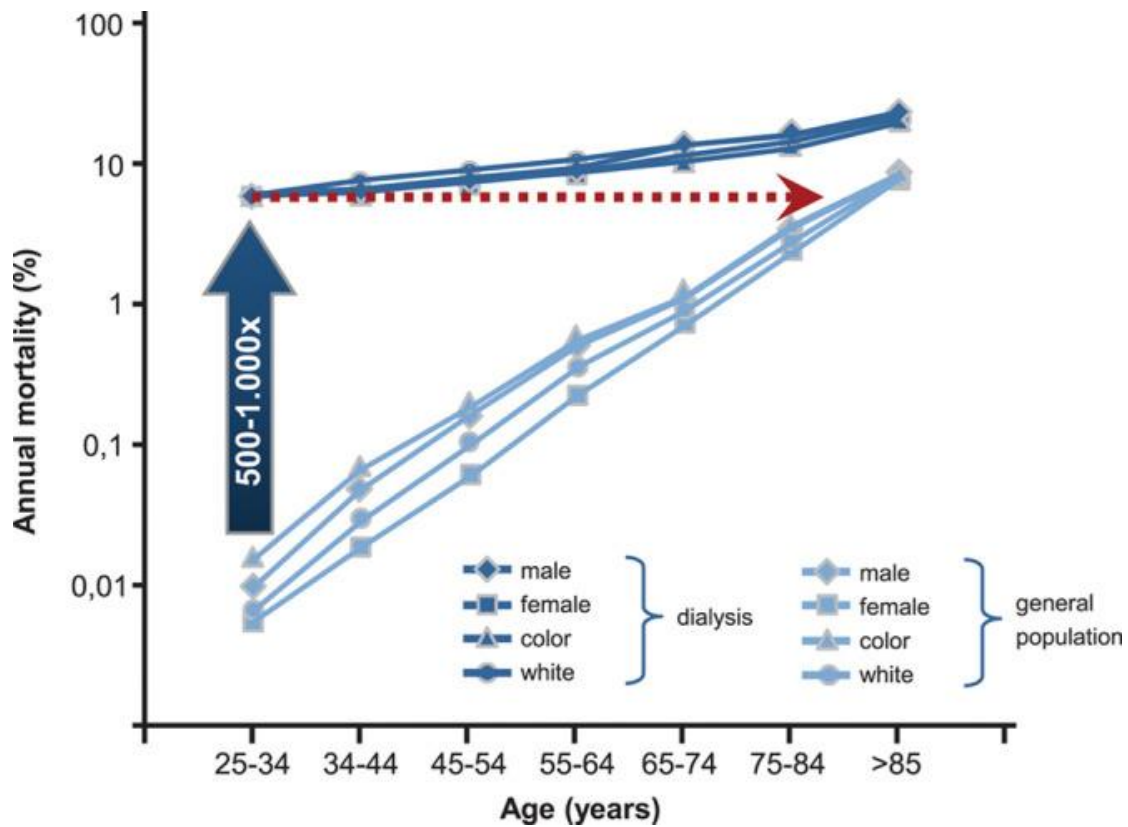
Κατά συνέπεια, η μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου είναι ένα κρίσιμο συστατικό για τη διαχείριση της ΧΝΝ. Ανεξάρτητα από το επίπεδο χοληστερόλης λιποπρωτεΐνης χαμηλής πυκνότητας, συνιστάται οι ασθενείς με ΧΝΝ ηλικίας 50 ετών και άνω να λαμβάνουν θεραπεία με χαμηλή έως μέτρια δόση στατίνης. Επιπλέον, θα πρέπει να ενθαρρύνεται η διακοπή του καπνίσματος. Με βάση ειδικούς γνωμοδότηση, οι κατευθυντήριες οδηγίες της Όγδοης Μικτής Εθνικής Επιτροπής (JNC 8) και της Νεφρικής Νόσος: Βελτίωση των Παγκόσμιων Αποτελεσμάτων (KDIGO) συνιστούν στόχους συστολικής και διαστολικής αρτηριακής πίεσης κάτω από 140 mmHg και λιγότερο από 90 mmHg, αντίστοιχα, για ενήλικες με ΧΝΝ. Οι οδηγίες KDIGO συνιστούν επίσης η συστολική και διαστολική αρτηριακή πίεση σε άτομα με ACR ούρων τουλάχιστον 30 mg ανά 24 ώρες (ή ισοδύναμο) να διατηρείται κάτω από 130 mmHg και 80 mmHg, αντίστοιχα (Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO), 2013).

Πιο πρόσφατα, η συστολική Η δοκιμή παρέμβασης αρτηριακής πίεσης (SPRINT) έδειξε ότι σε άτομα με αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου αλλά χωρίς διαβήτη, πιο εντατικός έλεγχος της αρτηριακής πίεσης (στόχος συστολική αρτηριακή πίεση 120 mmHg) συσχετίστηκε με 25% χαμηλότερο κίνδυνο σοβαρού καρδιαγγειακού επεισοδίου. 1,65% έναντι 2,19% ετησίως) και 27% χαμηλότερο κίνδυνο θνησιμότητας από κάθε αιτία σε σύγκριση με τον τυπικό έλεγχο της αρτηριακής πίεσης (στόχος συστολική αρτηριακή πίεση 55 Αυτό μπορεί να οφείλεται σε

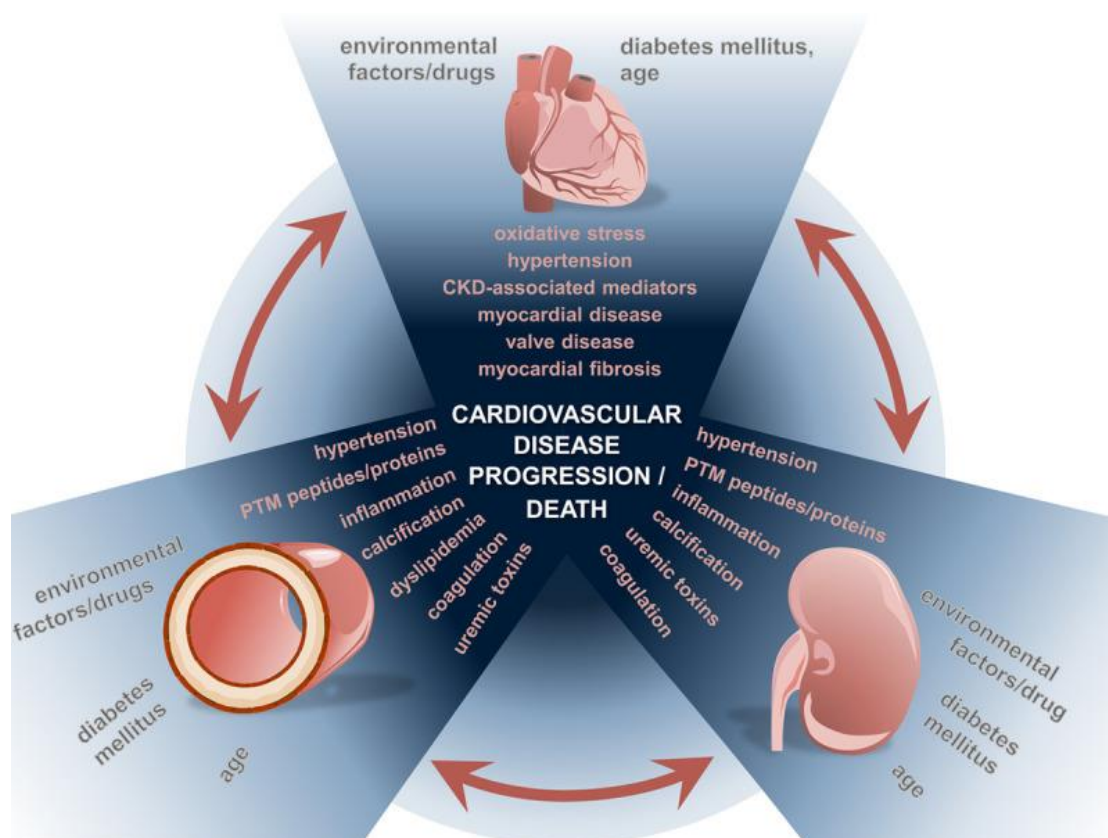
αιμοδυναμικές αλλοιώσεις παρά στην πραγματική μείωση της νεφρικής λειτουργίας στην ομάδα εντατικής θεραπείας. Είναι σημαντικό ότι τα καρδιαγγειακά πλεονεκτήματα του εντατικού ελέγχου της αρτηριακής πίεσης ήταν συγκρίσιμα σε συμμετέχοντες με και χωρίς ΧΝΝ κατά την έναρξη (Cheung et al., 2017).

3.1 Επιπολασμός της ΧΝΝ και της καρδιακής νόσου

Ο Βρετανός γιατρός Richard Bright ήταν ο πρώτος που σημείωσε τη συσχέτιση μεταξύ της χρόνιας νεφρικής νόσου (ΧΝΝ) και της καρδιαγγειακής νόσου (CVD).¹ Το 50% όλων των ασθενών με ΧΝΝ σταδίων 4 έως 5 έχουν CVD² και η καρδιαγγειακή θνησιμότητα αντιπροσωπεύει το 40% έως 50% όλων των θανάτων σε ασθενείς με προχωρημένη ΧΝΝ (στάδιο 4) και νεφρική νόσο τελικού σταδίου (στάδιο 5), σε σύγκριση με 26% στους μάρτυρες με φυσιολογική νεφρική λειτουργία (Thomson et al., 2015). Σε προχωρημένα στάδια ΧΝΝ, η καρδιαγγειακή θνησιμότητα προκύπτει επίσης από καρδιακή ανεπάρκεια (ΣΥ) και καταστροφικές αρρυθμίες, εκτός από τον αυξημένο κίνδυνο για θανατηφόρες επιπλοκές που σχετίζονται με την αθηροσκλήρωση, όπως το έμφραγμα του μυοκαρδίου και το εγκεφαλικό. Η διόρθωση για κλασικούς και ακόμη λιγότερο κλασικούς παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου, όπως η υπέρταση, ο διαβήτης και η δυσλιπιδαιμία, δεν εξουδετέρωσε την επίδραση της ΧΝΝ στον καρδιαγγειακό κίνδυνο σε >70 μελέτες που αφορούσαν μη εξαρτώμενους από αιμοκάθαρση ασθενείς με ΧΝΝ. Αυτή η ανασκόπηση συνοψίζει την τρέχουσα κατανόηση του καρδιαγγειακού κινδύνου (CVD) σε ασθενείς με ΧΝΝ, οι κλινικές της συνέπειες και οι θεραπευτικές επιλογές. Ειδικές καταστάσεις όπως η εξωνεφρική συμμετοχή σε αγγειίτιδα ή η συσχέτιση της αυτοσωμικής επικρατούσας πολυκυστικής νεφρικής νόσου με αγγειακές ανωμαλίες όπως ανευρύσματα ενδοκρανίου, αορτής ή στεφανιαίας αρτηρίας καθώς και η αορτική ανατομή δεν θα συζητηθούν λόγω περιορισμών χώρου (Kuo et al., 2020).



Σχήμα 1: Καρδιαγγειακή θνησιμότητα στο γενικό πληθυσμό και σε άτομα με νεφρική ανεπάρκεια. Το ποσοστό θνησιμότητας ασθενών ηλικίας 25 έως 34 ετών με νεφρική νόσο τελικού σταδίου είναι 500 έως 1.000 φορές υψηλότερο από αυτό του γενικού πληθυσμού ηλικίας 85 ετών.



Σύμφωνα με τους Foley et al., (1998) η αλληλεπίδραση μεταξύ καρδιαγγειακής νόσου (CVD) και χρόνιας νεφρικής νόσου (XNN), όπως απεικονίζεται στο Σχήμα 2. Διαφορετικοί μεσολαβητές και μηχανισμοί στην αγγειακή νόσο, την καρδιακή ανεπάρκεια και τη ΧΝΝ συμβάλλουν στην εξέλιξη της καρδιαγγειακής νόσου και επηρεάζουν τις προγνώσεις των ασθενών. Το PTM είναι συντομογραφία για μετα-μεταφραστική τροποποίηση.

Το 2002, το National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative και το 2004, η διεθνής ομάδα κατευθυντήριων γραμμών Kidney Disease Improving Global Outcomes εισήγαγε τον ορισμό και την ταξινόμηση της χρόνιας νεφρικής νόσου (CKD).⁹ Η βλάβη στους νεφρούς αναφέρεται σε νεφρικές ανωμαλίες που παρατηρούνται κατά τη διάρκεια κλινικών αξιολόγηση που υποδηλώνει μείωση της νεφρικής λειτουργίας. Η χρόνια νεφρική νόσο ορίζεται ως ανωμαλίες σε νεφρική βλάβη ή ρυθμό σπειραματικής διήθησης $60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ που υπάρχουν για περισσότερο από τρεις μήνες και έχουν δυσμενείς επιπτώσεις στην υγεία. ως αναλογία λευκωματίνης προς κρεατινίνη μεγαλύτερη από 30 mg/g , μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τη διάγνωση νεφρικής βλάβης σε μια ποικιλία νεφρικών παθήσεων. Η λευκωματουρία θεωρείται προγνωστικός δείκτης για καρδιαγγειακό ή

νεφρικό κίνδυνο ή και τα δύο, λόγω των αυξανόμενων στοιχείων που υποδηλώνουν συνεχή σχέση μεταξύ λευκωματουρίας και καρδιονεφρικού κινδύνου τόσο στον νεφρικό όσο και στον μη νεφρικό πληθυσμό. Ανεξάρτητα από το eGFR, τα επίπεδα λευκωματουρίας υποδεικνύουν προοδευτική αύξηση της θνησιμότητας κίνδυνος (KidneyDisease: ImprovingGlobalOutcomes (KDIGO), 2011).

Progression of CKD by GFR and Albuminuria Categories				Albuminuria categories Description and range		
				A1	A2	A3
				Normal to mildly increased	Moderately increased	Severely increased
				<30 mg/g <3 mg/mmol	30-299 mg/g 3-29 mg/mol	≥300 mg/g ≥30 mg/mmol
GFR categories (ml/min/1.73m ²) Description and range	G1	Normal to high	≥90			
	G2	Mildly decreased	60-90			
	G3a	Mildly to moderately decreased	45-59			
	G3b	Moderately to severely decreased	30-44			
	G4	Severely decreased	15-29			
	G5	Kidney failure	15			

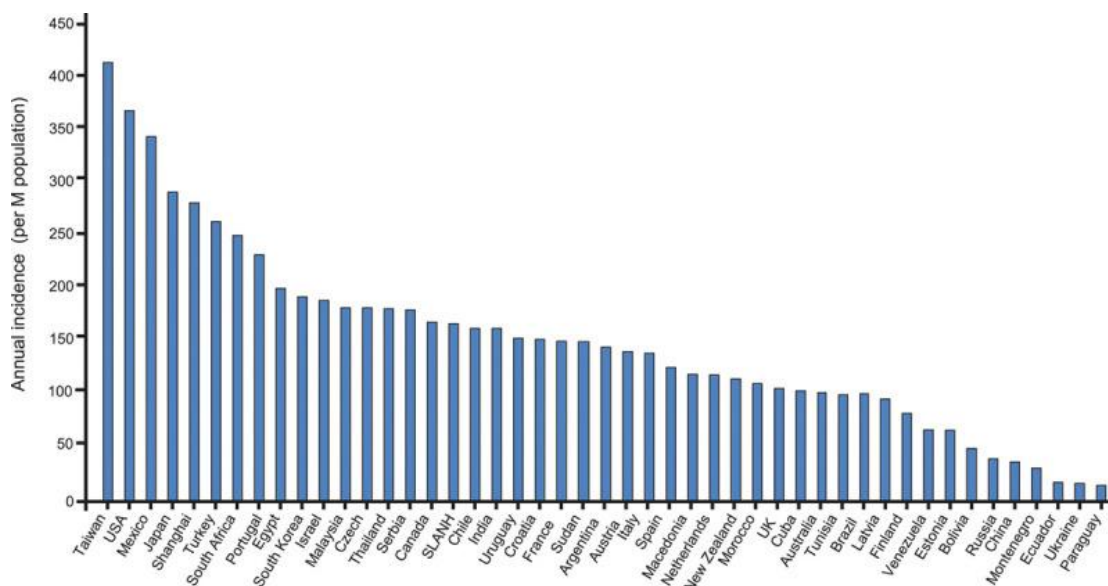
Green: low risk (if no other markers of kidney diseases, no CKD); Yellow: moderately increased risk; Orange: high risk; Red, very high risk

[Figure 3.](#)

Ταξινόμηση και πρόγνωση της χρόνιας νεφρικής νόσου (XNN) σύμφωνα με τις οδηγίες του 2012 KDIGO (KidneyDiseaseImprovingGlobalOutcomes). Το GFR αντιπροσωπεύει τον ρυθμό σπειραματικής διήθησης. Προσαρμογή από την πρωτοβουλίαCKDWorkGroupoftheKidneyDisease: ImprovingGlobalOutcomes (KDIGO) (KidneyDisease: ImprovingGlobalOutcomes (KDIGO), 2011).

Με εκτιμώμενο παγκόσμιο επιπολασμό 13,4%, η χρόνια νεφρική νόσος αναγνωρίζεται όλο και περισσότερο ως παγκόσμιο πρόβλημα δημόσιας υγείας που επιβάλλει τεράστια ιατρικά και οικονομικά βάρη στις κοινωνίες και στα συστήματα υγειονομικής περίθαλψης(Hilletal, 2016).Η παγκόσμια αύξηση του επιπολασμού της

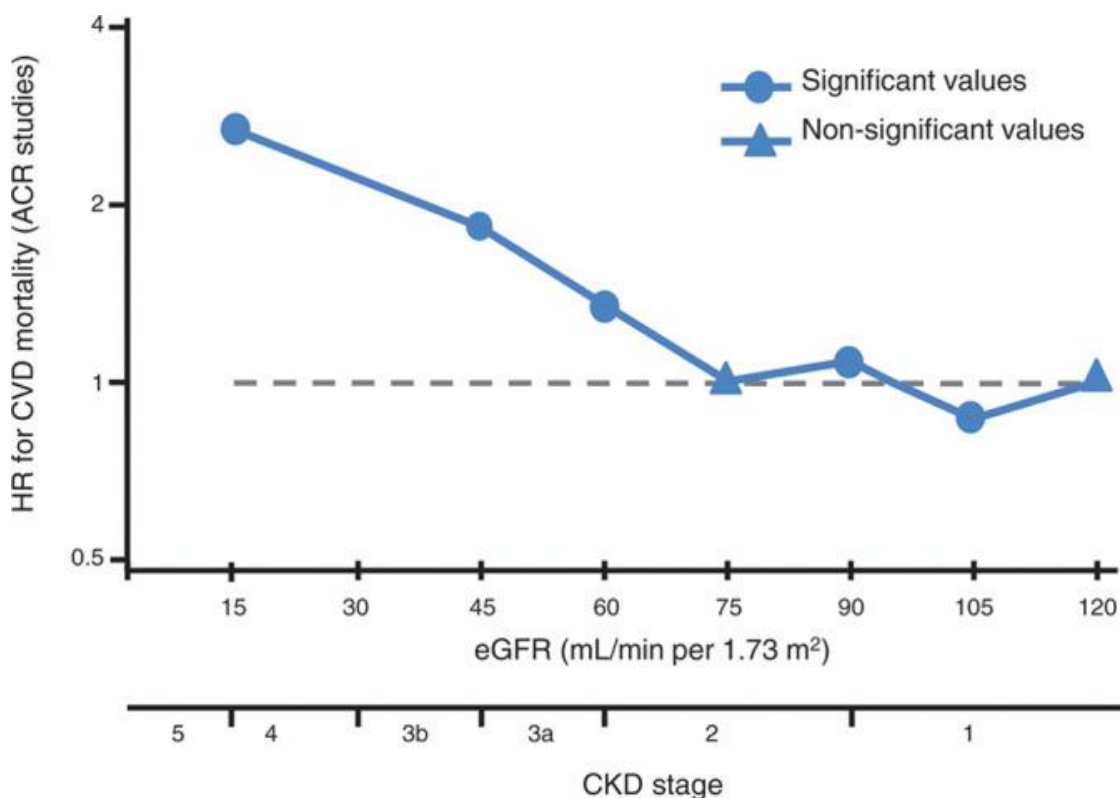
XNN συνοδεύεται από αύξηση του αριθμού ασθενών που χρειάζονται θεραπεία υποκατάστασης νεφρού στο στάδιο 5 XNN. Σε παγκόσμιο επίπεδο, περίπου 3 εκατομμύρια ασθενείς υποβάλλονται επί του παρόντος σε θεραπεία υποκατάστασης νεφρού για XNN σταδίου 5D, σε σύγκριση με 10 εκατομμύρια ασθενείς που πληρούν τις προϋποθέσεις για θεραπεία υποκατάστασης νεφρού. Αυτά τα στοιχεία προβλέπεται να αυξηθούν κατά 50 έως 100 τοις εκατό έως το 2030 (International Society of Nephrology (2021). Μεταξύ των παραγόντων που συμβάλλουν στην αύξηση της επίπτωσης και του επιπολασμού της προχωρημένης XNN είναι η γήρανση του πληθυσμού, ο αυξανόμενος επιπολασμός του διαβήτη τύπου 2 και της υπέρτασης²² και το χαμηλό ποσοστό ανίχνευσης και η έλλειψη θεραπευτικής παρέμβασης στις πρώιμες φάσεις της νόσου (Ma et al. , 2018).



Το Σχήμα 4 απεικονίζει τα ετήσια ποσοστά επίπτωσης της νεφρικής νόσου τελικού σταδίου σε διάφορα έθνη. Διασκευή από τους Jha et al., (2013).

Σε προχωρημένα στάδια, οι ασθενείς με XNN έχουν προσδόκιμο ζωής που είναι 25 χρόνια μικρότερο από εκείνους με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Το 2012, η XNN ήταν υπεύθυνη για 2.968.600 (1,1% των ετών ζωής προσαρμοσμένης στην αναπηρία) και 2.546.700 (1,3%) χαμένων ετών ζωής) παγκοσμίως (Webster et al., 2017). Ακόμη και μετά την προσαρμογή για άλλους καθιερωμένους παράγοντες κινδύνου, μια μετα-ανάλυση της συσχέτισης μεταξύ της μη εξαρτώμενης από αιμοκάθαρση XNN και του κινδύνου για κάθε αιτία και καρδιαγγειακή θνησιμότητα που περιελάμβανε 1.371.990 ασθενείς αποκάλυψε μια εκθετική αύξηση σε απόλυτος κίνδυνος θανάτου με μειωμένη νεφρική λειτουργία (Tonelli et al., 2006). Μια μετα-ανάλυση μελετών

κοόρτης με >1,4 εκατομμύρια άτομα αποκάλυψε συσχέτιση μεταξύ μειωμένου eGFR και αυξημένης λευκωματουρίας και καρδιαγγειακής νόσου (Gansevoort et al., 2013). Κατά συνέπεια, ο κίνδυνος ανάπτυξης καρδιαγγειακής νόσου σε Οι ασθενείς με ΧΝΝ υπερβαίνουν τον κίνδυνο εμφάνισης νεφρικής νόσου τελικού σταδίου και η ΧΝΝ πρέπει να θεωρείται ως ένας από τους σημαντικότερους παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη καρδιαγγειακής νόσου (Tonelli et al., 2006).



Το Σχήμα 5 απεικονίζει την ανεξάρτητη σχέση μεταξύ της νεφρικής λειτουργίας και της καρδιαγγειακής θνησιμότητας. Το ACR αναφέρεται στην αναλογία λευκωματίνης προς κρεατινίνη. ΧΝΝ, χρόνια νεφρική νόσο; CVD, καρδιαγγειακή νόσο; eGFR, εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης. και HR, αναλογία κινδύνου. Οι Gansevoort et al., (2013) προσαρμόστηκαν και τροποποιήθηκαν.

3.2 Παθοφυσιολογία καρδιαγγειακής νόσου στη ΧΝΝ

Εκτός από τους παραδοσιακούς παράγοντες κινδύνου, πιστεύεται ότι δύο κύριοι μηχανισμοί συμβάλλουν στην ανάπτυξη καρδιαγγειακής νόσου στη ΧΝΝ. Από τη μία πλευρά, ο νεφρός μπορεί να εκκρίνει ορμόνες, 31-34 ένζυμα και κυτοκίνες³⁵⁻³⁷ ως απόκριση σε νεφρική βλάβη ή νεφρική ανεπάρκεια, με αποτέλεσμα αγγειακές αλλοιώσεις. Όπως συζητείται στις επόμενες ενότητες, οι μεσολαβητές που σχετίζονται με τη ΧΝΝ και οι αιμοδυναμικές αλλοιώσεις συμβάλλουν επίσης στην καρδιακή βλάβη (Fujii et al., 2018).

3.2.1 Παραδοσιακοί Παράγοντες Κινδύνου Αγγειακών Νόσων στη ΧΝΝ

Οι παραδοσιακοί παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου είναι ιδιαίτερα διαδεδομένοι μεταξύ των ασθενών με ΧΝΝ και η συμβολή τους στην αθηροσκληρωτική αγγειακή νόσο είναι ιδιαίτερα σημαντική στα πρώιμα στάδια της ΧΝΝ.^{39,40} Η υπέρταση, η αντίσταση στην ινσουλίνη/διαβήτης, η δυσλιπιδαιμία και το κάπνισμα, μεταξύ άλλων, συμβάλλουν όχι μόνο σε αθηρωματικά καρδιαγγειακά και εγκεφαλοαγγειακά επακόλουθα (Πίνακας) αλλά και στην εξέλιξη της ΧΝΝ λόγω της επίδρασής τους σε μεγάλα (π.χ. στένωση νεφρικής αρτηρίας) και μικρά (π.χ. νεφροσκλήρωση) νεφρικά αγγεία^{49,50}. Επιπλέον, φαίνεται ότι ορισμένες από αυτές τις επιδράσεις συμβάλλουν στην πρόσφατα περιγραφείσα συσχέτιση μεταξύ ΧΝΝ και ανευρυσμάτων κοιλιακής αορτής (Matsushita et al., 2018).

3.2.1.1 Υπέρταση

Σύμφωνα με δεδομένα από τις δοκιμές ARIC (Atherosclerosis Risk In Communities) και CHS (Cardiovascular Health Study), ο αυξημένος καρδιαγγειακός κίνδυνος στη ΧΝΝ δεν μπορεί να εξηγηθεί αποκλειστικά από την παρουσία συμβατικών παραγόντων κινδύνου. Επιπλέον, οι ειδικές πτυχές της ΧΝΝ δεν έχουν αντιμετωπιστεί διεξοδικά σε μελέτες που στοχεύουν στην τροποποίηση αυτών των παραγόντων κινδύνου. Ωστόσο, η θεραπεία της υπέρτασης είναι ευεργετική στη ΧΝΝ, όπως επιβεβαιώθηκε πρόσφατα από τη δοκιμή SPRINT (Δοκιμή Παρέμβασης Συστολικής Αρτηριακής Πίεσης), αλλά ο βέλτιστος στόχος αρτηριακής πίεσης σε ασθενείς με ΧΝΝ δεν έχει ακόμη καθοριστεί (Roehm & Weiner, 2019).

3.2.1.2 Διαβήτης

Η υπεργλυκαιμία σχετίζεται σημαντικά με την ανάπτυξη τόσο της ΧΝΝ όσο και της καρδιαγγειακής νόσου. Ωστόσο, η βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου στον διαβήτη τύπου 2 συμβάλλει πρωτίστως στη μείωση των μικροαγγειακών συμβαμάτων όπως η νεφροπάθεια, ενώ διάφορες μελέτες απέτυχαν να καταδείξουν σημαντική επίδραση στα μακροαγγειακά συμβάντα. Για παράδειγμα, η δοκιμή ADVANCE (Δράση στον διαβήτη και τις αγγειακές παθήσεις: PreteraxandDiamicronModifiedReleaseControlledEvaluation) έδειξε σε 11.000 ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 ότι ο εντατικός έλεγχος της γλυκόζης σε σύγκριση με την τυπική θεραπεία μείωσε τον κίνδυνο μακροαγγειακών επεισοδίων (Pateletal, 2008). Η δοκιμή ACCORD (ActiontoControlCardiovascularRiskinDiabetes) (Riddle, 2010) δεν μπόρεσε να αποδείξει ότι η θεραπεία που στοχεύει σε σχεδόν φυσιολογικό γλυκαιμικό έλεγχο μειώνει τον κίνδυνο καρδιαγγειακών επεισοδίων σε 10.000 ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 και τον εντατικό έναντι του τυπικού ελέγχου της γλυκόζης σε ασθενείς με κακώς ελεγχόμενο Ο διαβήτης τύπου 2 δεν είχε σημαντική επίδραση στα ποσοστά μειζόνων καρδιαγγειακών συμβαμάτων, θανάτου ή μικροαγγειακών επιπλοκών στο VADT (VeteransAffairsDiabetesTrial).

Επιπλέον, η πλειονότητα των δεδομένων τροποποίησης του τρόπου ζωής είναι παρατηρησιακή και προέκταση από δοκιμές που δεν είναι ΧΝΝ. Μια πρόσφατη έρευνα μετα-ανάλυσης αποκάλυψε ότι οι τυχαιοποιημένες δοκιμές που διεξήχθησαν μεταξύ 2006 και 2014 ήταν λιγότερο πιθανό να αποκλείσουν ασθενείς με ΧΝΝ (46% έναντι 56%) από εκείνες που διεξήχθησαν μεταξύ 1985 και 2005 (Maini et al., 2018). Ωστόσο, αυτή η φαινομενικά ενθαρρυντική τάση είναι ανεπαρκής για την επίλυση του κενού αποδεικτικών στοιχείων.

3.2.1.2 Δυσλιπιδαιμία

Επιπλέον, οι ασθενείς με ΧΝΝ παρουσιάζουν ένα διακριτό προφίλ λιπιδίων που χαρακτηρίζεται από υπερτριγλυκεριδαιμία, επίπεδα χοληστερόλης χαμηλής λιποπρωτεΐνης υψηλής πυκνότητας (HDL) και σε μεγάλο βαθμό φυσιολογικά επίπεδα χοληστερόλης λιποπρωτεϊνών χαμηλής πυκνότητας. Πρόσφατα κλινικά στοιχεία υποδεικνύουν ότι οι αγγειακές επιδράσεις της HDL μπορεί να είναι ετερογενείς υπό διαφορετικές συνθήκες και ότι η προοδευτική νεφρική δυσλειτουργία αλλάζει δραστικά τη σύνθεση και την ποιότητα των λιπιδίων του αίματος, ιδίως των λιποπρωτεϊνών HDL και πλούσιων σε τριγλυκερίδια, προς όφελος ενός αθηρογόνου προφίλ. είναι οι δυσμενείς ενδοθηλιακές επιδράσεις της HDL σε εφήβους με ΧΝΝ απουσία παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου όπως το κάπνισμα, η υπέρταση, ο

διαβήτη και η δυσλιπιδαιμία (Shroff et al., 2014). Διάφοροι παράγοντες, συμπεριλαμβανομένων των ουραιμικών τοξινών, του αυξημένου οξειδωτικού στρες και του προφλεγμονώδους μικροπεριβάλλοντος, αλλάζουν τη σύνθεση των HDL στη ΧΝΝ. Αυτοί οι παράγοντες συμβάλλουν σε μια σημαντική αναδιαμόρφωση των HDL, αλλοιώνοντας το πρωτεϊνό και το λιπίδιο της HDL και προκαλώντας μεταμεταφραστικές τροποποιήσεις του πρωτεϊνικού της φορτίου. Επιπλέον, η συσσώρευση ουραιμικών τοξινών όπως η συμμετρική διμεθυλ-αργινίνη κατά την εξέλιξη της ΧΝΝ παίζει κρίσιμο ρόλο στις λειτουργικές αλλοιώσεις της HDL (Zewinger et al., 2017).

Τέλος, η αυξημένη λευκωματουρία ή πρωτεϊνουρία είναι ένας ισχυρός παράγοντας κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο τόσο σε διαβητικούς όσο και σε μη διαβητικούς ασθενείς με ΧΝΝ, και η συχνότητα των καρδιαγγειακών συμβαμάτων μειώνεται με την εφαρμογή αντιπρωτεϊνουρικών μέτρων, ιδιαίτερα του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης (RAS) αποκλεισμός. Ωστόσο, η παθοφυσιολογική σχέση μεταξύ λευκωματουρίας και καρδιαγγειακής νόσου μπορεί να μην είναι άμεση, καθώς οι συστηματικές αλλά ιδιαίτερα οι ενδονεφρικές αιμοδυναμικές επιδράσεις των αναστολέων RAS επηρεάζουν την εξέλιξη της ΧΝΝ και κατ' επέκταση της καρδιαγγειακής νόσου. Ως εκ τούτου, τα στοιχεία που υποστηρίζουν τους αναστολείς RAS σε λευκωματουρικούς ασθενείς είναι μετρίως ισχυρά για την πρόληψη της εξέλιξης της ΧΝΝ, αλλά πιο αδύναμα για την πρόληψη της καρδιαγγειακής νόσου (KDIGO, 2021).

3.2.2 Παράγοντες κινδύνου για μη παραδοσιακές αγγειακές παθήσεις στη ΧΝΝ

3.2.2.1 Αγγειακή Επασθέστωση

Τα αγγειακά λεία μυϊκά κύτταρα είναι τα κυτταρικά συστατικά της έσω στιβάδας των αγγείων και μπορούν να μεταβούν από έναν συστατικό φαινότυπο σε έναν πιο συνθετικό φαινότυπο ως απόκριση στις αιμοδυναμικές αλλαγές που παρατηρούνται στη ΧΝΝ. Οι ασθενείς με ΧΝΝ παρουσιάζουν επιταχυνόμενες καρδιαγγειακές επασβεστώσεις, ακόμη και οι έφηβοι με προχωρημένη ΧΝΝ παρουσιάζουν συχνά αγγειακές επασβεστώσεις.⁵⁸ Σε ασθενείς με ΧΝΝ, ο επιπολασμός των αγγειακών επασβεστώσεων σε αρτηρίες ήταν 45 φορές υψηλότερος από ό,τι σε ασθενείς χωρίς ΧΝΝ. Αρκετές επικρατούσες συννοσηρότητες, ιδιαίτερα ο διαβήτης, επιδεινώνουν την εξέλιξη της χρόνιας Νεφρικής Νόσου. Η ασβεστοποίηση των κεντρικών

αρτηριακών αγγείων συμβάλλει στην αύξηση της ταχύτητας του παλμικού κύματος, στην προγενέστερη ανάκλαση του παλμικού κύματος, στην αύξηση του καρδιακού μεταφορτίου και κατά συνέπεια σε καρδιακή ανεπάρκεια (HF) (Guérin et al., 2000).

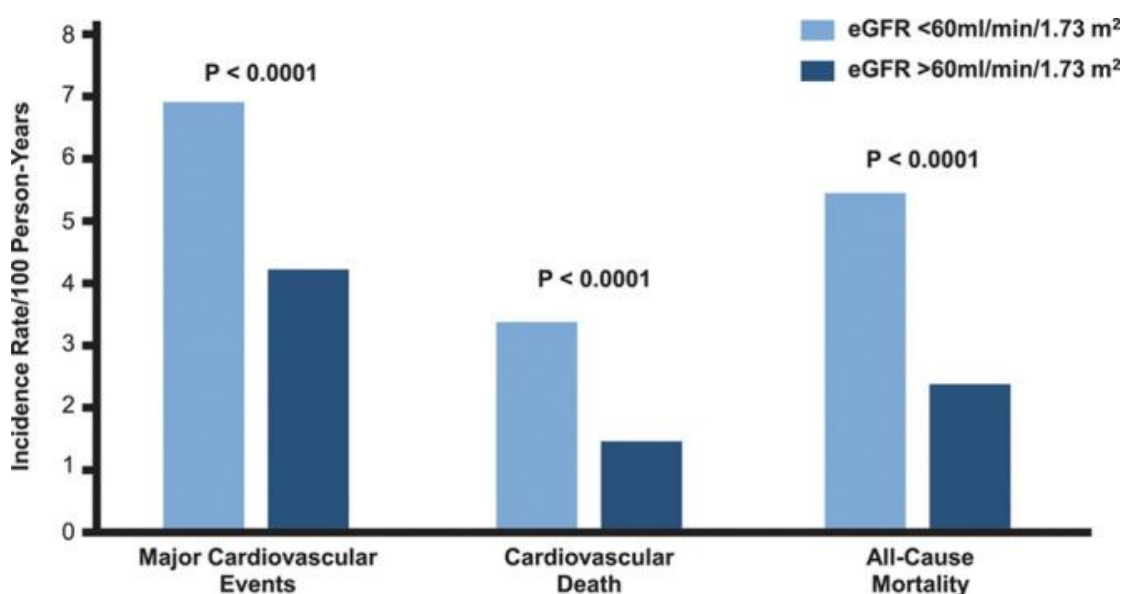
Οι προκύπτουσες αιμοδυναμικές αλλαγές προκαλούν υπερτροφία της αριστερής κοιλίας και μείωση της στεφανιαίας αιμάτωσης. Μια μορφή αγγειακής ασβεστοποίησης με υψηλό ποσοστό θνησιμότητας είναι η ουραιμική ασβεστοποιητική αρτηριοπάθεια, η οποία προκαλείται από εναπόθεση ασβεστίου στα μέσα του δερμο-υπόδερμα αρτηριόλια και οδηγεί σε δερματική νέκρωση. Ο ακριβής μηχανισμός της ουραιμικής ασβεστολιθικής αρτηριοπάθειας είναι άγνωστος. Παλαιότερα, πιστευόταν ότι μια αύξηση στο προϊόν ασβεστίου-φωσφόρου προκαλούσε ασβεστοποίηση, η οποία οδήγησε σε ουραιμική αρτηριοπάθεια. Ωστόσο, γίνεται όλο και πιο εμφανές ότι η ασβεστοποίηση περιλαμβάνει ενεργές κυτταρικές διεργασίες, όχι μόνο παθητική ανοργανοποίηση, ως αποτέλεσμα της αύξησης των συγκεντρώσεων ασβεστίου-φωσφόρου. Ωστόσο, φαίνεται ότι οι αιμοδυναμικές συνέπειες της έσω ασβεστοποίησης αυξάνουν τον κίνδυνο υπερτροφίας της αριστερής κοιλίας (Shobeiri et al., 2013).

Η ασβεστοποίηση των καρδιακών βαλβίδων, ιδιαίτερα της αορτικής βαλβίδας, είναι μια κοινή αιτία βαλβιδικής στένωσης που απαιτείται από την παρέμβαση. Η σοβαρότητα και ο ρυθμός εξέλιξης των αγγειακών αποτιτανώσεων στη ΧΝΝ αποτελούν μια δυσάρεστη πρόγνωση. Ωστόσο, τα προκαταρκτικά στοιχεία δείχνουν ότι η συμπλήρωση σε ασθενείς με βιταμίνη Κ μπορεί να επιβραδύνει την εξέλιξη της βαλβιδικής ασβεστοποίησης. Ωστόσο έχουν δημοσιευθεί και αρνητικές μελέτες για το θέμα αυτό (DeVries et al., 2020).

Επιπλέον, οι διαταραχές των ηλεκτρολυτών, όπως η δυσμαγνησιαιμία, είναι συχνές σε ασθενείς με ΧΝΝ και συμβάλλουν σε κακή έκβαση των ασθενών. Ως εκ τούτου, οι ανισορροπίες ηλεκτρολυτών είναι πιθανοί στόχοι για τη διαχείριση της ασβεστοποίησης της στεφανιαίας αρτηρίας. Το μαγνήσιο, του οποίου η συγκέντρωση στον ορό μειώνεται συχνά στην ΧΝΝ (70), έχει προσελκύσει πρόσφατα την προσοχή λόγω της ανασταλτικής του δράσης στην αγγειακή ασβέστωση: το μαγνήσιο παρεμβαίνει στον σχηματισμό κρυστάλλων υδροξυαπατίτη και μπορεί να αποτρέψει την εξέλιξη της αγγειακής ασβεστοποίησης σε προχωρημένη ΧΝΝ (Sakaguchi et al., 2019). Η φλεγμονή είναι βασική φλεγμονή διαδικασία που παρατηρείται σε ασθενείς με ΧΝΝ και η ΧΝΝ θεωρείται συστηματική φλεγμονώδης νόσος με πολλαπλές αιτίες. Επιπλέον, η φλεγμονή έχει αποδειχθεί ότι προβλέπει τον μακροπρόθεσμο

κίνδυνο ανάπτυξης ΧΝΝ (74). Καθώς η νεφρική λειτουργία μειώνεται, αυξάνεται η συγκέντρωση των προφλεγμονωδών κυκλοφορικών μεσολαβητών. Σε ασθενείς με ΧΝΝ, οι προφλεγμονώδεις διεργασίες περιλαμβάνουν, μεταξύ άλλων, περιοδοντική νόσο, οξειδωτικό στρες λόγω συσσώρευση τελικών προϊόντων προχωρημένης γλυκοζυλίωσης, μεταβολική οξέωση, μειωμένη κάθαρση κυτοκίνης, αντίσταση στην ινσουλίνη, μεταμεταφραστικές τροποποιήσεις των μορίων που μεταδίδονται στο αίμα, όπως οι λιποπρωτεΐνες, και επιγενετικοί παράγοντες (Zoccali et al., 2017).

Σύμφωνα με τη μελέτη CANTOS (Canakinumab Anti-Inflammatory Thrombosis Outcome Study) που επικεντρώνεται σε $\approx 10\,000$ σταθερούς ασθενείς μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου με υψηλής ευαισθησίας C-αντιδρώσα πρωτεΐνη έδειξε ένα όφελος από την αναστολή του προφλεγμονώδους μορίου τελεστή ιντερλευκίνη-1 β με (IL-1 β) το αντίσωμα canakinumab, το οποίο ήταν μεγαλύτερο σε ασθενείς με $\text{eGFR} < 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ σε σχέση με αυτούς με $\text{eGFR} > 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$. Ωστόσο, απαιτείται πρόσθετη έρευνα για τον καθορισμό των παθοφυσιολογικών μηχανισμών και των πιθανών θεραπειών για τη φλεγμονή σε ασθενείς με ΧΝΝ (Jankowski et al., 2021).



[Figure 6.](#)

Η λειτουργία των νεφρών συνδέεται από καρδιαγγειακά αίτια. Ο λόγος λευκοματίνης προς κρεατινίνη (ACR) και ο εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης (eGFR)

μετρούν και τα δύο τη νεφρική λειτουργία. Προσαρμόστηκε και αναθεωρήθηκε με την άδεια των Gansevoort et al.,(2013).

3.2.2.2 Νεφρική Ανεπάρκεια και Μυοκαρδιακές Αλλαγές

Η υπερτροφία της αριστερής κοιλίας (LVH) είναι παρούσα σε περίπου το ένα τρίτο όλων των ασθενών με ΧΝΝ, αυξάνεται έως και 70% έως 80% σε ασθενείς με νεφρική νόσο τελικού σταδίου και αποτελεί χαρακτηριστικό γνώρισμα της ουραιμικής μυοκαρδιοπάθειας. Οι ασθενείς με ΧΝΝ παρουσιάζουν χαρακτηριστικά αλλαγές στο μυοκάρδιο, συμπεριλαμβανομένης της παθολογικής ίνωσης του μυοκαρδίου με εναπόθεση κολλαγόνου μεταξύ τριχοειδών αγγείων και καρδιομυοκυττάρων και καρδιακή υπερτροφία. Ακόμη και σε άτομα με ΧΝΝ πρώιμου σταδίου, η παρουσία υπερτροφία της αριστερής κοιλίας είναι ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας επιβίωσης.

Τρεις κύριοι μηχανισμοί θεωρείται ότι συμβάλλουν στην LVH στη ΧΝΝ:

- (1) παράγοντες που σχετίζονται με το μεταφορτίο,
- (2) παράγοντες που σχετίζονται με το προφορτίο καθώς και
- (3) παράγοντες που δεν σχετίζονται με το προφορτίο (Glasscock et al., 2009).

Οι παράγοντες που σχετίζονται με το μεταφορτίο περιλαμβάνουν μη φυσιολογική αρτηριακή δυσκαμψία, αυξημένη συστηματική αρτηριακή αντίσταση και συστολική υπέρταση, που οδηγεί σε αρχική ομόκεντρη υπερτροφία της αριστερής κοιλίας. Η συνεχής υπερφόρτωση της αριστερής κοιλίας οδηγεί στη συνέχεια σε δυσπροσαρμοστικές αλλαγές και θάνατο των καρδιομυοκυττάρων, που με τη σειρά τους οδηγούν σε έκκεντρη υπερτροφία και επακόλουθη διάταση της αριστερής κοιλίας, συστολική δυσλειτουργία και μειωμένη εκτόξευση (EF) (Little, 2008).

Αναφορικά με τους παράγοντες που σχετίζονται με την προφόρτιση στην παθοφυσιολογία της υπερτροφία της αριστερής κοιλίας περιλαμβάνουν την επέκταση του ενδαγγειακού όγκου στη ΧΝΝ που οδηγεί σε υπερφόρτωση όγκου, επέκταση μήκους των κυττάρων του μυοκαρδίου και έκκεντρη ή ασύμμετρη αναδιαμόρφωση της αριστερής κοιλίας. και μονοπάτια που συμβάλλουν στην προοδευτική LVH. Βασικοί μηχανισμοί σε αυτό το πλαίσιο είναι η ενεργοποίηση υποδοχέων που ενεργοποιούνται από τον πολλαπλασιαστική υπεροξισωμάτων, η διέγερση μικρών πρωτεϊνών G ή του μηχανιστικού στόχου της οδού της ραπαμυκίνης, καθώς και μεταβολικές αλλαγές όπως μειωμένη οξείδωση λιπαρών οξέων. Η καρδιακή ίνωση σε

ασθενείς με ΧΝΝ χαρακτηρίζεται από διάχυτη εναπόθεση κολλαγόνου μεταξύ τριχοειδών αγγείων και καρδιομυοκυττάρων, η οποία στη συνέχεια διοχετεύεται στη δυσπροσαρμοστική κοιλιακή υπερτροφία και επακόλουθη διαστολή της καρδιάς. Αυτό είναι το δεύτερο χαρακτηριστικό της ουραιμικής μυοκαρδιοπάθειας εκτός από την υπερτροφία της αριστερής κοιλίας (Segall et al., 2014).

Επιπλέον, υπάρχει μια επιδημιολογική συγγραμμικότητα του επιπολασμού και της συχνότητας της ΧΝΝ με τη νόσο της αορτικής και της μιτροειδούς βαλβίδας. Η βαλβιδική νόσος έχει σημαντικό αντίκτυπο στην έκβαση σε ασθενείς με ΧΝΝ. Οι ενισχυμένες επασβεστώσεις των βαλβίδων και των στεφανιαίων αρτηριών σχετίζονται με πρώιμα στάδια ΧΝΝ (1–3). Έως και 99% των ασθενών με ΧΝΝ σταδίου 5 εμφανίζουν ασβεστοποίηση της καρδιακής βαλβίδας, από το 40% των ασθενών με ΧΝΝ σταδίου 3. Συννοσηρότητες βαλβίδων όπως διαβήτης, αρτηριακή υπέρταση, υπερλιπιδαιμία, αναιμία, χρόνια βαλβίδα λοιμώξεις, υποσιτισμός και υπερασβεστιαμία, υπερφωσφαταιμία και υπερπαραθυρεοειδισμός επιταχύνουν την εξέλιξη της βαλβιδοπάθειας σε ασθενείς με ΧΝΝ (Urena-Torres et al., 2019).

3.3 Διαχείριση καρδιαγγειακής νόσου σε ασθενείς με ΧΝΝ

3.3.1 Θεραπεία Αγγειακών Νόσων για ασθενείς με ΧΝΝ

Σημαντικοί πυλώνες για τη μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου είναι ο έλεγχος των συμβατικών παραγόντων κινδύνου και η αντιαμοπεταλιακή θεραπεία. Ως αποτέλεσμα, οι τρέχουσες οδηγίες συνιστούν τη μείωση της συστολικής αρτηριακής πίεσης σε ένα εύρος από 130 έως 139 mmHg σε ασθενείς με διαβητική ή μη διαβητική ΧΝΝ και οι αναστολείς ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης είναι παράγοντες πρώτης γραμμής στη ΧΝΝ (Williams et al., 2018). Δεδομένης της μόνης μέτριας επίδρασης ο έλεγχος γλυκόζης στα μακροαγγειακά συμβάντα, οι στόχοι της αιμοσφαιρίνης A1c θα πρέπει να εξατομικεύονται και οι ανεπιθύμητες ενέργειες όπως η υπογλυκαιμία θα πρέπει να είναι ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 και υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο έχουν παρουσιάσει σημαντική μείωση στα καρδιαγγειακά συμβάματα όταν αντιμετωπίζονται με συμμεταφορέα νατρίου-γλυκόζης μείωσης της γλυκόζης. SGLT2) αναστολείς ή αγωνιστές υποδοχέα GLP-1, σύμφωνα με δεδομένα από σημαντικές μελέτες με καρδιαγγειακή έκβαση. Ως εκ τούτου, τόσο οι ασθενείς με

XNN όσο και οι μη XNN με καρδιαγγειακή νόσο ή με πολλούς παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου ενθαρρύνονται να υποβληθούν σε θεραπεία με αυτά τα φάρμακα, όπως προτείνεται από μια σειρά συστάσεων.

Φαίνεται ότι η σοβαρότητα της XNN καθορίζει την επίδραση των μεθόδων μείωσης των λιπιδίων στη μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου στη XNN. Ως εκ τούτου, η μελέτη SHARP (Study of Heart and Renal Protection)⁸⁷ εξέτασε την επίδραση της σιμβαστατίνης 20 mg/ημέρα έναντι της σιμβαστατίνης 20 mg/ημέρα συν εξετιμίμπης σε 9438 ασθενείς με προχωρημένη χρόνια νεφρική νόσο χωρίς ιστορικό εμφράγματος του μυοκαρδίου ή στεφανιαίας επαναγγείωσης και βρήκε σημαντική σχετική μείωση κατά 17% του πρωτεύοντος καταληκτικού σημείου του καρδιαγγειακού θανάτου, του μη θανατηφόρου εμφράγματος του μυοκαρδίου, του μη θανατηφόρου εγκεφαλικού επεισοδίου ή της στεφανιαίας επαναγγείωσης (Baigent et al., 2011).

Αντίθετα, τόσο η Deutsche Diabetes Dialysis Study⁸⁹ όσο και η μελέτη AURORA (A Study to Evaluate the Use of Rosuvastatin in Subjects on Regular Hemodialysis: An Assessment of Survival and Cardiovascular Events) απέτυχαν να δείξουν σημαντική μείωση του καρδιαγγειακού θανάτου, μη θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου και μη θανατηφόρο εγκεφαλικό επεισόδιο από ατορβαστατίνη ή ροσουβαστατίνη, αντίστοιχα, έναντι εικονικού φαρμάκου σε ασθενείς με αιμοκάθαρση. Αυτά τα δεδομένα υποδηλώνουν ότι το καρδιαγγειακό όφελος των θεραπειών μείωσης των λιπιδίων μετριάζεται σε άτομα με χαμηλό ρυθμό σπειραματικής διήθησης και περιορισμένη/απούσα σε ασθενείς με νεφρική νόσο τελικού σταδίου στην αιμοκάθαρση (Palmer et al., 2012).

Αν και η αντιαιμοπεταλιακή φαρμακευτική αγωγή έχει αποδειχθεί ότι μειώνει τον καρδιαγγειακό κίνδυνο σε άτομα με στεφανιαία νόσο που δεν έχουν XNN, το προγνωστικό πλεονέκτημα είναι λιγότερο εμφανές στη XNN. Επιπλέον, το πιθανό όφελος αυτών των φαρμάκων μπορεί να αντισταθμιστεί από τον αυξημένο κίνδυνο αιμορραγικών επεισοδίων σε ασθενείς με XNN (Palmer et al., 2012).

Σε άτομα με σταθερή στεφανιαία νόσο και χρόνια νεφρική νόσο, η μελέτη ISCHEMIA-CKD συνέκρινε την αποτελεσματικότητα της επεμβατικής έναντι της συντηρητικής θεραπείας. Μια αρχική επεμβατική στρατηγική, συμπεριλαμβανομένης της στεφανιαίας αγγειογραφίας και της επαναγγείωσης (αν χρειάζεται) που

προστέθηκε στην ιατρική θεραπεία εφαρμόστηκε για 777 ασθενείς με προχωρημένη νεφρική νόσο και μέτρια ή σοβαρή ισχαιμία στο stress test, ενώ μια πιο συντηρητική αρχική στρατηγική περιελάμβανε μόνο ιατρική θεραπεία, με την αγγειογραφία να προορίζεται για εκείνων στους οποίους η ιατρική θεραπεία είχε αποτύχει. Ο κύριος σύνθετος τελικός στόχος της θνησιμότητας ή του μη θανατηφόρου εμφράγματος του μυοκαρδίου δεν διέφερε μεταξύ των ομάδων μετά από μια μέση παρακολούθηση 2,2 ετών. Οι ομάδες δεν διέφεραν όσον αφορά την κατάσταση υγείας που σχετίζεται με τη στηθάγχη. Ωστόσο, η επεμβατική τεχνική συνδέθηκε με σημαντικά μεγαλύτερη συχνότητα εγκεφαλικού από τη συντηρητική στρατηγική, καθώς και με υψηλότερη συχνότητα θνησιμότητας ή έναρξης αιμοκάθαρσης (Bangalore et al., 2020).

Οι ασθενείς με ΧΝΝ εξακολουθούν να λαμβάνουν λιγότερες θεραπείες που βασίζονται σε στοιχεία, οι οποίες μπορεί να συμβάλλουν σε σημαντικά υψηλότερα ποσοστά θνησιμότητας, όπως φαίνεται από μια μεγάλη μελέτη μητρώου σε ασθενείς με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου (Washam et al., 2015).

3.3.2 Διαχείριση χρόνιας νεφρικής νόσου και καρδιακής ανεπάρκειας

Οι μελέτες καρδιαγγειακής έκβασης, οι οποίες αξιολόγησαν την αποτελεσματικότητα της φαρμακευτικής και επεμβατικής θεραπείας στη μείωση της νοσηρότητας και του θανάτου, παρέχουν τη βάση για τις τρέχουσες θεραπευτικές επιλογές σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια. Ωστόσο, οι περισσότερες κλινικές μελέτες HF έχουν παραλείψει άτομα με ΧΝΝ, επομένως οι συστάσεις για άτομα με ΧΝΝ πρέπει να προεκτείνονται από αναλύσεις μικρότερων πληθυσμών ασθενών. Οι ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια με άθικτη EF (αριστερής κοιλίας EF 50%) ή μέτρια μειωμένη λειτουργία της αριστερής κοιλίας (EF αριστερής κοιλίας 40%-49% στη ΧΝΝ) έχουν λίγες θεραπευτικές επιλογές.

Ωστόσο, στην περίπτωση καρδιακής ανεπάρκειας με μειωμένο κλάσμα εξώθησης (HFrEF, κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας 40%), η θεραπεία με αναστολείς MEA και β-αναστολείς προτείνεται ως θεραπεία πρώτης γραμμής. Πολυάριθμες σημαντικές τυχαιοποιημένες μελέτες έχουν δείξει ότι οι αναστολείς MEA μειώνουν τη νοσηρότητα και τον θάνατο. Αν και τα στοιχεία υποδηλώνουν ότι οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (MEA) είναι ωφέλιμοι για τα άτομα στα

στάδια 1 έως 3, πολύ λίγες πληροφορίες είναι γνωστές για άτομα σε μεταγενέστερα στάδια ΧΝΝ. Η αντιστοίχιση βαθμολογίας τάσης χρησιμοποιήθηκε για να συγκριθούν 602 ασθενείς με και χωρίς αναστολείς των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης 1 ή αναστολείς ΜΕΑ από το Σουηδικό Μητρώο Καρδιακής Ανεπάρκειας, το οποίο περιελάμβανε 2410 ασθενείς με HFrEF και ΧΝΝ (κρεατινίνη ορού 2,5 mg/dL ή 300L/min κάθαρση κρεατινίνης) ή χωρίς αναστολέα RAS. Η συνολική θνησιμότητα σε 1 έτος μειώθηκε σημαντικά σε άτομα με αναστολή RAS σε σύγκριση με εκείνα χωρίς αναστολή RAS (αναλογία κινδύνου, 0,76 [95% CI, 0,67-0,86]) (Edneretal, 2015).

Σύμφωνα με μια μετα-ανάλυση μελετών παρέμβασης με -αναστολείς σε ασθενείς με ΧΝΝ σταδίου 3 έως 5, είναι σαφές ότι αυτοί οι ασθενείς επωφελούνται από αυτή τη θεραπεία 100, υποδηλώνοντας ότι οι -αναστολείς είναι ίσοι σε αποτελεσματικότητα με τους αναστολείς ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης στην πρόληψη αιφνίδιας καρδιακής θάνατος και η εξέλιξη της καρδιακής ανεπάρκειας σε ασθενείς με HFrEF. Ασθενείς με HFrEF που είναι συμπτωματικοί παρά τη θεραπεία με αναστολείς ΜΕΑ και αναστολείς και των οποίων το κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας (LVEF) είναι 35% μπορεί να ωφεληθούν από τη χορήγηση ανταγωνιστών υποδοχέων κορτικοειδών (MRAs), αλλά αυτό θα πρέπει να γίνεται με προσοχή σε ασθενείς με προχωρημένη ΧΝΝ .

Στη μελέτη DialysisOutcomesHeartFailureAldactoneStudy, 309 ασθενείς με ΧΝΝ σταδίου 5D τυχαιοποιήθηκαν είτε σε 25 mg σπιρονολακτόνης ημερησίως είτε μόνο στην τυπική περίθαλψη. Ο συνδυασμός πρωτεύον τελικό σημείο θνησιμότητας και καρδιαγγειακής νοσηλείας ήταν μειώθηκε σημαντικά στην ομάδα της σπιρονολακτόνης σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου. Υπάρχει σημαντική συζήτηση σχετικά με το εάν η σπιρονολακτόνη είναι ή όχι αποτελεσματική και ασφαλής για το καρδιαγγειακό σύστημα στο στάδιο 5 της ΧΝΝ. Η σπιρονολακτόνη αύξησε τη συχνότητα της μέτριας, αλλά όχι σοβαρής, υπερκαλιαιμίας σε ασθενείς με ΧΝΝ σταδίου 4 σε 5.104, αλλά δεν είχε καμία επίδραση στις καρδιαγγειακές παραμέτρους όπως η διαστολική λειτουργία, η αριστερή κοιλιακή μάζα, η περιπατητική αρτηριακή πίεση, το κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας, το τεστ 6 λεπτών βάδισης απόσταση ή κατηγορία NewYorkHeartAssociation σε πρόσφατες ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο δοκιμές. Η επίδραση της αλδοστερόνης στην καρδιαγγειακή

έκβαση (συμπεριλαμβανομένης της καρδιακής ανεπάρκειας) σε ασθενείς με χρόνια αιμοκάθαρση μελετάται στην τρέχουσα μελέτη ALCHEMIST Antagonist Aldosterone Chronic HEModialysis Interventional Survival μελέτη. Οι ασθενείς με υπερκαλιαιμία μπορεί να ωφεληθούν από νέες τεχνικές θεραπείας, συμπεριλαμβανομένων των συνδυαστικών καλίου (Hammer et al., 2019).

Υπάρχει έλλειψη στοιχείων που να δείχνουν προγνωστικό πλεονέκτημα των διουρητικών στη θνησιμότητα, παρά το γεγονός ότι συνιστώνται στο στάδιο II της NYHA με κατακράτηση υγρών και συνήθως σε ασθενείς σταδίου III έως IV NYHA.

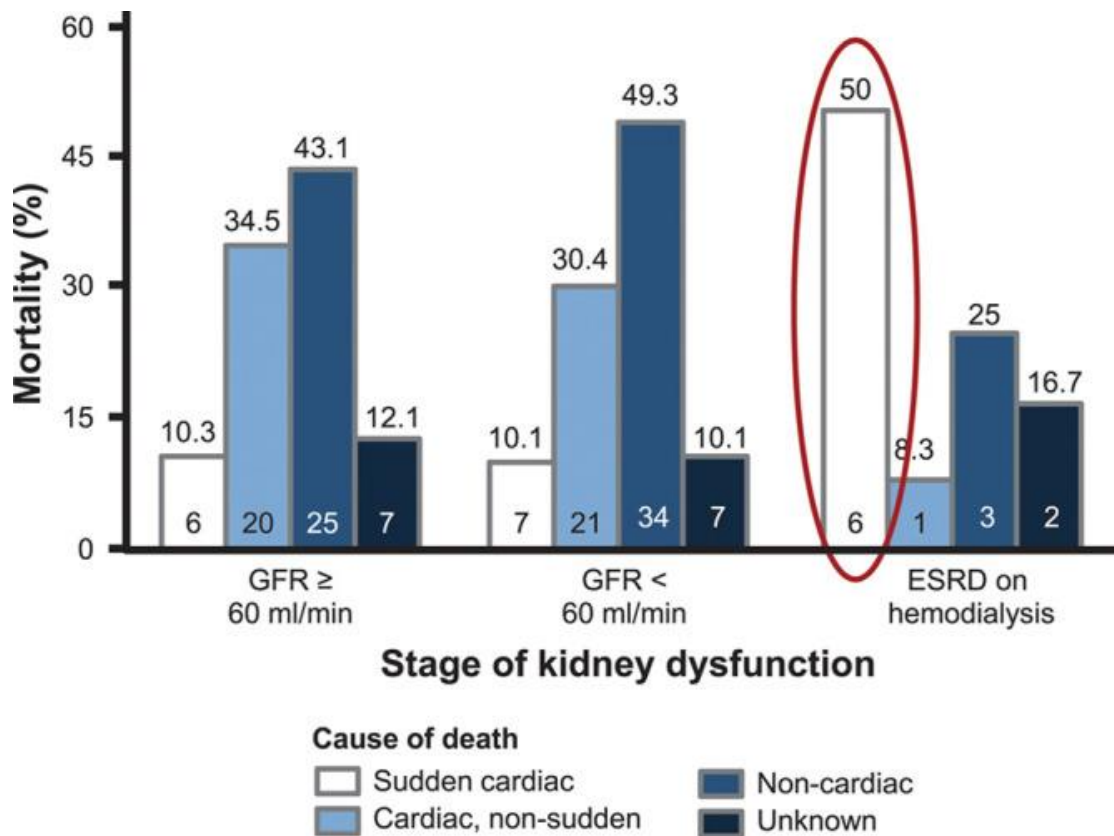
Σε ασθενείς που εξακολουθούν να παρουσιάζουν συμπτώματα μετά τη χρήση αναστολέων MEA (ή αναστολέων του υποδοχέα αγγειοτενσίνης 1), β-αναστολέων και MRA θα πρέπει να λαμβάνουν έναν αναστολέα υποδοχέα αγγειοτενσίνης/αναστολέα νεπριλυσίνης εάν ο αναστολέας MEA (ή ο αναστολέας του υποδοχέα της αγγειοτενσίνης 1) ήταν καλά ανεκτός. Το Sacubitril είναι μέρος μιας νέας οικογένειας φαρμάκων που ονομάζονται αναστολείς neprilysin. Αυτά τα φάρμακα, όταν χρησιμοποιούνται με βαλσαρτάνη, αυξάνουν τον χρόνο ημιζωής αγγειοδραστικών πεπτιδίων όπως το BNP (νατριουρητικό πεπτίδιο τύπου B). Το LCZ 696 (σακουμπιτρίλη και βαλσαρτάνη) αποδείχθηκε ότι είναι πιο αποτελεσματικό από την εναλλαπρή στη μείωση της συνολικής θνησιμότητας, της καρδιαγγειακής θνησιμότητας και της νοσηλείας σε ασθενείς με XNN σταδίων 3 έως 5 (McMurray et al., 2014). Αυτή η επίδραση παρατηρήθηκε επίσης σε ασθενείς με KA και XNN στα στάδια 1 έως 2.

Μόλις εφαρμοστεί η φαρμακευτική αγωγή με βήτα-αναστολείς στο σημείο της μέγιστης ανεκτικότητας, μπορεί να επιχειρηθεί θεραπεία με ivabradine. Το πρωτεύον τελικό σημείο της καρδιαγγειακής θνησιμότητας ή της νοσηλείας με θερμική ανεπάρκεια μειώθηκε σημαντικά σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ivabradine σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο στη δοκιμή SHIFT (Θεραπεία συστολικής καρδιακής ανεπάρκειας με τη δοκιμή I[f] Inhibitor Ivabradine).¹⁰⁷ Η συχνότητα του πρωτεύοντος καταληκτικού σημείου ήταν παρόμοια σε ασθενείς με (XNN στάδια 3-5) και χωρίς XNN (Voors et al., 2014).

3.3.3 Πρόληψη αρρυθμίας και αιφνίδιου καρδιακού θανάτου σε χρόνια νεφρική νόσο

Ο αιφνίδιος καρδιακός θάνατος ευθύνεται για περισσότερα από τα δύο τρίτα των θανάτων σε άτομα με προχωρημένη ΧΝΝ (Ferroetal, 2018). Όταν ένα υγιές άτομο πεθαίνει ξαφνικά από καρδιακά αίτια μέσα σε μία ώρα από την έναρξη των συμπτωμάτων, ονομάζουμε αιφνίδιο καρδιακό θάνατο. Ο κίνδυνος αιφνίδιας καρδιακής θνησιμότητας είναι 59 ανά 1000 ασθενείς-έτη στην ομάδα 5D σταδίου ΧΝΝ και 1 ανά 1000 ασθενείς-έτη στο γενικό πληθυσμό (Basso et al., 2011). Αυτό οφείλεται κυρίως σε κοιλιακές αρρυθμίες.

Υπάρχουν σαφείς διαφορές μεταξύ της αιτιολογίας και της αιτίας του αιφνίδιου καρδιακού θανάτου σε ασθενείς με ΧΝΝ και στο γενικό πληθυσμό. Στο γενικό πληθυσμό, η στεφανιαία νόσος συνδέεται με πάνω από το 80% των αιφνιδίων καρδιακών θανάτων (Bleyer et al., 2006). Ωστόσο, παρά το γεγονός ότι οι ασθενείς με ΧΝΝ σταδίου 5D έχουν υψηλή συχνότητα εμφάνισης στεφανιαίας νόσου, το ποσοστό αιφνίδιου καρδιακού θανάτου είναι δυσανάλογα υψηλό σε σύγκριση με στη συχνότητα εμφάνισης στεφανιαίας νόσου σε αυτούς τους ασθενείς. Επιπλέον, ακόμη και η ολική επαναγγείωση μπορεί μόνο εν μέρει να μειώσει τον κίνδυνο αιφνίδιας καρδιακής θνησιμότητας σε ασθενείς με ΧΝΝ (Bleyer et al., 1999). Η τρέχουσα κατανόηση υποδηλώνει ότι ο αυξημένος κίνδυνος σε αυτά τα άτομα οφείλεται σε έναν συνδυασμό παραγόντων όπως το μυοκάρδιο, οι αρτηρίες του αίματος και το ίδιο το αίμα. Ο κίνδυνος αιφνίδιου καρδιακού θανάτου είναι μεγαλύτερος τις πρώτες 12 ώρες μετά την αιμοκάθαρση και μετά από μια μακρά περίοδο χωρίς αιμοκάθαρση. Ωστόσο, η ίδια η αιμοκάθαρση αποτελεί παράγοντα κινδύνου για αιφνίδιο καρδιακό θάνατο. Οι πιθανές αιτίες περιλαμβάνουν υπερφόρτωση όγκου και διαταραχή ηλεκτρολυτών μετά την αιμοκάθαρση, καθώς και αλλαγές όγκου μετά την αιμοκάθαρση. Ως αποτέλεσμα, οι ασθενείς με περιτοναϊκή κάθαρση φαίνεται να έχουν μειωμένο κίνδυνο αιφνίδιου καρδιακού θανάτου. Η αξιολόγηση της μεταβλητότητας του καρδιακού ρυθμού, των καθυστερημένων δυνατοτήτων, της διασποράς του QT ή των εναλλακτικών κυμάτων έχουν αποδειχθεί ανεπαρκή για την πρόβλεψη του κινδύνου αιφνίδιας καρδιακής θνησιμότητας σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση (Hohnlose et al., 2004).



[Figure 7.](#)

Ποσοστά θνησιμότητας από διάφορες αιτίες και κατάσταση νεφρικής λειτουργίας. Δείχνονται τα ποσοστά θανάτου κατανομημένα ανά αιτία για καθένα από τους τρεις τύπους νεφρικής ανεπάρκειας. Οι ασθενείς που υποβάλλονταν σε αιμοκάθαρση για νεφρική νόσο τελικού σταδίου (ESRD) είχαν σημαντικά υψηλότερο κίνδυνο θανάτου από αιφνίδια καρδιακή ανακοπή από εκείνους χωρίς ESRD (50,0% έναντι 10,1% [ρυθμός σπειραματικής διήθησης [GFR] 60 mL/min] έναντι 10,3% [GFR 60 mL/min], 2 P=0,010). Τα ποσοστά θανάτων εμφανίζονται στο επάνω μέρος των ράβδων και το n για κάθε ομάδα εμφανίζεται μέσα στις ράβδους. Οι ασθενείς των οποίων τα αίτια θανάτου δεν ήταν δυνατό να εντοπιστούν τοποθετήθηκαν στην κατηγορία «άγνωστο» (Cheema et al., 2010)

Αν και οι εμφυτευμένοι απινιδωτές καρδιομετατροπής (ICDs) έχει αποδειχθεί ότι μειώνουν τη θνησιμότητα σε καρδιαγγειακούς ασθενείς ως πρωτογενής και δευτερογενής προφύλαξη σε σύγκριση με τη φαρμακολογική θεραπεία (όπως αντιαρρυθμικά φάρμακα), τα άτομα με XNN και πάλι παραλείφθηκαν ως επί το πλείστον από αυτές τις δοκιμές. Η χρησιμότητα της εμφύτευσης ICD σε αυτόν τον

πληθυσμό έχει τεθεί υπό αμφισβήτηση λόγω μιας μετα-ανάλυσης που διαπίστωσε ότι οι ασθενείς με ICD με XNN παρουσιάζουν αυξημένη θνησιμότητα (Korantzopoulos et al., 2009).

Οι τρέχουσες συστάσεις υποστηρίζουν επίσης την πρωτογενή προληπτική εγκατάσταση ICD εάν το EF είναι 35%, παρά τον μικροσκοπικό αριθμό ασθενών που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση στην κλινική έρευνα. Υπάρχει επίσης αβεβαιότητα σχετικά με τα πιθανά οφέλη της πρωτογενούς προφυλακτικής εμφύτευσης ICD σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση με EF>35%.

Οι πάσχουσες βαλβίδες μπορούν να αντιμετωπιστούν ως μέρος της θεραπείας της χρόνιας νεφρικής νόσου (XNN). Οι οδηγίες για τη θεραπεία της βαλβιδικής νόσου σε άτομα με XNN δεν διαφέρουν δραστικά από εκείνες για ασθενείς χωρίς XNN.⁸¹ Οι ασθενείς με XNN σταδίου 5 έχουν αυξημένο κίνδυνο θανάτου κατά τη νοσηλεία κατά 21%. Η οξεία νεφρική βλάβη και η θνησιμότητα προβλέπονται από CKD 120 μετά από χειρουργική επέμβαση βαλβίδας. Έτσι, βαθμολογίες όπως το EuroSCORE-II (Ευρωπαϊκό Σύστημα για την Αξιολόγηση Καρδιακού Λειτουργικού Κινδύνου) και το λογιστικό EuroSCORE έχουν συμπεριλάβει τη νεφρική λειτουργία ως μετρικό.⁸¹ Η χειρουργική επέμβαση αντικατάστασης αορτικής βαλβίδας θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη για άτομα με χαμηλό περιεγχειρητικό κίνδυνος (EuroSCORE-II 4% ή logEuroSCORE 10%) (Fernando et al., 2014).

Σε ασθενείς κάτω των 75 ετών με υψηλό λειτουργικό κίνδυνο (Society of Thoracic Surgeons Score >4%), η εμφύτευση διακαθετηριακής αορτικής βαλβίδας προτείνεται ως βιώσιμη θεραπευτική επιλογή. Πρόσφατα στοιχεία δείχνουν ότι σε άτομα χαμηλού κινδύνου, η χειρουργική αντικατάσταση αορτικής βαλβίδας μειώνει τη θνησιμότητα από κάθε αιτία στους 24 μήνες κατά 12% και τη συχνότητα εγκεφαλικού κατά 19% σε σύγκριση με μη παρέμβαση. αντικατάσταση της βαλβίδας σε άτομα χωρίς XNN, σύμφωνα με πρόσφατα δημοσιευμένες προοπτικές τυχαιοποιημένες μελέτες. Ωστόσο, η θνησιμότητα και η ανάγκη για αιμοκάθαρση μετά την εμφύτευση διακαθετηριακής αορτικής βαλβίδας επηρεάζονται επίσης από τη μειωμένη νεφρική λειτουργία. Υπήρξε αύξηση 51% και 56% στη μακροχρόνια - πρόθεση πιθανότητα θανάτου και έναρξης αιμοκάθαρσης ή μεταμόσχευσης νεφρού, αντίστοιχα.¹²⁶ Η διακαθετηριακή αντικατάσταση αορτικής βαλβίδας συσχετίστηκε με χαμηλότερη συχνότητα οξείας νεφρικής βλάβης (7%) από τη χειρουργική αντικατάσταση αορτικής βαλβίδας (12%) (Doshi et al., 2018).

Η χειρουργική επέμβαση αποκατάστασης βαλβίδας για ανεπάρκεια μιτροειδούς βαλβίδας είναι προτιμότερη από την αντικατάσταση βαλβίδας. Το σύστημα MitraClip έδειξε πρόσφατα ανώτερα αποτελέσματα στην ανακατασκευή των μιτροειδών βαλβίδων σε λειτουργική ανεπάρκεια μιτροειδούς σε σύγκριση με τη βέλτιστη ιατρική θεραπεία, με σημαντική μείωση της θνησιμότητας από κάθε αιτία και μείωση των νοσηλειών λόγω καρδιακής αντιρρόπησης σε 2 χρόνια (αναλογία κινδύνου, 0,54, P0,001). Τα αποτελέσματα των χειρουργικών επεμβάσεων της μιτροειδούς βαλβίδας είναι χειρότερα για ασθενείς με ΧΝΝ. Τα ποσοστά θνησιμότητας αυξήθηκαν δραματικά από το στάδιο 1 έως το 2 της χρόνιας νεφρικής νόσου (13%), το στάδιο 3 (19%) και το στάδιο 4/5 (33%).¹³⁰ Οι βελτιώσεις στην απόδοση της βαλβίδας και στην απόδοση του μυοκαρδίου μπορεί να έχουν επίδραση στη νεφρική λειτουργία, καθώς οι ασθενείς με ΧΝΝ σταδίου 4 είδαν μια μέτρια αύξηση στη νεφρική λειτουργία από 4,8 σε 5127 mL/min/1,73 m² μετά από αντικατάσταση βαλβίδας. Υπήρχε συσχέτιση μεταξύ αυτής της ενίσχυσης και της μικρότερης διάρκειας θεραπείας και του χαμηλότερου θεραπευτικού κόστους (Doshi et al., 2018).

Μετά από ηχοκαρδιογραφική αξιολόγηση, η απόφαση για τη θεραπεία της βαλβιδικής νόσου με χειρουργική επέμβαση ή παρέμβαση θα πρέπει να βασίζεται στις ενδιάμεσες οδηγίες της Αμερικανικής Καρδιολογικής Εταιρείας, του Αμερικανικού Κολλεγίου Καρδιολογίας και της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας, επειδή η βαλβιδική νόσος είναι μια κοινή συννοσηρότητα σε ασθενείς με ΧΝΝ. Σε ασθενείς ηλικίας άνω των 75 ετών, όσο μεγαλύτερος είναι ο βαθμός ΧΝΝ, τόσο μεγαλύτερος είναι ο κίνδυνος ενδιάμεσων και μακροχρόνιων δυσμενών εκβάσεων μετά από θεραπείες και χειρουργικές επεμβάσεις. Το τελευταίο σύνολο ασθενών θα ωφεληθεί περισσότερο από την εμφύτευση διαμηριαίας αορτικής βαλβίδας.

3.3.4 Καινοτόμες μέθοδοι θεραπείας

Παρά το γεγονός ότι η χρόνια νεφρική νόσος είναι μία από τις πιο συχνές συννοσηρότητες καρδιαγγειακής νόσου, υπάρχουν επί του παρόντος λίγες αποτελεσματικές θεραπείες για την ομάδα ασθενών υψηλού κινδύνου με σοβαρή ΧΝΝ. Απαιτούνται ακόμη μεγάλες, προοπτικές, πολυκεντρικές κλινικές δοκιμές για επικυρώνουν τη βέλτιστη ισορροπία μεταξύ της βελτίωσης της υγείας των ασθενών με ΧΝΝ και της μείωσης του κινδύνου καρδιαγγειακής νόσου. Οι τρέχουσες

θεραπείες για τον διαβήτη τύπου 2, που ονομάζονται αναστολείς SGLT2, έχουν δείξει εξαιρετικά καρδιαγγειακά και νεφρικά προστατευτικά οφέλη. Το πρωτεύον τελικό σημείο και η καρδιαγγειακή θνησιμότητα μειώθηκαν σημαντικά στην ομάδα SGLT2 σε μελέτες καρδιαγγειακής έκβασης με εμπαγλιφλοζίνη, όπως το EMPAREGOUTCOME ([Empagliflozin] CardiovascularOutcomeEventTrialinType 2 DiabetesPatients). παρουσίασε επίσης μείωση της καρδιαγγειακής νοσηρότητας (Neal et al., 2017).

Στοιχεία από αυτές τις δοκιμές υποδεικνύουν μια κλάση επίδραση των αναστολέων SGLT2, καθώς το δευτερεύον τελικό σημείο των "σχετιζόμενων με HF νοσηλειών" μειώθηκε. Τόσο η καναγλιφλοζίνη (CANVAS) όσο και η εμπαγλιφλοζίνη (ΕΚΒΑΣΗ EMPAREG) έχει αποδειχθεί ότι μειώνουν την εξέλιξη της λευκωματουρίας κατά 27% έως 38% και ότι διατηρούν το eGFR, ακόμη και στα τελευταία στάδια ΧΝΝ, όταν χρησιμοποιούνται σε άτομα με διαβήτη τύπου 2. Το CREDENCE είναι η πρώτη έρευνα φάσης III που χρησιμοποιεί έναν αναστολέα SGLT2 σε άτομα με διαβήτη τύπου 2 και χρόνια νεφρική νόσο (CKD; n=4400).¹³⁵: η καναγλιφλοζίνη μείωσε σημαντικά τον κίνδυνο θεραπείας νεφρικής υποκατάστασης, διπλασιασμό της κρεατινίνης ορού και θνησιμότητα λόγω νεφρών ανεπάρκεια κατά 33% μέσα σε 2μση χρόνια. Επιπλέον, κυκλοφόρησε μια νέα μελέτη που σχεδιάστηκε ειδικά για άτομα με ΧΝΝ (με ή χωρίς διαβήτη τύπου 2) που ονομάζεται DAPA-CKD. Η δαπαγλιφλοζίνη μείωσε σημαντικά τον κύριο σύνθετο τελικό στόχο της παρατεταμένης πτώσης του eGFR κατά 50%, του νεφρικού ή καρδιαγγειακού θανάτου, της νοσηλείας για καρδιακή ανεπάρκεια και της θνησιμότητας από όλες τις αιτίες σε αυτήν την τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη (Heerspink et al., 2020).

Προκαταρκτικά δεδομένα υποδηλώνουν ότι οι αναστολείς SGLT2 βελτιώνουν τη νεφρική λειτουργία με μείωση της επαναρρόφησης αλατιού στα νεφρά, η οποία με τη σειρά της μειώνει τη σπειραματική υπερδιήθηση και την αρτηριακή πίεση. Τα πιθανά οφέλη των αναστολέων SGLT2 στα τελικά σημεία που σχετίζονται με την καρδιακή ανεπάρκεια έχουν οδηγήσει στην άμεση αξιολόγησή τους σε μια σειρά από μελέτες καρδιαγγειακών αποτελεσμάτων. Ασθενείς με eGFR τόσο χαμηλό όσο 30 mL/min/1,73 m² συμπεριλήφθηκαν στην έρευνα DAPA-HF (Dapagliflozin σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και μειωμένο κλάσμα εξώθησης), την πρώτη από αυτές τις μελέτες που αποκάλυψε ευρήματα. Σε άτομα με και χωρίς διαβήτη, η δαπαγλιφλοζίνη μείωσε δραματικά τη νοσηλεία της καρδιακής ανεπάρκειας, τον

καρδιαγγειακό θάνατο και τη συνολική θνησιμότητα (McMurray et al., 2019). Όπως φαίνεται στη δοκιμή μειωμένης από το EMPEROR (Δοκιμή έκβασης της εμπαγλιφλοζίνης σε ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια με μειωμένο κλάσμα εξώθησης), μείωσε σημαντικά την εμπαγλιφλοζίνη σημείο λήξης του χρόνου έως το πρώτο συμβάν εκτιμώμενου καρδιαγγειακού θανάτου ή ελεγχμένης νοσηλείας για καρδιακή ανεπάρκεια σε ασθενείς με HFrEF με ή χωρίς διαβήτη με eGFR κάτω από 20 mL/min/1,73 m². Ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια ή χρόνια νεφρική νόσο μπορεί να ωφεληθούν από το SGLT2 αναστολείς που οφείλονται τόσο σε αιμοδυναμικές όσο και σε μεταβολικές επιδράσεις. Σε σύγκριση με τα συμβατικά διουρητικά, οι αναστολείς SGLT2 έχουν τη δυνατότητα να μειώνουν κατά προτίμηση το διάμεσο υγρό, το οποίο μπορεί να μειώσει την αντανακλαστική νευροχυμική ενεργοποίηση που συμβαίνει όταν μειώνεται ο ενδαγγειακός όγκος (Verma & McMurray, 2018).

Οι δραστηριότητες ινωτικής αναδιαμόρφωσης που μεσολαβούνται από την αλδοστερόνη αναστέλλονται από τα MRA μειώνοντας τις προφλεγμονώδεις επιδράσεις τους. Το Finerenone, ένα νέο εκλεκτικό μη στεροειδές MRA, προστατεύει επίσης από τη βλάβη που προκαλείται από ένα υπερδραστήριο σύστημα αλδοστερόνης. Η φινερενόνη, σε αντίθεση με τις MRAs σπιρονολακτόνη και επλερενόνη, βρίσκεται σε παρόμοιες ποσότητες στην καρδιά και τα νεφρά. Σε αντίθεση με τη σπιρονολακτόνη και την επλερενόνη, η φινερενόνη μεταβάλλει την έκφραση των καρδιακών γονιδίων δεσμεύοντας στην ίδια περιοχή συνδέτη αλλά σε διαφορετικά αμινοξέα. Συγκρίσιμες δόσεις φινερενόνης ήταν πιο αποτελεσματικές από την επλερενόνη στη μείωση της καρδιακής ίνωσης και της φλεγμονής σε δοκιμές σε ζώα.

Η φινερενόνη μείωσε την αναλογία λευκωματίνης-κρεατινίνης στα ούρα και το NT-proBNP (N-terminalpro-BNP) τόσο ισχυρά όσο η σπιρονολακτόνη, με σημαντικά χαμηλότερα ποσοστά επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας και υπερκαλιαιμίας, στη δοκιμή φάσης IIARTS (Μελέτη θεραπειών αρτηριακής επαναγγείωσης) >450 ασθενείς με ΧΝΝ και συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια.¹⁴¹ Ομοίως, η φινερενόνη μείωσε την αναλογία λευκωματίνης-κρεατινίνης στα ούρα έως και 38% και ήταν καλά ανεκτή σε δοκιμές φάσης IIb, συμπεριλαμβανομένων >800 ατόμων με διαβήτη τύπου 2.¹⁴² Δεν υπήρχε διαφορά μεταξύ των δύο ομάδες όταν επρόκειτο για την εμφάνιση σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών, όπως πτώση του ποσοστού πειραματικής διήθησης κατά 30%. Η υπερκαλιαιμία ήταν σπάνια λόγος

τερματισμού της μελέτης. Περισσότεροι από 13.000 διαβητικοί ασθενείς τύπου 2 με XNN δοκιμάζονται επί του παρόντος στις δοκιμές φάσης III FIDELIO (Αποτελεσματικότητα και ασφάλεια της φινερενόνης σε άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και διαβητική νεφρική νόσο) και FIGARO (Finerenone στη μείωση της καρδιαγγειακής θνησιμότητας και της νεφρικής νοσηρότητας Ασθένεια). Και οι δύο δοκιμές προγραμματίζονται να ολοκληρωθούν τον Μάιο του 2020 (FIDELIO) και τον Ιούλιο του 2021 (FIGARO).

Κεφάλαιο 4^ο: Ποιότητα ζωής σε άτομα με XNN και καρδιαγγειακές παθήσεις

Στην ακαδημαϊκή κοινότητα, ερευνητικές προσπάθειες έχουν δείξει ότι τα άτομα με XNN που υπόκεινται σε σοβαρούς περιορισμούς μπορεί να μην είναι σε θέση να αναπτυχθούν ψυχολογικά και κοινωνικά τόσο τυπικά όσο και τα υγιή άτομα (Kalantar-ZadehandUnruh, 2005). Η ποιότητα ζωής (QoL) είναι ένας ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για θάνατο σε ασθενείς με XNN, ιδιαίτερα σε αυτούς με **ESRD**. Η ποιότητα ζωής μπορεί επίσης να επηρεαστεί από τα συμπτώματα της ασθένειας του ασθενούς, τις παρενέργειες της φαρμακευτικής αγωγής και την ποιότητα των σχέσεών τους με τους φίλους και την οικογένεια. Οι ασθενείς με XNN υπέφεραν ιστορικά από χαμηλή ποιότητα ζωής, η οποία έχει συνδεθεί με επιταχυνόμενη εξέλιξη της νόσου (Magacho et al., 2011).

Το μέγεθος της αλλαγής στην ποιότητα ζωής, η συχνότητα και η ένταση των συμπτωμάτων και η ψυχολογική δυσφορία συνδέονται δυσμενώς με το ρυθμό σπειραματικής διήθησης (GFR) (Ayanda&AjiboyeOAAPO, 2014). Η ποιότητα ζωής σε ασθενείς με XNN μπορεί να βελτιωθεί με ψυχολογικές και ιατρικές θεραπείες, όπως φαίνεται από τη συσχέτιση μεταξύ χαμηλότερης ποιότητας ζωής και μεταβλητών που μπορούν να αποφευχθούν. Υπάρχει έλλειψη πληροφοριών σχετικά με την ποιότητα ζωής των ασθενών που λαμβάνουν συντηρητική θεραπεία και τη συσχέτιση μεταξύ QoL και GFR. Ορισμένες έρευνες έχουν δείξει ότι τα άτομα με νεφρική ανεπάρκεια πρώιμου σταδίου έχουν επίσης χειρότερη ποιότητα ζωής από τα άτομα με σοβαρή ασθένεια (Kimmel & Patel, 2006).

Λόγω των αυξανόμενων ρυθμών παραγόντων κινδύνου όπως η υπέρταση και ο σακχαρώδης διαβήτης, η χρόνια νεφρική νόσος (XNN) αυξάνεται (Fiseha et al., 2014). Οι επαγγελματίες υγείας σε μια νεφρολογική κλινική μπορεί να λάβουν χρήσιμες πληροφορίες για το πώς να βελτιώσουν την ποιότητα ζωής των ασθενών διεξάγοντας μια ολοκληρωμένη έρευνα των μεταβλητών που επηρεάζουν την ποιότητα ζωής. Ωστόσο, υπάρχει έλλειψη πληροφοριών υψηλής ποιότητας για την αξιολόγηση της ποιότητας ζωής και των σχετικών μεταβλητών μεταξύ των ασθενών με XNN σε χώρες χαμηλού και μεσαίου εισοδήματος. Οι ασθενείς με XNN θα πρέπει, επομένως, να συνεχίσουν να έχουν την επιτακτική ανάγκη για τακτική αξιολόγηση μεταβλητών που επηρεάζουν την ποιότητα ζωής στην κλινική πράξη. Δεδομένης της επικράτησης της οικονομικής αστάθειας, του ανεπαρκούς αλφαριθμητισμού και της περιορισμένης πρόσβασης σε εγκαταστάσεις υγειονομικής περίθαλψης, της ανεπαρκούς παρακολούθησης και των συννοσηροτήτων σε χώρες με περιορισμένους πόρους όπως η Αιθιοπία, αυτό είναι υψίστης σημασίας. Ως εκ τούτου, ο σκοπός αυτής της έρευνας ήταν να αξιολογήσει την ποιότητα ζωής των ασθενών με XNN που νοσηλεύονται στο Ειδικό Νοσοκομείο TikurAnbessa και να εντοπίσει τα στοιχεία που συμβάλλουν σε αυτήν την ποιότητα ζωής (DiMatteo, 2004).

Η τρέχουσα ανάλυση επιβεβαίωσε τα ευρήματα άλλων μελετών που δείχνουν μείωση της ποιότητας ζωής σε όλες τις φάσεις της XNN. Υπήρχε μια στατιστικά σημαντική σχέση μεταξύ των σταδίων XNN και πολλών πτυχών της ποιότητας ζωής. Οι βλάβες ήταν πιο σοβαρές στις σωματικές διαστάσεις της ποιότητας ζωής παρά στις διανοητικές περιοχές της ποιότητας ζωής. Αυτό επιβεβαιώνει τα ευρήματα άλλης έρευνας που δείχνουν χαμηλότερη ποιότητα ζωής της φυσικής συνιστώσας σε νεφρικούς ασθενείς σε σύγκριση με υψηλότερη πνευματική ποιότητα ζωής (Bohlke et al., 2008). Αυτό μπορεί να οφείλεται στο ότι η ποιότητα ζωής των ασθενών μειώνεται με την πάροδο του χρόνου ως αποτέλεσμα της ψυχολογικής προσαρμογής στις συνθήκες τους καθώς και των σωματικών επιπτώσεων της ασθένειας και της θεραπείας της. Καθορίστηκε ότι λήφθηκε ένας μέσος όρος βαθμολογίας 38,19,5. Αυτό το αποτέλεσμα είναι συνεπές με παλαιότερη έρευνα που διεξήχθη στο Ιράν, τον Καναδά και τη Δανία, αν και διαφέρει από την έρευνα που διεξήχθη στη Βραζιλία. Από την άλλη πλευρά, η μέση βαθμολογία για την ψυχική σύνθετη περίληψη ήταν 46,9. Αυτό το αποτέλεσμα συμφωνεί με την έρευνα που έγινε στη Βραζιλία και τη

Δανία αλλά διαφέρει με την έρευνα που έγινε στη Νιγηρία και τις Ηνωμένες Πολιτείες(Kefale et al., 2019).

Οι διαφορές στις εθνικές οικονομίες, τα επίπεδα εκπαίδευσης, τις μεθόδους διοίκησης και τα μεγέθη σπουδών μπορεί όλα να συμβάλλουν σε αυτήν την ασυμφωνία. Αρκετές έρευνες σε νεφροπαθείς έχουν συνδέσει την κοινωνικοοικονομική κατάσταση με την ποιότητα ζωής. Οι ασθενείς με ΧΝΝ που προέρχονται από οικονομικά μειονεκτήματα συχνά δυσκολεύονται να τηρήσουν τα θεραπευτικά τους σχέδια επειδή δεν μπορούν να αντέξουν οικονομικά τα ακριβά φάρμακα που απαιτούνται για τη θεραπεία των πολλών συννοσηρών παθήσεων. Οι χαμηλές βαθμολογίες ποιότητας ζωής παρατηρήθηκαν σε όλες τις φάσεις της ΧΝΝ, κάτι που η έρευνα αποδίδει στην κακή κοινωνικοοικονομική θέση του πληθυσμού της Αιθιοπίας. Οι μέσες τιμές των βαθμολογιών SF-36 ήταν κάτω από 70 σε όλους τους τομείς, καταδεικνύοντας σημαντική μείωση της ποιότητας ζωής σε όλες τις διάφορες φάσεις της νεφρικής νόσου. Ωστόσο, οι βαθμολογίες που υπερβαίνουν αυτό το όριο είναι τυπικές για υγιείς ανθρώπους (Ware & Sherbourne, 1992).

Η πολυπαραγοντική μελέτη γραμμικής παλινδρόμησης που πραγματοποιήθηκε από τους Kefale et al. (2019) έδειξε ότι τόσο το οικογενειακό εισόδημα όσο και το επίπεδο αιμοσφαιρίνης σχετίζονταν σημαντικά με όλες τις κατηγορίες SF-36, τις περιλήψεις σωματικών και νοητικών στοιχείων. Η φτωχότερη σωματική και κοινωνική λειτουργία, η λιγότερη ενέργεια και η αυξημένη σωματική δυσφορία σχετίστηκαν επίσης με μεταγενέστερα στάδια ΧΝΝ. Σε συμφωνία με προηγούμενες έρευνες στη Δανία, την Ιορδανία, τη Σαουδική Αραβία, την Ιρλανδία και την Πορτογαλία, συνειδητοποιήθηκε ότι η κοινωνικοοικονομική θέση είναι ένας σημαντικός παράγοντας πρόβλεψης των βαθμολογιών ποιότητας ζωής. Η βελτιωμένη κοινωνικοοικονομική κατάσταση συνδέθηκε με βελτιωμένη ποιότητα ζωής, σύμφωνα με μια προοπτική έρευνα των Braga et al., (2011).

Παρόμοια με το πόσο χαμηλότερο εισόδημα, εκπαίδευση και απασχόληση έχουν συνδεθεί με χειρότερη ποιότητα ζωής, έτσι και η χαμηλότερη κοινωνική θέση. Αυτό μπορεί να οφείλεται στο ότι άτομα με χαμηλότερη κοινωνικοοικονομική θέση έχουν λιγότερα χρήματα να ξοδέψουν για υγειονομική περίθαλψη. Αυτό μπορεί να μειώσει τη ζήτηση για υψηλής ποιότητας, οικονομικά αποδοτική υγειονομική περίθαλψη σε αναπτυσσόμενες χώρες (Kefale et al., 2019).

Επιπλέον, ορισμένες μελέτες βρήκαν συσχέτιση μεταξύ του επιπέδου αιμοσφαιρίνης κάτω από 11 g/dl και της χειρότερης ποιότητας ζωής. Μια αμερικανική έρευνα βρήκε μια ευνοϊκή συσχέτιση μεταξύ της αιμοσφαιρίνης και της ποιότητας ζωής. Η επίδραση της αιμοσφαιρίνης στη ΧΝΝ στην ποιότητα ζωής έχει συζητηθεί εκτενώς στη βιβλιογραφία. Είναι πιθανό ότι αυτό οφείλεται στη συσχέτιση μεταξύ χαμηλής αιμοσφαιρίνης και αυξημένου κινδύνου συννοσηρότητας, όπως η κόπωση και η περιορισμένη σωματική δραστηριότητα, τα οποία έχουν αρνητικές επιπτώσεις στην ποιότητα ζωής (Kefale et al., 2019).

Εκείνοι που είχαν συμπληρώσει περισσότερα χρόνια σχολικής εκπαίδευσης είχαν πιο ισχυρή περίληψη σωματικών στοιχείων από εκείνους που δεν είχαν ολοκληρώσει. Αυτό το συμπέρασμα είναι συνεπές με άλλα που βρήκαν ότι όσοι έχουν περισσότερη εκπαίδευση αναφέρουν βελτιωμένη ποιότητα ζωής. Αυτό μπορεί να οφείλεται στο ότι όσοι έχουν υψηλότερα επίπεδα εκπαίδευσης είναι καλύτερα σε θέση να αξιολογήσουν τις τραυματικές εμπειρίες, να τα βγάλουν πέρα και να μάθουν για τις θεραπευτικές επιλογές για την ασθένειά τους. Οι ασθενείς με ΧΝΝ με υψηλότερη εκπαίδευση θεωρείται ότι προτιμούν τη νοητική παρά τη σωματική καταπόνηση όταν πρόκειται για τις καθημερινές τους δραστηριότητες. Επομένως, η χαμηλή ποιότητα ζωής των ασθενών με ΧΝΝ μπορεί να συνδέεται με την έλλειψη γνώσης. Μια χαμηλή βαθμολογία στην περίληψη της ψυχικής σύνθεσης αποδείχθηκε ότι συνδέεται σημαντικά με την παρουσία προβλημάτων ΧΝΝ. Ομοίως, οι Silverbergetal. (2005) και Kimeletal. (2008) ανακάλυψε επίσης μια αρνητική συσχέτιση μεταξύ του ιστορικού καρδιαγγειακής νόσου και της αναιμίας και της ποιότητας ζωής. Όλοι οι συμμετέχοντες με ποικίλα προβλήματα ανέφεραν κακή ποιότητα ζωής σε αυτήν την έρευνα. Οι ασθενείς με πολλές συννοσηρότητες και προχωρημένα στάδια ΧΝΝ ήταν πιο πιθανό να λαμβάνουν πολλά φάρμακα ταυτόχρονα, γεγονός που μπορεί να εξηγήσει αυτό το αποτέλεσμα. Όλες αυτές οι καταστάσεις μπορεί να επιβαρύνουν αδικαιολόγητα τους ασθενείς, μειώνοντας την ποιότητα ζωής τους. Οι προγνωστικοί παράγοντες της ποιότητας ζωής που βρέθηκαν σε άλλες έρευνες, όπως το φύλο, η κατάσταση συννοσηρότητας, το στάδιο ΧΝΝ, το επάγγελμα και το φορτίο χαπιών, δεν ήταν στατιστικά σημαντικοί στην τρέχουσα μελέτη. Αυτή η ασυμφωνία μπορεί να προκύψει από διαφορετικούς σχεδιασμούς μελετών και διοικητικές πρακτικές μεταξύ των εθνών (Kefale et al., 2019).

Συνολικά, εντοπίστηκε μια σημαντική πτώση στην ποιότητα ζωής μεταξύ των 1696 ασθενών σε αυτήν την έρευνα από 4 χώρες και 11 κέντρα, που εκτείνεται στο εύρος

της ΧΝΝ από τα στάδια 3 έως το 5, καθώς και στους λήπτες αιμοκάθαρσης και μεταμόσχευσης. Σύμφωνα με προηγούμενη έρευνα (Wylde et al., 2002), η αιμοκάθαρση έχει σημαντική αρνητική επίδραση στην ποιότητα ζωής συνολικά. Οι ασθενείς σε αιμοκάθαρση ανέφεραν αυξημένες δυσκολίες σε όλες σχεδόν τις κατηγορίες σε σύγκριση με άτομα σε προηγούμενα στάδια ΧΝΝ. αυτά περιελάμβαναν πόνο, άγχος/κατάθλιψη και κινητικότητα. Η πιο εκπληκτική ανακάλυψη ήταν ότι οι ασθενείς και των δύο φύλων, χαμηλότερου μορφωτικού επιπέδου, χωρίς σύζυγο και με συννοσηρότητες όπως ο διαβήτης, το εγκεφαλικό επεισόδιο και οι καρδιαγγειακές παθήσεις, όλοι είδαν συγκρίσιμες σχετικές μειώσεις στην ποιότητα ζωής με βάση τη χρησιμότητα (Krishnan et al., 2020).

Το 68% των ασθενών μας σε αιμοκάθαρση ανέφεραν χειρότερη ποιότητα ζωής σε σύγκριση με το 60 τοις εκατό εκείνων με στάδια 3 έως 5 της ΧΝΝ και το 49 τοις εκατό με μεταμοσχεύσεις νεφρού. Σε σύγκριση με άτομα με μεταμοσχεύσεις νεφρού και ΧΝΝ σταδίων 3 έως 5, οι ασθενείς σε αιμοκάθαρση είχαν μεγαλύτερη μέση μείωση στην ποιότητα ζωής (0,24 από βαθμολογία 1,0 που σημαίνει πλήρη υγεία) από τις άλλες δύο ομάδες. Σημαντικές διαφορές στις εκτιμήσεις ποιότητας ζωής, ιδίως για ασθενείς με κακοήθεια, βρέθηκαν μεταξύ 0,06 και 0,08 στο EQ-5D, αντικατοπτρίζοντας μια σημαντική αλλαγή στην εμπειρία του ασθενούς από τη νόσο (Pickard et al., 2007). Αυτές οι παραλλαγές μπορεί να επεκταθούν σε ασθενείς με ΧΝΝ αφού οι ασθενείς με ΧΝΝ, ιδιαίτερα εκείνοι με νεφρική νόσο προχωρημένου σταδίου, μπορεί να υποστούν πτώση στην ποιότητα ζωής παρόμοια με αυτή που παρατηρείται στους ασθενείς με καρκίνο (Wong et al., 2012). Ο μέσος όρος βαθμολογίας ποιότητας ζωής των ληπτών μεταμόσχευσης νεφρού ήταν 0,08 βαθμούς καλύτερος από αυτόν των ασθενών που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση, αν και αυτό ήταν ακόμα χαμηλότερο από αυτό του γενικού πληθυσμού στην Αυστραλία και τις Ηνωμένες Πολιτείες. την ανάγκη τήρησης ενός αυστηρού θεραπευτικού σχήματος που συνήθως συνδέεται με πολλαπλές ανεπιθύμητες ενέργειες και η απαίτηση για συνεχή ιατρική φροντίδα και υποστήριξη.

Το ένα τρίτο της ομάδας μας αντιμετώπισε δυσκολίες με την κινητικότητα, τις τακτικές δραστηριότητες και το άγχος/κατάθλιψη ανεξάρτητα από το στάδιο της ΧΝΝ. Σχεδόν οι μισοί από τους ανθρώπους που υποβλήθηκαν σε αιμοκάθαρση για τα στάδια 3 έως 5 της ΧΝΝ είχαν μέτριο έως έντονο πόνο, αλλά μόνο το 36% όσων

έλαβαν μεταμοσχεύσεις νεφρού ανέφεραν το ίδιο επίπεδο δυσφορίας. Δείξαμε ότι περίπου το 40% των ασθενών σε αιμοκάθαρση παρουσίασαν μέτρια έως σοβαρά προβλήματα με άγχος/κατάθλιψη, κάτι που είναι σύμφωνο με προηγούμενες έρευνες που χρησιμοποιούσαν το EQ-5D-3L που βρήκε σημαντικές δυσκολίες σε αυτές τις κατηγορίες (Nguyen et al., 2018).

Λόγω του υψηλού κινδύνου για επιπλοκές σε αυτόν τον πληθυσμό ασθενών με ΧΝΝ, είναι σημαντικό να εντοπιστούν και να κατανοηθούν οι κύριες μεταβλητές που μπορεί να επηρεάσουν τη συνολική ποιότητα ζωής και τη συγκεκριμένη περιοχή, ώστε να μπορούν να υιοθετηθούν εστιασμένες θεραπείες και παρεμβάσεις για την ελαχιστοποίηση του κινδύνου και την ενίσχυση προστατευτικών παράγοντες. Η χειρότερη ποιότητα ζωής μπορεί επίσης να είναι επικίνδυνη (Wyld et al., 2019).

Όλο και περισσότεροι άνθρωποι στη σύγχρονη κοινωνία επιλέγουν να ζουν μόνοι, χωρίς σύζυγο ή σύντροφο. Είναι πιθανό ότι οι φάσεις της ζωής των ανθρώπων που ζουν μόνοι μπορεί να ποικίλλουν, και έχουν υπάρξει αντιφατικές παρατηρήσεις σχετικά με το πώς η μοναχική ζωή επηρεάζει τη συνολική ποιότητα ζωής. Προηγούμενη έρευνα είχε δείξει ότι οι παντρεμένοι έχουν καλύτερη ποιότητα ζωής. Ωστόσο, πιο πρόσφατη έρευνα σε μια κορεατική έρευνα κοόρτης έδειξε ότι αυτό ποικίλλει ανάλογα με την ηλικία και το φύλο. Είναι ενδιαφέρον ότι οι νεότερες ανύπαντρες γυναίκες ανέφεραν τη μεγαλύτερη ποιότητα ζωής στο σύνολο του πληθυσμού, ενώ οι ηλικιωμένοι παντρεμένοι άνδρες και γυναίκες ανέφεραν υψηλότερη ποιότητα ζωής από τους νεότερους άγαμους άνδρες (Hu & Goldman, 1990). Το να είσαι μόνος μπορεί να σημαίνει κοινωνική απομόνωση, ιδιαίτερα στον ηλικιωμένο πληθυσμό. Οι ασθενείς με ΧΝΝ, και ειδικότερα όσοι υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση, διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο κοινωνικής απομόνωσης λόγω παραγόντων όπως η μειωμένη αυτάρκεια, η οικονομική καταπόνηση λόγω συνταξιοδότησης σε μικρότερη ηλικία και η μικρότερη ικανότητα να κατευθύνει την καθημερινή ρουτίνα του ατόμου.²⁷ Λόγω της απουσίας κοινωνικής υποστήριξης που προάγει συμπεριφορές που προάγουν την υγεία, η κοινωνική απομόνωση μπορεί να συνδέεται με μεγαλύτερη θνησιμότητα, υψηλότερα ποσοστά κατάθλιψης, κακή αυτοαξιολόγηση υγείας και δυσμενείς συμπεριφορές υγείας, όπως κακή διατροφή και μη συμμόρφωση με τη θεραπεία (Clarke et al., 2015).

Συμπερασματικά, τα ευρήματά υποδηλώνουν ότι η κοινωνική υποστήριξη (συμπεριλαμβανομένης της εικονικής ή διαδικτυακής υποστήριξης, ομάδων εστίασης, πλοηγών ασθενών/κοινότητας) μπορεί να έχει ευεργετικά αποτελέσματα τόσο στην ποιότητα ζωής όσο και στη διαχείριση σοβαρών ασθενειών και ότι η έλλειψη συζύγου ή συντρόφου. άγαμος, χήρος ή διαζευγμένος) σχετίζεται με χειρότερη συνολική ποιότητα ζωής, καθώς και προβλήματα στην κινητικότητα, την καθημερινή δραστηριότητα, το άγχος/κατάθλιψη σε αυτή την ομάδα ασθενών με ΧΝΝ. Η αναγνώριση της απομόνωσης και η λήψη μέτρων για την παροχή βοήθειας σε αυτούς τους ανθρώπους μπορεί να βοηθήσει, ακόμα κι αν είναι αδύνατη η κοινωνική αλληλεπίδραση. Η προαγωγή της υγείας στηρίζεται στην κοινωνική απομόνωση και στην αξιολόγηση των θεραπειών έναντι της αντιληπτής κοινωνικής απομόνωσης. Είναι ενδιαφέρον ότι δεν υπήρχε ένδειξη αλληλεπίδρασης μεταξύ της ζωής μόνος και είτε ηλικίας είτε φύλου, υποδεικνύοντας ότι ο αντίκτυπος της ζωής μόνος στην ποιότητα ζωής είναι πανομοιότυπος για άνδρες και γυναίκες (Chen & Schulz, 2016).

Ομοίως, τα χαμηλότερα επίπεδα εκπαίδευσης συνδέθηκαν με χαμηλότερα επίπεδα ποιότητας ζωής σε όλες τις διαστάσεις. Λόγω της μακροχρόνιας φύσης της νεφρικής νόσου, οι ασθενείς πρέπει να γνωρίζουν καλά την κατάστασή τους, ώστε να μπορούν να αναλάβουν ενεργό ρόλο στη φροντίδα τους. Εάν οι ασθενείς με χαμηλή παιδεία υγείας αισθάνονται καταπονημένοι, ενδέχεται να είναι λιγότερο πιθανό να ακολουθήσουν τα θεραπευτικά τους σχέδια (Taylore et al, 2018). Ενώ ο γραμματισμός υγείας ανταποκρίνεται σε κοινωνικά περιβάλλοντα και μπορεί να ενισχυθεί με εστιασμένη εκπαίδευση υγείας, άλλες κοινωνικές δομές δεν μπορούν να αλλάξουν χωρίς τεράστια πολιτική προσπάθεια. Η εκπαίδευση και η οικογενειακή κατάσταση είναι δύο παραδείγματα κοινωνικοοικονομικών παραγόντων που μπορεί να επηρεάσουν την ποιότητα ζωής ενός ατόμου (QoL) και τις επιλογές που έχει στη διάθεσή του. Επιπλέον, διαπιστώσαμε ότι το γυναικείο φύλο συσχετίστηκε με χειρότερη ποιότητα ζωής, 18,37 38 που αντικατοπτρίζει την ευαλωτότητα των γυναικών με χρόνια νόσο και τη μοναδική ψυχοκοινωνική τους οπτική για τη ζωή (όπως η εμπειρία μεγαλύτερης ψυχολογικής δυσφορίας, ο στιγματισμός, η ύπαρξη οικογενειακών ρόλων που ανταγωνίζονται με το χρόνο και τους πόρους και ένα αίσθημα αποδυνάμωσης στις αλληλεπιδράσεις τους με επαγγελματίες υγείας). Η ποιότητα ζωής βελτιώθηκε στα στάδια ΧΝΝ 3-5, αλλά επιδεινώθηκε σε λίπτες μοσχεύματος που χρησιμοποιούσαν παράγοντες διέγερσης της ερυθροποίησης,

υποδηλώνοντας ότι αυτό μπορεί να είναι υποκατάστατο για τη μείωση της λειτουργίας αλλομοσχεύματος, επιπλέον της επιβάρυνσης της ανάγκης υποδόριου ενέσεις (Bonomi et al., 2009).

Σχεδόν οι μισοί από αυτούς με ΧΝΝ αισθάνονται μέτρια έως σοβαρή ενόχληση, και αυτό ισχύει είτε βρίσκονται σε αιμοκάθαρση είτε όχι. Αυτό το εύρημα συνάδει με την παρατήρηση ότι οι διαταραχές του χρόνιου πόνου είναι πιο διαδεδομένες στο γυναικείο πληθυσμό στο σύνολό του. Υπάρχει πιθανώς ένας συνδυασμός βιολογικών (ο αντίκτυπος των σεξουαλικών ορμονών και των ενδογενών οπιοειδών) και ψυχολογικών (στρατηγικές αντιμετώπισης του πόνου, ρόλοι φύλου) που παίζουν εδώ. Η χαμηλή ποιότητα ζωής, τα προβλήματα ψυχικής υγείας και η παραίτηση από την απαραίτητη ιατρική φροντίδα συνδέονται στον επίμονο πόνο. Επειδή ο χρόνιος πόνος είναι ένα πολύπλευρο φαινόμενο με σωματικές και ψυχικές συνιστώσες, συχνά διαγιγνώσκεται λάθος και αντιμετωπίζεται ανεπαρκώς από τους κλινικούς γιατρούς. Η διαχείριση του πόνου απαιτεί ακριβή διάγνωση και πολυτροπική θεραπεία (σωματική, συμπεριφορική και φαρμακολογική). στην κοινωνική ζωή των ασθενών μπορεί να κάνει το ίδιο. Η σωστή αξιολόγηση ενός ασθενούς απαιτεί περισσότερα από το να ρωτάς απλώς πώς αισθάνεται. Η ψυχοθεραπεία και η φαρμακευτική αγωγή μπορεί να είναι επιλογές για διερεύνηση εάν υπάρχει υποψία διάγνωσης άγχους ή κατάθλιψης (Cohen et al., 2016).

Έχει θεωρηθεί ότι η ποιότητα ζωής σε άτομα με ήπια ΧΝΝ, νεφρική νόσο τελικού σταδίου και λήπτες μοσχευμάτων είναι σημαντικό ζήτημα, ενώ αρκετοί ερευνητές έχουν εξετάσει ασθενείς με σοβαρή ΧΝΝ και/ή εκείνους που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση. Μέσω της έρευνας των Krishnan et al., (2018) που αφορούσε ομάδα ατόμων με ΧΝΝ σταδίων 3 έως 5 διαπίστωσε ότι η ποιότητα ζωής μειώθηκε σημαντικά για όσους ήταν σε αιμοκάθαρση ή είχαν λάβει μεταμόσχευση νεφρού. Η συνολική ποιότητα ζωής και οι αξιολογήσεις σε αρκετούς τομείς ήταν χειρότερες μεταξύ των ασθενών που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση. Επιπλέον, η φτωχότερη κοινωνικοοικονομική θέση, η παρουσία αρκετών χρόνιων παθήσεων και η άγαμη ζωή συνδέθηκαν με χειρότερη ποιότητα ζωής σε γενικές γραμμές. Κατανοώντας αυτό το τρίο, μπορούμε να εντοπίσουμε καλύτερα τους ανθρώπους που διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο για χαμηλή ποιότητα ζωής και να αναπτύξουμε αποτελεσματικές νέες κοινωνικές και ιατρικές θεραπείες, καθώς και τα μέσα χρηματοδότησής τους.

4.1 Βελτίωση της ποιότητας ζωής σε άτομα με ΧΝΝ και καρδιαγγειακά προβλήματα

4.1.1 Διαχείριση Υπέρτασης

Πολυάριθμες κατευθυντήριες γραμμές παρέχουν αλγοριθμικές περιγραφές των παραγόντων που πρέπει να χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της υπέρτασης σε ασθενείς με ΧΝΝ. Αξιολογήστε την παρουσία και τη σοβαρότητα της λευκωματουρίας. Συνιστάται οι ενήλικες με διαβήτη και ACR ούρων τουλάχιστον 30 mg το 24ωρο ή οποιοσδήποτε ενήλικας με ACR ούρων τουλάχιστον 300 mg το 24ωρο να εμποδίζει το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης με έναν αναστολέα του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (ACE-I) ή ένας αναστολέας των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II (ARB). Δεδομένων των σχετικών κινδύνων υπερκαλιαιμίας και οξείας νεφρικής βλάβης, η διπλή θεραπεία με ACE-Is και ARBs αποφεύγεται τακτικά. Ασθενείς με λευκωματουρία, ανθεκτική υπέρταση ή καρδιακή ανεπάρκεια με μειωμένο κλάσμα εξώθησης μπορεί επίσης να είναι υποψήφιοι για ανταγωνιστές υποδοχέα αλδοστερόνης (KidneyDisease: ImprovingGlobalOutcomes (KDIGO), 2013)

4.1.2 Διαχείριση Σακχαρώδους Διαβήτη

Η βέλτιστη διαχείριση του διαβήτη είναι επίσης ζωτικής σημασίας. Πρώτον, ο γλυκαιμικός έλεγχος μπορεί να καθυστερήσει την εξέλιξη της ΧΝΝ, με τις περισσότερες κατευθυντήριες οδηγίες να συνιστούν στόχο αιμοσφαιρίνης A1c 7,0% (KidneyDisease: ImprovingGlobalOutcomes (KDIGO) (2013). Δεύτερον, οι από του στόματος υπογλυκαιμικοί παράγοντες μπορεί να απαιτούν προσαρμογές της δόσης. Γενικά, φάρμακα που απομακρύνονται σε μεγάλο βαθμό από τα νεφρά (π.χ. γλυβουρίδη) θα πρέπει να αποφεύγονται, ενώ φάρμακα που μεταβολίζονται από το ήπαρ ή/και μερικώς απεκκρίνονται από τα νεφρά (π.χ. μετφορμίνη και κάποια διπεπτιδυλική πεπτιδάση 4 [DPP-4] και νάτριο -αναστολείς συμμεταφορέα γλυκόζης-2 [SGLT-2]) μπορεί να απαιτούν μείωση της δόσης ή διακοπή, ιδιαίτερα όταν ο eGFR πέσει κάτω από 30 mL/min/1,73 m².^{18,19} Εξετάστε τη χρήση συγκεκριμένων κατηγοριών φαρμάκων, όπως οι αναστολείς SGLT-2, σε ασθενείς με σοβαρά αυξημένη λευκωματουρία. Η δοκιμή CanagliflozinandRenalEventsinDiabeteswithEstablishedNephropathyClinicalEvaluati

on (CREDENCE) διαπίστωσε ότι, μεταξύ 4401 ασθενών με διαβήτη τύπου 2 και XNN σταδίου G2-G3/A3 (βασική τιμή eGFR 30 έως 17,3 mL/min/1,73 mUrineACR> 300 έως 5000 mg/24 ώρες), όσοι τυχαιοποιήθηκαν σε καναγλιφλοζίνη είχαν 30% χαμηλότερο κίνδυνο (43,2 έναντι 61,2 συμβάντα ανά 68 Προηγούμενες μελέτες έχουν προτείνει επίσης καρδιαγγειακά οφέλη με αυτήν την κατηγορία φαρμάκων, τα οποία μπορεί να επεκταθούν σε ασθενείς με XNN με μειωμένα επίπεδα λευκωματουρίας.^{69,70}

4.1.3 Νεφροτοξίνες

Όλοι οι ασθενείς με XNN θα πρέπει να λαμβάνουν οδηγίες να αποφεύγουν τις νεφροτοξίνες. Ένα ολοκληρωμένο ρόστερ ξεφεύγει από το πεδίο εφαρμογής αυτής της αναθεώρησης, αλλά μερικά αξίζουν αναφοράς. Η τακτική χορήγηση ΜΣΑΦ στη XNN δεν συνιστάται, ιδιαίτερα σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με ACE-I ή ARB.^{5,18} Ορισμένα φυτικά φάρμακα (όπως αυτά που περιέχουν αριστολοχικό οξύ ή ανθρακινόνες) έχουν αναφερθεί ότι προκαλούν μια ποικιλία νεφρικών ανωμαλιών, συμπεριλαμβανομένων των οξειών σωληναριακή νέκρωση, οξεία ή χρόνια διάμεση νεφρίτιδα, νεφρολιθίαση, ραβδομυόλυση, υποκαλιαιμία και σύνδρομο Fanconi²². Τα γαστρεντερικά σκευάσματα με βάση τα φωσφορικά (τόσο από του στόματος όσο και σκευάσματα κλύσματος) είναι ευρέως διαθέσιμα χωρίς ιατρική συνταγή και έχουν τη δυνατότητα να προκαλέσουν οξεία νεφροφωφοπάθεια ^{23,24}. Σε πληθυσμιακές μελέτες και αναφορές περιπτώσεων, οι αναστολείς της αντλίας πρωτονίων έχουν συνδεθεί με οξεία διάμεση νεφρίτιδα και επεισόδια χρόνια νεφρική νόσο (CKD). ^{14,2} ανά 1000 συμβάντα μεταξύ εκείνων που λαμβάνουν αναστολείς αντλίας πρωτονίων, σε σύγκριση με 10,7 ανά 1000 συμβάντα μεταξύ αυτών που δεν τους λαμβάνουν⁷¹. Δεν είναι απαραίτητο να διακοπούν ομοιόμορφα οι αναστολείς αντλίας πρωτονίων στη XNN. Ωστόσο, οι ενδείξεις χρήσης θα πρέπει να συζητούνται σε κάθε επίσκεψη με γιατρό πρωτοβάθμιας περίθαλψης.

4.1.4 Δοσολογία φαρμάκων

Οι ασθενείς με XNN συχνά απαιτείται να προσαρμόζουν τις δόσεις των φαρμάκων τους. Συγκεκριμένα, η παραδοσιακή εξίσωση Cockcroft-Gault συχνά παραποιεί τον

μετρημένο GFR, ενώ η εκτίμηση του GFR χρησιμοποιώντας την εξίσωση CKD-EPI πιθανότατα συσχετίζεται καλύτερα με την νεφρική κάθαρση του φαρμάκου. Η ινσουλίνη, οι χημειοθεραπευτικοί παράγοντες και τα ναρκωτικά, μεταξύ άλλων, απαιτούν μειώσεις της δόσης. Οι ασθενείς με ΧΝΝ διατρέχουν υψηλό κίνδυνο για ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκων, επομένως η χρήση φαρμάκων με χαμηλή πιθανότητα οφέλους θα πρέπει να ελαχιστοποιηθεί. Λόγω του κινδύνου νεφρογενούς συστηματικής ίνωσης, τα σκιαγραφικά με βάση το γαδολίνιο αντενδείκνυνται σε ασθενείς με οξεία νεφρική βλάβη, eGFR μικρότερο από 30 mL/min/1,73 m² ή ESKD. Η νεφρογόνος συστηματική ίνωση είναι μια επώδυνη και εξουθενωτική διαταραχή που χαρακτηρίζεται από ίνωση της επιδερμίδας και περιστασιακά άλλων οργάνων. , αλλά μπορεί να είναι ακόμα συνετό να αποφύγετε εντελώς το γαδολίνιο. Εάν η χορήγηση γαδολινίου θεωρείται απαραίτητη, ο ασθενής πρέπει να ενημερωθεί για τον πιθανό κίνδυνο νεφρογενούς συστηματικής ίνωσης και μπορεί να συμβουλευτεί έναν νεφρολόγο σχετικά με την πιθανότητα αιμοκάθαρσης μετά την έκθεση.

4.1.5 Διαχείριση της κατάστασης μέσω διατροφής

Η διατροφική διαχείριση για την πρόληψη της εξέλιξης της ΧΝΝ είναι αμφιλεγόμενη λόγω των μη οριστικών αποτελεσμάτων από κλινικές δοκιμές μεγάλης κλίμακας. Για παράδειγμα, η μελέτη MDRD συνέκρινε δύο επίπεδα περιορισμού πρωτεΐνης σε 840 ασθενείς και διαπίστωσε ότι μια δίαιτα χαμηλή σε πρωτεΐνη είχε ως αποτέλεσμα βραδύτερη μείωση του GFR μόνο μετά από 4 μήνες, ενώ μια δίαιτα πολύ χαμηλή σε πρωτεΐνες δεν συσχετίστηκε σημαντικά με βραδύτερη μείωση του GFR. Η υποομάδα με πρωτεϊνουρία μεγαλύτερη από 3 g ημερησίως φάνηκε να επωφελείται και από τα δύο επίπεδα πρωτεϊνικού περιορισμού, αν και αυτή η υποομάδα ήταν περιορισμένη.⁸³ Άλλες, μικρές μελέτες έχουν προτείνει ότι ο περιορισμός πρωτεΐνης μπορεί να αποτρέψει την εξέλιξη της ΧΝΝ ή της ESKD.⁸⁶⁻⁸⁸ Με την κατάλληλη εκπαίδευσης, οι κατευθυντήριες γραμμές KDIGO συνιστούν τη μείωση της πρόσληψης πρωτεΐνης σε λιγότερο από 0,8 g/kg την ημέρα σε ενήλικες με ΧΝΝ σταδίων G4-G5 και σε λιγότερο από 1,3 g/kg την ημέρα σε άλλους ενήλικες ασθενείς που διατρέχουν κίνδυνο εξέλιξης. Τα πιθανά οφέλη από ο περιορισμός της πρωτεΐνης πρέπει να σταθμίζεται έναντι του κινδύνου υποσιτισμού και/ή συνδρόμου εξάντλησης

πρωτεΐνης, νεφρική βλάβη.^{90,91} Οι ασθενείς με υπέρταση, πρωτεϊνουρία ή περίσσεια υγρών συνήθως συνιστάται να καταναλώνουν δίαιτα χαμηλή σε νάτριο (2 g την ημέρα) (Bohle et al., 2008).

Συμπεράσματα

Οι ασθενείς με ΧΝΝ διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο θανάτου από καρδιαγγειακή νόσο παρά από οποιαδήποτε άλλη αιτία. Υπάρχει λόγος να πιστεύουμε ότι ο καρδιαγγειακός κίνδυνος σε άτομα με ΧΝΝ μπορεί μια μέρα να είναι τροποποιήσιμος, καθώς πολλά καινοτόμα φάρμακα για τη μείωση του κινδύνου καρδιαγγειακών παθήσεων στη ΧΝΝ βρίσκονται είτε σε κλινική έρευνα είτε έχουν ήδη δημιουργηθεί. Παρόλα αυτά, μια πιο βασισμένη σε στοιχεία προσέγγιση για τη μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου στη ΧΝΝ θα ωφεληθεί από τη συλλογή δεδομένων από μεγάλες δοκιμές καρδιαγγειακής έκβασης στην ομάδα υψηλού κινδύνου ασθενών με ΧΝΝ. Αυτό θα άνοιγε το δρόμο για την αξιολόγηση νέων θεραπευτικών επιλογών σε εξειδικευμένες δοκιμές στον πληθυσμό της ΧΝΝ, ειδικά σε αυτούς με προχωρημένη ΧΝΝ (Jankowski et al., 2021).

Βιβλιογραφία

Ayanda KA. and Ajiboye OAAPO (2014) Quality of Life of Chronic Kidney Disease Patients in a Nigerian Teaching Hospital. *JBAH*, 2014; 4(5):17–28

Aeddula NR, Baradhi KM. (2022). StatPearls Publishing; Treasure Island (FL): Aug 10, 2022. Reflux Nephropathy.

Aeddula NR, Bardhan M, Baradhi KM. (2022). StatPearls Publishing; Treasure Island (FL): Sep 12, 2022. Sick Cell Nephropathy.

Aeddula NR, Cheungpasitporn W, Thongprayoon C, Pathireddy S. (2019) Epicardial Adipose Tissue and Renal Disease. *J Clin Med*. 2019 Mar 02;8(3)

Baigent C, Landray MJ, Reith C, Emberson J, Wheeler DC, Tomson C, Wanner C, Krane V, Cass A, Craig J, et al.; SHARP Investigators. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2011;377:2181–2192. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60739-3

Basso C, Corrado D, Marcus FI, Nava A, Thiene G. (2009) Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Lancet*. 2009;373:1289–1300. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60256-7

Bowe B, Artimovich E, Xie Y, Yan Y, Cai M, Al-Aly Z. (2020) The global and national burden of chronic kidney disease attributable to ambient fine particulate matter air pollution: a modelling study. *BMJ Glob Health* 2020; 5: e002063.

Braga SFM, Peixoto SV, Gomes IC, Acúrcio FdA, Andrade EIG, Cherchiglia ML. (2011) Factors associated with health-related quality of life in elderly patients on hemodialysis. *Revista de saude publica*. 2011;45(6):1127–36.

Bangalore S, Maron DJ, O'Brien SM, Fleg JL, Kretov EI, Briguori C, Kaul U, Reynolds HR, Mazurek T, Sidhu MS, et al. (2020); ISCHEMIA-CKD Research Group. Management of coronary disease in patients with advanced kidney disease. *N Engl J Med*. 2020;382:1608–1618. doi: 10.1056/NEJMoa1915925

Bello AK, Levin A, Lunney M, et al. (2019) Status of care for end stage kidney disease in countries and regions worldwide: international cross sectional survey. *BMJ* 2019; 367: l5873

Bohlke M, Nunes DL, Marini SS, Kitamura C, Andrade M, Von-Gysel MPO (2008). Predictors of quality of life among patients on dialysis in southern Brazil. *Sao Paulo Med J.* 2008;126(5):252–6.

Bleyer AJ, Hartman J, Brannon PC, Reeves-Daniel A, Satko SG, Russell G. (2006) Characteristics of sudden death in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2006;69:2268–2273. doi: 10.1038/sj.ki.5000446

Bleyer AJ, Russell GB, Satko SG. (1999) Sudden and cardiac death rates in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 1999;55:1553–1559. doi: 10.1046/j.1523-1755.1999.00391.x

Bonomi A.E., Anderson M.L., Reid R.J. (2009) Medical and psychosocial diagnoses in women with a history of intimate partner violence. *Arch Intern Med.* 2009;169:1692–1697.

Cohen S.D., Cukor D., Kimmel P.L. (2016) Anxiety in patients treated with hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2016;11:2250–2255.

Chen Y.R., Schulz P.J. (2016) The effect of information communication technology interventions on reducing social isolation in the elderly: a systematic review. *J Med Internet Res.* 2016;18:e18

Cheema A, Singh T, Kanwar M, Chilukuri K, Maria V, Saleem F, Johnson K, Frank J, Pires L, Hassan S. Chronic kidney disease and mortality in implantable cardioverter-defibrillator recipients. *Cardiol Res Pract.* 2010;2010:989261.

Cheung AK, Rahman M, Reboussin DM, et al.; SPRINT Research Group. Effects of intensive BP control in CKD. *J Am Soc Nephrol.* 2017;28(9):2812–2823. doi: 10.1681/ASN.2017020148

Clarke A.L., Young H.M., Hull K.L. (2015) Motivations and barriers to exercise in chronic kidney disease: a qualitative study. *Nephrol Dial Transplant*. 2015;30:1885–1892.

DiMatteo MR. (2004) Variations in patients' adherence to medical recommendations: a quantitative review of 50 years of research. *Medical care*. 2004;42(3):200–9.

Doshi R, Shlofmitz E, Shah J, Meraj P. (2018) Comparison of transcatheter mitral valve repair versus surgical mitral valve repair in patients with advanced kidney disease (from the National Inpatient Sample). *Am J Cardiol*. 2018;121:762–767. doi: 10.1016/j.amjcard.2017.12.015

De Vriese AS, Caluwé R, Pyfferoen L, De Bacquer D, De Boeck K, Delanote J, De Surgeloose D, Van Hoenacker P, Van Vlem B, Verbeke F. (2020) Multicenter randomized controlled trial of vitamin K antagonist replacement by rivaroxaban with or without vitamin K2 in hemodialysis patients with atrial fibrillation: the Valkyrie Study. *J Am Soc Nephrol*. 2020;31:186–196. doi: 10.1681/ASN.2019060579

Edner M, Benson L, Dahlström U, Lund LH. (2015) Association between renin-angiotensin system antagonist use and mortality in heart failure with severe renal insufficiency: a prospective propensity score-matched cohort study. *Eur Heart J*. 2015;36:2318–2326. doi: 10.1093/eurheartj/ehv268

Ferro CJ, Mark PB, Kanbay M, Sarafidis P, Heine GH, Rossignol P, Massy ZA, Mallamaci F, Valdivielso JM, Malyszko J, et al.. Lipid management in patients with chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol*. 2018;14:727–749. doi: 10.1038/s41581-018-0072-9

Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis*. 1998;32S suppl 3S112–S119. doi: 10.1053/ajkd.1998.v32.pm9820470

Fiseha T, Kassim M, Yemane T. (2014) Prevalence of chronic kidney disease and associated risk factors among diabetic patients in southern Ethiopia. *Am J Health Res*. 2014;2(4):216–21

Fujii H, Goto S, Fukagawa M. (2018) Role of uremic toxins for kidney, cardiovascular, and bone dysfunction. *Toxins*. 2018;10:202–220. doi: 10.3390/toxins10050202

Fernando M, Paterson HS, Byth K, Robinson BM, Wolfenden H, Gracey D, Harris D. (2014) Outcomes of cardiac surgery in chronic kidney disease. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2014;148:2167–2173. doi: 10.1016/j.jtcvs.2013.12.064

Foreman KJ, Marquez N, Dolgert A, et al. (2018) Forecasting life expectancy, years of life lost, and all-cause and cause-specific mortality for 250 causes of death: reference and alternative scenarios for 2016–40 for 195 countries and territories. *Lancet* 2018; 392: 2052–90

Gansevoort RT, Correa-Rotter R, Hemmelgarn BR, Jafar TH, Heerspink HJ, Mann JF, Matsushita K, Wen CP. (2013) Chronic kidney disease and cardiovascular risk: epidemiology, mechanisms, and prevention. *Lancet*. 2013;382:339–352. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60595-4

Guérin AP, London GM, Marchais SJ, Metivier F. (2000) Arterial stiffening and vascular calcifications in end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2000;15:1014–1021. doi: 10.1093/ndt/15.7.1014

Glasscock RJ, Pecoits-Filho R, Barberato SH. (2009) Left ventricular mass in chronic kidney disease and ESRD. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009;4 suppl 1:S79–S91. doi: 10.2215/CJN.04860709

Hammer F, Malzahn U, Donhauser J, Betz C, Schneider MP, Grupp C, Pollak N, Störk S, Wanner C, Krane V; MiREnDa Study Group. A randomized controlled trial of the effect of spironolactone on left ventricular mass in hemodialysis patients. *Kidney Int*. 2019;95:983–991. doi: 10.1016/j.kint.2018.11.025

Hill NR, Fatoba ST, Oke JL, Hirst JA, O’Callaghan CA, Lasserson DS, Hobbs FD. Global prevalence of chronic kidney disease - a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2016;11:e0158765. doi: 10.1371/journal.pone.0158765

Hohnloser SH, Kuck KH, Dorian P, Roberts RS, Hampton JR, Hatala R, Fain E, Gent M, Connolly SJ (2004) DINAMIT Investigators. Prophylactic use of an implantable cardioverter-defibrillator after acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2004;351:2481–2488. doi: 10.1056/NEJMoa041489

Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou FF, Mann JFE, McMurray JJV, Lindberg M, Rossing P, et al.; (2020) DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med*. 2020;383:1436–1446. doi: 10.1056/NEJMoa2024816

Hu Y.R., Goldman N. (1990) Mortality differentials by marital status: an international comparison. *Demography*. 1990;27:233–250

International Society of Nephrology (2021) ISN Global Health Atlas. 2019. Accessed February 25, 2021. <https://www.theisn.org/initiatives/global-kidney-health-atlas>

Jankowski J, Floege J, Fliser D, Böhm M, Marx N. Cardiovascular Disease in Chronic Kidney Disease: Pathophysiological Insights and Therapeutic Options. *Circulation*. 2021 Mar 16;143(11):1157–1172. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050686. Epub 2021 Mar 15. PMID: 33720773; PMCID: PMC7969169.

Jha V, Garcia-Garcia G, Iseki K, Li Z, Naicker S, Plattner B, Saran R, Wang AY, Yang CW (2013). Chronic kidney disease: global dimension and perspectives. *Lancet*. 2013;382:260–272. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60687-X

Kefale B, Alebachew M, Tadesse Y, Engidawork E. (2019) Quality of life and its predictors among patients with chronic kidney disease: A hospital-based cross sectional study. *PLoS One*. 2019 Feb 27;14(2):e0212184. doi: 10.1371/journal.pone.0212184. PMID: 30811447; PMCID: PMC6392259.

Korantzopoulos P, Liu T, Li L, Goudevenos JA, Li G. (2009) Implantable cardioverter defibrillator therapy in chronic kidney disease: a meta-analysis. *Europace*. 2009;11:1469–1475. doi: 10.1093/europace/eup282

KDIGO (2021) Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease. 2016. Accessed February 25, 2021

Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) (2013) CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl.* 2013;3(1):1–150.

Khanna R. (2011) Clinical presentation & management of glomerular diseases: hematuria, nephritic & nephrotic syndrome. *Mo Med.* 2011 Jan-Feb;108(1):33-6.

Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) (2013) CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl.* 2013;3(1):1–150

Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) (2011) CKD Work Group. Chapter 1: definition and classification of CKD. *Kidney Int Suppl* (2011). 2013;3:19–62. doi: 10.1038/kisup.2012.64

Kimmel PL and Patel SS. (2006) Quality of life in patients with chronic kidney disease: focus on end-stage renal disease treated with hemodialysis. *Semin Nephrol.* 2006. 26(1):68–79. 10.1016/j.semnephrol.2005.06.015

Kuo IY, Chapman AB. Polycystins, ADPKD, and cardiovascular disease. *Kidney Int Rep.* 2020;5:396–406. doi: 10.1016/j.ekir.2019.12.007

Kalantar-Zadeh K. and Unruh M. (2005) Health related quality of life in patients with chronic kidney disease. *Int Urol Nephrol.* 2005. 37(2): p. 367–378. 10.1007/s11255-004-0012-4

Kimel M, Leidy NK, Mannix S, Dixon J. (2008) Does epoetin alfa improve health-related quality of life in chronically ill patients with anemia? Summary of trials of cancer, HIV/AIDS, and chronic kidney disease. *Value Health.* 2008;11(1):57–75. 10.1111/j.1524-4733.2007.00215.x

Krishnan A, Teixeira-Pinto A, Lim WH, Howard K, Chapman JR, Castells A, Roger SD, Bourke MJ, Macaskill P, Williams G, Lok CE, Diekmann F, Cross N, Sen S, Allen RDM, Chadban SJ, Pollock CA, Turner R, Tong A, Yang JYH, Williams N, Au E, Kieu A, James L, Francis A, Wong G, Craig JC. (2020) Health-Related Quality of

Life in People Across the Spectrum of CKD. *Kidney Int Rep.* 2020 Oct 3;5(12):2264-2274. doi: 10.1016/j.ekir.2020.09.028. PMID: 33305120; PMCID: PMC7710842.

Kshirsagar AV, Bang H, Bomback AS, Vupputuri S, Shoham DA, Kern LM, Klemmer PJ, Mazumdar M, August PA. (2008) A simple algorithm to predict incident kidney disease. *Arch Intern Med.* 2008 Dec 08;168(22):2466-73.

Levey AS, Coresh J. (2012) Chronic kidney disease. *Lancet.* 2012 Jan 14;379(9811):165-80.

Luttrupp K, Lindholm B, Carrero JJ, Glorieux G, Schepers E, Vanholder R, Schalling M, Stenvinkel P, Nordfors L. (2009) Genetics/Genomics in chronic kidney disease--towards personalized medicine? *Semin Dial.* 2009 Jul-Aug;22(4):417-22.

Moorhead JF, Chan MK, El-Nahas M, Varghese Z. (1982) Lipid nephrotoxicity in chronic progressive glomerular and tubulo-interstitial disease. *Lancet.* 1982 Dec 11;2(8311):1309-11

National Kidney Foundation. (2002) K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis.* 2002 Feb;39(2 Suppl 1):S1-266.

Little WC. (2008) Heart failure with a normal left ventricular ejection fraction: diastolic heart failure. *Trans Am Clin Climatol Assoc.* 2008;119:93–99. discussion 99

Lim K, McGregor G, Coggan AR, Lewis GD and Moe SM (2020) Cardiovascular Functional Changes in Chronic Kidney Disease: Integrative Physiology, Pathophysiology and Applications of Cardiopulmonary Exercise Testing. *Front. Physiol.* 11:572355. doi: 10.3389/fphys.2020.572355

Ma I, Guo M, Muruve D, Benediktsson H, Naugler C. (2018) Sociodemographic associations with abnormal estimated glomerular filtration rate (eGFR) in a large Canadian city: a cross-sectional observation study. *BMC Nephrol.* 2018;19:198. doi: 10.1186/s12882-018-0991-5

Magacho EJ, Ribeiro LC, Chaoubah A, Bastos MG. (2011) Adherence to drug therapy in kidney disease. *Braz J Med Biol Res.* 2011;44(3):258–62.

Madero M, García-Arroyo FE, Sánchez-Lozada LG. (2017) Pathophysiologic insight into MesoAmerican nephropathy. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2017 Jul;26(4):296–302

Maini R, Wong DB, Addison D, Chiang E, Weisbord SD, Jneid H. (2018) Persistent underrepresentation of kidney disease in randomized, controlled trials of cardiovascular disease in the contemporary era. *J Am Soc Nephrol.* 2018;29:2782–2786. doi: 10.1681/ASN.2018070674

Methven S, Traynor JP, Hair MD, St J O'Reilly D, Deighan CJ, MacGregor MS. (2011) Stratifying risk in chronic kidney disease: an observational study of UK guidelines for measuring total proteinuria and albuminuria. *QJM.* 2011 Aug;104(8):663–70.

McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, Ponikowski P, Sabatine MS, Anand IS, Bělohávek J, et al.; (2019) DAPA-HF Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med.* 2019;381:1995–2008. doi: 10.1056/NEJMoa1911303

McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, Rouleau JL, Shi VC, Solomon SD, Swedberg K, et al.; PARADIGM-HF Investigators and Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med.* 2014;371:993–1004. doi: 10.1056/NEJMoa1409077

Matsushita K, Kwak L, Ballew SH, Grams ME, Selvin E, Folsom AR, Coresh J, Tang W. (2018) Chronic kidney disease measures and the risk of abdominal aortic aneurysm. *Atherosclerosis.* 2018;279:107–113. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.08.043

Murdeswar HN, Anjum F. Hemodialysis (2023). In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK563296/>

Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondou N, Shaw W, Law G, Desai M, Matthews DR; CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377:644–657. doi: 10.1056/NEJMoa1611925

Nguyen N.T.Q., Cockwell P., Maxwell A.P. (2018) Chronic kidney disease, health-related quality of life and their associated economic burden among a nationally representative sample of community dwelling adults in England. *PLoS One*. 2018;13

Palmer SC, Craig JC, Navaneethan SD, Tonelli M, Pellegrini F, Strippoli GF. Benefits and harms of statin therapy for persons with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2012;157:263–275. doi: 10.7326/0003-4819-157-4-201208210-00007

Palmer SC, Di Micco L, Razavian M, Craig JC, Perkovic V, Pellegrini F, Copetti M, Graziano G, Tognoni G, Jardine M, et al.. (2012) Effects of antiplatelet therapy on mortality and cardiovascular and bleeding outcomes in persons with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2012;156:445–459. doi: 10.7326/0003-4819-156-6-201203200-00007

Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, Marre M, Cooper M, Glasziou P, Grobbee D, et al.; ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358:2560–2572. doi: 10.1056/NEJMoa0802987

Pickard A.S., Neary M.P., Cella D. (2007) Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. *Health Qual Life Outcomes*. 2007;5:70

Riddle MC. (2010) Effects of intensive glucose lowering in the management of patients with type 2 diabetes mellitus in the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial. *Circulation*. 2010;122:844–846. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.960138

Roehm B, Weiner DE. (2019) Blood pressure targets and kidney and cardiovascular disease: same data but discordant guidelines. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2019;28:245–250. doi: 10.1097/MNH.0000000000000492

Sakaguchi Y, Hamano T, Obi Y, Monden C, Oka T, Yamaguchi S, Matsui I, Hashimoto N, Matsumoto A, Shimada K, et al.. (2019) A randomized trial of magnesium oxide and oral carbon adsorbent for coronary artery calcification in predialysis CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2019;30:1073–1085. doi: 10.1681/ASN.2018111150

Segall L, Nistor I, Covic A. (2014) Heart failure in patients with chronic kidney disease: a systematic integrative review. *Biomed Res Int*. 2014;2014:937398. doi: 10.1155/2014/937398

Shobeiri N, Pang J, Adams MA, Holden RM. (2013) Cardiovascular disease in an adenine-induced model of chronic kidney disease: the temporal link between vascular calcification and haemodynamic consequences. *J Hypertens*. 2013;31:160–168. doi: 10.1097/HJH.0b013e32835b15bb

Silverberg DS, Wexler D, Blum M, Iaina A, Sheps D, Keren G, et al. (2005) Effects of treatment with epoetin beta on outcomes in patients with anaemia and chronic heart failure. *Kidney Blood Press Res*. 2005;28(1):41–7. doi: 10.1159/000081621

Shroff R, Speer T, Colin S, Charakida M, Zewinger S, Staels B, Chinetti-Gbaguidi G, Hettrich I, Rohrer L, O'Neill F, et al.. (2014) HDL in children with CKD promotes endothelial dysfunction and an abnormal vascular phenotype. *J Am Soc Nephrol*. 2014;25:2658–2668. doi: 10.1681/ASN.2013111212

Sen A, Callisen H, Libricz S, Patel B. (2019) Complications of Solid Organ Transplantation: Cardiovascular, Neurologic, Renal, and Gastrointestinal. *Crit Care Clin*. 2019 Jan;35(1):169-186

Snyder, H. (2019). *Literature review as a research methodology: An overview and guidelines*. *Journal of Business Research*, 104, 333–339. doi:10.1016/j.jbusres.2019.07.039

Taylor D.M., Fraser S., Dudley C. (2018) Health literacy and patient outcomes in chronic kidney disease: a systematic review. *Nephrol Dial Transplant*. 2018;33:1545–1558

Textor SC. (2004) Ischemic nephropathy: where are we now? *J Am Soc Nephrol*. 2004 Aug;15(8):1974-82.

Thompson S, James M, Wiebe N, Hemmelgarn B, Manns B, Klarenbach S, Tonelli M; Alberta Kidney Disease Network. Cause of death in patients with reduced kidney function. *J Am Soc Nephrol*. 2015;26:2504–2511. doi: 10.1681/ASN.2014070714

Tonelli M, Wiebe N, Culleton B, House A, Rabbat C, Fok M, McAlister F, Garg AX. (2006) Chronic kidney disease and mortality risk: a systematic review. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17:2034–2047. doi: 10.1681/ASN.2005101085

US Renal Data System. 2018 USRDS Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States. Bethesda, MD: National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2018.

Urena-Torres P, D'Marco L, Raggi P, Garcia-Moll X, Brandenburg V, Mazzaferro S, Lieber A, Guirado L, Bover J. (2019) Valvular heart disease and calcification in CKD: more common than appreciated. *Nephrol Dial Transplant*. 2019;1:1–8

Vaidya SR, Aeddula NR. (2023) Chronic Renal Failure. [Updated 2022 Oct 24]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK535404/>

Verma S, McMurray JJV. (2018) SGLT2 inhibitors and mechanisms of cardiovascular benefit: a state-of-the-art review. *Diabetologia*. 2018;61:2108–2117. doi: 10.1007/s00125-018-4670-7

Voors AA, van Veldhuisen DJ, Robertson M, Ford I, Borer JS, Böhm M, Komajda M, Swedberg K, Tavazzi L; SHIFT investigators. The effect of heart rate reduction with ivabradine on renal function in patients with chronic heart failure: an analysis from SHIFT. *Eur J Heart Fail*. 2014;16:426–434. doi: 10.1002/ejhf.59

Vidt DG. (2008) Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *Curr Hypertens Rep.* 2008 Oct;10(5):343-4

Webster AC, Nagler EV, Morton RL, Masson P. (2017) Chronic kidney disease. *Lancet.* 2017;389:1238–1252. doi: 10.1016/S0140-6736(16)32064-5

Webster J., Watson R.T.(2002) Analyzing the past to prepare for the future: Writing a literature review *Management Information Systems Quarterly*, 26 (2002), p. 3

Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, Clement DL, Coca A, de Simone G, Dominiczak A, et al.; (2018) ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J.* 2018;39:3021–3104. doi: 10.1093/eurheartj/ehy339

Washam JB, Herzog CA, Beitelshes AL, Cohen MG, Henry TD, Kapur NK, Mega JL, Menon V, Page RL, II, Newby LK (2015) American Heart Association Clinical Pharmacology Committee of the Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, Council on Functional Genomics and Translational Biology, Council on the Kidney in Cardiovascular Disease, and Council on Quality of Care and Outcomes Research. Pharmacotherapy in chronic kidney disease patients presenting with acute coronary syndrome: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2015;131:1123–1149. doi: 10.1161/CIR.0000000000000183

Ware JE Jr, Sherbourne CD. (1992) The MOS 36-item short-form health survey (SF-36): I. Conceptual framework and item selection. *Med care.* 1992; 30(6): 473–83

Wong G., Howard K., Chapman J. (2012) How do people with chronic kidney disease value cancer-related quality of life? *Nephrology.* 2012;17:32–41

Wyld M., Morton R.L., Hayen A. (2012) A systematic review and meta-analysis of utility-based quality of life in chronic kidney disease treatments. *PLoS Med.* 2012;9

Wyld M.L.R., Morton R.L., Clayton P. (2019) The impact of progressive chronic kidney disease on health-related quality-of-life: a 12-year community cohort study. *Qual Life Res.* 2019;28:2081–2090.

Xie Y, Bowe B, Mokdad AH, et al. Analysis of the Global Burden of Disease study highlights the global, regional, and national trends of chronic kidney disease epidemiology from 1990 to 2016. *Kidney Int* 2018; 94: 567–81

Zewinger S, Kleber ME, Rohrer L, Lehmann M, Triem S, Jennings RT, Petrakis I, Dressel A, Lepper PM, Scharnagl H, et al.. Symmetric dimethylarginine, high-density lipoproteins and cardiovascular disease. *Eur Heart J.* 2017;38:1597–1607. doi: 10.1093/eurheartj/ehx118

Zoccali C, Vanholder R, Massy ZA, Ortiz A, Sarafidis P, Dekker FW, Fliser D, Fouque D, Heine GH, Jager KJ, et al.; (2017) European Renal and Cardiovascular Medicine (EURECA-m) Working Group of the European Renal Association – European Dialysis Transplantation Association (ERA-EDTA). The systemic nature of CKD. *Nat Rev Nephrol.* 2017;13:344–358. doi: 10.1038/nrneph.2017.52

Zarantonello D, Rhee CM, Kalantar-Zadeh K, Brunori G. Novel conservative management of chronic kidney disease via dialysis-free interventions. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2021; 30: 97–107