



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ



ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΔΙΠΛΩΜΑ ΕΙΔΙΚΕΥΣΗΣ ΣΤΗ ΝΕΦΡΟΛΟΓΙΚΗ
ΦΡΟΝΤΙΔΑ»

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ
Θέμα: Καρδιαγγειακός κίνδυνος στην αιμοκάθαρση

Παφλιάς Αναστάσιος

Τριμελής εξεταστική επιτροπή:

- Γιαμούζης Γρηγόριος (Επιβλέπων), Αναπληρωτής Καθηγητής Καρδιολογίας, Τμήμα Επιστημών Υγείας, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
- Στεφανίδης Ιωάννης, Καθηγητής Παθολογίας – Νεφρολογίας, Τμήμα Ιατρικής, τμήμα επιστημών Υγείας, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Αντιπρύτανης έρευνας και καινοτομίας Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, Διευθυντής Νεφρολογικής κλινικής, Π.Γ.Ν. Λάρισας
- Ελευθεριάδης Θεόδωρος, Καθηγητής Νεφρολογίας, Τμήμα Επιστημών Υγείας, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Λάρισα, Ιανουάριος, 2025



UNIVERSITY OF THESSALY
SCHOOL OF HEALTH SCIENCE FACULTY
OF MEDICINE



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

MASTER THESIS
Title: Cardiovascular risk of dialysis

Paflias Anastasios

Examination Committee:

- Giamouzis Grigorios (Supervisor), Associate Professor of Cardiology, Department of Health sciences, University of Thessaly
- Stefanidis Ioannis, Professor of Pathology – Nephrology, Department of Medicine, Department of Health Sciences, University of Thessaly, vice chancellor for Research and Innovation of the University of Thessaly, Director of the Nephrology Clinic P.G.N. Larisa
- Eleftheriadis Theodoros, Professor of Nephrology, Department of Health Sciences,, University of Thessaly

Larisa, January, 2025

Υπεύθυνη δήλωση

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

ΠΑΦΛΙΑΣ ΑΝΑΣΤΑΣΙΟΣ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Οι αιμοκαθαιρόμενοι ασθενείς παρουσιάζουν 10-20 φορές υψηλότερη καρδιαγγειακή θνησιμότητα από ότι ο γενικός πληθυσμός.

Τα καρδιαγγειακά νοσήματα αποτελούν την συχνότερη αιτία νοσηρότητας και θνησιμότητας των ασθενών με ΧΝΝ.

Το υψηλό φορτίο των παραδοσιακών και μη παραδοσιακών παραγόντων κινδύνου, που αποδίδονται στην απώλεια της νεφρικής λειτουργίας, μπορούν να εξηγήσουν τους υψηλότερους ρυθμούς των καρδιαγγειακών νοσημάτων, της νοσηρότητας και του θανάτου που παρατηρούνται σε αυτούς.

Επίσης οι τρέχουσες πρότυπες θεραπείες σ' αυτούς τους ασθενείς βασίζονται σε δεδομένα παρατήρησης, χωρίς να αποφεύγονται τα σφάλματα, εξαιτίας της σπανιότητας των αφιερωμένων τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών και της μη ύπαρξης ειδικών οδηγιών, για αυτή την ομάδα των ασθενών, με αποτέλεσμα να συνεπάγονται αυτές από μελέτες σε μη αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς

Η απόκτηση καλύτερης γνώσης της επίδρασης αυτών των παραγόντων κινδύνου αποτελεί ένα κρίσιμο βήμα στην πρόληψη και θεραπεία των καρδιαγγειακών νοσημάτων.

Αυτή η ανασκόπηση σκιαγραφεί την επίδραση της ΧΝΝ στο καρδιαγγειακό σύστημα σε ασθενείς που υπόκεινται σε νεφρική αιμοκάθαρση.

Λέξεις κλειδιά : Καρδιαγγειακά νοσήματα, παραδοσιακοί και μη παραδοσιακοί παράγοντες κινδύνου, αιμοκαθαιρόμενοι ασθενείς.

ABSTRACT

Dialysis patients experience 10-20 times higher cardiovascular mortality than the general population.

Cardiovascular diseases are the most common cause of morbidity and mortality in patients with chronic kidney disease.

The high burden of both conventional and nontraditional risk factors attributable to loss of renal function can explain the higher rates of cardiovascular diseases and the morbidity and mortality among dialysis patients.

Furthermore, the current standard of care in this population is based on observational data without avoiding bias, due to the paucity of dedicated randomized clinical trials and the absence of specific guidelines for this group of patients, having as result inferring them from non-dialysis patients.

Gaining better knowledge of the influence of all these predisposing risk factors is a crucial step in the prevention and treatment of cardiovascular diseases.

This review highlights the influence of chronic kidney disease on the cardiovascular system in patients undergoing renal dialysis.

Key words: Cardiovascular diseases, conventional and nontraditional risk factors, hemodialysis patients.

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	σελ4
ΕΙΣΑΓΩΓΗ-ΓΕΝΙΚΑ	σελ8
ΟΙ ΡΟΛΟΙ ΤΩΝ ΠΑΡΑΔΟΣΙΑΚΩΝ ΚΑΙ ΜΗ-ΠΑΡΑΔΟΣΙΑΚΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΣΤΗΝ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗ ΠΑΘΟΓΕΝΕΣΗ ΣΤΗΝ ΤΕΛΙΚΟΥ ΣΤΑΔΙΟΥ ΝΕΦΡΙΚΗ ΝΟΣΟ.....	σελ14
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1 : ΠΑΡΑΔΟΣΙΑΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ	
1.1 ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ	σελ15
1.2 ΥΠΕΡΤΑΣΗ	σελ16
1.3 ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ	σελ17
1.4 ΔΥΣΛΙΠΙΔΑΙΜΙΑ.....	σελ18
1.5 ΚΑΠΝΙΣΜΑ.....	σελ19
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2 : ΜΗ ΠΑΡΑΔΟΣΙΑΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ	
2.1 ΧΡΟΝΙΑ ΦΛΕΓΜΟΝΗ.....	σελ20
2.2 ΟΥΡΑΙΜΙΚΕΣ ΤΟΞΙΝΕΣ.....	σελ21
2.3 ΟΞΕΙΔΩΤΙΚΟ ΣΤΡΕΣ ΚΑΙ ΕΝΔΟΘΗΛΙΑΚΗ ΔΥΣΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ.....	σελ22
2.4 ΑΝΑΙΜΙΑ.....	σελ23
2.5 ΑΥΞΗΤΙΚΟΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑΣ ΤΩΝ ΙΝΟΒΛΑΣΤΩΝ (FGF-23) ΚΑΙ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗ ΝΟΣΟΣ	σελ24
2.6 ΔΙΑΤΑΡΑΧΗ ΟΡΥΚΤΩΝ ΚΑΙ ΟΣΤΩΝ ΣΤΗΝ ΧΝΝ ΚΑΙ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟΣ ΚΙΝΔΥΝΟΣ.....	σελ24
2.7 ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΗΣ ΟΞΕΟΒΑΣΙΚΗΣ ΙΣΟΡΡΟΠΙΑΣ ΚΑΙ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟΣ ΚΙΝΔΥΝΟΣ.....	σελ26
2.8 ΥΠΕΡΦΟΡΤΩΣΗ ΟΓΚΟΥ ΚΑΙ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟΣ ΚΙΝΔΥΝΟΣ.....	σελ26
2.9 ΥΠΕΡΟΜΟΚΥΣΤΕΪΝΑΙΜΙΑ.....	σελ27
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3: ΤΟ ΦΑΣΜΑ ΤΗΣ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗΣ ΝΟΣΟΥ ΣΤΗΝ ΧΡΟΝΙΑ ΝΕΦΡΙΚΗ ΝΟΣΟ	
3.1 ΕΝΔΟΘΗΛΙΑΚΗ ΔΥΣΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ – ΑΛΒΟΥΜΙΝΟΥΡΙΑ.....	σελ28

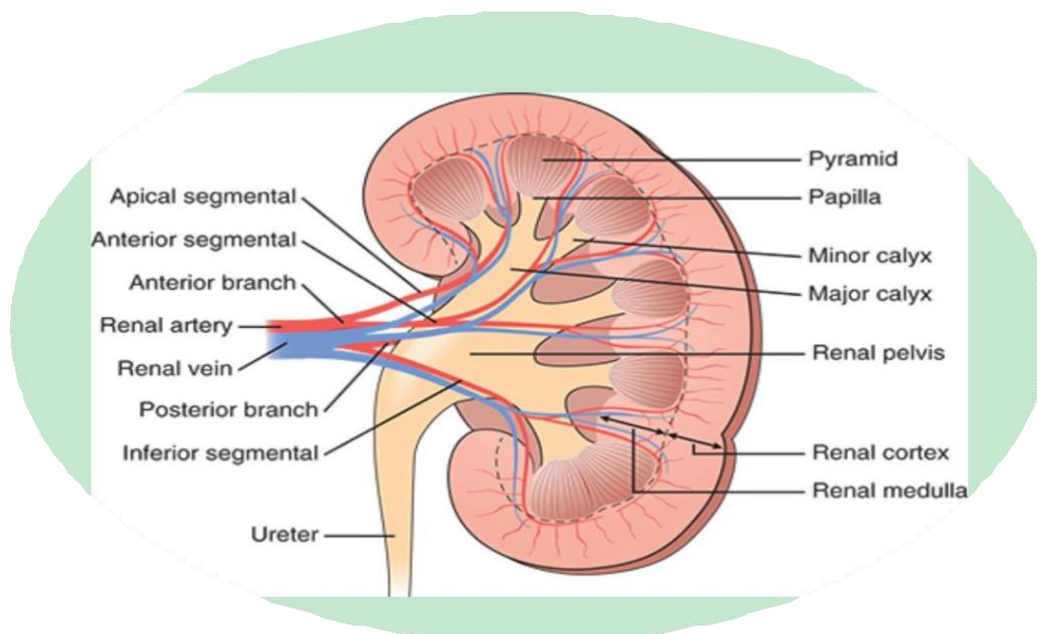
3.2	ΑΓΓΕΙΑΚΗ ΚΑΙ ΒΑΛΒΙΔΙΚΗ ΑΣΒΕΣΤΟΠΟΙΗΣΗ ΣΤΗΝ ΧΡΟΝΙΑ ΝΕΦΡΙΚΗ ΝΟΣΟ.....	σελ28
3.2.1	Αγγειακή ασβεστοποίηση.....	σελ28
3.2.2	Βαλβιδική ασβεστοποίηση.....	σελ29
3.3	ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΝΟΣΟΣ.....	σελ29
3.4	ΑΡΡΥΘΜΙΑ ΚΑΙ ΞΑΦΝΙΚΟΣ ΘΑΝΑΤΟΣ ΣΤΗΝ ΧΡΟΝΙΑ ΝΕΦΡΙΚΗ ΝΟΣΟ ΚΑΙ ΣΤΗΝ ΤΕΛΙΚΟΥ ΣΤΑΔΙΟΥ ΜΟΡΦΗ ΤΗΣ.....	σελ32
3.5	ΥΠΕΡΤΟΦΙΑ ΤΗΣ ΑΡΙΣΤΕΡΗΣ ΚΟΙΛΙΑΣ ΚΑΙ ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ...	σελ34
3.6	ΑΓΓΕΙΑΚΟ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΟ ΕΠΕΙΣΟΔΙΟ ΚΑΙ ΠΡΟΛΗΨΗ.....	σελ35
	ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ.....	σελ37
	ΣΥΝΤΜΗΣΕΙΣ ΛΕΞΕΩΝ - ABBREVIATIONS.....	σελ38
	ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ – BIBLIOGRAPHY.....	Σελ39

ΕΙΣΑΓΩΓΗ-ΓΕΝΙΚΑ

Οι νεφροί αποτελούν τον κύριο ρυθμιστή της ομοιόστασης.

Χάρη στην νεφρική λειτουργία διατηρείται η φυσιολογική σύνθεση των υγρών του σώματος και ο όγκος του πλάσματος, διαμέσου υψηλής ρύθμισης και ακριβούς κατακράτησης ή απέκκρισης του νερού και των ηλεκτρολυτών.

Τα νεφρά επίσης παίζουν ένα κριτικό ρόλο στην ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης, της παραγωγής των ερυθρών αιμοσφαιρίων και τον μεταβολισμό των οστών και των μετάλλων. Για να πετύχουν αυτούς τους στόχους, έχουν μια μοναδική και σύνθετη αρχιτεκτονική. Αποτελούνται από μία πλούσια αγγείωση και θαυμαστή παράταξη σωληναρίων, που φιλοξενούν ειδικούς μεταφορείς με χαρακτηριστική μορφολογία, κατά μήκος κάθε δομικού νεφρώνα.



Η επικοινωνία μεταξύ της καρδιάς και των νεφρών γίνεται μέσω ποικίλων φυσιολογικών μηχανισμών οι οποίοι περιλαμβάνουν μεταξύ άλλων: το συμπαθητικό νευρικό σύστημα, το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης, την αντιδιουρητική ορμόνη, την ενδοθηλίνη και τα νατριουρητικά πεπτίδια

Η καρδιακή και η νεφρική νόσος εξελίσσονται παράλληλα υπό την επίδραση κοινών παραγόντων κινδύνου όπως υπέρταση και σακχαρώδη διαβήτη. Αυτές οι παθήσεις αρχικά εμφανίζονται με μικροαλβουμινουρία, υπερτροφία της αριστερής κοιλίας και αρτηριακή σκλήρυνση, και τελικά καταλήγουν σε πρωτεинуρία, μείωση του GFR ή στεφανιαία νόσο, οδηγώντας σε τελικό στάδιο νεφρικής και καρδιακής ανεπάρκειας.

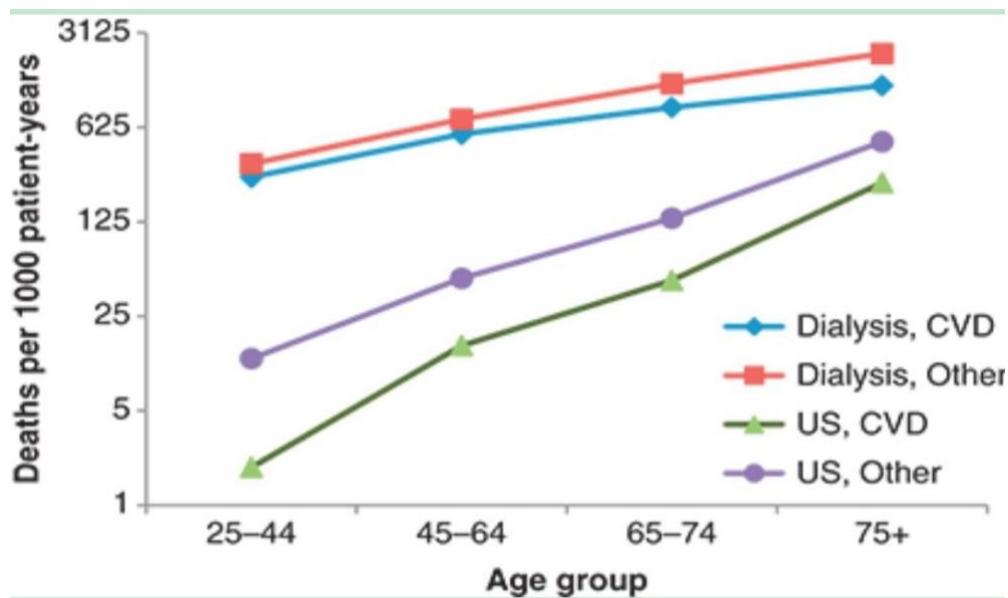
Έχοντας ως κύρια εκδήλωση: α) την καρδιακή ισχαιμία, β) την καρδιακή ανεπάρκεια και γ) την καρδιακή αρρυθμία τα καρδιαγγειακά νοσήματα αποτελούν την συντριπτική αιτία της νοσηρότητας και της θνησιμότητας σε άτομα με χρόνια νεφρική νόσο.

Υπάρχει ισχυρή συσχέτιση μεταξύ της μείωσης του GFR και των καρδιαγγειακών συμβάντων. Έχει εκτιμηθεί ότι, σε σύγκριση με τον τυποποιημένο κατά ηλικία βασικό ρυθμό των 21 καρδιαγγειακών συμβάντων ανά 1000 άτομα-έτη σε άτομα με υπολογιζόμενο eGFR μεγαλύτερο από 60 ml/min/1,73 m², ο ρυθμός αυτός αυξάνεται σε 366 καρδιαγγειακά συμβάντα ανά 1000 άτομα-έτη μεταξύ ατόμων με eGFR μικρότερο από 15 ml/min/1,73 m².

Ακόμα, σε αναλύσεις που λαμβάνουν υπόψιν τους δημογραφικούς παράγοντες, όπως επίσης τους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου : διαβήτη, υπέρταση, αλβουμινουρία και δυσλιπιδαιμία ο κίνδυνος καρδιαγγειακού θανάτου αυξάνει δραματικά σε χαμηλότερα επίπεδα GFR.

Αξίζει να σημειωθεί ότι η συσχέτιση κινδύνου μεταξύ eGFR και καρδιαγγειακών συμβάντων είναι ανεξάρτητη από το αν το άτομο είχε προ-υπάρχουσα καρδιαγγειακή νόσο.

Τα περιστατικά καρδιαγγειακής νόσου είναι συχνά σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση. Το ποσοστό καρδιαγγειακής θνησιμότητας σε αυτούς τους ασθενείς είναι υψηλό, συγκρίσιμο ενός 30χρονου με αυτό ενός 80χρονου από τον γενικό πληθυσμό. Το 2018, στις ΗΠΑ, το 43% των ασθενών σε αιμοκάθαρση είχε διάγνωση στεφανιαίας νόσου και το 43% είχε συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια.



Όταν οι νεφροί πάψουν να λειτουργούν επαρκώς η αιμοκάθαρση ή η περιτοναϊκή κάθαρση υποκαθιστούν μερικώς την νεφρική λειτουργία απομακρύνοντας από τον οργανισμό άχρηστες ουσίες και περιττά υγρά.

Υπολογίζεται ότι τρέχοντος, πάνω από 450000 ασθενείς υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση στις ΗΠΑ.

Παρά το γεγονός ότι η αιμοκάθαρση είναι κριτική, για την επιβίωση των ασθενών, αυτή συνδέεται με πολυάριθμες παρενέργειες όπως: λήθαργο, κόπωση, ανήσυχια πόδια, μυϊκές κράμπες, ναυτία, έμετο, ζάλη και διαρκή συστηματική φλεγμονή.

Επιπλέον η ταχεία αφαίρεση των επιπλέον υγρών οξέως επηρεάζει την καρδιαγγειακή αιμοδυναμική κατάσταση ελαττώνοντας την καρδιακή παροχή και την μέση αρτηριακή πίεση. Η αποτελεσματικότητα της αιμοκάθαρσης επηρεάζεται από την ανάγκη να ελαττώσουμε τους ρυθμούς διήθησης ή να την διακόψουμε εντελώς αφήνοντας τους ασθενείς πιο πάνω από τον στόχο του ξηρού τους βάρους.

Επιπρόσθετα η έκπτωση της καρδιακής παροχής μπορεί να οδηγήσει σε συστηματική υποαιμάτωση και υποκλινική ισχαιμία.

Η υποξία του εγκεφάλου, των σπλάχνων και του μυοκαρδίου ενισχύει την οξεία και χρόνια γνωσιακή δυσλειτουργία και αυτή του γαστρεντερικού φραγμού και της καρδιάς.

Αυτά τα δηλητηριώδη αποτελέσματα υπογραμμίζουν την ανάγκη εύρεσης αποτελεσματικών στρατηγικών για τον μετριασμό της αιμοδυναμικής επιβάρυνσης κατά την αιμοκάθαρση.

Σήμερα υπάρχουν περιορισμένες θεραπευτικές επιλογές για αυτό το σκοπό.

Φαρμακευτικές και μη φαρμακευτικές επεμβάσεις έχουν προταθεί όπως: η μιτοδρίνη, η αργινίνη-αγγειοπρεσίνη, η πνευματική συμπίεση των κάτω άκρων, η ψύξη του διαλυτικού μέσου, η αιμοδιαδίθηση, η νυκτερινή αιμοκάθαρση και η δημιουργία προφίλ νατρίου-υπερδιήθησης.

Μεγάλο μέρος της αυξημένης επιβάρυνσης της καρδιαγγειακής νόσου στη ΧΝΝ είναι αποτέλεσμα του αυξημένου επιπολασμού τόσο των παραδοσιακών όσο και των μη παραδοσιακών παραγόντων κινδύνου καρδιαγγειακής νόσου.

Ως παραδοσιακοί εντοπίστηκαν, στην μελέτη Framingham Heart Study, οι παράγοντες κινδύνου που προσδίδουν αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου στον γενικό πληθυσμό.

Οι μη παραδοσιακοί παράγοντες κινδύνου δεν καθορίστηκαν στις αρχικές αναφορές της μελέτης, αλλά αυξήθηκαν σε επιπολασμό καθώς μειώνεται η νεφρική λειτουργία και υποτίθεται ότι είναι παράγοντες κινδύνου καρδιαγγειακής νόσου σε άτομα με ΧΝΝ.

(Πίνακας)

Traditional Risk Factors	Nontraditional Factors
Older age Male sex Hypertension Higher LDL cholesterol Lower HDL cholesterol Diabetes Smoking Physical inactivity Menopause Family history of cardiovascular disease Left ventricular hypertrophy	Albuminuria Lipoprotein (a) and apo (a) isoforms Lipoprotein remnants Anemia Abnormal mineral metabolism Extracellular fluid volume overload Electrolyte abnormalities Oxidative stress Inflammation Malnutrition Thrombogenic factors Sleep disturbances Altered nitric oxide/endothelin balance Sympathetic overactivity

Όλα τα στάδια της χρόνιας νεφρικής νόσου, ακόμα στα στάδια G1 και G2 όπου το GFR είναι διατηρημένο αλλά η απέκκριση της αλβουμίνης των ούρων είναι τουλάχιστον μετρίως αυξημένη, συνδέονται ανεξάρτητα με καρδιαγγειακή νόσο σε επιδημιολογικές μελέτες (εικόνα 98.2)

• CKD defined as abnormalities of kidney structure or function, present for >3 months, with implications for health. • CKD classified as CGA based on Cause (C), GFR (G) category, and Albuminuria (A) category. • CKD prognosis determined by GFR and Albuminuria Categories.				Persistent albuminuria categories Description and range		
				A1	A2	A3
				Normal to mildly increased	Moderately increased	Severely increased
				<30 mg/g <3 mg/mmol	30-300 mg/g 3-30 mg/mmol	>300 mg/g >30 mg/mmol
GFR categories (mL min⁻¹.73m) Description and range	G1	Normal or high	≥90	1 if CKD	1	2
	G2	Mildly decreased	60-89	1 if CKD	1	2
	G3a	Mildly to moderately decreased	45-59	1	2	3
	G3b	Moderately to severely decreased	30-44	2	3	3
	G4	Severely decreased	15-29	3	3	4+
	G5	Kidney failure	<15	4+	4+	4+

GFR (G) and albuminuria (A) grid to reflect the risk of progression by intensity of coloring (green – low risk if no other markers of CKD, yellow – moderately increased risk, orange – high risk, red – very high risk). The numbers in the boxes are a guide to the frequency of monitoring (number of times per year.)

FIGURE 98.2 Diagnostic criteria for chronic kidney disease and kidney damage. eGFR, estimated glomerular filtration rate. (Adapted from KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline. Kidney Int Suppl 2013;3:63-72.)

Η χρόνια νεφρική νόσος (XNN), ειδικά στα τελικά της στάδια, μπορεί να προκαλέσει άμεσα καρδιαγγειακή νόσο μέσω μηχανισμών όπως η κατακράτηση υγρών, η αναιμία, ο μη φυσιολογικός μεταβολισμός μετάλλων και η υπέρταση. Επιπλέον, η XNN ενδέχεται να λειτουργεί ως κατάσταση κινδύνου στην οποία συντελούν παράγοντες όπως ο διαβήτης και η υπέρταση, που συμβάλλουν στον αυξημένο καρδιακό κίνδυνο. Σε αυτή την περίπτωση, η παρουσία της XNN αποτελεί δείκτη της σοβαρότητας και της διάρκειας αυτών των παραγόντων κινδύνου.

Η έκβαση των καρδιαγγειακών νοσημάτων είναι χειρότερη σε άτομα με χαμηλότερα επίπεδα νεφρικής λειτουργίας. Συγκεκριμένα, ενώ ο κίνδυνος εμφάνισης επεισοδίων αθηροσκληρωτικής καρδιαγγειακής νόσου είναι ιδιαίτερα αυξημένος σε άτομα με προχωρημένη χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, ο σημαντικά υψηλότερος κίνδυνος φαίνεται να οφείλεται στην έντονη αύξηση των μη αθηροσκληρωτικών καρδιαγγειακών επεισοδίων (εικόνα 54.4).

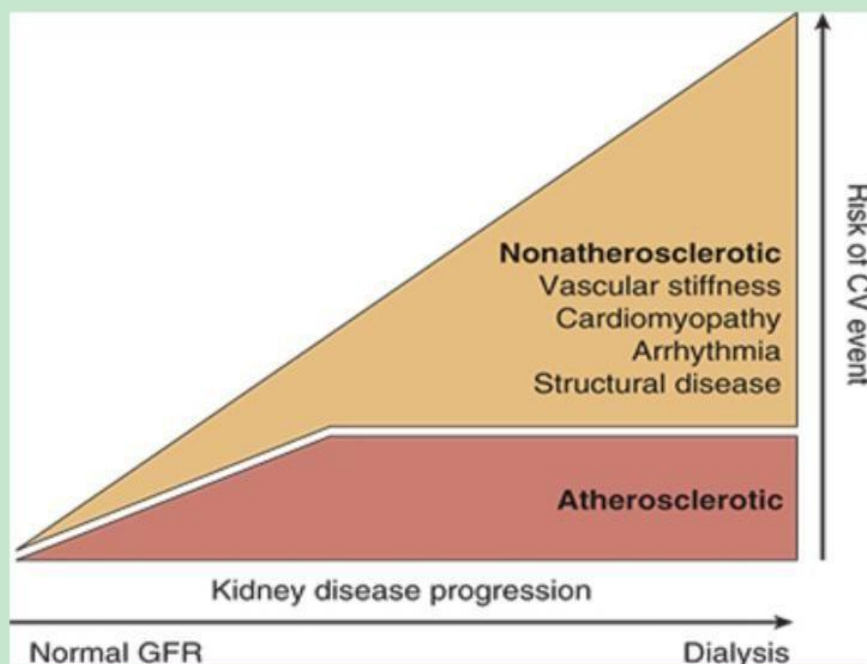


FIG. 54.4 The relative contributions of cardiovascular disease types across CKD stages. CVD mechanisms are further detailed in [Table 54.1](#). (Adapted from Wanner C, Amann K, Shoji T. The heart and vascular system in dialysis. *Lancet* 2016;388: 276–84.) CV, Cardiovascular; GFR, glomerular filtration rate.

ΟΙ ΡΟΛΟΙ ΤΩΝ ΠΑΡΑΔΟΣΙΑΚΩΝ ΚΑΙ ΜΗ-ΠΑΡΑΔΟΣΙΑΚΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΣΤΗΝ ΚΑΡΔΙΟΑΓΓΕΙΑΚΗ ΠΑΘΟΓΕΝΕΣΗ ΣΤΗΝ ΤΕΛΙΚΟΥ ΣΤΑΔΙΟΥ ΝΕΦΡΙΚΗ ΝΟΣΟΣ

Ο υπολογισμός του καρδιαγγειακού κινδύνου στους αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς βελτιστοποιεί τα θεραπευτικά μέτρα και ελαττώνει την καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνησιμότητα. Οι αιμοκαθαιρόμενοι ασθενείς μοιράζονται τους περισσότερους από τους παράγοντες κινδύνου, συμπεριλαμβανομένου της : υπέρτασης, διαβήτη, καπνίσματος, δυσλιπιδαιμίας, παχυσαρκίας που είναι υπεύθυνοι για την νοσηρότητα και την θνησιμότητα στον γενικό πληθυσμό. Οι παραδοσιακές μεταβλητές κινδύνου δεν αντιπροσωπεύουν επαρκώς το σημαντικό καρδιαγγειακό κίνδυνο που σχετίζεται με την ΧΝΝ. Έχουν γίνει αρκετές μελέτες που διερευνούν τους ρόλους των μη παραδοσιακών παραγόντων κινδύνου όπως : η μικροφλεγμονή και η αγγειακή δυσλειτουργία, το οξειδωτικό στρες, οι ουραιμικές τοξίνες, τα τελικά προϊόντα προχωρημένης γλυκοζυλίωσης και η υπερφόρτωση όγκου. Η αλληλεπίδραση αυτών των παραγόντων οδηγεί στην ανάπτυξη καρδιακής νοσηρότητας και θνητότητας σε αυτόν τον πληθυσμό.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ Ι

ΠΑΡΑΔΟΣΙΑΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

1.1 ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ

Όσο αυξάνονται τα ποσοστά επιπολασμού του ΣΔ παγκοσμίως, τόσο αυξάνονται τα ποσοστά των ατόμων που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση εξαιτίας των επιπλοκών της νόσου. Ως γνωστόν αποτελεί την συχνότερη αιτία ΧΝΝ τελικού σταδίου.

Ο διαβήτης αυξάνει τον κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου, ιδιαίτερα το οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου και τον αιφνίδιο θάνατο. Οι ασθενείς με διαβήτη ΤΣΝΝ, (τελικού σταδίου νεφρικής νόσου), έχουν χειρότερη προσαρμοσμένη επιβίωση από εκείνους με υπέρταση ή σπειραματονεφρίτιδα.

Στους αιμοκαθαιρόμενους η παρουσία του διαβήτη αποτελεί ένα ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για ισχαιμική καρδιακή νόσο, καρδιακή ανεπάρκεια και θνησιμότητας από όλες τις αιτίες.

Οι διαβητικοί αιμοκαθαιρόμενοι έχουν χειρότερη μακροπρόθεσμη πρόγνωση μετά από στεφανιαίες επεμβάσεις σε σχέση με αυτούς τους αιμοκαθαιρόμενους που δεν έχουν διαβήτη. Αξίζει να σημειωθεί ότι, παρόμοια με άλλους πληθυσμούς προχωρημένων χρόνιων νόσων, το καθαρό όφελος από την αυστηρή ρύθμιση του σακχάρου είναι αβέβαιο λόγω του αυξημένου κινδύνου της υπογλυκαιμίας.

Η υπεργλυκαιμία όμως μπορεί ακόμα : να επιδεινώσει την αμφιβληστροειδοπάθεια, να επιταχύνει την απώλεια της υπολειπόμενης νεφρικής λειτουργίας, να προκαλέσει ή να επιδεινώσει την περιφερική νευροπάθεια και να αυξήσει τον κίνδυνο λοιμώξεων.

Μη ελεγχόμενος ΣΔ ($HbA_{1c} > 10\%$) σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση αυξάνει την θνησιμότητα από κάθε αιτία όπως και την καρδιακή, καθώς και ελαττώνει την 5ετή επιβίωση σε σύγκριση με εκείνους με καλύτερο έλεγχο ($HbA_{1c} < 7,5\%$).

Ένας στόχος $HbA_{1c} 7\%$ είναι λογικός σε ασθενείς με ΤΣΝΝ με στόχο την αποφυγή της υπογλυκαιμίας. Η σχέση της HbA_{1c} και της θνησιμότητας έχει την μορφή καμπύλης U, ενδιάμεσες τιμές συνάδουν με καλύτερη επιβίωση.

Εδώ θα πρέπει να σημειωθεί ότι η χρήση της HbA_{1c} σαν δείκτης του γλυκαιμικού ελέγχου στους ΤΣΝΝ ασθενείς έχει κάποιους περιορισμούς.

Η πρωτεϊνική-ενεργειακή δυσθρεψία, ο βραχύτερος κύκλος ζωής των ερυθρών αιμοσφαιρίων, η αναιμία και η χρήση παραγόντων ερυθροποίησης έχει βρεθεί ότι δίνουν εσφαλμένα χαμηλότερες τιμές. Από την άλλη μεριά, η αυξημένη ουρία και η μεταβολική οξέωση σχετίζονται με εσφαλμένα υψηλές τιμές.

Άλλοι προτεινόμενοι δείκτες γλυκαιμικού ελέγχου πέρα από την HbA_{1c} είναι η γλυκοζυλιωμένη αλβουμίνη και η φρουκτοζαμίνη.

1.2 ΥΠΕΡΤΑΣΗ

Η υπέρταση είναι ένας πολύ καλά γνωστός παράγοντας κινδύνου για χρόνια νεφρική νόσο.

Ως γνωστό αποτελεί την δεύτερη μετά τον διαβήτη συχνότερη αιτία τελικού σταδίου νεφρικής νόσου.

Υπάρχει μια U- σχήματος καμπύλη συσχέτισης μεταξύ αρτηριακής πίεσεως και καρδιαγγειακών συμβάντων στον αιμοκαθαιρόμενο πληθυσμό, με υψηλότερα καρδιαγγειακά συμβάντα και ρυθμούς θνησιμότητας, σε αμφότερες μετά την διάλυση συστολικές πιέσεις >180 mmHg και <110 mmHg. Δεν έχει όμως βρεθεί εμφανής τιμή συστολικής πίεσεως που θα σχετίζονταν με αυξημένο κίνδυνο και θα εναρμονίζονταν με τις τιμές της σοβαρής υπερτάσεως του γενικού πληθυσμού.

Οι μελέτες συχνά δεν συμφωνούν για το επαρκές κριτήριο που θα την αναγνωρίσει, ως εκ τούτου, ο ακριβής επιπολασμός της μπορεί ποτέ να μην υπολογίζεται με ακρίβεια.

Σε μια πολυκεντρική μελέτη πάνω από 2000 αιμοκαθαιρόμενων ασθενών, στην οποία η υπέρταση καθορίστηκε ως η χρήση αντιυπερτασικών φαρμάκων ή η εβδομαδιαία μέση συστολική πίεση $>150/85$ mmHg προ της αιμοκαθάρσεως, ο επιπολασμός της υπέρτασης ήταν 86%.

Ομοίως, επιπολασμός 82% ανακοινώθηκε σε μία άλλη κοόρτη αιμοκαθαιρόμενων, με τον ορισμό της υπέρτασης να είναι η λήψη αντιυπερτασικών φαρμάκων ή η ανάμεσα στις αιμοκαθάρσεις περιπατητική πίεση $\geq 135/85$ mmHg.

Ορίζοντας την αρτηριακή πίεση $\geq 140/90$ mmHg, μεταξύ ασθενών σε περιτοναϊκή αιμοκάθαρση, ο επιπολασμός της υπέρτασης βρέθηκε να είναι μεταξύ 69 και 88%.

Εξαιτίας των μεταβολών στην προ και μετά την αιμοκάθαρση καταμέτρηση των πιέσεων η περιπατητική μέτρηση της πίεσεως, με το Holter πίεσεως (ABPM), είναι η πιο αξιόπιστη μέθοδος για να διαγνώσουμε την υπέρταση στους αιμοκαθαιρόμενους και έχει το πρόσθετο πλεονέκτημα ότι αναπαράγεται και είναι ικανή να παρέχει πληροφορίες επάνω στις κιρκάδιες παραλλαγές.

Στην MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) μελέτη η υπέρταση ήταν πιο συχνή σε ΧΝΝ εξαιτίας σπειραματοπάθειας παρά από διαμεσοσωληναριακή νόσο.

Η αυξημένη συστολική πίεση είναι ένας ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για καρδιαγγειακές εκβάσεις σε διαβητικούς και μη, ασθενείς με ΧΝΝ.

Μία δευτερογενής ανάλυση της MDRD, που περιλάμβανε κυρίως μη διαβητικούς πληθυσμούς, έδειξε 35% αύξηση του κινδύνου για ΚΑ νοσηλείες για κάθε 10 mmHg αύξηση στην συστολική πίεση. Αυτός ο αυξημένος κίνδυνος παρέμενε σημαντικός ακόμα και μετά την προσαρμογή για τους άλλους παραδοσιακούς παράγοντες κινδύνου.

Βασιζόμενοι στα δεδομένα από την HEMO μελέτη, όσο μεγαλύτερη είναι η μεταβλητότητα από επίσκεψη σε επίσκεψη στην αρτηριακή πίεση τόσο μεγαλύτερος είναι ο κίνδυνος θνησιμότητας από όλες τις αιτίες, με μία τάση προς αυξημένη καρδιαγγειακή θνησιμότητα.

Ομοίως δεδομένα από μεγάλες ομάδες ασθενών υποδεικνύουν ότι ο κίνδυνος θνησιμότητας είναι μεγαλύτερος μεταξύ αιμοκαθαιρόμενων που εμφανίζουν μία πτώση >30 mmHg στην συστολική πίεση κατά την διάρκεια της θεραπείας και μεταξύ αυτών των οποίων η πίεση αυξάνει κατά την διάρκεια της αιμοκάθαρσης.

Η θεραπεία με αντιυπερτασικά φάρμακα σχετίζεται με ελάττωση της νοσηρότητας και της θνησιμότητας στους ΤΣΝΝ ασθενείς. Μία μετανάλυση ανέδειξε ότι η ελάττωση της ΑΠ με

φάρμακα ελάττωσε τον κίνδυνο καρδιαγγειακών συμβάντων, καθώς επίσης την καρδιαγγειακή και από όλες τις αιτίες θνησιμότητα στους αιμοκαθαιρόμενους. Ομοίως αρκετές μελέτες έχουν δείξει μια ελάττωση στην καρδιαγγειακή νοσηρότητα, την καρδιαγγειακή και από όλες τις αιτίες θνησιμότητα με την χρήση ARBs για τον έλεγχο της ΑΠ στους ΤΣΝΝ ασθενείς. Παρ' όλα όμως τα αποδεδειγμένα οφέλη ο ευνοϊκότερος στόχος της ΑΠ δεν έχει εξακριβωθεί

1.3 ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ

Στον γενικό πληθυσμό η παχυσαρκία σχετίζεται με αυξημένη καρδιαγγειακή και από όλες τις αιτίες θνησιμότητα. Όμως μία ανάστροφη συσχέτιση, παραδόξως, έχει παρατηρηθεί μεταξύ του ΔΜΣ και της θνησιμότητας στους αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς.

Αυτό το παράδοξο της παχυσαρκίας, δεν συνεπάγεται απαραίτητα ότι οι μηχανισμοί που συμβάλλουν στις σχετιζόμενες με την παχυσαρκία καρδιαγγειακές επιπτώσεις στους ΤΣΝΝ ασθενείς διαφέρουν από τον γενικό πληθυσμό.

Άλλοι επικρατούντες παράγοντες που συμβαίνουν σε αυτούς πιθανόν να καλύπτουν το μονοπάτι αυτό.

Αρκετές εξηγήσεις για το παράδοξο της παχυσαρκίας δίνουν η φλεγμονή και η πρωτεϊνική θερμιδική απώλεια, χρονικές διαφορές μεταξύ ανταγωνιστικών παραγόντων μεταξύ άλλων. Μία χρόνια φλεγμονώδη κατάσταση που προκαλείται από την ΧΝΝ οδηγεί σε πρωτεϊνολύση και απώλεια της όρεξης στους αιμοκαθαιρόμενους εξαιτίας της απελευθέρωσης κυτοκινών όπως η interleukin-6 και ο TNFα.

Θεωρείται ότι η παχυσαρκία μπορεί να παρέχει μια 'λειτουργική εφεδρεία' που ενδεχόμενα ελαττώνει την δράση της φλεγμονής και της πρωτεϊνικής ενεργειακής απώλειας σε ασθενείς με υψηλότερο ΔΜΣ.

Μία άλλη άποψη είναι ότι ανταγωνιζόμενη τα βραχυπρόθεσμα αποτελέσματα της φλεγμονής και της πρωτεϊνικής ενεργειακής απώλειας μπορεί να αντισταθμίζει τις παραδοσιακές μακροχρόνιες βλαβερές συνέπειές της σε αυτούς τους ασθενείς, που έχουν ήδη υψηλή θνησιμότητα.

Αυτή η παράδοξη συσχέτιση είναι λιγότερο ενδεικτική σε ασθενείς που εφαρμόζουν περιτοναϊκή αιμοκάθαρση.

Μία μελέτη παρατήρησης σε αυτούς ανέφερε χαμηλότερη καρδιαγγειακή και από όλες τις αιτίες θνησιμότητα, σε ασθενείς με υψηλό ΔΜΣ/ υψηλή μυϊκή μάζα σε σύγκριση με αυτούς που είχαν φυσιολογικό ΔΜΣ/ υψηλή μυϊκή μάζα. Επίσης ανέδειξε αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακής και από όλες τις αιτίες θνησιμότητα στους ασθενείς με υψηλό ΔΜΣ και χαμηλή μυϊκή μάζα.

1.4 ΔΥΣΛΙΠΙΔΑΙΜΙΑ

Η δυσλιπιδαιμία είναι ένας σημαντικός παράγοντας κινδύνου για καρδιαγγειακή θνησιμότητα στον γενικό πληθυσμό.

Οι καρδιολογικές εταιρίες ανά τον κόσμο έχουν εισάγει ένα σκορ κινδύνου που στηρίζεται και σε άλλους παράγοντες κινδύνου, για την έναρξη και τη διαβάθμιση του τύπου της παρέμβασης, για την ελάττωση του καρδιαγγειακού κινδύνου.

Τα πρώιμα στάδια της ΧΝΝ συχνά συνοδεύονται από ΣΔ, αρτηριακή υπέρταση, καρδιαγγειακή νόσο και παχυσαρκία –καταστάσεις που συχνά συνοδεύονται από δυσλιπιδαιμία. Επιπρόσθετα η νεφρωσικού εύρους πρωτεϊνουρία μπορεί επίσης να επιδεινώσει την δυσλιπιδαιμία.

Η συσχέτιση μεταξύ του καρδιαγγειακού κινδύνου και των επιπέδων της χοληστερόλης ορού στους ασθενείς ΤΣΝΝ είναι σύμπλοκη.

Μία αντίστροφη συσχέτιση έχει αναφερθεί σε μελέτες παρατήρησης μεταξύ της ολικής χοληστερόλης και της επιβίωσης σε αυτούς τους ασθενείς.

Όμως όταν έγινε διόρθωση για τους συγχυτικούς παράγοντες όπως η CRP, Interleukin-6 και serum albumin, η συσχέτιση της χοληστερόλης και της θνησιμότητας παρομοιάζε αυτή του γενικού πληθυσμού. Αυτό υποδεικνύει ότι η ανάστροφη σχέση που αναφέρθηκε είναι αποτέλεσμα που συμπίπτει με την χρόνια φλεγμονή και την δυσθρεψία.

Σε ασθενείς με ΤΣΝΝ φαίνεται ότι ο ρόλος της χοληστερόλης στην αθηροσκλήρωση διαφέρει.

Πενταπλάσια αύξηση στον επιπολασμό της αγγειακής ασβεστοποίησης καθώς και μεγαλύτερη εναπόθεση φλεγμονωδών κυτοκινών και πιο έντονη ενδοπλάκια αιμορραγία έχουν αναφερθεί σε μελέτες στεφανιαίας αρτηρίας. Σε μία μελέτη που συνέκρινε την επίδραση της θεραπείας με ατορβαστατίνη όσον αφορά: την μείωση των λιπιδίων και του πάχους έσω-μέσου χιτώνα καρωτίδας σε στεφανιαίους ασθενείς με ΧΝΝ και μη-ΧΝΝ, αυτοί οι παράμετροι επιτεύχθηκαν στην ομάδα των μη-ΧΝΝ ασθενών ενώ αυτή η αλλαγή δεν παρατηρήθηκε στην κοόρτη των ΧΝΝ ασθενών. Προτάθηκε έτσι ότι η ευεργετική επίδραση των στατινών πιθανώς αναιρείται από το ουραιμικό περιβάλλον.

Βασιζόμενες σε αυτά τα αποτελέσματα οι οδηγίες της KDIGO δεν συνιστούν, την έναρξη ρουτίνας, θεραπεία με στατίνη στους αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς αν και προτείνουν την συνέχιση της θεραπείας σε αυτούς τους ασθενείς που ελάμβαναν στατίνη πριν την αιμοκάθαρση.

Στους αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς η HDL χοληστερίνη είναι συνήθως χαμηλή αν και τα τριγλυκερίδια εμφανίζουν σε μεγάλο βαθμό ποικιλότητα.

Άλλες ανωμαλίες αφορούν: αυξημένα επίπεδα λιποπρωτεΐνης (α), ένα υψηλότερο ποσοστό αθηρογόνων οξειδωμένων LDL χοληστερίνης και ανώμαλες συγκεντρώσεις απολιποπρωτεϊνών που απαρτίζουν τις μείζονες λιποπρωτεΐνες, αν και το LDL και τα ολικά επίπεδα της χοληστερίνης είναι συχνά χαμηλά ή φυσιολογικά.

Στους ασθενείς της περιτοναϊκής κάθαρσης ο επιπολασμός της υπερλιπιδαιμίας, όπως καθορίζεται από τα αυξημένα επίπεδα της LDL χοληστερίνης ή των τριγλυκεριδίων, ανέρχεται περίπου στο 70%.

Οι ασθενείς της περιτοναϊκής κάθαρσης έχουν κατά τι περισσότερο αθηρογόνο λιπιδαιμικό προφίλ από τους ομολόγους της αιμοκάθαρσης, με αυξημένα επίπεδα: LDL-C, αποπρωτεΐνης Β, οξειδωμένης LDL χοληστερίνης, τριγλυκεριδίων και λιποπρωτεΐνης (α) και ελαττωμένη την HDL χοληστερίνη.

Έτσι παρά το γεγονός ότι τα επίπεδα χοληστερίνης εμφανίζονται σχετικά φυσιολογικά σε πολλούς ασθενείς, σημαντική δυσλιπιδαιμία υπάρχει με υψηλό επιπολασμό στους αιμοκαθαιρόμενους.

Στις οδηγίες για τη δυσλιπιδαιμία του 2021, η Ευρωπαϊκή Καρδιολογική Εταιρεία (ESC) κατηγοριοποιεί τη σοβαρή ΧΝΝ με υπολογιζόμενο eGFR 30 ml/min/1,73 m² ως πολύ υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου και τη μέτρια ΧΝΝ με eGFR 30-59 ml/min/1,73 m² ως υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου.

Παρομοίως η KDIGO στις δικές της οδηγίες ενσωματώνει την αλβουμινουρία και την νεφρική λειτουργία στον υπολογισμό του καρδιαγγειακού κινδύνου για του ασθενείς με ΧΝΝ. Μία μελέτη, επικύρωσης προς τούτο, εφαρμόστηκε σε μεγάλη κλίμακα δεδομένων με πληροφορίες που πάρθηκαν από 1,8 εκατομμύριο ασθενείς. Οι ερευνητές βρήκαν αυξημένο επιπολασμό υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου ασθενών με ΧΝΝ ($p < 0,001$) σε άνδρες και γυναίκες.

Πρωτίστως βασιζόμενοι σε συστήματα βαθμονόμησης που δεν συμπεριελάμβαναν αυτές τις δύο αξίες αυτός δεν είχε εκτιμηθεί.

1.5 ΚΑΠΝΙΣΜΑ

Το κάπνισμα είναι μία σημαντική αιτία θανάτου, που μπορεί να προληφθεί, με την ισχαιμική καρδιαγγειακή νόσο να συμβάλλει στο ένα τρίτο αυτών των θανάτων.

Μεταξύ των ασθενών που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση ο αναφερόμενος επιπολασμός του καπνίσματος είναι 15%.

Μία συστηματική ανασκόπηση και μετανάλυση του καπνίσματος και των καρδιαγγειακών συμβάντων στους αιμοκαθαιρόμενους ανέδειξε μία σημαντική αύξηση στην θνησιμότητα από όλες τις αιτίες μεταξύ των καπνιστών, παρότι δεν ανέδειξε σημαντική αύξηση στα καρδιαγγειακά συμβάντα.

Αυτά τα ευρήματα θεώρησαν ότι οφείλονταν εξαιτίας του γεγονότος ότι το κάπνισμα μπορεί να συμβάλλει στην θνησιμότητα μέσω μη καρδιαγγειακών μηχανισμών και ότι η εμφάνιση καρδιαγγειακών συμβάντων ήταν πιθανώς πολυπαραγοντική σε αυτή την ομάδα των ασθενών και πιθανότατα δεν επηρεάστηκε μόνο από το κάπνισμα.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ Π

ΜΗ ΠΑΡΑΔΟΣΙΑΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

2.1 ΧΡΟΝΙΑ ΦΛΕΓΜΟΝΗ

Η χρόνια φλεγμονή έχει αναγνωριστεί ως ένα σημαντικό στοιχείο της ΧΝΝ και παίζει σημαντικό ρόλο στην παθοφυσιολογία της, όπως επίσης και στην πρωτεϊνική-ενεργειακή απώλεια, την καρδιαγγειακή και από όλες τις αιτίες θνησιμότητα. Παράγοντες που βοηθούν αυτή στην ΧΝΝ είναι : η ελαττωμένη απέκκριση και αυξημένη παραγωγή προ-φλεγμονωδών κυτοκινών, το όξινο περιβάλλον, οι υποτροπιάζουσες και χρόνιες λοιμώξεις, το οξειδωτικό στρες, η διαταραχή του μεταβολισμού του λιπώδους ιστού και η εντερική δυσβίωση (δυσβακτηριδίωνση).

Η φλεγμονή επιδεινώνεται με την εξέλιξη της ΧΝΝ.

Στους αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς, όπου οι λοιμώξεις που σχετίζονται με την αγγειακή πρόσβαση και οι επιπλοκές από την βιο-ασυμβατότητα των υλικών του κυκλώματος της αιμοκάθαρσης, η μικροβιολογική ποιότητα του διαλύματος αιμοκάθαρσης και η έλλειψη καθαρότητας στο νερό παίζουν ένα επιπρόσθετο ρόλο.

Αρκετοί βιοδείκτες της φλεγμονής όπως: η IL-6, η IL-1β, ο ανταγωνιστής του υποδοχέα IL-1, η CRP, ο TNFα και το ινδογόνο συσχετίζονται άμεσα με την αλβουμινουρία και αντιστρόφως ανάλογα με τις μετρήσεις της νεφρικής λειτουργίας (GFR) στην μελέτη CRIC (Chronic Renal Insufficiency Cohort).

Όμως, η IL-6 βρέθηκε να προβλέπει την καρδιαγγειακή και από όλες τις αιτίες θνησιμότητα καλύτερα από τους άλλους.

Η τρέχουσα μελέτη προτείνει ότι οι διαταραχές του μεταβολισμού της αργινίνης μπορεί να συνεισφέρουν στον αυξημένο νεφρικό και καρδιαγγειακό κίνδυνο στην ΧΝΝ.

Ασθενείς με ήπια προς μέτρια ΧΝΝ έχει δείχθει ότι έχουν υψηλότερα επίπεδα ορού ασύμμετρης διμεθυλαργινίνης ADMA και συμμετρικής διμεθυλαργινίνης SDMA, οι οποίες ήταν περισσότερο διαταραγμένες σε αυτούς με ΤΣΝΝ.

Ενδογενείς μεθυλαργινίνες, όπως επίσης άλλες, όπως L-N_G μονομεθυλοαργινίνη LNMMA έχουν ενοχοποιηθεί ως προφλεγμονώδη στοιχεία.

Τα επίπεδα της ADMA ορού είναι αυξημένα σε ασθενείς με ΤΣΝΝ και έχουν συσχετισθεί με ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και αθηροσκλήρωση, έχοντας προγνωστική σημασία για την θνητότητα σε αυτόν τον πληθυσμό.

Η ADMA αναστέλλει την eNO συνθετάση ελαττώνοντας τα επίπεδα του NO και αυξάνοντας την έκφραση της IL-6 και του TNFα.

Επιπλέον, αυξημένος κίνδυνος για την εξέλιξη της ΧΝΝ και των αθηροσκληρωτικών καρδιαγγειακών συμβάντων έχει αναφερθεί σε ασθενείς με ΧΝΝ και αυξημένα επίπεδα της SDMA.

Σημειωτέον ότι οι επιδημιολογικές μελέτες έχουν αναφέρει συγκρουόμενα αποτελέσματα, συμπεριλαμβάνοντας περισσότερο μικρού μεγέθους μελέτες που δεν ήταν σύμφωνες στα συμπεράσματα τους με τις ενδογενείς μεθυλαργινίνες.

Μια σχετικά πιο συμπερασματική μελέτη των 5 μεταβολιτών βρήκε ότι η SDMA είχε την ισχυρότερη συσχέτιση με τα καρδιαγγειακά συμβάντα.

Η πλήρη καρδιαγγειακή επίδραση αυτών των μεθυλαργινινών επιβάλλει περαιτέρω μελέτες για να επικυρώσουν αυτούς τους ισχυρισμούς.

2.2 ΟΥΡΑΙΜΙΚΕΣ ΤΟΞΙΝΕΣ

Οι ουραιμικές τοξίνες έχουν ενοχοποιηθεί ως παράγοντες κινδύνου για σημαντική νοσηρότητα και θνησιμότητα στην ομάδα των ασθενών ΤΣΝΝ.

Οι μηχανισμοί με τους οποίους επιδρούν αρνητικά στο ΚΑ σύστημα δεν είναι πλήρως κατανοητοί αλλά θεωρείται ότι είναι πολυπαραγοντικοί.

Οι ουραιμικές τοξίνες προκαλούν ΚΑ βλάβη διαμέσου της δράσης τους στα λευκά αιμοσφαίρια, ενδοθηλιακά κύτταρα, λεία μυϊκά κύτταρα και αιμοπετάλια.

Αρκετές άλλες ουραιμικές τοξίνες πέρα από την ουρία και την κρεατινίνη έχουν ταυτοποιηθεί στους ΤΣΝΝ ασθενείς.

Αυτές έχουν διαιρεθεί σε μικρού μεγέθους, μεσαίου μεγέθους και πρωτεϊνικά-δεσμευμένα μόρια βάση των φυσικοχημικών ιδιοτήτων τους.

Τα μικρά μόρια αποτελούν: η ουρία, η κρεατινίνη, η κρεατίνη, το ουρικό οξύ, η ADMA, η SDMA μεταξύ άλλων.

Αυτά γενικώς έχουν ένα μοριακό βάρος(MB) <500 Daltons, είναι υδατοδιαλυτά και δεν δεσμεύονται σε πρωτεΐνες

Τα μεσαία μόρια έχουν MB >500 Daltons και απομακρύνονται μόνο με την αιμοκάθαρση εφαρμόζοντας μεμβράνες υψηλής ροής, με πρότυπο μόριο την B2 μικροσφαιρίνη.

Τα πρωτεΐνο-δεσμευμένα μόρια γενικώς έχουν χαμηλό MB, πολλά είναι τοξικά και είναι δύσκολο να αποβληθούν μέσω της αιμοκάθαρσης.

Αυτά συμπεριλαμβάνουν το ιππουρικό οξύ, το παρα-ύδροξυϊππουρικό οξύ, την ομοκυστεΐνη, το ινδόλο-3 οξικό οξύ, το θειϊκό ινδοξύλιο, την π-κρεσόλη και την δεσμευτική πρωτεΐνη της ρετινόλης.

Κάτω από την επίδραση των ουραιμικών τοξινών τα λευκοκύτταρα ανταποκρίνονται λιγότερο στην διέγερση και την ενεργοποίηση, με αποτέλεσμα: λοιμώξεις, χρόνιες μικροφλεγμονές, δυσθρεψία και αθηροσκλήρωση.

Οι ουραιμικές καταστάσεις οδηγούν στην διέγερση των μακροφάγων, μέσω αύξησης του TNFα και την διέγερση του NF-κΒ ,τα οποία με την σειρά τους προκαλούν αγγειακές βλάβες συμπεριλαμβανομένου της ασβεστοποίησης της αορτής , διαμέσου του οξειδωτικού στρες και των υψηλών επιπέδων υπεροξειδικών ανιόντων.

Επιπλέον αυτά προκαλούν καταστροφή του ενδοθηλιακού γλυκοκάλυκα οδηγώντας σε αυξημένη μικροαγγειακή διαπερατότητα και συστηματική αγγειακή δυσλειτουργία.

Επίσης ελαττώνουν τον ιστικό παράγοντα του πλασμινογόνου και αυξάνουν τον PAI-1 και τον von-Willebrand παράγοντα.

Απορρύθμιση του αγγειακού τόνου, παραγωγή των δραστικών ριζών οξυγόνου, αναστολή της παραγωγής NO και προαγωγή της γήρανσης των κυττάρων είναι τα αναφερόμενα καταστρεπτικά αποτελέσματα των ουραιμικών τοξινών.

Συνεπακόλουθα αυτές οι ουσίες αυξάνουν τον πολλαπλασιασμό των λείων μυϊκών κυττάρων των αγγείων με αποτέλεσμα την πάχυνση και την ασβεστοποίηση της αορτής.

Η θρόμβωση είναι μία άλλη ΚΑ εκδήλωση της ουραιμίας.

Οι ασθενείς με ουραιμία έχει αναφερθεί ότι έχουν αυξημένη δραστηριότητα κασπάσης-3 (caspase-3) η οποία προκαλεί την έκθεση της φωσφατιδυλοσερίνης στην εξωτερική επιφάνεια της μεμβράνης των αιμοπεταλίων και αυτά τα ενεργοποιημένα αιμοπετάλια είναι περισσότερο προδιατεθειμένα για θρόμβωση

Η π-κρεσόλη τείνει να συσσωρεύεται στους ασθενείς ΧΝΝ εξαιτίας της ελαττωμένης απέκκρισης και των μεταβολών που επέρχονται στο μικροβίωμα του εντέρου.

Είναι το προϊόν της βακτηριδιακής αποδόμησης της τυροσίνης και της φαινυλαλανίνης στο έντερο και απορροφάται από αυτό με την μορφή των κυρίων της μεταβολιτών :

π-θειϊκόκρεσύλιο (PCS) και π-γλυκουρονικόκρεσύλιο (PCG) δύο μικρά μόρια που συνδέονται με πρωτεΐνες.

Αυξημένες συγκεντρώσεις στο πλάσμα της π-κρεσόλης συνδέονται ισχυρά με τον ΚΑ κίνδυνο στην ΧΝΝ.

Το θειϊκό ινδοξύλιο (IS) από την άλλη μεριά είναι ένα τελικό προϊόν του μεταβολισμού της τρυπτοφάνης το οποίο συνδέεται με αλβουμίνη.

Επιταχύνει την εξέλιξη της ΧΝΝ και διεγείρει το οξειδωτικό στρες και την φλεγμονή κατά ένα πρότυπο εξαρτώμενο από την συκέντρωση.

Το IS έχει ενοχοποιηθεί στην αιμοστατική δυσλειτουργία, αγγειακή βλάβη, διέγερση του ιστικού παράγοντα TF στα λεία μυϊκά κύτταρα και μία αύξηση στον προθρομβωτικό κίνδυνο με τρόπο εξαρτώμενο από τον TF, ιδίως μετά από αγγειακές επεμβάσεις.

2.3 ΟΞΕΙΔΩΤΙΚΟ ΣΤΡΕΣ ΚΑΙ ΕΝΔΟΘΗΛΙΑΚΗ ΔΥΣΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ

Το οξειδωτικό στρες λαμβάνει χώρα όταν οι μηχανισμοί της αντιοξειδωτικής άμυνας καταβάλλονται, λόγω παραγωγής προ-οξειδωτικών μορίων, αποτελώντας ένα σημαντικό λόγο καρδιαγγειακής νοσηρότητας στους αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς.(εικ.2)

Το ΟΣ μπορεί να εμπλέκεται στην παθογένεια της αθηροσκληρόνωσης, στα καρδιαγγειακά συμβάντα και στις σχετιζόμενες με την ΧΝΝ επιπλοκές όπως : την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, αναιμία και πρωτεϊνική ενεργειακή απώλεια.

Στην ΧΝΝ υπάρχει αυξημένη παραγωγή μορίων όπως ONOO- και δραστικών ριζών οξυγόνου ROS καθώς επίσης έλλειψη μηχανισμών αντιοξειδωτικής προστασίας και ανεπαρκή κάθαρση των προϊόντων της οξείδωσης.

Το κύρια υπεύθυνα προϊόντα του ΟΣ είναι τα υπεροξειδικά ανιόντα $-O_2$.

Η μείζονα πηγή υπεροξειδίων είναι η παραγωγή τους από την οξειδάση της Φωσφορικής Δινουκλεοτιδικής Νικοτιναμιδικής Αδενίνης (NADPH) στα φαγοκύτταρα και στα ενδοθηλιακά κύτταρα.

Άλλοι παράγοντες που μπορεί να συμβάλλουν στην αυξημένη παραγωγή των ROS στην ΧΝΝ είναι: η ελαττωμένη παραγωγή του NO, η υπέρταση και η δραστηριότητα της αγγειοτενσίνης II.

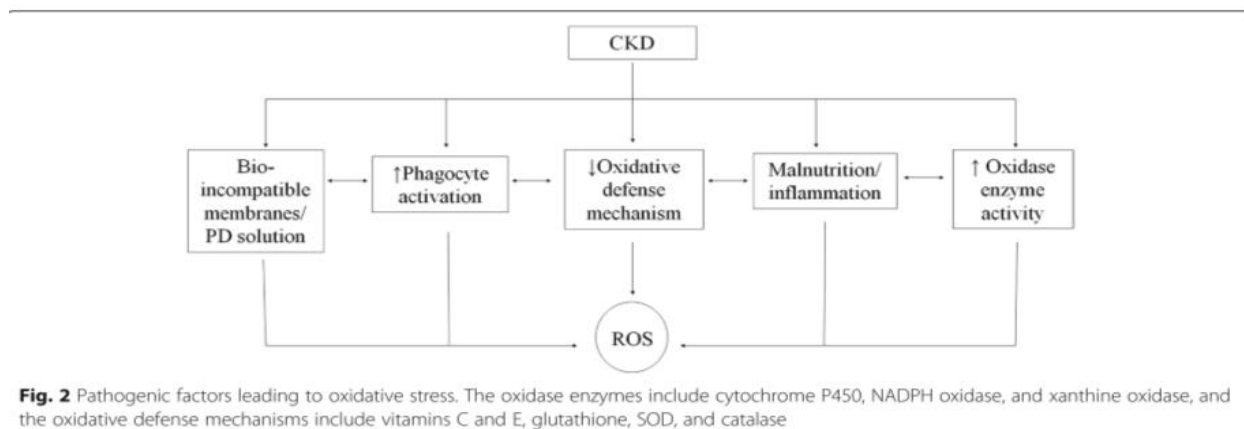
Η σημασία των ROS στην εξέλιξη της ΧΝΝ έχει αναδειχθεί σε μελέτες όπου η χορήγηση αντιοξειδωτικών ουσιών είχαν προστατευτική δράση έναντι της νεφρικής βλάβης.

Τα αντιοξειδωτικά τα οποία μπορεί να είναι ενδογενή ή διαιτητικά συμπληρώματα χάνονται κατά την αιμοκάθαρση και τα λευκοκύτταρα δραστηριοποιούνται, αμφότερες οι καταστάσεις οδηγούν στην παραγωγή ROS.

Η αύξηση του ONOO- και των ROS διεγείρει την ενεργοποίηση των φλεγμονωδών μεσολαβητών οδηγώντας σε οξείδωση και τροποποίηση των νουκλεϊνικών οξέων, των λιπιδίων, των πρωτεϊνών και υδατανθράκων.

Το οξειδωτικό στρες αναγνωρίζεται πλέον σαν ένας παράγοντας κινδύνου για φλεγμονή, αθηροσκληρόωση, διαβήτη και εξέλιξης της ΧΝΝ. Στους ασθενείς του ΤΣΝΝ έχει βρεθεί ότι οι αιμοκαθαιρόμενοι έχουν σημαντικά αυξημένο ΟΣ συγκρινόμενοι με αυτούς της περιτοναϊκής κάθαρσης.

Η τεχνική της αιμοκάθαρσης, βιοσυμβατότητα της μεμβράνης των φίλτρων, το διάλυμα της αιμοκάθαρσης, ο χρόνος από την έναρξη των συνεδριών της αιμοκάθαρσης, ο τύπος της αγγειακής πρόσβασης, όλα παίζουν τον ρόλο τους στην επιδείνωση του ΟΣ.



2.4 ANAEMIA

Η αναιμία είναι μια συνήθης επιπλοκή της ΧΝΝ και σχετίζεται με έκπτωση της ποιότητας ζωής, χειρότερη νεφρική βιωσιμότητα, αυξημένη νοσηρότητα και θνησιμότητα και υψηλότερο θεραπευτικό κόστος.

Η αναιμία της ΧΝΝ είναι του τύπου της νορμόχρωμης, νορμοκυτταρικής και υποπλαστικής μορφής, έχει πολλές ομοιότητες με την αναιμία της χρόνιας φλεγμονής με βασική διαφορά την σοβαρή ανεπάρκεια της ερυθροποιητίνης.

Άλλοι μηχανισμοί που εμπλέκονται στην αναιμία της ΧΝΝ είναι:

- Η απόλυτη ή και η λειτουργική ανεπάρκεια σιδήρου, λόγω διαιτητικών συνηθειών ή και απώλειας κατά την αιμοκάθαρση και μειωμένης απορρόφησης και χρησιμοποίησης από τις αποθήκες σιδήρου λόγω αυξημένων επιπέδων Εψιδίνης.
- Ο υποκυτταρικός μυελός έχει αναφερθεί στο 50% των ασθενών χωρίς να έχουν ταυτοποιηθεί ειδικοί αναστολείς
- Βραχύτερος χρόνος ζωής των ερυθρών αιμοσφαιρίων λόγω της ουραιμίας και άλλων αγνώστων παραγόντων.
- Αβιταμίνωση B12 και Φυλλικού λόγω ανορεξίας και απωλειών κατά την αιμοκάθαρση.
- Έλλειψη χαλκού κατά την αιμοκάθαρση που είναι χρήσιμο συστατικό Φεροξειδασών ενζύμων όπως της Σερουλοπλασμίνης και της Εφεστίνης που εμπλέκονται στην κατεργασία του σιδήρου.
- Τα αυξημένα επίπεδα του FGF23 που ανευρίσκονται στην ΧΝΝ έχει βρεθεί σε μελέτες ότι καταστέλλουν την ερυθροποίηση και την παραγωγή ερυθροποιητίνης. Σε ζωικά μοντέλα ανταγωνιστές του FGF23 βελτιώνουν την αναιμία.
- Φάρμακα που δίνονται στην ΧΝΝ συμβάλλουν στην αναιμία, ιδιαίτερα αυτά που δίνονται σε μεταμοσχευμένους για την αποφυγή απόρριψης του μοσχεύματος τα οποία μπορούν να προκαλέσουν ερήμωση του μυελού των οστών.

Πολλές μελέτες που εστιάστηκαν στον επιπολασμό της αναιμίας στην ΧΝΝ την μη εξαρτώμενη από την αιμοκάθαρση αναφέρουν ποικίλους ρυθμούς αναιμίας έως 60%.

Άλλες μελέτες αναφέρουν ότι η συχνότητα της αναιμίας στους αιμοκαθαιρόμενους ανέρχεται

σε 90%.

Στην μελέτη NADIR-3 αναφέρεται ότι αυτοί που ανέπτυξαν αναιμία εξελίχθηκαν σημαντικώς πιο γρήγορα στα στάδια 4-5 της ΧΝΝ, είχαν υψηλότερους ρυθμούς νοσηλείας (31,4% με 16,1%), μείζονα καρδιακά συμβάντα (16,4% με 7,2%) και θνησιμότητα (10,3% με 6,6%).

2.5 ΑΥΞΗΤΙΚΟΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑΣ ΤΩΝ ΙΝΟΒΛΑΣΤΩΝ (FGF-23) ΚΑΙ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗ ΝΟΣΟΣ

Ο αυξητικός παράγοντας των ινοβλαστών FGF-23 είναι μια πρωτεΐνη, εκκρινόμενη από τα οστεοκύτταρα και τους οστεοβλάστες, η οποία εμπλέκεται στον μεταβολισμό του φωσφόρου παράλληλα με την παραθορμόνη PTH μέσω επίδρασης στους ειδικούς του υποδοχείς.

Ο FGF-23 ελαττώνει τον φώσφορο: αναστέλλοντας την δράση του συμεταφορέα Νατρίου-Φωσφόρου (Na-P) στα εγγύς και άπω εσπειραμένα σωληνάκια, εμποδίζοντας τον σχηματισμό της 1-25 υδροξυβιταμίνης D και καταστέλλοντας την παραγωγή της παραθορμόνης στους παραθυρεοειδείς αδένες, πιθανώς μέσω ενός Klotho- εξαρτώμενου τρόπου.

Ο FGF-23 έχει βρεθεί να είναι αυξημένος σε σύγκριση με την παραθορμόνη και τον φώσφορο στα πρώιμα στάδια (G2) της ΧΝΝ και παράλληλα με τον Klotho μπορεί να παίζει ένα ρόλο στην πρόγνωση των καρδιαγγειακών νοσημάτων στην ΤΣΝΝ.

Μερικές μελέτες έχουν αναφέρει μία συσχέτιση αυξημένων επιπέδων στο πλάσμα του FGF-23 και αυξημένου κινδύνου: εξέλιξης της ΧΝΝ, καρδιαγγειακών επιπλοκών και θνησιμότητας στην ΤΣΝΝ.

Τα επίπεδα του FGF-23 στον ορό στεφανιαίων ασθενών έχουν συσχετισθεί με υψηλότερο κίνδυνο καρδιαγγειακών συμβάντων και θανάτου ακόμη και μετά την προσαρμογή για συγχυτικούς παράγοντες.

Τα επίπεδα της διαλυτής Klotho έχει βρεθεί ότι ελαττώνονται στην ΧΝΝ και ότι η αύξηση του FGF-23 μαζί με αυτή την ανεπάρκεια του Klotho σχετίζονται με επιπλοκές και φτωχή έκβαση στην ΧΝΝ.

Και οι δύο μαζί έχουν προταθεί ως βιοδείκτες για δυσμενής νεφρικές και εξωνεφρικές εκβάσεις στην ΧΝΝ.

Τα επίπεδα ορού του Klotho σχετίζονται ανεξάρτητα με την αρτηριακή σκληρία, σε ένα αντιπροσωπευτικό δείγμα ασθενών με ΧΝΝ και η ελάττωση τους επιδεινώνει την αγγειακή ασβεστοποίηση και την ουραιμική καρδιομυοπάθεια.

2.6 ΔΙΑΤΑΡΑΧΗ ΟΡΥΚΤΩΝ ΚΑΙ ΟΣΤΩΝ ΣΤΗΝ ΧΝΝ ΚΑΙ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟΣ ΚΙΝΔΥΝΟΣ

Η διαταραχή ορυκτών (μετάλλων) και οστών στην ΧΝΝ (Mineral Bone Disease-Chronic Kidney Disease) παίζει ένα σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη καρδιαγγειακών ασβεστοποιήσεων, οι οποίες με την σειρά τους σχετίζονται με καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνησιμότητα σε ασθενείς με ΧΝΝ.

Η διεργασία της ασβεστοποίησης των αγγείων είναι μια σύμπλοκη ενεργά ρυθμιζόμενη διαδικασία ομοιάζοντας προς την οστική οστεογένεση και δεν είναι απλά μια εναπόθεση κρυστάλλων φωσφορικού ασβεστίου.

Αφορά την μεταμόρφωση των λείων μυϊκών κυττάρων των αγγείων σε κύτταρα ομοιάζοντα με τα προγονικά οστικά κύτταρα, με ρύθμιση προς τα άνω της οστεοχονδρογένεσης.

Αποτέλεσμα αυτών είναι η απώλεια της συστολικής λειτουργίας των αγγείων όπως επίσης και η παραγωγή κολλαγόνου θεμέλιας ουσίας και ο σχηματισμός κυστιδίων πλούσιων σε ασβέστιο-φώσφορο, οδηγώντας στην ορυκτοποίηση της εσωτερικής επιφάνειας των αγγείων.

Η καρδιαγγειακή ασβεστοποίηση μπορεί να αυξήσει την επίπτωση του ξαφνικού καρδιακού θανάτου, των αρρυθμιών, των εγκεφαλικών επεισοδίων και της θνησιμότητας σε ασθενείς με ΤΣΝΝ.

Μπορεί να οδηγήσει σε ισχαιμική καρδιαγγειακή νόσο, αυξημένη πίεση σφυγμού και ταχύτητας σφυγμικού κύματος με αποτέλεσμα την μείωση της διαστολικής αιμάτωσης των στεφανιαίων αγγείων και συνεπακόλουθη υπερτροφία της αριστερής κοιλίας, που είναι γνωστός παράγοντας καρδιαγγειακού κινδύνου.

Η αορτική στένωση είναι ένα καλά τεκμηριωμένο συνεπακόλουθο της αγγειακής ασβεστοποίησης που έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση του μεταφορτίου της αριστερής κοιλίας με αποτέλεσμα την υπερτροφία της.

Μια μετανάλυση ανέδειξε αυξημένο κίνδυνο θνησιμότητας με την αύξηση της ασβεστοποίησης των αγγείων. Επίσης έδειξε θετική συσχέτιση με τον αριθμό των ασβεστωμένων βαλβίδων και του κινδύνου θνησιμότητας.

Οι καρδιαγγειακές ασβεστοποιήσεις αυξάνουν τον κίνδυνο αμφότερων της καρδιαγγειακής και από όλες τις αιτίες θνησιμότητας ως εκ τούτου η ανίχνευση των ασβεστωμένων βαλβίδων είναι βασική για την διαστρωμάτωση κινδύνου στην ΤΣΝΝ.

Η αξονική τομογραφία αποτελεί το χρυσό πρότυπο εξέτασης για τον υπολογισμό της αγγειακής ασβεστοποίησης, αλλά η απλή ακτινογραφία είναι ένα φθηνό υποκατάστατο με λιγότερη έκθεση σε ακτινοβολία.

Έτσι η πλάγια ακτινογραφία κοιλίας προτείνεται από την KDIGO για την ανίχνευση παρουσίας ή όχι αγγειακής ασβεστοποίησης στην ΧΝΝ σταδίου 3-5 σαν ένα λογικό υποκατάστατο.

Πέρα από τις πλάγιες κοιλιακές ακτινογραφίες, επίπεδες ακτινογραφίες του θώρακα, της λεκάνης, των χεριών και των ποδιών μπορούν επίσης να χρησιμοποιηθούν για την ανίχνευση ασβεστοποίησης του αορτικού τόξου, των λαγονίων και μηριαίων αρτηριών και των μικρών αρτηριών των χεριών και των ποδιών.

2.7 ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΗΣ ΟΞΕΟΒΑΣΙΚΗΣ ΙΣΟΡΡΟΠΙΑΣ ΚΑΙ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟΣ ΚΙΝΔΥΝΟΣ

Οι διαταραχές της οξεοβασικής ισορροπίας χαρακτηρίζονται κυρίως από μεταβολική οξέωση που είναι συχνή στην ΤΣΝΝ εξαιτίας της ελαττωμένης παραγωγής διττανθρακικών από τον νεφρό και μία ελάττωση στην ικανότητά του να εκκρίνει μη πτητικά οξέα. Η μεταβολική οξέωση έχει συσχετισθεί με φλεγμονή, δυσθρεψία και αυξημένη θνησιμότητα.

Σε μία κοόρτη ασθενών ΤΣΝΝ σε αμφοτέρως, αιμοκάθαρση τεχνητού νεφρού και περιτοναϊκή, ο προσαρμοσμένος κίνδυνος θνησιμότητας από όλες τις αιτίες στις περισσότερες υποομάδες ασθενών με διττανθρακικά ορού $< 22 \text{ mEq/L}$ ήταν υψηλός, ανεξάρτητα από τον τρόπο της αιμοκάθαρσης. Μία μέση τιμή τιμή διττανθρακικών $< 19 \text{ mEq/L}$ σχετίστηκε με υψηλότερο κίνδυνο καρδιαγγειακής και από όλες τις αιτίες θνησιμότητας στους ασθενείς της περιτοναϊκής κάθαρσης.

Σε μία διασταυρούμενη μελέτη 52 ασθενών, που υποβάλλονταν σε διαλείπουσα αιμοκάθαρση που σχεδιάστηκε για να ερμηνεύσει τον συσχετισμό χαμηλών διττανθρακικών ορού και καρδιαγγειακής νόσου, η μεταβολική οξέωση βρέθηκε να συσχετίζεται με διαστολική δυσλειτουργία και περιφερική αγγειακή νόσο.

Μετά συνυπολογισμό συμμεταβλητών δεν βρέθηκε να είναι ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για διαστολική δυσλειτουργία.

Επίσης δεν βρέθηκε σημαντική συσχέτιση μεταξύ οξέωσης και στεφανιαίας νόσου ή συστολικής δυσλειτουργίας.

2.8 ΥΠΕΡΦΟΡΤΩΣΗ ΟΓΚΟΥ ΚΑΙ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗ ΝΟΣΟΣ

Η υπερφόρτωση όγκου είναι αρκετά συχνή στους αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς και έχει βρεθεί ότι είναι ένας ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας της καρδιαγγειακής και από όλες τις αιτίες θνησιμότητας.

Η υπερφόρτωση υγρών αναφέρθηκε ότι είναι ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας καρδιαγγειακής και από όλες τις αιτίες θνησιμότητας σε μία κοόρτη πάνω από 300 ασθενείς που υποβάλλονταν σε συνεχή περιπατητική (φορητή) περιτοναϊκή κάθαρση CAPD.

Επίσης σε μία μελέτη περίπου 35000 αιμοκαθαιρόμενων ασθενών από 26 χώρες, στους οποίους η φόρτωση όγκου υπολογίζονταν χρησιμοποιώντας φασματοσκοπία βιο-αντίστασης (bio-impedance spectroscopy), η αρχική υπερφόρτωση υγρών και η αθροιστική ενός 1 χρόνου έκθεση υπερφόρτωσης, προέβλεψε αυξημένο κίνδυνο θνησιμότητας για όλες τις κατηγορίες της αρτηριακής πίεσης.

Τον υψηλότερο κίνδυνο τον είχαν αυτοί με υπερφόρτωση όγκου στην αρχή και στο ένα έτος και συστολική πίεση $\text{BP} < 130 \text{ mmHg}$.

Υπάρχει ανάγκη να διατηρούμε το ξηρό βάρος των ασθενών της αιμοκάθαρσης, με περιορισμό της κατανάλωσης αλατιού και του όγκου των προσλαμβανόμενων υγρών, όπως επίσης και την υπερδιήθηση κατά την αιμοκάθαρση.

Στην προσπάθεια ελέγχου του όγκου οι ρυθμοί υπερδιήθησης δεν πρέπει γενικά να υπερβαίνουν τα 13 ml/kg/h , καθώς μία αναδρομική μελέτη περίπου 118000 ασθενών σε αιμοκάθαρση διαπίστωσε ότι οι ρυθμοί υπερδιήθησης $> 13 \text{ ml/kg/h}$ συσχετίστηκαν με υψηλότερη θνησιμότητα, σε σύγκριση με ποσοστά $< 13 \text{ ml/kg/h}$.

2.9 ΥΠΕΡΟΜΟΚΥΣΤΕΪΝΑΙΜΙΑ

Η ομοκυστεΐνη είναι ένα μη βασικό αμινοξύ το οποίο εμπλέκεται στο μεταβολισμό της μεθειονίνης.

Στο μονοπάτι της μεθειονίνης η μετατροπή της ομοκυστεΐνης πίσω σε μεθειονίνη καταλύεται από το μεθυλτετραϋδροφολικό και την μεθυλοκοβαλαμίνη.

Ως εκ τούτου ανεπάρκεια φυλλικού οξέος και βιταμίνης B12 μπορεί να οδηγήσουν σε αύξηση της ομοκυστεΐνης η οποία αναφέρεται ως υπερομοκυστεϊναιμία.

Η υπερομοκυστεϊναιμία πιστεύεται ότι εμπλέκεται σε αθηροθρόμβωση αγγειακή ασβεστοποίηση και στην καρδιαγγειακή νόσο.

Οι ασθενείς στην αιμοκάθαρση κινδυνεύουν από δυσθρεψία, όπως επίσης από ανεπάρκεια μικροθρεπτικών συστατικών συμπεριλαμβανομένου του φυλλικού οξέος και της βιταμίνης B12 και έχει αναφερθεί ότι 85-100% των ασθενών ΤΣΝΝ έχουν υπερομοκυστεϊναιμία και αυτό σχετίζεται με αυξημένη καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνησιμότητα σε αυτόν τον πληθυσμό.

Μια μεταάλυση 7 τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων μελετών RCTs, που εκτελέστηκαν για να υπολογίσουν το κατά πόσο η ελάττωση της ομοκυστεΐνης με φυλλικό οξύ θα ελάττωνε τα καρδιαγγειακά συμβάντα σε ασθενείς ΤΣΝΝ, βρήκε μια σημαντική ελάττωση του κινδύνου. Το μεγαλύτερο όφελος στους ασθενείς που η ομοκυστεΐνη ελαττώθηκε > 20%, είχαν μεγαλύτερη διάρκεια θεραπείας και υπεβλήθησαν σε μερική ή καθόλου φόρτιση με φυλλικό οξύ.

Από την άλλη μεριά, μια άλλη συστηματική ανασκόπηση από 6 RCTs βρήκε ότι η θεραπευτική ελάττωση της ομοκυστεΐνης είχε μικρό ή καθόλου αποτέλεσμα στην καρδιαγγειακή και από όλες τις αιτίες θνησιμότητα σε ασθενείς με ΤΣΝΝ.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΙΙΙ

ΤΟ ΦΑΣΜΑ ΤΗΣ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗΣ ΝΟΣΟΥ ΣΤΗΝ ΧΡΟΝΙΑ ΝΕΦΡΙΚΗ ΝΟΣΟ

3.1 ΕΝΔΟΘΗΛΙΑΚΗ ΔΥΣΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ - ΑΛΒΟΥΜΙΝΟΥΡΙΑ

Τα ανθρώπινα ενδοθηλιακά κύτταρα καλλιεργήθηκαν για πρώτη φορά σε καλλιέργειες κυττάρων στις αρχές του 1970.

Έκτοτε έχει παρέλθει αρκετή πρόοδος στο να καταλάβουμε τον βιολογικό τους ρόλο.

Το ανθρώπινο σώμα περιέχει περίπου 10^{13} ενδοθηλιακά κύτταρα, τα οποία εκτιμάται ότι ζυγίζουν 1 κιλό και καλύπτουν επιφάνεια 4000-7000 m², που αντιστοιχεί με την περιοχή ενός γηπέδου ποδοσφαίρου.

Ο ρόλος του ενδοθηλιακού συστήματος έγκειται στο γεγονός ότι:

- επιτρέπει την κίνηση κατά προτίμηση μικρών διαλυτών, παρά μεγάλων, ρυθμίζοντας έτσι την μεταφορά θρεπτικών ουσιών για τα κύτταρα,
- μεσολαβεί στην αγγειοδραστικότητα και την ροή του αίματος και
- συνεισφέρει στην τοπική ισορροπία μεταξύ προ- και αντιφλεγμονωδών μεσολαβητών όπως επίσης και στην προ- και αντιπηκτική δραστηριότητα.

Η δυσλειτουργία του μεταξύ άλλων είναι συνυφασμένη με την αλβουμινουρία.

Η αλβουμινουρία οποιοδήποτε βαθμού σχετίζεται με καρδιαγγειακή νόσο, που προστίθεται στους παραδοσιακούς παράγοντες κινδύνου, τόσο σε μη διαβητικούς όσο και σε διαβητικούς ασθενείς.

Ανεξάρτητα εάν η αλβουμινουρία είναι υπαρκτή από μόνη της ή συνυπάρχει με πτώση του GFR σχετίζεται με μία αύξηση του καρδιαγγειακού κινδύνου.

Η αλβουμινουρία πρέπει να θεραπεύεται άμεσα επιδιώκοντας, σαν ένας ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου που είναι, να επηρεάσουμε ευνοϊκά το προφίλ του καρδιαγγειακού κινδύνου.

Είναι δε κριτικής σημασίας να βελτιώσουμε την έκβαση και να βελτιστοποιήσουμε την ενδοθηλιακή λειτουργία εν τω συνόλω.

3.2 ΑΓΓΕΙΑΚΗ ΚΑΙ ΒΑΛΒΙΔΙΚΗ ΑΣΒΕΣΤΟΠΟΙΗΣΗ ΣΤΗΝ ΧΡΟΝΙΑ ΝΕΦΡΙΚΗ ΝΟΣΟ

Οι ασθενείς με ΧΝΝ έχουν διπλάσια ως τετραπλάσια πιθανότητα να έχουν καρδιαγγειακή νόσο σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό, όταν γίνεται προσαρμογή για τους παραδοσιακούς παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου.

Η καρδιαγγειακή νόσος είναι η κύρια αιτία θανάτου σε αυτούς τους ασθενείς, με την αγγειακή και βαλβιδική ασβεστοποίηση να είναι ένα αναπόσπαστο κομμάτι αυτής της παθοφυσιολογίας.

3.2.1 Αγγειακή ασβεστοποίηση.

Η αγγειακή ασβεστοποίηση μπορεί να ταξινομηθεί σε αυτή του έσω και αυτή του μέσω χιτώνα του αγγείου, ανάλογα της θέσεως της στο αγγειακό τοίχωμα.

Το κύριο συμβάν της αθηροσκλήρωσης είναι η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία εξαιτίας φυσικών και χημικών στρεσογόνων παραγόντων.

Η διάσπαση του φραγμού του ενδοθηλίου είναι το οδηγό γεγονός που οδηγεί αρχικά σε εναπόθεση λιπιδίων, συσσώρευση φλεγμονωδών κυττάρων και τελικά την αβεστοποίηση. Αυτή έχει κηλιδώδη μορφολογία στον έσω χιτώνα και κυκλοτερή μορφή στον μέσω χιτώνα όπου με την βοήθεια των μεταλλοπρωτεϊνών της θεμέλιου ουσίας, MMP, διενεργείται πρώτα καταστροφή των ελαστικών ινών και συνθήκες κατόπιν εναπόθεσης αλάτων ασβεστίου. Χημικοί στρεσογόνοι παράγοντες όπως : ο διαβήτης, η δυσλιπιδαιμία, η φλεγμονή και άλλες κυτοκίνες προάγουν την διαφοροποίηση των λείων μυϊκών κυττάρων των αγγείων, VSMCs, σε κύτταρα με οστεοχονδρογονικό φαινότυπο.

Η αβεστοποίηση του έσω χιτώνα σχετίζεται συνήθως με αθηροσκληρωτικές πλάκες που αποφράσσουν μερικά το αρτηριακό τοίχωμα ελαττώνοντας την ροή του αίματος και προκαλώντας περιφερική ισχαιμία, έμφραγμα του μυοκαρδίου, εγκεφαλικό επεισόδιο και ξαφνικό θάνατο.

Εναλλακτικά η αβεστοποίηση του μέσου χιτώνα εναποτίθεται κυκλοτερώς, κατά μήκος του ελαστικού πετάλου, καταστρέφοντας το ελαστικό κολλαγόνο προκαλώντας μια αύξηση στην σκληρότητα του αγγειακού τοιχώματος και μία ελάττωση στην αγγειακή ενδοτικότητα. Κλινικά η αβεστοποίηση του μέσου χιτώνα ανευρίσκεται σε ηλικιωμένους ασθενείς, διαβητικούς και αυτούς με ΧΝΝ

3.2.2 Βαλβιδική αβεστοποίηση

Η βαλβιδική αβεστοποίηση είναι ένας ανεξάρτητος παράγοντας καρδιαγγειακής νόσου, καρδιακής ανεπάρκειας και θανάτου.

Η αβεστοποίηση λαμβάνει χώρα πιο συχνά στην αορτική βαλβίδα και στην μιτροειδή εξαιτίας των υψηλότερων πιέσεων, της στροβιλώδους ροής και του μηχανικού στρες που υπάρχει στο αριστερό τμήμα της καρδιάς συγκριτικά με το δεξί.

Πρωτεΐνες σχετιζόμενες με τα οστά όπως: η οστεοκαλσίνη, η οστεοποντίνη, η γ-καρβοξυγλουταμική όξινη πρωτεΐνη της θεμέλιας ουσίας, η οστική μορφογενής πρωτεΐνη και η οστεοπροτεγερίνη ανευρίσκονται στις αθηροσκληρωτικές πλάκες και στις επιμεταλλωμένες καρδιακές βαλβίδες.

Στην ΧΝΝ η συμβολή των παραδοσιακών παραγόντων δεν δικαιολογούν την υψηλή επίπτωση καρδιακής νόσου της οφειλόμενης στην αβεστοποίηση, υποδηλώνοντας ένα μοναδικό σύνολο παραγόντων κινδύνου που προάγουν την αβεστοποίηση.

Στην ΧΝΝ η εναπόθεση ασβεστίου μερικώς αποδίδεται:

- σε διαταραχή του μεταβολισμού,
- σε μία μεταβολή των κατασταλτικών ρυθμίσεων,
- μία αύξηση της συγκέντρωσης των MMP,
- την παρουσία χρόνιας φλεγμονής και στην δράση του μηχανικού στρες.

Έχει βρεθεί ότι σε αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς είναι αυξημένη η συγκέντρωση της MMP-2 και αυτό σχετίζεται με την αρτηριακή σκληρία και την αυξημένη αβεστοποίηση.

Ο ρόλος των MMP στην διάσπαση της ελαστίνης μπορεί να εξηγήσει γιατί η αβεστοποίηση του μέσου χιτώνα είναι πιο συχνή σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια και μπορεί να αποτελέσει στόχο για μελλοντικές θεραπείες.

3.3 ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΝΟΣΟΣ

Ο επιπολασμός της αγγειογραφικώς σημαντικής στεφανιαία νόσου κυμαίνεται από 25%, σε νεαρούς μη διαβητικούς αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς, προς 85% σε πιο ηλικιωμένους ΤΣΝΝ

ασθενείς με μακροχρόνιο διαβήτη.

Οι ασθενείς με ΧΝΝ έχουν συχνά σημαντική καρδιαγγειακή παθολογία. Από αυτούς που ξεκινούν αιμοκάθαρση 87% έχουν κάποια δομική ανωμαλία στο ηχοκαρδιογράφημα όπως: υπερτροφία της αριστερής κοιλίας, ελαττωμένο κλάσμα εξώθησης, υπερτροφία ή δυσλειτουργία της δεξιάς κοιλίας, πνευμονική υπέρταση ή βαλβιδική νόσο.

Δύο ξεχωριστοί μηχανισμοί μπορεί να προδιαθέτουν για τα κακά κλινικά συμβάντα και την χειρότερη επιβίωση: η αθηροσκλήρωση και η αρτηριοσκλήρωση.

Η αθηροσκλήρωση αποτελεί την νόσο του έσω χιτώνα των αγγείων και χαρακτηρίζεται από ινοαθηροματώδης πλάκας, με διαφορετικό επίπεδο ασβεστοποίησης, καθώς και από πάχυνση του έσω-μέσου χιτώνα.

Αυτές οι αλλαγές απαντώνται πιο συχνά στα μικρά περιφερικά στεφανιαία αγγεία, προδιαθέτοντας σε χρόνια ισχαιμία του μυοκαρδίου η οποία τελικά οδηγεί σε τοπική φλεγμονή, ίνωση και ανακατασκευή της αριστερής κοιλίας.

Πιστεύεται ότι η χρόνια ισχαιμία των μικρών αγγείων μπορεί να συμβάλλει στην υψηλή επίπτωση του ξαφνικού θανάτου που παρατηρείται στους ασθενείς της ΧΝΝ, ιδίως αυτών που αιμοκαθαίρονται, χωρίς την ανεύρεση μακροσκοπικά ύπαρξης ρήξης πλάκας.

Η αρτηριοσκλήρωση των μετρίου μεγέθους αγγείων είναι μία σημαντική αγγειακή παθολογία συχνά παρούσα στους ασθενείς με ΧΝΝ.

Χαρακτηρίζεται από πάχυνση και ασβεστοποίηση της κοίτης του μέσου χιτώνα και από υπερπλασία και υπερτροφία των λείων μυϊκών κυττάρων των αγγείων. Αυτό οδηγεί σε αυξημένη σκληρία τους και αυξημένη εναπόθεση κολλαγόνου στο αγγειακό τοίχωμα.

Αυτή η αγγειακή σκληρία συμβάλλει στις αιμοδυναμικές μεταβολές που συχνά παρατηρούνται σε αυτούς τους ασθενείς όπως:

- η απόσβεση της αρτηριακής λειτουργίας,
- η αύξηση του μεταφορτίου της αριστερής κοιλίας,
- η αύξηση της συστολικής και της πίεσης σφυγμού,
- οι αυξημένες απαιτήσεις του μυοκαρδίου για οξυγόνο και
- η υπενδοκαρδιακή έκπτωση της αιματικής ροής.

Η επικαρδιακή στεφανιαία αθηροσκλήρωση στους ΧΝΝ ασθενείς έχει χαρακτηριστική μορφολογία στεφανιαίας πλάκας και διαφέρει από τους ασθενείς χωρίς νεφρολογική νόσο. Σε μία μελέτη του Γ.Ν της Μασαχουσέτης, Massachusetts General Hospital, με OCT καταγραφή, οι ασθενείς με ΧΝΝ είχαν μεγαλύτερο λιπιδικό δείκτη, lipid index, με μεγαλύτερη συχνότητα κρυστάλλων ασβεστίου-χοληστερόλης και ρήξης πλάκας.

Όχι ασυνήθιστα, οι ΧΝΝ ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο παρουσιάζουν διαφορετική κλινική εικόνα από αυτούς του γενικού πληθυσμού.

Η συχνότητα του θωρακικού άλγους είναι αντιστρόφως ανάλογη με το στάδιο της χρόνιας νεφρικής νόσου.

Όσο χαμηλότερο το GFR τόσο λιγότερο πιθανή η εμφάνιση θωρακικού άλγους.

Σύμφωνα με το USRDS και τη NRMI, (National Registry of Myocardial Infarction) Εθνική Καταγραφή των Εμφραγμάτων Μυοκαρδίου, οι ασθενείς με ΤΣΝΝ και οι αιμοκαθαιρόμενοι είχαν μικρότερη τάση εμφάνισης θωρακικού άλγους, κατά την εισαγωγή τους, από τους μη νεφρολογικούς ασθενείς.

Είχαν δε μεγαλύτερη πιθανότητα να εμφανίζουν καρδιακή ανεπάρκεια κατά την εισαγωγή τους.

Ο τύπος του οξέος στεφανιαίου επεισοδίου επίσης διέφερε σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό.

Η οξεία ρήξη πλάκας, με διατοιχωματική ισχαιμία και με ανόσπαση του ST διαστήματος έμφραγμα του μυοκαρδίου, είναι λιγότερο πιθανή σε ασθενείς με έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας.

Η φαρμακευτική αγωγή αποτελείται από αντιαιμοπεταλιακή αγωγή, στατίνες, ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης και επιθετική τροποποίηση του τρόπου ζωής ήτοι: διακοπή του καπνίσματος, απώλεια βάρους, γλυκαιμικό κοντρόλ και φυσική δραστηριότητα.

Η επιλογή μεταξύ συντηρητικής-φαρμακευτικής και επιθετικής-επεμβατικής στους ασθενείς με στεφανιαία νόσο παραμένει αβέβαια και οι παρεμβάσεις για την οξεία θεραπεία παραμένουν ανεπαρκώς μελετημένες.

Η ISCHEMIA-CKD μελέτη τοιχαιοποίησε 777 ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή ισχαιμία, αποδεδειγμένη με στρες τεστ και XNN σταδίου G4-G5d συμπεριλαμβάνοντας 344 αιμοκαθαιρόμενους και 60 περιτοναϊκής κάθαρσης ασθενείς, σε μια αρχικά επεμβατική θεραπεία, (στεφανιογραφία - αγγειοπλαστική αν χρειαζόνταν), με επιπρόσθετη φαρμακευτική αγωγή ή μία συντηρητική φαρμακευτική αγωγή μόνο και αγγειογραφία αν αυτή αποτύγχανε.

Το κύριο καταληκτικό σημείο θανάτου και μη θανατηφόρου εμφράγματος του μυοκαρδίου ήταν παρόμοιο μεταξύ των ομάδων.

Αξίζει να σημειωθεί ότι η επεμβατική μέθοδος συνδυάστηκε με υψηλότερο ποσοστό εγκεφαλικών επεισοδίων και ανάμεσα στην υπο-ομάδα που δεν ελάμβανε αιμοκάθαρση αρχικά, βραχύτερο χρόνο στο σύνθετο καταληκτικό σημείο του θανάτου ή της έναρξης αιμοκάθαρσης.

Υπέδειξε έτσι ένα σημαντικό ρόλο της συντηρητικής μη επεμβατικής τακτικής στην θεραπεία της σταθερής στηθάγχης στην ομάδα της XNN, ιδιαίτερα σε αυτούς τους ασθενείς με μέτρια ισχαιμία στο στρες τεστ.

Η εξατομίκευση της θεραπείας είναι επιβεβλημένη από τα υπάρχοντα δεδομένα.

Τελευταία η κερκιδική προσπέλαση έχει κερδίσει έδαφος στην επεμβατική αντιμετώπιση στον γενικό πληθυσμό.

Αυτό έχει ιδιαίτερη σημασία για τους ασθενείς XNN καθότι προ της επέμβασης η επικοινωνία μεταξύ καρδιολόγου και νεφρολόγου είναι απαραίτητη ούτως ώστε μεγιστοποιηθεί η πιθανότητα επιτυχούς αγγειακής πρόσβασης για την αιμοκάθαρση.

3.4 ΑΡΡΥΘΜΙΑ ΚΑΙ ΞΑΦΝΙΚΟΣ ΘΑΝΑΤΟΣ ΣΤΗΝ ΧΡΟΝΙΑ ΝΕΦΡΙΚΗ ΝΟΣΟ ΚΑΙ ΣΤΗΝ ΤΕΛΙΚΟΥ ΣΤΑΔΙΟΥ ΜΟΡΦΗ ΤΗΣ

Οι αρρυθμίες είναι αρκετά συχνές σε άτομα με ΧΝΝ πιθανώς αντανακλώντας τον υψηλό επιπολασμό της δομικής καρδιακής νόσου, της ισχαιμικής καρδιοπάθειας και των ηλεκτρολυτικών διαταραχών.

Η κοιλιακή μαρμαρυγή είναι η πιο συχνή αρρυθμία με συχνότητα τόσο για την παροξυσμική όσο και για την εμμένουσα μορφή της που φθάνει το 30% στα άτομα με προχωρημένη νεφρική νόσο συμπεριλαμβανομένου και των αιμοκαθαιρόμενων.

Η βραδυκαρδία, η ασυστολία και οι κοιλιακές αρρυθμίες είναι και αυτές συχνές αν και τα αληθή ποσοστά τους δεν μπορούν να εκτιμηθούν.

Μία μικρή μελέτη σε αιμοκαθαιρόμενους περιέγραψε την βραδυκαρδία ως την πιο συχνή αρρυθμία και συμπλήρωσε ότι η αρρυθμία ήταν πιο συχνή κατά το τέλος του μακρού, ανάμεσα στις αιμοκαθάρσεις διαστήματος και κατά την πρώτη συνεδρία της εβδομάδας.

Οι αιμοκαθαιρόμενοι ασθενείς έχουν από καρδιαγγειακή νόσο ρυθμό θνησιμότητας περισσότερο από 80 θανάτους ανά 1000 άνθρωπο-έτη.

Η καρδιακή ανακοπή/αρρυθμία απαριθμεί το 34% και 31% από όλους τους θανάτους, (44% και 40% των θανάτων από γνωστές αιτίες), ανάμεσα στους αιμοκαθαιρόμενους και αυτούς της περιτοναϊκής κάθαρσης.

Επισημαίνοντας έτσι την αρρυθμία σαν κριτικό ζήτημα σε αυτήν την ομάδα πληθυσμού.

Ο ξαφνικός θάνατος θεωρείται να είναι η οδηγός αιτία θανάτου στην ΤΣΝΝ απαριθμώντας σχεδόν 1 στους 4 θανάτους σε αυτόν τον πληθυσμό.

Οι ενδείξεις που προβάλλουν είναι ότι ο ξαφνικός θάνατος στην ΤΣΝΝ δεν οφείλεται κυρίως σε αθηροσκληρωτική νόσο των στεφανιαίων όπως είναι στο γενικό πληθυσμό.

Αν και γενικά είναι αποδεκτό, ότι ο ξαφνικός θάνατος είναι συχνός στους ασθενείς ΤΣΝΝ, υπάρχει λιγότερη σαφήνεια όσον αφορά το ρυθμό συμβάντων, τους σχετικούς παράγοντες και των μηχανισμών του.

Λόγω της ασάφειας αρχικά, του ορισμού του ξαφνικού θανάτου, η αναφερόμενη αναλογία του στους αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς κυμαίνονταν από 19-39%, με ένα απίστευτα ευρύ ρυθμό συμβάντων κυμαινόμενο από 4-58 θανάτους ανά 1000 ασθενείς-έτη.

Αρχικά ξαφνικός αναφέρονταν ως ο θάνατος που επήλθε 1-24 ώρες από την έναρξη των συμπτωμάτων ή απλά υποδείκνυε ότι κάποιος υπέφερε καρδιακή ανακοπή.

Ξαφνικός θάνατος τώρα γενικώς συμφωνείται να αναφέρεται ως ο θάνατος ή η επιβίωσασα καρδιακή ανακοπή, ο οποίος οφείλεται σε καρδιακά αίτια και είτε λαμβάνει χώρα μία ώρα από την έναρξη των συμπτωμάτων ή είναι ο θάνατος που επέρχεται, χωρίς την παρουσία μαρτύρων, σε ένα υγιή προηγουμένως ασθενή.

Αυτός ο ορισμός οφείλεται στους ερευνητές Hinkle και Thaler που στην αναφορά τους ορόσημο (clinical classification of cardiac deaths) συνέκριναν την διάρκεια της τελικής οξείας νόσου, στον αρρυθμικό θάνατο έναντι στον θάνατο από κυκλοφορική καταπληξία.

Έτσι βρήκαν 93% της τελικής νόσου που διαρκούσε < 1 ώρα αφορούσε αρρυθμικό θάνατο και 74% που διαρκούσε > 1 μέρα αφορούσε κυκλοφορική ανεπάρκεια.

Επίσης, 88% των εξωνοσοκομειακών θανάτων ήταν αρρυθμικοί σε σύγκριση με 29% των ενδονοσοκομειακών, 90% των θανάτων εξαιτίας καρδιακής νόσου ήταν αρρυθμικοί συγκρινόμενοι με το 14% των θανάτων από άλλες αιτίες.

Ο ξαφνικός θάνατος στο γενικό πληθυσμό έχει ρυθμό 1 ανά 1000 άνθρωπο-έτη.

Στους προ-αιμοκάθαρσης ασθενείς έχει ρυθμό 7 ανά 1000 ασθενείς-έτη και στους ασθενείς που αιμοκαθαίρονται 50-200 ανά 1000 ασθενείς-έτη, αναλόγως των συν-νοσηροτήτων και της διάρκειας του ιστορικού της αιμοκάθαρσης.

Ιστορικά το σύστημα νεφρικών δεδομένων των ΗΠΑ USRDS (United States Renal Data System), προτείνει ότι ο κίνδυνος αρρυθμικού θανάτου στους αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς είναι ισοδύναμος με αυτό των ασθενών με έμφραγμα του μυοκαρδίου και σοβαρή δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας. Στο γενικό πληθυσμό ο ξαφνικός θάνατος απαριθμεί τους μισούς από όλους τους θανάτους, εξαιτίας στεφανιαίας νόσου και είναι υψηλότερος 2 χρόνια μετά από επεισόδιο εμφράγματος μυοκαρδίου.

Παράγοντες που προδιαθέτουν σε ξαφνικό θάνατο: η μεγαλύτερη ηλικία, η στεφανιαία νόσος, ο διαβήτης, η υπερτροφία της αριστερής κοιλίας, η υπερκαλιαιμία, η υποκαλιαιμία, η αιμοκάθαρση και ο τρόπος αυτής.

Η αιμοκάθαρση έχει μεγαλύτερη επιβάρυνση από την περιτοναϊκή κάθαρση.

Η διαδικασία της αιμοκάθαρσης μπορεί να προκαλέσει μυοκαρδιακή ισχαιμία, σε άτομα με δομικές καρδιακές ανωμαλίες.

Η ισχαιμία που προκαλείται από την αιμοκάθαρση μπορεί να προκαλέσει μακροπρόθεσμη επιδείνωση της καρδιακής λειτουργίας και φτωχή πρόγνωση.

Η θεραπεία των αρρυθμιών δεν διαφέρει από την θεραπεία των ατόμων που δεν πάσχουν από νεφρική νόσο.

Μεταξύ των αιμοκαθαιρόμενων η ταυτόχρονη σχέση της αρρυθμίας με τον κύκλο της αιμοκάθαρσης, υποδεικνύει ότι η κατάσταση όγκου, οι ηλεκτρολύτες καθώς και οι ταχείες διακυμάνσεις τους μπορεί να είναι τροποποιήσιμοι παράγοντες, για την ελάττωση της αρρυθμίας και του ξαφνικού θανάτου.

Αν και αυξανόμενος αριθμός ασθενών με ΤΣΝΝ και αιμοκαθαιρόμενων λαμβάνουν εμφυτεύσιμο απινιδωτή ICD για την πρόληψη του ξαφνικού θανάτου δεν υπάρχουν δεδομένα μελετών που να έχουν δείξει όφελος επιβίωσης ή αποτελεσματικότητα κόστους.

Σημειωτέον ότι ο ICD καθώς και τα καλώδια άλλων μηχανημάτων, τυπικά διέρχονται διαμέσου της υποκλειδίου φλέβας και μπορεί να προδιαθέσουν σε κεντρική στένωση επηρεάζοντας δυσμενώς τις επιλογές αγγειακής πρόσβασης στην αιμοκάθαρση.

Καινούργιες συσκευές χωρίς καλώδια θα ήταν η ιδανική επιλογή στα άτομα της αιμοκάθαρσης, όπου η διατήρηση των φλεβών είναι υψίστης σημασίας.

Δεδομένης της υψηλής συχνότητας του ξαφνικού θανάτου μία βασική στρατηγική πρόληψης, για τους περιπατητικούς ασθενείς με ΧΝΝ των κλινικών και των μονάδων αιμοκάθαρσης, είναι να εξασφαλιστεί η παρουσία αυτοματοποιημένου εξωτερικού απινιδωτή AED και η παρουσία έμπειρου κλινικού προσωπικού.

3.5 ΥΠΕΡΤΡΟΦΙΑ ΤΗΣ ΑΡΙΣΤΕΡΗΣ ΚΟΙΛΙΑΣ ΚΑΙ ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ

Η διάγνωση της υπερτροφίας της αριστερής κοιλίας είναι εύκολη μέσω υπερηχογραφήματος, είναι ανέξοδη , μη επεμβατική και είναι ευρέως διαθέσιμη δοκιμασία.

Η καρδιακή λειτουργία θα πρέπει να εκτιμάται σε ευ-ογκαιμική κατάσταση καθώςον τόσο η σημαντική έκπτωση όγκου όσο και η υπερογκαιμία δύνανται να ελαττώσουν την καρδιακή ινότροπο δράση.

Αντιστοίχως, σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση η δύο διαστάσεων υπερηχογραφία πιθανώς να είναι περισσότερο πληροφοριακή, εφόσον πραγματοποιείται στα μεταξύ των αιμοκαθάρσεων διαστήματα.

Επίσης είναι λιγότερο ευάλωτη, από τις διακυμάνσεις όγκου, από τις υπερηχογραφικές μεθόδους που χρησιμοποιούν μία διάσταση.

Η τριών διαστάσεων υπερηχογραφία μπορεί να είναι χρήσιμη για τον υπολογισμό της δομής της αριστερής κοιλίας, επειδή αποφεύγει την χρήση των γεωμετρικών υποθέσεων του σχήματος της αριστερής κοιλίας που απαιτούνται για τον υπολογισμό της μάζας και του όγκου.

Πιθανώς, λόγω της αυξανόμενης διαθεσιμότητας, ο καρδιακός μαγνητικός συντονισμός MRI γίνεται η κατά επιλογή απεικόνιση υψηλής ακρίβειας της δομής της αριστερής κοιλίας όταν αυτό απαιτείται.

Επιπρόσθετα δίνει πληροφορίες για την καρδιακή ίνωση.

Η τομογραφία καρδιακής εκπομπής ποζιτρονίων παραμένει ανεπαρκώς αξιολογημένη σε άτομα με νεφρική ανεπάρκεια.

Ο έλεγχος με υπερηχογραφία προτείνονταν σε παλιές οδηγίες της KDIGO που δεν έχουν αναθεωρηθεί.

Όμως δεν υπάρχουν ενδείξεις ότι η ανάκτηση υπερηχογραφικών πληροφοριών ρουτίνας βελτιώνουν τα κλινικά αποτελέσματα.

Η καρδιακή ανεπάρκεια είναι ένα σύνδρομο κλινικό το οποίο χαρακτηρίζεται από ειδικά συμπτώματα συμπεριλαμβανομένων της δύσπνοιας, της κόπωσης , του οιδήματος και των ρόγχων.

Αν και αυτή η εμφάνιση των συμπτωμάτων και των σημείων, συνάδουν με καρδιακή ανεπάρκεια, αυτά τα συμπτώματα υπάρχουν σε πολλούς ασθενείς με ΧΝΝ και μπορεί απλά να αντανακλούν υπερφόρτωση όγκου.

Ανεξάρτητα από την συγκεκριμένη αιτία άτομα με συχνή υπερφόρτωση όγκου έχουν γενικά φτωχή πρόγνωση.

Είναι σημαντικό ότι σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση, στους οποίους το προφορτίο αλλάζει γρήγορα και η υπερφόρτωση υγρών αντιμετωπίζεται με υπερδιήθηση, η υπόταση μπορεί να είναι η μόνη εκδήλωση καρδιακής ανεπάρκειας.

Ενδεχομένως, τροποποιήσιμοι παράγοντες κινδύνου για την υπερτροφία της αριστερής κοιλίας είναι: η αναιμία, η υπέρταση, η εξωκυττάριος υπερφόρτωση όγκου, ο ανώμαλος μεταβολισμός των μετάλλων συμπεριλαμβανομένων της υπερφωσφαταιμίας , ο δευτερογενής υπερπαραθυρεοειδισμός και σε σπάνιες περιπτώσεις οι αρτηριοφλεβικές φίστουλες, που προκαλούν υψηλής παροχής καρδιακή ανεπάρκεια.

Οριστικές κλινικές δοκιμές, που αξιολογούν εάν η τροποποίηση αυτών των παραγόντων κινδύνου μειώνουν την θνησιμότητα, δεν είναι επί του παρόντος διαθέσιμες οδηγώντας σε εξάρτηση από υποκατάστατα αποτελέσματα.

Ορισμένα δεδομένα υποδηλώνουν ότι οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης και η θεραπεία με αναστολείς των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης μπορεί να οδηγήσουν σε ευνοϊκές επιδράσεις, σε ένα υποτιθέμενο υποκατάστατο αποτέλεσμα μείωσης της μυοκαρδιακής μάζας της αριστερής κοιλίας.

Αντίθετα τυχαιοποιημένες μελέτες σε ασθενείς με ΧΝΝ που στόχευαν στην ομαλοποίηση της αιμοσφαιρίνης, με ανασυνδυασμένη ανθρώπινη ερυθροποιητίνη, δεν είχαν καμία επίδραση στην παρόμοια υποκατάσταση – έκβαση της υπερτροφίας ή της μάζας της αριστερής κοιλίας. Σε αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς που ήταν εγγεγραμμένοι στην μελέτη δικτύου συχνής αιμοκάθαρσης (Frequent Hemodialysis network study) παρατηρήθηκε σημαντική βελτίωση στην μάζα της αριστερής κοιλίας, υποδεικνύοντας ένα κριτικό ρόλο στον σταθερό έλεγχο όγκου.

Η θεραπεία της καρδιακής ανεπάρκειας διαφέρει ανάμεσα στα στάδια της ΧΝΝ επειδή στα αρχικά στάδια τα διουρητικά έχουν τον κυρίαρχο ρόλο ενώ στα τελικά η υπερδιήθηση κυριαρχεί.

Τα φάρμακα με δράση ACE & ARBs μπορεί στην συστολική καρδιακή ανεπάρκεια να έχουν καρδιακό όφελος, ανεξάρτητα από την μείωση της πίεσεως.

Στα στάδια G1-πρώιμα G4, υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα που να δείχνουν κάποια βελτίωση στην γεωμετρία της αριστερής κοιλίας όπως επίσης και στα καρδιαγγειακά συμβάντα.

Εν δυνάμει, περαιτέρω όφελος από τους αναστολείς των υποδοχέων των αλατοκορτικοειδών MRIs, όπως της σπειρονολακτόνης και της επλερενόνης, ερευνάται με τον περιορισμό όμως λόγω της υπερκαλσιμίας ιδίως όταν χρησιμοποιούνται με AMEA και ΑΥΑ.

Πρόσφατα δεδομένα με την φινερενόνη, (FIDELIO-DKD), σε ασθενείς με διαβητική νεφροπάθεια, έδειξαν σημαντική μείωση στο σύνθετο καταληκτικό αποτέλεσμα θανάτου, νεφρικής ανεπάρκειας ή κατά 40% μείωσης του GFR.

Αξιοσημείωτα, υπήρξε σημαντικά χαμηλότερος κίνδυνος των δευτερογενών καταληκτικών σημείων του καρδιαγγειακού θανάτου, του μη θανατηφόρου εμφράγματος μυοκαρδίου, του μη θανατηφόρου εγκεφαλικού επεισοδίου ή των νοσηλειών για καρδιακή ανεπάρκεια των ασθενών που ελάμβαναν φινερενόνη.

Αρχικά θεωρήθηκαν ως γλυκαιμικοί παράγοντες, οι SGLT2 αναστολείς, αλλά στην συνέχεια σε ασθενείς χωρίς διαβήτη αλλά με καρδιακή ανεπάρκεια ή αλβουμινουρική νεφρική νόσο έχουν δείξει σημαντικά καρδιαγγειακά οφέλη, που οφείλονται κυρίως στην ελάττωση της καρδιακής ανεπάρκειας και του καρδιαγγειακού θανάτου.

Βασιζόμενοι στα ευνοϊκά αποτελέσματα των μελετών οι SGLT2 αναστολείς μπορεί να είναι πρώιμοι παράγοντες θεραπευτικοί σε άτομα με αλβουμινουρική νεφρική νόσο, ανεξάρτητα της κατάστασης του διαβήτη, παρότι το όφελός τους στην μη διαβητική μη αλβουμινουρική νεφρική νόσο παραμένει αβέβαιο.

3.6 ΑΓΓΕΙΑΚΟ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΟ ΕΠΕΙΣΟΔΙΟ ΚΑΙ ΠΡΟΛΗΨΗ

Η αγγειακή νόσος του εγκεφάλου είναι επίσης συχνή στα άτομα με ΧΝΝ με υψηλότερη συχνότητα ισχαιμικών και αιμορραγικών εγκεφαλικών επεισοδίων από ότι στον γενικό πληθυσμό.

Ακόμα και επί απουσίας κλινικά εμφανών εγκεφαλικών επεισοδίων, αμφότερες σιωπηλές αλλοιώσεις και σημαντική νόσος της λευκής ουσίας μπορεί να υπάρχουν.

Δεν εκπλήσσει το γεγονός ότι η καρδιαγγειακή νόσος σχετίζεται με αγγειακές εγκεφαλικές εκδηλώσεις, σε άτομα με ΧΝΝ.

Η επιδείνωση των νοητικών λειτουργιών συμπεριλαμβάνεται σε αυτές.

Αν και δεν έχει ιδιαίτερα μελετηθεί, η στρατηγική πρόληψης και θεραπείας σε ασθενείς με τα πρώιμα στάδια της ΧΝΝ ακολουθεί αυτή του γενικού πληθυσμού.

Δύο σημαντικά κενά υπάρχουν σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση με κολπική μαρμαρυγή, όπου ο κίνδυνος αιμορραγίας και πτώσεων είναι σημαντικά αυξημένος σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό:

1) Η αντιπηκτική αγωγή για πρωτογενή πρόληψη βελτιώνει το αποτέλεσμα ?

2) Ποιος είναι ο βέλτιστος παράγοντας για την αντιπηκτική αγωγή ?

Στις κοόρτις αιμοκάθαρσης τα δεδομένα σχετικά με την αξία της βαρφαρίνης για την πρόληψη της πρωτογενούς θρομβοεμβολής στην κολπική μαρμαρυγή είναι μικτά, με ορισμένα δεδομένα παρατήρησης να υποδηλώνουν αυξημένο κίνδυνο θανάτου σε ασθενείς που έλαβαν βαρφαρίνη. Αν αληθεύει, αυτό μπορεί να αντικατοπτρίζει όχι μόνο τον αυξημένο κίνδυνο αιμορραγικών εγκεφαλικών επεισοδίων αλλά και την σχέση μεταξύ βαρφαρίνης και αυξημένης αγγειακής ασβεστοποίησης, που προκαλείται από την αναστολή της γ-καρβοξυλίωσης της γλυκοπρωτεΐνης της θεμέλιας ουσίας GLa ενός αναστολέα ασβεστοποίησης.

Λόγω της συχνότητας εμφάνισης κολπικής μαρμαρυγής σε άτομα με νεφρική ανεπάρκεια, της έλλειψης δεδομένων από δοκιμές σχετικά με την αντιπηκτική αγωγή σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση και των πολλών ανταγωνιστικών κινδύνων θανάτου σε αυτόν τον πληθυσμό, η διαχείριση της πρωτογενούς και δευτερογενούς πρόληψης εγκεφαλικού επεισοδίου με αντιπηκτικά απαιτεί μία επαρκώς τροφοδοτούμενη κλινική μελέτη για τις αποφάσεις θεραπείας.

Ατυχώς αυτό είναι απίθανο να συμβεί.

Η απιξαμπάνη έχει ειδικώς εγκριθεί από το FDA για χρήση στην αιμοκάθαρση μολονότι βασίστηκε σε κλινικές μελέτες με δεδομένα όχι ασφάλειας.

Η τρέχουσα κατευθυντήρια γραμμή ΑΗΑ/ΑCС υπογραμμίζει την συνεχόμενη ισορροπία δηλώνοντας ότι για ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή που έχουν βαθμολογία CHA₂DS₂-VASc 2 ή μεγαλύτερη στους άνδρες ή 3 ή μεγαλύτερη στις γυναίκες και οι οποίοι έχουν στάδιο ΧΝΝ G5 ή υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση μπορεί να είναι λογικό να συνταγογραφηθεί βαρφαρίνη, με στόχο INR 2-3, ή απιξαμπάνη για από του στόματος αντιπηκτική αγωγή.

Παρά την έλλειψη δεδομένων, η απιξαμπάνη έχει υιοθετηθεί ευρέως στον πληθυσμό αιμοκάθαρσης, με πρόσθετη αβεβαιότητα εάν η κατάλληλη δόση είναι 2,5 ή 5 mg δύο φορές ημερησίως, αν και περιορισμένα δεδομένα υποδηλώνουν ότι η δόση 2,5 mg δύο φορές ημερησίως μπορεί να είναι λογική.

Λόγω των περιορισμένων δεδομένων υψηλής ποιότητας, επικυρωμένων βαθμολογιών κινδύνου θρόμβωσης-αιμορραγίας, η ατομική λήψη αποφάσεων είναι κρίσιμη για τη διαχείριση των ασθενών της αιμοκάθαρσης. Εν τω συνόλω, χρήζει την πλήρη ενημέρωση των ασθενών και την γνώμη εξειδικευμένων ιατρών για την καταλληλότερη θεραπευτική παρέμβαση.

Πρόσφατα επιχειρείται η απόφραξη του ωτίου του αριστερού κόλπου ως μια μηχανική εναλλακτική λύση, στην συστηματική αντιπηκτική αγωγή, για την πρόληψη της θρομβοεμβολής που σχετίζεται με την κολπική μαρμαρυγή στον γενικό πληθυσμό.

Αποτελέσματα από αρκετές μικρότερες μελέτες δείχνουν ότι αυτή η διαδικασία είναι ασφαλής και μειώνει την ανάγκη για μακροχρόνια συστηματική αντιπηκτική αγωγή, αν και η αντιπηκτική αγωγή χρησιμοποιείται για 1-2 μήνες μετά την διαδικασία ακολουθούμενη από 6 μήνες διπλής αντιαμοπεταλιακής αγωγής πριν την μετάβαση σε μονοθεραπεία με ασπιρίνη.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Μέχρι σήμερα τα δεδομένα από κλινικές μελέτες, που να αποδεικνύουν ένα σημαντικό όφελος επιβίωσης, από αποδεκτές θεραπείες των καρδιαγγειακών νοσημάτων στους αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς, είναι ανεπαρκή.

Αν και τα δεδομένα από τις ΗΠΑ υποδεικνύουν ότι οι ρυθμοί των θανάτων, από τα καρδιαγγειακά νοσήματα, στους αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς συνεχίζουν να ελαττώνονται, οι λόγοι που συμβαίνει αυτό παραμένουν αβέβαιοι.

Η συνολική αποτυχία για να βρεθούν ειδικές παρεμβάσεις, που θα ελαττώσουν σημαντικά το φορτίο των καρδιαγγειακών νοσημάτων στους αιμοκαθαιρόμενους, πιθανότατα αντανακλά το γεγονός ότι υπάρχουν πολλές ανταγωνιστικές αιτίες θανάτου σε αυτούς τους ασθενείς.

Έτσι δρομολογώντας απλούς παράγοντες κινδύνου μπορεί να μην επαρκεί, για την ελάττωση της θνησιμότητας

ΣΥΝΤΜΗΣΕΙΣ ΛΕΞΕΩΝ

AMEA:	Ανταγωνιστές του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης
AYA:	Ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης
ΔΜΣ:	Δείκτης Μάζας Σώματος
ΚΑ:	Καρδιαγγειακά
ΟΣ:	Οξειδωτικό Στρες
ΣΔ:	Σακχαρώδης Διαβήτης
ΤΣΝΝ:	Τελικού Σταδίου Νεφρική Νόσος
ΧΝΝ:	Χρόνια Νεφρική Νόσος

ABBREVIATIONS

ABPM	Ambulatory blood pressure monitor
ACC	American College of Cardiology
ACE	Angiotensin converting enzyme
ADMA	Asymmetric dimethyl arginine
AED	Automated External Defibrillator
AHA	American Heart Association
ARBs	Angiotensin receptor blockers
CAPD	Continues ambulatory peritoneal dialysis
CRP	C- Reactive Protein
eGFR	estimated Glomerular Filtration Rate
ESC	European Society of Cardiology
GFR	Glomerular Filtration Rate
GLa	Glycoprotein alpha
IDLp	Intermediate Density Lipoprotein
IL	Interleukin
KDIGO	Kidney Disease Improving Global Outcomes
LDL	Low Density Lipoprotein
L-NMMA	Methylarginine acetate or Tilarginine acetate
MMP	Matrix Metal Proteases
NO	Nitric Oxide
NF-kb	Nuclear Factor- kappa beta
PAI-1	Plasminogen Activator Inhibitor-1
SDMA	Symmetric Dimethyl Arginine
TF	Tissue Factor
TNFa	Tumor Necrosis Factor alpha
VSMC	Vascular smooth muscle cell

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Αντωνόπουλος Σ., Σωτηρόπουλος Μ., Ρούσσοι Ν., Τεντολούρης Ν., (2012)
Καρδιαγγειακή νόσος στη χρόνια νεφρική ανεπάρκεια
- Στεφανάδης Χ., (2009). Παθήσεις της καρδιάς

BIBLIOGRAPHY

- ♦ Anemia in Chronic Kidney Disease: from Pathophysiology and Current Treatments to Future Agents (Review)
Jose Portoles, Leyre Martin, Jose Jesus Broseta and Aleix Cases
- Braunwald's Heart Disease Eleventh edition (2019)
- Cardio-Nephrology . Confluence of the heart and kidney in clinical practice
Peter A. McCullough (2017)
- Cardiovascular disease in dialysis patients
Mario Cozzolino, Michela Mangano, Andrea Stucchi, Paola Ciceri, Ferruccio Conte and Andrea Galassi (Nephrol Dial Transplant 2018.)
- Chronic Kidney Disease, Dialysis and Transplantation
Jonathan Himmelfarb, T. Alp Ikizler (Fourth edition 2019)
- Clinical classification of cardiac deaths
L. E Hinkle, Jr and H T Thaler (Circulation. 1982;65:457-464)
- Hemodynamic Instability during Dialysis:
The Potential Role of Intradialytic Exercise (Review Article)
Scott McGuire, Elizabeth Jane Horton, Derek Renshaw, Alofonso Jimenez,
Nithya Krishnan and Gordon McGregor
- KDOQI Guidelines (2005) (by the National Kidney Foundation)
- Oxidative stress in chronic Kidney disease (REVIEW)
Xiao Chun Ling and Ko-Lin Kuo
- Pathophysiological concepts and screening of cardiovascular disease in dialysis patients
Gift Echefu, Ifeoluwa Stowe, Semenawit Burka, Indranill Basu-Ray and
Damodar Kumbala. (Frontiers in Nephrology . Review article)

- PRIMER ON KIDNEY DISEASES (NATIONAL KIDNEY FOUNDATION'S)
Scott J. Gilbert, Daniel E. Weiner, Andrew S. Bomback, Mark A. Perazella,
Dena E. Rifkin. (Eighth edition 2023)