



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ



ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

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

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Θέμα:
ΝΕΟΤΕΡΕΣ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ
ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΑΝΑΙΜΙΑΣ ΣΤΗ ΧΝΝ

Ονοματεπώνυμο Συγγραφέα

Καλπουρτζή Ισμήνη

Τριμελής εξεταστική επιτροπή:

Γεωργιάδη Ελένη, (Επιβλέπουσα) Επίκουρη Καθηγήτρια Αιματολογίας Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
Στεφανίδης Ιωάννης, Καθηγητής Παθολογίας – Νεφρολογίας Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
Ελευθεριάδης Θεόδωρος, Καθηγητής Νεφρολογίας Τμήμα Ιατρικής, 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: NEW THERAPEUTIC APPROACHES
FOR THE TREATMENT OF ANAEMIA IN CHRONIC KIDNEY
DISEASE

Author's Name
KALPOURTZI ISMINI

Examination committee:

Georgiadi Eleni, (supervisor), Assistant Professor of Hematology, University of Thessaly
Stephanidis Ioannis, Professor of Pathology - Nephrology, Department Health Sciences, University of Thessaly
Eleftheriadis Theodoros, Professor of Nephrology, Department of Health Sciences, University of Thessaly

Larissa, January 2025

Περιεχόμενα

Περίληψη	5
Abstract.....	7
Κατάλογος Εικόνων.....	10
Εισαγωγή	11
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1ο: ΧΡΟΝΙΑ ΝΕΦΡΙΚΗ ΝΟΣΟΣ	15
1.1.Ορισμός.....	15
1.2.Επιδημιολογία.....	18
1.3.Συμπτώματα.....	25
1.4.Θεραπεία.....	28
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2ο: ΑΝΑΙΜΙΑ	32
2.1.Ορισμός και θεραπευτική προσέγγιση.....	32
2.1.1.Ορισμός.....	32
2.1.2. Αντιμετώπιση αναιμίας.....	34
2.2.Αναιμία και Χρόνια Νεφρική Νόσος.....	37
2.3.Θεραπεία της αναιμίας σε ασθενείς με ΧΝΝ	45
2.3.1.Συμβατικό θεραπευτικό σχήμα.....	45
2.3.1.1.Θεραπεία με διέγερση της ερυθροποίησης.....	45
2.3.1.2.Θεραπεία με σίδηρο.....	49
2.3.2.Νεότερες θεραπείες της αναιμίας στην Χρόνια Νεφρική Νόσο.....	57
2.3.2.1.Σταθεροποιητές του HIF.....	57
2.3.2.2.Αναστολείς του συµμεταφορέα γλυκόζης-νατρίου (SGLT2)	63
2.3.2.3.Αναστολείς του παράγοντα GATA.....	67
2.3.2.4 Αντισώματα έναντι της Μορφογενετικής Πρωτεΐνης 6	72
2.3.2.5 ZILTIVEKIMAB.....	73
2.3.2.6 Νέα Μορφή Σιδήρου.....	73
2.3.2.7 Άλλες Υποσχόμενες Θεραπείες.....	75
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3ο: ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΕΡΕΥΝΑΣ.....	76
3.1.Σκοπός της έρευνας	76
3.2.Δείγμα	76
3.3.Ερευνητικό εργαλείο.....	77
3.4.Συλλογή δεδομένων.....	78
3.5.Ανάλυση δεδομένων.....	78
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4ο: ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΕΡΕΥΝΑΣ.....	79
Συμπεράσματα και Συζήτηση.....	110
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	115
Ξενόγλωσση Βιβλιογραφία.....	115
Ελληνόγλωσση Βιβλιογραφία	127

Πρόλογος-Ευχαριστίες

**«Στον αγαπημένο μου Πατέρα που μου δίδαξε πρώτα από όλα την
Καλοσύνη Καρδιάς»**

ΝΕΟΤΕΡΕΣ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΑΝΑΙΜΙΑΣ ΣΤΗ ΧΝΝ

Περίληψη

Η παρούσα έρευνα έχει ως αντικείμενό της τη διερεύνηση των νεότερων θεραπευτικών προσεγγίσεων για την θεραπεία της Αναιμίας σε ασθενείς με Χρόνια Νεφρική Νόσο. Σύμφωνα με τα διαθέσιμα δεδομένα, ποικίλοι παράγοντες που συνδέονται με την Χρόνια Νεφρική Νόσο, όπως η αιμοκάθαρση μπορούν να οδηγήσουν στην εμφάνιση αναιμίας, ενώ η αναιμία, συνδέεται επίσης με αρνητική πρόγνωση για τη νόσο και αυξημένα ποσοστά θνησιμότητας και νοσηρότητας.

Στην τρέχουσα μελέτη, υιοθετήθηκε μία ποσοτική μέθοδος με έρευνα μέσω ερωτηματολογίων την οποία ακολούθησε στατιστική ανάλυση. Το δείγμα της έρευνας απαρτίζεται από 30 ερωτώμενους, οι οποίοι εργάζονται στον τομέα της υγείας ευρύτερα.

Στο βιβλιογραφικό μέρος της έρευνας παρουσιάστηκαν νέες θεραπευτικές προσεγγίσεις για την θεραπεία της αναιμίας στη Χρόνια Νεφρική Νόσο, όπως οι θεραπείες με σταθεροποιητές του HIF, η θεραπεία με αναστολείς του συμμεταφορέα γλυκόζης-νατρίου (SGLT2), καθώς και με αναστολείς του παράγοντα GATA.

Στο ερευνητικό μέρος, διαπιστώθηκε πως οι περισσότεροι ερωτώμενοι θεωρούν ότι υπάρχει ασήμαντη εξέλιξη στην θεραπεία της αναιμίας στην χρόνια νεφρική νόσο την τελευταία 5ετία, ενώ θεωρούν πως πιο σημαντικός παράγοντας για την επιλογή θεραπείας είναι το ιατρικό ιστορικό του ασθενούς. Επιπλέον, οι συμμετέχοντες αναφέρουν σε μεγάλο ποσοστό πως πολύ σπάνια υπάρχουν επιπλοκές στην θεραπεία, διαφωνούν πως ο οργανισμός υγείας όπου εργάζονται εφαρμόζει κάποιο πρωτόκολλο για

την θεραπεία της αναιμίας σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο και διαφωνούν πως διαφοροποιείται η θεραπεία των ασθενών αυτών από τις γενικότερες θεραπευτικές προσεγγίσεις της αναιμίας. Ακόμη, οι περισσότεροι ερωτώμενοι θεωρούν πως ίσως υπάρξουν εξελίξεις στην θεραπεία της αναιμίας που συνδέεται με την χρόνια νεφρική νόσο που θα είναι ραγδαίες κατά την επόμενη 5ετία και διαφωνούν πως σήμερα η τεχνολογία διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην θεραπεία της αναιμίας που συνδέεται με την χρόνια νεφρική νόσο. Επίσης, παρατηρείται πως σε μεγαλύτερο ποσοστό οι νεφρολόγοι θεωρούν πως υπάρχει ασήμαντη εξέλιξη στην θεραπεία της αναιμίας στην χρόνια νεφρική νόσο την τελευταία πενταετία, στην πλειοψηφία τους οι αιματολόγοι και οι ενδοκρινολόγοι θεωρούν πως είναι μέτριας σημασίας η εξέλιξη, ενώ οι καρδιολόγοι-διατροφολόγοι αναφέρουν σημαντική εξέλιξη. Τέλος, διαπιστώθηκε ότι οι νεφρολόγοι αναφέρουν σε υψηλότερη συχνότητα πως παράγοντας που επηρεάζει σημαντικότερα την επιλογή θεραπείας είναι το ιατρικό ιστορικό, σε σχέση με το υπόλοιπο δείγμα. Ταυτόχρονα, οι αιματολόγοι και οι ενδοκρινολόγοι διαφωνούν πως διαφοροποιείται η θεραπεία της αναιμίας που συνδέεται με την χρόνια νεφρική νόσο από τις γενικότερες θεραπευτικές προσεγγίσεις, με τους νεφρολόγους να μοιράζονται ισάξια ανάμεσα στο «Όχι» και το «Ναι» και τους υπόλοιπους ερωτώμενους στην πλειοψηφία να συμφωνούν.

NEWTHERAPEUTIC APPROACHES FOR THE TREATMENT OF ANAEMIA IN CHRONIC KIDNEY DISEASE

Abstract

The present study aims to investigate newer therapeutic approaches for the treatment of anaemia in patients with Chronic Kidney Disease. According to the available data, a variety of factors associated with Chronic Kidney Disease, such as dialysis can lead to the development of anaemia, and anaemia, is also associated with a negative prognosis for the disease and increased mortality and morbidity rates.

In the current study, a quantitative method was adopted with a questionnaire survey followed by statistical analysis. The survey sample consists of 30 respondents who work in the health sector at large.

The literature review part of the study discussed novel therapeutic strategies for managing anemia in chronic kidney disease, including the use of HIF stabilizers, SGLT2 inhibitors, and GATA inhibitors.

In the quantitative research it was found that most of the respondents consider that there is insignificant development in the treatment of anaemia in chronic kidney disease in the last 5 years, while they consider that the most important factor for treatment selection is the patient's medical history. In addition, they most often report that there are very rarely complications in treatment, disagree that the health care organization where they work has a protocol for the treatment of anaemia in patients with chronic kidney disease, and disagree that the treatment of these patients is differentiated from general anaemia treatment approaches. Furthermore, most respondents believe that there may be developments in the treatment of anaemia associated with chronic kidney disease that

will be rapid in the next 5 years and disagree that technology currently plays an important role in the treatment of anaemia associated with chronic kidney disease. It is also observed that more often nephrologists consider that there is insignificant development in the treatment of anaemia in chronic kidney disease in the last 5 years, haematologists and endocrinologists consider that there is moderate development and cardiologists-nutritionists report significant development.

At the same time, nephrologists report a higher frequency that medical history is a factor influencing treatment choice than the rest of the sample, while, haematologists and endocrinologists disagree that treatment of anaemia associated with chronic kidney disease is differentiated from more general treatment approaches, with nephrologists evenly split between "No" and "Yes" and the rest of the respondents in the majority agreeing.

Πίνακας συμβόλων-ακρωνυμίων-συντομογραφιών

XNN	Χρόνια Νεφρική Ανεπάρκεια
CKD	Chronic Kidney Disease
ΟΞΝ	Οξεία Νεφρική Νόσος
QoL	Quality of Life
Hb	Hemoglobine
mg	milligram
SGLT	Sodium-Glucose Transport Proteins
HIF	Hypoxia-inducible factors
eGFR	Estimated Glomerular Filtration Rate
NIH	National Institute of Health

Κατάλογος Εικόνων

Εικόνα 1: Χρόνια Νεφρική Νόσος (Πηγή εικόνας: https://images.app.goo.gl/G8bY45NCw7Dt9tMe7).....	16
Εικόνα 2: Συμπτώματα χρόνιας νεφρικής νόσου (Πηγή εικόνας: https://images.app.goo.gl/mTnsoynDjtsNHLzAA)	27
Εικόνα 3: Μεταμόσχευση νεφρού (Πηγή εικόνας: https://images.app.goo.gl/z1ZXFKsM2D9VnXNv8)	31
Εικόνα 4: Αιμόλυση (Πηγή εικόνας: https://images.app.goo.gl/9V7Kb7ioG2NLaHqH6)	33
Εικόνα 5: Μαγνητική τομογραφία (MRI) (Πηγή εικόνας: https://images.app.goo.gl/WaYGfkJ3L6ZoD8uT6)	37
Εικόνα 6: Διέγερση ερυθροποίησης (Πηγή εικόνας: Mednutrition).....	10
Εικόνα 7: Η ρύθμιση της ερυθροποίησης (Πηγή εικόνας: Σολωμού, 2023).....	43

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1^ο: Εισαγωγή

Η αναιμία, όπως ορίζεται από το Εθνικό Ινστιτούτο Υγείας (NIH), είναι μια διαταραχή που χαρακτηρίζεται από μειωμένη ποσότητα ερυθρών αιμοσφαιρίων ή αιμοσφαιρίνης στην κυκλοφορία του αίματος (NHI, 2020). Η αιμοσφαιρίνη είναι μια πρωτεΐνη πλούσια σε σίδηρο που επιτρέπει στα ερυθρά αιμοσφαίρια να μεταφέρουν οξυγόνο από τους πνεύμονες στους ιστούς του σώματος. Η μείωση του αριθμού των ερυθρών αιμοσφαιρίων ή η μείωση της ποσότητας της αιμοσφαιρίνης, μπορεί να οδηγήσει σε ανεπαρκή παροχή οξυγόνου στους ιστούς και τα όργανά, συμπεριλαμβανομένης της καρδιάς και του εγκεφάλου, οδηγώντας σε μειωμένη λειτουργία.

Η αναιμία εμφανίζεται με μεγάλη συχνότητα ως συνέπεια της χρόνιας νεφρικής νόσου (XNN), συνήθως λόγω της έλλειψης ερυθροποιητίνης (NHI, 2020). Η ερυθροποιητίνη εντάσσεται στις λεγόμενες πεπτιδικές - γλυκοπρωτεϊνικές ορμόνες, και συντίθεται στους νεφρούς, ενώ αποτελεί απαραίτητο συστατικό για την μετατροπή των πρόδρομων κυττάρων σε ώριμα ερυθροκύτταρα, μέσα από τη διαδικασία της ερυθροποίησης (Locatelli & Del Vecchio, 2023). Ωστόσο, είναι πιθανό να συνυπάρχει και έλλειψη σιδήρου, είτε λόγω της μειωμένης απορρόφησης σιδήρου από τον γαστρεντερικό σωλήνα είτε και λόγω της μειωμένης απελευθέρωσης από τις αποθήκες σιδήρου (Witwer, 2013).

Η χρόνια νεφρική νόσος (XNN) συνεπάγεται έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας, που οδηγεί σε λιγότερο από το 15% της φυσιολογικής νεφρικής δραστηριότητας και η οποία επιφέρει, ως αποτέλεσμα, ανεπάρκειες στη διαδικασία φιλτραρίσματος του αίματος, που

πραγματοποιείται από τους νεφρούς. Η χρόνια νεφρική νόσος (XNN) μπορεί επίσης να προκαλέσει περαιτέρω επιπλοκές στην υγεία. Η παθογόνος αυτή κατάσταση είναι χαρακτηρισμένη από μια υπάρχουσα νεφρική βλάβη, η οποία μπορεί να συνοδεύεται από έναν ρυθμό σπειραματικής διήθησης (eGFR) μικρότερο από 60 ml/min ανά 1,73 τετραγωνικά μέτρα, που διαρκεί 3 μήνες ή περισσότερο. Η νεφρική ανεπάρκεια είναι μια κατάσταση που χαρακτηρίζεται από σταδιακή μείωση της λειτουργίας των νεφρών, η οποία τελικά ωθεί την κατάσταση σε θεραπεία νεφρικής υποκατάστασης, όπως η αιμοκάθαρση ή η μεταμόσχευση (NHI, 2020).

Η πλειονότητα των ατόμων με νεφρική ανεπάρκεια, εμφανίζει αναιμία. Η πιθανότητα εμφάνισης αναιμίας αυξάνεται σε συνάρτηση με την εξέλιξη της νεφρικής σας νόσου (NHI, 2020). Η αναιμία είναι σπάνια στα αρχικά στάδια της νεφρικής νόσου, αλλά τείνει να επιδεινώνεται καθώς η νεφρική νόσος εξελίσσεται και διακυβεύεται όλο και περισσότερο η νεφρική λειτουργία. Η αναιμία είναι διαδεδομένη στα άτομα με XNN, ιδίως μεταξύ εκείνων με πιο προχωρημένη νεφρική νόσο (Locatelli & Del Vecchio, 2023).

Η σοβαρή αναιμία σε άτομα με XNN αυξάνει την μορφή κινδύνου εμφάνισης καρδιαγγειακών συμβαμάτων λόγω της μειωμένης παροχής οξυγόνου στην καρδιά. Τα πάσχοντα άτομα από χρόνια νεφρική νόσο (XNN) και αναιμία αντιμετωπίζουν επίσης αυξημένη πιθανότητα να εμφανίσουν εγκεφαλικό επεισόδιο.

Η παρούσα έρευνα εστιάζει στη θεραπεία της αναιμίας στην περίπτωση ασθενών με XNN, διερευνώντας και παρουσιάζοντας τις νεότερες θεραπευτικές εξελίξεις στον τομέα. Η έρευνα, αναπτύσσεται μέσα από βιβλιογραφική ανασκόπηση και ποσοτική έρευνα, μέσω ερωτηματολογίου. Στόχος παρούσας έρευνας είναι να διερευνήσει τις απόψεις

επαγγελματιών υγείας σχετικά με την κατάσταση της αναιμίας στην ΧΝΝ. Ακόμη, εξετάζεται και η επίδραση της ειδικότητας στις απόψεις των ερωτώμενων. Κατά συνέπεια, τα ερευνητικά ερωτήματα που μελετώνται είναι τα εξής:

- Ποιες είναι οι απόψεις των επαγγελματιών υγείας αναφορικά με την αναιμία στην χρόνια νεφρική νόσο;
- Η ειδικότητα των επαγγελματιών υγείας επηρεάζει τις απόψεις τους αναφορικά με την αναιμία στην χρόνια νεφρική νόσο;

Η παρούσα εργασία αποτελείται από δύο μέρη. Το πρώτο μέρος είναι το θεωρητικό μέρος της έρευνας, το οποίο περιλαμβάνει το κεφάλαιο της εισαγωγής, ένα κεφάλαιο που πραγματεύεται την Χρόνια Νεφρική Νόσο και παρουσιάζει δεδομένα σε σχέση με αυτήν και ένα κεφάλαιο το οποίο αφορά την αναιμία σε ασθενείς με Χρόνια Νεφρική Νόσο και παρουσιάζει τα σύγχρονα επί του θέματος ερευνητικά δεδομένα. Ακολουθεί το ερευνητικό μέρος της έρευνας, που περιλαμβάνει τη μεθοδολογία, την παρουσίαση των αποτελεσμάτων και τα συμπεράσματα που προέκυψαν από το ερευνητικό μέρος.

Αναλυτικότερα, στο πρώτο κεφάλαιο της έρευνας, παρουσιάζεται η Χρόνια Νεφρική Νόσος, ο ορισμός της, στοιχεία τα οποία αφορούν την επιδημιολογία και τον επιπολασμό της σε διάφορους πληθυσμούς, αλλά και ερευνητικά δεδομένα για τα συμπτώματα και για τη θεραπεία της νόσου.

Έπειτα, στο δεύτερο κεφάλαιο της έρευνας, παρουσιάζονται με αναλυτικό τρόπο στοιχεία τα οποία αφορούν την αναιμία και έπειτα, η εστίαση στρέφεται στην αναιμία σε ασθενείς με Χρόνια Νεφρική Νόσο και τον μηχανισμό μέσα από τον οποίο η ΧΝΝ επηρεάζει τη διαδικασία της αιμοποίησης.

Στη συνέχεια, παρουσιάζονται στοιχεία και δεδομένα, σχετιζόμενα της αντιμετώπισης και της θεραπείας της αναιμίας σε πάσχοντες με ΧΝΝ και συγκεκριμένα οι παραδοσιακές, αλλά και νέες θεραπείες, οι οποίες έχουν διερευνηθεί. Οι νέες θεραπευτικές προσεγγίσεις για την θεραπεία της αναιμίας στη Χρόνια Νεφρική Νόσο που παρουσιάζονται, οι οποίες αποτελούν το επίκεντρο της παρούσας έρευνας, περιλαμβάνουν θεραπείες με σταθεροποιητές του HIF, τη θεραπεία με αναστολείς του συμμεταφορέα γλυκόζης-νατρίου (SGLT2), καθώς και με αναστολείς του παράγοντα GATA, νέες μορφές σιδήρου, μονοκλωνικό αντίσωμα με το όνομα ZILTIVEKIMAB, μια αντισωματική μορφογενετική πρωτεΐνη 6 και άλλες υποσχόμενες θεραπείες.

Κατόπιν της ολοκλήρωσης του δεύτερου κεφαλαίου, παρουσιάζεται το τρίτο κεφάλαιο της μεθοδολογίας, στο οποίο παρατίθενται, ο σκοπός της έρευνας, το δείγμα, το ερευνητικό εργαλείο, η διαδικασία της συλλογής δεδομένων αλλά και αυτή της ανάλυσης δεδομένων.

Ακολουθεί το κεφάλαιο της παρουσίασης των αποτελεσμάτων της στατιστικής ανάλυσης και, τέλος, παρουσιάζονται η συζήτηση και τα αποτελέσματα της έρευνας.

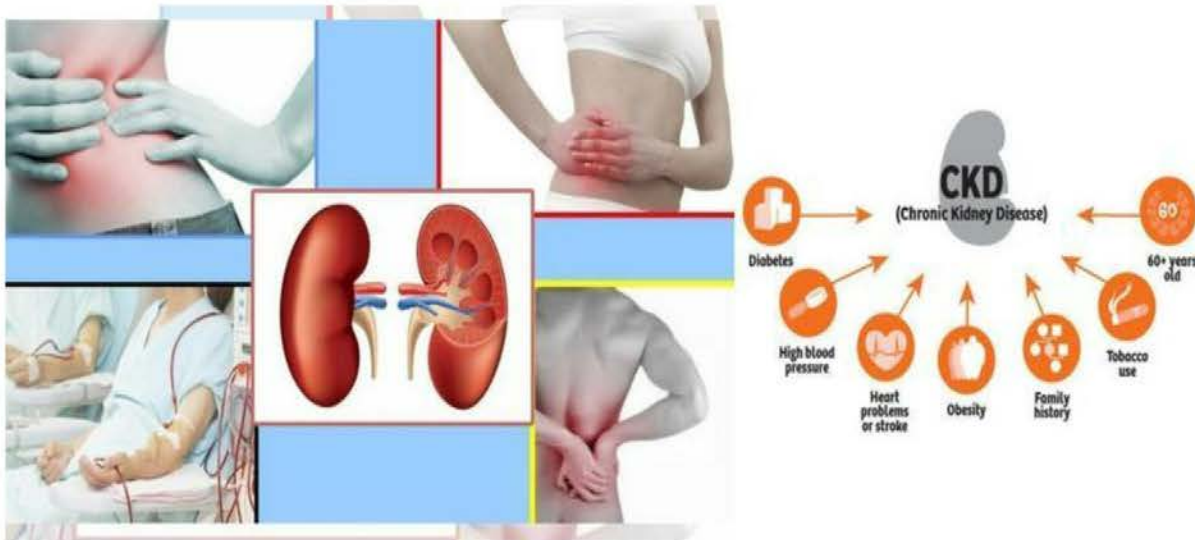
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2ο: ΧΡΟΝΙΑ ΝΕΦΡΙΚΗ ΝΟΣΟΣ

2.1.Ορισμός

Η χρόνια νεφρική νόσος (XNN) είναι μια πάθηση που μπορεί να επηρεάσει σημαντικά την ποιότητα ζωής των πασχόντων από αυτήν. Πρόκειται για μια ιατρική διαταραχή που χαρακτηρίζεται από μόνιμη βλάβη των νεφρών, ανεξάρτητα από το αν υπάρχει ή όχι έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας. Η πάθηση αυτή έχει σημαντικές επιπτώσεις τόσο για το άτομο που πάσχει όσο και γενικότερα για τα εθνικά συστήματα υγείας. Ο παγκόσμιος επιπολασμός της XNN κυμαίνεται μεταξύ 10% και 14%, γεγονός που υποδηλώνει ότι περίπου 1 στα 10 άτομα παγκοσμίως πάσχει από την νόσο (Ιατρού, 2020). Οι πάσχοντες από αναιμία αντιμετωπίζουν αυξημένη ευαισθησία σε καρδιαγγειακές παθήσεις όπως η στεφανιαία νόσος, η καρδιακή ανεπάρκεια και το εγκεφαλικό επεισόδιο. Επιπλέον, χαρακτηρίζονται από μειωμένη ποιότητα ζωής καθώς και έχουν αυξημένο ποσοστό πρόωρης θνησιμότητας (Ιατρού, 2020).

Οι πρωταρχικοί σχετιζόμενοι παράγοντες κινδύνου της εμφάνισης της κατάστασης αυτής, περιλαμβάνουν την υπέρταση, τον σακχαρώδη διαβήτη (Παππά και συν, 2013) τη δυσλιπιδαιμία (αυξημένα επίπεδα χοληστερόλης και τριγλυκεριδίων) (Χελιώτη και συν, 2022) την παχυσαρκία, την καρδιαγγειακή νόσο και τα αυξημένα επίπεδα ουρικού οξέος στο αίμα. Άλλες μεταβλητές που συμβάλλουν περιλαμβάνουν το κάπνισμα, την έκθεση σε νεφροτοξικά φάρμακα (όπως η παρατεταμένη χρήση ακόμη και ήπιων αναλγητικών ή η αδιάκριτη χρήση μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων - φαρμακευτικών προϊόντων που λαμβάνονται συνήθως για πόνους στη μέση ή ρευματικούς πόνους) (Ιατρού, 2020).

Η νόσος εξελίσσεται σε πολλά και διακριτά στάδια. Κατά τη διάρκεια του πρώτου σταδίου, η λειτουργία των νεφρών είναι φυσιολογική. Αυτό σημαίνει ότι οι τακτικές εξετάσεις αίματος που πραγματοποιούνται κατά τη διάρκεια ενός προληπτικού ελέγχου δεν αποκαλύπτουν καμία νεφρική βλάβη. Ωστόσο, σημεία προσβολής των νεφρών μπορούν να εντοπιστούν μέσω της εμφάνισης αιματουρίας (περίσσεια ερυθρών αιμοσφαιρίων στα ούρα) (Φραγκιαδάκη & Μπανου, 2010) μικροαλβουμινουρίας ή πρωτεϊνουρίας (και τα δύο προσδιορίζονται μέσω μιας εξέτασης ούρων), καθώς και ανωμαλιών που διαπιστώνονται κατά τη διάρκεια ακτινολογικών ή υπερηχογραφικών εξετάσεων των νεφρών ή μέσω ιστολογικών αλλοιώσεων που παρατηρούνται κατά τη διάρκεια μιας βιοψίας νεφρού (Ιατρού, 2020).



Εικόνα 1: Χρόνια Νεφρική Νόσος (Πηγή εικόνας: <https://images.app.goo.gl/G8bY45NCw7Dt9tMe7>)

Η ΧΝΝ περιλαμβάνει διάφορα στάδια, τα οποία καθορίζονται και ομαδοποιούνται με βάση την τιμή ενός αλγορίθμου που καλείται ρυθμός σπειραματικής διήθησης του ρυθμού σπειραματικής διήθησης (GFR). Τα στάδια στα οποία διακρίνεται η πάθηση περιλαμβάνουν τα ακόλουθα (Χανιώτης & Χανιώτης, 2009):

Πρώτο στάδιο : Η νεφρική βλάβη εντοπίζεται καθώς παρατηρείται μειωμένο ή αυξημένο $GFR > 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$

Δεύτερο στάδιο: Η νεφρική βλάβη εντοπίζεται καθώς παρατηρείται μικρή μείωση του $GFR: 60 - 89 \text{ ml/min/1,73 m}^2$

Τρίτο στάδιο: Η νεφρική νόσος έχει επιφέρει μέτρια μείωση του $GFR: 30 - 59 \text{ ml/min/1,73 m}^2$

Τέταρτο στάδιο: Η νόσος έχει οδηγήσει σε σημαντική μείωση του $GFR: 15 - 29 \text{ ml/min/1,73 m}^2$

Πέμπτο στάδιο: Εντοπίζεται πλέον νεφρική ανεπάρκεια - με τιμή του $GFR < 15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$

Κατά την αρχική διάγνωση, η πλειονότητα των ασθενών βρίσκεται συνήθως στο στάδιο 3 της νόσου, το οποίο διέπεται σημαντικής νεφρικής βλάβης και μείωσης της νεφρικής λειτουργίας κατά 50%, χωρίς την εμφάνιση κλινικών ενδείξεων. Σε αυτό το στάδιο, οι συνήθεις εξετάσεις αίματος και ούρων αποκαλύπτουν δείκτες νεφρικής βλάβης, όπως είναι τα αυξημένα επίπεδα των τιμών της ουρίας και της κρεατινίνης στο αίμα. Δυστυχώς, σε αυτό το προχωρημένο στάδιο, μόλις το 45%-50% των ατόμων που πάσχουν από ΧΝΝ γνωρίζουν την κατάστασή τους. Στην πραγματικότητα, το εντυπωσιακό ποσοστό του 95% των ασθενών με νεφρική βλάβη και μειωμένη νεφρική λειτουργία παραμένουν εν αγνοία της κατάστασής τους (Ιατρού, 2020).

Το στάδιο 5, το τελικό στάδιο, εκδηλώνεται όταν το 85%-90% της νεφρικής λειτουργίας έχει χαθεί. Αυτό επιβεβαιώνεται από εξετάσεις αίματος και ούρων που δείχνουν υψηλά επίπεδα των τιμών της κρεατινίνης και της ουρίας στο αίμα, καθώς και το ειδικό βάρος των ούρων παρατηρείται χαμηλό. Τα αποτελέσματα αυτά υποδηλώνουν

μια ιδιαίτερα προχωρημένη νόσο, η οποία συχνά συνοδεύεται από κλινικά συμπτώματα όπως αδυναμία, καταβολή, ανορεξία και ναυτία. Σε αυτό το σημείο, για να παραμείνει ο ασθενής στη ζωή, θα πρέπει να ξεκινήσει εξωνεφρική κάθαρση (είτε αιμοκάθαρση είτε περιτοναϊκή κάθαρση) ή να επιλέξει τη μεταμόσχευση νεφρού (Ιατρού, 2020).

Οι παράγοντες που καθιστούν πιθανότερο να αναπτύξει κάποιος τη νόσο είναι η μεγαλύτερη ηλικία, το φύλο (με τους άνδρες να εμφανίζουν ταχύτερη εξέλιξη) (Νικολάου και συν, 2017) το οικογενειακό ιστορικό, η ποσότητα πρωτεΐνης στα ούρα και η ανεπαρκής διαχείριση άλλων παραγόντων που συμβάλλουν στη νόσο (όπως η υπέρταση και τα επίπεδα σακχάρου στο αίμα). Επί του παρόντος, κομβικό σημείο για την επιβράδυνση της εξέλιξης της ΧΝΝ είναι η διασφάλιση ότι οι ασθενείς παραπέμπονται αμέσως σε νεφρολόγο και λαμβάνουν την κατάλληλη φαρμακολογική και διατροφική θεραπεία. Οι παρεμβάσεις αυτές έχουν σχεδιαστεί για να στοχεύουν στη βασική αιτία της αρχικής νεφρικής βλάβης ή στις διαδικασίες που ευθύνονται για την ανάπτυξή της (Ιατρού, 2020).

2.2.Επιδημιολογία

Η χρόνια νεφρική νόσος (ΧΝΝ) είναι μια σταδιακά επιδεινούμενη κατάσταση που πλήττει περισσότερο από το 10% του παγκόσμιου πληθυσμού, που αντιστοιχεί σε περίπου 800 εκατομμύρια ανθρώπους. Η χρόνια νεφρική νόσος είναι πιο συχνή σε ηλικιωμένο πληθυσμό, φυλετικές μειονότητες και σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη και υπέρταση. Αποτελεί σημαντική επιβάρυνση για τα έθνη χαμηλού και μεσαίου εισοδήματος, ιδίως εκείνα που διαθέτουν περιορισμένους πόρους για να αντιμετωπιστούν οι επιπτώσεις της. Η χρόνια νεφρική νόσος έχει καταστεί σημαντική αιτία θανάτου σε παγκόσμιο επίπεδο και συγκαταλέγεται μεταξύ των λίγων μη μεταδοτικών παθολογικών

καταστάσεων που αύξησαν τους σχετιζόμενους με αυτήν θανάτους τα τελευταία 20 χρόνια. Ο σημαντικός επιπολασμός των ασθενών με αναιμία και οι σοβαρές επιζήμιες συνέπειες της χρόνιας νεφρικής νόσου θα πρέπει να υποκινήσουν εντατικότερες προσπάθειες για τη βελτίωση της πρόληψης και της θεραπείας (Koversdy, 2022).

Είναι αξιοσημείωτη η έλλειψη ερευνών που διερευνούν τις διακυμάνσεις του επιπολασμού της χρόνιας νεφρικής νόσου (XNN) με τα χρόνια, καθώς μία τέτοια έρευνα βασίζεται στην επαναξιολόγηση του ίδιου πληθυσμού με τη χρήση συγκρίσιμων μεθοδολογιών. Το σύστημα επιτήρησης της XNN των Κέντρων Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων στις Ηνωμένες Πολιτείες (Aitken et al., 2014) τεκμηρίωσε ότι η συχνότητα εμφάνισης των σταδίων XNN 1-4 ήταν 11,8% κατά την περίοδο 1988-1994 εμφάνισε αύξηση σε 14,2% μεταξύ 2015 και 2016. Η μελέτη που ανέλυσε δεδομένα από την Εθνική Έρευνα για την Υγεία και τη Διατροφή διαπίστωσε ότι η αύξηση της συχνότητας των σταδίων XNN 3-4 δεν ήταν συνεπής διαχρονικά. Ενώ υπήρξε αύξηση από τη δεκαετία του 1990 έως τη δεκαετία του 2000, στη συνέχεια διατηρήθηκε σχετικά σταθερή (Kovesdy, 2022).

Λαμβάνοντας ενδεικτικά ποσοστά από ευρωπαϊκές χώρες, η Νορβηγία παρουσίασε σταθερή συχνότητα των σταδίων 1-5 μεταξύ 1995 και 2008. Αξιοσημείωτο είναι ότι η εμφάνιση των σταδίων 3-5 μειώθηκε δραματικά κατά τη διάρκεια της ίδιας περιόδου στο Ηνωμένο Βασίλειο, όπως προκύπτει από την αντίστοιχη έρευνα υγείας για την Αγγλία (Murphy et al., 2016).

Οι παράγοντες που συμβάλλουν στη σταθεροποίηση ή τη βελτίωση του επιπολασμού της χρόνιας νεφρικής νόσου (XNN) δεν είναι απόλυτα κατανοητοί και ενδεχομένως διαφέρουν κατά τόπους. Είναι σημαντικό, ωστόσο, να σημειωθεί ότι, καθώς ο

πληθυσμός αυξάνεται, ο επιπολασμός της χρόνιας νεφρικής νόσου (XNN) είναι σταθερός, σημαίνει ότι υπάρχει αύξηση του συνολικού αριθμού των ατόμων με XNN. Ο προσδιορισμός της αιτίας (ή των αιτιών) των δυναμικών διακυμάνσεων στον επιπολασμό της χρόνιας νεφρικής νόσου (XNN) και των ασυνεπειών μεταξύ των δεδομένων από διαφορετικά έθνη αποτελεί μία δύσκολη ως προς τη διερεύνησή της υπόθεση. Αλλαγές στον επιπολασμό της χρόνιας νεφρικής νόσου (XNN) μπορεί να προκύψουν λόγω της βελτίωσης των ποσοστών επιβίωσης ή της μεγαλύτερης διάρκειας ζωής των ατόμων με XNN, πιθανώς λόγω των βελτιωμένων μεθόδων ελέγχου. Ακόμη, τόσο ο ορισμός όσο και η παθοφυσιολογία της XNN έχουν αντίκτυπο στον επιπολασμό της. Ο προσδιορισμός των περισσότερων περιπτώσεων XNN βασίζεται στον eGFR, επομένως, οι παράγοντες που επηρεάζουν τον eGFR επηρεάζουν και τις εκτιμήσεις του επιπολασμού της XNN (Kovesdy, 2022).

Περνώντας στους παράγοντες οι οποίοι αφορούν τους ασθενείς και τα δημογραφικά τους στοιχεία, κατά κύριο λόγο, η αύξηση της ηλικίας οδηγεί σε μείωση του εκτιμώμενου ρυθμού σπειραματικής διήθησης (eGFR), ανεξάρτητα από άλλους παράγοντες. Αυτό σημαίνει ότι ακόμη και αν η συγκέντρωση κρεατινίνης στον ορό ενός ατόμου παραμένει σταθερή, μπορεί να αναπτύξει χρόνια νεφρική νόσο (XNN) λόγω της φυσικής μείωσης της μυϊκής μάζας που συμβαίνει με την ηλικία, η οποία καλύπτει τη μείωση των ηλικιακών απωλειών στον GFR.

Η μετα-ανάλυση που διεξήχθη από τους Hill et al. εξέτασε την επίδραση της ηλικίας στον επιπολασμό της XNN. Η μελέτη διαπίστωσε ότι όσο αυξανόταν η ηλικία, υπήρχε αντίστοιχη αύξηση στη συχνότητα εμφάνισης των σταδίων 1-5 της XNN. Ο επιπολασμός

κυμαινόταν από 13,7% στην ομάδα των 30-40 ετών έως 27,9% σε ασθενείς ηλικίας >70 έως 80 ετών (Hill et al., 2016).

Μελέτες έχουν δείξει ότι η επίπτωση της ΧΝΝ είναι μεγαλύτερη στις γυναίκες σε σύγκριση με τους άνδρες. Ο επιπολασμός των σταδίων 1-4 της ΧΝΝ στις Ηνωμένες Πολιτείες το 2015-2016, μετά από προσαρμογή για την ηλικία, ήταν 14,9% στις γυναίκες και 12,3% στους άνδρες. Τα ποσοστά αυτά συνάδουν με τις ανισότητες με βάση το φύλο που παρατηρήθηκαν σε σχετικές μελέτες παγκοσμίου βεληνικού. Τα αίτια πίσω από αυτές τις ανισότητες παραμένουν αβέβαια και μπορεί να είναι πολύπλευρα. Ενώ οι μέθοδοι για την εκτίμηση του GFR διαθέτουν διορθωτικό παράγοντα για τον παράγοντα του φύλου, η χρήση ενός ενιαίου ορίου <60 ml/min ανά 1,73 m² για τον ορισμό της ΧΝΝ μπορεί να οδηγήσει σε υπερδιάγνωση της ΧΝΝ στο γυναικείο πληθυσμό (Aitken et al., 2014).

Στην ίδια κατεύθυνση της διερεύνησης του επιπολασμού της ΧΝΝ στα δύο φύλα, οι Weldegiorgis και Woodward (2020) διεξήγαγαν μια ολοκληρωμένη αναζήτηση στις βάσεις δεδομένων Embase και PubMed για μελέτες κοόρτησης οποία ολοκληρώθηκε το 2020. Οι μελέτες που επέλεξαν να συμπεριλάβουν στην συστηματική ανασκόπησή τους παρείχαν πληροφορίες αναφορικά με τη σχέση μεταξύ της συστολικής αρτηριακής πίεσης (ΣΑΠ) και της χρόνιας νεφρικής νόσου (ΧΝΝ) ή της νεφρικής νόσου τελικού σταδίου σε συσχέτιση με τον επιπολασμό της νόσου σε κάθε φύλο. Η μελέτη χρησιμοποίησε μετα-αναλύσεις τυχαίων επιδράσεων, χρησιμοποιώντας αντίστροφη στάθμιση της διακύμανσης, για να συνδυάσει τους σχετικούς κινδύνους που αφορούν το φύλο και τον λόγο των κινδύνων μεταξύ γυναικών και ανδρών για την εμφάνιση χρόνιας

νεφρικής νόσου (XNN) και νεφρικής νόσου τελικού σταδίου (Weldegiorgis & Woodward, 2020).

Η μετα-ανάλυση περιελάμβανε δεδομένα από έξι κοορτές, που συμπεριλάμβαναν συνολικά 2.382.712 άτομα. Μεταξύ αυτών των ατόμων, υπήρξαν 6.856 περιστατικά XNN και 833 περιστατικά νεφρικής νόσου τελικού σταδίου. Διαπιστώθηκε ότι ο σχετικός κίνδυνος για χρόνια νεφρική νόσο ή νεφρική νόσο τελικού σταδίου που σχετίζεται με την υπέρταση (συστολική αρτηριακή πίεση [SBP] ≥ 140 mm Hg) σε σύγκριση με την ιδανική αρτηριακή πίεση (SBP < 120 mm Hg) ήταν 1,56 (95% διάστημα εμπιστοσύνης [CI], 1,39-1,75) στις γυναίκες και 2,06 (95% CI, 1,64-2,60) στους άνδρες.

Γενικότερα, ο σχετικός κίνδυνος για εκδήλωση χρόνιας νεφρικής νόσου (XNN) ή νεφρικής νόσου τελικού σταδίου (NNΣ) ήταν 23% χαμηλότερος στις γυναίκες σε σύγκριση με τους άνδρες, με σχετική μείωση του κινδύνου 0,77 [95% CI, 0,63-0,95].

Συνεπώς, οι ερευνητές κατέληξαν ότι η υπέρταση στις γυναίκες σχετίζεται με περίπου 20% χαμηλότερο πρόσθετο κίνδυνο εμφάνισης χρόνιας νεφρικής νόσου (XNN) ή νεφρικής νόσου τελικού σταδίου σε σύγκριση με τους άνδρες. Οι διαφορές των δύο φύλων στον χρόνο, τη διάρκεια και την ένταση ορισμένων παραγόντων κινδύνου, όπως η λευκωματουρία, ο διαβήτης, η καρδιαγγειακή νόσος, η παχυσαρκία και η κοινωνικοοικονομική κατάσταση, θα μπορούσαν να εξηγήσουν ένα μέρος του υψηλότερου κινδύνου που παρατηρείται στους άνδρες. Μια άλλη πιθανή ερμηνεία την οποία δίνουν οι συγγραφείς είναι ότι οι γυναίκες μπορεί να υπόκεινται σε υποδιάγνωση και να έχουν μικρότερη πιθανότητα έναρξης αιμοκάθαρσης εγκαίρως. Συνεπώς, καταλήγουν ότι απαιτείται περαιτέρω έρευνα για τη διαλεύκανση των μηχανισμών που

διέπουν την παρατηρούμενη διαφορά μεταξύ ανδρών και γυναικών (Weldegiorgis & Woodward, 2020).

Αντίστοιχα, τον επιπολασμό της ΧΝΝ σε άνδρες και γυναίκες διερεύνησε και η έρευνα των Haroun et al. (2003). Οι Haroun et al. (2003) διεξήγαγαν μια 20ετή κοινοτική, προοπτική μελέτη παρατήρησης για να διερευνήσουν τη συσχέτιση μεταξύ της υπέρτασης και του καπνίσματος σε σχέση με τον μελλοντικό κίνδυνο χρόνιας νεφρικής νόσου (ΧΝΝ) στα δύο φύλα. Η μελέτη περιελάμβανε 23.534 άνδρες και γυναίκες από την Washington County του Maryland. Όλες οι περιπτώσεις ασθενών που συμπεριλήφθησαν στην έρευνα επαληθεύτηκαν ως χρόνια νεφρική νόσος (ΧΝΝ) μετά από ενδεδειγμένη εξέταση των ιατρικών φακέλων. Οι προσαρμοσμένοι σχετικοί κίνδυνοι χρόνιας νεφρικής νόσου (ΧΝΝ) προσδιορίστηκαν με τη χρήση της αναλογικής παλινδρόμησης κινδύνων Cox. Η ηλικία χρησιμοποιήθηκε ως χρονική μεταβλητή, ενώ η αρτηριακή πίεση, το κάπνισμα, το φύλο και τα ποσοστά σακχάρου, θεωρήθηκαν ως μεταβλητές κινδύνου. Η αναλογία κινδύνου (με διάστημα εμπιστοσύνης 95%) για την ανάπτυξη ΧΝΝ στις γυναίκες ήταν 2,5 (0,05 έως 12,0) για τις γυναίκες με φυσιολογική αρτηριακή πίεση, 3,0 (0,6 έως 14,4) για τις γυναίκες με υψηλή φυσιολογική αρτηριακή πίεση, 3,8 (0,8 έως 17,2) για τις γυναίκες με υπέρταση σταδίου 1, 6,3 (1,3 έως 29,0) για τις γυναίκες με υπέρταση σταδίου 2 και 8,8 (1,8 έως 43,0) για τις γυναίκες με υπέρταση σταδίων 3 ή 4, σε σύγκριση με τα άτομα με βέλτιστη αρτηριακή πίεση.

Στους άνδρες, η συσχέτιση ήταν συγκρίσιμη αλλά ελαφρώς λιγότερο ισχυρή σε σύγκριση με τις γυναίκες, με αναλογίες κινδύνου 1,4 (0,2 έως 12,1), 3,3 (0,4 έως 25,6), 3,0 (0,4 έως 22,2), 5,7 (0,8 έως 43,0) και 9,7 (1,2 έως 75,6), αντίστοιχα.

Από την ίδια έρευνα έχει διαπιστωθεί ότι τόσο ο ανδρικός όσο και γυναικείος πληθυσμός που καπνίζουν, έχουν σημαντικά υψηλότερο κίνδυνο χρόνιας νεφρικής νόσου (XNN). Ο λόγος κινδύνου για τις γυναίκες είναι 2,9 (95% διάστημα εμπιστοσύνης: 1,7 έως 5,0) και για τους άνδρες είναι 2,4 (95% διάστημα εμπιστοσύνης: 1,5 έως 4,0). Η υπέρταση σταδίου 1 και το κάπνισμα ήταν υπεύθυνα για ένα σημαντικό ποσοστό του κινδύνου χρόνιας νεφρικής νόσου (XNN) σε αυτή τη συνομοταξία, με 23% και 31% του αποδιδόμενου κινδύνου, αντίστοιχα για τα δύο φύλα. Συνολικά, από την έρευνα διαπιστώθηκε ότι ο κίνδυνος χρόνιας νεφρικής νόσου (XNN) συσχετίζεται στενά με την υψηλή αρτηριακή πίεση (ΑΠ) το διαβήτη και το κάπνισμα, τόσο σε άντρες, όσο και σε γυναίκες (Haroun et al., 2003).

Ο σακχαρώδης διαβήτης (ΣΔ) έχει καταστεί ο κύριος προδιαθεσικός παράγοντας κινδύνου για τη χρόνια νεφρική νόσο (XNN) στις ανεπτυγμένες χώρες. Αυτό είναι εμφανές στις μελέτες που διερευνούν τον επιπολασμό της XNN σε άτομα που πάσχουν από αναιμία. Πιο συγκεκριμένα, ο επιπολασμός της XNN στους προδιαβητικούς ήταν 14,3% και στους μη διαβητικούς ήταν 4,9%. Μια μετα-ανάλυση, η οποία περιελάμβανε 82 παγκόσμιες έρευνες, αποκάλυψε επίσης συσχέτιση μεταξύ του σακχαρώδη διαβήτη και του επιπολασμού της χρόνιας νεφρικής νόσου (XNN) (Hill et al., 2016). Η επίδραση του σακχαρώδη διαβήτη στη νεφρική λειτουργία και το πόσο συμβάλλει στο να αναπτυχθεί και να εξελιχθεί η XNN είναι ευρέως αναγνωρισμένος. Παρόλα αυτά, η επιδημιολογική έρευνα για τη διερεύνηση της χρόνιας νεφρικής νόσου (XNN) σε άτομα με διαβήτη πρέπει να αντιμετωπίσει την πρόκληση ότι οι διαβητικοί πληθυσμοί, ιδίως εκείνοι με διαβήτη τύπου 2, έχουν συχνά πρόσθετες ταυτόχρονες ιατρικές διαταραχές,

όπως υπέρταση ή η αγγειακή νόσος, οι οποίες αποτελούν επίσης ξεχωριστούς παράγοντες κινδύνου για ΧΝΝ (Kovesdy, 2022).

2.3.Συμπτώματα

Για να λειτουργήσει σωστά κάθε οργανισμός, χρειάζεται ενέργεια που αποκτάται μέσω κυτταρικών αντιδράσεων. Τα απαραίτητα συστατικά για τη διαδικασία αυτή παρέχονται μέσω της διατροφής. Ωστόσο, η τροφή δεν περιλαμβάνει μόνο ωφέλιμα συστατικά αλλά και επικίνδυνες χημικές ουσίες για τον οργανισμό. Ως εκ τούτου, οι νεφροί διαδραματίζουν κρίσιμο ρόλο στη διατήρηση των πλεονεκτικών συστατικών και στην απομάκρυνση των επιβλαβών, αποκτώντας έτσι τον χαρακτηρισμό τους ως φίλτρα του οργανισμού (Παγιωτέλης, 2023).

Οι νεφροί εξυπηρετούν τον σκοπό του φιλτραρίσματος των αποβλήτων από το αίμα και της ρύθμισης της ισορροπίας των υγρών και των ηλεκτρολυτών στο σώμα. Ακόμη, ρυθμίζουν την ισορροπία του pH και φροντίζουν για αποβολή των περιττών μεταβολικών υποπροϊόντων, τυχόν φαρμακευτικών ή άλλων επιβλαβών ουσιών που απορροφήθηκαν από τον οργανισμό (Webster et al., 2017).

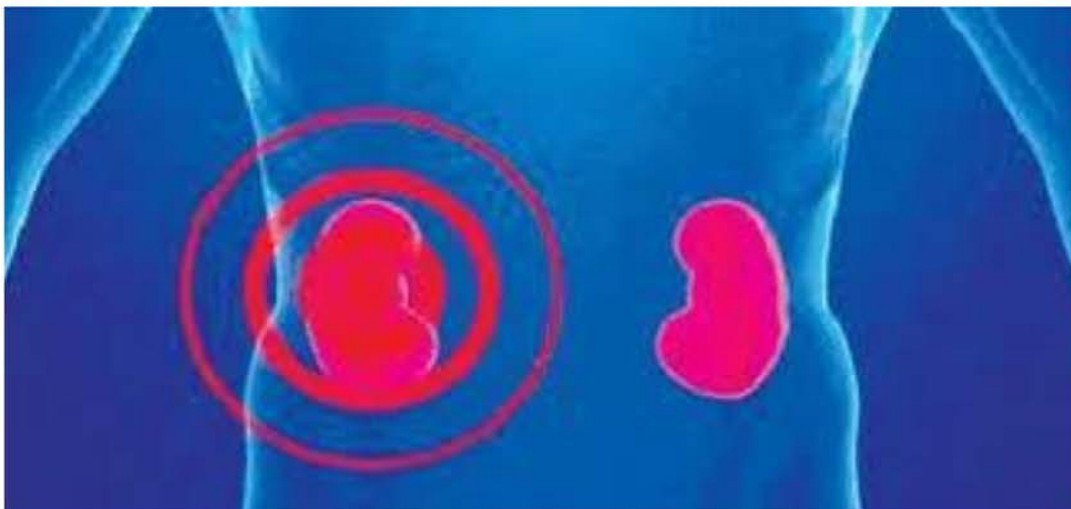
Από τη λειτουργία των νεφρών, επηρεάζονται επίσης η σύνθεση ενζύμων και ορμονών, όπως η ερυθροποιητίνη, η ρενίνη, η βιταμίνη D, οι προσταγλανδίνες και άλλες. Ωστόσο, σε περίπτωση νεφρικής δυσλειτουργίας, ορισμένες ορμόνες μπορεί να μη συντίθενται, με αποτέλεσμα τη συσσώρευση τοξινών στην κυκλοφορία του αίματος και τη διαταραχή της λειτουργίας του ουροποιητικού συστήματος. Η χρόνια νεφρική νόσος αναφέρεται σε μια μακροχρόνια κατάσταση όταν οι νεφροί δεν μπορούν να λειτουργήσουν σωστά, οδηγώντας σε σταδιακή μείωση της ικανότητάς τους να φιλτράρουν τα απόβλητα από το αίμα.

Η νεφρική νόσος μπορεί να εκδηλωθεί είτε ως οξεία είτε ως χρόνια. Η αιτιολογία της οξείας νεφρικής νόσου περιλαμβάνει παράγοντες όπως η αφυδάτωση, η απόφραξη της νεφρικής αρτηρίας και η λιθίαση (Παγιωτέλης, 2023).

Η Χρόνια Νεφρική Νόσος χαρακτηρίζεται από την παρατεταμένη παρουσία συμπτωμάτων που σχετίζονται με την Οξεία Νεφρική Νόσο και διαρκούν για διάστημα πέραν των 3 μηνών. Η μη έγκαιρη διάγνωση της Οξείας Νεφρικής Νόσου μπορεί να αποτελέσει κίνδυνο για τη ζωή, καθώς μπορεί να οδηγήσει σε μεταβολική οξέωση, υπερκαλιαιμία και πνευμονικό οίδημα (Webster et al., 2017).

Τα κυρίαρχα συμπτώματα της χρόνιας νεφρικής νόσου περιλαμβάνουν (Ku et al., 2018):

- Σύγχυση και πονοκέφαλο
- Επεισόδια πόνου, συγκεκριμένα πονοκεφάλων, μαζί με οίδημα στα κάτω άκρα
- Αϋπνία (κόπωση, υπνηλία)
- Μειωμένη ροή ούρων που συνοδεύεται από την αποβολή πρωτεϊνών.
- Απώλεια σωματικού βάρους, ασθένειες που επηρεάζουν την επιθυμία για φαγητό (ανορεξία) και καταστάσεις που προκαλούν αίσθημα αδιαθεσίας και την πράξη αποβολής του περιεχομένου του στομάχου (ναυτία, έμετος).
- Ηλεκτρολυτικές διαταραχές, όπως χαμηλά επίπεδα ασβεστίου ή υψηλά επίπεδα νατρίου.



Εικόνα 2: Συμπτώματα χρόνιας νεφρικής νόσου (Πηγή εικόνας: <https://images.app.goo.gl/mTnsoynDjtsNHLzAA>)

2.4.Θεραπεία

Ο στόχος της θεραπείας της χρόνιας νεφρικής νόσου (XNN) είναι να επιβραδυνθεί η εξέλιξη της προς τη νεφρική νόσο τελικού σταδίου. Λόγω της σταδιακής εμφάνισης των συμπτωμάτων στη χρόνια εξελισσόμενη νεφρική ανεπάρκεια, η θεραπεία της XNN συνήθως επικεντρώνεται στην αντιμετώπιση μιας ασυμπτωματικής νόσου που μπορεί να ανακαλυφθεί μόνο μέσω εργαστηριακών εξετάσεων. Οι κύριες αιτίες της νεφρικής νόσου τελικού σταδίου, δηλαδή η υπέρταση και ο διαβήτης τύπου 2, μπορούν να προληφθούν εν μέρει μέσω πρωτογενών προληπτικών στρατηγικών, όπως η διατήρηση μιας υγιεινής διατροφής, ο έλεγχος του βάρους και η τακτική άσκηση. Επιπλέον, μετά την εμφάνιση της υπέρτασης ή του διαβήτη, οι συνέπειες που σχετίζονται με τους νεφρούς μπορούν να μειωθούν μέσω δευτερογενών προληπτικών μέτρων που στοχεύουν στη διαχείριση της αρτηριακής πίεσης και των γλυκαιμικών επιπέδων. Ως εκ τούτου, η διαχείριση της XNN χρησιμεύει συχνά ως παράδειγμα τριτογενούς πρόληψης σε άτομα που δεν έχουν ανταποκριθεί στα αρχικά προληπτικά μέτρα, αλλά εξακολουθούν να είναι ασυμπτωματικά. Κατά τις τελευταίες δύο δεκαετίες έχουν εμφανιστεί αρκετές αποτελεσματικές θεραπείες για τη XNN. Οι παρεμβάσεις αυτές μπορούν δυνητικά να παρεμποδίσουν ή ακόμη και να ανακόψουν την εξέλιξη της νεφρικής νόσου τελικού σταδίου (Turner et al., 2012).

Ακόμη, ορισμένοι τύποι χρόνιας νεφρικής νόσου, ιδίως εκείνοι με φλεγμονώδη ή αυτοάνοσο χαρακτήρα, απαιτούν ειδικές και προσαρμοσμένες θεραπείες. Παρ' όλα αυτά, οι θεραπείες αυτές χρησιμοποιούνται συνήθως παράλληλα με τις μεθόδους που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση των κυρίαρχων αιτιών της υπέρτασης και του διαβήτη (Turner et al., 2012).

Σύμφωνα με την Αναστασάκη οι κατάλληλες θεραπευτικές παρεμβάσεις για την ΧΝΝ περιλαμβάνουν (Αναστασάκη, 2018):

· ***Συντηρητική θεραπεία***

· ***Μέθοδοι Υποκατάστασης-Αιμοκάθαρση (Τεχνητός Νεφρός ή Περιτοναϊκή Κάθαρση).***

· ***Μεταμόσχευση Νεφρού.***

□ Ο σκοπός της συντηρητικής θεραπείας είναι η παροχή παρηγορητικής φροντίδας και η διασφάλιση της ευημερίας του ασθενούς, χωρίς να καταφεύγει σε υποκατάστατες θεραπείες. Αυτό επιτυγχάνεται με την τήρηση των διαιτητικών οδηγιών και τη χορήγηση φαρμάκων ειδικά σχεδιασμένων για την αποτελεσματική διαχείριση της αρτηριακής υπέρτασης του ασθενούς, του δευτεροπαθούς υπερπαραθυρεοειδισμού και της αναιμίας που προκύπτει από τη νεφρική ανεπάρκεια.

□ Η αιμοκάθαρση με τεχνητό νεφρό είναι η κυρίαρχη μέθοδος αντιμετώπισης της ΧΝΝ στην Ελλάδα αλλά και σε διεθνές επίπεδο. Ο ασθενής πρέπει να υποβάλλεται σε πρόγραμμα τεχνητής νεφρικής κάθαρσης, συνήθως τρεις φορές την εβδομάδα, για διάρκεια περίπου τεσσάρων ωρών. Πριν από αυτό, ο ασθενής θα πρέπει να έχει προετοιμαστεί καταλλήλως με την τοποθέτηση διαύλου κεντρικού φλεβικού καθετήρα ή με τη δημιουργία A-VFistula, ή την τοποθέτηση A-VGraft.

□ Η αιμοκάθαρση είναι μια τεχνητή μέθοδος καθαρισμού του αίματος με την απομάκρυνση άχρηστων ουσιών όπως το κάλιο και η ουρία, αντικαθιστώντας ουσιαστικά τη λειτουργία των νεφρών. Επιπλέον, ο προσθετικός νεφρός απομακρύνει αποτελεσματικά τα πλεονάζοντα υγρά από το σώμα. Η μεμβράνη

του τεχνητού νεφρού διευκολύνει την ανταλλαγή χημικών ουσιών και την κυκλοφορία του ύδατος.

|| Στην Ελλάδα, η περιτοναϊκή κάθαρση χρησιμοποιείται σπάνια, ωστόσο σε αρκετά κράτη αποτελεί την προτιμώμενη μέθοδο θεραπείας. Ένα σημαντικό πλεονέκτημα είναι ότι διατηρεί την υπολειπόμενη νεφρική λειτουργία. Ένας καθετήρας εισάγεται στην κοιλιακή κοιλότητα για την παροχή υγρού σε τακτά χρονικά διαστήματα κατά τη διάρκεια ενός 24ωρου. Το υγρό αυτό στη συνέχεια αποστραγγίζεται, εξαλείφοντας αποτελεσματικά τις τοξικές ουσίες που συσσωρεύονται ως αποτέλεσμα της νεφρικής ανεπάρκειας και την περίσσεια υγρού λόγω της υπεραντίδρασης του διαλύματος της περιτοναϊκής κάθαρσης.

|| Η μεταμόσχευση νεφρού είναι η προτιμώμενη προσέγγιση για τους περισσότερους ασθενείς, καθώς επιτρέπει την αποκατάσταση της νεφρικής λειτουργίας. Οι ιδανικές επιλογές περιλαμβάνουν τη μεταμόσχευση από ζώντα δότη, η οποία αποτελεί την πιο αποτελεσματική λύση, ή τη μεταμόσχευση με πτωματικό μόσχευμα. Και στις δύο περιπτώσεις, ο ασθενής ακολουθεί αντιαπορριπτική αγωγή. Η προσέγγιση συσχετίζεται με βελτιωμένη ποιότητα ζωής και διπλάσια ποσοστά επιβίωσης σε σχέση με όσους υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση.



Εικόνα 3: Μεταμόσχευση νεφρού (Πηγή εικόνας:<https://images.app.goo.gl/z1ZXFKsM2D9VnXNv8>)

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3ο: ΑΝΑΙΜΙΑ

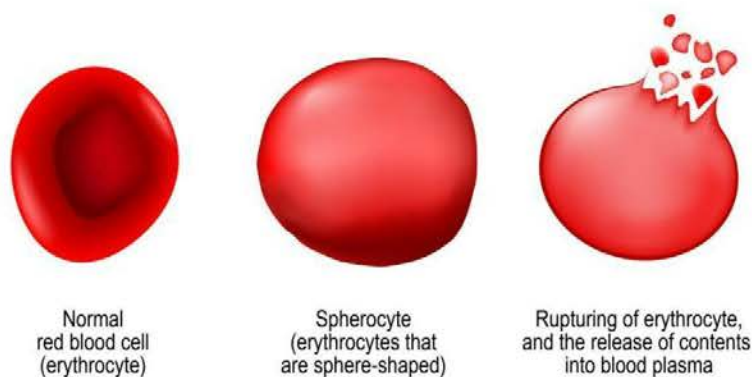
3.1.Ορισμός και θεραπευτική προσέγγιση

3.1.1.Ορισμός

Η αναιμία μπορεί να οριστεί ως μια ιατρική πάθηση που χαρακτηρίζεται από μείωση της ποσότητας ή του όγκου των ερυθρών αιμοσφαιρίων ή από ανεπάρκεια της αιμοσφαιρίνης, η οποία αποτελεί την ουσία που είναι υπεύθυνη για την παροχή οξυγόνου. Η αναιμία συνήθως εκδηλώνεται με ωχρότητα του δέρματος, των βλεννογόνων μεμβρανών και των νυχιών. Η αντισταθμιστική αντίδραση της καρδιάς μπορεί να οδηγήσει σε καρδιακή υπερτροφία και αυξημένο καρδιακό ρυθμό. Υπάρχουν περίπου 100 διαφορετικοί τύποι αναιμίας, οι οποίοι χαρακτηρίζονται από την προέλευση και το μέγεθος και την περιεκτικότητα σε αιμοσφαιρίνη των ανώμαλων κυττάρων (Britannica, 2023).

Η αναιμία εμφανίζεται όταν ο ρυθμός καταστροφής των ερυθρών αιμοσφαιρίων υπερβαίνει τον σχηματισμό τους, όταν η παραγωγή ερυθρών αιμοσφαιρίων μειώνεται ή όταν υπάρχει οξεία ή χρόνια απώλεια αίματος. Η αιμόλυση μπορεί να προκύψει από κληρονομικές κυτταρικές ανωμαλίες, όπως η δρεπανοκυτταρική αναιμία, η κληρονομική σφαιροκυττάρωση ή η ανεπάρκεια της αφυδρογονάσης της γλυκόζης-6-φωσφορικού άλατος (Αθανασίου-Μεταξά και συν, 2003).

Hemolysis



Εικόνα 4: Αιμόλυση (Πηγή εικόνας: <https://images.app.goo.gl/9V7Kb7ioG2NLaHqH6>)

Η καταστροφή μπορεί επίσης να συμβεί λόγω έκθεσης σε αιμολυτικές χημικές ουσίες, όπως η σουλφανιλαμίδα (ένα αντιβιοτικό φάρμακο), η πριμακίνη (ένα αντιελονοσιακό φάρμακο) ή η ναφθαλίνη. Εναλλακτικά, η καταστροφή μπορεί να προκληθεί από την παραγωγή αντισωμάτων κατά των ερυθρών αιμοσφαιρίων, όπως παρατηρείται στην ερυθροβλάστωση fetalis. Η μειωμένη παραγωγή ερυθρών αιμοσφαιρίων μπορεί να οφείλεται σε ασθένειες του μυελού των οστών, όπως η λευχαιμία και η απλαστική αναιμία, ή σε έλλειψη βασικών θρεπτικών συστατικών, όπως η βιταμίνη B12, το φυλλικό οξύ και ο σίδηρος, τα οποία είναι απαραίτητα για τη σύνθεση των ερυθρών αιμοσφαιρίων. Η μειωμένη παραγωγή μπορεί επίσης να προκύψει από ορμονικές ανεπάρκειες, καταστολή του σχηματισμού ερυθρών αιμοσφαιρίων από συγκεκριμένα φάρμακα ή τοξίνες που παράγονται από ασθένειες όπως η χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, ο καρκίνος και η νεφρική ανεπάρκεια (Maisonneuve et al., 2020).

Οι αναιμίες μπορούν να ταξινομηθούν στους ακόλουθους τύπους με βάση τη δομή τους, οι οποίοι περιλαμβάνουν (Britannica, 2023):

(1) μακροκυτταρική αναιμία, η οποία χαρακτηρίζεται από μεγαλύτερα από το φυσιολογικό ερυθρά αιμοσφαίρια

(2) νορμοκυτταρική αναιμία, η οποία χαρακτηρίζεται από μείωση του αριθμού των ερυθρών αιμοσφαιρίων που κατά τα άλλα είναι σχετικά φυσιολογικά, όπως στην αναιμία που προκαλείται από αιφνίδια απώλεια αίματος ή αιμορραγικό πεπτικό έλκος, στις περισσότερες περιπτώσεις αιμορροφιλίας και στην πορφύρα

(3) απλή μικροκυτταρική αναιμία, η οποία χαρακτηρίζεται από μικρότερα από το φυσιολογικό ερυθροκύτταρα και απαντάται σε περιπτώσεις χρόνιων φλεγμονωδών καταστάσεων και νεφρικών παθήσεων

(4) μικροκυτταρική υποχρωμική αναιμία, χαρακτηριζόμενη από ελάττωση του μεγέθους των ερυθροκυττάρων και της συγκέντρωσης της αιμοσφαιρίνης και σχετίζεται συχνά με σιδηροπενική αναιμία, αλλά παρατηρείται και στη μεσογειακή αναιμία.

3.1.2. Αντιμετώπιση αναιμίας

Η αντιμετώπιση της αναιμίας διαφέρει ανάλογα με τη συγκεκριμένη διάγνωση. Η θεραπεία περιλαμβάνει την παροχή των απαραίτητων θρεπτικών συστατικών σε περιπτώσεις ανεπάρκειας, τον εντοπισμό και την εξάλειψη των επιβλαβών παραγόντων, την ενίσχυση της υποκείμενης κατάστασης μέσω φαρμακευτικής αγωγής και άλλων θεραπευτικών προσεγγίσεων, τη μείωση της απώλειας αίματος μέσω χειρουργικών επεμβάσεων όπως η σπληνεκτομή ή την αναπλήρωση του όγκου αίματος μέσω μετάγγισης (Britanica, 2023).

Η χρησιμότητα των μεταγγίσεων ως θεραπευτική μέθοδος για τα άτομα με αναιμία είναι σε πολλές περιπτώσεις μία έκτακτη λύση που επιλέγεται, χωρίς ωστόσο να στερείται επιπλοκών και να μπορεί να χαρακτηριστεί ως μία βιώσιμη λύση. Χωρίς την

κατάλληλη φροντίδα και ιδίως χωρίς μεταγγίσεις αίματος, τα άτομα με αναιμία έχουν σημαντικά μειωμένο προσδόκιμο ζωής, που συνήθως φθάνει τα 7 έτη λόγω της ανεπαρκούς παραγωγής ερυθρών αιμοσφαιρίων. Η συχνότητα των μεταγγίσεων που λαμβάνουν καθορίζεται από διάφορους παράγοντες, όπως η ηλικία, το σωματικό βάρος και το μέγεθος του σπλήνα σε σχέση με τη διάσπαση των ερυθρών αιμοσφαιρίων. Συνήθως, οι ασθενείς με αναιμία λαμβάνουν μια δόση συμπυκνωμένων ερυθρών αιμοσφαιρίων, που κυμαίνεται από μία έως τρεις μονάδες. Η συγκεκριμένη ποσότητα εξαρτάται από τη σοβαρότητα της κατάστασής (Δαλαβάγκας, 2022). Η χορήγηση των μονάδων πραγματοποιείται σε διάστημα μίας έως τεσσάρων εβδομάδων. Αξίζει να σημειωθεί ότι κάθε χορηγούμενη δόση συμπυκνωμένων ερυθρών αιμοσφαιρίων περιλαμβάνει 200 mg σιδήρου (Kolnagou et al., 2014).

Τυπικά, αυτός ο ρυθμός μετάγγισης νοείται ως κατανάλωση 15-20 mg σιδήρου ημερησίως, ενώ η συνιστώμενη ημερήσια πρόσληψη σιδήρου είναι 6 mg/ημέρα. Εάν δεν χορηγηθούν θεραπείες αποσιδήρωσης στα άτομα με αναιμία, το προσδόκιμο ζωής τους μειώνεται κατά κύριο λόγο στα 20 έτη λόγω της συσσώρευσης σιδήρου σε κρίσιμα όργανα, όπως ο καρδιακός ιστός, το ήπαρ, ο σπλήνας, το πάγκρεας και άλλα ενδοκρινικά όργανα, με αποτέλεσμα να προκαλούνται επιβλαβείς επιπτώσεις στα όργανα αυτά. Εάν δεν εφαρμοστεί σχέδιο θεραπείας με χηλικούς παράγοντες, είναι απίθανη η επιβίωση μετά την ηλικία των 50 ετών (Borgna – Pignatti et al., 2006).

Η υπερβολική κατανάλωση σιδήρου έχει ως αποτέλεσμα την υπερφόρτωση του οργανισμού με σίδηρο ως αποτέλεσμα επαναλαμβανόμενων μεταγγίσεων, οι οποίες μερικές φορές μπορεί να οδηγήσουν σε θανατηφόρα αποτελέσματα. Μία από τις πρωταρχικές ανεπιθύμητες συνέπειες της αναπόφευκτης υπερβολικής πρόσληψης

σιδήρου είναι η εναπόθεση σιδήρου στο μυοκάρδιο, που οδηγεί σε καρδιακή βλάβη. Η χορήγηση χηλικών παραγόντων, που είναι φαρμακολογικές χημικές ουσίες ικανές να δεσμεύουν ιόντα μετάλλων όπως ο σίδηρος και να δημιουργούν ανενεργά σύμπλοκα, δεν επιτυγχάνει πάντα (Δαλαβάγκας, 2022). Ωστόσο, η θεραπεία που περιλαμβάνει την υποδόρια έγχυση δεφεροξαμίνης (DFO), έχει αποδώσει μη ικανοποιητικά αποτελέσματα, καθώς το 50% των ασθενών ηλικίας 35 ετών και άνω παρουσίασε θνησιμότητα. Χρειάζεται περαιτέρω έρευνα για να προσδιοριστεί η αποτελεσματικότητα της από του στόματος χορήγησης των χηλικών φαρμάκων deferiprone και deferasirox στη μείωση των επιπέδων σιδήρου στον καρδιακό ιστό, ωστόσο τα αρχικά ευρήματα υποδηλώνουν ευνοϊκότερη ανταπόκριση (Cianciulli, 2008).

Άλλες μελέτες έχουν επίσης καταλήξει στα ίδια αποτελέσματα, προτείνοντας ότι η από του στόματος χορήγηση του παραδοσιακού χηλικού παράγοντα δεφεροξαμίνης (Desferal) θα πρέπει να αντικατασταθεί με ενδοφλέβια ή υποδόρια χορήγηση. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι η περιορισμένη απορρόφηση στο στομάχι καθιστά την καθημερινή χορήγηση από το στόμα πρόκληση (Δαλαβάγκας, 2022). Σύμφωνα με τους Flaten et al, άλλα σκευάσματα, όπως η δεφεριπρόνη (Ferriprox) και η δεφερασιρόνη (Exjade), ή ο συνδυασμός υποδόριας χορήγησης δεφεροξαμίνης με από του στόματος χορήγηση δεφεριπρόνης, φαίνεται να είναι πιο ελπιδοφόρα. Αρκετοί επιστήμονες ανησυχούν για τη σημασία της άμεσης μέτρησης των επιπέδων συσσώρευσης σιδήρου στα όργανα. Προσπαθούν να ανακαλύψουν νέες και αξιόπιστες μεθόδους για την αποτελεσματική ανίχνευση αυτών των επιπέδων. Ένα παράδειγμα νέας μεθόδου είναι η αξιοποίηση της μαγνητικής τομογραφίας (MRI), η οποία παίζει όλο και πιο καθοριστικό



ρόλο στον άμεσο και ακριβή εντοπισμό της παρουσίας αυτού του μετάλλου σε διάφορα όργανα του σώματος του ασθενούς (Flaten et al., 2012).

Εικόνα 5: Μαγνητική τομογραφία (MRI) (Πηγή εικόνας: <https://images.app.goo.gl/WaYGfkJ3L6ZoD8uT6>)

3.2.Αναιμία και Χρόνια Νεφρική Νόσος

Η χρόνια νεφρική ανεπάρκεια οδηγεί στην ανάπτυξη αναιμίας, ειδικά γνωστής ως αναιμίας χρόνιας νόσου (Μπασα & Μαρτίνα, 2014). Η αναιμία χρόνιας νόσου αναφέρεται στην αναιμία που εμφανίζεται σε χρόνιες λοιμώξεις, φλεγμονώδεις καταστάσεις ή νεοπλασματικές διαταραχές. Δεν προκαλείται από αιμορραγία, αιμόλυση ή διήθηση του μυελού των οστών λόγω εισβολής καρκινικών κυττάρων. Η αναιμία χρόνιας νόσου χαρακτηρίζεται συχνά από ερυθρά αιμοσφαίρια που έχουν φυσιολογικό χρώμα και μέγεθος, αλλά μειωμένο αριθμό (NFK, 2015).

Η αναιμία εμφανίζεται στις αρχικές φάσεις της χρόνιας νεφρικής νόσου (ΧΝΝ), είναι διαδεδομένη μεταξύ των ατόμων με νεφρική νόσο τελικού σταδίου (ΝΝΣ) και αποτελεί

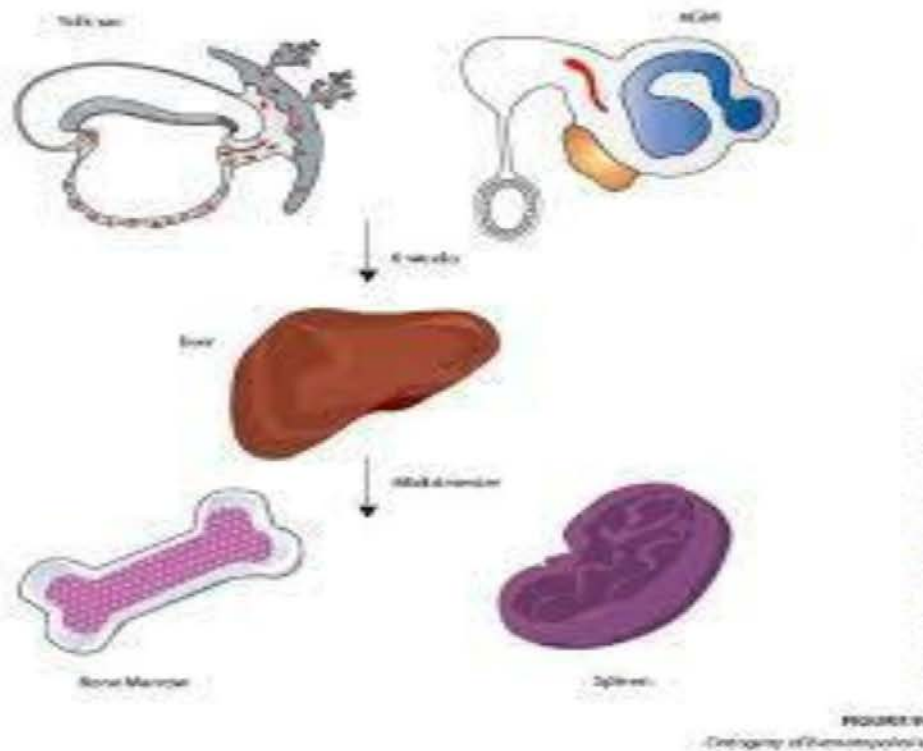
σημαντικό παράγοντα στην ανάπτυξη υπερτροφίας της αριστερής κοιλίας και συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας σε ασθενείς με ΧΝΝ (Shaikh et al., 2023).

Η αιτία της αναιμίας στη χρόνια νεφρική νόσο είναι πολύπλευρη, με κύριο παράγοντα τη μειωμένη παραγωγή ερυθροποιητίνης (EPO) από τους νεφρούς. Η EPO είναι η ορμόνη που διεγείρει τη δημιουργία ερυθρών αιμοσφαιρίων. Η μείωση της ερυθροποιητίνης έχει πρόσφατα συσχετιστεί με την αναστολή του παράγοντα που επάγεται από την υποξία (HIF), μιας πρωτεΐνης που ελέγχει την ενεργοποίηση των γονιδίων που είναι υπεύθυνα για την παραγωγή της. Πρόσθετοι λόγοι περιλαμβάνουν την ουραιμία, η οποία προκαλεί παραμόρφωση των ερυθρών αιμοσφαιρίων και επακόλουθη αιμόλυση, καθώς και ελλείψεις σε φυλλικό οξύ, βιταμίνη B12 και σίδηρο. Η δυσλειτουργία των αιμοπεταλίων μπορεί επίσης να προκαλέσει αιμορραγία, ενώ σε σπάνιες περιπτώσεις η αιμοκάθαρση μπορεί να οδηγήσει σε απώλεια αίματος (Μπάσα & Μαρτίνα, 2014). Άλλα αίτια περιλαμβάνουν την παγίδευση του σιδήρου στα μακροφάγα, η οποία τον καθιστά λιγότερο διαθέσιμο, την αδυναμία του μορφολογικά φυσιολογικού μυελού των οστών να ενισχύσει την παραγωγή ερυθρών αιμοσφαιρίων ως απάντηση στην αναιμία, που ενδεχομένως προκαλείται από αυξημένο ρυθμό προγραμματισμένου κυτταρικού θανάτου στα αρχικά στάδια του σχηματισμού των ερυθρών αιμοσφαιρίων και την επίμονη φλεγμονή (NFK, 2015).

Ο κατακερματισμός των ερυθρών αιμοσφαιρίων (RBC) που προκαλείται από κατεστραμμένη επένδυση των αιμοφόρων αγγείων σε ορισμένες καταστάσεις, όπως η σπειραματοπάθεια και η κακοήθης υπέρταση, επιδεινώνει την αναιμία. Αυτός είναι ο λόγος για τον οποίο η αναιμία μπορεί να είναι ιδιαίτερα σοβαρή στις νεφρικές

σπειραματοπάθειες, συμπεριλαμβανομένης της σπειραματονεφρίτιδας και της διαβητικής νεφροπάθειας, λόγω της έκτασης της νεφρικής δυσλειτουργίας (Shaikh et al., 2023).

Εικόνα 6 Διέγερση ερυθροποίησης (Πηγή εικόνας: Mednutrition)



Η διαδικασία μέσα από την οποία η αναιμία στην ΧΝΝ επιδρά στην ερυθροποίηση είναι η ακόλουθη. Οι νεφροί παράγουν μια ζωτικής σημασίας ορμόνη γνωστή ως ερυθροποιητίνη (EPO). Οι ορμόνες είναι βιοδραστικές ουσίες που αποστέλλονται μέσω της κυκλοφορίας του αίματος σε διάφορους ιστούς και όργανα προκειμένου να διατηρηθεί η βέλτιστη υγεία. Η ερυθροποιητίνη (EPO) διεγείρει την ερυθροποίηση, τη διαδικασία με την οποία το σώμα παράγει ερυθρά αιμοσφαίρια. Σε περιπτώσεις νεφρικής νόσου, τα νεφρά αδυνατούν να παράγουν επαρκείς ποσότητες ερυθροποιητίνη (EPO). Τα ανεπαρκή επίπεδα ερυθροποιητίνη (EPO) έχουν ως αποτέλεσμα τη μείωση του αριθμού των ερυθρών αιμοσφαιρίων και την ανάπτυξη αναιμίας (NFK, 2015).

Η πρωταρχική αιτιολογία της νεφρικής αναιμίας σχετίζεται με τη σχετική ανεπάρκεια της ερυθροποιητίνης. Παρ' όλα αυτά, είναι σημαντικό να εξετάζονται εναλλακτικές αιτιολογήσεις πριν από τη διάγνωση. Καθώς ο ρυθμός σπειραματικής διήθησης (GFR) μειώνεται, η αναιμία προκύπτει δυνητικά λόγω παραγόντων όπως οι συχνές αιμοληψίες, η γαστρεντερική αιμορραγία, η μειωμένη λειτουργία των αιμοπεταλίων και η μικρότερη διάρκεια ζωής των ερυθρών αιμοσφαιρίων. Συνεπώς, σε ένα θεραπευτικό πλαίσιο, είναι επιτακτική ανάγκη να εξαλειφθούν άλλοι αναγνωρισμένοι παράγοντες που μπορεί να προκαλέσουν αναιμία, όπως αιμορραγία, έλλειψη σιδήρου και κακοήθειες. Η εκτίμηση της συγκέντρωσης της ερυθροποιητίνης στο πλάσμα του αίματος μπορεί να βοηθήσει στην αναγνώριση της νεφρικής αναιμίας (Iseki & Kohagura, 2007).

Η αναιμία είναι ιδιαίτερα συχνή εάν ο ασθενής (NFK, 2015):

1. Πάσχει από διαβήτη.
2. Παρουσιάζει μέτρια έως σοβαρή έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας, η οποία ταξινομείται ως χρόνια νεφρική νόσος (XNN) σταδίου 3 ή 4.
3. Παρουσιάζει νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου.
4. Είναι γένους θηλυκού.

Πολλαπλές έρευνες που εξετάζουν την εμφάνιση αναιμίας σε άτομα με χρόνια νεφρική νόσο που δεν εξαρτάται από την αιμοκάθαρση (CKD NDD) έχουν δείξει ποικίλα ποσοστά αναιμίας, με ορισμένες μελέτες να αναφέρουν ποσοστά που φτάνουν το 60% (Morreno et al., 2006).

Η αναιμία γίνεται όλο και πιο συχνή και σοβαρή καθώς μειώνεται ο εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης (eGFR). Η εξέταση των δεδομένων που ελήφθησαν από την Εθνική Έρευνα για την Υγεία και τη Διατροφή (NHANES) που διεξήχθη το

2007-2008 και το 2009-2010 έδειξε ότι η εμφάνιση αναιμίας ήταν διπλάσια στα άτομα με χρόνια νεφρική νόσο (XNN) σε σύγκριση με το συνολικό πληθυσμό (15,4% έναντι 7,6%). Η επίπτωση της αναιμίας αυξανόταν καθώς η χρόνια νεφρική νόσος (XNN) προχωρούσε, από 8,4% στο στάδιο 1 σε 53,4% στο στάδιο 5 (Stauffer & dan Fan, 2014). Η κοινοπραξία CKD Prognosis Consortium ανέφερε συγκρίσιμα δεδομένα σε μια πιο πρόσφατη δημοσίευση. Επιπλέον, σημείωσαν υψηλότερη εμφάνιση αναιμίας σε διαβητικά άτομα, ανεξάρτητα από τα επίπεδα eGFR και λευκωματουρίας τους (Inker et al., 2019).

Η έρευνα παρατήρησης NADIR-3 παρακολούθησε άτομα με χρόνια νεφρική νόσο (XNN) σταδίου 3 που δεν είχαν αναιμία για διάστημα 3 ετών, εστιάζοντας ειδικά στην εμφάνιση νέων περιπτώσεων αναιμίας. Οι συγγραφείς υπολόγισαν ότι η εμφάνιση αναιμίας αυξήθηκε κατά 11% ετησίως το πρώτο έτος, 20% ετησίως το δεύτερο έτος και 26% ετησίως το τρίτο έτος. Επιπλέον, η έρευνα έδειξε ότι τα άτομα που είχαν αναπτύξει αναιμία παρουσίαζαν σημαντικά ταχύτερη εξέλιξη προς τα στάδια 4-5 της XNN. Είχαν επίσης υψηλότερα ποσοστά νοσηλειών (31,4% έναντι 16,1%), σοβαρών καρδιαγγειακών επεισοδίων (16,4% έναντι 7,2%) και θνησιμότητας (10,3% έναντι 6,6%) (Portoles et al., 2013).

Όσον αφορά την πρακτική θεραπεία της αναιμίας στη χρόνια νεφρική νόσο (XNN), υπάρχουν σημαντικές διαφωνίες και ασυνέπειες στις συστάσεις των κατευθυντήριων οδηγιών. Παρ' όλα αυτά, περιορισμένος αριθμός ερευνών έχει αξιολογήσει το θέμα αυτό. Μια μελέτη που διεξήχθη στην Ιταλία εξέτασε τον τρόπο διαχείρισης της αναιμίας σε δύο επισκέψεις για μια ομάδα 755 ατόμων με μη εξαρτώμενη από την αιμοκάθαρση χρόνια νεφρική νόσο (NDD-CKD). Ο μέσος εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής

διήθησης (eGFR) ήταν $27,5 \pm 10$ ml/min/ $1,73$ m². Η συχνότητα εμφάνισης σοβαρής και ήπιας αναιμίας ήταν 18% και 44%, αντίστοιχα, και δεν παρουσίασε καμία μεταβολή στο 6μηνο (19,3% και 43,2%). Ο επιπολασμός της κλινικής αδράνειας έναντι των παραγόντων διέγερσης της ερυθροποίησης (ESA) ήταν συγκρίσιμος στην αρχή και μετά από 6 μήνες (39,6% και 34,2%, αντίστοιχα, $P = 0,487$). Ωστόσο, η κλινική αδράνεια έναντι της θεραπείας με σίδηρο ήταν πιο συχνή (75,7% και 72,0%, αντίστοιχα) (Munitolo et al., 2013).

Μια έρευνα παρατήρησης που διεξήχθη από το Σουηδικό Μητρώο Νεφρών εξέτασε την επιδημιολογία και τις τάσεις θεραπείας όλων των ενήλικων ασθενών με χρόνια νεφρική νόσο (XNN) που παραπέμφθηκαν σε νεφρολόγους το 2015. Από το σύνολο των 14.415 ασθενών, οι 11.370 ήταν μη εξαρτώμενοι από την αιμοκάθαρση (NDD) και οι 3.045 ήταν εξαρτώμενοι από την αιμοκάθαρση (DD). Αναιμία παρατηρήθηκε στο 60% των ασθενών με NDD και στο 93% των ασθενών με DD. Οι ασθενείς με κατάσταση εξάρτησης από την αιμοκάθαρση (DD) χρησιμοποίησαν σε μεγαλύτερο ποσοστό παράγοντες διέγερσης της ερυθροποίησης (ESAs- 82% έναντι 24%) και σίδηρο (62% έναντι 21%) σε σύγκριση με τους ασθενείς χωρίς εξάρτηση από την αιμοκάθαρση (NDD). Οι χορηγούμενες δόσεις ESA ήταν σχετικά χαμηλές έως μέτριες, με διάμεση τιμή 48,2 IU/kg/εβδομάδα για τους μη εξαρτώμενους από την αιμοκάθαρση ασθενείς και 78,6 IU/kg/εβδομάδα για τους εξαρτώμενους από την αιμοκάθαρση ασθενείς. Στην ομάδα των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με ESA, το 6-21% είχε επίπεδο αιμοσφαιρίνης (Hb) υψηλότερο από 13 g/dL, ενώ το 2-6% είχε επίπεδο Hb χαμηλότερο από 9 mg/L. Η εμφάνιση φλεγμονής (που φάνηκε από τα επίπεδα της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης που υπερέβαιναν τα 5 mg/L) ήταν ευρέως διαδεδομένη και συνδεόταν με την αντίσταση

στους παράγοντες διέγερσης της ερυθροποίησης (ESAs) και τις μεγαλύτερες δόσεις των ESAs, αλλά δεν συσχετιζόταν με τη χρήση σιδήρου. Επιπλέον, η χορήγηση μεγαλύτερων δόσεων ESA (>88 IU/kg/εβδομάδα) βρέθηκε να συνδέεται με μεγαλύτερη πιθανότητα εμφάνισης σημαντικών ανεπιθύμητων καρδιαγγειακών συμβάντων.

Σε αντίθεση με τα πρότυπα, η χρήση σιδήρου ήταν εκπληκτικά ανεπαρκής, ιδίως μεταξύ των μη εξαρτώμενων από τη διάλυση (ΜΔΣ) ασθενών που έλαβαν παράγοντες διέγερσης της ερυθροποίησης (ESA). Επιπλέον, το ένα πέμπτο των ασθενών που υποβλήθηκαν σε αιμοκάθαρση και στους οποίους χορηγήθηκε ESA είχε επίπεδα αιμοσφαιρίνης που υπερέβαιναν τους προτεινόμενους στόχους (Evans et al., 2020).

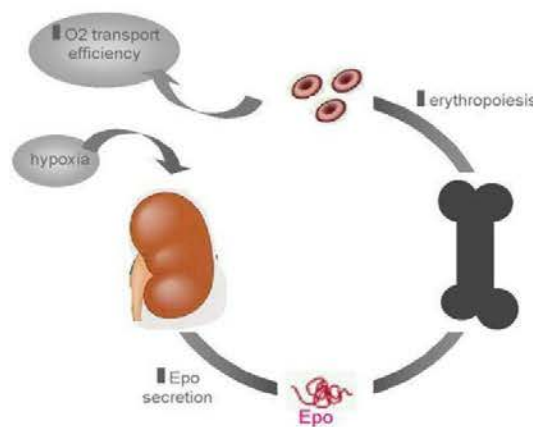
Μια πολυκεντρική μελέτη που διεξήχθη σε εξειδικευμένες νεφρολογικές κλινικές στην Ιρλανδία αποκάλυψε σημαντικές διαφορές στην εφαρμογή των διαφόρων κατευθυντήριων οδηγιών, καθώς και υψηλά ποσοστά αναιμίας (που κυμαίνονταν από 21% έως 63%, $p < 0,001$, ανάλογα με το στάδιο της χρόνιας νεφρικής νόσου). Η μελέτη διαπίστωσε επίσης χαμηλά ποσοστά εξέτασης για σιδηροπενία (μόνο το 45% των αναιμικών ασθενών εξετάστηκαν) και χαμηλή χρήση της θεραπείας (το 86% των ασθενών με επιβεβαιωμένη σιδηροπενία δεν έλαβαν θεραπεία) (Stack et al., 2018).

Για τη μελέτη των σύγχρονων θεραπειών οι οποίες συνδέονται με τη θεραπεία της αναιμίας σε ασθενείς με ΧΝΝ, οι οποίες θα παρουσιαστούν στο απαραίτητο κεφάλαιο, είναι απαραίτητο πρώτα να παρουσιαστεί η διαδικασία της ερυθροποίησης, την οποία επηρεάζει η ΧΝΝ.

Η ερυθροποίηση είναι ένα συστατικό της ευρύτερης διαδικασίας της αιμοποίησης, η οποία αρχίζει στο λεκιθικό σάκο και στη συνέχεια μεταφέρεται στο μυελό των οστών κατά τη διάρκεια της 10ης-12ης εβδομάδας της εμβρυϊκής ανάπτυξης. Τα αιμοποιητικά

αρχέγονα κύτταρα (HSCs) διαθέτουν πολυδυναμία, δηλαδή έχουν την ικανότητα να διαφοροποιούνται σε όλους τους τύπους αιμοποιητικών κυτταρικών σειρών. Οι αποικίες των κυττάρων BFUE (Burst Forming Units-Erythroid) και CFUE (Colony Forming Units-Erythroid), που αποτελούν μέρος της ερυθροκυτταρικής σειράς, προέρχονται από το κύτταρο MEP (Megakaryocyte-Erythroid Progenitor), το οποίο είναι ο κοινός πρόγονος. Κατά τη διάρκεια του σταδίου CFUE, η παρουσία της EPO είναι ζωτικής σημασίας για την επιβίωση των κυττάρων και αυτό οδηγεί σε ταυτόχρονη αύξηση της έκφρασης της EPOR (Κυριαζή, 2011).

Ρύθμιση ερυθροποίησης



Εικόνα 7 Η ρύθμιση της ερυθροποίησης (Πηγή εικόνας: Σολωμού, 2023)

Το αρχικό αναγνωρίσιμο ερυθροκύτταρο στο μυελό των οστών είναι η προερυθροβλάστη. Μεταξύ της προερυθροβλάστης και της μη διαιρούμενης ερυθροβλάστης υπάρχουν τέσσερις κυτταρικοί κύκλοι. Αυτό οδηγεί σε ένα μέγιστο

αριθμό 16 ώριμων ερυθροκυττάρων, μερικά από τα οποία χάνονται μέσω της απόπτωσης και της αναποτελεσματικής ερυθροποίησης. Τα δικτυοερυθροκύτταρα (ερυθρά αιμοσφαίρια) και τα πλήρως ανεπτυγμένα ερυθρά αιμοσφαίρια δεν διαθέτουν EPOR και έτσι δεν παρουσιάζουν καμία απόκριση στην ερυθροποιητίνη (EPO). Γενικά, η διαδικασία διαφοροποίησης των ερυθροβλαστών χαρακτηρίζεται από μείωση του μεγέθους των κυττάρων λόγω του κυτταρικού πολλαπλασιασμού, αύξηση της συμύκνωσης της πυρηνικής χρωματίνης και αύξηση της παραγωγής αιμοσφαιρίνης. Καθ' όλη τη διάρκεια της διαδικασίας ωρίμανσης, παρατηρείται ρύθμιση της έκφρασης γονιδίων που καθορίζουν τη γενεαλογική γραμμή των ερυθρών αιμοσφαιρίων, συμπεριλαμβανομένων αντιγόνων της ομάδας αίματος, πρωτεϊνών της μεμβράνης και του κυτταροσκελετού (όπως η σπεκτρίνη, η αγκυρίνη και η ακτίνη), καθώς και ενζύμων που εμπλέκονται στη γλυκολυτική οδό. Τα ερυθρά αιμοσφαίρια αποτελούν το 20% των κυττάρων του μυελού των οστών και έχουν τυπική διάρκεια ζωής 120 ημέρες. Η ρύθμιση της ποσότητας και της σταθερότητάς τους εξαρτάται από τον μηχανισμό απόκρισης στην υποξία, συγκεκριμένα μέσω του επαγώγιμου από την υποξία παράγοντα (HIF) και του μονοπατιού αλληλεπίδρασης EPO-EPOR (Κυριαζή, 2011).

3.3.Θεραπεία της αναιμίας σε ασθενείς με ΧΝΝ

3.3.1.Συμβατικό θεραπευτικό σχήμα

3.3.1.1.Θεραπεία με διέγερση της ερυθροποίησης

Πριν από τη διαθεσιμότητα αποτελεσματικής θεραπείας για τη νεφρική αναιμία, ένας σημαντικός αριθμός ασθενών που υποβάλλονταν σε αιμοκάθαρση χρειαζόταν μεταγγίσεις αίματος, οι οποίες εγκυμονούσαν κινδύνους ανοσολογικής

ευαισθητοποίησης, περίσσειας σιδήρου και λοιμώξεων από ιούς. Επί του παρόντος, η πρωταρχική προσέγγιση για τη θεραπεία της αναιμίας στη ΧΝΝ περιλαμβάνει τη χρήση ενέσιμων φαρμάκων διέγερσης της ερυθροποίησης (ESAs) μαζί με επικουρική σιδηροθεραπεία ή/και μεταγγίσεις ερυθρών αιμοσφαιρίων. Οι παράγοντες για την διέγερση της ερυθροποίησης (ESAs) χρησιμοποιούνται για να αντιμετωπιστεί η αναιμία της χρόνιας νεφρικής νόσου (ΧΝΝ) που δεν ανταποκρίνεται στη συμπληρωματική χορήγηση σιδήρου ως αυτόνομη θεραπεία. Οι ESAs μοιράζονται έναν κοινό τρόπο δράσης, αν και έχουν διακριτά φαρμακοκινητικά και φαρμακοδυναμικά χαρακτηριστικά. Ωστόσο, η ολοκληρωμένη κατανόηση των σχετικών κινδύνων και των κινδύνων θνησιμότητας που συνδέονται με τη χρήση των διαφόρων μορφών ESAs για τη θεραπεία της αναιμίας στη ΧΝΝ εξακολουθεί να λείπει, παρά την ευρεία χρήση τους (Borawski et al., 2021).

Σύμφωνα με το καθιερωμένο θεραπευτικό σχήμα, η επιλογή του τρόπου χορήγησης της ESA εξαρτάται από τον συγκεκριμένο πληθυσμό ασθενών και τον συγκεκριμένο τύπο της ESA που χρησιμοποιείται. Για παράδειγμα, τα υποβαλλόμενα σε αιμοκάθαρση άτομα, μπορεί να αντιλαμβάνονται την ενδοφλέβια μέθοδο ως πιο άνετη και βολική, ενώ η υποδόρια οδός επιτρέπει χαμηλότερη δόση ESA. Σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο που δεν υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση και σε μεταμοσχευμένους ασθενείς, είναι πιο συμφέρουσα η υποδόρια έγχυση της ερυθροποιητίνης λόγω κόστους και πρακτικών λόγων. Ο ενδοπεριτοναϊκός τρόπος χορήγησης δεν συνιστάται σε άτομα που υποβάλλονται σε περιτοναϊκή κάθαρση λόγω της περιορισμένης βιοδιαθεσιμότητας των ESAs όταν χορηγούνται μέσω αυτής της οδού. Η αρχική δοσολογία των παραγόντων διέγερσης της ερυθροποίησης (ESAs) για τη θεραπεία της νεφρικής αναιμίας μπορεί να

ποικίλλει με βάση διάφορα κριτήρια, συμπεριλαμβανομένης της σοβαρότητας και της αιτίας της αναιμίας. Η δοσολογία των παραγόντων διέγερσης της ερυθροποίησης (ESA) θα πρέπει να προσαρμόζεται σύμφωνα με το επίπεδο αιμοσφαιρίνης (Hb) (Borawski et al., 2021).

Κατά τη διάρκεια της διορθωτικής φάσης, συνιστάται η διενέργεια εξετάσεων επιπέδου Hb κάθε 2-4 εβδομάδες. Στην αρχή, ο ρυθμός αύξησης του επιπέδου της Hb θα πρέπει ιδανικά να είναι 1-2 gr/dl κάθε μήνα. Μια διακύμανση της τάξης του 1 γραμμαρίου ανά gr/dl στα επίπεδα αιμοσφαιρίνης μπορεί να χρησιμεύσει ως ένδειξη για αύξηση κατά 25% της συνολικής εβδομαδιαίας ή μηνιαίας δόσης των παραγόντων διέγερσης της ερυθροποίησης (ESA) (Μπάσα & Μαρτίνα, 2014).

Κατά τη φάση συντήρησης, όταν τα επίπεδα αιμοσφαιρίνης (Hb) έχουν φθάσει σε σταθερή κατάσταση, συνιστάται η μέτρηση των επιπέδων Hb κάθε 1-2 εβδομάδες. Στην περίπτωση χρόνιων νεφροπαθών που δεν υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση, η συχνότητα μέτρησης μπορεί να μειωθεί.

Για την πρόληψη της θρόμβωσης, είναι σημαντικό να αξιολογείται η λειτουργία της αγγειακής πρόσβασης σε όλα τα άτομα με αιμορροφιλία. Παρ' όλα αυτά, η χορήγηση ESAs δεν καθιστά εκ φύσεως αναγκαία την αυξημένη επιτήρηση των σημείων εισόδου των αγγείων. Υπάρχουν στοιχεία που υποδηλώνουν ότι οι ασθενείς με συνθετικά μοςχεύματα (PTFE) μπορεί να έχουν υψηλότερο κίνδυνο θρόμβωσης όταν τα επίπεδα της Hb επανέλθουν σε φυσιολογικά επίπεδα.

Τέλος, σύμφωνα με τις υπάρχουσες κατευθυντήριες γραμμές είναι σημαντικό να διατηρείται το συνιστώμενο πρόγραμμα αιμοκάθαρσης ενώ οι ασθενείς υποβάλλονται σε θεραπεία με ESA, καθώς δεν υπάρχει ουσιαστική αύξηση στην εμφάνιση πιθανών

αρνητικών επιδράσεων όπως σπασμοί, πονοκέφαλος, μειωμένη απόδοση του φίλτρου και υπερκαλιαιμία. Επιπλέον, είναι περιττή η κλιμάκωση της δόσης της αντιπηκτικής αγωγής με ηπαρίνη σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση και λαμβάνουν ταυτόχρονα φαρμακευτική αγωγή με ESA (Μπάσα & Μαρτίνα, 2014).

Τα σκευάσματα που διεγείρουν την ερυθροποίηση, γνωστά ως φάρμακα ESA, χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της αναιμίας που προκύπτει από χρόνια νεφρική νόσο ή χημειοθεραπεία σε καρκινοπαθείς. Επιπλέον, μπορεί να χρησιμοποιηθούν για την αντιμετώπιση της αναιμίας που προκύπτει από τη χορήγηση φαρμάκων για τον ιό της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (HIV). Τα ESAs αναγνωρίζονται ευρέως ως αποτελεσματικά φάρμακα που ενισχύουν τα επίπεδα της Hb με τρόπο που εξαρτάται από τη δοσολογία. Ωστόσο, θα πρέπει να σημειωθεί ότι περίπου 5-10% των ασθενών μπορεί να παρουσιάσουν αντίσταση ή υποανταπόκριση στη θεραπεία με ESA (Locatelli, & Del Vecchio, 2023).

Πεπτίδια με κυκλική δομή αποτελούμενη από 20 αμινοξέα έχουν την ικανότητα να προσκολλώνται στην EPOR, οδηγώντας στην ενεργοποίηση της διαδρομής σηματοδότησης JAK-2 κινάσης/STAT-5. Τα πεπτίδια αυτά έχουν τις ίδιες δραστηριότητες και βιολογικά χαρακτηριστικά με την εγγενή EPO, αλλά παρουσιάζουν διαφορετικές αλληλουχίες αμινοξέων. Το αρχικό μέλος της κατηγορίας, το EPO-μιμητικό πεπτίδιο-1, παρουσίασε περιορισμένη αποτελεσματικότητα που απέκλεισε την εφαρμογή του σε κλινικές ρυθμίσεις. Το Hematide, που αναπτύχθηκε από την Affymax στο Palo Alto, CA, είναι ένα ισχυρό συνθετικό πεπτίδιο που είναι γλυκοζυλιωμένο και τροποποιημένο με πολυαιθυλενογλυκόλη. Προσδένεται ειδικά στον υποδοχέα EPOR και τον ενεργοποιεί (Κυριαζή, 2011). Η αποτελεσματικότητα του Hematide έχει αποδειχθεί

με πειράματα *in vitro*, και συγκεκριμένα στη δημιουργία και διάσπαση αποικιών ερυθροκυττάρων στο μυελό των οστών. Επιπλέον, έρευνες *in vivo* έχουν δείξει ότι το Hematide αυξάνει την ερυθροποίηση και αντιμετωπίζει αποτελεσματικά την αναιμία. Δεν παρατηρείται διασταυρούμενη αντιδραστικότητα με την EPO ή τα αντισώματα της EPO. Αυτό υποδεικνύει ότι η παρουσία αντισωμάτων έναντι της Hematide δεν έχει αντίκτυπο στη φυσική παραγωγή EPO από τον οργανισμό. Ωστόσο, το Hematide εξακολουθεί να είναι ευεργετικό στη θεραπεία ατόμων με καθαρή ερυθροκυτταρική απλασία (PRCA) που προκαλείται από αντισώματα έναντι της EPO. Ο προβλεπόμενος χρόνος ημιζωής της Hematide κυμαίνεται από 14 έως 60 ώρες, ανάλογα με τη χορηγούμενη δόση, όπως προκύπτει από πειράματα που πραγματοποιήθηκαν σε πιθήκους. Η χορήγηση του φαρμάκου τόσο σε υγιείς εθελοντές (δοκιμή φάσης I) όσο και σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο (έρευνα φάσης II) είχε ως αποτέλεσμα μια καλά ανεκτή αύξηση της παραγωγής ερυθρών αιμοσφαιρίων, η οποία διήρκεσε περισσότερο από ένα μήνα (Κυριαζή, 2011).

3.3.1.2.Θεραπεία με σίδηρο

Συμπληρωματικός σίδηρος παρέχεται σε κάθε ασθενή με ΧΝΝ και αναιμία που υποβάλλονται σε θεραπευτική αγωγή με παράγοντες διέγερσης της ερυθροποίησης (ESA), ανεξάρτητα από το αν λαμβάνουν αιμοκάθαρση, προκειμένου να διατηρηθούν ή να επιτευχθούν οι επιθυμητοί στόχοι. Οι ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση εμφανίζουν συνήθως αυξημένες απαιτήσεις σε σίδηρο σε σύγκριση με τα άτομα που δεν υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση (NHS, 2006).

Η ενδοφλέβια οδός είναι η βέλτιστη μέθοδος για τη χορήγηση σιδήρου σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο (ΧΝΝ) λόγω της κακής απορρόφησης του από το στόματος

χορηγούμενου σιδήρου σε άτομα με ουραιμία. Η συνιστώμενη ενδοφλέβια δοσολογία σιδήρου για τους αρχικούς 6 μήνες θεραπείας με ESA είναι 25-150 mg την εβδομάδα. Οι ασθενείς με XNN αξιολογούνται συχνά για επάρκεια σιδήρου. Τα επίπεδα φερριτίνης χρησιμεύουν ως δείκτης των αποθεμάτων σιδήρου (Μπάσα & Μαρτίνα, 2014).

Ο ρυθμός εμφάνισης των υποχρώμων ερυθροκυττάρων (HRC) είναι ο πιο ακριβής δείκτης της λειτουργικής ανεπάρκειας σιδήρου (FID). Εάν δεν είναι δυνατή η αξιολόγηση του HRC, ο κορεσμός τρανσφερρίνης (TSAT) μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να επιβεβαιωθεί η παρουσία λειτουργικής έλλειψης σιδήρου. Η μέτρηση της περιεκτικότητας σε αιμοσφαιρίνη στα δικτυοερυθροκύτταρα (CHr) είναι μια πρόσθετη μέθοδος για την αξιολόγηση της λειτουργικής ανεπάρκειας σιδήρου. Τα επίπεδα αποθήκευσης σιδήρου αξιολογούνται ανά διαστήματα 2-6 μηνών σε ασθενείς XNN και σταθερά επίπεδα αιμοσφαιρίνης (Hb) που δεν υποβάλλονται σε θεραπεία με παράγοντα διέγερσης της ερυθροποίησης (ESA). Ο MCV χρησιμεύει επίσης ως δείκτης ότι απαιτείται πρόσθετη εξέταση (NHS, 2006).

Κατά την έναρξη της θεραπείας με ESA, συνιστάται η αξιολόγηση της κατάστασης του σιδήρου κάθε 4-6 μήνες σε ασθενείς που δεν λαμβάνουν ενδοφλέβιο σίδηρο και κάθε 1-3 μήνες σε ασθενείς που λαμβάνουν ενδοφλέβιο σίδηρο, έως ότου επιτευχθεί η επιθυμητή συγκέντρωση αιμοσφαιρίνης. Μόλις επιτευχθεί η επιθυμητή περιεκτικότητα σε Hb, συνιστάται η παρακολούθηση της κατάστασης του σιδήρου ανά διαστήματα 1-3 μηνών.

Η ενδοφλέβια χορήγηση σιδήρου (σε δόσεις άνω των 100 mg) θα πρέπει να διακόπτεται για τουλάχιστον 1 εβδομάδα πριν από τη μέτρηση της συγκέντρωσης σιδήρου.

Συνιστάται η αποφυγή των μεταγγίσεων συμπτωμένων ερυθρών αιμοσφαιρίων, εάν είναι εφικτό, για τους ασθενείς με ΧΝΝ, ιδίως εκείνους που περιμένουν μεταμόσχευση.

Οι μεταγγίσεις χορηγούνται μόνο σε ασθενείς πληρώντας ένα ή περισσότερα από τα κάτωθι κριτήρια (Μπάσα & Μαρτίνα, 2014):

1)Παρουσιάζουν τα συνήθη συμπτώματα της αναιμίας που περιλαμβάνουν κόπωση, στηθάγχη (πόνος στο στήθος) και δύσπνοια ή συννοσηρές καταστάσεις όπως ο σακχαρώδης διαβήτης, η καρδιακή ανεπάρκεια, η στεφανιαία νόσος, η αγγειακή νόσος και η μεγάλη ηλικία (NHS, 2006).

2)Οξεία επιδείνωση της αναιμίας που προκαλείται είτε από απώλεια αίματος (αιμορραγία ή χειρουργική επέμβαση) είτε από αιμόλυση.

3)Σοβαρή αντίσταση ή ανεπαρκής ανταπόκριση στη θεραπεία με παράγοντα διέγερσης της ερυθροποίησης (ESA), όπως λόγω παρουσίας αιματολογικής νόσου ή σοβαρής συστηματικής φλεγμονώδους νόσου.

Οι θεραπείες με χορήγηση σιδήρου για τη ΧΝΝ έχουν εξελιχθεί σημαντικά κατά τα τελευταία έτη, σε συνδυασμό με την προώθηση νέων εναλλακτικών θεραπειών. Οι νέες θεραπείες σιδήρου, πολλές εκ των οποίων αποτελούν από του στόματος θεραπείες, είναι πολλά υποσχόμενες και έχουν αναδειχθεί ως αποτελεσματικές από ποικίλες έρευνες σε ασθενείς με ΧΝΝ (Pergola et al., 2019).

Ενδεικτικά, πρόκειται να παρουσιαστούν ο κιτρικός σίδηρος αλλά και η σιδηρούχος μαλτόλη. Ο κιτρικός σίδηρος είναι ένα από του στόματος χορηγούμενο φάρμακο που περιέχει σίδηρο, χωρίς ταυτόχρονα να περιέχει αργίλιο ή ασβέστιο. Η συγκεκριμένη ουσία, μελετήθηκε αρχικά ως συνδετικό μέσο φωσφορικών αλάτων σε ασθενείς με ΧΝΝ. Μέσα από τη μελέτη της εν λόγω ουσίας διαπιστώθηκε ότι όταν διαλύονται τα

κιτρικά ανιόντα, σχηματίζουν ένα σύμπλοκο συντονισμού κιτρικού σιδήρου. Αυτό το σύμπλοκο διαχωρίζει τον σίδηρο από το νερό και τον διατηρεί σε διαλυμένη μορφή. Τα σύμπλοκα συντονισμού κιτρικού σιδήρου αποτρέπουν το σχηματισμό στερεού σιδήρου, επομένως διευρύνουν την ποσότητα του διαλυτού σιδήρου που μπορεί να απορροφηθεί. Ο κιτρικός σίδηρος παρουσιάζει διαλυτότητα σε ένα ευρύ φάσμα τιμών pH, με αποτέλεσμα το σχηματισμό ολιγομερών συμπλόκων υπό όξινες συνθήκες και μονοπυρηνικών συμπλόκων υπό αλκαλικές συνθήκες (Pergola et al., 2018).

Η ικανότητα του κιτρικού σιδήρου να δημιουργεί ολιγομερή σύμπλοκα σε συνθήκες χαμηλού pH είναι πιθανώς υπεύθυνη για την ικανότητά της να σχηματίζει αδιάλυτα σύμπλοκα με φωσφορικά ιόντα στο όξινο περιβάλλον του στομάχου, διευκολύνοντας έτσι τη δέσμευση των φωσφορικών αλάτων, τα οποία λαμβάνονται μέσω της διατροφής. Η ικανότητά του να δημιουργεί διαλυτά σύμπλοκα σε υψηλά επίπεδα pH βελτιώνει την απορρόφηση ιόντων σιδήρου στο αλκαλικό περιβάλλον του δωδεκαδακτύλου.

Μετά τη λήψη θετικών αποτελεσμάτων κατά την αρχική αξιολόγηση του κιτρικού σιδήρου ως συνδετικού μέσου φωσφορικών αλάτων σε άτομα με ΧΝΝ, το 2014 χορηγήθηκε άδεια χρήσης του σκευάσματος κιτρικού σιδήρου (Auryxia) από τον Οργανισμό Τροφίμων και Φαρμάκων των ΗΠΑ (US FDA) για τη συγκεκριμένη χρήση. Η Ferumoxytol αξιολογήθηκε στη συνέχεια ως μέσο αναπλήρωσης του σιδήρου σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο (ΧΝΝ) και σιδηροπενική αναιμία (Auerbach et al., 2018). Συγκριτικά με την placebo φαρμακευτική αγωγή, η ουσία βελτίωσε σε μεγάλο βαθμό τις παραμέτρους σιδήρου και τα επίπεδα αιμοσφαιρίνης (Hb), με αποτέλεσμα την έγκρισή της ως παράγοντα αναπλήρωσης σιδήρου το 2017 για τη θεραπεία της αναιμίας σε ασθενείς με ΧΝΝ (Pergola et al., 2019).

Μια τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο κλινική έρευνα διεξήχθη για τη διερεύνηση της αποτελεσματικότητας του κιτρικού σιδήρου σε άτομα με ΧΝΝ τα οποία δεν ανταποκρίθηκαν καλά ή δεν μπορούσαν να ανεχθούν τα προηγούμενα από του στόματος χορηγούμενα συμπληρώματα. Η δοκιμή περιελάμβανε 117 ασθενείς στην ομάδα κιτρικού σιδήρου και 116 ασθενείς στην ομάδα εικονικού φαρμάκου. Τα αρχικά μέσα επίπεδα φερριτίνης ήταν 85,9 ng/mL για την ομάδα θεραπείας και 82,2 ng/mL για την ομάδα εικονικού φαρμάκου. Ο μέσος κορεσμός τρανσφερρίνης (TSAT) ήταν 20,2% για την ομάδα θεραπείας και 19,5% για την ομάδα εικονικού φαρμάκου. Η θεραπεία με κιτρικό σίδηρο ξεκίνησε με δοσολογία 3 δισκίων ημερησίως, τα οποία πρέπει να λαμβάνονται με τα γεύματα. Στη συνέχεια, η δοσολογία προσαρμόστηκε τις εβδομάδες 4, 8 και 12 με την προσθήκη 3 δισκίων ημερησίως έως ότου το επίπεδο αιμοσφαιρίνης αυξηθεί περισσότερο από 1,0 g/dL σε σύγκριση με το αρχικό επίπεδο. Κατά μέσο όρο, η ημερήσια δόση κιτρικού σιδήρου ήταν 5,0 δισκία, που ισοδυναμεί με 1050 mg στοιχειακού σιδήρου. Σημαντικά μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε κιτρικός σίδηρος σε σύγκριση με εκείνους που έλαβαν placebo φαρμακευτική αγωγή 52,1% συγκριτικά με το 19,1%) πέτυχε τον πρωταρχικό στόχο της ελάχιστης αύξησης της Hb κατά 1,0 g/dl σε οποιοδήποτε στάδιο από την αρχή έως την ολοκλήρωση της τυχαιοποιημένης περιόδου 16 εβδομάδων. Οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με κιτρικό σίδηρο παρουσίασαν αξιοσημείωτες αυξήσεις στις συγκεντρώσεις φερριτίνης και TSAT σε σύγκριση με εκείνους που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Σύμφωνα με τα ευρήματα αυτού του πειράματος, ο κιτρικός σίδηρος εγκρίθηκε ως ουσία που αναπληρώνει το σίδηρο σε άτομα με ΧΝΝ (Ganz et al., 2019).

Μια περαιτέρω αναδρομική ανάλυση αποκάλυψε ότι τα άτομα με χαμηλότερα αρχικά επίπεδα TSAT και φερριτίνης, που υποδηλώνουν σοβαρότερη σιδηροπενία, παρουσίασαν σημαντική αύξηση των επιπέδων Hb μετά από 16 εβδομάδες θεραπείας (Pergola et al., 2019). Επιπλέον, αποδείχθηκε ότι τα άτομα με χαμηλότερα αρχικά επίπεδα iFGF23 και υψηλότερα επίπεδα λευκωματίνης ορού παρουσίασαν σημαντικότερη αύξηση των επιπέδων Hb. Το παραπάνω εύρημα υποδεικνύει ότι η ανταπόκριση της Hb στη θεραπεία με σίδηρο σε ασθενείς με ΧΝΝ επηρεάζεται από τη σοβαρότητα της φλεγμονής.

Οι προαναφερθείσες μελέτες διερεύνησαν την αποτελεσματικότητα του κιτρικού σιδήρου (Auryxia). Ωστόσο, άλλα σκευάσματα κιτρικού σιδήρου, όπως το σκεύασμα κιτρικού σιδήρου Nephoxil (Nephoxil- 105 mg στοιχειακού σιδήρου ανά δισκίο) ή ο ένυδρος κιτρικός σίδηρος (FCH- Riona- 45 mg στοιχειακού σιδήρου ανά δισκίο), έχει επίσης βρεθεί ότι βελτιώνουν τις παραμέτρους Hb και σιδήρου σε ασθενείς με ΧΝΝ. Θα πρέπει επίσης να σημειωθεί ότι αυτές οι μελέτες αξιολόγησαν τον κιτρικό σίδηρο ως συνδετικό μέσο φωσφορικών αλάτων και όχι ως συμπλήρωμα σιδήρου από το στόμα.

Περνώντας στη δεύτερη ουσία, η σιδηρούχος μαλτόλη είναι μια καινοτόμος θεραπεία σιδήρου από στόματος που συνδυάζει το σίδηρο (Fe^{3+}) με τη μαλτόλη (3-υδροξυ-2-μεθυλ-4-πυρόνη), ένα φυσικό παράγωγο σακχάρου που παράγεται κατά την καραμελοποίηση. Το σύμπλοκο σιδήρου-τριμαλτόλης δημιουργείται όταν υπάρχει αναλογία 3 μέρη σιδήρου προς 1 μέρος μαλτόλης. Αυτή η αναλογία βοηθά στην αποφυγή της παραγωγής πολυμερών υδροξειδίου του σιδήρου, γεγονός που επιτρέπει την εύκολη απορρόφηση του σιδήρου από τον οργανισμό στο ουδέτερο pH του πεπτικού συστήματος. Η σιδηρούχος τριμαλτόλη διαθέτει τόσο υδρόφιλα όσο και λιπόφιλα

χαρακτηριστικά. Όταν λαμβάνεται από το στόμα, ο σίδηρος παραδίδεται στον εντερικό βλεννογόνο σε σύνθετη μορφή. Αυτή η σύνθετη μορφή μπορεί να διευκολύνει την αποτελεσματικότερη απορρόφηση του σιδήρου στα εντερικά κίτρινα σε σύγκριση με τα άλατα σιδήρου (Pergola et al., 2019).

Η υψηλή βιοδιαθεσιμότητα του σιδήρου μπορεί να επιτρέψει τη χρήση μικρότερων ημερήσιων δόσεων για τη χορήγηση (Barrand et al., 1987). Επιπλέον, η παρουσία της ένωσης μαλτόλης παρέχει αντίσταση έναντι της υπεροξειδωσής των λιπιδίων, η οποία με τη σειρά της συμβάλλει στην πρόληψη της βλάβης των ιστών και ενισχύει τη συνολική ασφάλεια της πρόσληψης.

Η σιδηρούχος μαλτόλη (κυκλοφορεί στην αγορά με την ονομασία Feracru/Accrufer) έχει λάβει έγκριση στην Ευρωπαϊκή Ένωση και στις Ηνωμένες Πολιτείες για τη θεραπεία της σιδηροπενικής αναιμίας σε ενήλικες. Στην Ελβετία, έχει εγκριθεί ειδικά για τη θεραπεία της αναιμίας σε ασθενείς με φλεγμονώδη νόσο του εντέρου. Τον Οκτώβριο του 2018, ο FDA των ΗΠΑ ενέκρινε τη χρήση του συγκεκριμένου σκευάσματος ειδικά για τη θεραπεία της σιδηροπενικής αναιμίας σε άτομα που πάσχουν από φλεγμονώδη νόσο του εντέρου αλλά και από ΧΝΝ. Η σιδηρούχος μαλτόλη αξιολογήθηκε σε κλινική δοκιμή φάσης 3 με ενήλικες με αναιμία σχετιζόμενη με ΧΝΝ, καθώς και σε πείραμα φάσης 1 με παιδιατρικούς ασθενείς που πάσχουν από αναιμία (NFK, 2015).

Η αποδοχή και η αποτελεσματικότητα της σιδηρούχου μαλτόλης αξιολογήθηκαν σε μια ανοικτή, μη ελεγχόμενη δοκιμή τεκμηρίωσης 12 εβδομάδων, στην οποία συμμετείχαν ασθενείς με σιδηροπενική αναιμία που είχαν επιβεβαιωμένη αδυναμία ανοχής του θεικού σιδήρου. Η μελέτη περιελάμβανε συνολικά 23 ασθενείς. Μετά από 12 εβδομάδες, η σιδηρούχος μαλτόλη αύξησε σημαντικά τα μέσα επίπεδα αιμοσφαιρίνης

(Hb) από $10,6 \pm 1,5$ g/dL στην αρχή σε $12,6 \pm 1,6$ g/dL ($P < 0,001$, paired t-test). Επιπλέον, αύξησε σημαντικά τα μέσα επίπεδα φερριτίνης από $8,1 \pm 3,5$ µg/L στην αρχή σε $17,4 \pm 11,4$ µg/L μετά από 12 εβδομάδες ($P < 0,001$) (Pergola et al., 2019).

Η αποτελεσματικότητα της σιδηρούχου μαλτόλης αξιολογήθηκε σε μια σημαντική, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο δοκιμή φάσης 3, στην οποία συμμετείχαν ασθενείς με σιδηροπενική αναιμία (IDA) και ΧΝΝ, Η μελέτη, γνωστή ως AEGIS-CKD (NCT02968368), περιελάμβανε συνολικά 168 συμμετέχοντες. Το πείραμα είχε μια διπλά τυφλή φάση θεραπείας 16 εβδομάδων, κατά τη διάρκεια της οποίας οι ασθενείς έλαβαν τυχαία είτε σιδηρούχο μαλτόλη 30 mg από το στόμα δύο φορές την ημέρα είτε εικονικό φάρμακο. Ακολούθησε μια φάση επέκτασης 36 εβδομάδων με ανοικτή επισήμανση, κατά την οποία όλοι οι ασθενείς έλαβαν σιδηρούχο μαλτόλη. Η σιδηρούχος μαλτόλη κατέδειξε υπεροχή έναντι του εικονικού φαρμάκου όσον αφορά τη βελτίωση των επιπέδων αιμοσφαιρίνης σε 16 εβδομάδες ($0,5 \pm 0,122$ έναντι $-0,02 \pm 0,165$ g/dL, $P = 0,0149$). Τα οφέλη που παρουσιάστηκαν στους ασθενείς στους οποίους είχε αρχικά χορηγηθεί σιδηρούχος μαλτόλη διατηρήθηκαν κατά τη διάρκεια της ανοικτής περιόδου παράτασης 36 εβδομάδων (Koryt, 2018). Τα άτομα στα οποία είχε αρχικά χορηγηθεί εικονικό φάρμακο αλλά άρχισαν να λαμβάνουν σιδηρομαλτόλη την εβδομάδα 16 παρουσίασαν παρόμοια αύξηση των επιπέδων αιμοσφαιρίνης με τα άτομα στα οποία είχε αρχικά χορηγηθεί σιδηρούχος μαλτόλη κατά τη διάρκεια των πρώτων 16 εβδομάδων της θεραπείας τους. Οι ασθενείς της μελέτης έδειξαν υψηλό επίπεδο ανοχής στη σιδηρομαλτόλη, με το 74% αυτών να ολοκληρώνει επιτυχώς τη μελέτη 52 εβδομάδων κατά τη διάρκεια της ανοικτής φάσης επέκτασης (Pergola et al., 2019).

Η μέθοδος αυτή παρατίθενται και παρακάτω αναλυτικότερα και με γενικότερα συμπεράσματα.

3.3.2.Νεότερες θεραπείες της αναιμίας στην Χρόνια Νεφρική Νόσο

3.3.2.1.Σταθεροποιητές του HIF

Σε νορμοξικές συνθήκες, η έκφραση του γονιδίου EPO περιορίζεται επειδή ο παράγοντας HIF απενεργοποιείται με υδροξυλίωση της υπομονάδας HIF-α. Η υδροξυλίωση απαιτεί την παρουσία σιδήρου και 2-οξογλουταρικού, εκτός από το O₂. Πρόσφατα, ανάλογα του 2-οξογλουταρικού, που αναφέρονται ως σταθεροποιητές του HIF, έχουν χρησιμοποιηθεί για τη διέγερση της έκφρασης της EPO σε ανθρώπους και πειραματόζωα σε κυτταροκαλλιέργειες. Μια κλινική δοκιμή φάσης II που περιελάμβανε τη χορήγηση του φαρμάκου FG-2216 έδειξε σημαντική βελτίωση της αναιμίας μεταξύ ασθενών με χρόνια νεφρική νόσο, σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου που έλαβε εικονικό φάρμακο. Οι ενώσεις αυτές χορηγήθηκαν από το στόμα και είχαν ως αποτέλεσμα την ενεργοποίηση γονιδίων που σχετίζονται με την παραγωγή ερυθρών αιμοσφαιρίων, συγκεκριμένα εκείνων που εμπλέκονται στη χρήση του σιδήρου. Κατά την αναστολή της υδροξυλάσης της προλύλης, τουλάχιστον 100 γονίδια που είναι ευαίσθητα στα επίπεδα οξυγόνου, συμπεριλαμβανομένου του γονιδίου VEGF, ενισχύουν την έκφρασή τους. Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι αυτή η αύξηση της έκφρασης δεν συνδέεται άμεσα με την ερυθροποίηση. Η παύση των ερευνών που αφορούσαν σταθεροποιητές του HIF προκλήθηκε από τον θάνατο μιας γυναίκας στα μέσα του 2007. Είχε υποβληθεί σε θεραπεία με το FG-2216, ένα φάρμακο στη φάση II των κλινικών δοκιμών, και πέθανε ως αποτέλεσμα ηπατικής νέκρωσης (Κυριαζή, 2011).

Τα HIF-PHI έχουν εξεταστεί στο πλαίσιο είτε ενός σχεδιασμού δοκιμής που αποσκοπεί στην απόδειξη της υπεροχής έναντι του εικονικού φαρμάκου είτε ενός σχεδιασμού δοκιμής που είχε ως στόχευσή του τη σύγκριση με τα ESA, ώστε να διερευνηθεί αν είναι κατώτερα. Οι μελέτες μη κατωτερότητας έχουν σχεδιαστεί για να αξιολογούν αυστηρά κατά πόσον μια νέα θεραπεία δεν είναι κατώτερη από την ευρέως αποδεκτή θεραπεία, χρησιμοποιώντας στατιστικές μεθόδους. Το βέλτιστο περιθώριο θα πρέπει να καθορίζεται από το ποσοστό ανεπιθύμητων ενεργειών που παρατηρήθηκε σε τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες που συνέκριναν την τυπική θεραπεία με ένα εικονικό φάρμακο ή από ένα περιθώριο που θεωρείται αποδεκτό από τους κλινικούς ιατρούς και τους ασθενείς (Ku et al., 2023).

Οι Locatelli et al. ανέπτυξαν αναστολείς HIF-PHIs ως από του στόματος χορηγούμενη θεραπεία για την αναιμία στην ΧΝΝ, με στόχο την αντιμετώπιση της αναιμίας. Οι αναστολείς αντιγράφουν την εμπειρία του οργανισμού σε μέτρια έλλειψη οξυγόνου, η οποία διεγείρει τη δημιουργία ερυθροποιητίνης που προέρχεται από το σώμα. Αρκετές ενώσεις έχουν ήδη λάβει έγκριση για κλινική χρήση σε ορισμένες χώρες. Τα δεδομένα που προέκυψαν από κλινικές δοκιμές έδειξαν ότι η θεραπεία ήταν είτε εξίσου αποτελεσματική με τους παράγοντες διέγερσης της ερυθροποίησης (ESA) στην αντιμετώπιση της αναιμίας, είτε ακόμη πιο αποτελεσματική από το εικονικό φάρμακο. Οι αναστολείς του τομέα της υδροξυλάσης του επαγωγίμου παράγοντα υποξίας μπορεί να προσφέρουν περαιτέρω οφέλη σε άτομα με φλεγμονή, ενισχύοντας τη χρήση και την κινητοποίηση του σιδήρου, ενώ παράλληλα μειώνουν τα επίπεδα της LDL-χοληστερόλης (Locatelli et al., 2013). Οι ερευνητές, τόνισα ότι απαιτούνται πρόσθετα δεδομένα και εκτεταμένες μελέτες παρακολούθησης για να κατανοηθούν πληρέστερα οι ανησυχίες

σχετικά με την ασφάλεια των σκευασμάτων να διερευνηθούν περαιτέρω τα διάφορα μονοπάτια που ενεργοποιούνται από τους HIF. Αυτά τα μονοπάτια μπορεί να έχουν είτε ευεργετικές είτε επιβλαβείς επιδράσεις και μπορεί να διακρίνουν τα HIF-PHI από τα ESA ως προς την αποτελεσματικότητα και τις δυνητικές παρενέργειές τους (Locatelly et al., 2023).

Σύμφωνα με τους McCallum & Weiner, οι HIF-PHIs αντιμετωπίζουν την αναιμία ενισχύοντας τη σταθερότητα του επαγόμενου από την υποξία παράγοντα (HIF), ο οποίος με τη σειρά του προάγει την παραγωγή ερυθροποιητίνης στο σώμα. Επιπλέον, οι HIF-PHIs επηρεάζουν επίσης το μονοπάτι του μεταβολισμού του σιδήρου επηρεάζοντας τις πρωτεΐνες μεταφοράς σιδήρου. Σε αντίθεση με τους ESAs, οι οποίοι ενισχύουν τη χρήση του σιδήρου διεγείροντας την ερυθροποίηση, οι HIF-PHIs ενεργοποιούν τους μεταγραφικούς παράγοντες HIF που διεγείρουν την παραγωγή ερυθροποιητίνης, ακόμη και σε συνθήκες φυσιολογικών επιπέδων οξυγόνου. Επιπλέον, προωθούν επίσης τη μεταγραφή διαφόρων γονιδίων που εμπλέκονται στο μεταβολισμό και τη μεταφορά σιδήρου. Οι HIF-PHIs θα μπορούσαν να χρησιμεύσουν ως μια πιο φυσιολογική και, κατά συνέπεια, ασφαλέστερη θεραπεία για την αναιμία σε άτομα με ΧΝΝ σε σύγκριση με τα συνήθη ESAs. Παρ' όλα αυτά, έχουν προκύψει ανησυχίες για την ασφάλεια όσον αφορά τους HIF-PHIs λόγω της σημαντικής συμμετοχής των μεταγραφικών παραγόντων HIF σε διάφορες βιολογικές διεργασίες που σχετίζονται με την απόκριση στην υποξία, δηλαδή τον πιθανό κίνδυνο αγγειογένεσης ή θρομβωτικών συμβάντων. Ωστόσο, τα φάρμακα αυτά έχουν τη δυνατότητα να ενισχύσουν τη συμμόρφωση στη θεραπεία και να παρέχουν καλύτερη πρόσβαση σε παράγοντες για τη διαχείριση της αναιμίας (McCallum et al., 2022).

Το πείραμα ASCEND-ND περιελάμβανε σύγκριση μεταξύ της χρήσης του HIF-PHI daprodustat και της ESA για τη θεραπεία της αναιμίας. Η δοκιμή περιελάμβανε 3872 άτομα με XNN σταδίων 3-5 και αναιμία, τα οποία δεν υποβάλλονταν επί του παρόντος σε αιμοκάθαρση ή δεν αναμενόταν να ξεκινήσουν αιμοκάθαρση εντός 90 ημερών. Η αναιμία ορίστηκε για το πείραμα από επίπεδο αιμοσφαιρίνης 8-10 g/dl (για τα άτομα που δεν λαμβάνουν ESA) ή 8-12 g/dl (για τα άτομα που λαμβάνουν ESA). Η διάμεση τιμή του eGFR ήταν 18 ml/min ανά 1,73 m² και η διάμεση τιμή της αιμοσφαιρίνης ήταν 9,9 g/dl, ενώ στο 49% των ατόμων χορηγήθηκε σίδηρος από το στόμα. Στους συμμετέχοντες ανατέθηκε τυχαία σε αναλογία ένα προς ένα να λάβουν είτε από του στόματος daprodustat είτε υποδόρια darbepoetinalfa. Ο στόχος ήταν να επιτευχθεί επίπεδο αιμοσφαιρίνης-στόχος 10-11 g/dl. Η δοκιμή πέτυχε το περιθώριο μη κατωτερότητας 1,25 (λόγος κινδύνου [HR], 1,03- 95% διάστημα εμπιστοσύνης [95% CI], 0,89 έως 1,19) με 378 πρωτογενή σημαντικά ανεπιθύμητα καρδιακά συμβάντα στο σκέλος της daprodustat (20%) και 371 συμβάντα στο σκέλος της darbepoetinalfa (19%). Όσον αφορά την ασφάλεια, δεν υπήρξαν διαφοροποιήσεις στην εμφάνιση θρόμβωσης ή πολλαπλασιαστικής αμφιβληστροειδοπάθειας. Ωστόσο, αξίζει να σημειωθεί ότι υπήρχαν περισσότερες περιπτώσεις θανάτου ή εξέλιξης του όγκου που σχετίζεται με τον καρκίνο (HR, 1,47; 95% CI, 1,03 έως 2,10) και περισσότερες περιπτώσεις οισοφαγικής ή γαστρικής διάβρωσης (HR, 1,70; 95% CI, 1,16 έως 2,49) στην ομάδα που έλαβε daprodustat (Singh et al., 2019).

Σύμφωνα με τους Ku et al. αρκετές εκτεταμένες μελέτες φάσης 3 για τους HIF-PHI έχουν ενσωματώσει αξιολογήσεις της ποιότητας ζωής είτε ως διερευνητικές είτε ως δευτερεύουσες εκβάσεις. Αυτά τα πειράματα έχουν χρησιμοποιήσει διαφορετικά

συστήματα βαθμολόγησης, γεγονός που ενδεχομένως εμποδίζει τη συγκρισιμότητα μεταξύ των δοκιμών. Η δοκιμή OLYMPUS, η οποία συνέκρινε τη ροξαδουστάτη με το εικονικό φάρμακο, διαπίστωσε σημαντικές βελτιώσεις σε αριθμητικές μετρήσεις, συγκεκριμένα για την υποβαθμολογία 36-item Short-Form Survey Physical Functioning της Medical Outcomes Study. Η μελέτη για την αναιμία στη χρόνια νεφρική νόσο (XNN): Erythropoiesis Viaa Novel Prolyl Hydroxylase Inhibitor (PHI) Daprodustatin Non-Dialysis Subjects Evaluating Hemoglobin (Hgb) and Quality of Life (ASCEND-NHQ) εξέτασε τον αντίκτυπο της δαπροδουστάτης σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο στην ποιότητα ζωής των ασθενών με Χρόνια Νεφρική Νόσο που δεν πραγματοποιούν αιμοκάθαρση (NDCKD). Η μελέτη χρησιμοποίησε τη βαθμολογία Vitality 36-item Short-Form Survey Medical Outcomes Study για την αξιολόγηση της ποιότητας ζωής. Τα ευρήματα έδειξαν ότι οι ασθενείς που έλαβαν daprodustat είχαν υψηλότερη βαθμολογία ζωτικότητας, γεγονός που υποδηλώνει βελτίωση της κόπωσης. Οι ασθενείς εξέφρασαν την άποψη ότι, ενώ η ποιότητα ζωής που σχετίζεται με την υγεία είναι σημαντική, μια ιδανική νέα θεραπεία θα πρέπει να ξεπερνά το υπάρχον πρότυπο θεραπείας τόσο από πλευράς ασφάλειας όσο και από πλευράς αποτελεσματικότητας. Ακόμη, ανέφεραν ότι θα μπορούσαν να προτιμήσουν μια εναλλακτική λύση θεραπείας από το στόμα αντί για μια ένεση, υπό την προϋπόθεση ότι η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα θα ήταν συγκρίσιμες (Ku et al., 2023).

Οι Chen et al. πραγματοποίησαν συστηματική βιβλιογραφική ανασκόπηση στην οποία συμπεριέλαβαν σ συνολικά 30 έρευνες, όπου συμμετείχαν 13.146 ασθενείς. Οι αναστολείς HIF-PHD που χρησιμοποιήθηκαν περιλάμβαναν τις ουσίες roxadustat, daprodustat, vadadustat, molidustat, desidustat και enarodustat. Η χρήση των

αναστολέων HIF-PHD οδήγησε σε σημαντική αύξηση των επιπέδων αιμοσφαιρίνης σε σύγκριση τόσο με το εικονικό φάρμακο (σταθμισμένη μέση διαφορά [WMD] 1,53, 95% διάστημα εμπιστοσύνης [CI] 1,39 έως 1,67) όσο και με τις ESAs (WMD 0,13, 95% CI 0,03 έως 0,22). Στην ομάδα που έλαβε θεραπεία με τον αναστολέα HIF-PHD, τα επίπεδα της φερριτίνης και του σιδήρου ορού μειώθηκαν, ενώ τα επίπεδα της ολικής ικανότητας δέσμευσης σιδήρου και της τρανσφερρίνης αυξήθηκαν σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου ή των ESAs (Chen et al., 2021). Επιπλέον, η χορήγηση αναστολέων HIF-PHD συνδέθηκε με μείωση των επιπέδων χοληστερόλης. Όσον αφορά την ασφάλεια, η ομάδα των αναστολέων HIF-PHD είχε υψηλότερο κίνδυνο σημαντικών ανεπιθύμητων ενεργειών σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου (λόγος κινδύνου [RR] 1,07, 95% διάστημα εμπιστοσύνης [CI] 1,01 έως 1,13), αλλά παρόμοιο κίνδυνο με την ομάδα των ESAs (RR 1,02, 95% CI 0,94 έως 1,10). Τα φάρμακα, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, οδήγησαν σε αυξημένη συχνότητα εμφάνισης διάρροιας (1,21, 1,00 έως 1,47), ναυτίας (1,46, 1,09 έως 1,97), περιφερικού οιδήματος (1,32, 1,01 έως 1,59), υπερκαλιαιμίας (1,27, 1,05 έως 1,54) και υπέρτασης (1,34, 1,02 έως 1,76). Διαπιστώθηκε ότι τα φάρμακα είχαν υψηλότερο κίνδυνο να προκαλέσουν εμετό (1,30, 1,02 έως 1,65), πονοκέφαλο (1,27, 1,05 έως 1,53) και θρομβωτικά συμβάντα (1,31, 1,05 έως 1,63) σε σύγκριση με τα ESAs. Όπως διαπιστώθηκε από τους ερευνητές, η θεραπεία με αναστολείς HIF-PHD αύξησε σημαντικά τα επίπεδα αιμοσφαιρίνης και ενίσχυσε τη χρήση του σιδήρου σε αναιμικούς ασθενείς με ΧΝΝ. Επιπλέον, οι αναστολείς αυτοί ήταν καλά ανεκτοί για παρατεταμένες περιόδους χρήσης. Κατά συνέπεια, λόγω της υποδήλωσης των σπάνια παρατηρούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

κρίθηκε κατάλληλη η χορήγηση αναστολέων HIF-PHD μαζί με συμπληρώματα σιδήρου για μακροχρόνια θεραπεία (Chen et al., 2021).

3.3.2.2.Αναστολείς του συμμεταφορέα γλυκόζης-νατρίου (SGLT2)

Οι αναστολείς SGLT2 μειώνουν την αρτηριακή πίεση και την αγγειακή δυσκαμψία, μειώνουν το σωματικό βάρος και το σπλαχνικό λίπος και μειώνουν τα επίπεδα ουρικού οξέος. Οδηγούν σε μείωση του νατρίου στην πυκνή κηλίδα, ωθώντας έτσι τον μηχανισμό της σπειραματοσωληναριακής ανατροφοδότησης. Ως εκ τούτου, μειώνουν την ενδοσπειραματική πίεση, με αποτέλεσμα τη μείωση της λευκωματουρίας και του ρυθμού σπειραματικής διήθησης. Επιπροσθέτως, ενισχύουν την κετογένεση, οδηγώντας σε σημαντική αύξηση της παραγωγής ενέργειας μέσω της οξείδωσης των κετονικών σωμάτων, μειώνοντας τελικά τη νεφρική ισχαιμία. Επιπλέον, διεγείρουν την παραγωγή ερυθροποιητίνης, οδηγώντας σε μείωση της ίνωσης και αύξηση των επιπέδων αιματοκρίτη. Τέλος, μειώνουν τη λειτουργία του αντιμεταφορέα $\text{Na}^+\text{-H}^+$, με αποτέλεσμα την πτώση των επιπέδων νατρίου που δεν συνδέεται με τη γλυκοζουρία. Αρκετές κλινικές δοκιμές έχουν αναφέρει την παρουσία νεφροπροστατευτικών ιδιοτήτων (Κοντονίνας, 2020).

Οι νεφροπροστατευτικές ιδιότητες θεωρήθηκαν αρχικές δευτερεύουσες στις έρευνες καρδιαγγειακής ασφάλειας των αναστολέων SGLT2, δηλαδή της δαπαγλιφλοζίνης, της καναγλιφλοζίνης και της εμπαγλιφλοζίνης. Η μελέτη EMPA-REG (Zinman et al., 2015) αποκάλυψε ότι η εμπαγλιφλοζίνη μετριάζει αποτελεσματικά την εξέλιξη της μακροαλβουμινουρίας σε άτομα που έχουν διαγνωστεί με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 (ΣΔ2) και προϋπάρχουσα καρδιαγγειακή νόσο (KAN) (Κοντονίνας, 2020). Επιπλέον, παρουσίασε 46% μείωση της εμφάνισης διπλασιασμού της κρεατινίνης ορού, της

απαίτησης για θεραπεία νεφρικής υποκατάστασης και των θανάτων που οφείλονται σε νεφρικά αίτια.

Η μελέτη CANVAS έδειξε ότι η καναγλιφλοζίνη μειώνει αποτελεσματικά την εξέλιξη της λευκωματουρίας, καθώς και τη συνδυασμένη νεφρική έκβαση, κατά 40% σε άτομα με διαβήτη τύπου 2 και εγκατεστημένη στεφανιαία νόσο ή με δύο παράγοντες κινδύνου για στεφανιαία νόσο (Neal et al., 2017). Η έρευνα DECLARE – TIMI-58 κατέδειξε μείωση κατά 47% του σύνθετου νεφρικού καταληκτικού σημείου σε άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 (DM2), με ή χωρίς στεφανιαία νόσο (CAD), όταν έλαβαν θεραπεία με δαπαγλιφλοζίνη (Κοντονίνας, 2020). Η μελέτη CREDENCE (Perkovich et al., 2019) κατέχει ιδιαίτερη σημασία, καθώς διαπιστώνει άμεση συσχέτιση μεταξύ των νεφρικών αποτελεσμάτων και του πρωτεύοντος καταληκτικού σημείου σε άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, ανεξάρτητα από την παρουσία στεφανιαίας νόσου. Οι συμμετέχοντες είχαν εκτιμώμενο ρυθμό πειραματικής διήθησης (eGFR) μεγαλύτερο από 30 και λόγο αλβουμίνης προς κρεατινίνη στα ούρα 300 mg/g. Η καναγλιφλοζίνη μείωσε τη συνδυασμένη νεφρική έκβαση, η οποία περιελάμβανε τον κίνδυνο θνησιμότητας από ΚΑ, κατά 30%. Επιπλέον, άσκησε πολύ θετικό αντίκτυπο στα τελικά σημεία CAD, ξεπερνώντας τα αποτελέσματα που παρατηρήθηκαν στις τρεις προηγούμενες έρευνες.

Αντίστοιχα, η μελέτη DAPA-HF, στην οποία χρησιμοποιήθηκε η δαπαγλιφλοζίνη, και η μελέτη EMPEROR REDUCED, στην οποία χρησιμοποιήθηκε η εμπαγλιφλοζίνη, συμπεριέλαβαν και οι δύο άτομα που δεν είχαν σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 (ΣΔ2). Το κύριο σύνθετο καταληκτικό σημείο σχετιζόταν με τις εκβάσεις για καρδιακή ανεπάρκεια ή καρδιαγγειακό θάνατο. Η μελέτη επικεντρώθηκε στις δευτερογενείς νεφρικές εκβάσεις

και διαπιστώθηκε ότι η εμπαγλιφλοζίνη οδήγησε σε μείωση του ρυθμού επιδείνωσης του εκτιμώμενου ρυθμού σπειραματικής διήθησης (eGFR). Η έρευνα DAPA-CKD (Heerspink et al., 2019) έδειξε ότι η δαπαγλιφλοζίνη μείωσε αποτελεσματικά το βασικό σύνθετο νεφρικό καταληκτικό σημείο, που περιλαμβάνει τον κίνδυνο θνησιμότητας από στεφανιαία νόσο (CAD), κατά 39%. Στην υποομάδα των ασθενών χωρίς σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 (ΣΔ2), η μείωση ήταν ακόμη πιο σημαντική, φθάνοντας το 50%. Οι ασθενείς είχαν λευκωματουρία, με μέσο λόγο λευκωματίνης προς κρεατινίνη (AUCR) 949 mg/g, και ο εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης (eGFR) ήταν 43,1 ml/min/1,73 m² (Κοντονίνας, 2020). Επιπλέον, η δαπαγλιφλοζίνη έδειξε αξιοσημείωτη ευεργετική επίδραση στις δευτερογενείς εκβάσεις της στεφανιαίας νόσου (CAD).

Στην ίδια κατεύθυνση, οι Ku et al. διαπίστωσαν ότι οι αναστολείς SGLT2 έχουν θετικό αντίκτυπο στα επίπεδα αιμοσφαιρίνης σε άτομα με νεφρική νόσο ή/και καρδιακή ανεπάρκεια, καθώς και ευεργετικές επιδράσεις στο καρδιαγγειακό σύστημα και τους νεφρούς. Η παρατηρούμενη αύξηση των επιπέδων αιμοσφαιρίνης σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με αναστολείς SGLT2 δεν επηρεάζεται από τη χρήση διουρητικών ή το ρυθμό με τον οποίο μειώνεται ο ενδοαγγειακός όγκος. Ως εκ τούτου, είναι πλέον κατανοητό ότι οι μεταβολές στα επίπεδα αιμοσφαιρίνης που προκαλούνται από τους αναστολείς SGLT2 δεν οφείλονται μόνο στην αιμοσυγκέντρωση που προκύπτει από την αυξημένη παραγωγή ούρων. Πράγματι, η έγχυση αναστολέων SGLT2 είχε ως αποτέλεσμα προσωρινές αυξήσεις των επιπέδων EPO στον ορό (30%-40%), αύξηση του αριθμού των δικτυοερυθροκυττάρων ή των επιπέδων του αιματοκρίτη, καθώς και μείωση των επιπέδων φερριτίνης, γεγονός που υποδηλώνει διέγερση της ερυθροποίησης (Ku et al., 2023).

Ακόμη, σύμφωνα με τον Mende (Mende, 2022) τα μόνα φάρμακα που έχουν συμβάλλει σε μείωση της πιθανότητας επιδείνωσης της ΧΝΝ σε πάσχοντες με και χωρίς διαβήτη τύπου 2 (Τ2Δ) είναι οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης και οι αναστολείς των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης. Ωστόσο, καμία από αυτές τις κατηγορίες φαρμάκων δεν είναι επαρκώς αποδεδειγμένο ότι μπορεί να ελαττώσει τον κίνδυνο θανάτου από οποιαδήποτε αιτία σε ασθενείς με ΧΝΝ. Επιπλέον, τα στοιχεία που υποστηρίζουν τη χρήση τους σε ασθενείς με ΧΝΝ που δεν πάσχουν από Διαβήτη Τύπου 2 είναι σχετικά περιορισμένα. Η μελέτη του προαναφερθέντος συγγραφέα διερεύνησε τους μηχανισμούς που οδηγούν στην εξέλιξη της χρόνιας νεφρικής νόσου (ΧΝΝ), προσδιόρισε τους σχετικούς με αυτήν παράγοντες κινδύνου και παρείχε μια περίληψη των μελλοντικών θεραπευτικών στρατηγικών για τον έλεγχο της ΧΝΝ, διαπιστώνοντας ότι υπάρχει ένας αυξανόμενος όγκος στοιχείων που υποστηρίζουν τη χρήση φαρμακευτικής αγωγής με αναστολείς SGLT2 σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο (ΧΝΝ). Σύμφωνα με τον ερευνητή, διαπιστώθηκε αξιοσημείωτη μείωση της πιθανότητας εξέλιξης της χρόνιας νεφρικής νόσου (ΧΝΝ) κατά τη χρήση καναγλιφλοζίνης (σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2) ή δαπαγλιφλοζίνης (σε ασθενείς με ή χωρίς διαβήτη τύπου 2), αντίστοιχα. Κατά συνέπεια, η εξατομικευμένη θεραπεία με τη χρήση αναστολέων SGLT2 παρουσιάζει δυνατότητες ως θεραπευτική επιλογή για ασθενείς με διαβητική και μη διαβητική ΧΝΝ για την επιβράδυνση της πορείας της νόσου (Neal et al., 2017).

Συνοψίζοντας, οι αναστολείς SGLT2 παρουσιάζουν μεγάλες δυνατότητες ως κατηγορία φαρμάκων για τη θεραπεία της ΧΝΝ λόγω των αξιοσημείωτων νεφροπροστατευτικών επιδράσεών τους, ανεξάρτητα από την παρουσία σακχαρώδη

διαβήτη. Εντός των σημαντικών θεραπευτικών αποτελεσμάτων τους, περιλαμβάνεται και η αντιμετώπιση της αναιμίας (Κοντονίνας, 2020).

3.3.2.3.Αναστολείς του παράγοντα GATA

Η οικογένεια GATA περιλαμβάνει έξι μεταγραφικούς παράγοντες, συγκεκριμένα τους GATA1-6. Ο GATA4 παίζει ρόλο στη ρύθμιση της έκφρασης του γονιδίου της EPO και είναι πιθανόν υπεύθυνος για τη μετατόπιση της θέσης της σύνθεσης της EPO από το ήπαρ στα έμβρυα στους νεφρούς στους ενήλικες. Από την άλλη πλευρά, ο GATA2 καταστέλλει την παραγωγή της EPO προσκολλώντας στην αλληλουχία GATA στον εκκινητή του γονιδίου EPO. Αυτό κάνει το GATA2 να λειτουργεί ως ρυθμιστής που παρεμποδίζει τη διαδικασία της ερυθροποίησης. Η διαμόρφωση της οδού αρνητικής έκφρασης ενέχει δυνατότητες ως μελλοντική θεραπευτική οδός. Διάφορες ενώσεις, συμπεριλαμβανομένης της K-11706, βρίσκονται σήμερα υπό μελέτη. Η K-11706 έχει βρεθεί ότι διεγείρει την παραγωγή ερυθρών αιμοσφαιρίων τόσο σε εργαστηριακές συνθήκες όσο και σε ζωντανούς οργανισμούς. Στα ποντίκια χορηγήθηκε K-11706 από το στόμα, το οποίο διατήρησε αποτελεσματικά τα επίπεδα αιμοσφαιρίνης, της ερυθροποιητίνης (EPO) και τον αριθμό των CFU (Κυριαζή, 2011).

Σε μελέτη που διεξήγαγαν οι Estrela et al. διερεύνησαν τη σχέση μεταξύ της αναιμίας η οποία συσχετίζεται με τη XNN και του παράγοντα GATA2 σε ποντίκια (Estrela et al., 2021). Οι ερευνητές χρησιμοποίησαν τρία διαφορετικά μοντέλα XNN για να αξιολογήσουν την εκδήλωση της αναιμίας σε ποντίκια. Αρχικά, επικύρωσαν την ακρίβεια των μοντέλων μέσα από τη διάγνωση της χρόνιας νεφρικής νόσου (XNN) με την αξιολόγηση της νεφρικής λειτουργίας. Η αξιολόγηση περιελάμβανε τη χρήση καθιερωμένων κλινικών διαδικασιών, όπως η παρακολούθηση των αυξημένων επιπέδων

κρεατινίνης, ουρίας και πρωτεϊνουρίας, τα οποία είναι ενδεικτικά της εξέλιξης της ΧΝΑ. Επιπλέον, κατέδειξαν αυξημένα επίπεδα δεικτών νεφρικής βλάβης, συμπεριλαμβανομένων των NGAL, KIM-1 και TNF-α. Λαμβάνοντας υπ' όψιν τους δείκτες εξέλιξης της νόσου, οι ερευνητές εξέτασαν επίσης τους δείκτες ίνωσης στον νεφρικό ιστό. Τα μοντέλα τους αποκάλυψαν αυξημένα επίπεδα τόσο mRNA όσο και πρωτεϊνών. Τα χαμηλά επίπεδα αιμοσφαιρίνης χρησίμευσαν επίσης ως αξιόπιστο σημάδι αναιμίας. Κατόπιν του ελέγχου των μοντέλων για τη διασφάλιση της εγκυρότητας της έρευνας, το πείραμα που έλαβε χώρα σε διάφορα μοντέλα ΧΝΝ αποκάλυψε σταθερά μειωμένα επίπεδα αιμοσφαιρίνης, σε συνδυασμό με χαμηλά επίπεδα φερριτίνης ορού, γεγονός που υποδηλώνει πιθανό έλλειμμα σιδήρου. Η επσιδίνη ή ηπατιδίνη, μια ορμόνη, η σύνθεση της οποίας γίνεται στα ηπατοκύτταρα ρυθμίζοντας την ισορροπία του σιδήρου ήταν επίσης αυξημένη και στα τρία μοντέλα. Οι ερευνητές διαπίστωσαν ότι τα υπερβολικά επίπεδα επσιδίνης εμποδίζουν την απορρόφηση του διαιτητικού σιδήρου σε πολλούς ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο (ΧΝΝ), γεγονός που θα μπορούσε να αποτελεί πιθανή αιτία αναιμίας στα μοντέλα με ΧΝΝ. Επιπλέον, η NGAL, ένας ευρέως χρησιμοποιούμενος δείκτης για τη νεφρική βλάβη, φάνηκε να διαδραματίζει εξαιρετικά σημαντικό ρόλο στη δέσμευση και την αποθήκευση του σιδήρου (Estrela et al., 2021).

Στα τρία μοντέλα, παρατηρήθηκε μια μικρή αύξηση των επιπέδων EPO στον ορό. Ενώ η ανεπάρκεια της EPO συνδέεται με αναιμία, ορισμένες έρευνες δείχνουν ότι το ήπαρ και τα μακροφάγα μπορούν επίσης να παράγουν EPO. Το εύρημα αυτό, μπορεί να είναι ένας αντισταθμιστικός μηχανισμός για την εξουδετέρωση της χαμηλότερης σύνθεσης EPO από τους νεφρούς. Ακόμη, διαπιστώθηκε ότι οHIF-2α διαδραματίζει κρίσιμο ρόλο στην ενεργοποίηση της ερυθροποιητίνης. Όταν αφαιρείται ο HIF-2α σε ποντίκια, προκαλείται

αναιμία επειδή οι νεφροί δεν είναι σε θέση να παράγουν αρκετή EPO. Επιπλέον, τα κύτταρα που παράγουν νεφρική EPO βρίσκονται στην ίδια περιοχή με τα κύτταρα που εκφράζουν τον HIF-2α στο νεφρικό διάμεσο. Επιπρόσθετα, σύμφωνα με τους ερευνητές, οGATA-2, επίσης γνωστός ως GATA-binding factor 2, παράγοντας μεταγραφής που είναι υπεύθυνος για τον έλεγχο της έκφρασης γονιδίων, με τη μείωση του οδηγεί στην ενεργοποίηση της μεταγραφής του γονιδίου EPO. Αντιθέτως, τα αυξημένα επίπεδα TNF-α διεγείρουν τη δραστηριότητα του GATA-2, η οποία στη συνέχεια μειώνει τη μεταγραφή του γονιδίου EPO. Μέσα από την ερευνητική διαδικασία που διεξήγαγαν, οι Estrela et al. ανίχνευσαν αυξημένα επίπεδα TNF-α, τα οποία συνδέονται με αυξημένη έκφραση και ενεργοποίηση του GATA-2.

Συνεπώς, διαπιστώθηκε ότι ο παράγονταςGATA-2 και τα γονίδια-στόχοι του είναι αυξημένα στη XNN, γεγονός που ενδεχομένως να εξηγεί τη μειωμένη νεφρική έκφραση του HIF-2α και της EPO. Επιπλέον, τα αυξημένα επίπεδα του TNF-α που προκαλούνται από τη XNN μπορεί να χρησιμεύσουν ως σύνδεσμος μεταξύ της XNN και της αυξημένης δραστηριότητας του GATA-2. Τα μοντέλα που παρουσιάστηκαν στη σημαντική αυτή έρευνα που πραγματοποιήθηκε από τους Estrela et al. προσφέρουν την ευκαιρία να διερευνηθούν πιθανές τεχνικές για την πρόληψη ή την αναστροφή της αναιμίας σε ασθενείς με XNN και χρησιμεύουν ως πολύτιμο εργαλείο για τη μελέτη των μοριακών μηχανισμών που διέπουν τη νόσο (Estrela et al., 2021).

Στην ίδια κατεύθυνση, και οι Vicente et al (Vicente et al., 2012) διερεύνησαν τον ρόλο των παραγόντων GATA, τονίζοντας ότι η αιμοποίηση ρυθμίζεται από ένα πολύπλοκο δίκτυο μεταγραφικών παραγόντων. Αυτό το δίκτυο ελέγχει την έκφραση πολλαπλών γονιδίων και εξασφαλίζει τη σωστή ισορροπία του κυτταρικού πολλαπλασιασμού, της

διαφοροποίησης και της επιβίωσης εντός του αιμοποιητικού συστήματος. Κατά συνέπεια, οι ανωμαλίες στα επίπεδα έκφρασης ή στη λειτουργία αυτών των μεταγραφικών παραγόντων συνδέονται στενά με αιματολογικές ασθένειες, όπως η λευχαιμία. Η οικογένεια πυρηνικών ρυθμιστικών πρωτεϊνών GATA, σύμφωνα με τους προαναφερθέντες ερευνητές, αποτελεί παράδειγμα της λειτουργίας των μεταγραφικών παραγόντων που περιορίζονται στη γενεαλογική γραμμή. Οι GATA1 και GATA2 εκφράζονται κυρίως σε αιμοποιητικές γενεαλογίες και διαδραματίζουν κρίσιμο ρόλο στην ανάπτυξη διαφόρων αιμοποιητικών κυττάρων, όπως τα ερυθροκύτταρα και τα μεγακαρυοκύτταρα. Επιπλέον, ο παράγοντας GATA2 διαδραματίζει ζωτικό ρόλο στην ανάπτυξη και τη διατήρηση των αιμοποιητικών βλαστικών κυττάρων και των πολυδύναμων προγονικών κυττάρων. Η μελέτη την οποία η Vicente et al. διεξήγαγαν παρέχει μια ολοκληρωμένη επισκόπηση της τρέχουσας κατανόησης των βιολογικών χαρακτηριστικών και λειτουργιών του μεταγραφικού παράγοντα GATA2 τόσο στη φυσιολογική όσο και στην κακοήγη αιμοποίηση, η οποία είναι ιδιαίτερα χρήσιμη για την κατανόηση του ρόλου των αναστολέων GATA στην θεραπεία της αναιμίας σε ασθενείς πάσχοντες από ΧΝΝ. Σύμφωνα με τα ευρήματά τους, τα αιμοποιητικά βλαστικά κύτταρα/πρώιμα αρχέγονα κύτταρα (HSC/HPC) δεσμεύονται σε ορισμένες γενεαλογικές γραμμές στο μικροπεριβάλλον του μυελού των οστών, καθοδηγούμενα από διάφορες ρυθμιστικές ενδείξεις. Η διατήρηση της αιμοποίησης καθ' όλη τη διάρκεια της ζωής απαιτεί την ομοιοστατική ρύθμιση της αυτοανανέωσης και της διαφοροποίησης των κυττάρων αυτών. Ολοένα και περισσότερα στοιχεία δείχνουν ότι οι ειδικοί για τη γενεαλογική γραμμή μεταγραφικοί παράγοντες διαδραματίζουν ενεργό ρόλο στη διατήρηση της ισορροπίας εντός του αιμοποιητικού συστήματος συντονίζοντας

επακριβώς την ανάπτυξη, την εξειδίκευση και την επιβίωση των κυττάρων. Η αιμοποίηση είναι ένα πολύπλοκο σύστημα μεταγραφικών παραγόντων που ελέγχει την έκφραση διαφόρων γονιδίων που εμπλέκονται στη ρύθμιση του κυτταρικού κύκλου και στις ειδικές για τη γραμμή λειτουργίες. Το σύστημα αυτό εξασφαλίζει ότι ο πληθυσμός των ώριμων κυττάρων διατηρείται σε σταθερά επίπεδα και στις σωστές αναλογίες. Κατά συνέπεια, η έλλειψη ρύθμισης αυτών των διαδικασιών συνδέεται στενά με ασθένειες του αίματος. Εξέχουσες περιπτώσεις μη ρυθμιζόμενων μεταγραφικών παραγόντων περιλαμβάνουν τους RUNX1/AML1 και C/EBPA στην οξεία μυελοειδή λευχαιμία (AML), τον SCL στην οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία T-κυττάρων (T-ALL) και τον GATA1 στην οξεία μεγακαρυοκυτταρική λευχαιμία με σύνδρομο Down. Ως εκ τούτου, η ανακάλυψη νέων μοριακών παραγόντων που εμπλέκονται σε αυτές τις κακοήθειες είναι ζωτικής σημασίας για την ενίσχυση των θεραπειών ασθενειών που αφορούν αιμοποιητικούς παράγοντες όπως η λευχαιμία και η αναιμία.

Πιο συγκεκριμένα, με βάση την αρκετά πρώιμη έρευνα των Nakano et al. η έκφραση του γονιδίου της ερυθροποιητίνης (EPO) ρυθμίζεται από τον επαγόμενο από την υποξία παράγοντα 1 (HIF-1) και αναστέλλεται από το GATA. Ταυτόχρονα, οι ασθενείς με αναιμία συνδεδεμένη με XNN έχουν αυξημένα επίπεδα ιντερλευκίνης 1β (IL-1β) και παράγοντα νέκρωσης όγκων α (TNF-α). Οι ουσίες αυτές ενισχύουν τη δεσμευτική δραστηριότητα του παράγοντα GATA και παρεμποδίζουν τη λειτουργία του υποκινητή της EPO. Σύμφωνα με ερευνητικά δεδομένα των Nakano et al. ενδοπεριτοναϊκή έγχυση του K-7174, ενός εκλεκτικού αναστολέα της GATA, ενίσχυσε αποτελεσματικά την παραγωγή της EPO, η οποία είχε κατασταλεί από τη θεραπεία με IL-1β ή TNF-α. Μεταγενέστερη μελέτη τους διερεύνησε την αποτελεσματικότητα δύο ενώσεων, των K-

11706 και K-13144, στην ενίσχυση της παραγωγής EPO σε κύτταρα Hep3B. Από τους ερευνητές διαπιστώθηκε ότι το K-11706 αναστέλλει τη δραστηριότητα δέσμευσης του GATA και ενισχύει τη δραστηριότητα δέσμευσης του HIF-1, ενώ το K-13144 δεν έχει καμία επίδραση στη δραστηριότητα δέσμευσης του GATA ή του HIF-1. Η μελέτη εξέτασε τις επιδράσεις αυτών των ενώσεων στην παραγωγή EPO *in vitro* χρησιμοποιώντας κύτταρα Hep3B ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με IL-1β ή TNF-α, καθώς και σε μια *in vivo* δοκιμή σε ποντίκια. Το K-11706, όταν χορηγήθηκε από το στόμα, αποκατέστησε αποτελεσματικά τις μειώσεις των συγκεντρώσεων αιμοσφαιρίνης και EPO στον ορό, του αριθμού των δικτυοερυθροκυττάρων και του αριθμού των μονάδων που σχηματίζουν αποικίες (CFU-Es) που προκλήθηκαν από την IL-1β ή τον TNF-α. Τα ευρήματα αυτά υποδηλώνουν ότι η από του στόματος χορήγηση του K-11706 μπορεί να αποτελέσει μια πιθανή θεραπευτική επιλογή για ασθενείς με αναιμία οφειλόμενη σε XNN (Nakano et al., 2004).

3.3.2.4 Αντισώματα έναντι της Μορφογενετικής Πρωτεΐνης 6

Ενώ οι αναστολείς HIF-PH έχουν δείξει πολλά υποσχόμενα αποτελέσματα στην αναιμία της XNN, πρόσφατες μελέτες έχουν επίσης διερευνήσει τη δυνατότητα των αντισωμάτων αντι-οστικής μορφογενετικής πρωτεΐνης 6 (anti-BMP-6) ως νέα θεραπευτική προσέγγιση, η οποία μπορεί να προσφέρει μια εναλλακτική στρατηγική για τη ρύθμιση μεταβολισμού και ερυθροποίηση σιδήρου. Τα θετικά θεραπευτικά αποτελέσματα των πλήρως ανθρώπινων αντισωμάτων anti-BMP-6 έχουν αποδειχθεί σε μοντέλα τρωκτικών με αναιμία χρόνιας νόσου. Το αντίσωμα anti-BMP-6 είναι μια πολλά υποσχόμενη θεραπευτική επιλογή για τη μείωση της ανάγκης για EPO και τη βελτίωση

του μεταβολισμού του σιδήρου, αντιμετωπίζοντας βασικές πτυχές της αναιμίας στη ΧΝΝ (Petzer et al., 2020).

Απαιτούνται κλινικές δοκιμές μεγάλης κλίμακας για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας της αναστολής της σηματοδότησης BMP για τη θεραπεία της αναιμίας που σχετίζεται με τη ΧΝΝ σε ανθρώπους.

3.3.2.5 ZILTIVEKIMAB

Το Ziltivekimab είναι ένα ανθρώπινο θεραπευτικό μονοκλωνικό αντίσωμα IgG1k που στοχεύει την IL-6, σχεδιασμένο με ειδικές υποκαταστάσεις αμινοξέων στον τομέα Fc για την ενίσχυση του χρόνου ημιζωής του στον ορό. Έχει έναν μοναδικό μηχανισμό δράσης που στοχεύει το φλεγμονώδες μέρος της παθοφυσιολογίας της αναιμίας. Τα αποτελέσματα της τυχαιοποιημένης κλινικής δοκιμής φάσης 2 RESCUE υποδηλώνουν ότι η αντιφλεγμονώδης θεραπεία με ziltivekimab μπορεί πράγματι να βελτιώσει σημαντικά τα επίπεδα αιμοσφαιρίνης και τους δείκτες ομοιόστασης σιδήρου σε ασθενείς με ΧΝΝ σταδίου 3-5. Αντίθετα, η δοκιμή ZEUS προσπαθεί να επαληθεύσει εάν το ziltivekimab μπορεί να μειώσει τη συχνότητα εμφάνισης καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε ασθενείς με ΧΝΝ. Ενώ τα αποτελέσματα είναι πολλά υποσχόμενα, απαιτούνται ακόμη περισσότερες μελέτες για την ορθή αξιολόγηση της χρήσης του σε ασθενείς με αναιμία (Ridken & Rane, 2021).

3.3.2.6 Νέα Μορφή Σιδήρου

Εκτός από τα νέα φάρμακα, η βελτιωμένη έκδοση του τυπικού συμπληρώματος σιδήρου αποτελούν αντικείμενο εκτεταμένης έρευνας. Δύο από τους πιο υποσχόμενους υποψηφίους είναι η μαλτόλη σιδήρου και ο σακχαροσωμικός σίδηρος. Η μαλτόλη σιδήρου είναι μια από του στόματος μορφή θεραπείας με σίδηρο και αποτελείται από ένα

σταθερό σύμπλεγμα σιδήρου (Fe31) με μαλτόλη (3-υδροξυ-2-μεθυλ-4-πυρόνη), η οποία είναι ένα φυσικό παράγωγο σακχάρου. Η σύνθετη μορφή εμποδίζει το σχηματισμό πολυμερών υδροξειδίου του σιδήρου, γεγονός που βελτιώνει τη βιοδιαθεσιμότητα του σιδήρου σε σύγκριση με τα τυπικά άλατα σιδήρου. Η αποτελεσματικότητα αυτής της μορφής σιδήρου στη ΧΝΝ έχει αποδειχθεί σε μια φάση 3, διπλή-τυφλή, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη (AEGIS-CKD) (Pergola et al., 2019).

Από την άλλη πλευρά, ο σακχαροσωμικός σίδηρος είναι μια παρουσία πυροφωσφορικού σιδήρου που καλύπτεται από μια μεμβράνη φωσφολιπιδίου και σακχαρώδους. Το Sucrater προάγει τη μεταφορά ιόντων τρισθενούς σιδήρου σε όλο το εντερικό επιθήλιο ως δομή που μοιάζει με κυστίδιο ανεξάρτητη από τον φορέα δισθενούς μετάλλου μεταφορέα 1 (Pergola et al., 2021).

Μια τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή 99 ασθενών που έλαβαν είτε σακχαροσωμικό σίδηρο είτε ενδοφλέβιο γλυκονικό σίδηρο έδειξε ότι ο από του στόματος λιποσωμικός σίδηρος είναι μια ασφαλής και αποτελεσματική εναλλακτική λύση αντί του ενδοφλέβιου γλυκονικού σιδήρου για τη διόρθωση της αναιμίας σε ΧΝΝ που δεν υποβάλλεται σε αιμοκάθαρση, η οποία είναι ιδιαίτερα σημαντική επειδή η τρέχουσα στοματική οδός χορήγησης. Οι μορφές σιδήρου είναι κατώτερες από την ενδοφλέβια χορήγηση σιδήρου (Brilli et al., 2016).

Αυτά τα νέα από του στόματος συμπληρώματα σιδήρου προσφέρουν πιθανά πλεονεκτήματα όσον αφορά την ανεκτικότητα, την απορρόφηση σιδήρου και τις γαστρεντερικές επιδράσεις, παρέχοντας νέες δυνατότητες για τη λήψη συμπληρωμάτων σιδήρου σε αναιμία που σχετίζεται με ΧΝΝ.

3.3.2.7 Άλλες Υποσχόμενες Θεραπείες

Αν και υπάρχουν πολλές υποσχόμενες θεραπείες που ερευνώνται επί του παρόντος, εξακολουθούν να υπάρχουν ορισμένα αδιευκρίνιστα ερωτήματα. Πρώτον, έχει προσδιοριστεί η συσχέτιση μεταξύ χαμηλότερων επιπέδων ασβεστίου και υψηλών συγκεντρώσεων φωσφόρου και αναιμίας σε ασθενείς με ΧΝΝ, ωστόσο η κλινική σημασία παραμένει αβέβαιη, υπογραμμίζοντας την ανάγκη για περαιτέρω έρευνα σε αυτές τις συσχετίσεις.

Δεύτερον, ο ρόλος της ερυθροποίησης ή του προγραμματισμένου κυτταρικού θανάτου των ερυθρών αιμοσφαιρίων στη συμβολή στην αναιμία σε ασθενείς με ΧΝΝ είναι ακόμα αβέβαιος, κάτι που απαιτεί βαθύτερη κατανόηση αυτού του μηχανισμού και των συνεπειών του στη διαχείριση της αναιμίας.

Τέλος, υπάρχουν οι προκλήσεις για την αντιμετώπιση της αναιμίας σε ευπαθείς ηλικιωμένους ασθενείς με ΧΝΝ και πολλαπλές συννοσηρότητες, νοσηλευόμενους ασθενείς και λήπτες μοσχευμάτων νεφρού που μπορεί να έχουν μειωμένη ανταπόκριση στη θεραπεία με σίδηρο και ESA.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4ο: ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΕΡΕΥΝΑΣ

4.1.Σκοπός της έρευνας

Σκοπός της παρούσας ερευνητικής αυτής εργασίας, αποτελεί την διερεύνηση της άποψης των επαγγελματιών υγείας αναφορικά με την αναιμία στην χρόνια νεφρική νόσο. Επιπλέον, διερευνάται και η επιρροή της ειδικότητας στις απόψεις των ερωτώμενων. Σύμφωνα με τον σκοπό αυτό, τα ερευνητικά ερωτήματα που μελετώνται είναι τα εξής:

- Ποιες είναι οι απόψεις των επαγγελματιών υγείας αναφορικά με την αναιμία στην χρόνια νεφρική νόσο;
- Η ειδικότητα των επαγγελματιών υγείας επηρεάζει τις απόψε τους αναφορικά με την αναιμία στην χρόνια νεφρική νόσο;

4.2.Δείγμα

Το δείγμα της έρευνας απαρτίζεται από 30 ερωτώμενους, οι οποίοι εργάζονται στον τομέα της υγείας συνολικά. Αναλυτικότερα, το σύνολο του δείγματος απαρτίζεται από γυναίκες και άτομα 35 με 55 ετών. Επιπλέον, πιο συχνά οι ερωτώμενοι αναφέρουν πως είναι νεφρολόγοι και εργάζονται στο αντικείμενο της αναιμίας στην χρόνια νεφρική νόσο 10 με 25 έτη. Για την έρευνα χρησιμοποιήθηκε η δειγματοληψία ευκολίας, καθώς επιλέχθηκαν οι άμεσα διαθέσιμοι ερωτώμενοι προς τον ερευνητή, για την γρήγορη και άμεση συλλογή των κατάλληλων δεδομένων.

4.3.Ερευνητικό εργαλείο

Για την επίτευξη των σκοπών της έρευνας, δημιουργήθηκε ένα ερωτηματολόγιο 11 ερωτήσεων συνολικά, εκ των οποίων 10 κλειστού τύπου και 1 ανοικτού τύπου. Πιο συγκεκριμένα, οι επαγγελματίες υγείας καλούνται αρχικά να αναφέρουν το φύλο και την ηλικία τους, καθώς και την ειδικότητα τους. Επιπλέον, διερευνώνται τα έτη που εργάζονται πάνω στο αντικείμενο της έρευνας, η άποψη τους για την θετική εξέλιξη στην θεραπεία της αναιμίας στην χρόνια νεφρική νόσο την τελευταία 5ετία, καθώς και οι παράγοντες που την επηρεάζουν πρωτίστως και η ύπαρξη πιθανών επιπλοκών. Στην συνέχεια, η έρευνα επικεντρώνεται στο κατά πόσο ο οργανισμός υγείας στον οποίο εργάζονται οι ερωτώμενοι εφαρμόζει κάποιο πρωτόκολλο για την θεραπεία της αναιμίας στην ΧΝΝ, εάν διαφοροποιείται η θεραπεία από τις γενικότερες θεραπευτικές προσεγγίσεις της αναιμίας και εάν αναμένουν εξέλιξη στην θεραπεία την επόμενη 5ετία. Τέλος, μελετάται και η άποψη των ερωτώμενων αναφορικά με το εάν η τεχνολογία επηρεάζει την θεραπεία της αναιμίας που σχετίζεται με την ΧΝΝ. Το ερευνητικό εργαλείο είναι πρωτότυπο και σχεδιάστηκε ειδικά για τους στόχους της παρούσας έρευνας. Δεν χρησιμοποιήθηκαν έτοιμες, σταθμισμένες κλίμακες, καθώς δεν εντοπίστηκε αντίστοιχη ελληνική έρευνα, η οποία να εξετάζει ακριβώς τα ίδια ερευνητικά ερωτήματα. Ωστόσο, ο σχεδιασμός του εργαλείου βασίστηκε στη βιβλιογραφική ανασκόπηση, η οποία καθόρισε τους ερευνητικούς άξονες.

4.4.Συλλογή δεδομένων

Η συλλογή των δεδομένων διενεργήθηκε με ηλεκτρονικό τρόπο μέσω της χρήσης ενός κατάλληλά διαμορφωμένου Google form. Το αρχείο αυτό περιλαμβάνει το σύνολο των μεταβλητών του ερωτηματολογίου, ενώ συνοδεύεται και από εισαγωγικό σημείωμα για την ενημέρωση των συμμετεχόντων ως προς τον σκοπό, τον λόγο διεξαγωγής και την συμβολή της ερευνητικής αυτής μελέτης. Επιπλέον, καθίσταται σαφές πως η έρευνα είναι ανώνυμη και εθελοντική. Το Google form είχε μοιραστεί σε διάφορες ομάδες στα μέσα κοινωνικής δικτύωσης, σχετικές με τον ιατρικό κλάδο γενικότερα, αλλά και πιο συγκεκριμένα την αναιμία λόγω χρόνιας νεφρικής νόσου.

4.5.Ανάλυση δεδομένων

Η ανάλυση των δεδομένων έχει πραγματοποιηθεί μέσω της χρήσης των προγραμμάτων SPSS και Microsoft Excel. Ειδικότερα, ως προς την παρουσίαση όλων των μεταβλητών και την απάντηση του πρώτου ερευνητικού ερωτήματος, έχουν υπολογιστεί ποσοστά, συχνότητα, μέσοι όροι και τυπικές αποκλίσεις. Ως προς το δεύτερο ερευνητικό ερώτημα, χρησιμοποιήθηκε ο έλεγχος Chi-Square και η Crosstabulation Analysis. Τα ανωτέρω, παρουσιάζονται μέσα από κατάλληλους πίνακες και γραφήματα που έχουν δημιουργηθεί στα προαναφερθέντα προγράμματα.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5º: ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΕΡΕΥΝΑΣ

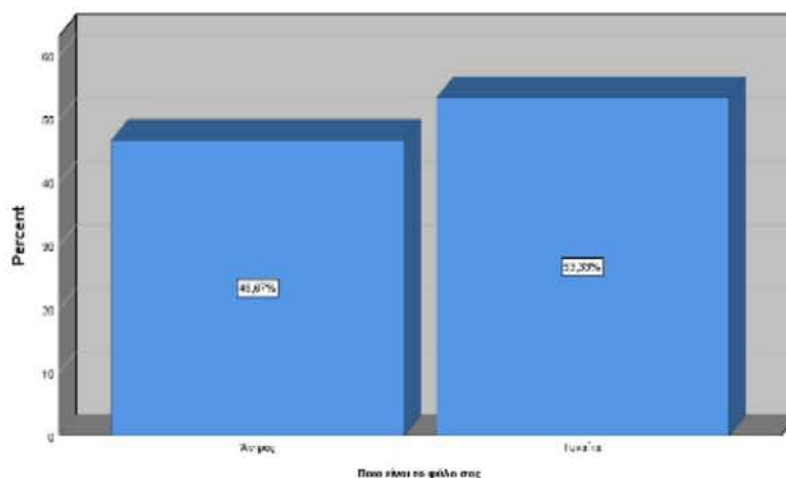
Στην ενότητα που ακολουθεί, παρουσιάζονται τα αποτελέσματα του ερωτηματολογίου, ενώ διερευνώνται και τα ερευνητικά ερωτήματα που τέθηκαν.

Στον Πίνακα 1 και το Γράφημα 1, παρατηρείται το φύλο των ερωτώμενων. Το 53.3% αυτών είναι γυναίκες, με το 46.7% να καταλαμβάνουν οι άνδρες.

Πίνακας 1. Ποιο είναι το φύλο σας

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Άντρας	14	46,7	46,7	46,7
	Γυναίκα	16	53,3	53,3	100,0
	Total	30	100,0	100,0	

Γράφημα 1. Ποιο είναι το φύλο σας

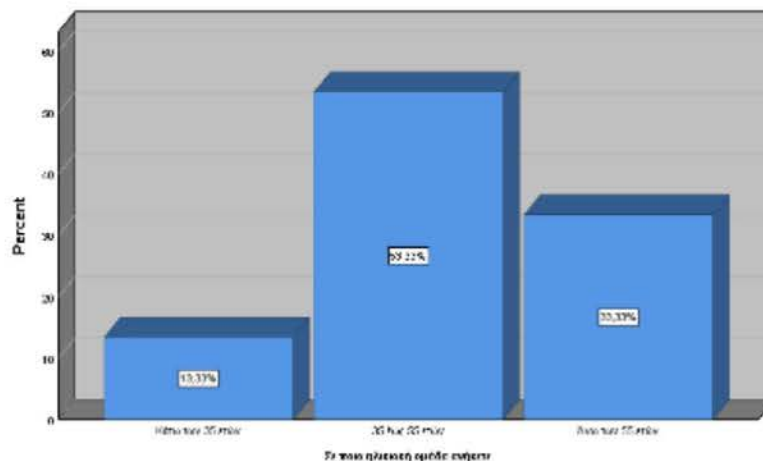


Στον Πίνακα 2 και το Γράφημα 2, διερευνάται η ηλικία των επαγγελματιών υγείας. Το 53.3% αγγίζουν όσοι είναι 35 με 55 ετών, με το 33.3% να αντιπροσωπεύουν όσοι είναι άνω των 55 ετών. Επιπλέον, το 13.3% φτάνουν όσοι είναι κάτω των 35 ετών.

Πίνακας 2. Σε ποια ηλικιακή ομάδα ανήκετε

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Κάτω των 35 ετών	4	13,3	13,3	13,3
	35 έως 55 ετών	16	53,3	53,3	66,7
	Άνω των 55 ετών	10	33,3	33,3	100,0
	Total	30	100,0	100,0	

Γράφημα 2. Σε ποια ηλικιακή ομάδα ανήκετε

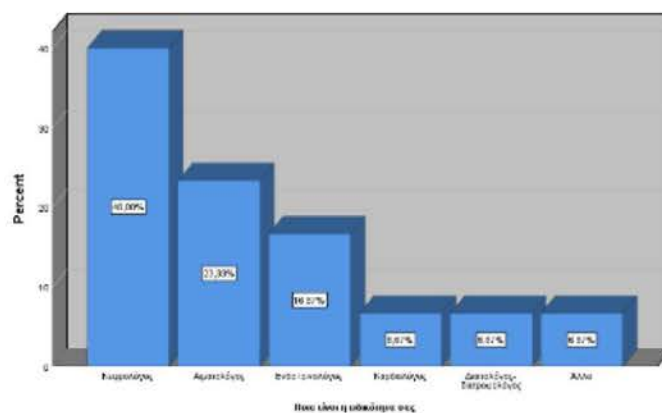


Στον Πίνακα 3 και το Γράφημα 3, αναλύεται η ειδικότητα των ερωτώμενων. Το 40% αγγίζουν οι νεφρολόγοι, με το 23.3% να καταλαμβάνουν οι αιματολόγοι και το 16.7% οι ενδοκρινολόγοι. Επιπλέον, οι καρδιολόγοι, οι διατροφολόγοι-διαιτολόγοι και όσοι επέλεξαν την επιλογή «Άλλο» αντιπροσωπεύουν από 6.7% αντίστοιχα.

Πίνακας 3. Ποια είναι η ειδικότητά σας

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Νεφρολόγος	12	40,0	40,0	40,0
	Αιματολόγος	7	23,3	23,3	63,3
	Ενδοκρινολόγος	5	16,7	16,7	80,0
	Καρδιολόγος	2	6,7	6,7	86,7
	Διαιτολόγος-διατροφολόγος	2	6,7	6,7	93,3
	Άλλο	2	6,7	6,7	100,0
Total		30	100,0	100,0	

Γράφημα 3. Ποια είναι η ειδικότητά σας

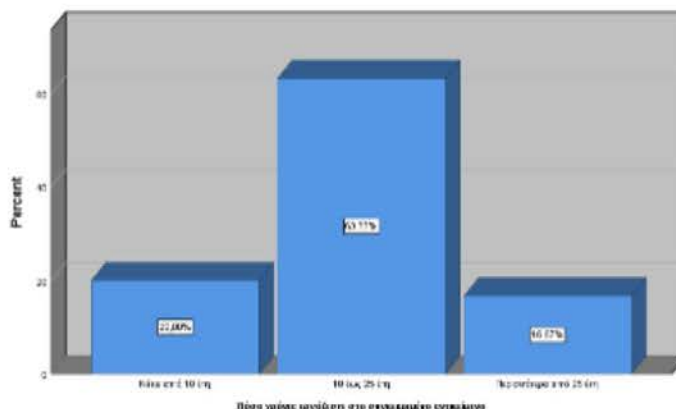


Στον Πίνακα 4 και το Γράφημα 4, αναλύονται τα έτη που εργάζονται οι ερωτώμενοι στο συγκεκριμένο αντικείμενο. Το 63.3% αγγίζουν όσοι αναφέρουν 10 με 25 έτη και το 20% κάτω από 10 έτη. Επιπλέον, το 16.7% φτάνουν όσοι αναφέρουν εμπειρία πάνω από 25 έτη.

Πίνακας 4. Πόσα χρόνια εργάζεστε στο συγκεκριμένο αντικείμενο

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Κάτω από 10 έτη	6	20,0	20,0	20,0
	10 έως 25 έτη	19	63,3	63,3	83,3
	Περισσότερα από 25 έτη	5	16,7	16,7	100,0
	Total	30	100,0	100,0	

Γράφημα 4. Πόσα χρόνια εργάζεστε στο συγκεκριμένο αντικείμενο



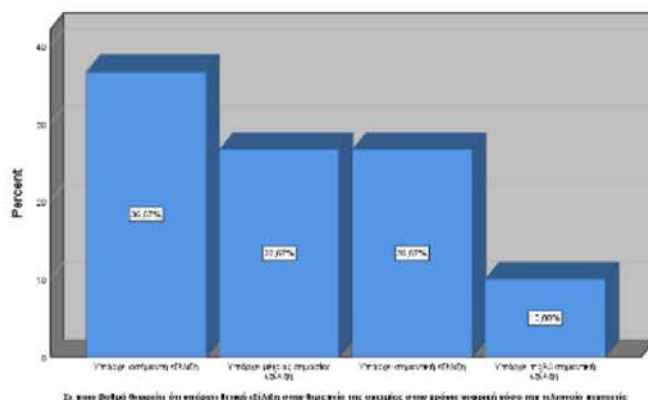
Μέσα από τους Πίνακες 5-11 και τα αντίστοιχα Γραφήματα 5-11 διερευνάται το πρώτο ερευνητικό ερώτημα.

Στον Πίνακα 5 και το Γράφημα 5, μελετάται η άποψη των ερωτώμενων αναφορικά με το εάν υπάρχει θετική εξέλιξη στην θεραπεία της αναιμίας στην χρόνια νεφρική νόσο την τελευταία 5ετία. Το 36.7% αγγίζουν όσοι αναφέρουν πως δεν υπάρχει σημαντική εξέλιξη και όσοι αναφέρουν πως υπάρχει μέτριας σημασίας ή σημαντική εξέλιξη καταλαμβάνουν από 26.7%.

Πίνακας 5. Σε ποιο βαθμό θεωρείτε ότι υπάρχει θετική εξέλιξη στην θεραπεία της αναιμίας στην χρόνια νεφρική νόσο την τελευταία πενταετία

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Υπάρχει ασήμαντη εξέλιξη	11	36,7	36,7	36,7
	Υπάρχει μέτριας σημασίας εξέλιξη	8	26,7	26,7	63,3
	Υπάρχει σημαντική εξέλιξη	8	26,7	26,7	90,0
	Υπάρχει πολύ σημαντική εξέλιξη	3	10,0	10,0	100,0
	Total	30	100,0	100,0	

Γράφημα 5. Σε ποιο βαθμό θεωρείτε ότι υπάρχει θετική εξέλιξη στην θεραπεία της αναιμίας στην χρόνια νεφρική νόσο την τελευταία πενταετία



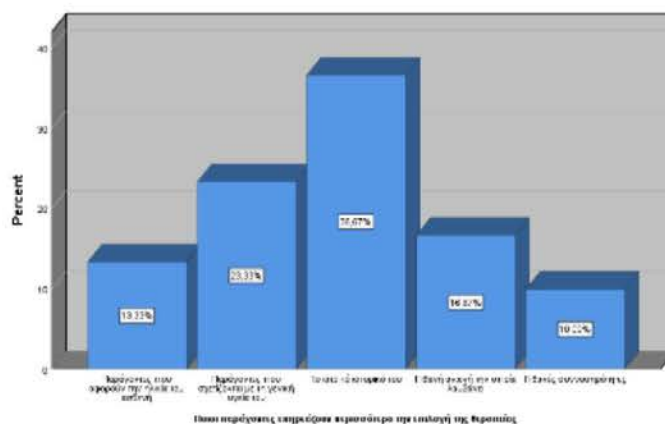
Στον Πίνακα 6 και το Γράφημα 6, διερευνώνται οι παράγοντες που επηρεάζουν περισσότερο την επιλογή θεραπείας, βάσει των ερωτώμενων. Το 36.7% αναφέρουν το ιατρικό ιστορικό των εργαζομένων, το 23.3% τους παράγοντες που σχετίζονται με την γενική υγεία και το 16.7% την πιθανή αγωγή που λαμβάνουν οι ερωτώμενοι. Το 13.3% αντιπροσωπεύουν όσοι αναφέρουν την ηλικία του ασθενή και το υπόλοιπο 10% θεωρούν ως πιο σημαντικό παράγοντα τις πιθανές συννοσηρότητες που παρουσιάζει.

Πίνακας 6. Ποιοι παράγοντες επηρεάζουν περισσότερο την επιλογή της θεραπείας

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent

Valid	Παράγοντες που αφορούν την ηλικία του ασθενή	4	13,3	13,3	13,3
	Παράγοντες που σχετίζονται με τη γενική υγεία του	7	23,3	23,3	36,7
	Το ιατρικό ιστορικό του	11	36,7	36,7	73,3
	Πιθανή αγωγή την οποία λαμβάνει	5	16,7	16,7	90,0
	Πιθανές συννοσηρότητες	3	10,0	10,0	100,0
	Total	30	100,0	100,0	

Γράφημα 6. Ποιοι παράγοντες επηρεάζουν περισσότερο την επιλογή της θεραπείας

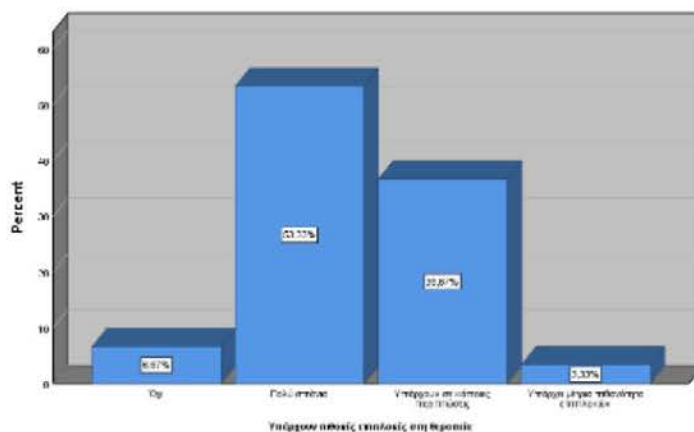


Παράλληλα, διερευνώνται οι πιθανές επιπλοκές των ερωτώμενων στην θεραπεία. Το 53.3% των ερωτώμενων αναφέρουν πως πολύ σπάνια υπάρχουν επιπλοκές, το 36.7% θεωρούν πως υπάρχουν σε κάποιες περιπτώσεις και το 6.7% πως δεν υπάρχουν. Επιπλέον, το 3.3% των συμμετεχόντων αναφέρουν πως υπάρχουν σε μέτρια πιθανότητα. Τα παραπάνω, αναλύονται στον Πίνακα 7 και το Γράφημα 7.

Πίνακας 7. Υπάρχουν πιθανές επιπλοκές στη θεραπεία

		Frequency	Percent	ValidPercent	Cumulative Percent
Valid	Όχι	2	6,7	6,7	6,7
	Πολύ σπάνια	16	53,3	53,3	60,0
	Υπάρχουν σε κάποιες περιπτώσεις	11	36,7	36,7	96,7
	Υπάρχει μέτρια πιθανότητα επιπλοκών	1	3,3	3,3	100,0
	Total	30	100,0	100,0	

Γράφημα 7. Υπάρχουν πιθανές επιπλοκές στη θεραπεία

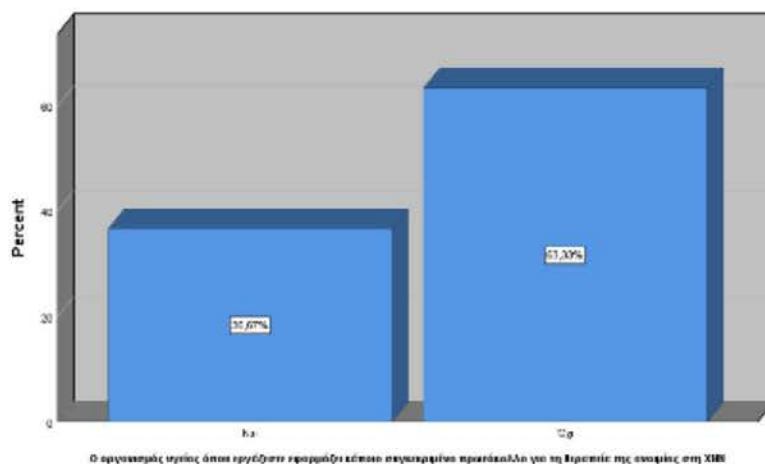


Στον Πίνακα 8 και το Γράφημα 8, αναλύεται το κατά πόσο ο οργανισμός υγείας που εργάζονται οι ερωτώμενοι εφαρμόζει κάποιο συγκεκριμένο πρωτόκολλο για την θεραπεία της αναιμίας στην χρόνια νεφρική νόσο. Το 63.3% των ερωτώμενων απαντούν αρνητικά, ενώ το 36.7% καταλαμβάνουν όσοι έδωσαν θετική απάντηση.

Πίνακας 8. Ο οργανισμός υγείας όπου εργάζεστε εφαρμόζει κάποιο συγκεκριμένο πρωτόκολλο για τη θεραπεία της αναιμίας στη ΧΝΝ

		Frequency	Percent	ValidPercent	Cumulative Percent
Valid	Ναι	11	36,7	36,7	36,7
	Όχι	19	63,3	63,3	100,0
	Total	30	100,0	100,0	

Γράφημα 8. Ο οργανισμός υγείας όπου εργάζεστε εφαρμόζει κάποιο συγκεκριμένο πρωτόκολλο για τη θεραπεία της αναιμίας στη ΧΝΝ

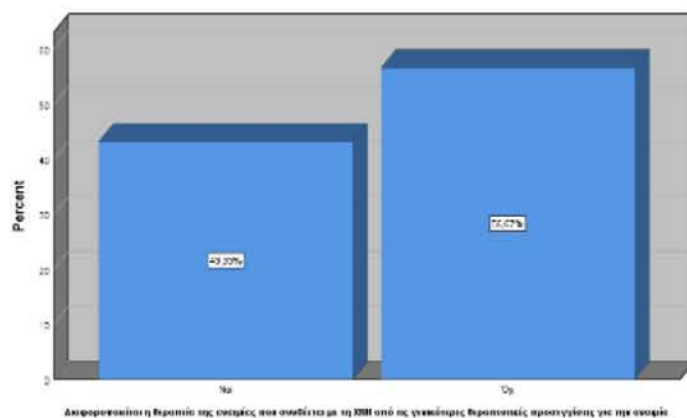


Στον ακόλουθο Πίνακα 9 και το Γράφημα 9, παρουσιάζεται η άποψη των ερωτώμενων αναφορικά με το εάν διαφοροποιείται η θεραπεία της αναιμίας που συνδέεται με την χρόνια νεφρική νόσο, από τις γενικότερες θεραπευτικές προσεγγίσεις για την αναιμία. Το 56.7% καταλαμβάνουν οι επαγγελματίες υγείας που απαντούν αρνητικά, ενώ το 43.3% αυτών συμφωνούν πως διαφοροποιείται η θεραπεία.

Πίνακας 9. Διαφοροποιείται η θεραπεία της αναιμίας που συνδέεται με τη ΧΝΝ από τις γενικότερες θεραπευτικές προσεγγίσεις για την αναιμία

		Frequency	Percent	ValidPercent	Cumulative Percent
Valid	Ναι	13	43,3	43,3	43,3
	Όχι	17	56,7	56,7	100,0
	Total	30	100,0	100,0	

Γράφημα 9. Διαφοροποιείται η θεραπεία της αναιμίας που συνδέεται με τη ΧΝΝ από τις γενικότερες θεραπευτικές προσεγγίσεις για την αναιμία

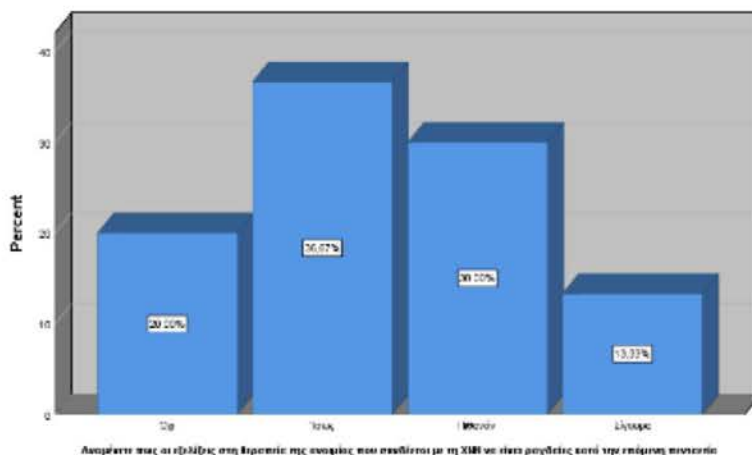


Στον Πίνακα 10 και το Γράφημα 10, αναλύεται το εάν οι ερωτώμενοι αναμένουν πως οι εξελίξεις στην θεραπεία της αναιμίας που συνδέεται με την χρόνια νεφρική νόσο να είναι ραγδαίες κατά την επόμενη 5ετία. Το 36.7% αυτών αναφέρουν πως ίσως είναι ραγδαίες οι εξελίξεις, το 30% θεωρούν πως πιθανόν να είναι ραγδαίες και το 20% διαφωνούν με την παραπάνω δήλωση. Παράλληλα, το 13.3% ανήκει σε όσους σίγουρα θεωρούν πως θα είναι ραγδαίες.

Πίνακας 10. Αναμένετε πως οι εξελίξεις στη θεραπεία της αναιμίας που συνδέεται με τη ΧΝΝ να είναι ραγδαίες κατά την επόμενη πενταετία

		Frequency	Percent	ValidPercent	Cumulative Percent
Valid	Όχι	6	20,0	20,0	20,0
	Ίσως	11	36,7	36,7	56,7
	Πιθανόν	9	30,0	30,0	86,7
	Σίγουρα	4	13,3	13,3	100,0
	Total	30	100,0	100,0	

Γράφημα 10. Αναμένετε πως οι εξελίξεις στη θεραπεία της αναιμίας που συνδέεται με τη ΧΝΝ να είναι ραγδαίες κατά την επόμενη πενταετία

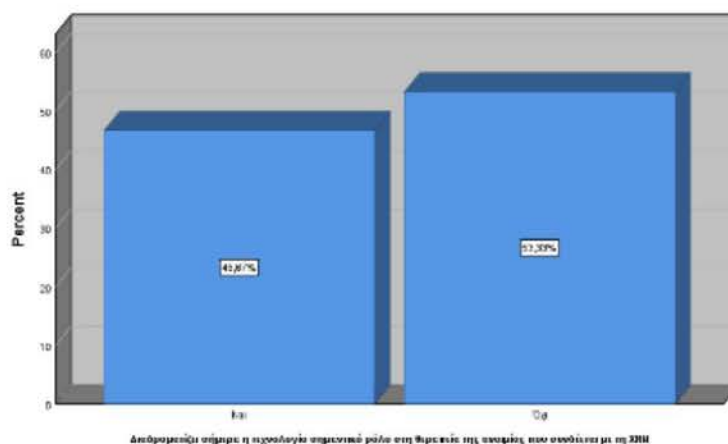


Στον Πίνακα 11 και το αντίστοιχο Γράφημα 11, είναι εμφανές πως το 53.3% των συμμετεχόντων διαφωνούν πως διαδραματίζει σήμερα η τεχνολογία σημαντικό ρόλο στην θεραπεία της αναιμίας που συνδέεται με την χρόνια νεφρική νόσο. Αντίθετα το υπόλοιπο 46.7% των ερωτώμενων συμφωνούν με την παραπάνω δήλωση.

Πίνακας 11. Διαδραματίζει σήμερα η τεχνολογία σημαντικό ρόλο στη θεραπεία της αναιμίας που συνδέεται με τη ΧΝΝ

		Frequency	Percent	ValidPercent	Cumulative Percent
Valid	Ναι	14	46,7	46,7	46,7
	Όχι	16	53,3	53,3	100,0
	Total	30	100,0	100,0	

Γράφημα 11. Διαδραματίζει σήμερα η τεχνολογία σημαντικό ρόλο στη θεραπεία της αναιμίας που συνδέεται με τη ΧΝΝ



Στη συνέχεια, διερευνάται το δεύτερο ερευνητικό ερώτημα, με την χρήση του ελέγχου Chi-Square και της Crosstabulation Analysis.

Στον Πίνακα 12, παρατηρείται πως πιο συχνά οι νεφρολόγοι θεωρούν πως υπάρχει ασήμαντη εξέλιξη στην θεραπεία της αναιμίας στην χρόνια νεφρική νόσο την τελευταία πενταετία, οι αιματολόγοι και οι ενδοκρινολόγοι θεωρούν πως είναι μέτριας σημασίας η εξέλιξη και οι καρδιολόγοι-διατροφολόγοι αναφέρουν σημαντική εξέλιξη. Επιπλέον, όσοι επέλεξαν την απάντηση «Άλλο» θεωρούν πως υπάρχει πολύ σημαντική εξέλιξη. Οι παραπάνω διαφορές είναι στατιστικά σημαντικές, βάσει των αποτελεσμάτων του Πίνακα 13 ($p < 0.05$).

Πίνακας 12. Crosstab Ποια είναι η ειδικότητα σας * Σε ποιο βαθμό θεωρείτε ότι υπάρχει θετική εξέλιξη στην θεραπεία της αναιμίας στην χρόνια νεφρική νόσο την τελευταία πενταετία

			Σε ποιο βαθμό θεωρείτε ότι υπάρχει θετική εξέλιξη στην θεραπεία της αναιμίας στην χρόνια νεφρική νόσο την τελευταία πενταετία				Total
			Υπάρχει μέτριας σημασίας εξέλιξη	Υπάρχει μέτριας εξέλιξη	Υπάρχει σημαντική εξέλιξη	Υπάρχει πολύ σημαντική εξέλιξη	
Ποια είναι η ειδικότητά σας	Νεφρολόγος	Count	9	1	2	0	12
		% within Ποια είναι η ειδικότητά σας	75,0%	8,3%	16,7%	0,0%	100,0%
	Αιματολόγος	Count	2	4	0	1	7

	% withi n Ποια είναι η ειδικ ότητα σας	2 8 , 6 %	57,1%	0,0%	14,3%	100,0%
Ενδοκρινολ όγος	Coun t	0	3	2	0	5
	% withi n Ποια είναι η ειδικ ότητα σας	0 , 0 %	60,0%	40,0%	0,0%	100,0%
Καρδιολόγ ος	Coun t	0	0	2	0	2
	% withi n Ποια είναι η ειδικ ότητα σας	0 , 0 %	0,0%	100,0 %	0,0%	100,0%
Διαιτολόγος - διατροφολό γος	Coun t	0	0	2	0	2
	% withi n Ποια είναι η ειδικ ότητα σας	0 , 0 %	0,0%	100,0 %	0,0%	100,0%
Άλλο	Coun t	0	0	0	2	2

	% withi n Ποια είναι η ειδικ ότητα σας	0 , 0 %	0,0%	0,0%	100,0 %	100,0%
Total	Count	11	8	8	3	3
	% within Ποια είναι η ειδικότ ητα σας	36 ,7 %	26,7%	26,7%	10,0%	1 0 0 , 0 %

Πίνακας 13. Chi-Square Tests Ποια είναι η ειδικότητα σας * Σε ποιο βαθμό θεωρείτε ότι υπάρχει θετική εξέλιξη στην θεραπεία της αναιμίας στην χρόνια νεφρική νόσο την τελευταία πενταετία

	Value	df	Asymptotic Significance (2-sided)
Pearson Chi-Square	46,280 ^a	15	,000
Likelihood Ratio	40,759	15	,000
Linear-by-Linear Association	15,297	1	,000
N of Valid Cases	30		

a. 24 cells (100,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is ,20.

Στον Πίνακα 14 που ακολουθεί είναι εμφανές πως στην πλειοψηφία τους οι νεφρολόγοι και οι ενδοκρινολόγοι θεωρούν πως σημαντικότερος παράγοντας για την επιλογή θεραπείας είναι το ιατρικό ιστορικό, ενώ οι αιματολόγοι και οι διατροφολόγοι-διαιτολόγοι θεωρούν τους παράγοντες που σχετίζονται με την γενική υγεία. Οι

καρδιολόγοι αναφέρουν την πιθανή αγωγή την οποία λαμβάνει ο ασθενής και όσοι απάντησαν «Άλλο» αναφέρουν την ηλικία. Στον Πίνακα 15, είναι εμφανές πως οι παραπάνω διαφορές είναι και στατιστικά σημαντικές ($p < 0.05$).

Πίνακας 14. Crosstab Ποια είναι η ειδικότητά σας * Ποιοι παράγοντες επηρεάζουν περισσότερο την επιλογή της θεραπείας

Ποιοι παράγοντες επηρεάζουν περισσότερο την επιλογή της θεραπείας								T o t a l
Παράγοντες που σχετίζονται με την ηλικία του ασθενή								
Ποια είναι η ειδικότητά σας	Νεφρολόγος	Count % within Ποια είναι η ειδικότητά σας	0 0,0%	2 16,7%	5 41,7%	3 25,0%	2 16,7%	12 100,0%
	Αιματολόγος	Count % within Ποια είναι η ειδικότητά σας	2 28,6%	3 42,9%	1 14,3%	0 0,0%	1 14,3%	7 100,0%
	Ενδο	Count	0	0	5	0	0	5

	κριν ολόγ ος	% within Ποια είναι η ειδικότ ητα σας	0,0%	0,0%	10 0,0 %	0,0 %	0,0%	100,0 %
	Καρ διολ όγος	Count % within Ποια είναι η ειδικότ ητα σας	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0 %	2 100 ,0%	0 0,0%	2 100,0 %
	Διαιτ ολόγ ος- διατρ οφολ όγος	Count % within Ποια είναι η ειδικότ ητα σας	0 0,0%	2 100,0 %	0 0,0 %	0 0,0 %	0 0,0%	2 100,0 %
	Άλλο	Count % within Ποια είναι η ειδικότ ητα σας	2 100,0 %	0 0,0%	0 0,0 %	0 0,0 %	0 0,0%	2 100,0 %
Total		Count	4	7	11	5	3	3
		% within Ποια είναι η ειδικότητ α σας	13,3%	23,3%	36,7 %	16,7 %	10,0%	1 0 0 , 0 %

*Πίνακας 15. Chi-Square Tests Ποια είναι η ειδικότητα σας **
Ποιοι παράγοντες επηρεάζουν περισσότερο την επιλογή της
θεραπείας

	Value	df	Asymptotic Significance (2-sided)
Pearson Chi-Square	45,766 ^a	20	,001
Likelihood Ratio	41,014	20	,004
Linear-by-Linear Association	4,801	1	,028
N of Valid Cases	30		

a. 30 cells (100,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is ,20.

Στον Πίνακα 16 παρατηρείται πως πιο συχνά οι νεφρολόγοι και οι αιματολόγοι αναφέρουν πως πολύ σπάνια υπάρχουν επιπλοκές στην θεραπεία, ενώ οι περισσότεροι ερωτώμενοι από τις υπόλοιπες ειδικότητες θεωρούν πως υπάρχουν επιπλοκές σε κάποιες περιπτώσεις ή πολύ σπάνια υπάρχουν. Η διαφορά αυτή ωστόσο, δεν κρίνεται στατιστικά σημαντική, βάσει των αποτελεσμάτων του ελέγχου Chi-Square στον Πίνακα 17 ($p > 0.05$).

Πίνακας 16.
Crosstab Ποια είναι η
*ειδικότητα σας **
Υπάρχουν πιθανές
επιπλοκές στη
θεραπεία

		Υπάρχουν πιθανές επιπλοκές στη θεραπεία					T o t a l
		Όχι	Πολύ σπάνι α	Υπάρχουν σε κάποιες περιπτώσ εις	Υπάρχει μέτρια πιθανότητα επιπλοκών		
Ποια είναι η ειδικότητα σας	Νεφρολ όγος	Cou nt	2	9	1	0	12
		%	16, 7%	75, 0%	8,3 %	0,0%	100,0%
		withi n					
		Ποια είναι η ειδικ ότητ α σας					
	Αιματολ όγος	Cou nt	0	4	3	0	7
		%	0,0 %	57, 1%	42,9 %	0,0%	100,0%
		withi n					
		Ποια είναι η ειδικ ότητ α σας					
	Ενδοκρι νολόγος	Cou nt	0	2	2	1	5
		%	0,0 %	40, 0%	40,0 %	20,0%	100,0%
		withi n					
		Ποια είναι η ειδικ ότητ α σας					

Καρδιολόγος	Count % within Ποια είναι η ειδικ ότητα σας	0 0,0 %	0 0,0 %	2 100, 0%	0 0,0%	2 100,0%
Διαιτολόγος- διατροφολόγος	Count % within Ποια είναι η ειδικ ότητα σας	0 0,0 %	0 0,0 %	2 100, 0%	0 0,0%	2 100,0%
Άλλο	Count % within Ποια είναι η ειδικ ότητα σας	0 0,0 %	1 50, 0%	1 50,0 %	0 0,0%	2 100,0%
Total		2	16	11	13 0	

6,7%	53,3 %	36,7%	3,3%	1 0 0 , 0 %
------	-----------	-------	------	----------------------------

*Πίνακας 17. Chi-Square Tests Ποια είναι η ειδικότητα σας **
Υπάρχουν πιθανές επιπλοκές στη θεραπεία

	Value	df	Asymptotic Significance (2-sided)
Pearson Chi-Square	18,568 ^a	15	,234
Likelihood Ratio	19,625	15	,187
Linear-by-Linear Association	7,059	1	,008
N of Valid Cases	30		

a. 23 cells (95,8%) have expected count less than 5. The minimum expected count is ,07.

Ο Πίνακας 18 αναδεικνύει πως οι νεφρολόγοι και όσοι απάντησαν «Άλλο» ως προς την ειδικότητα τους, ισοκατανέμονται ως προς το εάν ή όχι ο οργανισμός υγείας που εργάζονται εφαρμόζει κάποιο συγκεκριμένο πρωτόκολλο για την θεραπεία της αναιμίας στην χρόνια νεφρική νόσο, με τους περισσότερους αιματολόγους να συμφωνούν και την πλειοψηφία των υπόλοιπων ειδικοτήτων να διαφωνούν. Ωστόσο, στον Πίνακα 19, φαίνεται πως η διαφορά αυτή δεν είναι στατιστικά σημαντική ($p > 0.05$).

*Πίνακας 18. Crosstab Ποια είναι η ειδικότητα σας * Ο οργανισμός υγείας όπου εργάζεστε εφαρμόζει κάποιο συγκεκριμένο πρωτόκολλο για τη θεραπεία της αναιμίας στη ΧΝΝ*

Ο οργανισμός υγείας όπου εργάζεστε εφαρμόζει κάποιο συγκεκριμένο πρωτόκολλο για τη θεραπεία της αναιμίας στη ΧΝΝ	<u>Total</u>
--	--------------

			Ναι	Όχι	
Ποια είναι η ειδικότητα σας	Νεφρολόγος	Count % within Ποια είναι η ειδικότητα σας	6 50,0%	6 50,0%	12 100,0%
	Αιματολόγος	Count % within Ποια είναι η ειδικότητα σας	4 57,1%	3 42,9%	7 100,0%
	Ενδοκρινολόγος	Count % within Ποια είναι η ειδικότητα σας	0 0,0%	5 100,0%	5 100,0%
	Καρδιολόγος	Count % within Ποια είναι η ειδικότητα σας	0 0,0%	2 100,0%	2 100,0%
	Διαιτολόγος-διατροφολόγος	Count % within Ποια είναι η ειδικότητα σας	0 0,0%	2 100,0%	2 100,0%
	Άλλο	Count % within Ποια είναι η ειδικότητα σας	1 50,0%	1 50,0%	2 100,0%
	Total	Count % within Ποια είναι η ειδικότητα σας	11 36,7%	19 63,3%	30 100,0%

*Πίνακα 19. Chi-Square Tests Ποια είναι η ειδικότητα σας **
Ο οργανισμός υγείας όπου εργάζεστε εφαρμόζει κάποιο συγκεκριμένο πρωτόκολλο για τη θεραπεία της αναιμίας στη ΧΝΝ

	Value	df	Asymptotic Significance (2-sided)
Pearson Chi-Square	7,546 ^a	5	,183
Likelihood Ratio	10,461	5	,063
Linear-by-Linear Association	2,135	1	,144
N of Valid Cases	30		

a. 11 cells (91,7%) have expected count less than 5. The minimum expected count is ,73.

Στον Πίνακα 20 που ακολουθεί, είναι εμφανές πως στην πλειοψηφία τους οι αιματολόγοι και οι ενδοκρινολόγοι διαφωνούν πως διαφοροποιείται η θεραπεία της αναιμίας που συνδέεται με την χρόνια νεφρική νόσο από τις γενικότερες θεραπευτικές προσεγγίσεις. Οι νεφρολόγοι ισομοιράζονται μεταξύ του «Ναι» και του «όχι», ενώ οι περισσότεροι ερωτώμενοι άλλων ειδικοτήτων συμφωνούν. Η διαφορά αυτή κρίνεται και στατιστικά σημαντική, βάση του Πίνακα 21 ($p=0.013$).

*Πίνακας 20. Crosstab Ποια είναι η ειδικότητα σας **
Διαφοροποιείται η θεραπεία της αναιμίας που συνδέεται με τη ΧΝΝ από τις γενικότερες θεραπευτικές προσεγγίσεις για την αναιμία

		Διαφοροποιείται η θεραπεία της αναιμίας που συνδέεται με τη ΧΝΝ από τις γενικότερες θεραπευτικές προσεγγίσεις για την αναιμία		
		Ναι	Όχι	Total
Ποια είναι	Νεφρολόγος	Count 6	6	12

η ειδικότητα σας	% within Ποια είναι η ειδικότητα σας	50,0%	50,0%	100,0%
Αιματολόγος	Count % within Ποια είναι η ειδικότητα σας	0 0,0%	7 100,0%	7 100,0%
Ενδοκρινολόγος	Count % within Ποια είναι η ειδικότητα σας	1 20,0%	4 80,0%	5 100,0%
Καρδιολόγος	Count % within Ποια είναι η ειδικότητα σας	2 100,0%	0 0,0%	2 100,0%
Διαιτολόγος- διατροφολόγος	Count % within Ποια είναι η ειδικότητα σας	2 100,0%	0 0,0%	2 100,0%
Άλλο	Count % within Ποια είναι η ειδικότητα σας	2 100,0%	0 0,0%	2 100,0%
Total	Count % within Ποια είναι η ειδικότητα σας	13 43,3%	17 56,7%	30 100,0%

Πίνακας 21. Chi-Square Tests Ποια είναι η ειδικότητα σας *
 Διαφοροποιείται
 η θεραπεία της αναιμίας που συνδέεται με τη ΧΝΝ από τις
 γενικότερες θεραπευτικές προσεγγίσεις για την αναιμία

	Value	df	Asymptotic Significance (2-sided)
Pearson Chi-Square	14,525 ^a	5	,013
Likelihood Ratio	19,414	5	,002
Linear-by-Linear Association	3,760	1	,052
N of Valid Cases	30		

a. 10 cells (83,3%) have expected count less than 5. The minimum expected count is ,87.

Στον Πίνακα 22 που ακολουθεί, είναι εμφανές πως οι νεφρολόγοι πιο συχνά διαφωνούν πως αναμένουν εξελίξεις στην θεραπεία της αναιμίας που συνδέεται με την χρόνια νεφρική νόσο να είναι ραγδαίες κατά την επόμενη 5ετία, με τους ενδοκρινολόγους να συμφωνούν πιο συχνά πως σίγουρα οι εξελίξεις θα είναι ραγδαίες. Η διαφορά αυτή παρουσιάζει και στατιστική σημαντικότητα, βάσει των αποτελεσμάτων του ελέγχου Chi-Square στον Πίνακα 23 ($p < 0.05$).

Πίνακας 22. Crosstab Ποια είναι η ειδικότητα σας * Αναμένετε πως οι εξελίξεις στη θεραπεία αναιμίας που συνδέεται με τη ΧΝΝ να είναι ραγδαίες κατά την επόμενη πενταετία

			Αναμένετε πως οι εξελίξεις στη θεραπεία αναιμίας που συνδέεται με τη ΧΝΝ να ραγδαίες κατά την επόμενη πενταετία			
			Όχι	Ίσως	Πιθανόν	Σίγο
Ποια είναι η ειδικότητά σας	Νεφρολόγος	Count % within Ποια είναι η ειδικότητά σας	6 50,0%	4 33,3%	2 16,7%	0 0,0%
	Αιματολόγος	Count % within Ποια είναι η ειδικότητά σας	0 0,0%	4 57,1%	3 42,9%	0 0,0%
	Ενδοκρινολόγος	Count % within Ποια είναι η ειδικότητά σας	0 0,0%	1 20,0%	1 20,0%	3 60,0%
	Καρδιολόγος	Count % within Ποια είναι η ειδικότητά σας	0 0,0%	0 0,0%	2 100,0%	0 0,0%
	Διαιτολόγος-διατροφολόγος	Count % within Ποια είναι η ειδικότητά σας	0 0,0%	1 50,0%	1 50,0%	0 0,0%
	Άλλο	Count % within Ποια είναι η ειδικότητά σας	0 0,0%	1 50,0%	0 0,0%	1 50,0%
	Total	Count % within Ποια είναι η ειδικότητά σας	6 20,0%	11 36,7%	9 30,0%	4 13,3%

*Πίνακας 23. Chi-Square Tests Ποια είναι η ειδικότητά σας * Αναμένετε πως οι εξελίξεις στη θεραπεία της αναιμίας που συνδέεται με τη ΧΝΝ να είναι ραγδαίες κατά την επόμενη πενταετία*

	Value	df	Asymptotic Significance (2-sided)
Pearson Chi-Square	29,790 ^a	15	,013
Likelihood Ratio	30,294	15	,011
Linear-by-Linear Association	7,312	1	,007
N of Valid Cases	30		

a. 24 cells (100,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 27.

Στον Πίνακα 24 που ακολουθεί, παρατηρείται πως η πλειοψηφία των νεφρολόγων, την ενδοκρινολόγων και των καρδιολόγων συμφωνούν πως διαδραματίζει η τεχνολογία σημαντικό ρόλο στην θεραπεία της αναιμίας που συνδέεται με την χρόνια νεφρική νόσο. Αντίθετα, οι υπόλοιποι ερωτώμενοι πιο συχνά διαφωνούν με την δήλωση αυτή. Τα αποτελέσματα αυτά όμως δεν παρουσιάζουν κάποια στατιστικά σημαντική αλληλεπίδραση, όπως φαίνεται στον Πίνακα 25 ($p > 0.05$).

*Πίνακας 24. Crosstab Ποια είναι η ειδικότητά σας * Διαδραματίζει σήμερα η τεχνολογία σημαντικό ρόλο στη θεραπεία της αναιμίας που συνδέεται με τη ΧΝΝ*

Ποια είναι	Νεφρολόγος	Count	Διαδραματίζει σήμερα η τεχνολογία σημαντικό ρόλο στη θεραπεία της αναιμίας που συνδέεται με τη ΧΝΝ		Total
			Ναι	Όχι	
			6	6	12

η ειδικότητα σας	% within Ποια είναι η ειδικότητα σας	50,0%	50,0%	100,0%
Αιματολόγος	Count % within Ποια είναι η ειδικότητα σας	3 42,9%	4 57,1%	7 100,0%
Ενδοκρινολόγος	Count % within Ποια είναι η ειδικότητα σας	3 60,0%	2 40,0%	5 100,0%
Καρδιολόγος	Count % within Ποια είναι η ειδικότητα σας	2 100,0%	0 0,0%	2 100,0%
Διαιτολόγος- διατροφολόγος	Count % within Ποια είναι η ειδικότητα σας	0 0,0%	2 100,0%	2 100,0%
Άλλο	Count % within Ποια είναι η ειδικότητα σας	0 0,0%	2 100,0%	2 100,0%
Total	Count % within Ποια είναι η ειδικότητα σας	14 46,7%	16 53,3%	30 100,0%

Πίνακας 25. *Chi-Square Tests* Ποια είναι η ειδικότητα σας *
 Διαδραματίζει σήμερα η τεχνολογία σημαντικό ρόλο στη
 θεραπεία της αναιμίας που συνδέεται με τη ΧΝΝ

	Value	df	Asymptotic Significance (2-sided)
Pearson Chi-Square	6,237 ^a	5	,284
Likelihood Ratio	8,529	5	,129
Linear-by-Linear Association	,935	1	,334
N of Valid Cases	30		

a. 10 cells (83,3%) have expected count less than 5. The minimum expected count is ,93.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6^ο: Συμπεράσματα και Συζήτηση

Στο θεωρητικό τμήμα της παρούσας εργασίας, πραγματοποιήθηκε μία επισκόπηση της ΧΝΝ και της αναιμίας ως δύο διακριτών παθήσεων και εν συνεχεία περιγράφηκε ο μηχανισμός με βάση τον οποίο η αναιμία εκδηλώνεται σε ασθενείς με ΧΝΝ. Παρουσιάστηκαν νέες θεραπευτικές προσεγγίσεις για την θεραπεία της αναιμίας στη Χρόνια Νεφρική Νόσο, όπως οι θεραπείες με σταθεροποιητές του HIF, η θεραπεία με αναστολείς του συμεταφορέα γλυκόζης-νατρίου (SGLT2), καθώς και με αναστολείς του παράγοντα GATA.

Σύμφωνα με ευρήματα τα οποία έχουν συλλεχθεί μέχρι σήμερα από έρευνες *in vitro* και *in vivo*, διαπιστώνεται ότι οι νέες αυτές θεραπείες είναι αξιόπιστες και μπορούν να συμβάλλουν σε σημαντικό βαθμό στο να βελτιωθεί η πρόγνωση των ασθενών με ΧΝΝ, βελτιώνοντας ταυτόχρονα και την ποιότητα ζωής τους. Ταυτόχρονα, μέσα από την αξιοποίηση των θεραπευτικών αυτών προσεγγίσεων, μειώνονται σημαντικά οι παρενέργειες, καθώς και διευκολύνεται η θεραπευτική διαδικασία, ιδιαίτερα για ανθρώπους οι οποίοι είναι ήδη αρκετά επιβαρυνόμενοι λόγω της ΧΝΝ.

Ο βαθύτερος τρόπος κατανόησης της ΧΝΝ επηρεάζει την ερυθροποίηση έχει επιτρέψει σημαντική πρόοδο στον τομέα της στοχευμένης θεραπείας και αναμένεται να οδηγήσει σε ακόμη σημαντικότερα άλματα με την πάροδο των ετών. Ωστόσο, σημαντικό είναι, να διερευνηθούν και οι απόψεις των επαγγελματιών υγείας σχετικά με τις νέες αυτές θεραπείες, ώστε να αξιολογηθεί πλήρως και με τρόπο αξιόπιστο ή μελλοντική συμβολή και αξιοποίησή τους. Με αυτό το σκεπτικό, και η παρούσα έρευνα εστίασε στην ποσοτική διερεύνηση και στατιστική ανάλυση των απόψεων αυτών.

Στο ερευνητικό τμήμα της έρευνας αναλύθηκαν οι απόψεις των επαγγελματιών υγείας όσον αφορά την αναιμία στην χρόνια νεφρική νόσο. Πιο συγκεκριμένα, το δείγμα απαρτίζεται από ένα σύνολο 30 επαγγελματιών υγείας, στην πλειοψηφία τους γυναίκες και από 35 έως και 55 ετών. Παράλληλα, οι περισσότεροι είναι νεφρολόγοι και εργάζονται πάνω στο αντικείμενο τους 10 με 25 έτη.

Διερευνώντας το πρώτο ερευνητικό ερώτημα, αναδείχθηκε πως οι περισσότεροι ερωτώμενοι θεωρούν πως υπάρχει ασήμαντη εξέλιξη στην θεραπεία της αναιμίας στον χρόνια νεφρική νόσο την τελευταία 5ετία, ενώ θεωρούν πως πιο σημαντικός παράγοντας για την επιλογή θεραπείας είναι το ιατρικό ιστορικό του ασθενούς. Επιπλέον, πιο συχνά αναφέρουν πως πολύ σπάνια υπάρχουν επιπλοκές στην θεραπεία, διαφωνούν πως ο οργανισμός υγείας όπου εργάζονται εφαρμόζει κάποιο πρωτόκολλο για την θεραπεία της αναιμίας σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο και διαφωνούν πως διαφοροποιείται η θεραπεία των ασθενών αυτών από τις γενικότερες θεραπευτικές προσεγγίσεις της αναιμίας. Παράλληλα, οι περισσότεροι ερωτώμενοι θεωρούν πως ίσως υπάρξουν εξελίξεις στην θεραπεία της αναιμίας που συνδέεται με την χρόνια νεφρική νόσο να είναι ραγδαίες κατά την επόμενη 5ετία και διαφωνούν πως διαδραματίζει σήμερα η τεχνολογία σημαντικό ρόλο στην θεραπεία της αναιμίας που συνδέεται με την χρόνια νεφρική νόσο.

Στο δεύτερο ερευνητικό ερώτημα, παρατηρείται πως πιο συχνά οι νεφρολόγοι θεωρούν πως υπάρχει ασήμαντη εξέλιξη στην θεραπεία της αναιμίας στην χρόνια νεφρική νόσο την τελευταία πενταετία, οι αιματολόγοι και οι ενδοκρινολόγοι θεωρούν πως είναι μέτριας σημασίας η εξέλιξη και οι καρδιολόγοι-διατροφολόγοι αναφέρουν σημαντική εξέλιξη. Παράλληλα, οι νεφρολόγοι αναφέρουν σε υψηλότερη συχνότητα οι παράγοντες που επηρεάζουν την επιλογή θεραπείας είναι το ιατρικό ιστορικό, σε σχέση με το υπόλοιπο δείγμα. Ταυτόχρονα, οι αιματολόγοι και οι ενδοκρινολόγοι διαφωνούν πως διαφοροποιείται η θεραπεία της αναιμίας που συνδέεται με την χρόνια νεφρική νόσο από τις γενικότερες θεραπευτικές προσεγγίσεις, με τους νεφρολόγους να μοιράζονται ισάξια ανάμεσα στο «Όχι» και το «Ναι» και τους υπόλοιπους ερωτώμενους στην πλειοψηφία να συμφωνούν. Τέλος, οι νεφρολόγοι πιο συχνά διαφωνούν πως αναμένουν εξελίξεις στην θεραπεία της αναιμίας που συνδέεται με την χρόνια νεφρική νόσο να είναι ραγδαίες κατά την επόμενη 5ετία, με τους ενδοκρινολόγους να έχουν πιο θετική στάση.

Η παρούσα έρευνα, έρχεται σε γενικές γραμμές σε συμφωνία τόσο με τη διεθνή βιβλιογραφία, όσο και από τις συστάσεις οι οποίες παρέχονται από σημαντικούς οργανισμούς στο αντικείμενο. Ταυτόχρονα, ωστόσο, εισάγει και νέα ευρήματα, όπως για παράδειγμα η διαφοροποίηση των απόψεων των επαγγελματιών υγείας αναφορικά με την οριστική αντιμετώπιση της αναιμίας σε ασθενείς με ΧΝΝ καθώς και τις μελλοντικές εξελίξεις στη θεραπεία αυτή. Επιπρόσθετα, διαπιστώνονται σημαντικές διαφορές τόσο ανά ειδικότητα, όσο και ανά οργανισμό υγείας, συνεπώς διαπιστώνεται, ότι τουλάχιστον στην Ελλάδα, δεν υπάρχει ένα σαφές Πρωτόκολλο, ούτε ένας προκαθορισμένος τρόπος διεπιστημονικής αντιμετώπισης του ζητήματος της αναιμίας σε ασθενείς με ΧΝΝ. Το παραπάνω, αναδεικνύει την ανάγκη ενίσχυσης της έρευνας στον τομέα αλλά και

ενσωμάτωσης των ευρημάτων στην πρακτική των οργανισμών υγείας, ώστε η αναιμία σε ασθενείς με ΧΝΝ να αντιμετωπίζεται εξατομικευμένα, με βάση την ανάγκη του κάθε ασθενούς, αλλά και έχοντας κατά νου την οποιαδήποτε εξέλιξη στον κύριο τομέα που αφορά την οριστική θεραπεία της αναιμίας σε αυτούς τους ασθενείς.

Όπως κάθε έρευνα, έχει και ορισμένους περιορισμούς, όπως για παράδειγμα το μέγεθος του δείγματος. Η έρευνα θα ήταν ενδιαφέρουσα να επεκταθεί και να εμπλουτιστεί και από δεδομένα προερχόμενα από την ποιοτική έρευνα. Για παράδειγμα, θα μπορούσαν να διεξαχθούν συνεντεύξεις με ιατρικό προσωπικό, ιατρούς και νοσηλευτές, ώστε να διερευνηθεί ποιες είναι οι πρακτικές που επιλέγονται από επαγγελματίες υγείας αλλά και γιατί. Ακόμη, θα μπορούσαν να εξαχθούν πολύ χρήσιμα αποτελέσματα μέσα από μία συγκριτική προσέγγιση μεταξύ πολλών διαφορετικών συστημάτων υγείας, ώστε να καταγραφούν και να συγκριθούν τα πρωτόκολλα τα οποία εφαρμόζονται σε κάθε περίπτωση.

Παρά τις αδυναμίες της, η παρούσα έρευνα παρουσίασε χρήσιμα δεδομένα, τα οποία θα μπορούσαν είτε να αξιοποιηθούν σε πρακτικό επίπεδο, είτε και να αποτελέσουν έναυσμα για περισσότερη έρευνα στο μέλλον ή ίσως και πιο στοχευμένη σε συγκεκριμένες θεραπείες. Το ζήτημα της αντιμετώπισης της αναιμίας στα άτομα με ΧΝΝ, αποτελεί ένα εξαιρετικά κρίσιμο ζήτημα, το οποίο είναι απαραίτητο να αποτελέσει αντικείμενο έρευνας, ώστε να προταθεί η αποτελεσματικότερη σε όλα τα επίπεδα προσέγγιση, η οποία θα ελαχιστοποιεί τις αρνητικές συνέπειες τόσο για τους ίδιους τους ασθενείς όσο και για τα συστήματα υγείας των ποικίλων διαφορετικών κρατών, τα οποία επιβαρύνονται από άσκοπα ή λανθασμένα κλινικά πρωτόκολλα.

Οι νέες θεραπείες, μέσα από τις πρώτες δοκιμές και μελέτες, φαίνεται να είναι πολλά υποσχόμενες, ωστόσο, αναμένεται να ενισχυθούν με νέες έρευνες και να αρχίσουν να εντάσσονται στα Πρωτόκολλα που εφαρμόζονται στα νοσοκομεία. Η πρόοδος στον τομέα, μπορεί να οδηγήσει σε βέλτιστα αποτελέσματα για τους ασθενείς και ταυτόχρονα να περιορίσει την άδικη ταλαιπωρία και την επιβάρυνση με δαπανηρές και επίπονες ή επισφαλείς, συνδεδεμένες με παρενέργειες θεραπείες.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

Ξενόγλωσση Βιβλιογραφία

Aitken, G. R., Roderick, P. J., Fraser, S., Mindell, J. S., O'Donoghue, D., Day, J., & Moon, G. (2014). Change in prevalence of chronic kidney disease in England over time: comparison of nationally representative cross-sectional surveys from 2003 to 2010. *BMJ open*, 4(9), e005480.

Ashby, D. R., Gale, D. P., Busbridge, M., Murphy, K. G., Duncan, N. D., Cairns, T. D., ... & Choi, P. (2009). Plasma hepcidin levels are elevated but responsive to erythropoietin therapy in renal disease. *Kidney international*, 75(9), 976-981.

Atkinson, Meredith A., and Bradley A. Warady. "Anemia in chronic kidney disease." *Pediatric Nephrology* 33 (2018): 227-238.

Auerbach, M., Chertow, G. M., & Rosner, M. (2018). Ferumoxytol for the treatment of iron deficiency anemia. *Expertreview of hematology*, 11(10), 829-834.

Avni, T., Bieber, A., Grossman, A., Green, H., Leibovici, L., & Gafter-Gvili, A. (2015, January). The safety of intravenous iron preparations: systematic review and meta-analysis. In *Mayo clinic proceedings* (Vol. 90, No. 1, pp. 12-23). Elsevier.

Babitt, J. L., & Lin, H. Y. (2010). Molecular mechanisms of hepcidin regulation: implications for the anemia of CKD. *American journal of kidney diseases*, 55(4), 726-741.

Barrand, M. A., Callingham, B. A., & Hider, R. C. (1987). Effects of the pyrones, maltol and ethyl maltol, on iron absorption from the rat small intestine. *Journal of pharmacy and pharmacology*, 39(3), 203-211.

- Borawski, B., Malyszko, J. S., Kwiatkowska, M., & Malyszko, J. (2021). Current status of renal anemia pharmacotherapy—what can we offer today. *Journal of Clinical Medicine*, 10(18), 4149.
- Borgna-Pignatti, C., Cappellini, M. D., De Stefano, P., Del Vecchio, G. C., Forni, G. L., Gamberini, M. R., Ghilardi, R., Piga, A., Romeo, M. A., Zhao, H., & Cnaan, A. (2006). Cardiac morbidity and mortality in deferoxamine- or deferiprone-treated patient. *Blood*. PMID: 16373663. 5 1, 2006, p. 3733.
- Brilli, E.; Romano, A.; Fabiano, A.; Zambito, Y.; Di Raimondo, F. & Tarantino, G. (2016). Sucrosomial Technology Is Able to Promote Ferric Iron Absorption: Pre-Clinical and Clinical Evidences. *Blood* 128, 3618.
- Britannica, T. Editors of Encyclopaedia (2023, November 18). anemia. Encyclopedia Britannica. <https://www.britannica.com/science/anemia> Last Access on 20-08-2024
- Cappellini, M. D., Comin-Colet, J., deFrancisco, A., Dignass, A., Doehner, W., Lam, C. S., ... & IRON CORE Group. (2017). Iron deficiency across chronic inflammatory conditions: International expert opinion on definition, diagnosis, and management. *American journal of hematology*, 92(10), 1068-1078.
- Chen, H., Cheng, Q., Wang, J., Zhao, X., & Zhu, S. (2021). Long-term efficacy and safety of hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase inhibitors in anaemia of chronic kidney disease: A meta-analysis including 13,146 patients. *Journal of clinical pharmacy and therapeutics*, 46(4), 999-1009.

Chronic Kidney Disease in the United States, (2019). Centers for Disease Control and Prevention. US Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention; 2019. Access on 20-08-2024 at: www.cdc.gov/kidneydisease/pdf/2019_National-Chronic-Kidney-Disease-Fact-Sheet.pdf

Cianciulli, P. (2008). Treatment of iron overload in thalassemia. *Pediatric endocrinology reviews*. PMID: 19337180. 10 2008, p. 208.

Estrela, G. R., Freitas-Lima, L. C., Budu, A., Arruda, A. C. D., Perilhão, M. S., Fock, R. A., ... & Araújo, R. C. (2021). Chronic kidney disease induced by cisplatin, folic acid and renal ischemia reperfusion induces anemia and promotes GATA-2 activation in mice. *Biomedicines*, 9(7), 769.

Evans, M., Bower, H., Cockburn, E., Jacobson, S. H., Barany, P., & Carrero, J. J. (2020). Contemporary management of anaemia, erythropoietin resistance and cardiovascular risk in patients with advanced chronic kidney disease: a nationwide analysis. *Clinical kidney journal*, 13(5), 821-827.

Finkelstein, F. O., Story, K., Firanek, C., Mendelssohn, D., Barre, P., Takano, T., ... & Mujais, S. (2009). Health-related quality of life and hemoglobin levels in chronic kidney disease patients. *Clinical journal of the American Society of Nephrology: CJASN*, 4(1), 33.

Flaten, T. P., Aaseth, J., Andersen, O., & Kontoghiorghe, G. J. (2012). Iron mobilization using chelation and phlebotomy. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 26(2-3), 127-130.

Gafter-Gvili, A., Schechter, A., & Rozen-Zvi, B. (2019). Iron deficiency anemia in chronic kidney disease. *Acta haematologica*, 142(1), 44-50.

- Ganz, T., Bino, A., & Salusky, I. B. (2019). Mechanism of action and clinical attributes of Auryxia®(ferric citrate). *Drugs*, 79, 957-968.
- Haroun, M. K., Jaar, B. G., Hoffman, S. C., Comstock, G. W., Klag, M. J., & Coresh, J. (2003). Risk factors for chronic kidney disease: a prospective study of 23,534 men and women in Washington County, Maryland. *Journal of the American Society of Nephrology*, 14(11), 2934-2941.
- Heerspink, H. J., Stefánsson, B. V., Correa-Rotter, R., Chertow, G. M., Greene, T., Hentze, M. W., Muckenthaler, M. U., Galy, B., & Camaschella, C. (2010). Two to tango: regulation of Mammalian iron metabolism. *Cell*, 142(1), 24-38.
- Hill, N. R., Fatoba, S. T., Oke, J. L., Hirst, J. A., O'Callaghan, C. A., Lasserson, D. S., & Hobbs, F. R. (2016). Global prevalence of chronic kidney disease—a systematic review and meta-analysis. *PloS one*, 11(7), e0158765.
- Hou, F. F., ... & Wheeler, D. C. (2020). Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *New England Journal of Medicine*, 383(15), 1436-1446.
- Inker, L. A., Grams, M. E., Levey, A. S., Coresh, J., Cirillo, M., Collins, J. F., ... & Carrero, J. J. (2019). Relationship of estimated GFR and albuminuria to concurrent laboratory abnormalities: an individual participant data meta-analysis in a global consortium. *American journal of kidney diseases*, 73(2), 206-217.
- Iseki, K., & Kohagura, K. (2007). Anemia as a risk factor for chronic kidney disease. *Kidney International*, 72, S4-S9.

KDOQI (2007). KDOQI Clinical Practice Guideline and Clinical Practice Recommendations for anemia in chronic kidney disease: 2007 update of hemoglobin target. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*, 50(3), 471–530.

Keith, D. S., Nichols, G. A., Gullion, C. M., Brown, J. B., & Smith, D. H. (2004). Longitudinal follow-up and outcomes among a population with chronic kidney disease in a large managed care organization. *Archives of internal medicine*, 164(6), 659-663.

Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Anemia Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl.* 2012;2(1):279–335.0098-6577

Kliger, A. S., Foley, R. N., Goldfarb, D. S., Goldstein, S. L., Johansen, K., Singh, A., & Szczech, L. (2013). KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for anemia in CKD. *American Journal of Kidney Diseases*, 62(5), 849-859.

Kopyt, N. P. (2018). Efficacy and safety of oral ferric maltol (FM) in treating iron-deficiency anemia (IDA) in patients with CKD: randomized controlled trial. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN*.

Kovesdy, C. P. (2022). Epidemiology of chronic kidney disease: an update 2022. *Kidney International Supplements*, 12(1), 7-11.

Kovesdy, C. P., Trivedi, B. K., Kalantar-Zadeh, K., & Anderson, J. E. (2006). Association of anemia with outcomes in men with moderate and severe chronic kidney disease. *Kidney international*, 69(3), 560-564.

Kovesdy C. P. (2022). Epidemiology of chronic kidney disease: an update 2022. *Kidney international supplements*, 12(1), 7–11.

- Ku, E., Kopple, J. D., McCulloch, C. E., Warady, B. A., Furth, S. L., Mak, R. H., ... & Mitsnefes, M. (2018). Associations between weight loss, kidney function decline, and risk of ESRD in the chronic kidney disease in children (CKiD) cohort study. *American journal of kidney diseases*, 71(5), 648-656.
- Ku, E., Del Vecchio, L., Eckardt, K. U., Haase, V. H., Johansen, K. L., Nangaku, M., ... & Wong, M. G. (2023). Novel anemia therapies in chronic kidney disease: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney international*, 104(4), 655-680.
- Kolnagou, Annita, Kontoghiorghe, Christina N and Kontoghiorghe, George J. (2014). Transition of Thalassaemia and Friedreich ataxia from fatal to chronic diseases. *World journal of methodology*. PMID: 25541601. 12 26, p. 198.
- Kuo, K. L., Hung, S. C., Liu, J. S., Chang, Y. K., Hsu, C. C., & Tarng, D. C. (2015). Iron supplementation associates with low mortality in pre-dialyzed advanced chronic kidney disease patients receiving erythropoiesis-stimulating agents: a nationwide database analysis. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 30(9), 1518-1525.
- Locatelli, F., Bárány, P., Covic, A., De Francisco, A., Del Vecchio, L., Goldsmith, D., ... & Wanner, C. (2013). Kidney Disease: Improving Global Outcomes guidelines on anaemia management in chronic kidney disease: a European Renal Best Practice position statement. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 28(6), 1346-1359.
- Locatelli, F., & Del Vecchio, L. (2023). Expert guidance for treating anemia in chronic kidney disease: what is the appropriate drug treatment strategy?. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 24(3), 287-290.

- Maisonneuve, E., Ben M'Barek, I., Leblanc, T., Da Costa, L., Friszer, S., Pernot, F., ... & Jouannic, J. M. (2020). Managing the unusual causes of fetalanemia. *Fetal Diagnosis and Therapy*, 47(2), 156-164.
- McClellan, W., Aronoff, S. L., Bolton, W. K., Hood, S., Lorber, D. L., Tang, K. L., ... & Leiserowitz, M. (2004). The prevalence of anemia in patients with chronic kidney disease. *Current medical research and opinion*, 20(9), 1501-1510.
- Mende, C. W. (2022). Chronic kidney disease and SGLT2 inhibitors: a review of the evolving treatment landscape. *Advances in therapy*, 39(1), 148-164.
- Minutolo, R., Locatelli, F., Gallieni, M., Bonofiglio, R., Fuiano, G., Oldrizzi, L., ... & Report of Comorbidities in non-Dialysis Renal Disease Population in Italy (RECORD-IT) Study Group. (2013). Anaemia management in non-dialysis chronic kidney disease (CKD) patients: a multicentre prospective study in renal clinics. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 28(12), 3035-3045.
- Moreno, F., Gomez, J. L., Sanz-Guajardo, D., Jofre, R., Valderrabano, F., & Spanish Cooperative Renal Patients Quality of Life Study Group⁴. (1996). Quality of life in dialysis patients. A Spanish multicentre study. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 11(supp2), 125-129.
- Murphy, D., McCulloch, C. E., Lin, F., Banerjee, T., Bragg-Gresham, J. L., Eberhardt, M. S., ... & Centers for Disease Control and Prevention Chronic Kidney Disease Surveillance Team[†]. (2016). Trends in prevalence of chronic kidney disease in the United States. *Annals of internal medicine*, 165(7), 473-481.

National Kidney Foundation (2015). Anemia and Chronic Kidney Disease. Διαθέσιμο στον ιστότοπο:

[https://www.kidney.org/atoz/content/what_anemia_ckd#:~:text=When%20you%20have%20kidney%20disease,can%20no%20longer%20make%20EPO.\(Accessed](https://www.kidney.org/atoz/content/what_anemia_ckd#:~:text=When%20you%20have%20kidney%20disease,can%20no%20longer%20make%20EPO.(Accessed) on 20-08-2024).

Neal, B., Perkovic, V., Mahaffey, K. W., De Zeeuw, D., Fulcher, G., Erondy, N., ... & Matthews, D. R. (2017). Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine*, 377(7), 644-657.

McCallum, W., & Weiner, D. E. (2022). HIF-PHs for Anemia Management in CKD: Potential and Uncertainty ASCEND. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*, 17(8), 1255–1258.

Nakano, Y., Imagawa, S., Matsumoto, K., Stockmann, C., Obara, N., Suzuki, N., ... & Yamamoto, M. (2004). Oral administration of K-11706 inhibits GATA binding activity, enhances hypoxia-inducible factor 1 binding activity, and restores indicators in an in vivo mouse model of anemia of chronic disease. *Blood*, 104(13), 4300-4307.

NHS,National Institute for Health and Clinical Excellence (2006). *Anaemia management in people with chronic kidney disease*, NICE Clinical Guideline.

Nicolas, G., Bennoun, M., Devaux, I., Beaumont, C., Grandchamp, B., Kahn, A., & Vaulont, S. (2001). Lack of hepcidin gene expression and severe tissue iron overload in upstream stimulatory factor 2 (USF2) knockout mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 98(15), 8780-8785.

NIH (2020). Anemia in Chronic Kidney Disease. Διαθέσιμο στον ιστότοπο: <https://www.niddk.nih.gov/health-information/kidney-disease/anemia> Τελευταία πρόσβαση στις 19-08-2024.

Petzer, V.; Tymoszuk, P.; Asshoff, M.; Carvalho, J.; Papworth, J.; Deantonio, C.; Bayliss, L.; Wake, M.S.; Seifert, M.; Brigo, N.; et al. (2020). A Fully Human Anti-BMP6 Antibody Reduces the Need for Erythropoietin in Rodent Models of the Anemia of Chronic Disease. *Blood*, 136, 1080–1090.

Pergola, P. E., Fishbane, S., LeWinter, R. D., Neylan, J. F., Uhlig, K., Block, G. A., & Chertow, G. M. (2018). Hemoglobin response to ferric citrate in patients with nondialysis-dependent chronic kidney disease and iron deficiency anemia. *American Journal of Hematology*, 93(6), E154.

Pergola, P. E., Fishbane, S., & Ganz, T. (2019). Novel oral iron therapies for iron deficiency anemia in chronic kidney disease. *Advances in chronic kidney disease*, 26(4), 272-291.

Pergola, P.E.; Fishbane, S. & Ganz, T. (2019). Novel Oral Iron Therapies for Iron Deficiency Anemia in Chronic Kidney Disease. *Adv. Chronic Kidney Dis.* 26, 272–291.

Pergola, P.E. & Kopyt, N.P. (2021). Oral Ferric Maltol for the Treatment of Iron-Deficiency Anemia in Patients with CKD: A Randomized Trial and Open-Label Extension. *Am. J. Kidney Dis.* 78, 846–856.e1.

Perkovic, V., Jardine, M. J., Neal, B., Bompoint, S., Heerspink, H. J., Charytan, D. M., ... & Mahaffey, K. W. (2019). Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *New England Journal of Medicine*, 380(24), 2295-2306.

- Portolés, J., Gorriz, J. L., Rubio, E., de Alvaro, F., & García, F. (2013). The development of anemia is associated to poor prognosis in NKF/KDOQI stage 3 chronic kidney.
- Rambod, M., Kovesdy, C. P., & Kalantar-Zadeh, K. (2008). Combined high serum ferritin and low iron saturation in hemodialysis patients: the role of inflammation. *Clinical journal of the American Society of Nephrology: CJASN*, 3(6), 1691.
- Ratcliffe, L. E., Thomas, W., Glen, J., Padhi, S., Pordes, B. A., Wonderling, D., ... & Thomas, M. E. (2016). Diagnosis and management of iron deficiency in CKD: a summary of the NICE guideline recommendations and their rationale. *American Journal of Kidney Diseases*, 67(4), 548-558.
- Ridker, P.M. & Rane, M. (2021). Interleukin-6 Signaling and Anti-Interleukin-6 Therapeutics in Cardiovascular Disease. *Circ. Res.*, 128, 1728–1746.
- Rozen-Zvi, B., Gafter-Gvili, A., Paul, M., Leibovici, L., Shpilberg, O., & Gafter, U. (2008). Intravenous versus oral iron supplementation for the treatment of anemia in CKD: systematic review and meta-analysis. *American Journal of Kidney Diseases*, 52(5), 897-906.
- Schaefer, R. M., & Schaefer, L. (1998). *Iron monitoring and supplementation: how do we achieve the best results?*. Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association-European Renal Association, 13(suppl_2), 9-12.
- Shaikh H, Hashmi MF, Aeddula NR. *Anemia of Chronic Renal Disease*. [Updated 2023 Feb 24]. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls
- Shepselovich, D., Rozen-Zvi, B., Avni, T., Gafter, U., & Gafter-Gvili, A. (2016). Intravenous versus oral iron supplementation for the treatment of anemia in CKD: an

updated systematic review and meta-analysis. *American Journal of Kidney Diseases*, 68(5), 677-690.

Singh, A. K., Carroll, K., McMurray, J. J., Solomon, S., Jha, V., Johansen, K. L., ... & Perkovic, V. (2021). Daprodustat for the treatment of anemia in patients not undergoing dialysis. *New England Journal of Medicine*, 385(25), 2313-2324.

Stack, A. G., Alghali, A., Li, X., Ferguson, J. P., Casserly, L. F., Cronin, C. J., ... & Elsayed, M. E. (2018). Quality of care and practice patterns in anaemia management at specialist kidney clinics in Ireland: a national study. *Clinical kidney journal*, 11(1), 99-107.

Stauffer, M. E, dan Fan, T, (2014), Prevalence of Anemia in Chronic Kidney Disease in the United States. *PloS One*, 9(1), 2-5.

Tolkien, Z., Stecher, L., Mander, A. P., Pereira, D. I., & Powell, J. J. (2015). Ferrous sulfate supplementation causes significant gastrointestinal side-effects in adults: a systematic review and meta-analysis. *PloS one*, 10(2), e0117383.

Turner, J. M., Bauer, C., Abramowitz, M. K., Melamed, M. L., & Hostetter, T. H. (2012). Treatment of chronic kidney disease. *Kidney international*, 81(4), 351-362.

Vaidya S. & Aeddula N. (2024). Chronic Kidney Disease. In: *StatPearls Treasure Island* (FL): StatPearls Publishing.

Vicente, C., Conchillo, A., García-Sánchez, M. A., & Otero, M. D. (2012). The role of the GATA2 transcription factor in normal and malignant hematopoiesis. *Critical reviews in oncology/hematology*, 82(1), 1-17.

Webster, A. C., Nagler, E. V., Morton, R. L., & Masson, P. (2017). Chronic kidney disease. *The lancet*, 389(10075), 1238-1252.

World Health Organization Technical report series No 405, *Nutritional Anemias: Report of a WHO Scientific Group*. Geneva, Switzerland 1968.

Yang, J. Y., Lee, T. C., Montez-Rath, M. E., Paik, J., Chertow, G. M., Desai, M., & Winkelmayer, W. C. (2012). Trends in acute nonvariceal upper gastrointestinal bleeding in dialysis patients. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN*, 23(3), 495.

Wittwer I. (2013) Iron deficiency anaemia in chronic kidney disease. *J Ren Care*;39(3):182-8.

Wiviott, S. D., Raz, I., Bonaca, M. P., Mosenzon, O., Kato, E. T., Cahn, A., ... & Sabatine, M. S. (2019). Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine*, 380(4), 347-357.

Weldegiorgis, M., & Woodward, M. (2020). The impact of hypertension on chronic kidney disease and end-stage renal disease is greater in men than women: a systematic review and meta-analysis. *BMC nephrology*, 21, 1-9.

Zinman, B., Wanner, C., Lachin, J. M., Fitchett, D., Bluhmki, E., Hantel, S., ... & Inzucchi, S. E. (2015). Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine*, 373(22), 2117-2128.

Ελληνόγλωσση Βιβλιογραφία

Αναστασάκη, Α, (2018). *Μελέτη της ημερήσιας πρόσληψης ενέργειας και πρωτεϊνών και συσχέτιση με δείκτες θρέψης και CRP σε αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς*, Μεταπτυχιακή εργασία, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας.

Δαλαβάγκας, Α. (2022). *Γονιδιακή θεραπεία της μεσογειακής αναιμίας*. Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία. Πανεπιστήμιο Δυτικής Αττικής.

Ιατρού, Χ. (2020). Χρόνια νεφρική νόσος (XNN). Νέα δεδομένα στη θεραπεία. Νεφρολογία, Υγεία.

Κοντονίνας, Ζ (2020), Αναστολείς SGLT2 και Χρόνια Νεφρική Νόσος σε ασθενείς με και χωρίς Διαβήτη, *Ελληνικά Διαβητολογικά Χρονικά* 33, 1.

Κυριαζή, Β. (2011). Από την πρώτη ερυθροποίηση στα νεότερα παράγωγα. e -Journal of Science&Technology (e-JST) *e-Περιοδικό Επιστήμης & Τεχνολογίας*. 45.

Μαρκουλάκη, Δ. (2011). *Ο ρόλος της αναιμίας στην πρόκληση συστηματικής φλεγμονής στην παρόξυνση της χρόνιας αποφρακτικής πνευμονοπάθειας*. Doctoral dissertation, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών (ΕΚΠΑ). Σχολή Επιστημών Υγείας. Τμήμα Ιατρικής.

Μπάσσα, Χ. & Μαρτίνα, Ζ. (2014). *Εργαστηριακό Πρότυπο Ασθενών Που Υποβάλλονται σε Αιμοκάθαρση Ανάλογα με την Ανταπόκριση σε Ερυθροποιητίνη*. ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΚΟ ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ ΙΔΡΥΜΑ (ΤΕΙ) ΑΘΗΝΑΣ ΣΧΟΛΗ ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΩΝ ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ ΠΡΟΝΟΙΑΣ ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΩΝ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΩΝ.

Νικολάου, Σ., Τσαγγαρίδου, Μ., Λαβράνος, Γ., & Κλεινάκη, Ζ. (2017). Επιπολασμός της κατάθλιψης σε ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια και συσχέτιση με προσδιοριστικούς παράγοντες. *Archives of Hellenic Medicine/Arheia Ellenikes Iatrikes*, 34(4).

Παγιωτέλης, Κ. (2023). Χρόνια Νεφρική Ανεπάρκεια. Διαθέσιμο στον ιστότοπο: https://nefrologos-panagiotellis.gr/iatrikes-ypiresies/xronia-nefrikh-aneparkeia/Τελευταία_πρόσβαση_στις_18-08-2024.

Παππά, Μ. Κ., Ντουνούση, Ε. Χ., & Κατωπόδης, Κ. Π. Λέξεις-κλειδιά: Αναιμία, Σακχαρώδης διαβήτης, Χρόνια νεφρική νόσος *APXEIA EΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ*, 30 (5), 555-565, 2013-Ανασκόπηση.

Φραγκιαδάκη, Χ., & Μπάνου, Α. (2010). Καταγραφή ασθενών με χρόνια νεφρική νόσο σταδίου 3 και 4 στο γενικό πληθυσμό. *Hellenic Mediterranean University*.

Χανιώτης, Φραγκίσκος· Χανιώτης, Δημήτρης (2009). *Φυσιολογία*. Αθήνα: Ιατρικές Εκδόσεις Λίτσας. σελ. 568

Χελιώτη, Ε., Χριστοφυλίδης, Γ., & Θεοδοροπούλου, Ε. (2022). Διαταραχές των λιπιδίων στη χρόνια νεφρική νόσο: παρόν και μέλλον. Ανασκόπηση. *Scientific Chronicles/Epistimonika Chronika*, 27(1).

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 1ο: ΕΡΩΤΗΜΑΤΟΛΟΓΙΟ

1.Ποιο είναι το φύλο σας;

A. Άντρας

B. Γυναίκα

2.Σε ποια ηλικιακή ομάδα ανήκετε;

A. Κάτω των 35 ετών

B. 35 έως 55 ετών

Γ. Άνω των 55 ετών

3.Ποια είναι η ειδικότητά σας;

4.Πόσα χρόνια εργάζεστε στο συγκεκριμένο αντικείμενο;

A. Κάτω από 10 έτη

B. 10 έως 25 έτη

Γ. Περισσότερα από 25 έτη

5.Σε ποιο βαθμό θεωρείτε ότι υπάρχει θετική εξέλιξη στην θεραπεία της αναιμίας στην χρόνια νεφρική νόσο την τελευταία πενταετία;

A. Δεν υπάρχει εξέλιξη

B. Υπάρχει ασήμαντη εξέλιξη

Γ. Υπάρχει μέτριας σημασίας εξέλιξη

Δ. Υπάρχει σημαντική εξέλιξη

E. Υπάρχει πολύ σημαντική εξέλιξη

6. Ποιοι παράγοντες επηρεάζουν την επιλογή της θεραπείας;

- A. Παράγοντες που αφορούν την ηλικία του ασθενή
- B. Παράγοντες που σχετίζονται με τη γενική υγεία του
- Γ. Το ιατρικό ιστορικό του
- Δ. Πιθανή αγωγή την οποία λαμβάνει
- Ε. Πιθανές συννοσηρότητες
- ΣΤ. Άλλο

7. Υπάρχουν πιθανές επιπλοκές στη θεραπεία;

- A. Όχι
- B. Πολύ σπάνια
- Γ. Υπάρχουν σε κάποιες περιπτώσεις
- Δ. Υπάρχει μέτρια πιθανότητα επιπλοκών
- Ε. Υπάρχει σοβαρή πιθανότητα επιπλοκών

8. Ο οργανισμός υγείας όπου εργάζεστε εφαρμόζει κάποιο συγκεκριμένο πρωτόκολλο για τη θεραπεία της αναιμίας στη ΧΝΝ;

- A. Ναι
- B. Όχι

9. Διαφοροποιείται η θεραπεία της αναιμίας που συνδέεται με τη ΧΝΝ από τις γενικότερες θεραπευτικές προσεγγίσεις για την αναιμία;

- A. Ναι
- B. Όχι

10.Αναμένετε πως οι εξελίξεις στη θεραπεία της αναιμίας που συνδέεται με τη ΧΝΝ να είναι ραγδαίες κατά την επόμενη πενταετία;

Α. Όχι

Β. Ίσως

Γ. Πιθανόν

Δ. Σίγουρα

11. Διαδραματίζει σήμερα η τεχνολογία σημαντικό ρόλο στη θεραπεία της αναιμίας που συνδέεται με τη ΧΝΝ;

Α. Ναι

Β. Όχι

Σας ευχαριστώ για το χρόνο σας!