



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ**  
**ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ**  
**ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**



**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ**

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

**ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ**

**Θέμα: Γονιμότητα και κύηση στην μεταμόσχευση νεφρού**

Αλεξάνδρα-Παντελία Καραγιαννούλη

Τριμελής εξεταστική επιτροπή:

- Δαπόντε Αλέξανδρος, Καθηγητής Μαιευτικής-Γυναικολογίας, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας (Επιβλέπων)
- Στεφανίδης Ιωάννης, Καθηγητής Παθολογίας-Νεφρολογίας, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
- Ελευθεριάδης Θεόδωρος, Αναπληρωτής Καθηγητής Νεφρολογίας, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Λάρισα, Ιανουάριος, 2022





**UNIVERSITY OF THESSALY**  
**SCHOOL OF HEALTH SCIENCES**  
**FACULTY OF MEDICINE**  
**MASTER PROGRAM IN**



**“MASTER OF SCIENCE DIPLOMA IN NEPHROLOGICAL CARE”**

**MASTER THESIS**

**TITLE: Fertility and pregnancy in kidney transplantation**

**Alexandra-Pantelia Karagiannouli**

- Daponte Alexandros, Professor of Obstetrics-Gynaecology, University of Thessaly (Supervisor)
- Stefanidis Ioannis, Professor of Internal Medicine-Nephrology, University of Thessaly
- Eleftheriadis Theodoros, Associate Professor of Nephrology, University of Thessaly

Larisa, January, 2022



## *Ευχαριστίες*

Ολοκληρώνοντας την διπλωματική μου εργασία και τις σπουδές μου στο Μεταπτυχιακό Πρόγραμμα Σπουδών « Μεταπτυχιακό Δίπλωμα Ειδίκευσης στην Νεφρολογική Φροντίδα» θα ήθελα να ευχαριστήσω τον επιβλέποντα καθηγητή μου **κ.Δαπόντε Αλέξανδρο** για την ανάθεση του θέματος «Γονιμότητα και κύηση στην μεταμόσχευση νεφρού» για τη διπλωματική μου εργασία καθώς και για την καθοδήγηση και τις πολύτιμες συμβουλές του στη συγγραφή της.

Επίσης, ευχαριστώ τον καθηγητή **κ.Στεφανίδη Ιωάννη** καθώς και τον καθηγητή **κ.Ελευθεριάδη Θεόδωρο** για την τιμή που μου έκαναν να συμμετάσχουν στη τριμελή επιτροπή της διπλωματικής μου. Τέλος θα ήθελα να ευχαριστήσω την οικογένειά μου για την υποστήριξη.

## ΥΠΕΥΘΥΝΗ ΔΗΛΩΣΗ

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

## Περίληψη

Η Χρόνια Νεφρική Νόσος (XNN) χαρακτηρίζεται από βαθμιαία και προοδευτική απώλεια της λειτουργίας των νεφρών. Η εξωνεφρική κάθαρση, η μεταμόσχευση νεφρού και η διατροφή αποτελούν τις κύριες θεραπευτικές μεθόδους αντιμετώπισης της νόσου. Αν και η XNN επηρεάζει δυσμενώς τη γονιμότητα, οι εγκυμοσύνες μπορεί να συμβούν σε όλα τα στάδια της. Ωστόσο, σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο ανεπιθύμητων εκβάσεων εγκυμοσύνης. Η αναπαραγωγική λειτουργία σε γυναίκες με νεφρική νόσο τελικού σταδίου γενικά βελτιώνεται μετά τη μεταμόσχευση νεφρού. Η παρούσα μελέτη αποτελεί μια ανασκόπηση της σύγχρονης βιβλιογραφίας σχετικά με το ρόλο της μεταμόσχευσης νεφρού στη γονιμότητα και στη κύηση.

**Λέξεις-κλειδιά:** *χρόνια νεφρική νόσος, μεταμόσχευση νεφρού, γονιμότητα, εγκυμοσύνη*

## Abstract

Chronic Kidney Disease (CKD) is characterized by gradual and progressive loss of kidney function. Dialysis, kidney transplantation and diet are the main treatments. Although CKD adversely affects fertility, pregnancies can occur at all stages of pregnancy. However, CKD is associated with an increased risk of adverse pregnancy outcomes. Reproductive function in women with end stage renal disease generally improves after kidney transplant. This study is a review of the current literature on the role of kidney transplantation in fertility and pregnancy.

**Keywords:** *Chronic Kidney Disease, kidney transplantation, fertility, pregnancy*



## ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Ευχαριστίες .....	v
ΥΠΕΥΘΥΝΗ ΔΗΛΩΣΗ .....	vi
Περίληψη .....	vii
Abstract .....	viii
ΕΙΣΑΓΩΓΗ .....	11
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1	
ΧΡΟΝΙΑ ΝΕΦΡΙΚΗ ΝΟΣΟΣ.....	13
1.1 Νεφρική λειτουργία.....	13
1.2 Χρόνια Νεφρική Νόσος .....	15
1.3 Παράγοντες κινδύνου.....	21
1.4 Παθογένεση και παθοφυσιολογία .....	22
1.6 Συμπτώματα και σημεία της ΧΝΝ.....	27
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2	
ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΕΠΙΛΟΓΕΣ.....	35
2.1 Αιμοκάθαρση .....	35
2.2 Περιτοναϊκή κάθαρση .....	37
2.3 Μεταμόσχευση νεφρού .....	39
2.4 Διατροφική παρέμβαση.....	41
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3	
ΧΡΟΝΙΑ ΝΕΦΡΙΚΗ ΝΟΣΟΣ ΚΑΙ ΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑ .....	53
3.1 Γονιμότητα σε γυναίκες με ΧΝΝ.....	53
3.2 Γυναικείοι παράγοντες που επηρεάζουν τη γονιμότητα στη ΧΝΝ.....	54
3.3 Στρατηγικές για την αντιμετώπιση της γονιμότητας σε γυναίκες με ΧΝΝ .....	57
3.3.1 Εντατική αιμοκάθαρση.....	58
3.3.2 Μεταμόσχευση νεφρού.....	58
3.3.3 Φαρμακευτική αγωγή .....	59
3.3.4 Τεχνολογίες υποβοηθούμενης αναπαραγωγής .....	60
3.4 Γονιμότητα σε άνδρες με ΧΝΝ.....	61

3.5 Ανδρικοί παράγοντες που επηρεάζουν τη γονιμότητα στη ΧΝΝ .....	61
3.6 Στρατηγικές για την αντιμετώπιση της γονιμότητας σε άνδρες με ΧΝΝ.....	63
3.6.1 Εντατική αιμοκάθαρση.....	63
3.6.2 Μεταμόσχευση νεφρού.....	64
<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4</b>	
<b>ΧΡΟΝΙΑ ΝΕΦΡΙΚΗ ΝΟΣΟΣ ΚΑΙ ΚΥΗΣΗ.....</b>	<b>67</b>
4.1 Χρόνια Νεφρική Νόσος και εγκυμοσύνη.....	67
4.2 Εγκυμοσύνη στη μεταμόσχευση νεφρού .....	69
4.3 Στρατηγικές διαχείρισης.....	71
<b>ΣΥΖΗΤΗΣΗ .....</b>	<b>77</b>
<b>ΒΙΒΛΙΟΓΡΦΙΑ .....</b>	<b>85</b>

### **Κατάλογος Πινάκων**

Πίνακας 1: Σταδιοποίηση ΧΝΝ (NKF-K/DOQI, 2002; Mahan et al., 2012).....	16
Πίνακας 2: Κλιμάκωση κινδύνου για την πρόοδο της ΧΝΝ και την εξέλιξη των επιλοκών της (προσαρμοσμένο από KDIGO, 2013).....	17
Πίνακας 3: Εξισώσεις για τον υπολογισμό του GFR (προσαρμοσμένο από NKF-K/DOQI, 2002; Delanaye et al., 2008; Townamchai et al., 2013) .....	19
Πίνακας 4: Συνιστώμενη ημερήσια πρόσληψη και συμπληρωματική χορήγηση βιταμινών σε ενήλικες ασθενείς που υποβάλλονται σε εξωνεφρική κάθαρση (EDTNA/ECRA, 2008).....	51

## ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ & ΑΚΡΩΝΥΜΙΑ

XNN	Χρόνια Νεφρική Νόσος
ART	Τεχνολογία Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής
eGFR	estimated Glomerular Filtration Rate
ESRD	Νεφρική Νόσος Τελικού Σταδίου
FSH	ωοθυλακιοτρόπος ορμόνη
GFR	Glomerular Filtration Rate
GnRH	γοναδοτροπίνη
KDIGO	Kidney Disease: Improving Global Outcomes
LH	ωχρινοτρόπος ορμόνη
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
NKF	National Kidney Foundation
PRL	προλακτίνη



## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τα νεφρά παίζουν ζωτικό ρόλο στην απέκκριση άχρηστων προϊόντων και τοξινών όπως η ουρία, η κρεατινίνη και το ουρικό οξύ, η ρύθμιση του όγκου του εξωκυττάριου υγρού, η ωσμωτικότητα ορού και οι συγκεντρώσεις ηλεκτρολυτών, καθώς και η παραγωγή ορμονών όπως η ερυθροποιητίνη και η 1,25 διυδροξυβιταμίνη D και ρενίνη. Η λειτουργική μονάδα του νεφρού είναι ο νεφρώνας, ο οποίος αποτελείται από το σπείραμα, τα εγγύς και άπω σωληνάρια και τον αγωγό συλλογής. Η αξιολόγηση της νεφρικής λειτουργίας είναι σημαντική για τη διαχείριση ασθενών με νεφρική νόσο ή παθολογίες που επηρεάζουν τη νεφρική λειτουργία. Οι δοκιμές νεφρικής λειτουργίας έχουν χρησιμότητα στον εντοπισμό της παρουσίας νεφρικής νόσου, στην παρακολούθηση της ανταπόκρισης των νεφρών στη θεραπεία και στον προσδιορισμό της εξέλιξης της νεφρικής νόσου. Σύμφωνα με τα Εθνικά Ινστιτούτα Υγείας, ο συνολικός επιπολασμός της χρόνιας νεφρικής νόσου (XNN) είναι περίπου 14%. Παγκοσμίως, οι πιο κοινές αιτίες XNN είναι η υπέρταση και ο διαβήτης (Gounden et al., 2021).

Σε παγκόσμια κλίμακα, ο επιπολασμός της χρόνιας νεφρικής νόσου είναι μεγαλύτερος από 13% (Wiles et al., 2018) με δυσανάλογη εκπροσώπηση του γυναικείου φύλου (Dumanski & Ahmed, 2019). Αν και τα ποσοστά νεφρικής νόσου αυξάνονται με την πρόοδο της ηλικίας, ένα σημαντικό ποσοστό ενηλίκων κάτω των 50 ετών διαγιγνώσκεται με XNN (12-13%) (Zhang & Rothenbacher, 2008; Hill et al., 2016). Αυτός ο αρκετά μεγάλος επιπολασμός της XNN σε γυναίκες και άνδρες αναπαραγωγικής ηλικίας, σε συνδυασμό με την προχωρημένη μέση ηλικία γονεϊκότητας και την ταχεία εξέλιξη των αναπαραγωγικών τεχνολογιών, υπογραμμίζει τη σημασία της αύξησης της κατανόησής μας για τη γονιμότητα και τη χρήση νέων τεχνολογιών αναπαραγωγής στον πληθυσμό της XNN (Barclay & Myrskylä, 2016).

Γυναίκες με XNN τελικού σταδίου έχουν μειωμένη γονιμότητα λόγω διαταραχής του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-γονάδων. Ως εκ τούτου, η εγκυμοσύνη είναι σπάνια σε γυναίκες που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση με πολύ χαμηλή

συχνότητα σύλληψης που κυμαίνεται από 0,9 έως 7% (Shah & Verma, 2016). Δεδομένου ότι υπάρχει ταχεία αποκατάσταση της γονιμότητας, σε ορισμένες περιπτώσεις, εντός 6 μηνών μετά τη μεταμόσχευση, η μεταμόσχευση νεφρού προσφέρει την καλύτερη ελπίδα σε γυναίκες με ΧΝΝ τελικού σταδίου που επιθυμούν να μείνουν έγκυες (Saha et al., 2006).

Η παρούσα μελέτη αποτελεί μια ανασκόπηση της σύγχρονης βιβλιογραφίας σχετικά με το ρόλο της μεταμόσχευσης νεφρού στη γονιμότητα και στη κύηση. Στο πρώτο κεφάλαιο περιγράφονται ο ορισμός, τα επιδημιολογικά δεδομένα, οι παράγοντες κινδύνου, η παθογένεση και παθοφυσιολογία, τα συμπτώματα της νόσου. Στο δεύτερο κεφάλαιο περιγράφονται οι τρόποι αντιμετώπισης της νόσου, δίνοντας έμφαση στην υποκατάσταση της νεφρικής λειτουργίας είτε με εξωνεφρική κάθαρση ή μεταμόσχευση νεφρού, καθώς και στο ρόλο της διατροφικής παρέμβασης σε ασθενείς με ΧΝΝ. Στο τρίτο κεφάλαιο αναλύονται οι παράγοντες που επηρεάζουν τη γονιμότητα γυναικών και ανδρών με ΧΝΝ καθώς και τα στοιχεία που υποστηρίζουν τις στρατηγικές για την αναπαραγωγική φροντίδα. Στο τέταρτο κεφάλαιο περιγράφονται τα νεότερα δεδομένα για τα αίτια των παθολογικών αποκλίσεων κατά τη περίοδο της εγκυμοσύνης. Επίσης, αναλύονται οι αιτίες και η βιολογική σημασία του χαμηλού ποσοστού επιτυχών κυήσεων σε γυναίκες με ΧΝΝ, αναδεικνύοντας τον θετικό ρόλο των νεότερων μεθόδων θεραπείας της νόσου στην επίτευξη του στόχου. Ακολουθεί η συζήτηση όπου παρουσιάζονται τα κύρια συμπεράσματα της εργασίας.

# ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

## ΧΡΟΝΙΑ ΝΕΦΡΙΚΗ ΝΟΣΟΣ

### 1.1 Νεφρική λειτουργία

Οι νεφροί είναι ένα ζεύγος οργάνων που βρίσκονται έξω από την περιτοναϊκή κοιλότητα σε κάθε πλευρά της σπονδυλικής στήλης. Μαζί με το δέρμα και το αναπνευστικό σύστημα, τα νεφρά είναι τα κύρια απεκκριτικά όργανα του σώματος.

Ο νεφρός είναι ένα άκρως εξειδικευμένο όργανο που διατηρεί το εσωτερικό περιβάλλον του σώματος αποβάλλοντας επιλεκτικά ή συγκρατώντας διάφορες ουσίες ανάλογα με τις ανάγκες του σώματος. Η σημασία του σχηματισμού και της απέκκρισης ούρων ως συντηρητικής λειτουργίας υπογραμμίζεται σε καταστάσεις στις οποίες η νεφρική λειτουργία ξαφνικά χάνεται. Χωρίς τουλάχιστον ένα λειτουργικό νεφρό, ο θάνατος μπορεί να συμβεί μέσα σε λίγες ημέρες.

Ο κάθε νεφρός ζυγίζει 113 έως 170 g (στους άνδρες 125-170g και στις γυναίκες 115-155g) και έχει μήκος περίπου 11,4 cm, πλάτος 5 έως 7,5 cm και πάχος 2,5cm. Ο νεφρώνας είναι η κύρια λειτουργική μονάδα του νεφρού. Κάθε νεφρός έχει περίπου 1 εκατομμύριο νεφρώνες. Κάθε νεφρώνας περιέχει ένα σύστημα φιλτραρίσματος γνωστό ως σπείραμα, και ένα σωληνάριο, μέσα από το οποίο διέρχεται το φιλτραρισμένο υγρό. Κάθε σπείραμα αποτελείται από ένα τριχοειδές δίκτυο που περιβάλλεται από μια μεμβράνη που ονομάζεται κάψουλα Bowman. Το προσαγωγό αρτηρίδιο μεταφέρει αίμα από τη νεφρική αρτηρία στο σπείραμα, όπου διαιρείται για να σχηματίσει ένα κυκλοφορικό δίκτυο. Στο περιφερικό άκρο του σπειράματος, τα τριχοειδή αγγεία επανασυνδέονται για να σχηματίσουν το απαγωγό αρτηρίδιο μέσω του οποίου το αίμα φεύγει από το σπείραμα. Μια μεγάλη ποσότητα κυκλοφορούντος αίματος ρέει μέσω των νεφρών. Περίπου το 25% της καρδιακής παροχής ή 1200 ml αίματος ανά λεπτό

λαμβάνεται από τα νεφρά. Ένα λίτρο ούρων είναι το τελικό προϊόν περισσότερων από 1000 λίτρων κυκλοφορούντος αίματος που επεξεργάζεται μέσω των νεφρών. Ο σχηματισμός ούρων ξεκινά στα πειραματικά τριχοειδή αγγεία, με τις διαλυμένες ουσίες να περνούν στο εγγύς σωληνάριο ως αποτέλεσμα της δύναμης της αρτηριακής πίεσης στο μεγάλο προσαγωγό αρτηρίδιο και της πίεσης στην κάψουλα του Bowman.

Το νεφρικό σωληνάριο είναι υπεύθυνο για την επαναρρόφηση και την έκκριση. Η επαναρρόφηση είναι η διαδικασία μετακίνησης διαλυμένων ουσιών από τα σωληνάρια και επαναπορρόφησης ή επιστροφής τους στην κυκλοφορία του αίματος. Ορισμένες ουσίες όπως η γλυκόζη και το νάτριο επαναρροφούνται έως ότου το επίπεδο στο πλάσμα φτάσει σε μια συγκεκριμένη συγκέντρωση γνωστή ως νεφρικό κατώφλι. Η έκκριση είναι η διαδικασία μεταφοράς διαλυμένων ουσιών στο νεφρικό σωληνάριο, έτσι ώστε να μπορούν να απεκκριθούν στα ούρα. Η έκκριση επιτρέπει στις ουσίες, όπως τα ιόντα υδρογόνου, να αποβάλλονται με ρυθμό που υπερβαίνει τη πειραματική διήθηση. Τόσο η εκ νέου απορρόφηση όσο και η έκκριση ελέγχονται από την εκλεκτική διαπερατότητα διαφορετικών περιοχών του νεφρικού σωληναρίου στο νερό, το νάτριο και την ουρία (υποπροϊόν του μεταβολισμού των πρωτεϊνών) και την απόκριση των περιφερικών σωληναρίων συλλογής στο νεφρό σε ορμόνες όπως η αλδοστερόνη, αντιδιουρητική ορμόνη και παραθυρεοειδική ορμόνη.

Ο νεφρός έχει μια αξιοσημείωτη ικανότητα να αραιώνει ή να συγκεντρώνει τα ούρα, ανάλογα με τις μεταβαλλόμενες φυσιολογικές ανάγκες του ατόμου, και να ρυθμίζει την απέκκριση ηλεκτρολυτών. Η διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας έχει δυσμενείς επιπτώσεις στη χημεία του αίματος, την αρτηριακή πίεση, την ισορροπία υγρών, την πρόσληψη θρεπτικών συστατικών και τη γενική κατάσταση της υγείας του ατόμου. Όταν η λειτουργία των νεφρών διακυβεύεται από ασθένεια, επηρεάζονται οι διαδικασίες πειραματικής διήθησης και νεφρικής σωληναριακής επαναρρόφησης και έκκρισης. Οι βιοχημικές εξετάσεις αίματος και ούρων αντικατοπτρίζουν την έκταση αυτής της δυσλειτουργίας. Οι δοκιμές νεφρικής λειτουργίας χρησιμοποιούνται για τον έλεγχο της νεφρικής νόσου, για να βοηθήσουν στον προσδιορισμό της αιτίας της νεφρικής νόσου και της έκτασης της νεφρικής δυσλειτουργίας (Ogobuiro & Tuma, 2021).

Η νεφρική ανεπάρκεια είναι μια απώλεια της νεφρικής λειτουργίας που χαρακτηρίζεται από ουραιμία, την κατακράτηση αζωτούχων αποβλήτων στο αίμα. Η



οξεία νεφρική ανεπάρκεια είναι ταχεία στην έναρξη και συχνά μπορεί να αντιμετωπιστεί. Ταξινομείται σε προνεφρική, νεφρική και μετανεφρική ανεπάρκεια. Η προνεφρική ανεπάρκεια προκαλείται από τη μειωμένη ροή αίματος στα νεφρά, όπως συμβαίνει με τη συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια. Η νεφρική ανεπάρκεια προκύπτει από τραυματισμό στα σπειράματα και στα σωληνάκια του νεφρού. Οι πιο κοινές αιτίες νεφρικής ανεπάρκειας είναι η σπειραματονεφρίτιδα, η πυελονεφρίτιδα και οι σωληναριακές βλάβες που προκαλούνται από φάρμακα, βαρέα μέταλλα και ιογενείς λοιμώξεις. Η μετανεφρική ανεπάρκεια προκαλείται από απόφραξη στο ουροποιητικό σύστημα κάτω από τα νεφρά. Αυτό μπορεί να συμβεί από πέτρες του ουροποιητικού συστήματος, όγκους και ανατομική απόφραξη λόγω καλοήθους υπερτροφίας του προστάτη. Η χρόνια νεφρική ανεπάρκεια έχει βραδεία έναρξη, μπορεί να ακολουθήσει επεισόδια οξείας νεφρικής ανεπάρκειας και δεν είναι αναστρέψιμη (Bindroo et al., 2021).

Οι νεφροί εκτός από την σπειραματική διήθηση (σχηματισμό ούρων) και την απομάκρυνση άχρηστων ουσιών από το σώμα διατηρούν την οξεοβασική ισορροπία και ρυθμίζουν την ωσμωτικότητα των υγρών στον οργανισμό. Επιπλέον, παίζουν πολύ σημαντικό ρόλο στην έκκριση ορισμένων ορμονών, οι οποίες ρυθμίζουν την αρτηριακή πίεση (ρενίνη), συνθέτουν τα ερυθρά αιμοσφαίρια (ερυθροποιητίνη), συμβάλλουν στην υγεία των οστών (ενεργή μορφή της D<sub>3</sub>) (Reddi & Kuppasani, 2008).

## 1.2 Χρόνια Νεφρική Νόσος

Με βάση τον ορισμό του διεθνή οργανισμού Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) ως XNN ορίζεται:

1. Η νεφρική βλάβη για  $\geq 3$  μήνες, η οποία καθορίζεται από δομικές ή λειτουργικές ανωμαλίες του νεφρού, με ή χωρίς μειωμένο το ρυθμό σπειραματικής διήθησης (GFR), που μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένο GFR, που εκδηλώνεται είτε με παθολογικές ανωμαλίες ή δείκτες νεφρικής βλάβης, συμπεριλαμβανομένων ανωμαλιών στη σύνθεση του αίματος ή των ούρων ή ανωμαλιών στις απεικονιστικές εξετάσεις

2. Μείωση του GFR κάτω από 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup> με ή χωρίς νεφρική βλάβη (Matovinović, 2009).

Το 2002, η Πρωτοβουλία Ποιότητας Αποτελεσμάτων Νεφρικής Νόσου (K/DOQI) του Εθνικού Ιδρύματος Νεφρού (NFK) δημοσίευσε οδηγίες για τον ορισμό της ΧΝΝ και την ταξινόμηση των σταδίων της εξέλιξής της. Αυτό το σύστημα ταξινόμησης βασίζεται στο επίπεδο της νεφρικής λειτουργίας όπως εκτιμάται από το ρυθμό πειραματικής διήθησης (GFR) ανεξάρτητα από την υποκείμενη παθολογία (NKF-K/DOQI, 2002). Αποτελείται από 5 στάδια: στο 1<sup>ο</sup> στάδιο της νόσου, κατατάσσονται τα άτομα με GFR 90-130ml/min/1,73m<sup>2</sup>, στο 2<sup>ο</sup> τα άτομα με ελαφρά ελαττωμένο GFR (60-89ml/min/1,73m<sup>2</sup>), στο 3<sup>ο</sup> τα άτομα με GFR 30-59 ml/min/1,73m<sup>2</sup>, στο 4<sup>ο</sup> τα άτομα με ελάττωση του GFR μεταξύ 15-29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> και στο 5<sup>ο</sup> στάδιο οι ασθενείς τελικού σταδίου (ESRD) με GFR μικρότερο από 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (Mahan et al., 2012; Coffman et al., 2013).

**Πίνακας 1: Σταδιοποίηση ΧΝΝ (NKF-K/DOQI, 2002; Mahan et al., 2012)**

Στάδιο	GFR (mL/min/ 1,73 m <sup>2</sup> )	Περιγραφή
1	≥90	Νεφρική βλάβη με φυσιολογική λειτουργία των νεφρών
2	60–89	Νεφρική βλάβη με ήπια απώλεια της νεφρικής λειτουργίας
3 <sup>α</sup>	45–59	Ήπια έως μέτρια απώλεια νεφρικής λειτουργίας
3 <sup>β</sup>	30–44	Μέτρια έως σοβαρή απώλεια νεφρικής λειτουργίας
4	15–29	Σοβαρή απώλεια νεφρικής λειτουργίας
5	<15	Νεφρική ανεπάρκεια

Ενώ αρχικά η κατάταξη σε στάδια της ΧΝΝ γινόταν αποκλειστικά με βάση τον eGFR, νεότερα ισχυρά επιδημιολογικά δεδομένα συνδέουν την αλβουμινουρία με αυξημένο κίνδυνο εξέλιξης της ΧΝΝ, αλλά και με καρδιαγγειακή νοσηρότητα και συνολική θνητότητα. Αυτό είχε ως αποτέλεσμα, το 2012, KDIGO, να συμπεριλάβει πρόσθετες παραμέτρους για τον ορισμό και την σταδιοποίηση της ΧΝΝ. Στις πιο πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες η ΧΝΝ ορίζεται η παρουσία νεφρικής βλάβης ή έκπτωση νεφρικής λειτουργίας για χρονικό διάστημα μεγαλύτερο των τριών μηνών, με

επιπτώσεις στην υγεία και ταξινομείται με βάση την αιτία, την κατηγορία GFR και την κατηγορία λευκωματουρίας (CGA) (KDIGO, 2013).

**Πίνακας 2: Κλιμάκωση κινδύνου για την πρόοδο της ΧΝΝ και την εξέλιξη των επιπλοκών της (προσαρμοσμένο από KDIGO, 2013)**

				Κατηγορίες εμμένουσας αλβουμινουρίας		
				Περιγραφή και εύρος τιμών		
				A1	A2	A3
				Φυσιολογική προς ήπια αυξημένη	Μέτρια αυξημένη	Σημαντικά αυξημένη
				Λόγος αλβουμίνης προς κρεατινίνη <30mg/g	Λόγος αλβουμίνης προς κρεατινίνη 30-300 mg/g	Λόγος αλβουμίνης προς κρεατινίνη >300mg/g
Τάξη GFR (ml/min /1,73 m <sup>2</sup> ) Περιγραφή και εύρος τιμών	G1	Φυσιολογική ή υψηλή	≥90			
	G2	Ηπια ελαττωμένη	60–89			
	G3a	Ηπια ως μέτρια ελαττωμένη	45–59			
	G3b	Μέτρια ως σημαντικά ελαττωμένη	30–44			
	G4	Σημαντικά ελαττωμένη	15–29			
	G5	Νεφρική ανεπάρκεια	<15			

Πράσινο: χαμηλός κίνδυνος (εάν δεν υπάρχουν άλλοι δείκτες νεφροπάθειας). Κίτρινο: μετρίως αυξημένος κίνδυνος. Πορτοκάλι: υψηλός κίνδυνος. Κόκκινο: πολύ υψηλός κίνδυνος

Ο GFR μπορεί να υπολογιστεί απευθείας μέσω της κάθαρσης εξωγενών δεικτών διήθησης, όπως η ινουλίνη, ιοεξόλη, ιοθαλαμικό, <sup>99m</sup>Tc-DTPA, <sup>51</sup>Cr-EDTA. Παρόλα αυτά, αυτές οι μέθοδοι είναι περίπλοκες και στην κλινική πράξη συνήθως χρησιμοποιείται ο εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης (eGFR). Ο eGFR υπολογίζεται μέσω εξισώσεων που χρησιμοποιούν την κρεατινίνη του ορού (sCr-ενδογενής δείκτης σπειραματικής διήθησης), και παραμέτρους όπως: ηλικία, φύλο, φυλή και επιφάνεια σώματος (Bjornstad et al., 2018).

Στους ενήλικες συνήθως χρησιμοποιούνται η εξίσωση Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) και Cockcroft-Gault και στα παιδιά η εξίσωση Schwartz και Counahan-Barratt.

Η εξίσωση MDRD προήλθε από άτομα με ΧΝΝ και, όταν εφαρμόστηκε στο γενικό πληθυσμό, φάνηκε ότι το υποεκτιμά τον GFR, σε άτομα με τιμές  $\geq 60$  mL/min /  $1,73\text{m}^2$ , με αποτέλεσμα υπερδιάγνωση ΧΝΝ και υπερεκτίμηση του επιπολασμού του (Miller, 2008). Για να παρέχονται πιο ακριβείς εκτιμήσεις GFR, μια νέα εξίσωση που χρησιμοποιεί τις ίδιες τέσσερις μεταβλητές με την εξίσωση MDRD αναπτύχθηκε και επικυρώθηκε σε ομαδοποιημένους πληθυσμούς με διαφορετικά κλινικά χαρακτηριστικά (Levey et al., 2007). Αυτός ο τύπος, η εξίσωση ΧΝΝ -Epidemiology Collaboration (CKD-EPI), αποδείχθηκε ότι είναι πιο ακριβής, ειδικά για υψηλότερες τιμές GFR, και επίσης ότι παρέχει χαμηλότερες εκτιμήσεις για τον επιπολασμό ΧΝΝ και καταλληλότερη κατηγοριοποίηση των ατόμων σε σχέση με τον νεφρικό και καρδιαγγειακό κίνδυνο, σε σύγκριση με την εξίσωση MDRD. Συγκεκριμένα, μια μεταβλητή αναλογία ατόμων με εκτιμώμενο eGFR  $<60$  mL/min/ $1,73\text{m}^2$  αναταξινομήθηκε προς τα πάνω, μειώνοντας έτσι τον επιπολασμό της ΧΝΝ στο γενικό πληθυσμό από περίπου 13% σε 11% (Levey et al., 2009). Ωστόσο οι εξισώσεις που βασίζονται στην κρεατινίνη είναι ανακριβείς. Έτσι, νέοι δείκτες νεφρικής βλάβης έχουν χρησιμοποιηθεί σε ασθενείς με νεφρική βλάβη, συμπεριλαμβανομένης της κυστατίνης C. Η κυστατίνη C θεωρείται ως πιο ευαίσθητος δείκτης του GFR από τον sCr. Πρόσφατα, οι ερευνητές της Επιδημιολογίας της Χρόνιας Νεφροπάθειας (CKD-EPI) ανέφεραν ότι μια συνδυασμένη εξίσωση κρεατίνης και κυστατίνης (CKD-EPI-sCr-CysC) συσχετίστηκε με μεγαλύτερη ακρίβεια με το GFR από τις εξισώσεις που βασίζονται σε έναν από αυτούς τους δείκτες μόνο (CKD-EPI ή CKD-EPI-CysC, αντίστοιχα) (Terpos et al., 2009).

**Πίνακας 3: Εισώσεις για τον υπολογισμό του GFR (προσαρμοσμένο από NKF-K/DOQI, 2002; Delanaye et al., 2008; Townamchai et al., 2013)**

<b>MDRD1</b>	$eGFR \text{ ml/min/1,73 m}^2 = 170 \times sCr^{-0.999} \times \text{ηλικία} - 0,176 \times BUN_{0,170} \times Alb^{-0,318}$ (0,742 αν είναι ♀) x (1.18 αν είναι μαύρης φυλής)
<b>MDRD2</b>	$eGFR \text{ ml/min/1,73 m}^2 = 186 \times sCr^{-1.154} \times \text{ηλικία} - 0,203 \times (0.742 \text{ αν είναι ♀}) \times (1.210 \text{ αν είναι μαύρης φυλής})$ sCr =κρεατινίνη ορού σε mg/dl, ηλικία σε έτη, βάρος σε kg, BUN= άζωτο ουρίας στο αίμα σε mg/dl, Alb=αλβουμίνη ορού σε gr/dl
<b>Cockcroft-Cault</b>	$Ccr \text{ (ml/min)} = 140 - \text{ηλικία} \times \text{βάρος} \times (0,855 \text{ αν είναι ♀}) / 72 \times sCr$
<b>Schwartz</b>	$eGFR \text{ ml/min/1,73 m}^2 = k \times \text{ύψος} / sCr$  sCr =κρεατινίνη ορού σε mg/dl, ύψος του παιδιού σε cm, k = 0,33 για πρόωρα βρέφη, k = 0,45 για τελειόμηνα έως 1 έτους, k = 0,55 σε παιδιά έως 13 ετών, k = 0,70 στους έφηβους άρρενες (οι γυναίκες παραμένουν στο 0,55 μετά την ηλικία των 13 ετών) (Παπουλίδου et al., 2008).
<b>Counahan-Barratt</b>	$eGFR = (0,43 \times \text{ύψος}) / sCr$
<b>CKD-EPI</b>	<b>Αν είναι λευκής φυλής</b> ♀ με $sCr \leq 0,7 \text{ mg/dL}$ . $eGFR = 144 \times (sCr/0,7)^{-0.329} \times (0,993)^{\text{ηλικία}}$ ♀ με $sCr > 0,7 \text{ mg/dL}$ . $eGFR = 144 \times (sCr/0,7)^{-1.209} \times (0,993)^{\text{ηλικία}}$ ♂ με $sCr \leq 0,9 \text{ mg/dL}$ . $eGFR = 141 \times (sCr/0,9)^{-0.411} \times (0,993)^{\text{ηλικία}}$ ♂ με $sCr > 0,9 \text{ mg/dL}$ . $eGFR = 141 \times (sCr/0,9)^{-1.209} \times (0,993)^{\text{ηλικία}}$  <b>Αν είναι μαύρης φυλής</b> ♀ με $sCr \leq 0,7 \text{ mg/dL}$ . $eGFR = 166 \times (sCr/0,7)^{-0.329} \times (0,993)^{\text{ηλικία}}$ ♀ με $sCr > 0,7 \text{ mg/dL}$ . $eGFR = 166 \times (sCr/0,7)^{-1.209} \times (0,993)^{\text{ηλικία}}$ ♂ με $sCr \leq 0,9 \text{ mg/dL}$ . $eGFR = 163 \times (sCr/0,9)^{-0.411} \times (0,993)^{\text{ηλικία}}$ ♂ με $sCr > 0,9 \text{ mg/dL}$ . $eGFR = 163 \times (sCr/0,9)^{-1.209} \times (0,993)^{\text{ηλικία}}$
<b>CKD-EPI<sub>sCr-CysC</sub></b>	$eGFR = 135 \times \min(sCr/k, 1)^{\alpha} \times \max(sCr/k, 1)^{-0.601} \times \min(CysC/0.8, 1)^{-0.375} \times \max(CysC/0.8, 1)^{-0.711} \times 0,995^{\text{ηλικία}}$ (x0,969 αν είναι ♀) k= 0,7 αν είναι ♀ και 0,9 αν είναι ♂; α = -0.248 αν είναι ♀ και -0,207 αν είναι ♂

Εκτός από την μέτρηση και εκτίμηση του GFR και της λευκωματουρίας, υπάρχουν αρκετές κλινικές εργαστηριακές εξετάσεις που είναι χρήσιμες για τη διερεύνηση και την αξιολόγηση της νεφρικής λειτουργίας. Οι απεικονιστικές εξετάσεις όπως, υπερηχογράφημα, αξονική τομογραφία και μαγνητική τομογραφία, Scanning νεφρών, ενδοφλέβια ουρογραφία είναι ιδιαίτερα πολύτιμες καθώς παρέχουν πληροφορίες για το μέγεθος, το περίγραμμα, τη θέση και την πυκνότητα των νεφρών καθώς και πληροφορίες για την ανατομία του ουροποιητικού συστήματος (νεφρική πύελος, ουρητήρες και ουροδόχος κύστη). Συγκεκριμένες βλάβες, όπως κύστεις, διάταση ουρητήρα ή πύελου, ασβεστοποίηση, μάζες και ουλές μπορούν να παρέχουν πολύτιμες ενδείξεις για την αιτία της ΧΝΝ ή να επιβεβαιώσουν μια συγκεκριμένη διάγνωση (όπως η αυτοσωματική επικρατούσα πολυκυστική νεφρική νόσος ή η

αποφρακτική ουροπάθεια). Η εξέταση του ιζήματος των ούρων είναι σημαντική για την ανίχνευση και τον ποσοτικό προσδιορισμό της αιματουρίας, της λευκοκυτταρουρίας και των εκμαγείων (που σχηματίζονται στα απομακρυσμένα σωληνάκια με τη συγκέντρωση συστατικών που υπάρχουν στον αυλό των σωληναρίων — όπως σωληνοειδή κύτταρα και υπολείμματα, λευκά αιμοσφαίρια, ερυθρά αιμοσφαίρια, πρωτεΐνες και/ή λιπίδια — σε ένα πλέγμα γλυκοπρωτεΐνης που απεκκρίνεται στα ούρα) (Romagnani et al., 2017).

Η διαδερμική βιοψία νεφρού είναι ένα πολύτιμο εργαλείο για την αξιολόγηση της υποκείμενης αιτίας της ΧΝΝ. Οι ενδείξεις για βιοψία νεφρού σε ασθενή με ΧΝΝ εξαρτώνται από τα πιθανά οφέλη (ακριβής διάγνωση, πρόγνωση ή καθορισμός της κατάλληλης θεραπείας) και τον κίνδυνο επιπλοκών που σχετίζονται με τη βιοψία. Οι κίνδυνοι της βιοψίας νεφρού είναι ελάχιστοι σε έμπειρα χέρια, με τις επιπλοκές να σχετίζονται κυρίως με την αιμορραγία μετά τη διαδικασία. Οι θανατηφόρες επιπλοκές είναι σπάνιες (περίπου 1 σε κάθε 10.000–20.000 βιοψίες) και μείζονες επιπλοκές, όπως η ανάγκη για νεφρεκτομή ή μετάγγιση αίματος, εμφανίζονται σε περίπου 0,7–1,8% των βιοψιών (Lees et al., 2017; Xu et al., 2017). Οι βιοψίες νεφρού συνήθως συνιστώνται σε ενήλικες με νεφρωσικό σύνδρομο, αλλά μπορεί επίσης να ενδείκνυνται σε άτομα με ανεξήγητη, ταχέως προοδευτική απώλεια της νεφρικής λειτουργίας, επίμονη αιματουρία και χαμηλής ποιότητας πρωτεϊνουρία (0,5-3,0 g την ημέρα) ή μεμονωμένη πρωτεϊνουρία (1,0-3,0 g ανά ημέρα) (Glasscock, 2015). Σε άτομα με έντονη πρωτεϊνουρία, οι σπειραματικές ασθένειες είναι πιο πιθανό να είναι εμφανείς. Ο βαθμός της σωληναριδικής ουλής μπορεί να παρέχει χρήσιμες προγνωστικές πληροφορίες (Romagnani et al., 2017).

Επιπρόσθετα, αρκετοί νέοι προγνωστικοί βιοδεικτές έχουν χρησιμοποιηθεί για την ΧΝΝ. Πρόκειται για πρωτεΐνες χαμηλού μοριακού βάρους, οι οποίες υπάρχουν στη συστηματική κυκλοφορία και υφίστανται σπειραματική διήθηση (για παράδειγμα, συστατίνη C, βήτα-μικροσφαιρίνη και πρωτεΐνη που δεσμεύει τη ρετινόλη) και πρωτεΐνες που παράγονται ως απόκριση σε τραυματισμό κυττάρων/ιστών (λιποκαλίνη σχετιζόμενη με τη ζελατινάση των ουδετεροφίλων -NGAL, μόριο νεφρικής βλάβης 1-KIM-1), πρωτεΐνη δέσμευσης λιπαρών οξέων τύπου L-L-FABP), αυξητικός παράγοντας ινοβλαστών 23 - FGF23) (Gounden et al., 2021)

Ο γενετικός έλεγχος αναδεικνύεται επίσης ως σημαντικό εργαλείο για τον προσδιορισμό της αιτίας της ΧΝΝ, ιδιαίτερα σε παιδιά και νεαρούς ενήλικες. Η αυτοσωμική επικρατούσα πολυκυστική νεφρική νόσος, οι ποδοκυτταροπάθειες που προκαλούν νεφρωσικό σύνδρομο ανθεκτικό στα στεροειδή, η νόσος Fabry και το σύνδρομο Alport είναι γνωστές οντότητες που μπορούν να διαγνωστούν με γενετικές εξετάσεις. Μελέτες αλληλουχίας επόμενης γενιάς έχουν αποκαλύψει απροσδόκητη γενετική ετερογένεια καθώς και αλλοιώσεις σε πολλά διαφορετικά γονίδια σε σημαντικό ποσοστό ασθενών με αυτές τις ασθένειες (οικογενείς, συνδρομικές και σποραδικές), υποδηλώνοντας την ανάγκη ενημέρωσης των σημερινών διαγνωστικών αλγορίθμων και της θεραπευτικής επιλογής (Romagnani et al., 2017).

### 1.3 Παράγοντες κινδύνου

Η ΧΝΝ (όλα τα στάδια) είναι πιο συχνή σε άτομα ηλικίας >65 ετών, αλλά η πιθανότητα εξέλιξης σε ESRD είναι μεγαλύτερη σε νεότερα άτομα (≤65 ετών) με ΧΝΝ. Είναι ενδιαφέρον ότι, αν και ο επιπολασμός της ΧΝΝ είναι υψηλότερος στις γυναίκες από ότι στους άνδρες, οι άνδρες είναι πιο πιθανό να εξελιχθούν σε ESRD. Οι πιο κοινές υποκείμενες ασθένειες που σχετίζονται με τη ΧΝΝ είναι ο σακχαρώδης διαβήτης και η υπέρταση, ιδιαίτερα σε χώρες υψηλού και μεσαίου εισοδήματος. Σε άτομα με διαβήτη, ο επιπολασμός της ΧΝΝ υπολογίζεται σε 30-40%. Δεν είναι γνωστό εάν η ΧΝΝ σε αυτά τα άτομα προκαλείται από τον διαβήτη καθαυτό ή από μικροαγγειακή νόσο ως συνέπεια του διαβήτη (Romagnani et al., 2017).

Η υπέρταση αντιπροσωπεύει το 27% όλων των ασθενών τελικού σταδίου στις ΗΠΑ, ενώ στην Ευρώπη 12-16% των αιμοκαθαιρόμενων ασθενών πάσχει από υπερτασική νεφροπάθεια. Σύμφωνα με τη μελέτη MRFIT, ο σχετικός κίνδυνος εμφάνισης τελικού σταδίου ήταν 1,9 σε άτομα που έχουν υψηλή-κανονική πίεση αίματος, 3,1 σταδίου 1, 6,0 σταδίου 2, 11,2 σταδίου 3 και 22,1 σταδίου 4 υπέρτασης (Kazancioğlu 2013).

Ωστόσο, στις χώρες χαμηλού και μεσαίου εισοδήματος, η ΧΝΝ σχετίζεται με λοιμώδεις νόσους, σπειραματονεφρίτιδα (ομάδα ασθενειών που οδηγούν σε φλεγμονή του σπειράματος) και ακατάλληλη χρήση φαρμάκων (όπως παραδοσιακές θεραπείες

με πιθανές νεφροτοξίνες, NSAIDS και νεφροτοξικά αντιβιοτικά). Στις χώρες χαμηλού και μεσαίου εισοδήματος, οι τρέχουσες τάσεις στην κοινωνικοοικονομική κατάσταση και η γήρανση του πληθυσμού θα αυξήσουν τον απόλυτο αριθμό των ατόμων με ΧΝΝ και η επιδημία διαβήτη και παχυσαρκίας μπορεί τελικά να γίνει η κύρια αιτιολογική αιτία για ΧΝΝ (Stanifer et al., 2017).

Επιπλέον, το χαμηλό βάρος γέννησης (συνήθως ορίζεται ως <2.500 g) λόγω πρόωρου τοκετού ή περιορισμού της ενδομήτριας ανάπτυξης σχετίζεται με ανάπτυξης ΧΝΝ αργότερα στη ζωή. Οι παγκόσμιοι κίνδυνοι πρόωρου τοκετού και χαμηλού βάρους γέννησης είναι ~10% και ~15%, αντίστοιχα. Έτσι, εκατομμύρια παιδιά γεννιούνται με κίνδυνο εμφάνισης ΧΝΝ αργότερα στη ζωή τους και είναι συνήθως οι νεότεροι ασθενείς με ΧΝΝ (Khalsa et al., 2006).

Άλλοι παράγοντες κινδύνου ανάπτυξης νεφρικής νόσου είναι οι λοιμώξεις από τον ιό HCV (ηπατίτιδα C) και HIV (AIDS), αυτοάνοσα νοσήματα όπως ο συστηματικός ερυθρεμάτωδης λύκος, η ρευματοειδής αρθρίτιδα, το σκληρόδερμα, το σύνδρομο Sjogren και η μεικτή νόσος συνδετικού ιστού, κληρονομικά νοσήματα όπως το Σύνδρομο Alport, νοσήματα της αποχετευτικής μοίρας του ουροποιητικού συστήματος όπως οι ουρολοιμώξεις καθώς και οι κακοήθειες (Αρώνη, 2015).

Στους πληθυσμούς που διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο ΧΝΝ περιλαμβάνονται οι Αβορίγινες Αυστραλοί, οι Αφροαμερικανοί, οι Ισπανοί στην Κεντρική και Νότια Αμερική, οι αυτόχθονες πληθυσμοί στον Καναδά, οι νότιοι Ασιάτες, οι Ανατολικοί Ασιάτες και οι κάτοικοι των νησιών του Ειρηνικού. Αυτοί οι πληθυσμοί διατρέχουν κίνδυνο λόγω γενετικών παραγόντων ή αλληλεπίδρασης γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων (Komenda et al., 2016).

## **1.4 Παθογένεση και παθοφυσιολογία**

Η ΧΝΝ εμφανίζεται ως συνέπεια δύο μηχανισμών: μιας αρχικής ενεργοποίησης και ενός μηχανισμού διαίωσης. Το ερέθισμα έναρξης μπορεί να είναι ένα βασικό νεφρικό πρόβλημα (είναι μη φυσιολογικό από την ανάπτυξη ή τραυματίζεται στην πορεία), μια φλεγμονώδης ή ανοσοποιητικά -διαμεσολαβούμενη



αιτία ή τοξική προσβολή. Αυτή η νεφρική βλάβη στη συνέχεια διαιωνίζεται με τη διαδικασία της υπερδιήθησης και της υπερτροφίας των υπολοίπων νεφρώνων. Αυτό συμβαίνει μέσω διάφορων οδών: ορμόνες (όπως το σύστημα ρενίνης-αλδοστερόνης), κυτοκίνες και αυξητικοί παράγοντες (Charles & Ferris, 2020).

Ο σακχαρώδης διαβήτης οδηγεί σε χρόνια νεφρική νόσο με τρεις κύριους μηχανισμούς. Πρώτον, η υπεργλυκαιμία από μόνη της προκαλεί αυξήσεις στον αυξητικό παράγοντα, την αγγειοτασίνη II, την ενδοθηλίνη και τα τελικά προϊόντα προχωρημένης γλυκοζυλίωσης, τα οποία συμβάλλουν στο φαινόμενο της υπερδιήθησης. Δεύτερον, με την υπερδιήθηση, η τριχοειδική πίεση αυξάνεται, η οποία τελικά οδηγεί σε αλλαγές στο σπείραμα, συμπεριλαμβανομένης της κλασικής πυκνωμένης βασικής μεμβράνης, διογκωμένου μεσάγγιου, αύξησης της εξωκυτταρικής μήτρας και τελικά ίνωσης. Ταυτόχρονα, αναπτύσσεται λευκωματουρία, η οποία είναι ένας επιπλέον παράγοντας κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο (Charles & Ferris, 2020; Kazancioğlu, 2013).

Η αρτηριακή υπέρταση, προκαλεί αλλαγές στην αρχιτεκτονική και τη δομή των νεφρών. Οι αλλαγές αυτές συμβαίνουν με έναν ελαφρώς διαφορετικό μηχανισμό. Υπάρχει απώλεια της συνήθους αυτορρύθμισης του προσαγωγού αρτηριδίου που οδηγεί σε υπερδιήθηση και, ως απόκριση, το προσαγωγό αρτηρίδιο υφίσταται αγγειακές αλλαγές. Καθώς η υπερδιήθηση επιμένει, υπάρχει περαιτέρω βλάβη και περαιτέρω επιδείνωση της υπέρτασης, τόσο σε συστηματικό όσο και σε πειραματικό επίπεδο, διαιωνίζοντας τον κύκλο της προσβολής και του τραυματισμού. Τελικά εμφανίζεται πειραματοσκλήρωση και, τέλος, ατροφία ή/και νέκρωση (Kotchen, 2018).

Πολλοί παράγοντες συμμετέχουν σε αυτή τη διαδικασία όπως το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης, υπερκέραση των επιφανειακών μορίων προσκόλλησης ICAM-1 και VACAM-1 τα οποία διεγείρονται από την ενδοθηλίνη 1, το συμπαθητικό νευρικό σύστημα, την αλδοστερόνη, κυτταροκίνες και χυμοκίνες όπως η MCP-1 και RANTES (Χατζητόλιος et al., 2008).

Οι πειραματονεφρίτιδες χρησιμοποιούν έναν άλλο μηχανισμό για να τραυματίσουν αρχικά το νεφρό και να οδηγήσουν σε χρόνια νεφρική νόσο. Συχνά ξεκινά με την εναπόθεση ανοσοσυμπλεγμάτων στη βασική μεμβράνη, προκαλώντας την απελευθέρωση χημειοκινών που έλκουν διάφορα ουδετερόφιλα, Τ κύτταρα και

μακροφάγους. Αυτά τα κύτταρα του ανοσοποιητικού πυροδοτούν έναν καταρράκτη πρόσθετων χημειοκινών και κυτοκινών που διαιωνίζουν περαιτέρω τη φλεγμονή και τη βλάβη (Charles & Ferris, 2020).

Επιπλέον, μπορεί να υπάρχουν πρωτεάσες, συμπληρώματα και οξειδωτικά που καταστρέφουν άμεσα τη σπειραματική δομή. Τελικά, αναπτύσσεται διάμεση νεφρίτιδα, που οδηγεί σε απώλεια των ικανοτήτων διήθησης και συγκέντρωσης, προκαλώντας πρωτεϊνουρία, η οποία ενεργοποιεί περισσότερους φλεγμονώδεις μεσολαβητές και ενεργοποίηση του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης. Αυτή η διαδικασία προκαλεί στη συνέχεια υπερτασικές και ισχαιμικές αλλαγές και τα κατεστραμμένα σωληνάρια προκαλούν πρόσθετους αυξητικούς παράγοντες που τελικά καταλήγουν σε ίνωση και ουλές (Charles & Ferris, 2020)..

Η πολυκυστική νεφρική νόσος είναι ένα παράδειγμα αναπτυξιακής νεφρικής ανωμαλίας που οδηγεί σε χρόνια νεφρική νόσο. Η ανάπτυξη κύστεων διαταράσσει την αρχιτεκτονική του νεφρού και, καθώς μεγαλώνουν, οι κύστεις συμπιέζουν τον περιβάλλοντα υγιή ιστό, οδηγώντας σε απόφραξη και τελικά θάνατο του υγιών μονάδων νεφρώνα, πυροδοτώντας τη συνεχιζόμενη έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας. Επιπλέον, αυτή η διαδικασία απελευθερώνει κυτοκίνες, χημειοκίνες και αυξητικούς παράγοντες, οι οποίοι πυροδοτούν τη φλεγμονή και την τελική ίνωση (Bergmann, 2019).

Η ενίσχυση του οξειδωτικού στρες είναι παρούσα από τα πρώιμα στάδια της ΧΝΝ, κατέχοντας θέση κλειδί στην παθογένεση της νεφρικής ανεπάρκειας. Η επαγωγή νεφρικών προοξειδωτικών ενζύμων με υπερβολική παραγωγή δραστικών μορφών οξυγόνου (ROS) και η συσσώρευση πρωτεϊνικών προϊόντων που περιέχουν διτυροσίνη που παράγονται κατά τη διάρκεια του οξειδωτικού στρες (προηγμένα προϊόντα πρωτεϊνικής οξείδωσης – AOPPs (AOPPs) έχουν συνδεθεί άμεσα με τη βλάβη των ποδοκυττάρων, την πρωτεϊνουρία και την ανάπτυξη της εστιακής τμηματικής εστιακής τμηματικής σπειραματοσκλήρυνσης (FSGS) καθώς και της σωληναριασιακής διάμεσης ίνωσης. Το αγγειακό οξειδωτικό στρες θεωρείται ότι διαδραματίζει κρίσιμο ρόλο στην εξέλιξη της ΧΝΝ και τα ROS είναι πιθανοί μεσολαβητές των εξασθενημένων μυογονικών αποκρίσεων των προσαγωγών νεφρικών αρτηριδίων στη ΧΝΝ και της εξασθενημένης νεφρικής αυτορύθμισης (Duni et al., 2019).

## 1.5 Επιπολασμός ΧΝΝ

Ο επιπολασμός όλων των σταδίων της ΧΝΝ κυμαίνεται μεταξύ 7-12% στις διάφορες περιοχές του κόσμου (Hill et al., 2016).

Το 2017, ο επιπολασμός της ΧΝΝ υπολογίστηκε σε 9.1% (95% UI 8,5 έως 9,8) στον παγκόσμιο πληθυσμό. Ο επιπολασμός σταδίων 1-2 ΧΝΝ είναι 5,0% (4,5 έως 5,5), σταδίου 3 3,9% (3,5 έως 4,3), σταδίου 4 0,16% (0,13 έως 0,19), σταδίου 5 0,07% (0,06 έως 0,08), αιμοκάθαρσης 0,041% (0,037 έως 0,044) και μεταμόσχευσης νεφρού 0,011% (0,010 έως 0,012). Η ΧΝΝ είχε ως αποτέλεσμα 1,2 εκατομμύρια (95% UI 1,2 έως 1,3) θανάτους το 2017. Επιπλέον, 1,4 εκατομμύρια (1,2 έως 1,6) θάνατοι από καρδιαγγειακά νοσήματα οφείλονται σε διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας, που αντιπροσωπεύει το 7,6% (6,5 έως 8,8) των θανάτων λόγω καρδιαγγειακών παθήσεων το 2017. Θάνατοι λόγω ΧΝΝ και οι θάνατοι από καρδιαγγειακά νοσήματα που αποδίδονται σε διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας, αντιπροσώπευαν το 4,6% (95% UI 4,3 έως 5,0) της συνολικής θνησιμότητας. Η ΧΝΝ κατατάσσεται ως η 17η κύρια αιτία θανάτου το 1990, ενώ το 2017 ως η 12η κύρια αιτία θανάτου (GBD, 2020).

Οι περιφερειακές διαφορές/ οι διαφορές ανά περιοχή, στον επιπολασμό της ΧΝΝ έχουν τεκμηριωθεί σε όλο τον κόσμο, ακόμη και όταν συγκρίνονται εκτιμήσεις επιπολασμού προσαρμοσμένες στην ηλικία και το φύλο χρησιμοποιώντας τυποποιημένες μεθόδους κρεατινίνης. Για παράδειγμα, στον ενήλικο γενικό πληθυσμό των Ηνωμένων Πολιτειών, ο επιπολασμός σταδίων ΧΝΝ 3-5 κυμαινόταν από 4,8% στα βορειοανατολικά έως 11,8% στα μεσοδυτικά. Αντίθετα, στην Κίνα ο προσαρμοσμένος επιπολασμός σταδίων ΧΝΝ 3-5 έδειξε εκτιμήσεις χαμηλότερου επιπολασμού, από 1.1% στην Ανατολική Κίνα σε 3,8% στη Νοτιοδυτική Κίνα. Αυτή η διακύμανση είναι παρόμοια με αυτή στην Ευρώπη, όπου ο προσαρμοσμένος επιπολασμός σταδίων ΧΝΝ 3-5 κυμαινόταν από 1,0% έως 5,9%. Ο προσαρμοσμένος επιπολασμός σταδίων ΧΝΝ 1-5 στην Κίνα παρουσίασε μεγαλύτερη διακύμανση, από 6,7% στη Νότια Κίνα σε 18.3% στη Νοτιοδυτική Κίνα. Στην Ευρώπη, αυτός ο προσαρμοσμένος επιπολασμός σταδίων ΧΝΝ 1-5 κυμαινόταν από 3,3% έως 17,3% (Brück et al., 2016).

Ο προσαρμοσμένος επιπολασμός σταδίων ΧΝΝ 1-5 κυμάνθηκε μεταξύ 3,31% στη Νορβηγία και 17,3% στη βορειοανατολική Γερμανία. Ο προσαρμοσμένος

επιπολασμός σταδίων ΧΝΝ 3-5 κυμάνθηκε μεταξύ 1,0% στην κεντρική Ιταλία και 5,9% στη βορειοανατολική Γερμανία. Η διακύμανση του επιπολασμού της ΧΝΝ που διαστρωματώνεται από το διαβήτη, την υπέρταση και την κατάσταση της παχυσαρκίας ακολούθησε το ίδιο μοτίβο με τον συνολικό επιπολασμό (Brück et al., 2016).

Υπάρχουν πολλοί παράγοντες που δυνητικά συμβάλλουν στις παρατηρούμενες διαφορές στον επιπολασμό της ΧΝΝ μεταξύ χωρών και περιοχών. Υποστηρίζεται ότι αυτές οι διαφορές πιθανώς οφείλονται σε πραγματικές διαφορές στον επιπολασμό της ΧΝΝ καθώς και στην ετερογένεια των μελετών.

Οι διατροφικές συνήθειες στις ευρωπαϊκές περιοχές ποικίλλουν ουσιαστικά. Η πρόσληψη πρωτεϊνών από τη διατροφή είναι γνωστό ότι επηρεάζει την κρεατινίνη ορού και συνεπώς τον eGFR. Επιπλέον, υπάρχουν πολλοί άλλοι παράγοντες που σχετίζονται με τον επιπολασμό της ΧΝΝ, όπως το κάπνισμα, η σωματική δραστηριότητα, η κοινωνικοοικονομική κατάσταση, και το βάρος γέννησης (Brück et al., 2016).

Οι ευρωπαϊκές περιφέρειες διαφέρουν πολύ όσον αφορά τις πολιτικές υγειονομικής περίθαλψης (Mackenbach et al., 2013). Ως εκ τούτου, οι εθνικές και περιφερειακές πρωτοβουλίες για τη δημόσια υγεία μπορούν να συμβάλουν σε διαφορές στον επιπολασμό των υποκείμενων αιτιών της ΧΝΝ, όπως ο διαβήτης, η υπέρταση και η παχυσαρκία, καθώς και στον επιπολασμό της ίδιας της ΧΝΝ (Unal et al., 2005).

Γενετικοί παράγοντες παίζουν σημαντικό ρόλο στη ΧΝΝ. Σε μελέτες που συνέλεξαν δεδομένα εθνικότητας, σχεδόν όλοι οι συμμετέχοντες ήταν λευκοί. Ωστόσο, ακόμη και στους λευκούς ευρωπαϊκούς πληθυσμούς υπάρχουν ουσιαστικές γενετικές διαφορές. Μελέτες έχουν δείξει ότι η ανάπτυξη ΧΝΝ σχετίζονται με πολλαπλούς γενετικούς τόπους (Köttgen et al., 2009). Οι περιφερειακές διαφορές στον επιπολασμό της ΧΝΝ θα μπορούσαν επομένως να επηρεαστούν από γενετικές διαφορές στις διάφορες περιοχές. Έχει βρεθεί ότι παραλλαγές στα γονίδια GPX1, GSTO1, GSTO2, UMOD και MGP σχετίζονται με ΧΝΝ (Corredor et al., 2020).

Στην Ελλάδα, η ετήσια αύξηση νέων περιστατικών ESRD κυμαίνεται (Σουλιώτης et al., 2008). Το 2017 η ΧΝΝ μαζί με τον διαβήτη ήταν η 5<sup>η</sup> αιτία θανάτων στην χώρα και αντιπροσώπευε το 2,98% των συνολικών θανάτων. Σύμφωνα με το Ελληνικό Εθνικό Αρχείο Καταγραφής Νεφροπαθών της Υπηρεσίας Συντονισμού και Ελέγχου προγράμματος τελικού σταδίου χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας και

μεταμοσχεύσεων (ΥΣΕ), το 2013, οι ασθενείς 3<sup>ου</sup> σταδίου ήταν 8700, 4600 4<sup>ου</sup> σταδίου, 1247 ήταν σε αιμοκάθαρση, 723 σε περιτοναϊκή κάθαρση ενώ οι μεταμοσχευμένοι ήταν 2492 (Χριστοδουλίδου, 2019). Το 2015 οι αιμοκαθαιρόμενοι ασθενείς ESRD ήταν 9680, οι ασθενείς σε περιτοναϊκή κάθαρση 679 και οι μεταμοσχευμένοι 2630 (Αλτάνης & Σταματέλου, 2016).

Η ΧΝΝ συμβάλλει σημαντικά στη νοσηρότητα και τη θνησιμότητα από μη μεταδοτικές ασθένειες και αυτή η ασθένεια θα πρέπει να αντιμετωπιστεί ενεργά για την επίτευξη του στόχου του ΟΗΕ για τη Βιώσιμη Ανάπτυξη για μείωση της πρόωρης θνησιμότητας από μη μεταδοτικές ασθένειες κατά ένα τρίτο έως το 2030.

Το κόστος θεραπείας για τη ΧΝΝ αυξήθηκε μετά τη δεκαετία του 1960, με τη διαθεσιμότητα τεχνικών νεφρικής υποκατάστασης που καθιστούν δυνατή τη μακροπρόθεσμη εφαρμογή σωτήριας αλλά δαπανηρής θεραπείας για ασθενείς με νεφρική νόσο τελικού σταδίου. Ο αριθμός των ατόμων που λαμβάνουν θεραπεία νεφρικής υποκατάστασης υπερβαίνει τα 2,5 εκατομμύρια και προβλέπεται να διπλασιαστεί σε 5,4 εκατομμύρια έως το 2030. Ωστόσο, σε πολλές χώρες, υπάρχει έλλειψη υπηρεσιών νεφρικής υποκατάστασης και εκτιμάται ότι 2,3–7,1 εκατομμύρια ενήλικες έχουν πεθάνει πρόωρα από έλλειψη πρόσβασης σε αυτή τη θεραπεία (GBD, 2020).

## 1.6 Συμπτώματα και σημεία της ΧΝΝ

Ο νεφρός εμπλέκεται σε πολλές σύνθετες διεργασίες σημαντικές για την ομοιόσταση του αίματος, την ακεραιότητα των οστών, την οξεοβασική ισορροπία, τα επίπεδα ηλεκτρολυτών και την αρτηριακή πίεση. Καθώς ο αριθμός των νεφρώνων μειώνεται, οι ασθενείς εμφανίζουν επιπλοκές που σχετίζονται με απορύθμιση πολλών από αυτά τα συστήματα, όπως μεταβολική οξέωση, αναιμία, διαταραχές του μεταβολισμού των οστών και των μεταλλικών στοιχείων (ΜΒΔ, η οποία σχετίζεται με ανεπάρκεια βιταμίνης D, υπερπαραθυρεοειδισμός, υπερκαλιαιμία και υπερφωσφαταιμία), αρτηριακή υπέρταση, υπερουριχαιμία και επέκταση αποτελεσματικού όγκου κυκλοφορούντος υγρού. Μπορεί επίσης να εμφανιστεί δυσλιπιδαιμία, ενδοκρινικές ανωμαλίες και διαταραχή της ανάπτυξης στα παιδιά. Από

αυτές τις επιπλοκές, η καρδιαγγειακή νόσος είναι η κύρια αιτία θανάτου σε ασθενείς με ΧΝΝ παγκοσμίως και σχετίζεται με δυσλιπιδαιμία, υπερούριχαιμία και υπέρταση. Τα μη ειδικά συμπτώματα αυτών των επιπτώσεων περιλαμβάνουν κόπωση, ανορεξία, απώλεια βάρους, κνησμό (φαγούρα), ναυτία, έμετο, μυϊκές κράμπες, οίδημα και δύσπνοια. Είναι ενδιαφέρον ότι δεν αντιμετωπίζουν όλα τα άτομα αυτά τα προβλήματα στο ίδιο σημείο στην προοδευτική απώλεια της νεφρικής λειτουργίας. Μερικά άτομα διατηρούν εξαιρετική σωληναριακή και απεκκριτική λειτουργία. Επιπλέον, δεν είναι όλες οι διαταραχές συμπτωματικές και η σοβαρότητα των συμπτωμάτων ποικίλλει μεταξύ των ατόμων (Kumar & Clark, 2016).

### **Διαταραχές ύδατος και ηλεκτρολυτών**

Η διαταραχή νατρίου και νερού μπορεί να γίνει εμφανής σε όλα τα στάδια της ΧΝΝ, με την τάση να γίνεται πιο σοβαρή σε χαμηλότερα επίπεδα νεφρικής λειτουργίας. Η αυξημένη συσσώρευση υγρών (υπερογκαιμία) μπορεί να είναι εμφανής ή κρυφή και εκδηλώνεται ως αρτηριακή υπέρταση, οίδημα και/ή δύσπνοια (μόνη ή σε συνδυασμό). Μερικοί ασθενείς, συμπεριλαμβανομένων εκείνων με νεφρονοφθίση (μια αυτοσωμική υπολειπόμενη νόσος που χαρακτηρίζεται από χρόνια σωληναριακή διάμεση νεφρίτιδα και σταδιακή εξέλιξη σε ΧΝΝ) ή αποφρακτική ουροπάθεια, έχουν μειωμένη ικανότητα συγκέντρωσης ούρων και έχουν συμπτώματα πολυουρίας (μεγάλος όγκος ούρων και επακόλουθη συχνουρία). Διαταραχές στη συγκέντρωση ούρων αυξάνουν τον κίνδυνο υποογκαιμίας (Romagnani et al., 2017).

Η απέκκριση του καλίου εξαρτάται από την ανταλλαγή με νάτριο στο άπω νεφρικό σωληνάριο. Συνεπώς, ο χαμηλός GFR μειώνει την παροχή νατρίου στο άπω σωληνάριο, μειώνοντας την ανταλλαγή καλίου στα ούρα και οδηγώντας σε υπερκαλιαιμία. Άλλοι παράγοντες που συμβάλλουν στην υπερκαλιαιμία είναι η υψηλή διατροφική πρόσληψη καλίου, καταβολικές συνθήκες με αυξημένη διάσπαση των ιστών, μεταβολική οξέωση με ή χωρίς δευτερογενή νεφρική σωληναριακή οξέωση τύπου IV, μειωμένη παραγωγή ρενίνης από την παρασπειραματική συσκευή και υποαλδοστερονισμός (Dhondup & Qian, 2017).

## **Αναιμία**

Τα αίτια για την αναιμία στη ΧΝΝ είναι πολυπαραγοντικά και περιλαμβάνουν μειωμένη παραγωγή νεφρικής ερυθροποιητίνης, μειωμένη διάρκεια ζωής των ερυθρών αιμοσφαιρίων, μειωμένη εντερική απορρόφηση σιδήρου που προκαλείται από την επιδίνη (βασικός ρυθμιστής της κυκλοφορίας του σιδήρου) και επαναλαμβανόμενες απώλειες αίματος σε ασθενείς σε αιμοκάθαρση. Ως εκ τούτου, η αναιμία της ΧΝΝ είναι συνήθως νορμοκυτταρική (με φυσιολογικού μεγέθους ερυθρά αιμοσφαίρια) και νορμοχρωμική (με φυσιολογικά επίπεδα αιμοσφαιρίνης μέσα στα ερυθρά αιμοσφαίρια). Η αναιμία στη ΧΝΝ σχετίζεται με κόπωση, αδυναμία, μειωμένη προσοχή, υπνηλία και χαμηλή ανοχή στην άσκηση (Παππά et al., 2013).

## **Διαταραχές του Μεταβολισμού των Οστών και των Μεταλλικών στοιχείων**

Οι Διαταραχές του Μεταβολισμού των Οστών και των Μεταλλικών στοιχείων στη ΧΝΝ (CKD-MBD) περιλαμβάνει διαταραχές στον μεταβολισμό των μετάλλων, τη δομή των οστών και τις εξωσκελετικές ασβεστώσεις που συμβαίνουν με προοδευτική ΧΝΝ. Οι ασθενείς με ήπια ΧΝΝ (ΧΝΝ G2) μπορεί να έχουν μειωμένα επίπεδα 25-υδροξυβιταμίνης D ή/και 1,25-διυδροξυβιταμίνης D3 στον ορό και αυξημένα επίπεδα παραθυρεοειδούς ορμόνης (PTH) και αυξητικού παράγοντα ινοβλαστών 23 (FGF23) στον ορό-οι βασικές ορμόνες που ρυθμίζουν την ακεραιότητα των οστών και την ομοιόσταση μετάλλων (ασβέστιο και φωσφορικό) (Portale et al., 2014). Οι ασθενείς με προχωρημένη CKD-MBD μπορεί να έχουν πόνο στα οστά, δυσκολία στο περπάτημα και/ή σκελετικές παραμορφώσεις καθώς και υψηλότερο κίνδυνο κατάγματος. Στα παιδιά, η καθυστέρηση της ανάπτυξης είναι μια κοινή εκδήλωση των διαταραχών του μεταβολισμού των οστών και των μεταλλικών στοιχείων καθώς και των αλλαγών που σχετίζονται με τη ΧΝΝ στο ορμονικό σύστημα (Denburg et al., 2016).

## **Μεταβολική οξέωση**

Η μεταβολική οξέωση σχετίζεται με την πτώση της ολικής νεφρικής απέκκρισης αμμωνίου που συμβαίνει όταν ο GFR μειώνεται σε <40–50 ml/min ανά 1,73 m<sup>2</sup> (στάδιο 3). Επιπλέον, τόσο η τιτλοδοτήσιμη απέκκριση οξέος (κυρίως ως φωσφορικό) όσο και η επαναρρόφηση διττανθρακικών μειώνονται. Καθώς ο ασθενής

πλησιάζει το τελικό στάδιο της ΧΝΝ, η συγκέντρωση διττανθρακικών στον ορό σταθεροποιείται (στα 12–20 mEq/l), η οποία θεωρείται ότι συμβάλλει στην απομετάλλωση των οστών, στην καταστροφή των μυών και στην εξέλιξη της ΧΝΝ. Στα παιδιά, η μεταβολική οξέωση έχει αρνητικό αντίκτυπο στην ανάπτυξη (Raphael, 2018).

### **Υπερουριχαιμία**

Αυξημένα επίπεδα ουρικού οξέος μπορεί να αναπτυχθούν σε ασθενείς με ΧΝΝ λόγω μειωμένης απέκκρισης στα ούρα. Το ουρικό οξύ ορού >7,5 mg ανά dl είναι ένας ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για επιταχυνόμενη εξέλιξη της ΧΝΝ. Σε προχωρημένα στάδια ΧΝΝ, ο επιπολασμός της υπερουριχαιμίας υπερβαίνει το 60%. Το εάν η θεραπεία της υπερουριχαιμίας μπορεί να βελτιώσει τις νεφρικές επιπλοκές παραμένει να αξιολογηθεί σε μεγάλες, τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες δοκιμές (Νικολοπούλου et al., 2021).

### **Αρτηριακή υπέρταση**

Στην πλειονότητα των ασθενών, η αρτηριακή υπέρταση δεν είναι αιτία αλλά συνέπεια της ΧΝΝ (Eriksen et al., 2016; Freedman et al., 2016). Η υπέρταση μπορεί να είναι παρούσα στα πρώτα στάδια της ΧΝΝ και συμβάλλει στην καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνησιμότητα. Ο επιπολασμός της υπέρτασης είναι υψηλός σε παιδιά με ΧΝΝ (54–70% των ασθενών) (Flynn et al., 2008). Η υπέρταση είναι συνέπεια της ενεργοποίησης του νευροχυμικού άξονα (δηλαδή της δραστηριότητας των κατεχολαμινών και της αλδοστερόνης), της ενεργοποίησης του RAS και της υπερογκαιμίας. Σε ορισμένες περιπτώσεις, η αρτηριακή υπέρταση προκύπτει από κορτικοστεροειδή ή αναστολείς καλσινευρίνης που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της υποκείμενης νεφρικής νόσου (Romagnani et al., 2017).

### **Δυσλιπιδαιμία**

Ο μη φυσιολογικός μεταβολισμός των λιπιδίων και οι τροποποιήσεις που σχετίζονται με την ουραιμική τοξίνη στα σωματίδια λιπιδίων που προάγουν την αθηρογένεση είναι συχνές σε ασθενείς με ΧΝΝ (Vaziri et al., 2006). Οι μετα-



μεταφραστικές τροποποιήσεις των λιπιδικών σωματιδίων που σχετίζονται με τη ΧΝΝ (η φύση των οποίων δεν είναι καλά χαρακτηρισμένη) συνεπάγονται προφλεγμονώδεις επιπλοκές και ενδοθηλιακή δυσλειτουργία (Speer et al., 2013).

### **Καρδιαγγειακή νόσος**

Η υψηλή συχνότητα εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου στη ΧΝΝ μπορεί να αποδοθεί στον υψηλό επιπολασμό της υπέρτασης, της δυσλιπιδαιμίας, της υπερουριχαιμίας, του μη φυσιολογικού μεταβολισμού της γλυκόζης, της παχυσαρκίας, της συστηματικής φλεγμονής και του οξειδωτικού στρες. Οι νέοι ενήλικες (25–34 ετών) με ΧΝΝ έχουν τουλάχιστον 100 φορές υψηλότερο κίνδυνο θνησιμότητας που σχετίζεται με καρδιαγγειακή νόσο σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό.

Οι καρδιαγγειακές αλλοιώσεις που σχετίζονται με τη ΧΝΝ μοιάζουν με μια επιταχυνόμενη διαδικασία γήρανσης που σχετίζεται με τη μείωση του μήκους των τελομερών (Raschenberger et al., 2015). Οι μηχανισμοί που διέπουν την επιταχυνόμενη αγγειακή και καρδιακή ασβεστοποίηση που εντοπίζεται στη ΧΝΝ και την ESRD είναι μόνο εν μέρει κατανοητοί. Στην πρώιμη ΧΝΝ (στάδιο 1-2), κυριαρχούν οι αθηροσκληρωτικές διεργασίες (όπως η εισβολή μακροφάγων, ο σχηματισμός πλάκας και η πάχυνση του αρτηριακού τοιχώματος). Καθώς η ΧΝΝ εξελίσσεται, οι φλεγμονώδεις παράγοντες και η ασβεστοποίηση των μέσων συμβάλλουν στον εκφυλισμό του αγγειακού τοιχώματος. Οι διάφοροι παράγοντες που εμπλέκονται προκαλούν διακριτές αλλαγές στο προφίλ των παραγόντων κινδύνου και συμβάλλουν διαφορετικά στις επιπλοκές κατά τη διάρκεια της ΧΝΝ. Επιπλέον, μπορεί να εμφανιστεί υπερτροφία της αριστερής κοιλίας (είτε ομόκεντρη (παρουσία αρτηριακής υπέρτασης) είτε έκκεντρη (παρουσία υπερογκαιμίας και αναιμίας)) και διάταση, που οδηγεί σε συστολική και διαστολική δυσλειτουργία. Η πρώιμη και παρατεταμένη επαγωγή του FGF23 έχει αποδειχθεί ότι είναι ένας οδηγός υπερτροφίας της αριστερής κοιλίας στο ΧΝΝ (Grabner et al., 2015).

Σε άτομα με ΧΝΝ που δεν έχουν ξεκινήσει θεραπεία νεφρικής υποκατάστασης, ο κίνδυνος καρδιαγγειακών επεισοδίων είναι τόσο υψηλός όσο αυτός των ατόμων με στεφανιαία νόσο (de Jager et al., 2009). Ο κίνδυνος αυξάνεται με την αντίσταση στην ινσουλίνη, την αυξημένη αρτηριακή πίεση, την αγγειακή ασβεστοποίηση, τη φλεγμονή και την απώλεια πρωτεϊνών και ενέργειας (Romagnani et al., 2017). Η αιμοκάθαρση

μπορεί να έχει άμεση αρνητική επίδραση στην καρδιά, ένα φαινόμενο που αναφέρεται ως αναισθητοποίηση του μυοκαρδίου κατά το οποίο παρουσιάζονται παροδικά επεισόδια ισχαιμίας. Κατά συνέπεια, η καρδιαγγειακή θνησιμότητα είναι αρκετές φορές υψηλότερη σε ασθενείς με χαμηλό GFR ή σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση από ό,τι στο γενικό πληθυσμό (Buchanan et al., 2017).

### **Ενδοκρινική δυσλειτουργία**

Σε ασθενείς με ΧΝΝ, πολλά ενδοκρινικά συστήματα καθίστανται δυσλειτουργικά καθώς η νεφρική λειτουργία επιδεινώνεται προοδευτικά. Οι ανωμαλίες στις γοναδικές ορμόνες μπορεί να οδηγήσουν σε μειωμένη γονιμότητα και σεξουαλικά προβλήματα σε άνδρες και γυναίκες. Αυτές οι διαταραχές οδηγούν σε καθυστερημένη εφηβεία στα δύο τρίτα των εφήβων με ESRD (van der Heijden et al., 2004). Η αντίσταση στην αυξητική ορμόνη λόγω της μειωμένης νεφρικής διάσπασης των πρωτεϊνών που δεσμεύουν τον αυξητικό παράγοντα ινσουλίνης φαίνεται να παίζει σημαντικό ρόλο στη διαταραχή της ανάπτυξης σε παιδιά με ΧΝΝ (Tonshoff et al., 2005). Οι ανωμαλίες στη λειτουργία του θυρεοειδούς είναι συχνές στη ΧΝΝ σε όλες τις ηλικίες, αλλά η λειτουργική τους σημασία απαιτεί περαιτέρω διερεύνηση. (Rhee et al., 2015).

### **Ουραιμία**

Κατά την έναρξη της νεφρικής ανεπάρκειας, οι ασθενείς που δεν λαμβάνουν θεραπεία μπορεί να εμφανίσουν ανορεξία, έμετο, αδυναμία και κόπωση, τα οποία συλλογικά αναφέρονται ως συμπτώματα ουραιμίας. Η ουραιμία είναι μια συστηματική φλεγμονώδης κατάσταση που πιστεύεται ότι συμβάλλει στην καρδιαγγειακή νόσο που σχετίζεται με ESRD, τον υποσιτισμό, τη σαρκοπενία, την οστεοπόρωση και την αδυναμία (Carter et al., 2013). Η ΧΝΝ σχετιζόμενη με τη δυσλειτουργία του εντερικού φραγμού που προκαλεί διαρροή βακτηριακής ενδοτοξίνης στην κυκλοφορία, αλλά και η σχετιζόμενη με την αιμοκάθαρση ή η σχετιζόμενη με τη μόλυνση ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος, μπορεί να συμβάλει σε αυτό το πρόβλημα (Romagnani et al., 2017). Οι νευρολογικές αλλαγές περιλαμβάνουν περιφερική νευροπάθεια και ανωμαλίες του κεντρικού νευρικού συστήματος, συμπεριλαμβανομένης της απώλειας συγκέντρωσης, του λήθαργου, των επιληπτικών κρίσεων, του κόματος και του

θανάτου. Στους ενήλικες κυριαρχούν οι γνωστικές αλλοιώσεις, ενώ στα παιδιά επηρεάζεται η ανάπτυξη όλων των νευρογνωστικών τομέων γεγονός που μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρή διανοητική αναπηρία ή ήπια ελλείμματα (Lu et al., 2013). Η υπνηλία και η κόπωση κατά τη διάρκεια της ημέρας είναι κοινά και αυξάνονται με τη μείωση της νεφρικής λειτουργίας. Το σύνδρομο ανήσυχων ποδιών μπορεί να διαταράξει τον ύπνο, αλλά η διαταραχή της αναπνοής από τον ύπνο, η υπερβολική υπνηλία κατά τη διάρκεια της ημέρας και η διαταραχή αϋπνίας είναι επίσης κοινά (Roumelioti et al., 2010).



## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

### ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΕΠΙΛΟΓΕΣ

#### 2.1 Αιμοκάθαρση

Η αιμοκάθαρση είναι ο πρώτος τύπος θεραπείας υποκατάστασης νεφρού για την πλειοψηφία των ασθενών.

Κατά την αιμοκάθαρση, οι άχρηστες ουσίες (προϊόντα του μεταβολισμού, τοξίνες) και η περίσσεια νερού απομακρύνονται χρησιμοποιώντας ένα εξωτερικό φίλτρο που ονομάζεται dialyzer, το οποίο περιέχει μια ημιπερατή μεμβράνη. Ο διαχωρισμός των άχρηστων ουσιών γίνεται με τη δημιουργία μιας βαθμίδας ροής αντίθετου ρεύματος, όπου η ροή του αίματος είναι προς μία κατεύθυνση και το υγρό της συσκευής διάλυσης είναι στην αντίθετη κατεύθυνση.

Η βασική αρχή που εμπλέκεται στην αιμοκάθαρση είναι η κίνηση ή η διάχυση σωματιδίων διαλυμένης ουσίας σε μια ημιπερατή μεμβράνη (διάχυση). Τα μεταβολικά απόβλητα, όπως η ουρία και η κρεατινίνη, διαχέονται προς χαμηλότερης συγκέντρωσης διάλυμα (όξινο ανθρακικό νάτριο ( $\text{NaHCO}_3$ ), χλωριούχο νάτριο ( $\text{NaCl}$ ), συμπυκνωμένο διάλυμα ηλεκτρολυτών και γλυκόζης, απιονισμένο νερό). Κατά τη διάχυση το μέγεθος των σωματιδίων, καθορίζει τον ρυθμό διάχυσης κατά μήκος της μεμβράνης. Όσο μεγαλύτερο είναι το μέγεθος του σωματιδίου της διαλυμένης ουσίας, τόσο πιο αργός είναι ο ρυθμός διάχυσης στη μεμβράνη. Οι αρτηρίες που μεταφέρουν οξυγονωμένο αίμα από την καρδιά συνδέονται με μια φλέβα σχηματίζοντας μια αρτηριοφλεβική παροχέτευση, η οποία κάνει τη φλέβα ανθεκτική (σχηματίζοντας μύες γύρω της σαν αρτηρία) αρκετά ώστε να τρυπηθεί πολλές φορές (Vadakedath & Kandi, 2017).

Η αιμοκάθαρση πραγματοποιείται συνήθως τρεις φορές την εβδομάδα. Κάθε συνεδρία διαρκεί περίπου τέσσερις έως πέντε ώρες. Συνήθως γίνεται σε κέντρο αιμοκάθαρσης, αλλά είναι επίσης δυνατό να γίνει και στο σπίτι (αιμοκάθαρση στο σπίτι). Η επάρκεια αιμοκάθαρσης καθορίζεται από την κλασματική κάθαρση ουρίας (K) ως συνάρτηση της κατανομής του όγκου της (V) κατά τη διάρκεια της συνεδρίας (t) ( $Kt/V$  Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες γραμμές KDOQI, η ελάχιστη επαρκή δόση είναι  $Kt/V = 1,2$  ανά συνεδρία (NKF-DOQI, 2001; Locatelli et al., 2005).

Υπάρχουν διάφοροι τύποι αιμοκάθαρσης:

Η σύντομη καθημερινή αιμοκάθαρση (Short Daily Haemodialysis-SDHD) η οποία πραγματοποιείται κάθε μέρα είτε σε κέντρα αιμοκάθαρσης είτε στο σπίτι και διαρκεί 1,5 ώρα ή και περισσότερο από 3 ώρες.

Η παρατεταμένη αιμοκάθαρση η οποία διαρκεί περισσότερο από 5 ώρες.

Η νυκτερινή αιμοκάθαρση ((Nocturnal Hemodialysis -NHD), η οποία γίνεται κάθε δεύτερη νύχτα (NHD) γίνεται στο σπίτι.

Η καθημερινή νυκτερινή αιμοκάθαρση (Daily Nocturnal Hemodialysis-DNHD) η οποία γίνεται κατ'οίκον κάθε βράδυ).

Η διαλείπουσα νυκτερινή αιμοκάθαρση (Intermittent Nocturnal Haemodialysis-inhd) η οποία γίνεται 3 φορές εβδομαδιαίως σε κέντρο αιμοκάθαρσης) (Πιερράτος et al., 2013).

Το ιατρικό προσωπικό στο κέντρο φροντίζει να κυλήσουν όλα ομαλά. Αυτό δίνει στους περισσότερους ανθρώπους ένα αίσθημα ασφάλειας και είναι ένα πλεονέκτημα για όσους δεν αισθάνονται άνετα με την αιμοκάθαρση στο σπίτι. Ωστόσο, η αιμοκάθαρση στο σπίτι επιτρέπει μεγαλύτερη ανεξαρτησία και ευελιξία. Ωστόσο, η κατ'οίκον αιμοκάθαρση δεν είναι δυνατή χωρίς εκπαίδευση σε κέντρο αιμοκάθαρσης και την υποστήριξη ενός μέλους της οικογένειας που έχει επίσης εκπαιδευτεί. Πρέπει επίσης να υπάρχει αρκετός χώρος στο σπίτι για το μηχάνημα αιμοκάθαρσης και τον απαραίτητο εξοπλισμό. Δεν είναι σαφές εάν υπάρχουν διαφορές στο προσδόκιμο ζωής μεταξύ των ατόμων που κάνουν αιμοκάθαρση στο κέντρο και εκείνων που κάνουν αιμοκάθαρση στο σπίτι (InformedHealth, 2018).

Η αιμοκάθαρση λειτουργεί μόνο με τον σωστό τύπο διόδου για πρόσβαση στην κυκλοφορία του αίματος. Η αγγειακή προσπέλαση καθιστά εφικτή την θεραπεία αιμοκάθαρσης, και πραγματοποιείται μια μικρή αγγειοχειρουργική επέμβαση αρκετές εβδομάδες ή μήνες πριν ξεκινήσει η αιμοκάθαρση. Η διαδικασία περιλαμβάνει τη σύνδεση μιας φλέβας και μιας αρτηρίας στο αντιβράχιο, εάν είναι δυνατόν (Schmidl et al., 2018). Αυτό το «βραχυκύκλωμα» της κυκλοφορίας του αίματος (που ονομάζεται αρτηριοφλεβική αναστόμωση) επιτρέπει να σχηματιστεί ένα ελαφρώς μεγαλύτερο αιμοφόρο αγγείο, στο οποίο μπορούν να εισαχθούν οι βελόνες αιμοκάθαρσης. Η διαδικασία πρέπει να γίνει λίγο πριν ξεκινήσει η αιμοκάθαρση γιατί χρειάζεται λίγος χρόνος για να ωριμάσει η αρτηριοφλεβική αναστόμωση. Οι αρτηριοφλεβικές αναστομώσεις είναι η καλύτερη δίοδος για αιμοκάθαρση γιατί σχετίζεται με τις λιγότερες επιπλοκές. Άλλες επιλογές αγγειακής προσπέλασης είναι οι κεντρικοί φλεβικοί καθετήρες και τα αγγειακά μοσχεύματα (NKF, 2006; Polkinghorne et al., 2013).

Η αιμοκάθαρση μπορεί να συσχετιστεί με μέτριες (υπόταση, μυϊκές κράμπες, αναφυλακτικές αντιδράσεις) έως σοβαρές επιπλοκές (καρδιαγγειακή νόσο). Κατά την αρτηριοφλεβική αναστόμωση μπορεί να προκληθεί θρόμβωση, η οποία αντιμετωπίζεται με τη χρήση αντιαιμοπεταλιακών παραγόντων, οίδημα σύστιχου άκρου, ισχαιμία άκρου χεριού- σύνδρομο υποκλοπής αρτηριακής κυκλοφορίας, ανευρύσματα-ψευδοανευρύσματα, λοιμώξεις (Μαλλινδεράτος & Νικολαΐδης, 2011).

## 2.2 Περιτοναϊκή κάθαρση

Τα τελευταία 50 χρόνια έχει εισαχθεί στην κλινική πράξη η περιτοναϊκή κάθαρση ως μια εναλλακτική θεραπεία στην αιμοκάθαρση. Πολλοί θεωρούν αυτές τις δύο τεχνικές κάθαρσης «συμπληρωματικές θεραπείες», αν και δεν υπάρχουν σαφείς ενδείξεις για την υπεροχή της μίας έναντι της άλλης. Η περιτοναϊκή κάθαρση εφαρμόζεται σπανιότερα σε σύγκριση με την αιμοκάθαρση. Αποτελεί θεραπεία δεύτερης γραμμής πιθανόν λόγω των επιπλοκών που αναπτύσσονται (Αποστολίδου & Χατζόγλου, 2011).

Στην περιτοναϊκή κάθαρση, το αίμα δεν καθαρίζεται έξω από το σώμα αλλά στο εσωτερικό, στην κοιλιακή κοιλότητα. Η περιτοναϊκή κάθαρση χρησιμοποιεί το περιτόναιο ως φυσική ημιδιαπερατή μεμβράνη και απομακρύνει τα απόβλητα και τη περίσσεια νερού στο διάλυμα περιτοναϊκής κάθαρσης. Στους ασθενείς τοποθετείται ένας ειδικός κοιλιακός καθετήρας μέσω του οποίου διοχετεύεται και παροχεύεται προς και από την κοιλιακή κοιλότητα. Περίπου δύο λίτρα διαλύματος μεταφέρονται στην κοιλιακή κοιλότητα μέσω αυτού του καθετήρα. Μετά από κάποιο χρονικό διάστημα, αυτό το υγρό αφαιρείται και αντικαθίσταται με νέο διάλυμα περιτοναϊκής κάθαρσης (EDTNA/ERCA, 2008). Η περιτοναϊκή κάθαρση για να θεωρηθεί επαρκής θα πρέπει  $Kt/V \geq 1.7$ . Αυτός ο τύπος κάθαρσης μπορεί να γίνει και στο σπίτι (Burkart et al., 2006).

Στην περιτοναϊκή κάθαρση χρησιμοποιούνται δύο βασικές μέθοδοι.

Η τυπική μέθοδος ονομάζεται συνεχής φορητή περιτοναϊκή κάθαρση (CAPD). Σε αυτή τη μέθοδο, το υγρό ανταλλάσσεται με το χέρι τρεις έως τέσσερις φορές την ημέρα και δεν χρειάζεται μηχανή. Στην CAPD, η κοιλιά είναι πάντα «γεμισμένη» με περιτοναϊκό διάλυμα.

Στην αυτοματοποιημένη περιτοναϊκή κάθαρση (APD), οι αλλαγές του διαλύματος γίνονται με τη βοήθεια ειδικής συσκευής (cycler) η οποία ανταλλάζει τακτικά το υγρό αιμοκάθαρσης, κατά τη διάρκεια της νύχτας και διαρκούν 10-12 ώρες

Σπανιότερα εφαρμόζονται η διαλείπουσα περιτοναϊκή κάθαρση (IPD) όπου πραγματοποιείται 2-3 φορές την εβδομάδα και διαρκεί 12-20 ώρες, και η παλιρροϊκή περιτοναϊκή κάθαρση (Tidal PD) κατά την οποία το 10% του περιτοναϊκού διαλύματος παραμένει στην περιτοναϊκή κοιλότητα καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας, ενώ μία άλλη ποσότητα διακινείται προς και από την περιτοναϊκή κοιλότητα μέσω των φάσεων έγχυσης και αποχέτευσης, και η συνεχής κυκλική περιτοναϊκή κάθαρση (CCPD) η οποία εφαρμόζεται κατά τη διάρκεια της νύχτας με επιπλέον ημερήσια παραμονή περιτοναϊκού διαλύματος, το οποίο αν ανανεωθεί κατά τη διάρκεια της ημέρας, η μέθοδος καλείται OCPD (ιδανική κυκλική περιτοναϊκή κάθαρση) (Perez et al., 2000; EBPG 2005).

Όπως και στην αιμοκάθαρση, έτσι και εδώ απαιτείται χειρουργική επέμβαση, για την εμφύτευση μόνιμου καθετήρα στην κοιλιακή κοιλότητα. Οι πιο συχνές επιπλοκές σχετίζονται με την τοποθέτηση του περιτοναϊκού καθετήρα και διακρίνονται



σε πρώιμες και σε όψιμες. Στις πρώιμες επιπλοκές, οι οποίες διαπιστώνονται μέσα σε 30 ημέρες από την τοποθέτηση, συγκαταλέγονται η διάτρηση εντέρου, η ρίξη αγγείου καθώς και η λοίμωξη του τραύματος. Ενώ η λοίμωξη στο σημείο εξόδου του καθετήρα και κατά μήκος της διαδρομής αυτού στο κοιλιακό τοίχωμα (tunnel infection), η πτωχή παροχέτευση του καθετήρα, η διαρροή διαλύματος καθώς και οι κήλες, αποτελούν όψιμες επιπλοκές. Οι παραπάνω λοιμώξεις μπορεί να προκαλέσουν περιτονίτιδα περιτοναϊκή ίνωση (Αποστολίδου & Χατζόγλου, 2011).

## 2.3 Μεταμόσχευση νεφρού

Η μεταμόσχευση νεφρού αποτελεί μια άλλη θεραπεία εκλογής για τους περισσότερους ασθενείς με ΧΝΝ τελικού σταδίου. Η μεταμόσχευση νεφρού προσφέρει στους ασθενείς με νεφρική νόσο τελικού σταδίου (ESRD) την ευκαιρία για βελτιωμένη νεφρική λειτουργία, όπως αποδεικνύεται από την ανάκτηση του GFR και ενδοκρινικών λειτουργιών όπως η ερυθροποίηση. Σε αυτούς τους ασθενείς παρατηρούνται επίσης χαμηλότερα ποσοστά θνησιμότητας, βελτιωμένη σωματική ανεξαρτησία και καλύτερη ποιότητα ζωής, σε σύγκριση με τους ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση (Carminatti et al., 2019).

Οι νεφροί μπορούν να δωρηθούν είτε από ζώντες δότες είτε από πτωματικούς δότες. Οι δωρεές από πτωματικούς δότες προέρχονται από νεκρό μετά από κυκλοφορικό θάνατο ή εγκεφαλικό θάνατο. Η πλειοψηφία των νεφρικών μοσχευμάτων προέρχεται από εγκεφαλικά νεκρούς δότες ενώ οι μεταμοσχεύσεις από ζωντανούς δότες αντιπροσωπεύουν έως και το 30% όλων των μεταμοσχεύσεων νεφρού,

Η βιωσιμότητα μοσχευμάτων τον πρώτο χρόνο από εγκεφαλικά νεκρούς δότες είναι περίπου 97% και από ζώντες δότες είναι περίπου 99%. Μετά την πενταετία εξακολουθεί να λειτουργεί το 60% και μετά από δεκαετία το 50% των νεφρικών μοσχευμάτων (Magge & Pascual, 2004).

Διάφοροι παράγοντες αξίζει να ληφθούν υπόψη για την αντιστοίχιση του νεφρού δότη με τον λήπτη, καθώς ο νεφρός-δότη δρα ως αλλοαντιγόνο. Γενικά, κατά τη μεταμόσχευση ιστού ή κυττάρων από έναν γενετικά διαφορετικό δότη στον λήπτη

του μοσχεύματος, το αλλοαντιγόνο του δότη επάγει μια ανοσολογική απόκριση στον λήπτη έναντι του μοσχεύματος. Αυτή η απόκριση μπορεί να καταστρέψει το μόσχευμα εάν δεν ελεγχθεί. Η όλη διαδικασία ονομάζεται απόρριψη αλλομοσχεύματος.

Η απόρριψη αλλομοσχεύματος είναι μια σειρά ανοσολογικών γεγονότων μέσω των οποίων το νεφρικό μόσχευμα αναγνωρίζεται ως ξένο από το λήπτη.

Τόσο το έμφυτο όσο και το προσαρμοστικό ανοσοποιητικό σύστημα παίζουν σημαντικό ρόλο στην απόρριψη, αλλά τα T λεμφοκύτταρα είναι τα κύρια κύτταρα που αναγνωρίζουν το αλλομόσχευμα. Υπάρχουν και άλλα συνδιεγερτικά μόρια και οι κυτοκίνες παίζουν επίσης σημαντικό ρόλο σε αυτή την αντίδραση. Ανάλογα με την ιστοπαθολογία και τα ανοσολογικά χαρακτηριστικά, οι απορρίψεις νεφρικών μοσχευμάτων μπορούν να ταξινομηθούν ευρέως στις ακόλουθες κατηγορίες:

**Υπεροξεία:** συμβαίνει μέσα σε λίγα λεπτά έως και ώρες και οφείλεται σε προσχηματισμένα αντισώματα (anti-HLA, anti-ABO) του λήπτη κατά του δότη. Ωστόσο, παρατηρείται σπάνια πλέον λόγω των δοκιμασιών διασταύρωσης (crossmatch) πριν τη μεταμόσχευση.

**Οξεία απόρριψη:** μπορεί να συμβεί οποιαδήποτε στιγμή μετά τη μεταμόσχευση, συνήθως μέσα σε ημέρες έως εβδομάδες μετά τη μεταμόσχευση. Κατατάσσεται σε:

A) Απόρριψη με τη μεσολάβηση αντισωμάτων (ABMR): η οποία συνήθως δείχνει ενδείξεις κυκλοφορούντων αλλοαντισωμάτων ειδικών για τον δότη και ανοσολογικές ενδείξεις τραυματισμών στους νεφρούς που προκαλούνται από αντισώματα. Όπως η φλεγμονή των σπειραμάτων (σπειραματίτιδα) ή των περισωληνωδών τριχοειδών αγγείων (περισωληνοειδής τριχοειδίτιδα).

B) Οξεία απόρριψη με τη μεσολάβηση των T-κυττάρων (TCMR): που χαρακτηρίζεται από λεμφοκυτταρική διήθηση των σωληναρίων, του διάμεσου και μερικές φορές του αρτηριακού έσω χιτώνα.

**Χρόνια απόρριψη:** Συνήθως αναπτύσσεται περισσότερο από τρεις μήνες μετά τη μεταμόσχευση. Μπορεί να είναι είτε χρόνια απόρριψη που προκαλείται από αντισώματα είτε χρόνια απόρριψη με τη μεσολάβηση T-λεμφοκυττάρων (Naik & Shawaar et al., 2021).

Οι εξελίξεις στις στρατηγικές ανοσοκαταστολής και στα πρωτόκολλα παρακολούθησης μείωσαν τα ποσοστά οξείας απόρριψης και βελτίωσαν τη βραχυπρόθεσμη επιβίωση του μοσχεύματος (>95%) (Carminatti et al., 2019). Ωστόσο, δεν υπήρξε σημαντική αλλαγή στα μακροπρόθεσμα αποτελέσματα του αλλομοσχεύματος νεφρού. Στην πραγματικότητα, η χρόνια και οξεία απόρριψη που προκαλείται από αντισώματα συνέχισε να προκαλεί αποτυχίες νεφρικού αλλομοσχεύματος. Επιπλέον, οι μη ανοσολογικές επιπλοκές μετά τη μεταμόσχευση νεφρού, όπως η επανεμφάνιση της πρωτοπαθούς νεφρικής νόσου και άλλες επιπλοκές, όπως καρδιαγγειακές παθήσεις, λοιμώξεις και κακοήθειες παίζουν επίσης σημαντικό ρόλο στα κακά μακροχρόνια αλλομοσχεύματα και στην επιβίωση των ασθενών (Thongprayoon et al., 2020).

Οι λήπτες μοσχευμάτων νεφρού είναι ένα επιλεγμένο υποσύνολο ασθενών με ΧΝΝ, συχνά νεότεροι και με λιγότερες καρδιαγγειακές συννοσηρότητες. Ωστόσο, ο χρόνος στην αιμοκάθαρση μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρή ενδοθηλιακή διαταραχή και υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο. Οι περισσότεροι λήπτες παρουσιάζουν διαταραχές του μεταβολισμού των οστών και των μεταλλικών στοιχείων, αυτόνομη δυσλειτουργία με συμπαθητική υπερκινητικότητα, υπερδιέγερση ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης και περαιτέρω ενδοθηλιακή βλάβη που προκαλείται από κυτοκίνες που σχετίζονται με την αιμοκάθαρση. Η εξέλιξη της ΧΝΝ στους λήπτες, ιδίως μετά τον πρώτο χρόνο μετά τη μεταμόσχευση, περιλαμβάνει ένα σύνθετο δίκτυο αλλογενών και μη αλλογενών παραγόντων κινδύνου, όπως υπέρταση, πρωτεϊνουρία, αναιμία, δυσλιπιδαιμία και διαταραχές του μεταβολισμού των οστών και των μεταλλικών στοιχείων. Όπως και με τους ασθενείς πριν από την αιμοκάθαρση, αυτοί οι παράγοντες συμβάλλουν στην μείωση του GFR και τη θνησιμότητα (Carminatti et al., 2019).

## **2.4 Διατροφική παρέμβαση**

Οι πρωτεΐνες είναι εξαιρετικά πολύπλοκα, μεγάλου μεγέθους μόρια, που υπάρχουν σε όλους τους ζωντανούς οργανισμούς, έχουν μεγάλη θρεπτική αξία και εμπλέκονται σε πολλές χημικές διεργασίες απαραίτητες για τη ζωή. Ακόμη και ο όρος «πρωτεΐνη» υποδηλώνει τη σημασία τους, καθώς αυτή η λέξη προέρχεται από την

ελληνική λέξη «πρώτης», που σημαίνει «κατέχω την πρώτη θέση». Ωστόσο, μια δίαιτα υψηλής πρωτεΐνης ζωικής προέλευσης, που συνήθως συνδέεται με δυτικές διατροφικές πρακτικές, συνδέεται σταθερά με μικρό έως μέτριο αυξημένο κίνδυνο πρόωρης θνησιμότητας και επιβλαβείς επιπτώσεις για πολλές χρόνιες ασθένειες, συμπεριλαμβανομένης της ΧΝΝ. Η υψηλή κατανάλωση πρωτεϊνών θα μπορούσε να είναι επιζήμια για τη λειτουργία των νεφρών μέσω πολλών μηχανισμών. Πρώτον, μπορεί να προκαλέσει αγγειοδιαστολή των προσαγωγών νεφρικών αρτηριδίων, σπειραματική υπέρταση και υπερδιήθηση, τα οποία μαζί επιταχύνουν την εξέλιξη της προϋπάρχουσας ΧΝΝ. Δεύτερον, η αυξημένη κατανάλωση κόκκινου και επεξεργασμένου κρέατος σχετίζεται με αυξημένη αρτηριακή πίεση (που προκαλείται από την ταυτόχρονη υψηλή πρόσληψη χλωριούχου νατρίου), μεταβολική οξέωση, οξειδωτικό στρες των μιτοχονδρίων (που προκαλείται από κορεσμένα λίπη), βλάβη του DNA (νιτρωδών ενώσεων), και αυξημένη συσσώρευση των τελικών προϊόντων του πρωτεϊνικού καταβολισμού (όπως π-κρεσυλθειικό, ινδοξυλοθειικό και τριμεθυλαμινοξείδιο). Ως εκ τούτου, οι ασθενείς με ΧΝΝ συμβουλεύονται από τους νεφρολόγους τους να περιορίσουν την πρόσληψη πρωτεϊνών με κύριο στόχο τη μείωση της συσσώρευσης τέτοιων μορίων, μειώνοντας έτσι την εμφάνιση και τη σοβαρότητα των ουραιμικών συμπτωμάτων.

Σε αντίθεση με τη δίαιτα με βάση το κρέας, μια διατροφή πλούσια σε πρωτεΐνες από φυτικές πηγές μπορεί να είναι ευεργετική, προλαμβάνοντας καρδιακές παθήσεις και υπέρταση καθώς και καθυστερώντας την εξέλιξη της νεφρικής νόσου. Ωστόσο, η βέλτιστη δίαιτα για ασθενείς με ΧΝΝ παραμένει αμφιλεγόμενη, ανάλογα με τον εκτιμώμενο ρυθμό σπειραματικής διήθησης (eGFR), τον τύπο της νεφρικής νόσου (π.χ. πρωτεϊνουρική ή μη πρωτεϊνουρική) και την παρουσία άλλων συννοσηροτήτων όπως ο διαβήτης, η υπέρταση ή η καρδιακή ανεπάρκεια (Apetrii et al., 2021)..

### Μείωση της κατανάλωσης πρωτεΐνης

Η δίαιτα χαμηλή σε πρωτεΐνες (LPD) είναι μια μακροχρόνια σύσταση για τη διαχείριση της ΧΝΝ, με βάση την πιθανή προστατευτική της δράση στην αιμοδυναμική των νεφρών. Επιπλέον, ο περιορισμός της πρόσληψης πρωτεΐνης από ζωικές πηγές και η στροφή προς πηγές φυτικής πρωτεΐνης σχετίζεται επίσης με ευνοϊκά αποτελέσματα, όπως μείωση των ουραιμικών τοξινών και διόρθωση της μεταβολικής οξέωσης,

επιπλέον του μειωμένου φορτίου φωσφόρου με καλύτερο έλεγχο της μεταβολικής διαταραχής των οστών. Αυτές οι δίαιτες θα πρέπει να εγκαθίστανται σταδιακά για να επιτρέπουν την προσεκτική διατροφική παρακολούθηση και την επαρκή τήρηση. Αν και τέτοιες δίαιτες δεν συνδέονται με τη σπατάλη σε προσεκτικά παρακολουθούμενες ερευνητικές μελέτες, σε βάση ρουτίνας, η προσοχή θα πρέπει να εστιάζεται στην ενεργειακή πρόσληψη, η οποία μπορεί να μειωθεί με την πάροδο του χρόνου και να προκαλέσει απώλεια και απώλεια βάρους.

Μια δίαιτα χαμηλή σε πρωτεΐνη σε συνδυασμό με μειωμένη πρόσληψη νατρίου μπορεί να ενισχύσει τα αποτελέσματα της θεραπείας ρύθμισης της αγγειοτενσίνης στη μείωση της ενδοσπειραματικής πίεσης και μπορεί επίσης να μειώσει την πρωτεϊνουρία και να επιβραδύνει την εξέλιξη της νεφρικής νόσου. Ωστόσο, υπάρχει ανησυχία ότι οι δίαιτες περιορισμένες σε πρωτεΐνες μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο υποσιτισμού πρωτεϊνών (Apetrii et al., 2021).

Το NKF/KDOQI συνέστησε μια τροποποιημένη έκδοση της διαίτας DASH<sup>1</sup> για άτομα με στάδια 3 και 4 (eGFR μεταξύ 15 και 59 mL/min/1,73m<sup>2</sup>). Η δίαιτα DASH περιλαμβάνει υψηλότερη πρόσληψη πρωτεΐνης από τη συνιστώμενη ημερήσια δόση, αλλά η πλειοψηφία αυτής της πρωτεΐνης προέρχεται από γαλακτοκομικά προϊόντα, φυτικές πηγές και μη κόκκινο κρέας. Για άτομα με XNN, η δίαιτα DASH μπορεί να τροποποιηθεί για να επιτευχθεί πρόσληψη πρωτεΐνης 0,6–0,8 g/kg/ημέρα καθώς και χαμηλότερο φώσφορο (0,8–1,0 g/d) και κάλιο (2–4 g/d). Αυτές οι συστάσεις είναι παρόμοιες με τις διατροφικές οδηγίες της Αμερικανικής Διαβητολογικής Εταιρείας για άτομα με διαβήτη και XNN, οι οποίες δηλώνουν ότι η διατροφική πρόσληψη πρωτεϊνών πρέπει να συνάδει με τη συνιστώμενη ημερήσια δόση των 0,8 g/(kg·ιδανικό σωματικό βάρος)/d για άτομα με διαβήτη και XNN (Kramer, 2019).

Η πρόσληψη πρωτεΐνης μπορεί να περιοριστεί σε 0,6 g/(kg·ιδανικό σωματικό βάρος)/d όταν ο GFR μειώνεται σε <60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>. Οι δίαιτες με υψηλή περιεκτικότητα σε πρωτεΐνες θα πρέπει να αποφεύγονται σε άτομα με εγκατεστημένη XNN που δεν υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση. Η πρόσληψη διαιτητικών ινών

---

<sup>1</sup> Η δίαιτα DASH είναι ένα ολιστικό διατροφικό μοτίβο που περιλαμβάνει όσπρια, λαχανικά ολικής αλέσεως, φρούτα, γαλακτοκομικά προϊόντα με χαμηλά λιπαρά, μέτριες ποσότητες πουλερικών, ψαριών και ξηρών καρπών, και χαμηλές ποσότητες νατρίου, κόκκινα/επεξεργασμένα κρέατα και αλκοολούχα και ζαχαρούχα ποτά.

ενθαρρύνεται για άτομα με ΧΝΝ, αλλά δεν προτείνονται συγκεκριμένα επίπεδα πρόσληψης για αυτόν τον πληθυσμό. Οι πληροφορίες σχετικά με την ασφάλεια και τα οφέλη της χορτοφαγικής διαίτας στη ΧΝΝ παραμένουν πολύ περιορισμένες και αυτό είναι ένα πεδίο έρευνας που χρειάζεται. Με την εισαγωγή νέων παραγόντων για τη διαχείριση των αυξημένων επιπέδων καλίου στον ορό που είναι καλά ανεκτά, οι δίαιτες μπορούν τώρα να απελευθερωθούν ώστε να περιλαμβάνουν περισσότερα φρούτα και λαχανικά πλούσια σε κάλιο (Kramer, 2019).

### Ανάλογα κετοξέων

Ανάλογα κετοξέων (KAs) είναι ανάλογα των απαραίτητων αμινοξέων χωρίς άζωτο. Συνήθως, σε συνδυασμό είτε με LPD (0,6–0,8 g/kg ημερησίως) είτε με δίαιτες με πολύ χαμηλή περιεκτικότητα σε πρωτεΐνες (VLPD) (0,3–0,4 g/kg ημερησίως), επιτρέπουν μειωμένη πρόσληψη αζώτου αποφεύγοντας τις επιβλαβείς συνέπειες της ανεπαρκούς πρόσληψης πρωτεϊνών από τη διατροφή και του υποσιτισμού (Li et al., 2019).

Ένας σημαντικός περιορισμός προηγούμενων δοκιμών περιορισμού πρωτεϊνών είναι ότι οι διατροφικές δοκιμές έχουν επικεντρωθεί σε μεγάλο βαθμό στον περιορισμό της συνολικής πρωτεΐνης παρά στον τύπο της πρόσληψης πρωτεΐνης (ζωική σε σύγκριση με φυτική). Ο τύπος πρωτεΐνης μπορεί να είναι πιο σημαντικός για την εξέλιξη της νεφρικής νόσου από τη συνολική ποσότητα πρωτεϊνικής πρόσληψης, καθώς η αυξανόμενη πρόσληψη κόκκινου και επεξεργασμένου κρέατος σχετίζεται με σημαντικό κίνδυνο μείωσης του GFR, ενώ η ισχυρή τήρηση μιας διαίτας που χαρακτηρίζεται από υψηλή πρόσληψη φρούτων, λαχανικά και γαλακτοκομικά προϊόντα χαμηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά σχετίζεται με χαμηλότερο κίνδυνο ΧΝΝ (Haring et al., 2017). Ο θετικός ρόλος μιας διαίτας πολύ χαμηλής πρωτεΐνης (0,3 g/kg/ημέρα) φυτικής προέλευσης συμπληρωμένης με KAs έναντι μιας τυπικής διαίτας χαμηλής πρωτεΐνης (0,6 g/kg/ημέρα) επισημάνθηκε από μια τυχαioποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή 207 ασθενών με eGFR <30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>. Η χορήγηση KAs αποδείχθηκε ότι μπορεί να διατηρήσει καθώς και να καθυστερήσει τη μείωση του GFR υποκατάστασης σε σύγκριση με την ομάδα διαίτας χαμηλής πρωτεΐνης (Garneata et al., 2016).

Επιπλέον, η συμπλήρωση μιας LPD/VLPD δίαιτας με ΚAs εκτός από τη διατήρηση του GFR και τη μείωση της πρωτεϊνουρίας, φαίνεται να μειώνει την αρτηριακή πίεση, τα επίπεδα ουραιμικών τοξινών, τη χοληστερόλη ορού, τα φωσφορικά ορού, τη παραθυρεοειδική ορμόνη, τη λευκωματίνη (Apetri et al., 2021).

Οι πιο πρόσφατες διατροφικές κατευθυντήριες γραμμές που δημοσιεύθηκαν το 2020 από την KDOQI συνιστούν LPD που παρέχει 0,55–0,60g διατροφικής πρωτεΐνης/kg σωματικού βάρους/ημέρα ή VLPD που παρέχει 0,28–0,43g διατροφικής πρωτεΐνης/kg σωματικού βάρους/ημέρα με πρόσθετα ανάλογα κετοξέος/αμινοξέων στη ΧNN σταδίου 3–5, που είναι μεταβολικά σταθερά, για τη μείωση του κινδύνου για νεφρική νόσο τελικού σταδίου/θάνατο. Στον ενήλικα με ΧNN σταδίου 3-5 που έχει και διαβήτη, η ίδια οδηγία προτείνει διατροφική πρόσληψη πρωτεΐνης 0,6-0,8 g/kg σωματικού βάρους/ ημέρα για τη διατήρηση μιας σταθερής διατροφικής κατάστασης και τη βελτιστοποίηση του γλυκαιμικού ελέγχου (Ikizler et al., 2020).

Παρόλο που οι δίαιτες φυτικών πρωτεϊνών μπορεί να έχουν ευεργετικά αποτελέσματα στην υγεία, ο τύπος πρόσληψης πρωτεΐνης (φυτικό έναντι ζώου) δεν προσδιορίζεται στις συστάσεις λόγω των ανεπαρκών στοιχείων όσον αφορά τις επιπτώσεις στη διατροφική κατάσταση, τα επίπεδα ασβεστίου ή φωσφόρου ή λιπιδικό προφίλ αίματος. Ακόμα και αν τα στοιχεία και οι κατευθυντήριες γραμμές υποδεικνύουν πολλά οφέλη που σχετίζονται με το VLPD που συμπληρώνεται με ΚAs, ορισμένοι ασθενείς μπορεί να δυσκολεύονται να προσαρμόσουν τον τρόπο ζωής τους σε αυτή τη δίαιτα και να τον διατηρήσουν σε μακροπρόθεσμη βάση. Η μελέτη MDRD έδειξε ότι μόνο το 60% των ασθενών συμμορφώνονταν με τη συνταγογραφούμενη διατροφική πρόσληψη πρωτεϊνών, λόγος για τον οποίο ορισμένοι κλινικοί γιατροί παραμένουν απρόθυμοι να συνταγογραφήσουν αυτές τις δίαιτες.

Ως εκ τούτου, είναι πολύ σημαντικό να εκπαιδεύονται οι ασθενείς σχετικά με τη σημασία της διαιτητικής θεραπείας με LPD/VLPD για τη θεραπεία της ΧNN και να επιβλέπεται η συμπερίληψή της στις διατροφικές τους συνήθειες. Στην κλινική πράξη, η συμμόρφωση με τη διατροφική θεραπεία αξιολογείται έμμεσα με διατροφικά ερωτηματολόγια αυτοαναφοράς και συνεντεύξεις. Κάποια άλλα βιολογικά όπως το άζωτο της ουρίας του αίματος, τα επίπεδα φωσφορικού ορού ή η καθημερινή απέκκριση αζώτου στα ούρα είναι επίσης έμμεσοι δείκτες της πρόσληψης πρωτεΐνης. Η τήρηση των συνταγών συνδέεται με κλινικές καταστάσεις, κοινωνικοδημογραφικούς

παράγοντες, μορφωτικό επίπεδο καθώς και ψυχολογικούς παράγοντες (Apetri et al., 2021).

### Ενεργειακές απαιτήσεις

Οι ασθενείς τελικού σταδίου, λόγω ανορεξίας και των ουραιμικών γαστρεντερικών επιπλοκών, η ενεργειακή πρόσληψη είναι μόλις 20-25 Kcal/kg σωματικό βάρος /ημέρα. Ανάλογα με την ηλικία, τη μάζα σώματος και τη φυσική δραστηριότητα του κάθε ασθενή, ενεργειακή πρόσληψη τροποποιείται. Συνήθως το 50% προέρχεται από υδατάνθρακες το 30% από λίπη και το 20% από λευκώματα (Μαυροματίδης, 2008). Στους ασθενείς σταδίου 1-4 και σε αυτούς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση, η συνιστώμενη ημερήσια πρόσληψη ενέργειας είναι 30-40Kcal/kg σωματικό βάρος, υπό περιτοναϊκή κάθαρση είναι 30-35Kcal/kg σωματικό βάρος/ημέρα και στους μεταμοσχευμένους 30-35Kcal/kg σωματικό βάρος/ημέρα (EDTNA/ERCA, 2008).

### Νάτριο

Για τους ασθενείς με ΧΝΝ, η κατευθυντήρια γραμμή του 2012 για τη βελτίωση της νεφρικής νόσου συνιστά τη μείωση της ημερήσιας πρόσληψης νατρίου σε λιγότερο από 90mmol (<2g) την ημέρα (που αντιστοιχεί σε 5g χλωριούχου νατρίου). Επίσης συνιστάται περιορισμός πρόσληψης νατρίου σε παιδιά με ΧΝΝ που έχουν υπέρταση (συστολική ή / και διαστολική αρτηριακή πίεση >95ο εκατοστημόριο) ή προυπέρταση (συστολική και/ή διαστολική αρτηριακή πίεση >90ο εκατοστημόριο και <95ο εκατοστημόριο) σύμφωνα με την ηλικία τους. Επιπλέον, προτείνονται συμπληρώματα νερού και νατρίου σε παιδιά με ΧΝΝ και πολυουρία για την αποφυγή της χρόνιας ενδαγγειακής εξάντλησης και την προώθηση της βέλτιστης ανάπτυξης τους (KDIGO, 2013).

Σε άτομα με ΧΝΝ, συχνά υπάρχει διαταραγμένη απέκκριση νατρίου. Η υψηλή πρόσληψη νατρίου αυξάνει την αρτηριακή πίεση και την πρωτεϊνουρία, προκαλεί σπειραματική υπερδιήθηση και αμβλύνει την απόκριση στον αποκλεισμό του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης. Η μείωση της πρόσληψης νατρίου όχι μόνο μειώνει την αρτηριακή πίεση αλλά και μειώνει και τη λευκωματουρία (KDIGO, 2013). Δεδομένα από υγιείς εθελοντές δείχνουν ότι ο διαιτητικός



περιορισμός νατρίου μειώνει τη λευκωματουρία εντός του φυσιολογικού εύρους, χωρίς ανιχνεύσιμη επίδραση στην αρτηριακή πίεση (Kriklen et al., 2007).

### Κάλιο

Η υπερκαλιαιμία είναι συχνό εύρημα σε ασθενείς με ΧΝΝ. Η συχνότητα της υπερκαλιαιμίας ποικίλλει μεταξύ 2-35% των ασθενών με ΧΝΝ. Αυτή η αύξηση των επιπέδων καλίου στον ορό σχετίζεται με μειωμένη νεφρική απέκκριση ιόντων, καθώς και με τη χρήση φαρμάκων για τη μείωση της εξέλιξης της ΧΝΝ ή για τον έλεγχο συναφών ασθενειών όπως ο σακχαρώδης διαβήτης και η καρδιακή ανεπάρκεια. Η υπερκαλιαιμία αυξάνει τον κίνδυνο επεισοδίων καρδιακής αρρυθμίας και αιφνίδιου θανάτου. Έτσι, ο έλεγχος της αύξησης του καλίου είναι απαραίτητος για τη μείωση του ποσοστού θνησιμότητας σε αυτόν τον πληθυσμό. Αρχικά, η αντιμετώπιση της υπερκαλιαιμίας περιλαμβάνει προσαρμογή διαίτας χαμηλής περιεκτικότητας σε κάλιο και παρακολούθηση της συμμόρφωσης των ασθενών σε αυτή τη διαδικασία τη χρήση δεσμευτικών καλίου ενδείκνυται τόσο σε οξεία επεισόδια όσο και σε χρόνια υπερκαλιαιμία (Watanabe, 2020).

Σε ασθενείς με μη εξαρτώμενη από αιμοκάθαρση ΧΝΝ σταδίων 1-5, το NKF προτείνει μια απεριόριστη πρόσληψη καλίου εκτός εάν το επίπεδο του καλίου στον ορό είναι αυξημένο. Σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση, η πρόσληψη καλίου πρέπει να είναι έως 2,7–3,1 g/ημέρα και σε ασθενείς με περιτοναϊκή κάθαρση κοντά στα 3–4 g/ημέρα (NFK- K/DOQI, 2000). Μια πρόσφατη ανασκόπηση για τη διατροφική διαχείριση της ΧΝΝ από τους Kalantar-Zadeh και Fouque πρότεινε πρόσληψη 4,7 g/ημέρα στα αρχικά στάδια της ΧΝΝ χωρίς κίνδυνο υπερκαλιαιμίας, αλλά διαιτητικό περιορισμό του καλίου μικρότερο από 3 g ( λιγότερο από 77 mmol) την ημέρα σε ασθενείς με ΧΝΝ που τείνουν να αναπτύξουν υπερκαλιαιμία (επίπεδα καλίου ορού >5,3 mEq/L). Μια δίαιτα χαμηλή σε κάλιο ορίζεται ως μια διατροφική πρόσληψη 2–3 g/ημέρα (περίπου 51–77 mmol/ημέρα) (Kalantar-Zadeh & Fouque, 2017).

## Ασβέστιο- Φώσφορος

Το ασβέστιο και το φωσφορικό άλας είναι απαραίτητα για τη φυσιολογική καρδιαγγειακή και νευρομυϊκή λειτουργία και για πολλές διεργασίες σηματοδότησης που προκαλούνται από ένζυμα και κύτταρα. Το ασβέστιο και το φωσφορικό άλας παρέχουν επίσης δομική ακεραιότητα στον σκελετό, ο οποίος είναι η κύρια αποθήκη ορυκτών ιόντων στο σώμα. Όταν η συγκέντρωση του εξωκυττάριου ιονισμένου ασβεστίου μειώνεται, η παραθυρεοειδική ορμόνη (PTH) διεγείρει την απελευθέρωση ασβεστίου από τα σκελετικά αποθέματα και διεγείρει τη νεφρική μετατροπή της 25-υδροξυβιταμίνης D σε βιολογικά ενεργή 1,25-διυδροξυβιταμίνη D (ενεργός βιταμίνη D3 ή καλσιτριόλη), η οποία αυξάνει την απορρόφηση του ασβεστίου από το γαστρεντερικό. Η οστική απορρόφηση που προκαλείται από την PTH απελευθερώνει επίσης φωσφορικά άλατα στο εξωκυτταρικό υγρό. Τα υπερβολικά κυκλοφορούντα φωσφορικά άλατα απεκκρίνονται από τους νεφρούς ως απόκριση της PTH και του αυξητικού παράγοντα ινοβλαστών-23 (FGF-23) που συνδέονται με τα σύμπλοκα υποδοχέα FGF-Κλωθώ συνυποδοχέα. Στη ΧΝΝ, η φυσιολογική ομοιόσταση ασβεστίου και φωσφορικών αλάτων διαταράσσεται από τα πρώτα κιόλας στάδια. Τα επίπεδα 1,25D στον ορό μειώνονται λόγω των επιδράσεων του FGF23 που μειώνει τη μετατροπή της 25D σε 1,25D, η οποία μειώνει την εντερική απορρόφηση ασβεστίου η οποία με τη σειρά της αυξάνει την έκκριση PTH. Ο νεφρός αποτυγχάνει να ανταποκριθεί επαρκώς στην PTH, η οποία φυσιολογικά προάγει τη φωσφατουρία και την επαναρρόφηση του ασβεστίου, ή στον FGF-23, ο οποίος επίσης ενισχύει την απέκκριση φωσφορικών αλάτων (Evenepoel & Wolf, 2013).

Η υπασβεστιαμία και υπερφωσφαταιμία και η αυξημένη έκκριση παραθορμόνης μπορεί να προκαλέσουν δευτεροπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό, ο οποίος οδηγεί σε παραμορφώσεις των οστών.

Όταν η πρόσληψη ασβεστίου είναι χαμηλή, οι αυξήσεις της PTH και της 1,25D αυξάνουν την ενεργό απορρόφηση του ασβεστίου, έτσι ώστε η κλασματική απορρόφηση του ασβεστίου αυξάνεται. Ωστόσο, η απόλυτη απορρόφηση ασβεστίου μπορεί να είναι ακόμα χαμηλή λόγω της κορεσμένης φύσης της ενεργού μεταφοράς, ακόμη και όταν τα επίπεδα βιταμίνης D είναι επαρκή. Όταν η πρόσληψη ασβεστίου είναι ανεπαρκής, το απόθεμα ασβεστίου των οστών θυσιάζεται σε μια προσπάθεια να διατηρηθεί το ασβέστιο του ορού εντός (ή προς) το φυσιολογικό εύρος. Εναλλακτικά,

η υψηλή πρόσληψη ασβεστίου καταστέλλει την PTH και τη μετατροπή της 25D σε 1,25D, μειώνοντας έτσι την ενεργό απορρόφηση ασβεστίου (Hill & Spiegel, 2017).

Η κατανάλωση 800-1000mg/ ημέρα στοιχειακού ασβεστίου μπορεί να οδηγήσει σε μια ισορροπία ασβεστίου.

Η φυσιολογική ομοιόσταση διατηρεί τις συγκεντρώσεις του φωσφόρου στον ορό μεταξύ 2,5–4,5 mg/dl (0,81–1,45 mmol/l). Για τους ασθενείς σταδίων 3-5 χωρίς εξωνεφρική κάθαρση συγκεντρώσεις φωσφόρου θα πρέπει να είναι 2,7-4,6mg/dl (0,87-1,49 mmol/L) ενώ για τους ασθενείς που υποβάλλονται σε εξωνεφρική κάθαρση θα πρέπει να είναι υψηλότερες (3,5-5,5 mg/dl (1,13-1,78mmol/L) (Eknoyan et al., 2005). Ωστόσο, οι Κατευθυντήριες Οδηγίες KDIGO 2009 μείωσαν τις προτεινόμενες τιμές φωσφόρου σε 2,5-4,5 mg/dl (0,81-1,45 mmol/L) για όλα τα στάδια της ΧΝΝ ώστε να είναι όσο το δυνατόν πλησιέστερα στις φυσιολογικές τιμές φωσφόρου (KDIGO, 2009). Σε ασθενείς με ΧΝΝ σταδίων 3-5 το γινόμενο ιόντων ασβεστίου-φωσφόρου θα πρέπει είναι  $<55\text{mg}^2/\text{dl}^2$  ( $<4,4\text{mmol}^2/\text{L}^2$ ) (EDTNA/ECRAA, 2007).

Η μείωση των επιπέδων φωσφόρου μπορεί να επιτευχθεί με τη διατροφή και τα φωσφοροδεσμευτικά.

Το κρέας, τα πουλερικά, τα ψάρια, τα γαλακτομικά προϊόντα, και ο κρόκος αυγού αποφεύγονται καθώς έχουν υψηλή περιεκτικότητα σε φώσφορο (οργανικός). Συνήθως προτιμώνται πρωτεΐνες φυτικής προελεύσεως διότι έχουν χαμηλότερο ποσοστό πρόσληψης φωσφόρου εξαιτίας της χαμηλής βιοδιαθεσιμότητας (<40%), λόγω του φυτικού οξέος, και συνεπώς χαμηλότερη εντερική απορρόφηση σε σύγκριση με αυτές των ζωικής προελεύσεως. Ο φώσφορος των λαχανικών, των οσπρίων και του κρέατος μπορεί να μειωθεί περίπου κατά το ημίση με το βρασμό (51% ,48%, 38% αντίστοιχα). Ο βαθμός μείωσης εξαρτάται από τη ποσότητα νερού κατά το βρασμό, τη διάρκεια βρασμού, το μέγεθος του τροφίμου και την ύπαρξη φλούδας (D'Alessandro et al., 2015).

Χορηγούνται με τα γεύματα ώστε να δεσμεύσουν το φώσφορο της τροφής στο έντερο και εν συνεχεία το σύμπλεγμα αποβάλλεται στα κόπρανα.

Τα φωσφοροδεσμευτικά διακρίνονται σε:

- Άλατα ασβεστίου τα οποία είναι φθηνά και χρησιμοποιούνται ως φάρμακα πρώτης γραμμής για την αντιμετώπιση της υπασβεστιαϊμίας και υπερφωσφαταιμίας και συνεπώς και του δευτεροπαθούς υπερπαραθυρεοειδισμού. Ωστόσο μπορεί να προκαλέσουν υπερασβεστιαϊμία, οστική νόσο, εξωσκελετικές επασβεστώσεις, κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου. Τα πιο συχνά χρησιμοποιούμενα είναι το οξικό και ανθρακικό ασβέστιο.
- Φωσφοροδεσμευτικά χωρίς περιεκτικότητα ασβεστίου, όπως η σεβελαμέρη, το λανθάνιο, το αλουμίνιο, τα φωσφοροδεσμευτικά βασισμένα στο σίδηρο, χορηγούνται σε ασθενείς με υπερασβεστιαϊμία ή με αγγειακές επασβετώσεις (Σονικιάν, 2013).

#### Βιταμίνες και ανόργανα άλατα

Οι ανεπάρκειες βιταμινών είναι συχνές σε άτομα με προχωρημένη νεφρική ανεπάρκεια που δεν λαμβάνουν συμπληρώματα διατροφής. Οι αιτίες για τέτοιες ανεπάρκειες βιταμινών μπορεί να οφείλεται σε ανορεξία, στις διαταραχές μεταβολισμού θρεπτικών συστατικών στα στάδια 3-5 ΧΝΝ ή στην εξωνεφρική κάθαρση, σε διαιτητικούς περιορισμούς. Επίσης, ορισμένα φάρμακα μπορεί να επηρεάσουν το μεταβολισμό ή τη δράση ορισμένων βιταμινών, συμπεριλαμβανομένης της βιταμίνης Β6, του φυλλικού οξέος και πιθανώς της ριβοφλαβίνης. Οι Β1, Β2, Β6, Β12, φολικό οξύ, νιασίνη, παντοθενικό οξύ και βιοτίνη, καθώς και η βιταμίνη C, είναι απαραίτητες βιταμίνες για άτομα με ΧΝΝ. Έχει αναφερθεί ότι ασθενείς σε αιμοκάθαρση συντήρησης που λάμβαναν συμπληρώματα υδατοδιαλυτών βιταμινών είχαν 16% χαμηλότερη θνησιμότητα από παρόμοιους ασθενείς που δεν έπαιρναν τέτοια σκευάσματα (Andreucci et al., 2004). Εξίσου απαραίτητες είναι και οι λιποδιαλυτές βιταμίνες Α, D, Ε και Κ. Σε πρόσφατες μελέτες η θεραπεία με βιταμίνη D συσχετίστηκε με μειωμένο κίνδυνο για κάθε αιτία και καρδιαγγειακή θνησιμότητα σε ασθενείς με ΧΝΝ που δεν χρειάζονται αιμοκάθαρση και ασθενείς με νεφρική νόσο τελικού σταδίου που χρειάζονται αιμοκάθαρση (Pilz et al., 2011).

**Πίνακας 4: Συνιστώμενη ημερήσια πρόσληψη και συμπληρωματική χορήγηση βιταμινών σε ενήλικες ασθενείς που υποβάλλονται σε εξωνεφρική κάθαρση (EDTNA/ECRA, 2008)**

Βιταμίνη	Ημερήσια πρόσληψη
Θειαμίνη (B1)	1.1–1.2 mg συμπληρωματική χορήγηση
Ριβοφλαβίνη (B2)	1.1–1.3 mg συμπληρωματική χορήγηση
Πυριδοξίνη (B6)	10 mg συμπληρωματική χορήγηση
Ασκορβικό οξύ (C)	75–90 mg συμπληρωματική χορήγηση
Φολικό οξύ (B9)	1 mg συμπληρωματική χορήγηση
Κυανοκοβαλαμίνη (B12)	2-4 mg συμπληρωματική χορήγηση
Νιασίνη (B3)	14-16 mg συμπληρωματική χορήγηση
Βιοτίνη (B7)	30 mg συμπληρωματική χορήγηση
Παντοθενικό οξύ (B5)	5 mg συμπληρωματική χορήγηση
Ρετινόλη (A)	700–900μg πρόσληψη–χωρίς συμπληρωματική χορήγηση
A-τοκοφερόλη (E)	400 – 800 IU συμπληρωματική χορήγηση
Βιταμίνη K	90–120 μg πρόσληψη–χωρίς συμπληρωματική χορήγηση
Βιταμίνη D	800- 1000IU
Βιταμίνη C	<100 mg συμπληρωματική χορήγηση

### Υδατάνθρακες

Στους ασθενείς που υφίστανται αιμοκάθαρση η ανοχή στη γλυκόζη με επεισόδιο υπεργλυκαιμίας και υπογλυκαιμίας είναι συχνή. Η καθυστερημένη δράση της ινσουλίνης λόγω της αντίστασης των ιστών σε αυτήν, ο ανταγωνισμός της δράσης της ινσουλίνης από τα προϊόντα της ουραιμίας αποτελούν τις κύριες αιτίες ανάπτυξης ανοχής. Η ανοχή στη γλυκόζη συνήθως αντιμετωπίζεται με διατροφικό έλεγχο υδατανθράκων και σπάνια με ινσουλίνη (Mahan et al., 2012). Η διατροφή χαμηλή σε υδατάνθρακες και υψηλή σε λίπος επιβραδύνει την εξέλιξη της νεφρική νόσου βελτιώνοντας το γλυκαιμικό προφίλ. Ο Αμερικανικός Διαιτητικός Όμιλος (ADA) συστήνει ότι οι υδατάνθρακες πρέπει να προέρχονται κυρίως από ολόκληρα φρούτα δημητριακά και τα λαχανικά, ελαιόλαδο και χαμηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά γαλακτοκομικά προϊόντα (Nielsen et al., 2006).

### Λίπη

Όπως προαναφέρθηκε η διαίτα υψηλή σε λίπος σε συνδυασμό με μειωμένη πρόσληψη υδατάνθρακες προλαμβάνει την εξέλιξη της νεφρικής ανεπάρκειας (Nielsen et al., 2006). Η ιδιαίτερη προσοχή στη διαιτητική πρόσληψη του λίπους δίνεται στους ασθενείς με ουραιμία καθότι η αθηροσκλήρωση αποτελεί τη κύρια αιτία θανάτου. (Mahan et al, 2012).

### Συνιστώμενη πρόσληψη υγρών

Μελέτες υποστηρίζουν ότι η αυξημένη πρόσληψη νερού επιβραδύνει την εξέλιξη της ΧΝΝ. Σε άτομα με ΧΝΝ συνήθως συστήνεται αυξημένη πρόσληψη νερού (3-4 L/ημέρα). Αρχικά διαπιστώθηκε ότι οι ασθενείς που έπιναν περισσότερο νερό τα επίπεδα ουρίας του αίματος ήταν χαμηλότερα και η κάθαρση της ουρίας μέσω των νεφρών αυξήθηκε με την αύξηση ροής των ούρων. Αργότερα μελέτες έδειξαν ότι αυξημένη πρόσληψη καταστέλλει την υπερτροφία του νεφρού και την διάμεση ίνωση, επιδρά προστατευτικά στη νεφρική λειτουργία και επιβραδύνει σημαντικά την μείωση της νεφρικής λειτουργίας.

Ωστόσο υπάρχουν δεδομένα που αντικρούουν την παραπάνω άποψη και υποστηρίζουν ότι αυξημένης πρόσληψης νερού βλάπτει τους νεφρούς.

Η MDRD έδειξε ότι ασθενείς που είχαν αυξημένη πρόσληψη νερού (όγκος ούρων >2,4 L/24ωρο) είχαν επιτάχυνση της απώλειας νεφρικής λειτουργίας, σε σύγκριση με εκείνους που είχαν μικρότερη πρόσληψη (1,4 L/24ωρο) (Μαυροματίδης & Καλογιαννίδου, 2017). Σε παρόμοια συμπεράσματα κατέληξαν και οι Hebert και συν., οι οποίοι παρατήρησαν ότι η μεγαλύτερη αποβολή ούρων (>2,85 L/24ωρο) συνοδεύονταν από ταχύτερη εξέλιξη της νεφρικής βλάβης (Hebert et al., 2003). Επιπλέον, σε μεταμοσχευμένους ασθενείς δεν παρατηρήθηκε κάποιο όφελος της αυξημένης πρόσληψης νερού (4 L/24ωρο) στη διατήρηση της νεφρικής λειτουργίας (Μαυροματίδης & Καλογιαννίδου, 2017).

Πολλοί ασθενείς προτιμούν να λαμβάνουν ‘ξηρά’ φαγητά για να τους δίνεται έτσι η δυνατότητα να προσλαμβάνουν τα υγρά που επιτρέπονται από τσάι, καφέ, χυμούς, φρούτα κλπ. Ωστόσο, σε ανουρικούς ασθενείς η πρόσληψη είναι συντηρητική (Ζηρογιάννης, 2005).

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

### ΧΡΟΝΙΑ ΝΕΦΡΙΚΗ ΝΟΣΟΣ ΚΑΙ ΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑ

#### 3.1 Γονιμότητα σε γυναίκες με ΧΝΝ

Ως υπογονιμότητα ορίζεται η αποτυχία να αποδειχθεί εγκυμοσύνη μετά από ένα χρόνο τακτικής, απροστάτευτης σεξουαλικής επαφής (Vander & Wyns, 2018).

Μια προοπτική μελέτη 100 γυναικών ESRD (που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με αιμοκάθαρση, περιτοναϊκή κάθαρση ή μεταμόσχευση νεφρού) ανέφερε ότι 24 γυναίκες είχαν τη δυνατότητα να μείνουν έγκυες (με έμμηνο ρύση, σεξουαλικά ενεργές και χωρίς αντισύλληψη), 22 πληρούσαν τα κριτήρια ακούσιας υπογονιμότητας. Αν και η πλειονότητα της βιβλιογραφίας έχει γενικά επικεντρωθεί στο ESRD, θεωρείται ότι οι διαταραχές στις γυναικείες σεξουαλικές ορμόνες και η επακόλουθη απώλεια γονιμότητας είναι προοδευτικές στα στάδια της ΧΝΝ (Piccoli et al., 2015; Ahmed & Ramesh, 2016). Αν και τα ποσοστά υπογονιμότητας με βάση τον πληθυσμό σε γυναίκες με ΧΝΝ είναι δύσκολο να εξακριβωθούν για λόγους ανεπαρκούς προσυμπτωματικού ελέγχου ΧΝΝ στο γενικό πληθυσμό των γυναικών σε αναπαραγωγική ηλικία, τα ποσοστά εγκυμοσύνης σε γυναίκες με ΧΝΝ μπορούν να εκτιμηθούν χρησιμοποιώντας δεδομένα από μεγάλα μητρώα νεφρικής νόσου (Wiles et al., 2018). Χρησιμοποιώντας δεδομένα μητρώου από την Ιταλία, μια πρόσφατη μελέτη προσδιόρισε ότι τα ποσοστά εγκυμοσύνης στον πληθυσμό εξωνεφρικής κάθαρσης ήταν 0,7–1,1 ανά 1000 γυναίκες, σε σύγκριση με 72,5 ανά 1000 γυναίκες στο γενικό ιταλικό πληθυσμό (Piccoli et al., 2014). Παρόμοια δεδομένα αναφέρθηκαν από το Ηνωμένο Βασίλειο, με ποσοστά εγκυμοσύνης στον πληθυσμό που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση 1,4 ανά 1000 γυναίκες και ποσοστά εγκυμοσύνης στο γενικό πληθυσμό του Ηνωμένου Βασιλείου 79,5 ανά 1000 γυναίκες (Wiles et al., 2018; Knight et al., 2005). Συμπληρωματικές

μελέτες στον πληθυσμό μεταμόσχευσης νεφρού της Ιταλίας και του Ηνωμένου Βασιλείου αναφέρουν ποσοστά εγκυμοσύνης μεταξύ 5,5 και 8,3 ανά 1000 γυναίκες, σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό με ποσοστά εγκυμοσύνης μεταξύ 72,5 και 79,5 ανά 1000 γυναίκες (Dumanski & Ahmed, 2019). Συνολικά, μπορεί να υπολογιστεί ότι τα ποσοστά εγκυμοσύνης στον πληθυσμό με μεταμόσχευση νεφρού είναι περίπου το 10% των ποσοστών εγκυμοσύνης του γενικού πληθυσμού και τα ποσοστά εγκυμοσύνης στον πληθυσμό της αιμοκάθαρσης είναι περίπου 1% του γενικού πληθυσμού (Wiles et al., 2018; Piccoli et al., 2014). Ενώ πολλοί παράγοντες μπορεί να συμβάλλουν στα μειωμένα ποσοστά εγκυμοσύνης σε αυτούς τους πληθυσμούς, είναι πιθανό η υπογονιμότητα να παίζει σημαντικό ρόλο.

### **3.2 Γυναικείοι παράγοντες που επηρεάζουν τη γονιμότητα στη ΧΝΝ**

Αν και οι ακριβείς μηχανισμοί μειωμένης γονιμότητας σε γυναίκες με ΧΝΝ δεν έχουν πλήρως διευκρινιστεί, είναι πιθανό ότι ευθύνονται πολλοί παράγοντες.

Ο νεφρός παίζει σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση των γυναικείων σεξουαλικών ορμονών και ο βαθμός της νεφρικής δυσλειτουργίας φαίνεται να επηρεάζει άμεσα τη σοβαρότητα της διαταραχής του άξονα ορμόνης υποθαλάμου-υπόφυσης-ωοθηκών. Αυτή η διαταραχή του άξονα οδηγεί σε αξιοσημείωτες διαταραχές των ορμονών του φύλου, που χαρακτηρίζονται από αυξημένη ωχρινότροπο ορμόνη (LH) και μειωμένα επίπεδα οιστρογόνων (Dumanski & Ahmed, 2019).

Στην κανονική φυσιολογική κατάσταση, οι παλμοί της ορμόνης απελευθέρωσης γοναδοτροπίνης (GnRH) διεγείρουν την απελευθέρωση της ωοθυλακιοτρόπου ορμόνης (FSH) από την πρόσθια υπόφυση στη ωοθυλακική φάση του εμμηνορροϊκού κύκλου. Η ωοθυλακιογένεση που προκαλείται από την FSH έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση των επιπέδων οιστρογόνων, τα οποία συμβάλλουν στην πυροδότηση μιας αύξησης της LH στα μέσα του κύκλου. Αυτό το κύμα LH προκαλεί ωορρηξία, κατά την οποία το ωοκύτταρο απελευθερώνεται στη σάλπιγγα και το ρήγμα του ωοθυλακίου δημιουργεί το ωχρό σωματίο. Κατά τη διάρκεια της ωχρινικής φάσης, το ωχρό σωματίο εκκρίνει προγεστερόνη και οιστρογόνα, τα οποία αναστέλλουν την απελευθέρωση της LH και της FSH. Εάν δεν συμβεί εγκυμοσύνη, το ωχρό σωματίο



εκφυλίζεται, τα επίπεδα προγεστερόνης και οιστρογόνων μειώνονται και η FSH αποτρέπει. Αυτό κορυφώνεται με την έμμηνο ρύση και την υποτροπή της ωοθυλακικής φάσης. Η προλακτίνη (PRL), που εκκρίνεται από την πρόσθια υπόφυση, είναι μια σεξουαλική ορμόνη που είναι κυρίως υπεύθυνη για την ανάπτυξη του μαστού και του γάλακτος, αλλά επίσης αναστέλλει την ωορρηξία κατά τη γαλουχία (Welt, 2017).

Στη ΧΝΝ, υπάρχει απώλεια της παλμικής απελευθέρωσης της GnRH από τον υποθάλαμο, η οποία οδηγεί σε μειωμένη κυκλική έκκριση της LH και της FSH. Επιπλέον, η μειωμένη κυκλική και η παλμική έκκριση της LH και της FSH έχουν ως αποτέλεσμα σοβαρή υποοιστρογοναιμία. Τα μειωμένα επίπεδα οιστρογόνων, με τη σειρά τους, αναστέλλουν την αύξηση της LH και δεν είναι σε θέση να παρέχουν θετική ανάδραση στον υποθάλαμο. Η έλλειψη κυκλικής έκκρισης των γοναδοτροπινών και των ορμονών των ωοθηκών, καθώς και η επίμονη υποοιστρογοναιμία και η αυξημένη LH και FSH οδηγεί σε ανωορρηξία. Τα επίπεδα PRL είναι επίσης αυξημένα σε γυναίκες με ΧΝΝ, γεγονός που μπορεί να συμβάλλει σε κατάσταση ανωορρηξίας. Αυτό υποτίθεται ότι είναι δευτερογενές σε μια μείωση της νεφρικής κάθαρσης που σχετίζεται με δυσλειτουργία των νεφρών, καθώς και στη μειωμένη ευαισθησία στην ντοπαμινεργική αναστολή της δημιουργίας PRL και την επακόλουθη αναρρύθμιση της παραγωγής του (Ahmed et al., 2017).

Επιπρόσθετα, οι διαταραχές της εμμήνου ρύσεως φαίνεται να είναι συχνές σε γυναίκες με ΧΝΝ. Σε γυναίκες με ΧΝΝ η αμηνόρροια, η πολυμηνόρροια και η oligομηνόρροια ήταν συχνές. Η συχνότητα και η σοβαρότητα των διαταραχών της εμμήνου ρύσεως έχουν συνδεθεί με τη σοβαρότητα της νεφρικής δυσλειτουργίας (Dumanski & Ahmed, 2019).

Αναγνωρίζοντας ότι τα διαθέσιμα δεδομένα για την έμμηνο ρύση και την εμμηνόπαυση προέρχονται από μικρές, ανεξέλεγκτες μελέτες με διαφορετικούς ορισμούς της εμμηνόπαυσης, η ηλικία εμμηνόπαυσης στον πληθυσμό με ΧΝΝ φαίνεται να εμφανίζεται περίπου 5 χρόνια νωρίτερα από τον γενικό πληθυσμό (Dumanski & Ahmed, 2019). Αν και τα διαγνωστικά κριτήρια για την εμμηνόπαυση πληρούνται μέσω της διακοπής της εμμήνου ρύσεως για ένα χρόνο, οι γυναίκες με ΧΝΝ συχνά έχουν λειτουργική κατάσταση εμμηνόπαυσης. Αυτή η λειτουργική εμμηνόπαυση μπορεί να αναστραφεί μετά τη μεταμόσχευση νεφρού ή την αύξηση της

συχνότητας της αιμοκάθαρσης, με επακόλουθο την επιστροφή της εμμήνου ρύσεως, της ωορρηξίας και της γονιμότητας (Harlow et al., 2012).

Αν και οι γυναίκες με νεφρική ανεπάρκεια ESRD έχουν σοβαρή βλάβη στον άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-ωοθηκών και επακόλουθη υποοιστρογοναιμία, η αντιδραστικότητα του ενδομητρίου φαίνεται να διατηρείται. Η ανάλυση των βιοψιών του ενδομητρίου και των επιπέδων ορμονών του φύλου 40 γυναικών με αιμοκάθαρση έδειξε ότι τα επίπεδα οιστρογόνων σχετίζονται άμεσα με τη μορφολογία του ενδομητρίου. Αυτή η μελέτη έδειξε ότι τα άτομα με μειωμένα επίπεδα οιστρογόνων είχαν αυξημένα ποσοστά ατροφίας του ενδομητρίου και αυτά με υψηλότερα επίπεδα οιστρογόνων είχαν αυξημένα εκκριτικά και πολλαπλασιαστικά μοτίβα στη βιοψία του ενδομητρίου. Σημαντικές παθολογικές αλλαγές στο ενδομήτριο ήταν παρούσες στην πλειονότητα των γυναικών που μελετήθηκαν, με φυσιολογική ωχρινική μορφολογία (stadium secretoris) να υπάρχει μόνο στο 20% των γυναικών στη μελέτη. Σχεδόν το ένα τρίτο των γυναικών εξέφρασαν μειωμένη πολλαπλασιαστική κατάσταση και ατροφία και υποατροφία ήταν παρούσες στα μισά περίπου δείγματα. Το αδενοκαρκίνωμα ανακαλύφθηκε τυχαία σε μία περίπτωση (Matuszkiewicz-Rowinska et al., 2004).

Οι γυναίκες γεννιούνται με έναν πεπερασμένο αριθμό ωοθυλακίων, τα οποία εξαντλούνται κατά τη διάρκεια της αναπαραγωγικής τους ζωής (Wilkosz et al., 2014). Αυτή η μείωση στη δεξαμενή των ωοθηκών οδηγεί σε προοδευτική μείωση της γονιμότητας, με τελική εξάντληση των ωοθυλακίων και επακόλουθη αναπαραγωγική γήρανση. Η αντι-Mullerian ορμόνη (AMH) είναι ένας ορμονικός δείκτης του αποθεματικού των ωοθηκών και μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τη διαμήκη εκτίμηση και την ποσοτικοποίηση της δεξαμενής των ωοθυλακίων και της εξέλιξης προς την εμμηνόπαυση (Iwase et al., 2015). Συνολικά, οι γυναίκες με ΧΝΝ έχουν μειωμένα επίπεδα AMH, σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό (Stoumpos et al., 2018).

Οι μηχανισμοί που ευθύνονται για τα μειωμένα επίπεδα της AMH στον πληθυσμό της ΧΝΝ δεν έχουν ακόμη διευκρινιστεί. Έχει υποτεθεί ότι η αλληλεπίδραση των ουραιμικών τοξινών και της ωοθήκης μπορεί να παίζει ρόλο στη μειωμένη έκκριση AMH (Stoumpos et al., 2018).

Αν και η βιβλιογραφία είναι περιορισμένη, ο επιπολασμός της σεξουαλικής δυσλειτουργίας σε γυναίκες με ΧΝΝ είναι αξιοσημείωτα υψηλός (Basok et al., 2009).

Η σεξουαλική δυσλειτουργία μπορεί να σχετίζεται με απώλεια της λίμπιντο, αποτυχία κολπικής λίπανσης, οργασμική βλάβη ή κολπισμό ή δυσπαρευνία (Holley & Schmidt, 2010). Μια μελέτη 106 γυναικών με XNN ή τελικού σταδίου προ της αιμοκάθαρσης που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με αιμοκάθαρση, περιτοναϊκή κάθαρση ή μεταμόσχευση νεφρού χρησιμοποίησε δύο επικυρωμένες κλίμακες [Δείκτης Γυναικείας Σεξουαλικής Λειτουργίας (FSFI) και SF-36] για τη μέτρηση της σεξουαλικής δυσλειτουργίας των γυναικών σε αυτόν τον πληθυσμό (Basok et al. , 2009). Το 66–81% των ερωτηθέντων γυναικών ανέφεραν σεξουαλική δυσλειτουργία, με ποσοστά να ποικίλλουν μεταξύ των προκαθορισμένων ομάδων. Μια συστηματική ανασκόπηση του επιπολασμού της σεξουαλικής δυσλειτουργίας στη XNN εντόπισε μόνο δύο μελέτες που αφορούσαν την αυτοαναφερόμενη σεξουαλική δυσλειτουργία στις γυναίκες. Χρησιμοποιώντας τα διαθέσιμα δεδομένα από 306 άτομα, οι συγγραφείς προσδιόρισαν ότι μια σημαντικά χαμηλότερη συνολική βαθμολογία στο FSFI, καθώς και μειωμένες βαθμολογίες σε όλους τους τομείς του FSFI, ήταν εμφανείς σε γυναίκες με XNN, σε σύγκριση με υγιείς μάρτυρες (Navaneethan et al., 2010).

Η επιτυχημένη μεταμόσχευση νεφρού ο πιο αποτελεσματικός τρόπος βελτίωσης της σεξουαλικής δυσλειτουργίας. Οι ασθενείς με αιμοκάθαρση είχαν μειωμένη σεξουαλική επιθυμία σε σύγκριση με τις γυναίκες που είχαν μεταμοσχευθεί και τις γυναίκες ελέγχου (Basok et al., 2009). Ομοίως, ο Toorians και συν, παρατήρησαν ότι ο επιπολασμός της γυναικείας διαταραχής της σεξουαλικής επιθυμίας ήταν 100% σε ασθενείς με αιμοκάθαρση, 67% με περιτοναϊκή κάθαρση και 31% σε μεταμοσχευμένους ασθενείς και η διαταραχή της σεξουαλικής διέγερσης των γυναικών ήταν παρούσα στο 71% των αιμοκαθαιρόμενων, 50% των περιτοναϊκής κάθαρσης και 26% των μεταμοσχευμένων ασθενών (Toorians et al., 1997).

### **3.3 Στρατηγικές για την αντιμετώπιση της γονιμότητας σε γυναίκες με XNN**

Παρά την ελλιπή κατανόηση των μηχανισμών που οδηγούν σε μειωμένη γονιμότητα σε γυναίκες με XNN, έχει προταθεί ένας μικρός αριθμός στρατηγικών για την αντιμετώπιση της γυναικείας γονιμότητας. Αυτές οι προσεγγίσεις περιλαμβάνουν

εντατική αιμοκάθαρση, μεταμόσχευση νεφρού, φαρμακευτική αγωγή και τεχνολογία υποβοηθούμενης αναπαραγωγής (ART).

### 3.3.1 Εντατική αιμοκάθαρση

Η επίδραση του τρόπου αιμοκάθαρσης στη γονιμότητα σε γυναίκες τελικού σταδίου είναι ελάχιστα κατανοητή. Τα επιδημιολογικά δεδομένα αποκαλύπτουν ότι τα ποσοστά εγκυμοσύνης για γυναίκες με αιμοκάθαρση είναι περίπου διπλάσια από τα ποσοστά εγκυμοσύνης για γυναίκες με περιτοναϊκή κάθαρση (Dumanski & Ahmed, 2019). Ο λόγος για το προφανές πλεονέκτημα που προσφέρει η αιμοκάθαρση παραμένει ασαφής. Επιπλέον, τα δεδομένα υποδηλώνουν ότι η εντατική αιμοκάθαρση μπορεί να είναι ανώτερη από τη συμβατική αιμοκάθαρση όσον αφορά τα αυξημένα ποσοστά εγκυμοσύνης για γυναίκες τελικού σταδίου (Hladunewich & Schatell, 2016). Το εντατικό νυχτερινό πρόγραμμα αιμοκάθαρσης, με αιμοκάθαρση 21–48 ώρες κάθε εβδομάδα, συσχετίστηκε με υψηλότερο ποσοστό σύλληψης 15,6% έναντι 2,4% για τις γυναίκες με αιμοκάθαρση, το οποίο περιλάμβανε κυρίως αυτές με συμβατική αιμοκάθαρση (Dumanski & Ahmed, 2019). Επιπλέον, η εντατική αιμοκάθαρσης έχει συνδεθεί με την επιστροφή της ευμηνόρροιας σε νεαρές γυναίκες. Μελέτη επτά γυναικών έδειξε ότι οι γυναίκες κατά τη μετάβαση από το συμβατικό πρόγραμμα αιμοκάθαρσης σε ένα πιο εντατικό νυχτερινό πρόγραμμα αιμοκάθαρσης, που λάμβαναν 21-45 ώρες αιμοκάθαρση κάθε εβδομάδα. Από τις τρεις γυναίκες ηλικίας κάτω των 40 ετών, στις δύο γυναίκες που είχαν προηγουμένως αμηνόρροια επανήλθε η εμμήνος ρύσεως μετά από εντατικοποίηση της αιμοκάθαρσης. Η επιστροφή της εμμήνου ρύσεως και η γονιμότητα μπορεί να αντιπροσωπεύουν βελτιωμένη λειτουργία του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-ωοθηκών, αν και καμία μελέτη δεν έχει ασχοληθεί ειδικά με αυτό (Van Esp et al., 2012).

### 3.3.2 Μεταμόσχευση νεφρού

Γενικά, η μεταμόσχευση νεφρού έχει θετικά αποτελέσματα στη γυναικεία γονιμότητα. Μετά από επιτυχή μεταμόσχευση νεφρού, οι γυναίκες με νεφρική ανεπάρκεια συχνά παρουσιάζουν βελτιωμένη λειτουργία του άξονα υποθαλάμου-

υπόφυσης-ωοθηκών (Tauchmanova et al., 2004; Pietrzak et al., 2006; Filocamo et al., 2009). Εκτός από τη βελτίωση στη λειτουργία του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-ωοθηκών μετά τη μεταμόσχευση, έχει αναφερθεί σημαντική μείωση της LH, FSH και PRL, καθώς και αύξηση των οιστρογόνων (Filocamo et al., 2009). Μελέτες που συγκρίνουν γυναίκες τελικού σταδίου που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με μεταμόσχευση νεφρού με υγιείς μάρτυρες ανέφεραν παρόμοια επίπεδα γοναδοτροπίνης μεταξύ των δύο ομάδων, αλλά ελαφρώς αυξημένα επίπεδα οιστρογόνων στην ομάδα μεταμόσχευσης νεφρού (Tauchmanova et al., 2004; Pietrzak et al., 2006).

Παράλληλα με τη βελτίωση της λειτουργίας του υποθαλάμου-υπόφυσης-ωοθηκών, σε πολλές μεταμοσχευμένες γυναίκες επανέρχεται η εμμήνος ρύση και ωορρηξία. Η ομαλοποίηση του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-ωοθηκών και η επακόλουθη επιστροφή ευμηνόρροιας και ωορρηξίας για πολλές γυναίκες μετά από μεταμόσχευση νεφρού βοηθά στην εξήγηση της δεκαπλάσιας αύξησης του ποσοστού εγκυμοσύνης σε αυτόν τον πληθυσμό ESRD, σε σύγκριση με τις γυναίκες με αιμοκάθαρση. Περαιτέρω έρευνα, ωστόσο, είναι απαραίτητη για να γίνει κατανοητό ότι παρά τα παρόμοια προφίλ ορμονών φύλου και την έμμηνο ρύση, το ποσοστό εγκυμοσύνης σε γυναίκες που υποβλήθηκαν σε μεταμόσχευση νεφρού παραμένει περίπου το 10% του γενικού πληθυσμού (Dumanski & Ahmed, 2019).

### 3.3.3 Φαρμακευτική αγωγή

Η κυκλοφωσφαμίδη, ένας αλκυλιωτικός παράγοντας που χρησιμοποιείται συνήθως για τη θεραπεία της ΧΝΝ, έχει σημαντική αρνητική επίδραση στη γυναικεία γονιμότητα. Η κυκλοφωσφαμίδη έχει ένα ισχυρό γοναδοτοξικό προφίλ και μειώνει το απόθεμα των γυναικείων ωοθηκών με τρόπο που εξαρτάται από τη δόση, τη διάρκεια και την ηλικία. Συνεπώς, όταν είναι δυνατόν, η αποφυγή αυτού του φαρμάκου σε νεαρές γυναίκες είναι επιθυμητή. Εάν είναι απαραίτητο, η συνετή εξέταση χαμηλότερων δόσεων και μικρότερης διάρκειας κυκλοφωσφαμίδης είναι επιτακτική (Dumanski & Ahmed, 2019).

Θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η διατήρηση της γονιμότητας για όλες τις προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες πριν από την έναρξη της θεραπείας με κυκλοφωσφαμίδη. Οι καθιερωμένες τεχνικές διατήρησης της γονιμότητας συχνά

περιλαμβάνουν την ανάκτηση ωαρίων και την κρυοσυντήρηση ωαρίων με μεθόδους υαλοποίησης (De Vos et al., 2014). Αν και συνήθως αυτό θα δικαιολογούσε διέγερση των ωοθηκών πριν από την ανάκτηση ωαρίων, η χρήση της ανάκτησης ωαρίων με φυσικό κύκλο για τη μείωση του θεωρητικού κινδύνου έξαρσης της νόσου, έχει αναφερθεί με επιτυχία. Εάν είναι επιθυμητό, μπορεί να συνιστάται η γονιμοποίηση των ανακτηθέντων ωαρίων και η κρυοσυντήρηση των εμβρύων που προκύπτουν. Στη συνέχεια, τα κρυοσυντηρημένα ωάρια ή έμβρυα αποθηκεύονται για μελλοντική γονιμοποίηση (ωοκύτταρα) και εμβρυομεταφορά. Εάν η καθυστέρηση της θεραπείας με κυκλοφωσφαμίδη δεν είναι δυνατή για να επιτραπεί η ανάκτηση ωαρίων, η κρυοσυντήρηση του φλοιού των ωοθηκών είναι μια πειραματική θεραπεία που έχει τη δυνατότητα να βοηθήσει στη διατήρηση της γονιμότητας. Η εκτομή μιας ωοθήκης με κατάψυξη ολόκληρης της ωοθήκης έχει περιγραφεί με επιτυχία, με αυτομεταμόσχευση της ωοθήκης μετά τη διακοπή της κυτταροτοξικής θεραπείας (Rodriguez-Wallberg & Oktay 2012).

Η προστασία των ωοθηκών με έναν αγωνιστή ορμόνης απελευθέρωσης LH είναι μια εναλλακτική θεραπεία για τη διατήρηση της γονιμότητας (Dumanski & Ahmed, 2019).

### **3.3.4 Τεχνολογίες υποβοηθούμενης αναπαραγωγής**

Η εξωσωματική γονιμοποίηση (IVF) είναι μια τεχνολογία υποβοηθούμενης αναπαραγωγής (ART) που περιλαμβάνει διέγερση των ωοθηκών, ανάκτηση ωαρίων, γονιμοποίηση ωαρίων και ανάπτυξη εμβρύων σε εργαστήριο και μεταφορά εμβρύων στην κοιλότητα της μήτρας. Προς το παρόν, δεν υπάρχουν μελέτες που να έχουν αξιολογήσει ειδικά την επίδραση της εξωσωματικής γονιμοποίησης στη ΧΝΝ ή μη μεταμοσχευμένους πληθυσμούς με νεφρική ανεπάρκεια. Στον πληθυσμό των μοσχευμάτων νεφρού, η βιβλιογραφία αναφοράς περιπτώσεων και μια αναδρομική ανασκόπηση βάσης δεδομένων υποδηλώνουν ότι τα ποσοστά επιτυχίας της εξωσωματικής γονιμοποίησης σε αυτόν τον πληθυσμό είναι παρόμοια με υγιείς μάρτυρες και ότι τα μαιευτικά αποτελέσματα της εξωσωματικής γονιμοποίησης είναι συγκρίσιμα με τη φυσική εγκυμοσύνη σε λήπτες μεταμόσχευσης νεφρού (Dumanski & Ahmed, 2019).

Σε περίπτωση θεραπείας με εξωσωματική γονιμοποίηση σε γυναίκες με ΧΝΝ, απαιτείται προσοχή. Το σύνδρομο υπερδιέγερσης των ωοθηκών (OHSS) είναι μια απειλητική για τη ζωή επιπλοκή της εξωσωματικής γονιμοποίησης που περιλαμβάνει εκτεταμένη διόγκωση των ωοθηκών και μετατόπιση υγρού από το αγγειακό διαμέρισμα που προκαλείται από το ανοσοποιητικό (Marak et al., 2013). Το OHSS μπορεί να οδηγήσει σε έξαρση φλεγμονώδους νόσου (δηλαδή λύκο), αυξημένη θρομβοεμβολή και οξεία νεφρική βλάβη που προκύπτει από ισχαιμία ή αποφρακτική νεφροπάθεια. Η εξέταση των ανταγωνιστών της GnRH για τη μείωση του κινδύνου OHSS θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη σε όλους τους ασθενείς με ΧΝΝ. Επιπλέον, για λόγους σημαντικά αυξημένου κινδύνου ανεπιθύμητων εκβάσεων εγκυμοσύνης σε γυναίκες με ΧΝΝ και πολυεμβρυϊκές εγκυμοσύνες, θα πρέπει να συνιστάται η μονή εμβρυομεταφορά σε γυναίκες με ΧΝΝ που υποβάλλονται σε εξωσωματική γονιμοποίηση (Piccoli et al., 2013).

### **3.4 Γονιμότητα σε άνδρες με ΧΝΝ**

Στο γενικό πληθυσμό, η υπογονιμότητα επηρεάζει περίπου το ένα δέκατο όλων των ζευγαριών που προσπαθούν να συλλάβουν, με την ανδρική υπογονιμότητα να συμβάλλει περίπου στις μισές περιπτώσεις. Στον ανδρικό πληθυσμό ΧΝΝ, ωστόσο, αν και είναι δύσκολο να αξιολογηθεί με ακρίβεια, η δυσλειτουργία των γονάδων εκτιμάται ότι είναι παρούσα στο ένα τέταρτο έως το μισό των ανδρών, συνολικά. Η ουσιαστικά μειωμένη γονιμότητα στους άνδρες με ΧΝΝ φαίνεται να σχετίζεται με τη σοβαρότητα της νεφρικής δυσλειτουργίας (Dumanski & Ahmed, 2019).

### **3.5 Ανδρικοί παράγοντες που επηρεάζουν τη γονιμότητα στη ΧΝΝ**

Ο νεφρός είναι ένας σημαντικός ρυθμιστής των ανδρικών ορμονών του φύλου. Οι άνδρες με ΧΝΝ έχουν συχνά μια αξιοσημείωτη διαταραχή του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-όρχεων που αυξάνεται σε βαρύτητα παράλληλα με την επιδείνωση της νεφρικής δυσλειτουργίας (Iglesias et al., 2012). Το προφίλ της ανδρικής σεξουαλικής

ορμόνης στους άνδρες με XNN χαρακτηρίζεται από αυξημένη LH, αυξημένη PRL, μειωμένη AMH και σημαντικά μειωμένη τεστοστερόνη (Zachoval et al., 2013; Eckersten et al., 2015). Σε υγιείς νεαρούς άνδρες, η παλμική έκκριση της GnRH από τον υποθάλαμο συνδέονται με την υπόφυση και διεγείρουν τη σύνθεση και την απελευθέρωση της LH και της FSH (Kaprara & Huhtaniemi, 2017). Η LH απελευθερώνεται από την υπόφυση με παλμικό τρόπο και διεγείρει τα κύτταρα Leydig των όρχεων να παράγουν και να απελευθερώνουν τεστοστερόνη. Η τεστοστερόνη, με τη σειρά της, παρέχει αρνητική ανάδραση και αναστέλλει τόσο την υπόφυση όσο και τον υποθάλαμο (Holley & Schmidt, 2013). Επιπλέον, η τεστοστερόνη δρα στα κύτταρα Sertoli στον όρχι και είναι υπεύθυνη για τη διαίωσιση της σπερματογένεσης (Kaprara & Huhtaniemi, 2017). Η FSH απελευθερώνεται επίσης από την υπόφυση ως απόκριση στη παλμική GnRH. Ο υποδοχέας της FSH βρίσκεται στα κύτταρα Sertoli των όρχεων και η ενεργοποίηση αυτού του υποδοχέα παρέχει αύξηση της σπερματογένεσης, που ρυθμίζεται κυρίως από την τεστοστερόνη. Εκτός από την παραγωγή σπέρματος, τα κύτταρα Sertoli είναι υπεύθυνα για την έκκριση της AMH. Η AMH θεωρείται ότι έχει μια αυτοκρινή λειτουργία για τη ρύθμιση της σπερματογένεσης και τα χαμηλά επίπεδα AMH συσχετίζονται με μειωμένη σπερματογένεση (Eckersten et al., 2015). Σε υγιείς ενήλικες άνδρες, ο φυσιολογικός ρόλος του PRL δεν είναι πλήρως διευκρινισμένος, αλλά υποτίθεται ότι παίζει ρόλο στη ρύθμιση τόσο της παραγωγής τεστοστερόνης, όσο και στην έκκριση GnRH και γοναδοτροπινών από τον υποθάλαμο και την υπόφυση, αντίστοιχα (Dumanski & Ahmed, 2019).

Το ορμονικό περιβάλλον στους άνδρες με XNN είναι διαταραγμένο. Η XNN έχει ως αποτέλεσμα αξιοσημείωτα μειωμένα επίπεδα τεστοστερόνης και επακόλουθη αναστολή της υπόφυσης. Αυτό επιτρέπει χρόνια αυξημένα επίπεδα γοναδοτροπίνης ορού (FSH και LH). Είναι επίσης εμφανής η διαταραχή της κυκλικής απελευθέρωσης της GnRH, καθώς και η απώλεια της φυσιολογικής παλμικής φύσης της απελευθέρωσης της LH. Αυτή η διαταραχή στον άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-όρχεων και μείωση της παραγωγής τεστοστερόνης έχει ως αποτέλεσμα την εξασθενημένη διέγερση των κυττάρων Sertoli, και επομένως μια σοβαρή μείωση της σπερματογένεσης. Αντικατοπτρίζοντας την εξασθενημένη σπερματογένεση, οι άνδρες με XNN έχουν μειωμένα επίπεδα AMH στον ορό, που φαίνεται να αντιστοιχεί στον βαθμό της νεφρικής δυσλειτουργίας. Επιπλέον, τα επίπεδα PRL είναι σημαντικά αυξημένα σε άνδρες με XNN, με αποτέλεσμα την ουσιαστική αναστολή της



παραγωγής τεστοστερόνης, καθώς και την καταστολή της παλμικής έκκρισης GnRH, FSH και LH από τον υποθάλαμο και την υπόφυση (Dumanski & Ahmed, 2019).

Εν μέρει ως αποτέλεσμα της απορρύθμισης των ανδρικών ορμονών του φύλου, οι άνδρες με ΧΝΝ παρουσιάζουν εξασθενημένη σπερματογένεση (Zachoval et al., 2013). Οι άνδρες με ΧΝΝ είχαν σημαντικά μειωμένο όγκο εκσπερμάτισης, καθώς και μειωμένο αριθμό και συγκέντρωση σπέρματος και μειωμένη κινητικότητα του σπέρματος. Επιπλέον, τα υψηλότερα στάδια ΧΝΝ συσχετίστηκαν με μειωμένη κινητικότητα του σπέρματος (Dumanski & Ahmed, 2019).

Η σεξουαλική δυσλειτουργία στους άνδρες μπορεί να περιλαμβάνει μία ή περισσότερες από τις ακόλουθες ιδιότητες: μειωμένη λίμπιντο, στυτική δυσλειτουργία ή διαταραχή της εκσπερμάτωσης. Τα ποσοστά επικράτησης της σεξουαλικής δυσλειτουργίας σε άνδρες με ΧΝΝ έχουν ένα ευρύ φάσμα μεταξύ 20 και 80% (Holley & Schmidt, 2010).

### **3.6 Στρατηγικές για την αντιμετώπιση της γονιμότητας σε άνδρες με ΧΝΝ**

Δύο κύριες στρατηγικές έχουν μελετηθεί και εφαρμοστεί για την αντιμετώπιση της μειωμένης γονιμότητας του ανδρικού παράγοντα που είναι εμφανής στη ΧΝΝ: η εντατική αιμοκάθαρση και η μεταμόσχευση νεφρού (Dumanski & Ahmed, 2019).

#### **3.6.1 Εντατική αιμοκάθαρση**

Συνολικά, η επίδραση της αιμοκάθαρσης στην ανδρική γονιμότητα στην ESRD παραμένει ασαφής. Ωστόσο, ένας μικρός αριθμός διαθέσιμων στοιχείων υποδηλώνει ότι η εντατικοποίηση της αιμοκάθαρσης μπορεί να έχει ευεργετικά αποτελέσματα στον απορυθμισμένο άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-όρχεων σε άνδρες με ΧΝΝ. Μια μελέτη παρατήρησης 30 Αυστραλών ανδρών με αιμοκάθαρση οι οποίοι έκαναν αιμοκάθαρση 10,5–25 ώρες κάθε εβδομάδα κατά την έναρξη, παρακολούθησε τα

άτομα μέσω μιας μετάβασης σε εντατική νυχτερινή αιμοκάθαρση (21–45 ώρες αιμοκάθαρση κάθε εβδομάδα). Τα αποτελέσματα έδειξαν σημαντικά αυξημένα επίπεδα τεστοστερόνης και μειωμένο PRL, χωρίς καμία αλλαγή στην LH ή την FSH, με πιο εντατικό πρόγραμμα αιμοκάθαρσης. Αν και αυτή η μελέτη έδειξε ομαλοποίηση του διαταραγμένου άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-όρχεων, καμία μελέτη δεν έχει αντιμετωπίσει άμεσα την επίδραση της εντατικής αιμοκάθαρσης στη γονιμότητα (Van Eps et al., 2012).

### 3.6.2 Μεταμόσχευση νεφρού

Η μεταμόσχευση νεφρού σε άνδρες με XNN σχετίζεται με συνολική βελτίωση των προφίλ ορμονών φύλου. Μετά τη μεταμόσχευση νεφρού παρατηρείται ομαλοποίηση των επιπέδων LH και PRL, και αύξηση των επιπέδων τεστοστερόνης. Αν και η μορφολογία και η πυκνότητα του σπέρματος δεν βελτιώθηκαν μετά τη μεταμόσχευση νεφρού, υπήρξαν πολύ σημαντικές αλλαγές στην κινητικότητα του σπέρματος. Τα ορμονικά επίπεδα σε ασθενείς σε αιμοκάθαρση βελτιώθηκαν μετά τη μεταμόσχευση και επέστρεψαν σχεδόν στο φυσιολογικό. Η σεξουαλική λειτουργία ήταν επίσης σημαντικά καλύτερη. Η λειτουργία των όρχεων είναι συχνά εξασθενημένη ακόμη και χρόνια μετά τη μεταμόσχευση και η κακή ποιότητα του σπέρματος μειώνει την προοπτική γονιμότητας στους άνδρες. Απαιτούνται περαιτέρω μελέτες για να επιβεβαιωθούν αυτά τα αποτελέσματα (Dumanski & Ahmed, 2019).

Η μέτρηση της τεστοστερόνης και της LH σε 24 άνδρες μετά τη μεταμόσχευση νεφρού αποκάλυψε ότι παρόλο που τα άτομα είχαν χαμηλότερα επίπεδα τεστοστερόνης από τα υγιή άτομα ελέγχου, το επίπεδο ήταν εντός του φυσιολογικού εύρους. Παρά τα φυσιολογικά επίπεδα τεστοστερόνης, οι άνδρες με μεταμοσχεύσεις νεφρού παρέμειναν με σημαντικά αυξημένα επίπεδα LH. Επιπλέον, η ποιότητα του σπέρματος των μεταμοσχευμένων ανδρών συγκρίθηκε με την ποιότητα του σπέρματος των υγιών μαρτύρων. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι τα άτομα με μεταμόσχευση νεφρού είχαν μικρότερο όγκο εκσπερμάτισης, καθώς και μειωμένο αριθμό και συγκέντρωση σπέρματος, σε σύγκριση με τα υγιή άτομα. Επιπρόσθετα, η κινητικότητα του σπέρματος ήταν μειωμένη σε αυτόν τον πληθυσμό, σε σύγκριση με τους υγιείς μάρτυρες. Αν και ο άξονας υποθαλάμου-υπόφυσης-όρχεων φαίνεται να επηρεάζεται

θετικά από τη μεταμόσχευση νεφρού, φαίνεται να έχει ανεπαρκή επίδραση στη σπερματογένεση και ασαφή αποτελέσματα στα υψηλά ποσοστά υπογονιμότητας στον πληθυσμό με ΧΝΝ (Tanio et al., 2014).

Μια πιο πρόσφατη προοπτική μελέτη 12 ανδρών με ΧΝΝ που υποβλήθηκαν σε μεταμόσχευση νεφρού ανέφερε ομαλοποίηση των επιπέδων LH και PRL μετά τη μεταμόσχευση, με αυξημένα επίπεδα τεστοστερόνης. Αν και τα μέχρι σήμερα τα δεδομένα είναι αντικρουόμενα, προτείνεται μια τάση για βελτιωμένη λειτουργία υποθαλάμου-υπόφυσης-όρχεων (Eckersten et al., 2018).



### ΧΡΟΝΙΑ ΝΕΦΡΙΚΗ ΝΟΣΟΣ ΚΑΙ ΚΥΗΣΗ

#### 4.1 Χρόνια Νεφρική Νόσος και εγκυμοσύνη

Οι περισσότερες γυναίκες με ΧΝΝ που μένουν έγκυες έχουν ήπια νεφρική δυσλειτουργία και η εγκυμοσύνη συνήθως δεν επηρεάζει τη νεφρική πρόγνωση. Μια μελέτη περιπτώσεων ελέγχου 360 γυναικών με πρωτοπαθή σπειραματονεφρίτιδα και ήπια νεφρική δυσλειτουργία (κρεατινίνη ορού <110  $\mu\text{mol/l}$ ), ελάχιστη πρωτεϊνουρία (<1 g/24h) και απουσία ή καλά ελεγχόμενη υπέρταση πριν από την εγκυμοσύνη έδειξε ότι η εγκυμοσύνη είχε ελάχιστη ή καμία ανεπιθύμητη επίδραση στη μακροχρόνια (έως 25 ετών) νεφρική λειτουργία στη μητέρα. Η κατάσταση είναι διαφορετική για της γυναίκες με μέτρια έως σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (Williams & Davison, 2008).

Μικρές κυρίως ανεξέλεγκτες αναδρομικές μελέτες έχουν δείξει ότι οι γυναίκες με χειρότερη νεφρική λειτουργία πριν από την εγκυμοσύνη διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο επιταχυνόμενης μείωσης της νεφρικής λειτουργίας κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Η προϋπάρχουσα πρωτεϊνουρία και η υπέρταση αυξάνουν τον κίνδυνο. Μια αναδρομική σειρά γυναικών με χρόνια νεφρική νόσο (87 εγκυμοσύνες) διαπίστωσε ότι όσες είχαν αρχικά μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (κρεατινίνη ορού 124-168  $\text{mmol/l}$ ) είχαν 40% κίνδυνο μείωσης της νεφρικής λειτουργίας κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, η οποία επέμενε μετά τη γέννηση, της μισές περίπου. Ωστόσο, 13 από τις 20 γυναίκες με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κρεατινίνη ορού >177  $\text{mmol/l}$ ) είχαν μείωση της νεφρικής λειτουργίας το τρίτο τρίμηνο, το οποίο επέμενε της περισσότερες γυναίκες και επιδεινώθηκε έως το τελικό στάδιο της νεφρικής ανεπάρκειας σε επτά. Μια προοπτική μελέτη που αξιολογούσε το ρυθμό μείωσης της μητρικής νεφρικής λειτουργίας κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης σε 49 γυναίκες με ΧΝΝ σταδίων 3-5 πριν από την εγκυμοσύνη επιβεβαίωσε αυτές της παρατηρήσεις.

Γυναίκες με εκτιμώμενο ρυθμό σπειραματικής διήθησης  $<40 \text{ ml/min/1,73m}^2$  και πρωτεϊνουρία  $>1\text{g}/24\text{h}$  πριν από την εγκυμοσύνη έδειξε επιταχυνόμενη μείωση της νεφρικής λειτουργίας κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης (Imbasciati et al., 2007). Η χρόνια υπέρταση προδιαθέτει της γυναίκες σε προεκλαμψία—αυτό μπορεί να εξηγήσει γιατί ορισμένες γυναίκες με ηπιότερη νεφρική δυσλειτουργία έχουν της μείωση της νεφρικής λειτουργίας κατά την κύηση. Ο κίνδυνος μιας τέτοιας μείωσης μειώνεται όταν ελέγχεται η υπέρταση (Williams & Davison, 2008).

Οι γυναίκες με πολύ ήπια νεφρική νόσο (στάδια 1-2), φυσιολογική αρτηριακή πίεση και χαμηλού βαθμού ή καθόλου πρωτεϊνουρία μπορούν να έχουν μια υγιή εγκυμοσύνη. Σε γυναίκες με μέτρια έως σοβαρή νεφρική νόσο (στάδια 3-5), ο κίνδυνος επιπλοκών είναι πολύ μεγαλύτερος. Για ορισμένες γυναίκες, ο κίνδυνος για τη μητέρα και το παιδί είναι αρκετά υψηλός που θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο αποφυγής εγκυμοσύνης (Edipidis, 2011).

Η μητρική υπέρταση, η πρωτεϊνουρία και η υποτροπιάζουσα ουρολοίμωξη συχνά συνυπάρχουν σε γυναίκες με χρόνια νεφρική νόσο και είναι δύσκολο να διαπιστωθεί πόσο καθένας από τους παράγοντες συμβάλλει σε μια κακή έκβαση της εγκυμοσύνης. Φαίνεται, ωστόσο, ότι κάθε παράγοντας είτε ατομικά είτε αθροιστικά είναι επιζήμιος για την έκβαση του εμβρύου. Οι γυναίκες με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία έχουν τη μεγαλύτερη δυσκολία σύλληψης, υψηλότερο ποσοστό αποβολής και χειρότερη έκβαση εγκυμοσύνης. Ο βαθμός νεφρικής δυσλειτουργίας συσχετίζεται με τον κίνδυνο κακής έκβασης εγκυμοσύνης (Williams & Davison, 2008).

Οι γυναίκες με ΧΝΝ που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση διατρέχουν συχνά υψηλό κίνδυνο επιπλοκών της εγκυμοσύνης, όπως αποβολή, θνησιγένεια, πρόωρο τοκετό, προεκλαμψία, αιμορραγία, ανάγκη πραγματοποίησης καισαρικής τομής έως και θάνατο (Hui & Hladunewich, 2019). Οι επιπλοκές που σχετίζονται με το έμβρυο είναι η καθυστέρηση της ενδομήτριας ανάπτυξης καθώς και ο πρόωρος τοκετός ενώ μετά τη γέννηση το νεογνό μπορεί να εμφανίσει σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας, να χρειαστεί νοσηλεία σε μονάδα εντατικής θεραπείας νεογνών ακόμα και να επέλθει θάνατος (Vazquez-Rodriguez, 2010). Όμως, λόγω της προόδου στη θεραπεία αιμοκάθαρσης, έως και το 90% των μωρών που γεννιούνται από αυτές τις γυναίκες επιβιώνουν (Hui & Hladunewich, 2019).

Έχει αποδειχτεί εδώ και αρκετά χρόνια ότι μετά από την επιτυχή νεφρική μεταμόσχευση η προϋπάρχουσα υπογονιμότητα αποκαθίσταται στο λήπτη (McKay & Josephson, 2008). Ωστόσο, η εγκυμοσύνη πρέπει να αναβάλλεται για τουλάχιστον 1,5-2 χρόνια μετά τη μεταμόσχευση και να πληρούνται κάποιες προϋποθέσεις όπως το καλό επίπεδο νεφρικής λειτουργίας με κρεατινίνη ορού <1.5mg/dl, απουσία επεισοδίου απόρριψης, φυσιολογική αρτηριακή πίεση ή χρήση μικρών δόσεων αντιυπερτασικών φαρμάκων, απουσία λευκώματος ή ελάχιστη ποσότητα στα ούρα, φυσιολογικά υπερηχογραφικά ευρήματα του μοσχεύματος, η χορήγηση πρεδνιζόνης να είναι <15mg/ημέρα, και η δόση κυκλοσπορίνης να βρίσκεται μέσα στα θεραπευτικά επίπεδα (Deshpande et al., 2013; Οζούνη et al., 2015).

## 4.2 Εγκυμοσύνη στη μεταμόσχευση νεφρού

Η XNN ταξινομείται πλέον ευρέως σε πέντε στάδια ανάλογα με το επίπεδο νεφρικής λειτουργίας. Τα στάδια 1 και 2 (φυσιολογική ή ήπια νεφρική δυσλειτουργία με επίμονη λευκωματουρία) επηρεάζουν έως και το 3% των γυναικών σε αναπαραγωγική ηλικία (20-39 ετών). Τα στάδια 3-5 (ρυθμός σπειραματικής διήθησης <60 ml/min) επηρεάζουν περίπου μία στις 150 γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία, αλλά λόγω μειωμένης γονιμότητας και αυξημένου ποσοστού πρόωρων αποβολών, η εγκυμοσύνη σε αυτές τις γυναίκες είναι λιγότερο συχνή. Οι μελέτες της XNN στην εγκυμοσύνη έχουν ταξινομήσει ως επί το πλείστον τις γυναίκες με βάση τις τιμές κρεατινίνης ορού, αλλά υπολογίζεται ότι περίπου μία στις 750 εγκυμοσύνες περιπλέκεται στα στάδια 3-5. Ορισμένες γυναίκες βρέθηκαν να έχουν XNN για πρώτη φορά κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Περίπου το 20% των γυναικών που αναπτύσσουν πρόιμη προεκλαμψία ( $\leq 30$  εβδομάδες κύησης), ειδικά εκείνες με βαριά πρωτεϊνουρία, έχουν προηγουμένως μη αναγνωρισμένη χρόνια νεφρική νόσο (Williams & Davison, 2008).

Λίγες μελέτες έχουν διερευνήσει τον πληθυσμιακό επιπολασμό της XNN στην εγκυμοσύνη. Μια μελέτη του νορβηγικού πληθυσμού παρέχει τα καλύτερα δεδομένα, υποδηλώνοντας ότι η XNN επηρεάζει το 3,3% των κυήσεων, με τον επιπολασμό των σταδίων XNN 1, 2 και 3 να είναι 2,4%, 0,8% και 0,1%, αντίστοιχα (Munkhaugen et al., 2009). Τα ποσοστά επίπτωσης του πληθυσμού για αιμοκάθαρση και κυήσεις

μεταμόσχευσης ποικίλλουν μεταξύ χώρες και προέρχονται ως επί το πλείστον από ιστορικά δεδομένα μητρώου, όπου μπορεί να υπάρχει μεροληψία αναφοράς, ειδικά με κακή καταγραφή των απωλειών πρώιμης εγκυμοσύνης. Τα πιο σύγχρονα δεδομένα είναι διαθέσιμα από το Μητρώο Αιμοκάθαρσης και Μεταμοσχεύσεων της Αυστραλίας και της Νέας Ζηλανδίας (ANZDATA). Στο ANZDATA, το ποσοστό εγκυμοσύνης σε γυναίκες λήπτες μοσχευμάτων το 2005 ήταν 20/1.000 ασθενή-έτη, με ποσοστό ζώντων γεννήσεων 16/1.000 ασθενή-έτη το ποσοστό ζώντων γεννήσεων ήταν 19/1.000 γυναίκες. Οι διαφορές στα ποσοστά εγκυμοσύνης και ζώντων γεννήσεων μεταξύ υποβαλλόμενων σε αιμοκάθαρση και μεταμοσχευμένων γυναικών υπογραμμίζουν τις επιδράσεις της ΧΝΝ στη γονιμότητα και αξιοσημείωτα βελτιωμένη γονιμότητα και ανεκτικότητα έναντι της εγκυμοσύνης μετά τη μεταμόσχευση νεφρού (Fitzpatrick et al., 2016).

Μελέτη στο Ηνωμένο Βασίλειο έδειξε ότι τα ποσοστά εγκυμοσύνης είναι 7,6 ανά 1.000 ασθενείς ετησίως για γυναίκες με λειτουργική μεταμόσχευση νεφρού και 1,4 ανά 1.000 ασθενείς ετησίως για γυναίκες με αιμοκάθαρση έναντι 79,1-79,5 ανά 1.000 υγιείς γυναίκες ετησίως. Συγκρίσιμα στοιχεία από την Ιταλία αποκαλύπτουν ποσοστό ζώντων γεννήσεων 5,5-8,3 ανά 1.000 γυναίκες με λειτουργική μεταμόσχευση και 0,7-1,1 ανά 1.000 γυναίκες με αιμοκάθαρση (έναντι 72,5 ανά 1.000 γυναίκες στο γενικό πληθυσμό). Έτσι, τα ποσοστά εγκυμοσύνης ή γεννήσεων μεταξύ των ληπτών νεφρικού μοσχεύματος και των ασθενών που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση σε σύγκριση με τα ποσοστά στο γενικό πληθυσμό είναι 1:10 και 1:100, αντίστοιχα. Το εάν αυτά τα δεδομένα αντιπροσωπεύουν μια αληθινή εκτίμηση της γονιμότητας ή υποδεικνύουν την επίδραση της ΧΝΝ στην απόφαση για σύλληψη παραμένει άγνωστο (Wiles et al., 2018).

Η Αμερικανική Εταιρεία Μεταμοσχεύσεων δημοσίευσε για πρώτη φορά κατευθυντήριες γραμμές για τη διαχείριση κυήσεων με μεταμόσχευση νεφρού το 2005, με περαιτέρω συστάσεις από την ομάδα του Εθνικού Ιδρύματος Νεφρού KDIGO το 2009. Έκτοτε, υπήρξε μια έκρηξη δεδομένων με πολυάριθμες μελέτες μητρώου και κούρτης, συστηματικές ανασκοπήσεις και μια μετα-ανάλυση που αναφέρει τα αποτελέσματα της εγκυμοσύνης με μεταμόσχευση νεφρού (Fitzpatrick et al., 2016). Το γενικό εύρημα είναι ότι ακόμη και σε γυναίκες που έχουν μεταμοσχευθεί επιτυχώς, παρατηρούνται σημαντικά ποσοστά σημαντικών μαιευτικών επιπλοκών. Ειδικότερα, η προεκλαμψία εμφανίζεται στο 25%-35% των κυήσεων και ο περιορισμός της



ανάπτυξης ή ο πρόωρος τοκετός στο 30%-50%. Τα ποσοστά έχουν αποδειχθεί ότι είναι παρόμοια μεταξύ μεταμοσχευμένων και υποβαλλόμενων σε αιμοκάθαρση γυναικών (Saliem et al., 2016). Οι αναλύσεις μητρώου ANZDATA κατέδειξαν διαφορά στη μέση ηλικία κύησης 3,5 εβδομάδων και βάρος γέννησης 873 g για μωρά μεταμοσχευμένων γυναικών σε σύγκριση με την Αυστραλιανή κοόρτη γέννησης, μια διαφορά που έχει κλινική σημασία για αυτά τα μωρά (Wyld et al., 2013). Οι γυναίκες που μεταμοσχεύονται ως παιδιά έχουν παρόμοια αποτελέσματα εγκυμοσύνης σε σύγκριση με τις γυναίκες που μεταμοσχεύτηκαν ως ενήλικες, παρά τη μεγαλύτερη έκθεση σε νεφρική ανεπάρκεια και ανοσοκαταστολή (Wyld et al., 2015).

Για γυναίκες με σταθερή και καλή λειτουργία αλλομοσχεύματος, η εγκυμοσύνη δεν φαίνεται να επηρεάζει δυσμενώς τη μακροχρόνια λειτουργία του μοσχεύματος ή την επιβίωση του ασθενούς, αν και ορισμένες γυναίκες θα έχουν παροδική δυσλειτουργία του μοσχεύματος ή αποτυχία πτώσης της κρεατινίνης κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Παραδόξως έχουν αναφερθεί χαμηλά ποσοστά οξείας απόρριψης κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, <6% στις περισσότερες μελέτες. Επιπλέον, ο κίνδυνος de novo αλλοευαισθητοποίησης μετά την εγκυμοσύνη σε μεταμοσχευμένες γυναίκες είναι επίσης <6% (Fitzpatrick et al., 2016).

### 4.3 Στρατηγικές διαχείρισης

Όλες οι γυναίκες με XNN θα πρέπει να παραπέμπονται έγκαιρα σε μαιευτήρα και άλλο ειδικό, όπως απαιτείται, για να προγραμματίσουν την επακόλουθη προγεννητική φροντίδα. Ωστόσο, με λίγες εξαιρέσεις, οι πιο σημαντικές πτυχές της διαχείρισης της χρόνιας νεφρικής νόσου στην εγκυμοσύνη σχετίζονται με τη διαχείριση των σχετικών κλινικών χαρακτηριστικών και όχι με τον τύπο της νεφρικής νόσου. Η τακτική παρακολούθηση της μητρικής νεφρικής λειτουργίας (κρεατινίνη ορού και ουρία ορού), της αρτηριακής πίεσης, της μέσης ροής ούρων (για λοίμωξη), της πρωτεϊνουρίας και, όταν ενδείκνυται, ο υπέρηχος (για την ανίχνευση ουρολογικής απόφραξης) θα πρέπει να εντοπίζει παθολογικές αλλαγές και να επιτρέπει την έγκαιρη παρέμβαση για τη βελτιστοποίηση της περιγεννητικής έκβασης και της νεφρικής έκβασης της μητέρας (Williams & Davison, 2008).

Η βέλτιστη διαχείριση των εγκύων γυναικών με ΧΝΝ συχνά περιλαμβάνει τη συνδυασμένη τεχνογνωσία ειδικών στη μαιευτική, τη νεφρολογία, την ουρολογία, την εμβρυϊκή ιατρική και τη νεογνολογία. Εντυπωσιακές βελτιώσεις στην περιγεννητική έκβαση τις τελευταίες δεκαετίες έχουν προκληθεί από την πρόοδο σε όλες αυτές τις ειδικότητες. Η υπερηχογραφική εκτίμηση της ροής αίματος της μητριάας αρτηρίας στις εβδομάδες κύησης 20-24 μπορεί να βελτιώσει τον κίνδυνο μεταγενέστερης προεκλαμψίας και εμβρύου περιορισμός ανάπτυξης. Οι δύσκολες αποφάσεις σχετικά με το χρόνο τοκετού και τη διαχείριση της νεφρικής λειτουργίας σε γυναίκες με μεταμοσχεύσεις νεφρού και συστηματικές διαταραχές όπως ο συστηματικός ερυθματώδης λύκος και άλλες αγγειίτιδα απαιτούν αντιμετώπιση από ειδικούς. συγγενείς πυελοουρητηρικές ανωμαλίες ή σπάνιες αποφρακτικές διαταραχές της κύησης. Οι νεφρικές παθήσεις της μητέρας με γενετική βάση απαιτούν μερικές φορές εξειδικευμένη εμβρυϊκή ιατρική ή γενετική συμβουλή. Η πιο κοινή κληρονομική πάθηση των νεφρών, η αυτοσωμική επικρατούσα πολυκυστική νόσος των νεφρών, μεταδίδεται στο 50% των απογόνων (Williams & Davison, 2008).

### **Πριν την εγκυμοσύνη**

Στην ιδανική περίπτωση, όλες οι γυναίκες με χρόνια νεφρική νόσο θα πρέπει να ενημερώνονται για τους κινδύνους για τη μακροχρόνια νεφρική τους λειτουργία και για το έμβρυο πριν συλλάβουν. Οι γυναίκες με ΧΝΝ έχουν συχνά αμηνόρροια, αλλά μπορεί να έχουν περιστασιακά ωορρηξία και έτσι να συλλάβουν. Αντισυλληπτικά μέτρα που εξετάζουν κλινικές συννοσηρότητες πρέπει να λαμβάνονται από όσες δεν επιθυμούν να μείνουν έγκυες. Φολικό οξύ 400 μg / ημέρα ή θα πρέπει να χορηγείται ως συνήθως πριν από τη σύλληψη μέχρι τη 12<sup>η</sup> εβδομάδα κύησης. Η χαμηλή δόση ασπιρίνης (50-150 mg/ημέρα) θα πρέπει να ξεκινά στην αρχή της εγκυμοσύνης για να μειωθεί ο κίνδυνος προεκλαμψίας και να βελτιωθεί η περιγεννητική έκβαση. Τα τακτικά φάρμακα θα πρέπει να επανεξετάζονται. Τα εμβρυοτοξικά φάρμακα —όπως οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης και οι αναστολείς των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II— θα πρέπει να διακόπτονται πριν από την εγκυμοσύνη εάν υπάρχουν εξίσου αποτελεσματικά φάρμακα ή μόλις επιβεβαιωθεί η εγκυμοσύνη, εάν θεωρηθεί ότι είναι σημαντικά για την προστασία της μητρικής νεφρικής λειτουργίας (Williams & Davison, 2008).

## Κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης

Η ΧΝΝ περιλαμβάνει ένα ευρύ φάσμα διαφορετικών καταστάσεων και η παρακολούθηση κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης πρέπει να προσαρμόζεται στη σοβαρότητα της νόσου και τις επιπλοκές της. Γενικά, όλα τα κλινικά και βιοχημικά χαρακτηριστικά θα πρέπει να ελέγχονται συχνότερα καθώς προχωρά η εγκυμοσύνη ή εάν αλλαγές υποδηλώνουν επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας. Η εξειδικευμένη φροντίδα θα πρέπει να ξεκινήσει νωρίς στην εγκυμοσύνη, αλλά μεγάλο μέρος της παρακολούθησης των γυναικών με νόσο σταδίου 1-2 μπορεί να γίνει από γιατρούς πρωτοβάθμιας φροντίδας (Williams & Davison, 2008).

**Πίνακας 5: Σύνοψη σημαντικών σημείων σχετικά με συγκεκριμένες νεφρικές παθήσεις κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης (Williams & Davison, 2008).**

Κατάσταση	Πιθανές επιπλοκές που χρειάζονται παρακολούθηση	Βασικά σημεία διαχείρισης
Πρωτοπαθής σπειραματονεφρίτιδα	Υπέρταση, Πρωτεϊνουρία, επαναλαμβανόμενη μόλυνση	Αντιμετώπιση σχετικών κλινικών χαρακτηριστικών. Το αποτέλεσμα σχετίζεται με τον έλεγχο των κλινικών χαρακτηριστικών και τη σοβαρότητα της νεφρικής δυσλειτουργίας
Αυτοσωμική επικρατούσα πολυκυστική νόσος των νεφρών	Μειωμένη νεφρική λειτουργία, υπέρταση	Ενημέρωση γονέων ότι το παιδί έχει 50% κίνδυνο να κληρονομήσει την πάθηση
Νεφροπάθεια κυστεοουρητηρικής παλινδρόμησης	Υποτροπιάζουσες λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος, απόφραξη του ουρητήρα, προϋπάρχουσα νεφρική δυσλειτουργία, υπέρταση	Μπορεί να χρειαστούν προφυλακτικά αντιβιοτικά. μπορεί επίσης να είναι απαραίτητη η αποστράγγιση της απόφραξης
Νεφρολιθίαση	Κολικός νεφρού, ουρητηρική απόφραξη	Η ουρογραφία μαγνητικού συντονισμού μπορεί να χρησιμοποιηθεί στη διάγνωση για την αποφυγή έκθεσης σε ακτινοβολία
Διαβητική νεφροπάθεια	Μειωμένη νεφρική λειτουργία σε γυναίκες με προϋπάρχουσα διαβητική νεφροπάθεια, υπέρταση και πρωτεϊνουρία	Γλυκαιμικός έλεγχος πριν, κατά τη διάρκεια και μετά την εγκυμοσύνη
Νεφρίτιδα που προκαλείται από συστηματικό ερυθρεμάτωδη λύκο	Πιθανή εμφάνιση προεκλαμψίας, γι' αυτό απαιτείται διερεύνηση για τη διάκριση κλινικών και	Φαρμακευτική θεραπεία που διαχειρίζεται ρευματολόγος και μαιευτήρας

	ανοσολογικών χαρακτηριστικών	
Εξωνεφρική κάθαρση	Προσαρμογή αιμοκάθαρσης/ περιτοναϊκής κάθαρσης ώστε να μιμείται τις φυσιολογικές αλλαγές της εγκυμοσύνης	Η αιμοκάθαρση είναι πιο αποτελεσματική από την περιτοναϊκή κάθαρση στη μίμηση της φυσιολογικής αλλαγής
Μεταμόσχευση νεφρού	Προεκλαμψία, περιορισμός της ανάπτυξης του εμβρύου. επιδείνωση της λειτουργίας του μοσχεύματος	Καθυστέρηση της εγκυμοσύνης μέχρι να σταθεροποιηθεί η λειτουργία του μοσχεύματος και η ανοσοκαταστολή

### Φροντίδα μετά τον τοκετό

Μπορεί να χρειαστούν έως και τρεις μήνες, μερικές φορές περισσότερο, για να εξαφανιστούν οι φυσιολογικές αλλαγές της εγκυμοσύνης. Κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου, απαιτείται στενή παρακολούθηση της ισορροπίας των υγρών, της νεφρικής λειτουργίας, της αρτηριακής πίεσης και περαιτέρω αναθεώρηση της φαρμακευτικής αγωγής. Οι γυναίκες που έχουν πρωτεϊνουρία νέας έναρξης που σχετίζεται με προεκλαμψία θα πρέπει να παρακολουθούνται έως ότου εξαφανιστεί η πρωτεϊνουρία ή μέχρι να γίνει διάγνωση νεφρικής νόσου. Ο θηλασμός πρέπει να ενθαρρύνεται σε γυναίκες με ΧΝΝ. Τα δεδομένα είναι συγκεχυμένα ως προς τον βαθμό στον οποίο ορισμένα ανοσοκατασταλτικά φάρμακα -όπως η κυκλοσπορίνη και η τακρόλιμους- εμφανίζονται στο μητρικό γάλα, αλλά η πρεδνιζολόνη, η αζαθειοπρίνη και οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης είναι ελάχιστα ανιχνεύσιμα στο μητρικό γάλα. Δεν είναι ακόμη σαφές εάν τα οφέλη του θηλασμού αντισταθμίζονται από τη νεογνική απορρόφηση ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων (Williams & Davison, 2008).

Η Κοινοπραξία Ερευνών Νεφρού του Ηνωμένου Βασιλείου τόνισε την ανάγκη για καλύτερα στοιχεία προκειμένου να καθοριστούν οι οδοί φροντίδας, να αξιολογηθεί η αποδοχή από τους ασθενείς και να διασφαλιστούν τα βέλτιστα αποτελέσματα. Αυτές οι συστάσεις για έρευνα είναι πολύ σχετικές με την εγκυμοσύνη σε γυναίκες με ΧΝΝ. Ως εκ τούτου, η επιτροπή κατευθυντήριων γραμμών προτείνει τις ακόλουθες ερευνητικές συστάσεις: Ερευνητική σύσταση 1: Ποιοτική αξιολόγηση των μεθόδων που χρησιμοποιούνται για την επικοινωνία του κινδύνου στην εγκυμοσύνη, προκειμένου να επιτευχθεί κατανόηση του κινδύνου και να διευκολυνθεί η κοινή λήψη αποφάσεων σχετικά με την αναπαραγωγική υγεία. Ερευνητική σύσταση 2: Δημιουργία

πολυκεντρικών μητρώων με τυποποίηση της συλλογής δεδομένων από έγκυες γυναίκες με ΧΝΝ ώστε να επιτραπεί σε προοπτικές, μεγάλες μελέτες κοόρτης να αξιολογήσουν: αιτιολογία νεφρικής νόσου και μηχανισμοί εξέλιξης της νόσου παράγοντες που επηρεάζουν τα αποτελέσματα σε γυναίκες με αιμοκάθαρση, μεταμόσχευση βέλτιστο πρόγραμμα φροντίδας στην εγκυμοσύνη βέλτιστη διαχείριση της υπέρτασης, της πρωτεϊνουρίας, των φαρμάκων, της αναιμίας, των συγκεντρώσεων βιταμίνης D, επίδραση της δωρεάς νεφρού στην εγκυμοσύνη και στα νεφρικά αποτελέσματα. Ερευνητική σύσταση 3: Εκτίμηση της επίδρασης της ΧΝΝ στις μεθόδους προσυμπτωματικού ελέγχου της ανευπλοειδίας, συμπεριλαμβανομένου του εμβρυϊκού DNA χωρίς κύτταρα. Ερευνητική σύσταση 4: Επικύρωση αγγειογενετικών (PIGF) και αντιαγγειογενετικών (sFlt-1) βιοδεικτών στη διάγνωση υπερτιθέμενης προεκλαμψίας και πρόβλεψη δυσμενών εκβάσεων εγκυμοσύνης σε γυναίκες με ΧΝΝ. Ερευνητική σύσταση 5: Αξιολόγηση βραχυπρόθεσμων και μακροπρόθεσμων αποτελεσμάτων στα παιδιά γυναικών με ΧΝΝ, συμπεριλαμβανομένης της απέκκρισης στο μητρικό γάλα φαρμάκων που χρησιμοποιούνται σε γυναίκες με ΧΝΝ (Wiles et al., 2019).



## ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η ΧΝΝ αντιπροσωπεύει μια ετερογενή ομάδα διαταραχών που χαρακτηρίζονται από αλλοιώσεις στη δομή και τη λειτουργία του νεφρού (Hui & Hladunewich, 2019).

Σε παγκόσμια κλίμακα, ο επιπολασμός της χρόνιας νεφρικής νόσου είναι μεγαλύτερος από 13% με δυσανάλογη εκπροσώπηση του γυναικείου φύλου (Wiles et al., 2018; Dumanski & Ahmed, 2019). Αν και τα ποσοστά νεφρικής νόσου αυξάνονται με την πρόοδο της ηλικίας, ένα σημαντικό ποσοστό ενηλίκων κάτω των 50 ετών διαγιγνώσκεται με ΧΝΝ (12-13%) (Zhang & Rothenbacher, 2008; Hill et al., 2016). Αυτός ο αρκετά μεγάλος επιπολασμός της ΧΝΝ σε γυναίκες και άνδρες αναπαραγωγικής ηλικίας, σε συνδυασμό με την προχωρημένη μέση ηλικία γονεϊκότητας και την ταχεία εξέλιξη των αναπαραγωγικών τεχνολογιών, υπογραμμίζει τη σημασία της αύξησης της κατανόησής μας για τη γονιμότητα και τη χρήση νέων τεχνολογιών αναπαραγωγής στον πληθυσμό της ΧΝΝ (Barclay & Myrskylä, 2016).

Τόσο στις γυναίκες όσο και στους άνδρες, η ΧΝΝ σχετίζεται με μειωμένη γονιμότητα. Αν και πολλοί παράγοντες συμβάλλουν στη μείωση της γονιμότητας σε αυτόν τον πληθυσμό, η προοδευτική εξασθενημένη λειτουργία του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-γοναδικής μοίρας φαίνεται να παίζει βασικό ρόλο στην παθοφυσιολογία. Υπάρχει περιορισμένη έρευνα σχετικά με στρατηγικές για τη διαχείριση της υπογονιμότητας στον πληθυσμό με ΧΝΝ, αλλά έχουν προταθεί εντατική αιμοκάθαρση, μεταμόσχευση νεφρού, διαχείριση φαρμάκων και τεχνολογίες υποβοηθούμενης αναπαραγωγής.

Σε γυναίκες με ΧΝΝ, η ολιγομηνόρροια εξελίσσεται σε αμηνόρροια καθώς ο GFR μειώνεται. Ωστόσο, το όριο GFR στο οποίο αυτή η εξέλιξη γίνεται κλινικά σημαντική για την αναπαραγωγική υγεία είναι άγνωστο λόγω έλλειψης δεδομένων. Σε μια ομάδα 76 γυναικών σε αιμοκάθαρση ηλικίας  $\leq 55$  ετών, το 42% ανέφερε κανονικό εμμηνορροϊκό κύκλο σε σύγκριση με το 75% πριν από την έναρξη της αιμοκάθαρσης.

Μικρές μελέτες κοόρτης δείχνουν ότι η αμηνόρροια είναι παρούσα στο 37-59% των γυναικών που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση (Wiles et al., 2018). Αν και η επίδραση της ΧΝΝ στην έμμηνο ρύση και τη γονιμότητα υποτίθεται ότι είναι ανάλογη με τον βαθμό της νεφρικής δυσλειτουργίας, η επίδραση της ήπιας νεφρικής δυσλειτουργίας παραμένει ασαφής. Ωστόσο, οι επιδράσεις όλων των σταδίων της ΧΝΝ στον άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-ωοθηκών πιστεύεται ότι είναι αναστρέψιμες και η ομαλοποίηση των επιπέδων των γοναδοτροπινών (LH, FSH), προλακτίνη και οιστρογόνα παρατηρούνται μετά από μεταμόσχευση νεφρού (Wang et al., 2015).

Σε παγκόσμιο επίπεδο, η μέση ηλικία γονεϊκότητας αυξάνεται, με ταυτόχρονη ανάπτυξη και επέκταση της χρήσης ART. Σε συνδυασμό με τον αυξανόμενο επιπολασμό της ΧΝΝ σε γυναίκες και άνδρες αναπαραγωγικής ηλικίας, τονίζεται η σημασία της κατανόησης της γονιμότητας και των αναπαραγωγικών τεχνολογιών σε αυτόν τον πληθυσμό (Dumanski & Ahmed, 2019).

Παρόλα αυτά, η αξιοσημείωτη αβεβαιότητα σχετικά με μια κλινική προσέγγιση στη συμβουλευτική γονιμότητας και την αναπαραγωγική φροντίδα παραμένει εξέχουσα μεταξύ των νεφρολογικών επαγγελματιών (Van Ek et al., 2017; Ramesh et al., 2017). Μια διεθνής έρευνα νεφρολόγων εξέτασε τις αντιλήψεις των κλινικών για την κατάσταση των ορμονών φύλου σε γυναίκες με ΧΝΝ και η πλειοψηφία των ερωτηθέντων πίστευε ότι η νεφρική λειτουργία είχε σημαντικό αντίκτυπο στη σεξουαλική ορμή, την έμμηνο ρύση και τη γονιμότητα. Λιγότεροι από το ένα τρίτο των νεφρολόγων ανέφεραν ότι συζητούσαν τακτικά με τους ασθενείς τους τις διαταραχές της εμμήνου ρύσεως και τη γονιμότητα, αν και σχεδόν οι μισοί ανέφεραν ότι αυτά τα θέματα συζήτησης επιθυμούσαν οι γυναίκες ασθενείς τους (Ramesh et al., 2017). Μια εθνική έρευνα από Ολλανδούς νεφρολόγους εξέτασε τις αντιλήψεις των κλινικών για το ρόλο τους στην παροχή φροντίδας γονιμότητας σε ασθενείς με ΧΝΝ. Αυτή η μελέτη ανέφερε ότι το 88% των νεφρολόγων συμβούλεψε τις γυναίκες τους να μην μείνουν έγκυες (Van Ek et al., 2017). Υπήρχε διακύμανση στο χρονοδιάγραμμα αυτής της συμβουλής, ωστόσο, και το 22% των νεφρολόγων ανέφεραν ότι παρείχαν αυτή τη συμβουλή στο στάδιο 3 ΧΝΝ, 62% στο στάδιο 4 ΧΝΝ και 13% στο στάδιο 5 ΧΝΝ (Dumanski & Ahmed, 2019).

Η χρόνια νεφρική νόσος αυξάνει σημαντικά τον κίνδυνο δυσμενών μητρικών και περιγεννητικών εκβάσεων και αυτοί οι κίνδυνοι αυξάνονται με τη σοβαρότητα της



υποκείμενης νεφρικής δυσλειτουργίας, τον βαθμό πρωτεϊνουρίας, καθώς και τη συχνή συνύπαρξη υπέρτασης. Περαιτέρω, οι νεφρικές ανατομικές αλλαγές οδηγούν σε διαστολή του συστήματος συλλογής και οι φυσιολογικές προσαρμογές περιλαμβάνουν αλλαγές στην ισορροπία των αγγειοδιασταλτικών και αγγειοσυσπαστικών ορμονών, με αποτέλεσμα μειωμένη συστηματική και νεφρική αγγειακή αντίσταση, αυξημένο ρυθμό πειραματικής διήθησης και τροποποιήσεις στη σωληναριακή λειτουργία. Αυτές οι αλλαγές έχουν σημαντικές κλινικές επιπτώσεις και μπορούν να καταστήσουν δύσκολη τη διάγνωση της νεφρικής διαταραχής. Η επίδραση της εγκυμοσύνης στη νεφρική νόσο μπορεί να εκδηλωθεί ως απώλεια νεφρικής λειτουργίας, ιδιαίτερα στο πλαίσιο της ταυτόχρονης υπέρτασης και πρωτεϊνουρίας, και η ΧΝΝ, ακόμη και όταν είναι ήπια, συμβάλλει στον υψηλό κίνδυνο ανεπιθύμητων εκβάσεων της εγκυμοσύνης, συμπεριλαμβανομένου αυξημένου κινδύνου προεκλαμψίας, πρόωρο τοκετό και μικρά νεογνά για την ηλικία κύησης (Hui & Hladunewich, 2019).

Σε παγκόσμιο επίπεδο, η ΧΝΝ υπολογίζεται ότι επηρεάζει το 6% των γυναικών αναπαραγωγικής ηλικίας και το 3% των κυήσεων (Reynolds & Herrera, 2020). Ο επιπολασμός της ΧΝΝ στην εγκυμοσύνη προβλέπεται να αυξηθεί στο μέλλον λόγω της αυξανόμενης ηλικίας της μητέρας και της παχυσαρκίας (Wiles et al., 2019).

Τα τελευταία χρόνια έχει παρατηρηθεί αύξηση στον αριθμό των κυήσεων σε γυναίκες με ΧΝΝ χάρη στην πρόοδο της ιατρικής. Ωστόσο, κατά τη διάρκεια της κύησης, η ΧΝΝ μπορεί να προκαλέσει επιπλοκές τόσο για τη μητέρα όσο και για το έμβρυο. Οι επιπλοκές ποικίλουν από πρόωρο τοκετό έως σοβαρά προβλήματα υγείας, σε κάποιες περιπτώσεις ακόμη και θάνατο. Επιπλέον, η εγκυμοσύνη μπορεί να επιδράσει αρνητικά στην προϋπάρχουσα νεφρική νόσο της μητέρας είτε επιδεινώνοντας την κλινική εικόνα, είτε επιταχύνοντας την εξέλιξη της νόσου, είτε ακόμα και προκαλώντας μη αναστρέψιμη βλάβη της νεφρικής λειτουργίας (Ουζούνη et al., 2015).

Υπάρχουν πολυάριθμες μελέτες που περιγράφουν την εγκυμοσύνη και τα νεφρικά αποτελέσματα σε γυναίκες με ΧΝΝ. Είναι σημαντικό ότι η ερμηνεία και η σύγκριση των αποτελεσμάτων μεταξύ των μελετών περιορίζεται από μικρούς αριθμούς, περιορισμένα κλινικά δεδομένα, ιστορικές κοόρτες από διαφορετικές εποχές ιατρικής περίθαλψης, ετερογενείς κοόρτες με μεταβλητή πρωτοπαθή νόσο και κλινικά χαρακτηριστικά, μεταβλητούς ορισμούς ΧΝΝ και έλλειψη δεδομένων GFR πριν από τη σύλληψη. Ωστόσο, είναι κλινικά χρήσιμο να αναγνωριστεί ευρέως ότι οποιαδήποτε

μητρική ΧΝΝ αυξάνει την πιθανότητα δυσμενών εκβάσεων μητέρας-εμβρύου, με κινδύνους που επιδεινώνονται από το προχωρημένο στάδιο ΧΝΝ, την υπέρταση, την πρωτεϊνουρία και τις συννοσηρότητες (Fitzpatrick et al., 2016).

Οι γυναίκες με χρόνια νεφρική νόσο σταδίου 1-2 που μένουν έγκυες έχουν μια ομαλή εγκυμοσύνη και καλή νεφρική έκβαση. Τα κλινικά χαρακτηριστικά, ιδίως η ανεξέλεγκτη υπέρταση, η αυξημένη πρωτεϊνουρία (>1 g/24h) και οι υποτροπιάζουσες λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος έχουν μια ανεξάρτητη και σωρευτική αρνητική επίδραση στην έκβαση της εγκυμοσύνης. Οι γυναίκες με μέτρια έως σοβαρή νόσο (στάδια 3-5) διατρέχουν τον υψηλότερο κίνδυνο επιπλοκών κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και επιταχυνόμενης μείωσης της νεφρικής λειτουργίας. Η επιτυχής διαχείριση των γυναικών με χρόνια νεφρική νόσο κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης απαιτεί ομαδική εργασία μεταξύ ιατρών πρωτοβάθμιας περίθαλψης, μαιών, ειδικών και ασθενούς. Η συχνή παρακολούθηση απλών κλινικών και βιοχημικών χαρακτηριστικών θα καθοδηγήσει την έγκαιρη παρέμβαση των ειδικών για την επίτευξη βέλτιστης έκβασης της εγκυμοσύνης και τη διατήρηση της μητρικής νεφρικής λειτουργίας (Williams & Davison, 2008).

Δύο πρόσφατες μεγάλες μελέτες από τους Kendrick και συν., 2015, και Piccoli και συν., 2015, υπογραμμίζουν και πάλι ότι οι εγκυμοσύνες με ΧΝΝ (σε σύγκριση με χαμηλή κινδύνου ή υγιείς μάρτυρες) έχουν πολύ μεγάλο κίνδυνο για προεκλαμψία και καισαρική τομή για τη μητέρα και κίνδυνο πρόωρου τοκετού στο έμβρυο, κακή ανάπτυξη, χαμηλό βάρος γέννησης και ανάγκη για εισαγωγή σε εντατική θεραπεία νεογνών (Kendrick et al., 2015; Piccoli et al., 2015). Το ποσοστό της εγκυμοσύνης και των περιγεννητικών επιπλοκών (κυρίως λόγω της προεκλαμψίας) αυξάνεται με την επιδείνωση της βαρύτητας της ΧΝΝ και μπορεί να εμφανιστεί ακόμη και σε γυναίκες με φυσιολογικό eGFR χωρίς άλλες συννοσηρότητες (Bramhamet et al., 2011; Piccoli et al., 2015). Οι εγκυμοσύνες σε γυναίκες με ΧΝΝ σταδίου 4-5 είναι οι πιο δύσκολες, με τις υπερτασικές διαταραχές και τον πρόωρο τοκετό να επηρεάζουν την πλειοψηφία. Είναι καθυστερητικό, ενώ η απώλεια εγκυμοσύνης είναι αυξημένη σε γυναίκες με ΧΝΝ, ο νεογνικός και μητρικός θάνατος είναι σπάνιος στις ανεπτυγμένες χώρες (Kendrick et al., 2015).

Ο κίνδυνος νεφρικής επιδείνωσης κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης παραμένει ανησυχητικός. Τα τρέχοντα στοιχεία είναι αντικρουόμενα. Μια μετα-

ανάλυση από τους Zhang και συν., 2015, δεν αποκάλυψε καμία συσχέτιση μεταξύ της εγκυμοσύνης και της επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας, ανεξάρτητα από την αιτιολογία ή το αρχικό στάδιο, αν και λίγες συμπεριλαμβανόμενες μελέτες είχαν προχωρημένη ΧΝΝ (Zhang et al., 2015) Οι Piccoli και συν., 2015, παρατήρησαν ότι το 7,6% των γυναικών με ΧΝΝ σταδίου 1 παρουσίασαν μετατόπιση στο στάδιο ΧΝΝ ή έναρξη θεραπείας νεφρικής υποκατάστασης με την εγκυμοσύνη, αυξάνοντας στο 20% ΧΝΝ σταδίου 4-5 (Piccoli et al., 2015). Οι Jones και Hayslett παρατήρησαν νεφρική λειτουργία σε γυναίκες με μέτρια έως σοβαρή ΧΝΝ (κρεατινίνη >124 μmol/L) κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και μετά τον τοκετό, αναφέροντας παροδική επιδείνωση στο 43% και μόνιμη επιδείνωση στο 31% των περιπτώσεων (Jones & Hayslett, 1996). Ομοίως, μια μικρή αλλά ευρέως επισημασμένη μελέτη από τους Imbasciati et al 22 βρήκε ότι ο eGFR πριν από την εγκυμοσύνη <40 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> με πρωτεϊνουρία >1g/24h προέβλεπε νεφρική πτώση μετά την εγκυμοσύνη. Η λειτουργία του μοσχεύματος πριν από τη σύλληψη είναι ομοίως ο βασικός προγνωστικός παράγοντας μείωσης στους λήπτες μεταμόσχευσης νεφρού. Ως εκ τούτου, τα στοιχεία ότι η εγκυμοσύνη επιταχύνει την πρόωμη ΧΝΝ είναι περιορισμένα, αλλά η επιδείνωση είναι πιο πιθανή σε γυναίκες με πιο προχωρημένη νεφρική νόσο (You et al., 2014).

Οι υπάρχουσες οδηγίες για τη διαχείριση της ΧΝΝ στην εγκυμοσύνη περιλαμβάνουν την Ομάδα Συναίνεσης του ΗΒ για την Εγκυμοσύνη στη Νεφρική Νόσο (ISBN 978–1.107.124.073) και την ανασκόπηση ειδικών. Ούτε η Πρωτοβουλία Ποιότητας Αποτελεσμάτων Νεφρικής Νόσου (KDIGO) ούτε το Εθνικό Ινστιτούτο Αριστείας Υγείας και Φροντίδας (NICE) έχουν παράσχει συγκεκριμένες οδηγίες για τη διαχείριση της νεφρικής νόσου στην εγκυμοσύνη (Wiles et al., 2019).

Οι στρατηγικές που περιλαμβάνουν συντονισμένη διεπιστημονική φροντίδα για τη βελτιστοποίηση της υγείας πριν από τη σύλληψη, τη διεξαγωγή σχολαστικής προγεννητικής παρακολούθησης και την παροχή συνεχούς φροντίδας στο «τέταρτο τρίμηνο» μετά τον τοκετό φαίνεται να είναι πιο ωφέλιμες τόσο για τη μητέρα όσο και για το μωρό. Οι συζητήσεις σχετικά με τη διαστρωμάτωση του κινδύνου πριν από τη σύλληψη θα πρέπει να εξατομικεύονται με βάση το επίπεδο κρεατινίνης ορού σταδίου ΧΝΝ, του βαθμού υπέρτασης και πρωτεϊνουρίας και των συννοσηρών καταστάσεων. Η προετοιμασία για εγκυμοσύνη θα πρέπει να περιλαμβάνει βελτιστοποίηση των συννοσηροτήτων και προσαρμογές της φαρμακευτικής αγωγής σε εκείνες που είναι

συμβατές με την εγκυμοσύνη. Εκτός εάν αντενδείκνυται, σε όλες τις γυναίκες με ΧΝΝ θα πρέπει να συνταγογραφείται χαμηλή δόση ασπιρίνης στην εγκυμοσύνη για να μειωθεί ο κίνδυνος προεκλαμψίας. Μετά τον τοκετό, οι γυναίκες με ΧΝΝ μπορεί να ωφεληθούν από μια πρόιμη επίσκεψη μετά τον τοκετό (μέσα σε 7-10 ημέρες) για έλεγχο της αρτηριακής πίεσης και μπορεί να απαιτούν σειριακή παρακολούθηση της κρεατινίνης ορού και της πρωτεϊνουρίας, ανάλογα με την περίπτωση. Ο θηλασμός είναι ασφαλής και μπορεί να συνιστάται για τις περισσότερες γυναίκες με ΧΝΝ. Θα πρέπει να εφαρμοστεί ένα σχέδιο αντισύλληψης που να περιλαμβάνει τις προτιμήσεις των ασθενών, τη σκοπιμότητα, την ιατρική καταλληλότητα, τη διάρκεια και την αποτελεσματικότητα της αντισυλληπτικής μεθόδου (Reynolds & Herrera, 2020).

Τα ποσοστά ζώντων γεννήσεων στις γυναίκες μετά από μεταμόσχευση νεφρού ήταν υψηλότερα από ό,τι στο γενικό πληθυσμό (73% έναντι 62%) και αυτή η τάση ήταν σταθερή σε όλο τον κόσμο (Martin, 2017). Τα ευρήματα αυτά επιβεβαιώνονται και από το Εθνικό Μητρώο Κύησης Μεταμοσχεύσεων των Ηνωμένων Πολιτειών που ανέφεραν ποσοστό ζώντων γεννήσεων 71–76% (Coscia et al., 2010). Ομοίως, η μετα-ανάλυση που έγινε από τους Deshpande και συν., εξέτασε τα αποτελέσματα εγκυμοσύνης 4706 κυήσεων σε γυναίκες με μεταμόσχευση νεφρού και ανέφερε ποσοστό ζώντων γεννήσεων 73,5% (Deshpande et al., 2011). Σε αντίθεση με τα παραπάνω ευρήματα για επιτυχημένες εγκυμοσύνες, μια αμερικανική μελέτη βρήκε πολύ χαμηλότερο ποσοστό ζώντων γεννήσεων 55% σε λήπτες μεταμόσχευσης νεφρού. Απέδωσαν αυτό το εύρημα του χαμηλού ποσοστού ζώντων γεννήσεων στην υποεκτίμηση της εμβρυϊκής απώλειας (Gill et al., 2009). Σε πολύ παλαιότερη μελέτη ο Davison, υπολόγισε ότι λίγο λιγότερο από το 40% των συλλήψεων δεν ξεπερνούν το πρώτο τρίμηνο, αλλά από αυτές που το ξεπερνούν, πάνω από το 90% τελειώνουν με επιτυχία (Davison, 1987).

Η συνταγογράφηση φαρμάκων στην εγκυμοσύνη είναι πάντα μια ισορροπία κινδύνου έναντι οφέλους. Για πολλά φάρμακα που χρησιμοποιούνται στη ΧΝΝ, το όφελος της θεραπείας κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης είναι μεγαλύτερο από οποιονδήποτε σχετικό κίνδυνο, υπό την προϋπόθεση ότι αποφεύγονται γνωστά τερατογόνα και εμβρυοτοξικά φάρμακα (αναστολείς RAAS, MMF και κυκλοφωσφαμίδη). Για τις γυναίκες που χρειάζονται αιμοκάθαρση κατά την εγκυμοσύνη, η αύξηση του αριθμού των ωρών παροχής αιμοκάθαρσης σχετίζεται με καλύτερα αποτελέσματα (Wiles et al., 2019).

Η εγκυμοσύνη σε λήπτη μεταμόσχευσης νεφρού συνεχίζει να αποτελεί πρόκληση λόγω του κινδύνου ανεπιθύμητων μητρικών επιπλοκών της προεκλαμψίας και της υπέρτασης και του κινδύνου δυσμενών εμβρυϊκών εκβάσεων πρόωρου τοκετού, χαμηλού βάρους γέννησης και μικρού μεγέθους για βρέφη ηλικίας κύησης. Επιπλέον, υπάρχει κίνδυνος παρενεργειών από ανοσοκατασταλτικά φάρμακα και κίνδυνος επιδείνωσης της λειτουργίας του αλλομοσχεύματος. Επομένως, η συμβουλευτική πριν από τη σύλληψη, ο οικογενειακός προγραμματισμός και η αντισύλληψη αποτελούν συναφή μέρη της συμβουλευτικής διαδικασίας μεταμόσχευσης (Shah et al., 2019).

Απαιτείται μελλοντική έρευνα σχετικά με τους μηχανισμούς και τη διαχείριση της μειωμένης γονιμότητας στη ΧΝΝ, τη βέλτιστη δοσολογία των θεραπευτικών παραγόντων για τη διαχείριση της υπέρτασης και την παθοφυσιολογία και την πρόληψη της προοδευτικής νεφρικής επιδείνωσης κατά την εγκυμοσύνη.



## BIBΛΙΟΓΡΦΙΑ

### Αγγλική

1. Ahmed SB, Ramesh S, Sex hormones in women with kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2016;31(11):1787–1795.
2. Ahmed SB, Vitek WS, Holley JL. Fertility, contraception, and novel reproductive technologies in chronic kidney disease. *Semin Nephrol.* 2017; 37(4):327–336.
3. Apetrii M, Timofte D, Voroneanu L, Covic A. Nutrition in Chronic Kidney Disease-The Role of Proteins and Specific Diets. *Nutrients.* 2021;13(3):956.
4. Apetrii M, Timofte D, Voroneanu L, Covic A. Nutrition in Chronic Kidney Disease-The Role of Proteins and Specific Diets. *Nutrients.* 2021;13(3):956.
5. Barclay K, Myrskylä M. Advanced maternal age and offspring outcomes: reproductive aging and counterbalancing period trends. *Popul Dev Rev.* 2016; 42(1):61–94.
6. Basok EK, Atsu N, Rifaioglu MM, Kantarci G, Yildirim A, Tokuc R. Assessment of female sexual function and quality of life in predialysis, peritoneal dialysis, hemodialysis, and renal transplant patients. *Int Urol Nephrol.* 2009; 41:473–481.
7. Bergmann C. Early and Severe Polycystic Kidney Disease and Related Ciliopathies: An Emerging Field of Interest. *Nephron.* 2019;141(1):50-60.
8. Bindroo S, Quintanilla Rodriguez BS, Challa HJ. Renal Failure. [Updated 2021 Aug 13]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519012/>
9. Bjornstad P, Karger AB, Maahs DM. Measured GFR in Routine Clinical Practice-The Promise of Dried Blood Spots. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2018;25(1):76-83.
10. Bramham K, Briley AL, Seed PT, Poston L, Shennan AH, Chappell LC Pregnancy outcome in women with chronic kidney disease: a prospective cohort study. *Reprod Sci.* 2011; 18(7):623-30.
11. Brück K, Stel VS, Gambaro G, et al. CKD Prevalence Varies across the European General Population. *J Am Soc Nephrol.* 2016;27(7):2135-2147.
12. Buchanan C, Mohammed A, Cox E, Köhler K, Canaud B, Taal MW, Selby NM, Francis S, McIntyre CW. Intradialytic cardiac magnetic resonance imaging to assess cardiovascular responses in a short-term trial of hemodiafiltration and hemodialysis. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2017; 28:1269–1277.
13. Burkart JM, Piraino B, Bargman J, et al. National Kidney Foundation KDOQI Clinical practice guidelines and clinical practice recommendations.2006 updates. Peritoneal dialysis adequacy. *Am J Kidney Dis* 2006; 48(Suppl 1): S91-S175.
14. Carminatti M, Tedesco-Silva H, Silva Fernandes NM, Sanders-Pinheiro H. Chronic kidney disease progression in kidney transplant recipients: A focus on traditional risk factors. *Nephrology (Carlton).* 2019;24(2):141-147.
15. Carrero, J. J. *et al.* Etiology of the protein-energy wasting syndrome in chronic kidney disease: a consensus statement from the International Society of Renal Nutrition and Metabolism (ISRNM). *J. Ren. Nutr.* 2013;23: 77–90.
16. Charles C, Ferris AH. Chronic Kidney Disease. *Prim Care.* 2020; 47(4):585-595.
17. NFK/DOQI. Clinical practice guidelines for nutrition in chronic renal failure. K/DOQI, National Kidney Foundation. *Am J Kidney Dis.* 2000; 35(6 Suppl 2):S17-S104.
18. Coffman TM, Falk RJ, Neilson EG, Schrier RW. Schrier's Diseases of the Kidney, 9th edition, Wolters Kluwer, 2013, USA.

19. Coresh J, Selvin E, Stevens LA, Manzi J, Kusek J, Eggers PW, et al. Prevalence of chronic kidney disease in the United States. *JAMA*. 2007;298(17):2038–47.
20. Corredor Z, Filho MIDS, Rodríguez-Ribera L, Velázquez A, Hernández A, Catalano C, Hemminki K, Coll E, Silva I, Diaz JM, Ballarin J, Vallés Prats M, Calabia Martínez J, Försti A, Marcos R, Pastor S. Genetic Variants Associated with Chronic Kidney Disease in a Spanish Population. *Sci Rep*. 2020;10(1):144.
21. Coscia LA, Constantinescu S, Moritz MJ, Frank AM, Ramirez CB, Maley WR, Doria C, McGrory CH, Armenti VT. Report from the National Transplantation Pregnancy Registry (NTPR): outcomes of pregnancy after transplantation. *Clin Transpl*. 2010:65–85.
22. D'Alessandro C, Piccoli G, Cupisti A. The “phosphorus pyramid”: a visual tool for dietary phosphate management in dialysis and CKD patients. *BMC Nephrology*. 2015;16:9.
23. Davison JM. Renal transplantation and pregnancy. *American journal of kidney diseases: the official journal of the National Kidney Foundation*. 1987;9(4):374–80.
24. de Jager DJ, Grootendorst DC, Jager KJ, van Dijk PC, Tomas LM, Ansell D, Collart F, Finne P, Heaf JG, De Meester J, Wetzels JF, Rosendaal FR, Dekker FW. Cardiovascular and noncardiovascular mortality among patients starting dialysis. *JAMA*. 2009; 302:1782–1789.
25. De Vos M, Smits J, Woodruff T. Fertility preservation 2: fertility preservation in women with cancer. *Lancet*. 2014; 384(9950):1302–1310.
26. Delanaye P, Cohen EP. Formula-based estimates of the GFR: equations variable and uncertain. *Nephron Clin Pract*. 2008;110(1):c48-53.
27. Denburg MR, Kumar J, Jemielita T, Brooks ER, Skversky A, Portale AA, Salusky IB, Warady BA, Furth SL, Leonard MB. Fracture burden and risk factors in childhood CKD: results from the CKiD cohort study. *J. Am. Soc. Nephrol*. 2016;27: 543–550.
28. Deshpande NA, Coscia LA, Gomez-Lobo V, Moritz MJ, Armenti VT. Pregnancy after solid organ transplantation: a guide for obstetric management. *Rev Obstet Gynecol*. 2013;6(3-4):116-125.
29. Deshpande NA, James NT, Kucirka LM, Boyarsky BJ, Garonzik-Wang JM, Montgomery RA, Segev DL. Pregnancy outcomes in kidney transplant recipients: a systematic review and meta-analysis. *Am J Transplant*. 2011;11(11):2388–404.
30. Dhondup T, Qian Q. Acid-Base and Electrolyte Disorders in Patients with and without Chronic Kidney Disease: An Update. *Kidney Dis (Basel)*. 2017;3(4):136-148.
31. Dumanski SM, Ahmed SB. Fertility and reproductive care in chronic kidney disease. *J Nephrol*. 2019;32(1):39-50.
32. Duni A, Liakopoulos V, Roumeliotis S, Peschos D, Dounousi E. Oxidative Stress in the Pathogenesis and Evolution of Chronic Kidney Disease: Untangling Ariadne's Thread. *Int J Mol Sci*. 2019;20(15):3711.
33. EBPG: Automated peritoneal dialysis *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20 (Suppl 9): ix21-ix23.
34. Eckersten D, Giwercman A, Bruun L, Christensson A. Anti-Mullerian hormone, a Sertoli cell-derived marker, is decreased in plasma of male patients in all stages of chronic kidney disease. *Andrology*. 2015;3:1160–1164.
35. Eckersten D, Giwercman A, Christensson A. Male patients with terminal renal failure exhibit low serum levels of antimullerian hormone. *Asian J Androl*. 2015; 17:149–153.
36. Eckersten D, Giwercman A, Pihlsgard M, Bruun L, Christensson A. Impact of kidney transplantation on reproductive hormone levels in males: a longitudinal study. *Nephron*. 2018;138:192–201.
37. Edipidis K. Pregnancy in women with renal disease. Yes or no? *Hippokratia*. 2011;15(Suppl 1):8-12.
38. EDTNA/ECRA. Chronic Kidney Disease: stages 1-3. A Guide to Clinical Practice. EDTNA/ERCA Chronic Kidney Disease (CKD) Interest Group, 2007.
39. EDTNA/ERCA, Chronic Kidney Disease: stages 4-5. A Guide to Clinical Practice. EDTNA/ERCA Chronic Kidney Disease (CKD) Interest Group, 2008.



40. Mathisen UD, Schei J, Solbu MD, Wilsgaard T, Melsom T. Elevated blood pressure is not associated with accelerated glomerular filtration rate decline in the general non-diabetic middle-aged population. *Kidney Int.* 2016 ;90(2):404-410
41. Evenepoel P, Wolf M. A balanced view of calcium and phosphate homeostasis in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2013 May;83(5):789-91.
42. Filocamo JT, Zanazzi M, Marzi VL, Lombardi G, Popolo GD, Mancini G et al. Sexual dysfunction in women during dialysis and after renal transplantation. *J Sex Med.* 2009; 6:3125–3131.
43. Fitzpatrick A, Mohammadi F, Jesudason S. Managing pregnancy in chronic kidney disease: improving outcomes for mother and baby. *Int J Womens Health.* 2016;8:273-285.
44. Flynn, J. T. et al. Blood pressure in children with chronic kidney disease: a report from the Chronic Kidney Disease in Children study. *Hypertension.* 2008; 52: 631–637.
45. Freedman, B. I. & Cohen, A. H. Hypertension-attributed nephropathy: what's in a name? *Nat. Rev. Nephrol.* 2016;12:27–36.
46. Garneata L, Stancu A, Dragomir D, Stefan G, Mircescu G. Ketoanalogue-Supplemented Vegetarian Very Low-Protein Diet and CKD Progression. *J Am Soc Nephrol.* 2016;27(7):2164-76.
47. GBD Chronic Kidney Disease Collaboration. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet.* 2020;395(10225):709-733.
48. Gill JS, Zalunardo N, Rose C, Tonelli M. The pregnancy rate and live birth rate in kidney transplant recipients. *Am J Transplant.* 2009;9(7):1541–9.
49. Glassock R J. Con: kidney biopsy: an irreplaceable tool for patient management in nephrology. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2015;30:528–531.
50. Gounden V, Bhatt H, Jialal I. Renal Function Tests. [Updated 2021 Jul 20]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507821/>
51. Grabner A, Amaral AP, Schramm K, Singh S, Sloan A, Yanucil C, Li J, Shehadeh LA, Hare JM, David V, Martin A, Fornoni A, Di Marco GS, Kentrup D, Reuter S, Mayer AB, Pavenstädt H, Stypmann J, Kuhn C, Hille S, Frey N, Leifheit-Nestler M, Richter B, Haffner D, Abraham R, Bange J, Sperl B, Ullrich A, Brand M, Wolf M, Faul C. Activation of Cardiac Fibroblast Growth Factor Receptor 4 Causes Left Ventricular Hypertrophy. *Cell Metab.* 2015;22(6):1020-1032.
52. Haring B, Selvin E, Liang M, Coresh J, Grams ME, Petruski-Ivleva N, Steffen LM, Rebholz CM. Dietary Protein Sources and Risk for Incident Chronic Kidney Disease: Results From the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *J Ren Nutr.* 2017;27(4):233-242.
53. Harlow SD, Gass M, Hall JE, Lobo R, Maki P, Rebar RW et al. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop + 10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. *Menopause.* 2012; 19(4):387–395.
54. Hebert LA, Greene T, Levey A, Falkenhain ME, Klahr S. High urine volume and low urine osmolality are risk factors for faster progression of renal disease. *Am J Kidney Dis.* 2003; 41: 962-971.
55. Hill Gallant KM, Spiegel DM. Calcium Balance in Chronic Kidney Disease. *Curr Osteoporos Rep.* 2017;15(3):214-221.
56. Hill NR, Fatoba ST, Oke JL, Hirst JA, O'Callaghan CA, Lasserson DS, Hobbs FD. Global Prevalence of Chronic Kidney Disease - A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One.* 2016; 6;11(7):e0158765.
57. Hladunewich M, Schatell D. Intensive dialysis and pregnancy. *Hemodial Int.* 2016; 20:339–348.
58. Holley J, Schmidt R. Sexual dysfunction in CKD. *Am J Kidney Dis.* 2010;56(4):612.
59. Holley J, Schmidt R. Sexual dysfunction in CKD. *Am J Kidney Dis.* 2010; 56(4):612.

60. Holley J, Schmidt R. Changes in fertility and hormone replacement therapy in kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2012; 20(3):240–245.
61. Hui D, Hladunewich MA. Chronic Kidney Disease and Pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2019; 133(6):1182-1194.
62. Iglesias P, Carrero JJ, Diez JJ. Gonadal dysfunction in men with chronic kidney disease: clinical features, prognostic implications and therapeutic options. *J Nephrol.* 2012; 25(1):31–42.
63. Ikizler TA, Burrowes JD, Byham-Gray LD, Campbell KL, Carrero JJ, Chan W, Fouque D, Friedman AN, Ghaddar S, Goldstein-Fuchs DJ, Kaysen GA, Kopple JD, Teta D, Yee-Moon Wang A, Cuppari L. KDOQI Clinical Practice Guideline for Nutrition in CKD: 2020 Update. *Am J Kidney Dis.* 2020; 76(3 Suppl 1): S1-S107.
64. Imbasciati E, Gregorini G, Cabiddu G, Gammaro L, Ambroso G, Del Giudice A, Ravani P. Pregnancy in CKD stages 3 to 5: fetal and maternal outcomes. *Am J Kidney Dis.* 2007; 49(6):753-62.
65. InformedHealth.org [Internet]. Cologne, Germany: Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG); 2006-. Dialysis in chronic kidney disease. 2018. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK492979/>.
66. Iwase A, Nakamura T, Osuka S, Takikawa S, Goto M, Kikkawa F. Anti-Mullerian hormone as a marker of ovarian reserve: what we have learned and what should we know? *Reprod Med Biol.* 2015; 15(3):127–136.
67. Jones DC, Hayslett JP. Outcome of pregnancy in women with moderate or severe renal insufficiency. *N Engl J Med.* 1996; 335(4):226-32.
68. Kalantar-Zadeh K, Fouque D. Nutritional Management of Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med.* 2017; 377(18):1765-1776.
69. Kaprara A, Huhtaniemi IT. The hypothalamus-pituitary-gonad axis: Tales of mice and men. *Metabolism.* 2018; 86:3-17.
70. Kazancıoğlu R. Risk factors for chronic kidney disease: an update *Kidney Int Suppl* (2011). 2013; 3(4): 368–371.
71. Kendrick J, Sharma S, Holmen J, Palit S, Nuccio E, Chonchol M. Kidney disease and maternal and fetal outcomes in pregnancy. *Am J Kidney Dis.* 2015; 66(1):55-9.
72. Khalsa DD, Beydoun HA, Carmody JB. Prevalence of chronic kidney disease risk factors among low birth weight adolescents. *Pediatr. Nephrol.* 2016; 31:1509–1516.
73. KDIGO. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int* 2013; 3:1–150.
74. KDIGO. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Official Journal of the International Society of Nephrology.* 2013; 3(1):1-163.
75. KDIGO. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int* 2009; 113(Suppl): 1-130.
76. Knight M, Kurinczuk JJ, Tuffnell D, Brocklehurst P. The UK obstetric surveillance system for rare disorders of pregnancy. *BJOG.* 2005; 112:263–265.
77. Komenda P, Lavalley B, Ferguson TW, Tangri N, Chartrand C, McLeod L, Gordon A, Dart A, Rigatto C. The prevalence of CKD in rural Canadian indigenous peoples: results from the First Nations Community Based Screening to Improve Kidney Health and Prevent Dialysis (FINISHED) screen, triage, and treat program. *Am. J. Kidney Dis.* 2016; 68: 582–590.
78. Kotchen TA. Hypertensive vascular disease. In: Jameson J, Fauci AS, Kasper DL, et al, editors. *Harrison's principles of internal medicine, 20e.* New York,: McGraw-Hill. Available at: <https://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?bookid=2129&sectionid=192030227>. Πρόσβαση στις 2.12.2021.

79. Köttgen A, Glazer NL, Dehghan A, Hwang SJ, Katz R, Li M, Yang Q, Gudnason V, Launer LJ, Harris TB, Smith AV, Arking DE, Astor BC, Boerwinkle E, Ehret GB, Ruczynski I, Scharpf RB, Chen YD, de Boer IH, Haritunians T, Lumley T, Sarnak M, Siscovick D et al. Multiple loci associated with indices of renal function and chronic kidney disease. *Nat Genet.* 2009; 41:712–717.
80. Kramer H. Diet and Chronic Kidney Disease. *Adv Nutr.* 2019;10(Suppl\_4):S367-S379.
81. Krikken JA, Lely AT, Bakker SJ, Navis G. The effect of a shift in sodium intake on renal hemodynamics is determined by body mass index in healthy young men. *Kidney Int.* 2007 ;71(3):260-5.
82. Kumar P, Clark M. *Clinical Medicine.* 9th Edition, Elsevier, 2016, UK.
83. Lees JS, McQuarrie EP, Mordi N, Geddes CC, Fox JG, Mackinnon B. Risk factors for bleeding complications after nephrologist-performed native renal biopsy. *Clin Kidney J.* 2017;10(4):573-577.
84. Levey AS, Andreoli SP, DuBose T, Provenzano R, Collins AJ. Chronic kidney disease: common, harmful, and treatable--World Kidney Day 2007. *Am J Kidney Dis.* 2007; 49(2):175-9.
85. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med.* 2009;150(9):604-612..
86. Li A, Lee HY, Lin YC. The Effect of Ketoanalogues on Chronic Kidney Disease Deterioration: A Meta-Analysis. *Nutrients.* 2019;11(5):957.
87. Locatelli F, Buoncristiani U, Canaud B, Köhler H, Petitclerc T, Zucchelli P. Dialysis dose and frequency. *Nephrol Dial Transplant,*2005;20, 285–296.
88. Lu R, Kiernan MC, Murray A, Rosner MH, Ronco, C. Kidney-brain crosstalk in the acute and chronic setting. *Nat. Rev. Nephrol.* 2015; 11: 707–719.
89. Mackenbach JP, Karanikolos M, McKee M. The unequal health of Europeans: successes and failures of policies. *Lancet.* 2013; 381: 1125–1134.
90. Magge CC, Pascual M. Update in Renal Transplantation. *Arch Intern Med.* 2004;164(13):1373-1388.
91. Mahan KL, Escott-Stump S, Raymond J. Krause's Food and Nutrition Care Process, 13<sup>th</sup> edition, Elsevier, 2012, USA.
92. Marak CP, Chopra A, Alappan N, Ponea AM, Guddati AK. Ovarian hyperstimulation syndrome as an etiology of obstructive uropathy. *Case Rep Obstet Gynecol.* 2013:653704.
93. Martin JA, Hamilton BE, Osterman MJK. Births in the United States, 2016. *NCHS Data Brief.* 2017;(287):1-8
94. Matovinović MS. 1. Pathophysiology and Classification of Kidney Diseases. *EJIFCC.* 2009;20(1):2-11.
95. Matuszkiewicz-Rowinska J, Skorzevska K, Radowicki S, Niemczyk S, Sokalski A, Przedlacki J et al. Endometrial morphology and pituitary–gonadal axis dysfunction in women of reproductive age undergoing chronic haemodialysis—a multicenter study. *Nephrol Dial Transplant.* 2004; 19:2074–2077.
96. Miller WG. Reporting estimated GFR: a laboratory perspective. *Am J Kidney Dis.* 2008;52(4):645–8.
97. Munkhaugen J, Lydersen S, Romundstad PR, Widerøe TE, Vikse BE, Hallan S. Kidney function and future risk for adverse pregnancy outcomes: a population-based study from HUNT II, Norway. *Nephrol Dial Transplant.* 2009 Dec; 24(12):3744-50.
98. Naik RH, Shawar SH. Renal Transplantation Rejection. 2021 Jul 25. In: *StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan–.* PMID: 31971715.
99. Navaneethan SD, Vecchio M, Johnson DW, Saglimbene V, Graziano G, Pellegrini F et al (2010) Prevalence and correlates of self-reported sexual dysfunction in CKD: a meta-analysis of observational studies. *Am J Kidney Dis* 56(4):670–685.
100. Nielsen JV, Westerlund P, Bygren P. A low-carbohydrate diet may prevent end-stage renal failure in type 2 diabetes, A case report, *Nutrition & Metabolism,* 2006; 3(23):1-5.

101. NKF- K/DOQI. Clinical practices guidelines for hemodialysis adequacy. National Kidney Foundation. *Am J Kidney Dis.* 2001;37(1):7-64.
102. NKF-K/DOQI. Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification and Stratification. National Kidney Foundation; *Am J Kidney Dis.* 2002;39:S1-S266.
103. NKF- K/DOQI. National Kidney Foundation. K/DOQI Vascular Access 2006 Work Group Clinical practice guidelines for vascular access. *Am J Kidney Dis.* 2006; 48(1):176–247.
104. Ogobuiro I, Tuma F. Physiology, Renal. [Updated 2021 Jul 26]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538339/>
105. Perez RA, Blake PG, McMurray S, Mupas L, Oreopoulos DG. What is the optimal frequency of cycling in automated peritoneal dialysis? *Perit Dial Int.* 2000; 20: 548-556.
106. Piccoli B, Arduino S, Attini R, Parisi S, Fassio F, Biolcati M et al. Multiple pregnancies in CKD patients: an explosive mix. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013; 8(1):41–50.
107. Piccoli GB, Cabiddu G, Attini R, Vigotti F, Fassio F, Rolfo A et al. Pregnancy in chronic kidney disease: questions and answers in a changing panorama. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2015;29:625–642.
108. Piccoli GB, Cabiddu G, Attini R, Vigotti FN, Maxia S, Lepori N, Tuveri M, Massidda M, Marchi C, Mura S, Coscia A, Biolcati M, Gaglioti P, Nichelatti M, Pibiri L, Chessa G, Pani A, Todros T. Risk of Adverse Pregnancy Outcomes in Women with CKD. *J Am Soc Nephrol.* 2015; 26(8):2011-22.
109. Piccoli GB, Cabiddu G, Daidone G, et al. The children of dialysis: live-born babies from on-dialysis mothers in Italy – an epidemiological perspective comparing dialysis, kidney transplantation and the overall population. *Nephrol Dial Transplant.* 2014;29:1578–1586.
110. Piccoli GB, Cabiddu G, Daidone G, Guzzo G, Maxia S, Ciniglio I et al. The children of dialysis: Live-born babies from on-dialysis mothers in Italy—an epidemiological perspective comparing dialysis, kidney transplantation and the overall population. *Nephrol Dial Transplant* 2014;29(8):1578–1586.
111. Pietrzak B, Wielgos M, Kaminski P, Jabiry-Zieniewicz Z, Bobrowska K. Menstrual cycle and sex hormone profile in kidney-transplanted women. *Neuro Endocrinol Lett.* 2006; 27:198–202.
112. Pilz S, Iodice S, Zittermann A, Grant WB, Gandini S. Vitamin D status and mortality risk in CKD: a meta-analysis of prospective studies. *Am J Kidney Dis.* 2011;58(3):374–382.
113. Polkinghorne KR, Chin GK, MacGinley RJ et al. KHA-CARI Guideline: Vascular access – central venous catheters, arteriovenous fistulae and arteriovenous grafts. *Nephrology*, 2013; 18:701-705.
114. Portale AA, Wolf M, Jüppner H, Messinger S, Kumar J, Wesseling-Perry K, Schwartz GJ, Furth SL, Warady BA, Salusky IB. Disordered FGF23 and mineral metabolism in children with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2014;9(2):344-53.
115. Ramesh S, James MT, Holroyd-Leduc JM, Wilton SB, Seely EW, Wheeler DC, Ahmed SB. Sex hormone status in women with chronic kidney disease: survey of nephrologists’ and renal allied health care providers’ perceptions. *Can J Kidney Health Dis.* 2017; 4:1–13.
116. Raphael KL. Metabolic Acidosis and Subclinical Metabolic Acidosis in CKD. *J Am Soc Nephrol.* 2018;29(2):376-382.
117. Raschenberger J, Kollerits B, Titze S, Köttgen A, Bärthlein B, Ekici AB, Forer L, Schönherr S, Weissensteiner H, Haun M, Wanner C, Eckardt KU, Kronenberg F; GCKD study Investigators. Association of relative telomere length with cardiovascular disease in a large chronic kidney disease cohort: the GCKD study. *Atherosclerosis.* 2015;242(2):529-34.

118. Reddi AS, Kuppasani K. Kidney Function in Health and Disease. In: Byham-Gray L.D., Chertow G.M., Burrowes J.D. (eds) Nutrition in Kidney Disease. Nutrition and Health. Humana Press. 2008. NJ.
119. Reynolds ML, Herrera CA. Chronic Kidney Disease and Pregnancy. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2020;27(6):461-468.
120. Rhee CM, Brent GA, Kovesdy CP, et al. Thyroid functional disease: an under-recognized cardiovascular risk factor in kidney disease patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2015;30(5):724-737.
121. Rodriguez-Wallberg KA, Oktay K (2012) Recent advances in oocyte and ovarian tissue cryopreservation and transplantation. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 26(3):391–405
122. Romagnani P, Remuzzi G, Glassock R, Levin A, Jager KJ, Tonelli M, Massy Z, Wanner C, Anders HJ. Chronic kidney disease. *Nat Rev Dis Primers.* 2017;3:17088.
123. Roumelioti ME, Wentz A, Schneider MF, Gerson AC, Hooper S, Benfield M, Warady BA, Furth SL, Unruh ML. Sleep and fatigue symptoms in children and adolescents with CKD: a cross-sectional analysis from the chronic kidney disease in children (CKiD) study. *Am J Kidney Dis.* 2010;55(2):269-80.
124. Saha MT, Saha HH, Niskanen LK, Salmela KT, Pasternack AI. Time course of serum prolactin and sex hormones following successful renal transplantation. *Nephron.* 2002;92(3):735–7.
125. Saliem S, Patenaude V, Abenhaim H. Pregnancy outcomes among renal transplant recipients and patients with end-stage renal disease on dialysis. *J Perinat Med.* 2016;44(3):321–327.
126. Schmidli J, Widmer MK, Basile C, et al. Editor's Choice – Vascular Access: 2018 Clinical Practice Guidelines of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2018; 55(6):757-818.
127. Shah S, Verma P. Overview of Pregnancy in Renal Transplant Patients. *Int J Nephrol.* 2016;2016:4539342.
128. Shah S, Venkatesan RL, Gupta A, Sanghavi MK, Welge J, Johansen R, Kean EB, Kaur T, Gupta A, Grant TJ, Verma P. Pregnancy outcomes in women with kidney transplant: Metaanalysis and systematic review. *BMC Nephrol.* 2019;20(1):24.
129. Speer T, Rohrer L, Blyszczuk P, Shroff R, Kuschnerus K, Kränkel N, Kania G, Zewinger S, Akhmedov A, Shi Y, Martin T, Perisa D, et al. Abnormal high-density lipoprotein induces endothelial dysfunction via activation of Toll-like receptor-2. *Immunity.* 2013;38(4):754-68.
130. Stanifer JW, Kilonzo K, Wang D, Su G, Mao W, Zhang L, Zhang L, Nayak-Rao S, Miranda JJ. Traditional Medicines and Kidney Disease in Low- and Middle-Income Countries: Opportunities and Challenges. *Semin Nephrol.* 2017;37(3):245-259.
131. Stoumpos S, Lees J, Welsh P, Hund M, Geddes CC, Nelson SM, Mark PB. The utility of anti-Müllerian hormone in women with chronic kidney disease, on haemodialysis and after kidney transplantation. *Reprod Biomed Online.* 2018;36(2):219-226.
132. Tanio J, Jahnukainen K, Nurmio M, Pakarinen M, Jalanko H, Jahnukainen T. Testicular function, semen quality, and fertility in young men after renal transplantation during childhood or adolescence. *Transplantation.* 2014; 98(9):987–993.
133. Tauchmanova L, Carraro R, Sabbatini M, De Rosa M, Orio F, Palomba S et al. Hypothalamic–pituitary–gonadal axis function after successful kidney transplantation in men and women. *Hum Reprod.* 2004 ;19:867–873.
134. Terpos E, Christoulas D, Kastritis E, Katodritou E, Pouli A, Michalis E, Papassotiropoulos I, Dimopoulos MA; Greek Myeloma Study Group. The Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration cystatin C (CKD-EPI-CysC) equation has an independent prognostic value for overall survival in newly diagnosed patients with symptomatic multiple myeloma; is it time to change from MDRD to CKD-EPI-CysC equations? *Eur J Haematol.* 2013;91(4):347-55.

135. Thongprayoon C, Hansrivijit P, Leeaphorn N, et al. Recent Advances and Clinical Outcomes of Kidney Transplantation. *J Clin Med.* 2020;9(4):1193.
136. Tonshoff B, Kiepe, D, Ciarmatori S. Growth hormone/insulin-like growth factor system in children with chronic renal failure. *Pediatr. Nephrol.* 2005; 20:279–289.
137. Toorians AW, Janssen E, Laan E et al. Chronic renal failure and sexual functioning: clinical status versus objectively assessed sexual response. *Nephrol Dial Transplant.* 1997; 12:2654–2663.
138. Townamchai N, Praditpornsilpa K, Chawatanarat T, Avihingsanon Y, Tiranathanagul K, Katavetin P, Susantitaphong P, Kanjanabuch T, Tungsanga K, Eiam-Ong S. The validation of estimated glomerular filtration rate (eGFR) equation for renal transplant recipients. *Clin Nephrol.* 2013;79(3):206-13.
139. Unal B, Critchley JA, Capewell S. Modelling the decline in coronary heart disease deaths in England and Wales, 1981-2000: comparing contributions from primary prevention and secondary prevention. *BMJ.* 2005;331(7517):614.
140. Vadakedath S, Kandi V. Dialysis: A Review of the Mechanisms Underlying Complications in the Management of Chronic Renal Failure. *Cureus.* 2017;9(8):e1603.
141. Van der Heijden B J, van Dijk PC, Verrier-Jones K, Jager KJ, Briggs JD. Renal replacement therapy in children: data from 12 registries in Europe. *Pediatr. Nephrol.* 2004;19:213–221 (
142. Van Ek GF, Krouwel EM, Nicolai MPJ, Den Oudsten BL, Den Ouden MEM, Dieben SWM et al. What is the role of nephrologists and nurses of the dialysis department in providing fertility care to CKD patients? A questionnaire study among careproviders. *Int Urol Nephrol.* 2017;49:1273–1285.
143. Van Eps C, Hawley C, Jeffries J, Johnson DW, Campbell S, Isbel N et al. Changes in serum prolactin, sex hormones and thyroid function with alternate nightly nocturnal home haemodialysis. *Nephrology.* 2012;17:42–47.
144. Vander Borgh M, Wyns C. Fertility and infertility: definition and epidemiology. *Clin Biochem.* 2018;62:2-10.
145. Vaziri, N. D. Dyslipidemia of chronic renal failure: the nature, mechanisms, and potential consequences. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 2006; 290:F262–F272.
146. Wang GC, Zheng JH, Xu LG, Min ZL, Zhu YH, Qi J, Duan QL. Measurements of serum pituitary-gonadal hormones and investigation of sexual and reproductive functions in kidney transplant recipients. *Int J Nephrol.* 2010 ;2010:612126
147. Watanabe R. Hyperkalemia in chronic kidney disease. *Rev Assoc Med Bras (1992).* 2020 ;66Suppl 1(Suppl 1):s31-s36.
148. Welt CK (2017) Physiology of the normal menstrual cycle. UpToDate. [https://www.uptodate.com/contents/physiology-of-the-normal-menstrual-cycle?search=menstrual%20cycle&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/physiology-of-the-normal-menstrual-cycle?search=menstrual%20cycle&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1). Πρόσβαση 4.12.21.
149. Wiles KS, Nelson-Piercy C, Bramham K. Reproductive health and pregnancy in women with chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol.* 2018;14(3):165-184.
150. Wiles K, Chappell L, Clark K, Elman L, Hall M, Lightstone L, Mohamed G, Mukherjee D, Nelson-Piercy C, Webster P, Whybrow R, Bramham K. Clinical practice guideline on pregnancy and renal disease. *BMC Nephrol.* 2019;20(1):401.
151. Wilkosz P, Greggains GD, Tanbo TG, Fedorcsak P. Female reproductive decline is determined by remaining ovarian reserve and age. *PLoS One.* 2014; 9(10):e108343.
152. Williams D, Davison J. Chronic kidney disease in pregnancy. *BMJ.* 2008;336(7637):211-215.
153. Wyld ML, Clayton PA, Jesudason S, Chadban SJ, Alexander SI. Pregnancy outcomes for kidney transplant recipients. *Am J Transplant.* 2013;13:3173–3182.
154. Wyld ML, Clayton PA, Kennedy S, Alexander SI, Chadban SJ. Pregnancy outcomes for kidney transplant recipients with transplantation as a child. *JAMA.* 2015;169:1–6.

155. Xu, D. M., Chen, M., Zhou, F. D. & Zhao, M. H. Risk factors for severe bleeding complications in percutaneous renal biopsy. *Am. J. Med. Sci.* 2017;353:230–235.
156. You JY, Kim MK, Choi SJ, Oh SY, Kim SJ, Kim JH, Oh HY, Roh CR. Predictive factors for adverse pregnancy outcomes after renal transplantation. *Clin Transplant.* 2014; 28(6):699-706.
157. Zachoval R, Jarabak J, Slatinska J, Burgelova M, Sobotka V, Vranova J, Krhut J. Dynamics of fertility in patients on waiting list for kidney transplantation. *Bratisl Lek Listy* 2013;114(12):711–715.
158. Zhang JJ, Ma XX, Hao L, Liu LJ, Lv JC, Zhang H. A Systematic Review and Meta-Analysis of Outcomes of Pregnancy in CKD and CKD Outcomes in Pregnancy. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2015; 10(11):1964-78.
159. Zhang Q, Rothenbacher D. Prevalence of chronic kidney disease in population-based studies: systematic review. *BMC Public Health.* 2008; 8:117.

### **Ελληνική**

1. Αλτάνης Ν, Σταματέλου Κ. Χρόνια Νεφρική Νόσος (ΧΝΝ). *Επιδημιολογία και προδιαθεσικοί παράγοντες*. ENEN, 26<sup>η</sup> ημερίδα Νοσηλευτών Νεφρολογίας, 2015, Αθήνα.
2. Αποστολίδου Ε, Χατζόγλου Χ. Επιπλοκές χρόνιας περιτοναϊκής κάθαρσης. Ο ρόλος της λεπτίνης. *Αρχεία ελληνικής Ιατρικής*. 2011;28(4):466-474.
3. Αρώνη Α. Ομάδες υψηλού κινδύνου εμφάνισης χρόνιας νεφρικής νόσου. ENEN, 26<sup>η</sup> ημερίδα Νοσηλευτών Νεφρολογίας, 2015, Αθήνα.
4. Ζηρογιάννης Π, Πιερίδης Α, Διαμαντόπουλος Α. Κλινική νεφρολογία. *Τεχνόγραμμα*, 2005, Αθήνα.
5. Μαυροματίδης Κ, Καλογιαννίδου Ε, Η σημασία της καθημερινά προσλαμβανόμενης ποσότητας νερού σε διάφορες νεφρικές νόσους. *Ελληνική Νεφρολογία* 2017; 29(4):249 – 259.
6. Μαυροματίδης Κ. Η διαίτα ασθενών με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια. *Ελληνική Νεφρολογία*, 2008; 20(2):113 – 120.
7. Νικολοπούλου Ν, Τζιβίσκου Ε, Τζέμου Σ, Παπακωνσταντίνου Σ. Υπερουριχαιμία και ΧΝΝ. *DIALYSIS LIVING*, 2021;7(48). Διαθέσιμο στο <https://www.dialysis-living.com/issue-48/yperoyrihaimia-kai-xnn>. Πρόβαση στις 29.11.21.
8. Οζούνη Α, Ιωάννου Χ, Καυκιά Θ. Νεφρική νόσος και Εγκυμοσύνη: Νεότερα δεδομένα. *Ελληνικό Περιοδικό της Νοσηλευτικής Επιστήμης*. 2015; 8(2): 25-30.
9. Παππά ΜΚ, Ντουνούση ΕΧ, Κατωπόδης ΚΠ. Παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί της αναιμίας στη διαβητική νεφροπάθεια. *Αρχεία Ελληνικής Ιατρικής*, 2013;30(5):55-565.
10. Πιερράτος Α, Λέκκα Π, Ντόμπρος ΝΒ. Ημερήσια και νυχτερινή αιμοκάθαρση. *Ελληνική Νεφρολογία* 2013; 25 (Συμπλ.Τεύχος): 23-35.
11. Σονικιάν ΜΑ. Φωσφόρος, υπερφωσφαταιμία και φωσφοροδεσμευτικά φάρμακα στη χρόνια νεφρική νόσο. *Ελληνική Νεφρολογία* 2013; 25 (2): 99 – 112.
12. Σουλιώτης Κ, Παπαβασιλοπούλου Μ, Κωνσταντινίδου Χ, Σπανάκη ΑΜ, Αποστολάκη Μ, Ιατρού Χ. Ασφαλιστική κάλυψη θεραπείας ασθενών με χρόνια νεφρική νόσο. Υιοθέτηση της οικονομικής αξιολόγησης από το ΙΚΑ. *Αρχεία Ελληνικής Ιατρικής*. 2009;26(5):668-677.
13. Χατζητόλιος Α, Σαββόπουλος Χ, Μπαλτατζή Μ, Σμαραγδή Μ. Αρτηριακή υπέρταση και πρόκληση νεφρικής νόσου. *Ελληνική Νεφρολογία*. 2008;20(1)40-54.
14. Χριστοδουλίδου ΧΡ. *Επιδημιολογία της ΧΝΝ στον ελληνικό πληθυσμό*. 17<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Κλινικής Χημείας, 2019, Αθήνα.