



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ



ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ

ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

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

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Ύπνος Και Χρόνια Νεφρική Νόσος

Πολυξένη Καραγιάννη

Τριμελής εξεταστική επιτροπή

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

**Ελευθεριάδης Θεόδωρος, Επίκουρος καθηγητής Νεφρολογίας, Πανεπιστήμιο
Θεσσαλίας**

**Λιακόπουλος Βασίλειος, Καθηγητής Νεφρολογίας, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο
Θεσσαλονίκης**

Λάρισα, Ιανουάριος, 2023



UNIVERSITY OF THESSALY

SCHOOL OF HEALTH SCIENCE

FACULTY OF MEDICINE

MASTER PROGRAM IN

«MASTER OF SCIENCE DIPLOMA IN NEPHROLOGICAL CARE»

MASTER THESIS

Sleep and Chronic Kidney Disease

Polyxeni Karagianni

Examination committee

Stefanidis Ioannis , Professor of Medicine / Nephrology University of Thessaly,
(Supervisor)

Eleftheriadis Theodoros , Assistant professor of Nephrology at University of
Thessaly

Liakopoulos Vasilios, Professor of Nephrology, Aristotle University of Thessaloniki

Larisa, January, 2023

ii

Περιεχόμενα

Περιεχόμενα.....	iii
Ευχαριστίες.....	vi
Περίληψη.....	vii
Abstract.....	viii
Πίνακας συμβόλων-ακρωνυμίων-συντομογραφιών.....	ix
Κατάλογος Εικόνων.....	x
Κατάλογος Πινάκων.....	xi
Κεφάλαιο 1: Η Χρόνια νεφρική νόσος.....	1
1.1 Επιπολασμός ΧΝΝ.....	2
1.2 Αιτιολογία της ΧΝΝ.....	5
1.2.1 Διαβητική Νεφροπάθεια.....	5
1.2.2 Υπέρταση.....	7
1.2.3 Χρόνια Σπειραματονεφρίτιδα.....	8
1.3 Κλινικά Χαρακτηριστικά ΧΝΝ.....	9
1.4 Η ΧΝΝ Τελικού Σταδίου.....	10
1.4.1 Αιμοκάθαρση.....	11
1.4.2 Περιτοναϊκή Κάθαρση.....	12
1.4.3 Τύποι Περιτοναϊκής Κάθαρσης.....	14
1.4.4 Επιπλοκές κατά την εφαρμογή της Περιτοναϊκής Αιμοκάθαρσης.....	15
1.4.5 Μεταμόσχευση Νεφρού.....	16
1.5 Συμπεράσματα Κεφαλαίου.....	18
Κεφάλαιο 2: Ο Ύπνος.....	20
2.1 Φάσεις του Ύπνου.....	20
2.2 Εμπλεκόμενα οργανικά συστήματα.....	21
2.3 Προαγωγή του ύπνου.....	22
2.4 Προαγωγή της εγρήγορση.....	22
2.5 Λειτουργία Ύπνο.....	23
2.6 Ο Μηχανισμός του Ύπνου.....	24
2.6.1 Αφύπνιση/Ειδοποίηση.....	24
2.6.2 Στάδια N1, N2 και N3.....	24
2.6.3 Ο Ύπνος REM.....	26
2.7 Διαταραχές του Ύπνου.....	26
2.7.1 Η Αϋπνία.....	27

2.7.2 Γενικές αρχές αϋπνίας.....	27
2.7.3 Άπνοια ύπνου.....	28
2.7.4 Διαταραχή ύπνου REM.....	28
2.7.5 Ναρκοληψία.....	29
2.7.6 Υπνοβασία.....	29
2.7.7 Κατάθλιψη.....	29
2.7.8 Γήρανση.....	30
2.7.9 Τραυματική Εγκεφαλική Βλάβη.....	30
Κεφάλαιο 3. Ύπνος και ΧΝΝ.....	31
3.1 ΧΝΝ και Αποφρακτική Άπνοια Ύπνου.....	31
3.1.2 Επιπτώσεις της Αποφρακτική Άπνοια Ύπνου.....	35
3.1.3 Διαχείριση και θεραπευτική προσέγγιση της Αποφρακτική Άπνοια Ύπνου.....	36
3.2 ΧΝΝ και Σύνδρομο Ανήσυχων Ποδιών.....	38
3.2.1 Επιπτώσεις του Συνδρόμου Ανήσυχων Ποδιών στους ασθενείς με ΧΝΝ.....	39
3.2.2 Διαχείριση και θεραπευτική προσέγγιση του Συνδρόμου Ανήσυχων Ποδιών	41
3.3 ΧΝΝ και Υπερβολική Ημερήσια Υπνηλία.....	45
3.3.1 Επιπτώσεις της υπερβολικής ημερήσιας Υπνηλίας.....	46
3.4 Συμπεράσματα του Κεφαλαίου.....	47
Βιβλιογραφικές Αναφορές.....	48

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

Ευχαριστίες

Στο ταξίδι της γνώσης στο υπέροχο αυτό μεταπτυχιακό πρόγραμμα σπουδών στη Νεφρολογική Φροντίδα θα ήθελα να ευχαριστήσω τον καθηγητή μου Ιωάννη Στεφανίδη αλλά και την οικογένεια μου για την συμπαράσταση της.....

Περίληψη

Οι ασθενείς με ΧΝΝ και αυτή του τελικού σταδίου βιώνουν σημαντικό αριθμό δυσμενών συμβάντων, ανεξάρτητα εάν υποβάλλονται σε περιτοναϊκή κάθαρση ή σε αιμοκάθαρση. Ανάμεσα στα δυσμενή συμβάντα περιλαμβάνονται και οι διαταραχές του ύπνου.

Οι κυριότερες διαταραχές περιλαμβάνουν την υπερβολική ημερήσια υπνηλία, την αποφρακτική ή κεντρική άπνοια του ύπνου καθώς και το σύνδρομο των ανήσυχων ποδιών. Τα προβλήματα αυτά έχουν υψηλό επιπολασμό και δυσμενείς επιπτώσεις για τους ασθενείς σε περιτοναϊκή κάθαρση και σε αυτούς υπό αιμοκάθαρση, σε ποσοστά υψηλότερα από αυτά του γενικού πληθυσμού και μπορούν να φτάσουν έως και το 60% των ασθενών. Οι προσδιοριστικοί παράγοντες σχετίζονται με δημογραφικά χαρακτηριστικά των ασθενών (ηλικία, φύλο) καθώς και τα κλινικά χαρακτηριστικά τους, όπως είναι η ποιότητα της κάθαρσης, οι τιμές κρεατινίνης, φωσφόρου, σιδήρου και η διάρκεια της συνεδρίας. Οι επιπτώσεις των διαταραχών ύπνου περιλαμβάνουν αυξημένα ποσοστά νοσηρότητας, εισαγωγών σε νοσοκομείο, θνητότητας, υποβάθμισης της ποιότητας ζωής και της ψυχικής υγείας των ασθενών. Οι επαγγελματίες υγείας ιατροί νεφρολόγοι και νοσηλευτές νεφρολογίας έχουν στη διάθεση τους φαρμακευτικά σκευάσματα και εναλλακτικές μεθόδους με κυριότερες την σωματική άσκηση προκειμένου να μειώσουν την επίπτωση των διαταραχών ύπνου.

Η αξιολόγηση της ποιότητας ύπνου και των παραγόντων που τον επηρεάζουν πρέπει να αποτελεί μέρος της καθημερινής κλινικής φροντίδας που παρέχεται από ιατρούς νεφρολόγους και νοσηλευτές νεφρολογίας. Για την αξιολόγηση και μέτρηση της ποιότητας ύπνου υπάρχουν εργαλεία καταγραφής και τα οποία μπορούν εύκολα να χρησιμοποιηθούν προκειμένου να γίνεται πιο αντικειμενική αξιολόγηση της ποιότητας ύπνου και συνεπώς μία στοχευμένη παρέμβαση με σκοπό την παροχή ποιοτικής φροντίδας των ασθενών.

Λέξεις Κλειδιά: Αιμοκάθαρση, διαταραχές, περιτοναϊκή κάθαρση, ύπνος, χρόνια νεφρική νόσος.

Abstract

Patients with CKD and end-stage CKD experience a significant number of adverse events, regardless of whether they undergo peritoneal dialysis or hemodialysis. Among the adverse events are sleep disturbances.

The main disorders include excessive daytime sleepiness, obstructive or central sleep apnoea and restless legs syndrome. These problems have a high prevalence and adverse effects for patients on peritoneal dialysis and those on dialysis, at rates higher than those of the general population and can reach up to 60% of patients. The determinants are related to patient demographic characteristics (age, gender) as well as clinical characteristics such as quality of dialysis, creatinine, phosphorus, iron values and duration of the session. The consequences of sleep disorders include increased rates of morbidity, hospital admissions, mortality, deterioration of quality of life and mental health of patients. Health professionals, nephrologists and nephrology nurses, have at their disposal pharmaceutical formulations and alternative methods, most notably physical exercise, to reduce the incidence of sleep disorders.

Assessment of sleep quality and the factors affecting it should be part of the daily clinical care provided by nephrologists and nephrology nurses. Recording tools are available for the assessment and measurement of sleep quality and can be easily used to provide a more objective assessment of sleep quality and thus a targeted intervention to provide quality care for patients.

Keywords: Dialysis, disorders, peritoneal dialysis, sleep, chronic kidney disease.

Πίνακας συμβόλων-ακρωνυμίων-συντομογραφιών

ΠΚ = Περιτοναϊκή Κάθαρση

ΧΝΝ = Χρόνια Νεφρική Νόσος

ΗΠΑ = Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής

CDC = Centers for Disease Control and Prevention

CI = Confidence Interval

FDA = Food and Drug Administration

GFR = Glomerular Filtration Rate

HR = Hazard Ratio

WHO = World Health Organization

Κατάλογος Εικόνων

Εικόνα 1. Η επίπτωση της ΧΝΝ για τα έτη 2000-2020 στις ΗΠΑ.....4

Εικόνα 2. Ποσοστό των ασθενών με ΧΝΝ στις ΗΠΑ, με διάγνωση διαβήτη.....6

Εικόνα 3. Ετήσιο ποσοστό ανά αρχικό τρόπο θεραπείας νεφρικής υποκατάστασης18

Κατάλογος Πινάκων

Πίνακας 1. Τα στάδια της ΧΝΝ με τις τιμές του GFR.....	2
---	---

Κεφάλαιο 1: Η Χρόνια Νεφρική Νόσος

Σημαντικός αριθμός ασθενειών και καταστάσεων μπορούν να επηρεάσουν τη νεφρική λειτουργία, θέτοντας σε κίνδυνο την υγεία και τη ζωή του ασθενούς. Η διατάραξη της λειτουργικότητας των νεφρών μπορεί να είναι μόνιμη και με το πέρασμα του χρόνου να επιβαρύνεται προοδευτικά και ο ασθενής πλέον να πάσχει από Χρόνια Νεφρική Νόσο (XNN). Ως XNN μπορεί να οριστεί «η επακόλουθη παθολογική κατάσταση μιας προοδευτικής και μη αναστρέψιμης καταστροφής νεφρώνων που έχει σαν αποτέλεσμα τη μείωση όλων των απεκκριτικών (σπειραματικών, σωληναριακών) και των ενδοκρινών λειτουργιών των νεφρών, η οποία αναπτύσσεται βαθμιαία σε χρονικό διάστημα μηνών η ετών» (Στεφανίδης, 2020, σελ. 53). Όπως διαβάζουμε στον παραπάνω ορισμό του Καθηγητή Στεφανίδη, τα χαρακτηριστικά της XNN είναι ότι πρόκειται για μία μη αναστρέψιμη κατάσταση και συνεπώς δεν υπάρχει θεραπεία αλλά όσο το δυνατόν καλύτερη διαχείριση της. Μειώνονται όλες οι λειτουργίες των νεφρών και ο ασθενής βιώνει έναν πολύ σημαντικό αριθμό συμπτωμάτων που μπορεί να επηρεάσουν την υγεία και τη ζωή του και συνεπώς θα πρέπει και αυτά να τα αντιμετωπίσει και να τα διαχειριστεί αναλόγως. Τέλος η εξέλιξη της νόσου είναι προοδευτική και πολλές φορές η βέλτιστη διαχείριση της είναι αυτή που θα συμβάλει στην εξέλιξη της και την εμφάνιση του τελικού σταδίου της XNN. Ο όρος XNN έχει αντικαταστήσει τον όρο Χρόνια Νεφρική Ανεπάρκεια (XNA) που χρησιμοποιούνταν τα προηγούμενα χρόνια.

Η XNN έχει πέντε στάδια και η διάγνωση της πραγματοποιείται σύμφωνα με τα κριτήρια κατά K/DOQI, όταν υφίσταται μείωση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης (GFR) σε τιμή $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) ή / και όταν υφίστανται τα σημεία μιας δομικής ή λειτουργικής νεφρικής βλάβης (παθολογικά ευρήματα στα ούρα, στις απεικονιστικές εξετάσεις ή στην ιστολογική εικόνα), τα οποία εμμένουν για τρεις τουλάχιστον μήνες. Από τα εργαστηριακά ευρήματα αυτό που εκτιμάται ως το κυριότερο σημείο νεφρικής βλάβης είναι η λευκωματουρία. Τα στάδια της XNN καθώς και οι τιμές του GFR παρουσιάζονται στον Πίνακα 1. Όπως παρατηρούμε στον πίνακα, όταν ο ασθενής φτάσει στο τελευταίο στάδιο της XNN θα χρειαστεί θεραπεία υποκατάστασης προκειμένου να διατηρηθεί στη ζωή.

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

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

Πηγή: (Στεφανίδης, 2020).

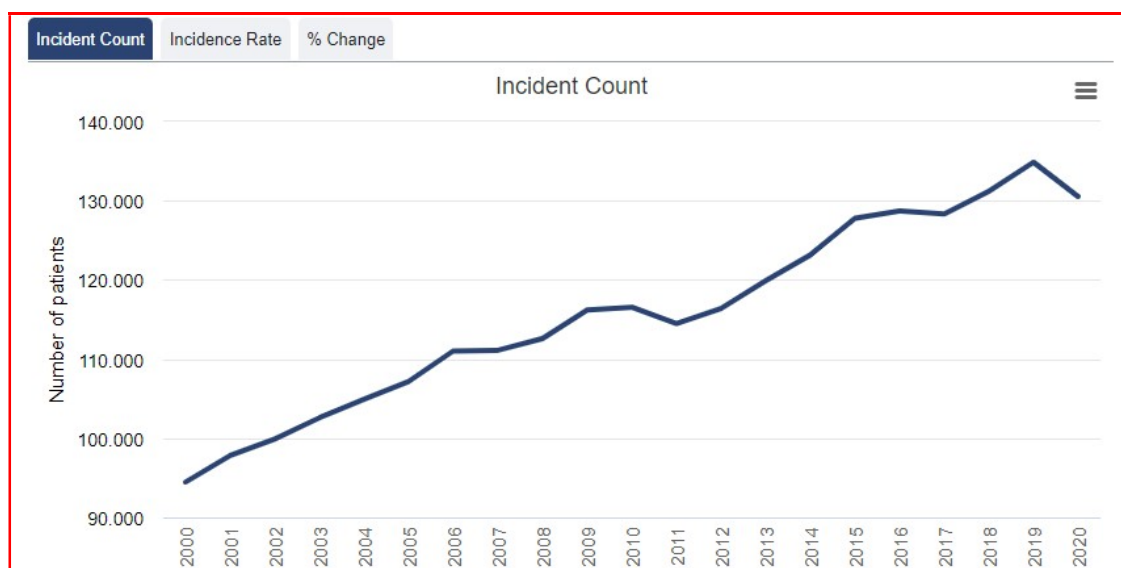
1.1 Επιπολασμός ΧΝΝ

Η ΧΝΝ αποτελεί μία σε παγκόσμιο επίπεδο επιβάρυνση της υγείας με υψηλό οικονομικό κόστος για την τα συστήματα υγείας και αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο. Όλα τα στάδια της ΧΝΑ συνδέονται με αυξημένους κινδύνους καρδιαγγειακής νοσηρότητας, πρόωρης θνησιμότητας και μειωμένη ποιότητα ζωής. Η ΧΝΝ είναι συνήθως ασυμπτωματική μέχρι τα μεταγενέστερα στάδια και δεν υπάρχουν ακριβή δεδομένα επιπολασμού. Στο πλαίσιο μίας μεγάλης συστηματικής ανασκόπησης και μετά-ανάλυσης έγινε η προσπάθεια να προσδιοριστεί ο επιπολασμός της ΧΝΝ σε παγκόσμιο επίπεδο, ανά στάδιο, γεωγραφική θέση, φύλο και ηλικία. Πραγματοποιήθηκε συστηματική ανασκόπηση και μετά-ανάλυση μελετών παρατήρησης που εκτιμούσαν τον επιπολασμό της ΧΝΝ σε γενικούς πληθυσμούς μέσω βιβλιογραφικών αναζητήσεων σε 8 βάσεις δεδομένων. Αξιολογήθηκαν τα συγκεντρωτικά δεδομένα

χρησιμοποιώντας ένα μοντέλο τυχαίων επιδράσεων. Από τα 5.842 άρθρα, 100 μελέτες διαφορετικής ποιότητας περιλάμβαναν 6.908.440 ασθενείς. Ο Παγκόσμιος μέσος όρος (95% CI – Διάστημα εμπιστοσύνης) επιπολασμού της ΧΝΝ 5 σταδίων ήταν 13,4% (11,7 – 15,1%), για τα στάδια 3-5 ήταν 10,6% (9,2-12,2%). Ο επιπολασμός της ΧΝΝ ανά στάδιο ήταν Στάδιο-1 (eGFR>90+ACR>30), 3,5% (2,8–4,2%), Στάδιο-2 (eGFR 60-89+ACR>30) 3,9% (2,7–5,3%), Στάδιο-3 (eGFR 30-59) 7,6% (6,4–8,9%), Στάδιο-4 = (eGFR 29-15): 0,4% (0,3-0,5%) και Στάδιο-5 (eGFR<15) 0,1% (0,1-0,1%). Η ΧΝΝ έχει υψηλό παγκόσμιο επιπολασμό με σταθερό εκτιμώμενο παγκόσμιο επιπολασμό στο στάδιο 3 μεταξύ 11-13% με την πλειονότητα (Hill *et al.*, 2016). Η ΧΝΝ έχει αναγνωριστεί ως κορυφαίο πρόβλημα δημόσιας υγείας παγκοσμίως και στο πλαίσιο άλλης μελέτης (Lv and Zhang, 2019). Και στη μελέτη αυτή, ο παγκόσμιος εκτιμώμενος επιπολασμός της ΧΝΝ βρέθηκε να είναι 13,4% (11,7-15,1%) και οι ασθενείς με νεφρική νόσο τελικού σταδίου ΧΝΝ που χρειάζονται θεραπεία νεφρικής υποκατάστασης υπολογίζονται μεταξύ 4,902 και 7,083 εκατομμυρίων. Μέσω της επίδρασής της στον καρδιαγγειακό κίνδυνο η ΧΝΝ επηρεάζει άμεσα το παγκόσμιο φορτίο νοσηρότητας και θνησιμότητας. Μελέτη για τον επιπολασμό της ΧΝΝ έχει πραγματοποιηθεί και στη Νότια Ασία (Hasan *et al.*, 2018). Βρέθηκαν δεκαέξι πληθυσμιακές μελέτες από τέσσερις χώρες της Νότιας Ασίας (Ινδία, Μπαγκλαντές, Πακιστάν και Νεπάλ) που χρησιμοποίησαν τον eGFR για τη μέτρηση της ΧΝΝ. Ο αριθμός των συμμετεχόντων κυμαινόταν από 301 στο Πακιστάν έως 12.271 στην Ινδία. Η πλειονότητα των μελετών επικεντρώθηκε αποκλειστικά στον αστικό πληθυσμό. Διαφορετικές μελέτες χρησιμοποίησαν διαφορετικές εξισώσεις για τη μέτρηση του eGFR. Ο επιπολασμός της ΧΝΝ κυμαινόταν από 10,6% στο Νεπάλ έως 23,3% στο Πακιστάν χρησιμοποιώντας την εξίσωση MDRD. Ο επιπολασμός αυτός ήταν υψηλότερος μεταξύ των ατόμων μεγαλύτερης ηλικίας. Ίσος αριθμός μελετών ανέφερε υψηλό επιπολασμό μεταξύ ανδρών και γυναικών.

Στις ΗΠΑ υπάρχει το United States Renal Data System (USRDS), το οποίο αποτελεί ένα εθνικό σύστημα δεδομένων που συλλέγει, αναλύει και διανέμει πληροφορίες σχετικά με τη ΧΝΝ και τη νεφρική νόσο τελικού σταδίου στις Ηνωμένες Πολιτείες. Στην Εικόνα 1 παρουσιάζεται η επίπτωση, αριθμός νέων διαγνώσεων, για τα έτη 2000-2020 στις ΗΠΑ. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα αυτά, μεταξύ του 2000 και του 2019, όταν ο αριθμός των περιστατικών έφτασε στο αποκορύφωμά του, ο αριθμός

των ασθενών με νεοκαταγεγραμμένη ΧΝΝ αυξήθηκε από 94.466 σε 134.862 ασθενείς.



Εικόνα 1. Η επίπτωση της ΧΝΝ για τα έτη 2000-2020 στις ΗΠΑ.

Πηγή: United States Renal Data System (USRDS), 2022

Ο επιπολασμός της ΧΝΝ στην Ευρώπη μετρήθηκε σε μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε 11 χώρες (Sundström *et al.*, 2022). Δεδομένα σε ατομικό επίπεδο μιας κοόρτης 2,4 εκατομμυρίων ταυτόχρονων ασθενών με ΧΝΝ ελήφθησαν από ψηφιακά συστήματα υγειονομικής περίθαλψης στις συμμετέχουσες 11 χώρες με τη χρήση ενός προκαθορισμένου κοινού πρωτοκόλλου. Η ΧΝΝ και τα στάδιά της ορίστηκαν σύμφωνα με την τρέχουσα Νεφροπάθεια: KDIGO (Improving Global Outcomes). Η ΧΝΑ ορίστηκε με βάση εργαστηριακές τιμές ή με κωδικό διάγνωσης. Σύμφωνα με τα ευρήματα της μελέτης αυτής ο συγκεντρωτικός επιπολασμός πιθανής ΧΝΝ ήταν 10% (95% διάστημα εμπιστοσύνης 8,5-11,4, μέση συγκεντρωτική ηλικία 75 ετών, 53% γυναίκες, 38% διαβήτη, 60% χρήση αναστολέων του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης). Δύο στους τρεις ασθενείς με ΧΝΝ που αναγνωρίστηκαν με εργαστηριακά κριτήρια δεν είχαν αντίστοιχο διαγνωστικό κωδικό για ΧΝΝ. Μεταξύ των ασθενών με ΧΝΝ που αναγνωρίστηκαν με βάση τις εργαστηριακές τιμές, η πλειονότητα (42%) ανήκε στο στάδιο 3Α του KDIGO και αυτό το κλάσμα ήταν αρκετά σταθερό σε όλες τις χώρες. Το ποσοστό με ΧΝΝ με βάση μόνο τον λόγο αλβουμίνης-κρεατινίνης ούρων (UACR) (στάδια KDIGO ένα και δύο) ήταν 29%, με σημαντική ετερογένεια μεταξύ

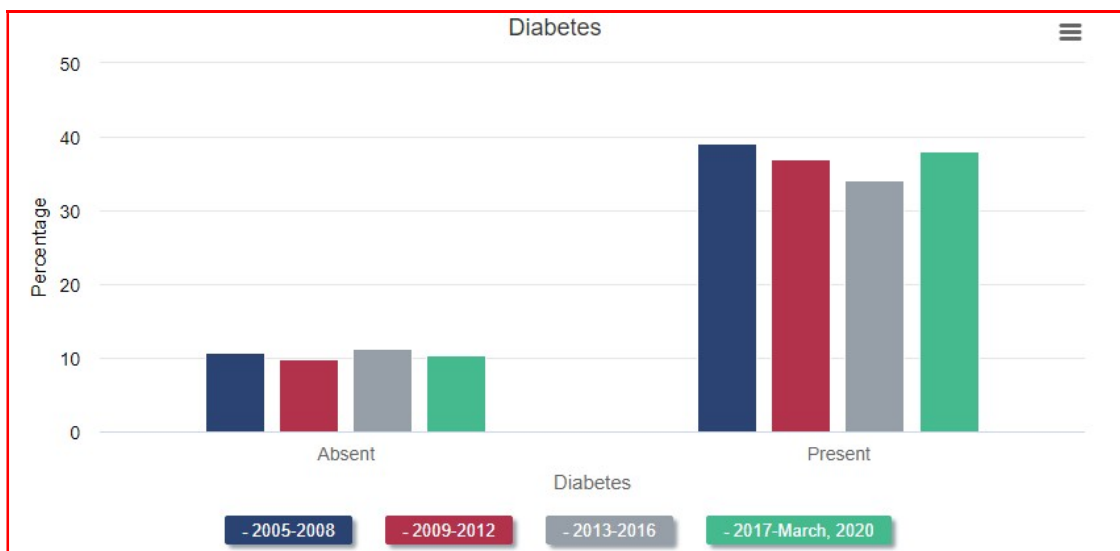
των χωρών. Τα ανεπιθύμητα συμβάντα ήταν συχνά, όπου το 6,5% νοσηλεύτηκε για ΧΝΝ ή καρδιακή ανεπάρκεια και 6,2% πέθανε, ετησίως. Το κόστος για τα νεφρικά συμβάντα και την καρδιακή ανεπάρκεια ήταν σταθερά υψηλότερο από το κόστος για τα αθηρωματικά συμβάντα σε ασθενείς με ΧΝΝ σε όλες τις χώρες.

1.2 Αιτιολογία της ΧΝΝ

Κάθε μία πάθηση που μπορεί να οδηγήσει σε μία μη αναστρέψιμη καταστροφή του νεφρικού παρεγχύματος, είναι δυνατόν να προκαλέσει χρόνια νεφρική ανεπάρκεια. Τα αίτια συνεπώς είναι ποικίλα και μπορούν να συμπεριλάβουν ασθένειες όπως η διαβητική νεφροπάθεια, η υπερτασική νεφροπάθεια, η χρόνια σπειραματονεφρίτιδα, η αποφρακτική ουροπάθεια, η χρόνια πυελονεφρίτιδα κα. Στη συνέχεια θα παρουσιαστούν επιδημιολογικά δεδομένα των συχνότερων αιτιολογικών παραγόντων της ΧΝΝ.

1.2.1 Διαβητική Νεφροπάθεια

Η διαβητική νεφροπάθεια είναι μία νόσος των νεφρών που εμφανίζεται σε ασθενείς που πάσχουν από σακχαρώδη διαβήτη και αποτελεί την κυριότερη αιτία της ΧΝΝ. Ο επιπολασμός της διαβητικής νεφροπάθειας παραμένει υψηλή διαχρονικά. Στην Εικόνα 2. βλέπουμε το ποσοστό των ασθενών με ΧΝΝ στις ΗΠΑ με διάγνωση διαβήτη. Όπως παρατηρούμε διαχρονικά (ανά τριετίες) το ποσοστό των ασθενών με ΧΝΝ και διαβήτη κυμαίνεται μεταξύ 32-38% περίπου, καθιστώντας το διαβήτη το συχνότερο αιτιολογικό παράγοντα που οδηγεί σε ΧΝΝ.



Εικόνα 2. Ποσοστό των ασθενών με ΧΝΝ στις ΗΠΑ, με διάγνωση διαβήτη.

Πηγή: United States Renal Data System (USRDS), 2022.

Σε άλλη μελέτη σε Κινέζικο πληθυσμό, μετρήθηκε ο επιπολασμός και οι παράγοντες κινδύνου για τη ΧΝΝ και τη διαβητική νεφρική νόσο (Duan *et al.*, 2019). Πραγματοποιήθηκε μια συγχρονική μελέτη με 23.869 συμμετέχοντες και στόχος ήταν να μετρηθεί ο επιπολασμός και οι παράγοντες κινδύνου για τη χρόνια νεφρική νόσο (ΧΝΝ) και τη διαβητική νεφρική νόσο (ΔΝΝ) σε έναν κινεζικό αγροτικό πληθυσμό. Η κατάσταση της ΧΝΝ και της ΔΝΝ ορίστηκε σύμφωνα με το συνδυασμό του εκτιμώμενου ρυθμού σπειραματικής διήθησης (eGFR) και της παρουσίας λευκωματουρίας. Οι συμμετέχοντες συμπλήρωσαν ερωτηματολόγιο που περιλάμβανε τον τρόπο ζωής και το σχετικό ιατρικό ιστορικό, και ελήφθησαν δείγματα αίματος και ούρων. Υπολογίστηκε ο προσαρμοσμένος κατά ηλικία και φύλο επιπολασμός της ΧΝΝ και της ΔΝΝ και αναλύθηκαν με λογιστική παλινδρόμηση οι παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται με την παρουσία ΧΝΝ και ΔΝΝ. Ο συνολικός επιπολασμός της ΧΝΝ ήταν 16,4% (15,9-16,8%) και της ΔΝΝ ήταν 2,9% (2,7-3,1%). Στους συμμετέχοντες με διαβήτη, ο συνολικός επιπολασμός της ΧΝΝ ήταν 35,5% (95% CI = 33,7-37,3%). Οι παράγοντες που συσχετίστηκαν ανεξάρτητα με τη νεφρική βλάβη ήταν η ηλικία, το φύλο, η εκπαίδευση, το προσωπικό εισόδημα, η κατανάλωση αλκοόλ, το υπερβολικό βάρος, η παχυσαρκία, ο διαβήτης, η υπέρταση και η δυσλιπιδαιμία.

1.2.2 Υπέρταση

Η υπέρταση, δηλαδή η επίμονη αύξηση της συστηματικής αιματικής πίεσης, είναι δυνατόν να προκληθεί από νεφρική βλάβη ή και να προκαλέσει μία νεφρική βλάβη. Η παρατεταμένη υπέρταση καταστρέφει τα τοιχώματα των αρτηριδίων και επιταχύνει τη διαδικασία της αθηροσκλήρυνσης. Η υψηλή αρτηριακή πίεση συγκαταλέγεται στους αιτιολογικούς παράγοντες που μπορούν να οδηγήσουν σε ΧΝΝ. Μεγάλη μελέτη στις ΗΠΑ με την χρήση δεδομένων 2,6 εκατομμυρίων ασθενών διερεύνησε τον επιπολασμό και τις κυριότερες αιτίες ανάπτυξης ΧΝΝ (Tuttle *et al.*, 2019). Από τους 2.625.963 ενήλικες και παιδιά του δείγματος, 606 064 ενήλικες (23,1%) με ΧΝΝ είχαν διάμεση ηλικία 70 (59-81) έτη, με 338.785 γυναίκες (55,9%) και 434.474 λευκά άτομα (71,7%). Συνολικά 12.591 παιδιά (0,4%) με ΧΝΝ είχαν διάμεση ηλικία 6 (1-13) ετών, με 7.079 κορίτσια (56,2%) και 6.653 μη Λατινοαμερικάνικα λευκά παιδιά (52,8%). Ο διάμεσος εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης ήταν 53 (41-61) ml/min/1,73 m² στους ενήλικες και 70 (50-95) ml/min/1,73 m² στα παιδιά. Τα ποσοστά επικράτησης της ΧΝΝ στους ενήλικες ήταν 4,8% συνολικά (606.064 από 12.669.700) με 1,6% (93.644 από 6.011.129) κατά τη διάρκεια των ετών 2006 έως 2009, 5,7% (393.455 από 6.903.084) κατά τη διάρκεια των ετών 2010 έως 2013 και 8,4% (683.574 από 8.179.860) κατά τη διάρκεια των ετών 2014 έως 2017 (P < .001). Συνολικά 226.693 ασθενείς (37,4%) είχαν ΧΝΝ σταδίου 3α, 100.239 (16,5%), ΧΝΝ σταδίου 3β, 39.125 (6,5%), ΧΝΝ σταδίου 4 και 20.328 (3,4%), ΧΝΝ σταδίου 5. Μεταξύ των ενηλίκων με ΧΝΝ, αξιολογήσεις λευκωματουρίας και πρωτεϊνουρίας ήταν διαθέσιμες σε 52.551 (8,7%) και 25.035 (4,1%) ασθενείς, αντίστοιχα. Ένας αναστολέας του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης συνταγογραφήθηκε σε 124.575 ασθενείς (20,6%) και 204.307 (33,7%) έλαβαν μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα ή αναστολείς αντλίας πρωτονίων. Από τους 1.973.258 ενήλικες (75,1%) σε κίνδυνο, το ένα τέταρτο είχε διαβήτη ή προδιαβήτη (512 299 [26,0%]), σχεδόν οι μισοί είχαν 812.000 [48,4%]) υπέρταση και το ένα τέταρτο είχε τόσο υπέρταση όσο και διαβήτη ή προδιαβήτη (505 147 [25,6%]). Και στην περίπτωση της μελέτης αυτής, οι κυρίαρχοι παράγοντες ανάπτυξης ΧΝΝ αναδείχθηκε ο διαβήτης και η υπέρταση.

1.2.3 Χρόνια Σπειραματονεφρίτιδα

Στην περίπτωση της χρόνιας σπειραματονεφρίτιδας τα σπειράματα βλάπτονται είτε απευθείας (πρωτοπαθής σπειραματονεφρίτιδα) είτε στα πλαίσια συστηματικού νοσήματος που επιδρά σε διάφορα όργανα στα οποία συμπεριλαμβάνονται και οι νεφροί (δευτεροπαθής σπειραματονεφρίτιδα) (Στεφανίδης, 2020). Και στην περίπτωση της σπειραματονεφρίτιδας ο επιπολασμός της για την πρόκληση ΧΝΝ είναι υψηλός. Μελέτη πραγματοποιήθηκε σε νοσοκομείο της Κίνας, όπου αναλύθηκαν τα δεδομένα από τους ιατρικούς φακέλους 3.547 ασθενών (Liu *et al.*, 2010). Η ανάλυση των δεδομένων έδειξε ότι οι πιο συχνές αιτίες της ΧΝΝ ήταν η πρωτοπαθής σπειραματονεφρίτιδα (55,20%), η υπέρταση (14,55%) και ο διαβήτης (11,78%). Η σύνθεση των αιτιών κατά τη διάρκεια αυτών των 6 ετών που διήρκεσε η μελέτη δεν διέφερε σημαντικά ($P>0,05$). Το ποσοστό της χρόνιας σπειραματονεφρίτιδας μειώθηκε, ενώ αυτό της υπερτασικής νεφροπάθειας και της διαβητικής νεφροπάθειας αυξήθηκε με την πάροδο του χρόνου. Οι ασθενείς κατανεμήθηκαν αντίστοιχα από το στάδιο 3 έως το στάδιο 5 με τα ακόλουθα ποσοστά: 11,59% (στάδιο 3), 23,03% (στάδιο 4) και 65,38% (στάδιο 5). Οι μεσήλικες και οι νέοι ασθενείς (41 ετών < ηλικία < 60 ετών) αντιπροσώπευαν το 39,24% των ασθενών με ΧΝΝ. Οι ηλικιωμένοι ασθενείς (ηλικία > 60 ετών) αντιπροσώπευαν το 36,88% των ασθενών με ΧΝΝ. Η χρόνια σπειραματονεφρίτιδα παρατηρήθηκε συχνά σε ηλικίες 21-40 και 41-60 ετών. Οι ασθενείς με νεφρίτιδα από λύκο ήταν νεότεροι, το 48,35% των οποίων ήταν ηλικίας 21-40 ετών. Αντίθετα, οι ασθενείς με υπερτασική νεφροπάθεια και διαβητική νεφροπάθεια ήταν πολύ μεγαλύτεροι σε ηλικία. Παρατηρήθηκαν κυρίως σε ομάδες άνω των 40 ετών. Η αποφρακτική νεφροπάθεια και η ουρική νεφροπάθεια εμφανίζονταν κυρίως σε άνδρες, ενώ φάνηκε ότι οι γυναίκες έπασχαν πολύ πιο εύκολα από νεφρίτιδα του λύκου. Η πλειονότητα των ασθενών με ΧΝΝ συνοδευόταν από αναιμία (94,28%) και υπέρταση (56,91%), ενώ η συχνότητα και ο βαθμός εμφάνισης της αναιμίας και της υπέρτασης αυξάνονταν όσο εξελισσόταν η ΧΝΝ ($P<0,005$).

Όπως παρουσιάστηκε αναλυτικά παραπάνω ο διαβήτης, η υπέρταση και η σπειραματονεφρίτιδα ευθύνονται σχεδόν για τα δύο τρίτα των περιστατικών ΧΝΝ διεθνώς και αποτελούν τους κυριότερους παράγοντες κινδύνου. Συνεπώς, ο έλεγχος των νοσημάτων αυτών και η καλύτερη διαχείριση τους μπορούν να μειώσουν την

επίπτωση τους στην ανάπτυξη ΧΝΝ. Άλλοι παράγοντες που σχετίζονται με τον τρόπο ζωής αυτό που είναι περισσότερο γνωστό ως υγιεινός τρόπος ζωής και θα μπορούσαν να λειτουργήσουν προφυλακτικά για την ανάπτυξη ΧΝΝ αποτελεί η σωματική άσκηση, η διακοπή του καπνίσματος, ο έλεγχος και η διατήρηση φυσιολογικού σωματικού βάρους (Δείκτη Μάζας Σώματος), η απώλεια βάρους στους υπέρβαρους και παχύσαρκους, η υγιεινή διατροφή με υπολιπιδαιμική διαίτα, ο περιορισμός της πρόσληψης άλατος στους υπερτασικούς ασθενείς, ο περιορισμός της κατανάλωσης αλκοόλ (Howden *et al.*, 2013; Dunkler *et al.*, 2015; Ricardo *et al.*, 2015; Tong *et al.*, 2015).

1.3 Κλινικά Χαρακτηριστικά ΧΝΝ

Η ΧΝΝ αποτελεί μία σιωπηλή νόσο, που στα πρώτα της στάδια οι ασθενείς είναι ασυμπτωματικοί και μπορεί να φτάσουν σε προχωρημένα στάδια και να μην έχουν κάποια συμπτώματα. Στην περίπτωση της απώλειας της σωληναριακής λειτουργίας, στους ενήλικες μπορεί να έχουμε νυκτουρία και ενούρηση στα παιδιά (Στεφανίδης, 2020). Στα πρώιμα στάδια παρατηρείται στην πλειονότητα των ασθενών αρτηριακή υπέρταση. Τα πιο συνηθισμένα συμπτώματα εξαιτίας της ουραιμίας περιλαμβάνουν (Στεφανίδης, 2020):

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

Οι ασθενείς με ΧΝΝ δύνανται να βιώσουν έναν σημαντικό αριθμό σοβαρών επιπλοκών που περιλαμβάνουν ενδεικτικά τις παρακάτω επιπλοκές (Συργκάνης, 2021; Sarnak, 2003; SNIVELY and GUTIERREZ, 2004; Naqvi and Collins, 2006;

Krishnan and Kiernan, 2009; Agrawal *et al.*, 2011; Drawz, Babineau and Rahman, 2012; Levey and Coresh, 2012; Barreto *et al.*, 2014; Di Lullo *et al.*, 2015; Chillon, Massy and Stengel, 2016; Bello *et al.*, 2017; Xie *et al.*, 2018; Tuttle *et al.*, 2019):

- 📌 Από το καρδιαγγειακό, που μπορεί να περιλαμβάνουν μεταβολές της καρδιακής γεωμετρίας, συμπεριλαμβανομένης της υπερτροφίας της αριστερής κοιλίας, της αθηροσκλήρωσης και της αρτηριοσκλήρυνσης, καθώς και την υπέρταση.
- 📌 Αιματολογικά προβλήματα, που περιλαμβάνουν την αναιμία και τις διαταραχές αιμόστασης.
- 📌 Διαταραχές του οστικού μεταβολισμού.
- 📌 Διαταραχές της οξεοβασικής ισορροπίας.
- 📌 Ενδοκρινολογικά και μεταβολικά προβλήματα, που περιλαμβάνουν τον υπερπαραθυροειδισμό, τις διαταραχές εμμήνου ρύσεως, τις σεξουαλικές δυσλειτουργίες, την υπογονιμότητα, τις διαταραχές εγκυμοσύνης καθώς και τις ηλεκτρολυτικές διαταραχές.
- 📌 Δερματολογικά προβλήματα, που σχετίζονται με τα επίπεδα ουρίας.
- 📌 Λοιμώξεις, που περιλαμβάνουν την πνευμονία, την ουρολοίμωξη και τη σήψη.
- 📌 Νευρολογικές διαταραχές που περιλαμβάνουν τις διαταραχές του ύπνου, την γνωστική εξασθένιση, το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο.

Αναφορικά με τις διαταραχές του ύπνου οι σημαντικότερες περιλαμβάνουν την αϋπνία, την υπερβολική ημερήσια υπνηλία, την αποφρακτική ή κεντρική άπνοια του ύπνου καθώς και το σύνδρομο των ανήσυχων ποδιών. Για όλα αυτά τα προβλήματα, καθώς επίσης για την επιδημιολογία και τις επιπτώσεις τους, θα γίνει αναλυτική παρουσίαση στο επόμενο κεφάλαιο που είναι αφιερωμένο αποκλειστικά στον ύπνο.

1.4 Η ΧΝΝ Τελικού Σταδίου

Όταν ο GFR είναι χαμηλότερος από 10-15 ml/min πλέον η κατάσταση της υγείας του ασθενούς είναι πολύ επιβαρυνμένη και κινδυνεύει άμεσα η ζωή του. Για το λόγο αυτό θα πρέπει να υποβληθεί ο ασθενής άμεσα σε θεραπεία υποκατάστασης, στις οποίες εντάσσονται ασθενείς που έχουν προσδόκιμο επιβίωσης άνω των 6-12 μηνών

(Στεφανίδης, 2020). Οι τρεις μέθοδοι υποκατάστασης είναι η αιμοκάθαρση, η περιτοναϊκή κάθαρση και η μεταμόσχευση νεφρού.

1.4.1 Αιμοκάθαρση

Όταν λοιπόν ο GFR βρίσκεται πολύ χαμηλά και παράλληλα ο ασθενής με ΧΝΝ τελικού σταδίου παρουσιάζει σοβαρή συμπτωματολογία που περιλαμβάνει ουραιμία, υπερφόρτωση της κυκλοφορίας με υγρά, υπερκαλιαιμία με σημαντική αύξηση στην τιμή του καλίου, εμφάνιση μεταβολικής οξέωσης, ο ασθενής ξεκινά θεραπεία αιμοκάθαρσης. Με τον όρο κάθαρση περιγράφεται η κατάσταση όπου έχουμε τη διάχυση των διαλυμένων ουσιών διαμέσου μίας ημί-διαπερατής μεμβράνης, από μία περιοχή υψηλής συγκέντρωσης σε μία άλλη με χαμηλότερη συγκέντρωση. Η κάθαρση βοηθά στη ΧΝΝ τελικού σταδίου την απομάκρυνση της περίσσειας νερού και μεταβολικών προϊόντων. Με την πρώιμη χρήση της κάθαρσης είναι δυνατόν να μειωθεί το ποσοστό επιπλοκών. Μολονότι με την κάθαρση πετυχαίνουμε να υποκαταστήσουμε τις ελλειπείς απεκκριτικές λειτουργίες του νεφρού, εντούτοις δεν μπορούμε να πετύχουμε την υποκατάσταση της μειωμένης παραγωγής ερυθροποιητίνης. Η αναιμία ακόμη και σε ασθενείς υπό αιμοκάθαρση παραμένει ένα από τα σημαντικότερα και πιο συχνά προβλήματα.

Στην θεραπεία υποκατάστασης με αιμοκάθαρση εφαρμόζονται οι βασικές αρχές της διάχυσης καθώς και της υπερδιήθησης, με σκοπό να ολοκληρωθεί η απομάκρυνση η περίσσεια των νερού, τα άχρηστα προϊόντα καθώς και οι ηλεκτρολύτες. Τα απαραίτητα στοιχεία για την πραγματοποίηση μίας συνεδρίας αποκατάστασης περιλαμβάνουν το μηχάνημα αιμοκάθαρσης, το φίλτρο αιμοκάθαρσης και το διάλυμα αιμοκάθαρσης. Αρχικά, θα πρέπει να υπάρχει πρόσβαση στο αγγειακό δίκτυο του ασθενούς για να αντλήσουμε επαρκή ποσότητα αίματος. Αυτό μπορεί να επιτευχθεί μετά από τη δημιουργία μίας αγγειακής προσπέλασης, η οποία μας επιτρέπει να αντλήσουμε μεγάλη ποσότητα αίματος με τη βοήθεια της αντλίας του μηχανήματος αιμοκάθαρσης, η άντληση της οποίας μπορεί να φτάσει κατά μέσο όρο τα 300 ml/min. Το αίμα μεταφέρεται στο φίλτρο αιμοκάθαρσης, το οποίο διαθέτει πορώδεις μεμβράνες, οι οποίες επιτρέπουν σε διάφορα μικρά μόρια, όπως είναι η γλυκόζη, το νερό και οι ηλεκτρολύτες να περάσουν, και την ίδια στιγμή δεν επιτρέπει σε μεγάλα μόρια (πχ. κυτταρικά στοιχεία του αίματος και πρωτεΐνες) να διέλθουν και τα κύτταρα του αίματος. Την ίδια στιγμή το διάλυμα αιμοκάθαρσης, το οποίο έχει σύσταση και θερμοκρασία περίπου ίδια με το φυσιολογικό εξωκυττάριο

υγρό, κινείται στο φίλτρο αιμοκάθαρσης σε αντίθετη φορά από αυτήν του αίματος. Μέσω της διαδικασίας της διάχυσης, τα μικρά διαλυμένα μόρια περνούν ελεύθερα μέσω της μεμβράνης. Η κατεύθυνση μετακίνησης κάθε μίας ουσίας, καθορίζεται από την συγκέντρωση της στο αίμα και στο διάλυμα. Οι ηλεκτρολύτες καθώς και τα άχρηστα προϊόντα, όπως η ουρία και η κρεατινίνη, διαχέονται από το αίμα προς το διάλυμα. Είναι δυνατόν να απομακρυνθεί η περίσσεια νερού, εάν δημιουργήσουμε μεγαλύτερη υδροστατική πίεση στο αίμα από ότι στο διάλυμα, το οποίο κινείται στην άλλη πλευρά της μεμβράνης, κατά την αντίθετη φορά. Η μέθοδος αυτή είναι η ονομαζόμενη υπερδιήθηση.

Θεμελιώδης προϋπόθεση για την αποτελεσματικότητα της αιμοκάθαρσης και την ποιοτική κάθαρση αποτελεί η ύπαρξη μία αγγειακής προσπέλασης, ικανής να παρέχει επαρκή ποσότητα αίματος για άντληση από το μηχάνημα αιμοκάθαρσης, να μπορεί να χρησιμοποιηθεί για όσο το δυνατόν μεγαλύτερο διάστημα και να παρουσιάζει χαμηλά ποσοστά επιπλοκών (Κοσμαδάκης, 2012). Υπάρχουν τρία είδη προσπελάσεων, η αρτηριοφλεβική αναστόμωση (AV fistula), το αρτηριοφλεβικό μόσχευμα και ο κεντρικός φλεβικός καθετήρας. Πάντοτε πρώτη προτεραιότητα από τον αγγειοχειρουργό έχει η δημιουργία φίστουλας με δεύτερη το αρτηριοφλεβικό μόσχευμα. Τελευταία επιλογή αποτελεί η τοποθέτηση κεντρικής φλεβικής γραμμής, καθώς σε σύγκριση με τις άλλες δύο προσπελάσεις έχει μεγαλύτερα ποσοστά επιπλοκών, που περιλαμβάνουν τις θρομβώσεις και την ανάπτυξη λοιμώξεων. Οι διεθνείς οργανισμοί έχουν εκδώσει κατευθυντήριες οδηγίες, όπου συστήνουν την περιορισμένη χρήση των κεντρικών φλεβικών καθετήρων λόγω του κινδύνου επιπλοκών και αυξημένης νοσηρότητας. Παρόλα αυτά η εφαρμογή κεντρικών φλεβικών καθετήρων εξακολουθεί να έχει υψηλά ποσοστά χρήσης, που σύμφωνα με τα ευρήματα μελετών το ποσοστό φτάνει και το 50% (Nassar and Ayus, 2001; Napalkov *et al.*, 2013; Xue *et al.*, 2013; Bream, 2016; Miller *et al.*, 2016; Poinen *et al.*, 2019; Chouhani *et al.*, 2022; Lok *et al.*, 2020; Ethier *et al.*, 2008).

1.4.2 Περιτοναϊκή Κάθαρση

Η περιτοναϊκή κάθαρση πραγματοποιείται με την πρόσβαση στην περιτοναϊκή κοιλότητα μέσω ενός περιτοναϊκού καθετήρα. Στην περιτοναϊκή κάθαρση, γίνεται έγχυση 1,5 – 3 λίτρα ειδικού διαλύματος που περιέχει δεξτρόζη στην περιτοναϊκή κοιλότητα το οποίο παραμένει στο εσωτερικό της κοιλότητας για 2-4 ώρες. Όπως

και με την αιμοκάθαρση , οι τοξικές ουσίες απομακρύνονται από τον οργανισμό μέσω υπερδιήθησης (δηλαδή μεταφοράς των διαλυτών τοξικών ουσιών μαζί με το υγρό που αποβάλλεται από τον οργανισμό) και μέσω διάχυσης που λαμβάνει χώρα λόγω της κλίσης συγκέντρωσης που δημιουργείται από τη διαφορά της συγκέντρωσης των ουσιών αυτών μεταξύ αίματος και διαλύματος. Η κάθαρση των ουσιών και του ύδατος κατά τη διάρκεια μίας αλλαγής της περιτοναϊκής κάθαρσης εξαρτάται από την ισορροπία μεταξύ της μετακίνησης των ουσιών αυτών και του ύδατος στην περιτοναϊκή κοιλότητα και της απορρόφησης τους από την περιτοναϊκή κοιλότητα (JAMESON and LOSCALZO, 2013). Η ταχύτητα διάχυσης μειώνεται με την πάροδο του χρόνου και τελικά μηδενίζεται όταν εξισορροπηθεί η συγκέντρωση των τοξικών ουσιών στο πλάσμα και στο διάλυμα. Η απορρόφηση των διαλυμένων ουσιών και του ύδατος από την περιτοναϊκή κοιλότητα πραγματοποιείται μέσω των τριχοειδών αγγείων της περιτοναϊκής μεμβράνης προς τη συστηματική κυκλοφορία και μέσω των λεμφαγγείων του περιτοναίου προς τη λεμφική κυκλοφορία. Ο ρυθμός μεταφοράς των διαλυμένων ουσιών δια της περιτοναϊκής κοιλότητας η ποικίλει από ασθενή σε ασθενή και μπορεί να μεταβληθεί επί παρουσίας λοίμωξης (περιτονίτιδα), με την χορήγηση κάποιων φαρμάκων όπως η β-αναστολείς και οι αναστολείς των διαύλων ασβεστίου και με την επίδραση ορισμένων φυσικών παραγόντων όπως η θέση και η άσκηση (Gokal and Mallick, 1999; Teitelbaum and Burkart, 2003; Mehrotra *et al.*, 2016; Xie *et al.*, 2018; Tuttle *et al.*, 2019; Andreoli and Totoli, 2020).

Η περιτοναϊκή κάθαρση έχει σημαντικά πλεονεκτήματα έναντι της κλασσικής αιμοκάθαρσης, καθώς όμως και μειονεκτήματα. Στα σημαντικά πλεονεκτήματα της συγκεκριμένης θεραπείας περιλαμβάνονται η εφαρμογή της στο σπίτι του ασθενούς χωρίς την χρήση ενός πολύπλοκου μηχανήματος, η πολύ εύκολη εκπαίδευση του ασθενούς για την εφαρμογή της θεραπείας, η δυνατότητα που παρέχεται στον ασθενή για ταξίδια και γενικότερα μετακινήσεις. Επίσης, δεν υπάρχουν τόσο σημαντικοί διαιτητικοί περιορισμοί αναφορικά με την πρόσληψη τροφής και υγρών και η απομάκρυνση των υγρών και των διαλυμένων ουσιών είναι συνεχής. Εκτιμάται ότι είναι καταλληλότερη για παιδιά, ηλικιωμένους και ασθενείς με διαβήτη ή καρδιαγγειακή αστάθεια. Και τέλος, αναφορικά με την οικονομική επιβάρυνση των συστημάτων υγείας που καλούνται να καλύψουν το σύνολο ή το μεγαλύτερο μέρος της υγειονομικής δαπάνης, η περιτοναϊκή κάθαρση είναι φθηνότερη από την

κλασσική αιμοκάθαρση (Blake, 1999; Xie *et al.*, 2018; Sukul *et al.*, 2019; Tuttle *et al.*, 2019; Yoshida and Tsuruya, 2021)

Από την άλλη πλευρά, μία σειρά από μειονεκτήματα δύνανται να βιώσουν οι ασθενείς που υποβάλλονται σε περιτοναϊκή κάθαρση. Στα μειονεκτήματα αυτά συμπεριλαμβάνονται ο υποσιτισμός, η εμφάνιση λοιμώξεων, οι μεταβολικές και μηχανικές επιπλοκές καθώς επίσης και σημαντικός κίνδυνος σχετικά με την επάρκεια της αιμοκάθαρσης. Επίσης, παρατηρούνται ψυχολογικά προβλήματα που σχετίζονται με τον μόνιμο καθετήρα καθώς ακόμη και κόπωση από τη συνεχή χρήση, ιδίως στους ηλικιωμένους (Blake, 1999; Xie *et al.*, 2018; Sukul *et al.*, 2019; Tuttle *et al.*, 2019; Yoshida and Tsuruya, 2021; Blake, 1999; Xie *et al.*, 2018; Sukul *et al.*, 2019; Tuttle *et al.*, 2019; Yoshida and Tsuruya, 2021).

1.4.3 Τύποι Περιτοναϊκής Κάθαρσης

Υπάρχουν τρεις τύποι περιτοναϊκής κάθαρσης (JAMESON and LOSCALZO, 2013; Hagen *et al.*, 2014; Gallieni *et al.*, 2015; Akyol, Porteous and Brown, 2020):

- Η συνεχής φορητή περιτοναϊκή κάθαρση (Continuous ambulatory peritoneal dialysis – CADD).
- Η συνεχής κυκλική περιτοναϊκή κάθαρση (continuous cyclic peritoneal dialysis – CCPD).
- Ο συνδυασμός και των δύο παραπάνω μεθόδων.

Στην συνεχής φορητή περιτοναϊκή κάθαρση ο ασθενής συνδέει τη συσκευή που περιέχει το ειδικό διάλυμα με τον περιτοναϊκό καθετήρα και ακολούθως το διάλυμα εισέρχεται στην περιτοναϊκή κοιλότητα, όπου και παραμένει για 4 – 5 ώρες. Στη συνέχεια γίνεται η αντικατάσταση του διαλύματος με ένα καινούργιο, με αποτέλεσμα σε όλη τη διάρκεια της ημέρας να πραγματοποιούνται τρεις έως και πέντε αλλαγές διαλυμάτων. Για να παραμένει διάλυμα εντός της περιτοναϊκής κοιλότητας σε όλη τη διάρκεια της νύκτας, η τελευταία αλλαγή πρέπει να πραγματοποιείται πριν ο ασθενής πάει για ύπνο.

Στην συνεχή κυκλική περιτοναϊκή κάθαρση οι αλλαγές πραγματοποιούνται συνήθως κατά τη διάρκεια της νύκτας και με τρόπο αυτοματοποιημένο. Ειδικότερα, ο περιτοναϊκός καθετήρας του ασθενούς συνδέεται με μία αυτοματοποιημένη συσκευή

κάθαρσης, η οποία πραγματοποιεί μία σειρά από κύκλους αλλαγών, ενώ ο ασθενής κοιμάται. Ο αριθμός των αλλαγών που απαιτείται για να επιτευχθεί η βέλτιστη κάθαρση των διαλυμένων ουσιών διαπεριτοναϊκής μεμβράνης ποικίλει ανάλογα με τα χαρακτηριστικά της μεμβράνης αυτής. Όπως και για την αιμοκάθαρση, οι ειδικοί προτείνουν προσεκτική παρακολούθηση των καθάρσεων των διαλυμένων ουσιών προκειμένου να επιβεβαιωθεί η επάρκεια της παρεχόμενης περιτοναϊκής κάθαρσης.

1.4.4 Επιπλοκές κατά την εφαρμογή της Περιτοναϊκής Αιμοκάθαρσης

Η κύριες επιπλοκές της περιτοναϊκής κάθαρσης είναι η περιτονίτιδα, οι λοιμώξεις που σχετίζονται με τον περιτοναϊκό καθετήρα, η αύξηση του σωματικού βάρους και άλλες μεταβολικές διαταραχές και εκδηλώσεις ουραιμίας σε ασθενείς που δεν έχουν υπολειπόμενη νεφρική λειτουργία.

Ειδικότερα, η περιτονίτιδα τυπικά οφείλεται σε πλημμελή εφαρμογή των κανόνων αντισηψίας κατά τη διάρκεια μιας ή περισσότερων αλλαγών. Ορίζεται συνήθως από την παρουσία αυξημένου αριθμού λευκών αιμοσφαιρίων ($100/\text{mm}^3$), από τα οποία το 50% τουλάχιστον είναι ουδετερόφιλα πολυμορφοπύρρηνα. Η κλινική εκδήλωση περιλαμβάνει τυπικά άλγος και θολό διήθημα (θολό σάκο), συχνά συνοδευόμενα με πυρετό και άλλα συστηματικά συμπτώματα. Τα μικρόβια που συνήθως ενοχοποιούνται είναι οι gram-θετικοί κόκκοι, συμπεριλαμβανομένου και του σταφυλόκοκκου, πράγμα που αναδεικνύει το δέρμα ως πηγή προέλευσης των μικροβίων. Οι περισσότερες περιπτώσεις περιτονίτιδας μπορεί να αντιμετωπιστούν είτε με ενδοπεριτοναϊκή έγχυση είτε με την από του στόματος λήψη αντιβιοτικών, ανάλογα με τον οργανισμό. Οι περισσότεροι ασθενείς συνήθως δεν χρήζουν εισαγωγή και νοσηλεία σε νοσοκομείο.

Άλλες επιπλοκές της περιτοναϊκής κάθαρσης περιλαμβάνουν αυτές που σχετίζονται με την αυξημένη ενδοκοιλιακή πίεση, όπως οι κοιλιοκήλες και οι διαρροές υγρού αιμοκάθαρσης. Η μακροχρόνια παρουσία του υγρού της στην περιτοναϊκή κοιλότητα μπορεί να οδηγήσει σε ένα σπάνιο σύνδρομο ενθυλακωτικής περιτοναϊκής σκλήρυνσης και άλλους μηχανισμούς βλάβης της περιτοναϊκής μεμβράνης. Άλλες επιπλοκές είναι παρόμοιες με εκείνες που συναντώνται σε ασθενείς με αιμοκάθαρση. Παραδείγματα αυτών περιλαμβάνουν την αμυλοείδωση που σχετίζεται με την αιμοκάθαρση και την επίκτητη κυστική νόσο του νεφρού

(Bender, Bernardini and Piraino, 2006; Peppelenbosch *et al.*, 2008; Bargman, 2009; Stuart *et al.*, 2009; Xu, Liu and Dong, 2017; Del Peso *et al.*, 2020)

1.4.5 Μεταμόσχευση Νεφρού

Η μεταμόσχευση νεφρού αποτελεί τη θεραπεία εκλογή για τους ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο τελικού σταδίου. Αναφορικά με την προϊστορία των μεταμοσχεύσεων, αυτές ξεκίνησαν στις αρχές του 19ου αιώνα, οι οποίες όμως δεν στέφθηκαν με επιτυχία. Οι Paul Ehrlich και Carl Jensen το έτος 1903, πραγματοποίησαν τις πρώτες συστηματικές παρατηρήσεις και καταγραφές αναφορικά με τις μεταμοσχεύσεις σε ποντίκια. Αν και υπέθεσαν ότι η αποτυχία της διαδικασίας μεταμόσχευσης, είχε την αιτία της σε κάποιου είδους αντίδραση του ανοσοποιητικού συστήματος, εντούτοις δε κατάφεραν να τεκμηριώσουν τη θεωρία τους (Barker and Markmann, 2013).

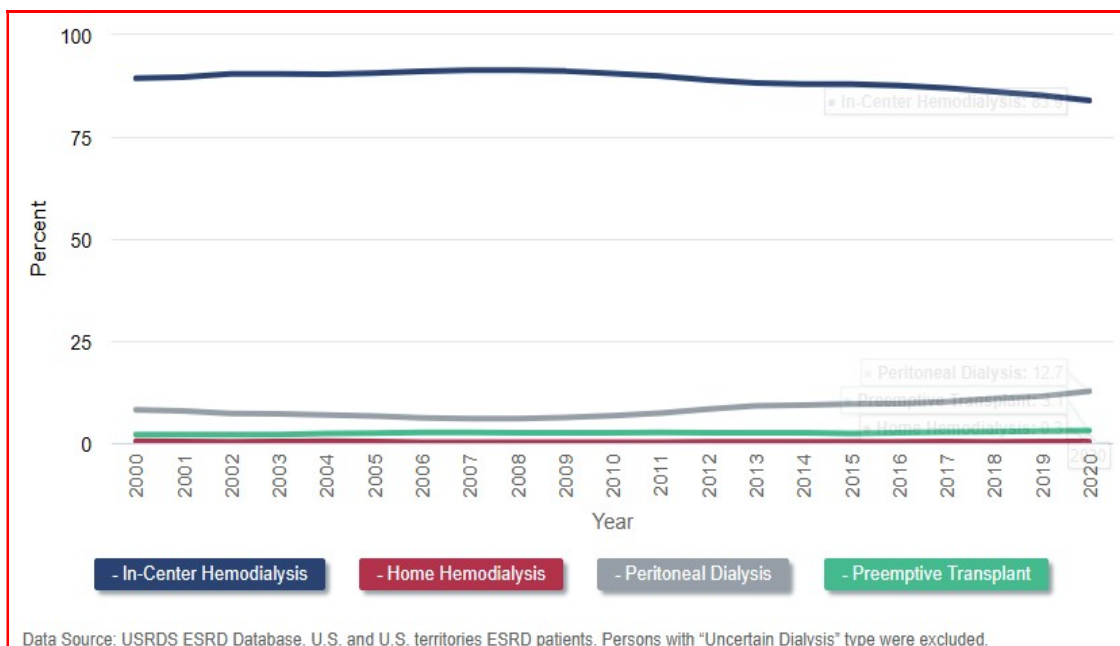
Μία από τις σημαντικότερες συνεισφορές στο πεδίο των μεταμοσχεύσεων ήταν αυτή του Γάλλου χειρουργού και βιολόγου με αμερικανική υπηκοότητα Alexis Carrel, ο οποίος το 1912 έλαβε το βραβείο Νόμπελ, αναφορικά με τη δυνατότητα αποκατάστασης της ροής του αίματος στο μόσχευμα μετά τη συρραφή και την αναστόμωση των αγγείων που πραγματοποίησε το 1902. Μετά την επίτευξη της αγγειοραφής, τον ίδιο χρόνο οι Ullman και De Castello καθώς επίσης και ο Carrel στη Γαλλία, πραγματοποίησαν μεταμοσχεύσεις νεφρών σε πειραματόζωα. Στις δεκαετίες του 1930-1950 πραγματοποιήθηκαν μεταμοσχεύσεις σε ζώα, σε μία προσπάθεια να διερευνηθεί ο ρόλος των αντισωμάτων και της απόρριψης των μεταμοσχευθέντων οργάνων (Barker and Markmann, 2013).

Η πρώτη επιτυχημένη μεταμόσχευση νεφρού από άνθρωπο σε άνθρωπο πραγματοποιήθηκε από τον Joseph E. Murray το Δεκέμβριο του 1954 (U.S. Department of Health & Human Services, 2020). Για την αποφυγή της απόρριψης του μοσχεύματος ο Murray πραγματοποίησε τη μεταμόσχευση μεταξύ διδύμων. Στη διάρκεια των επόμενων ετών πραγματοποιήθηκαν οι πρώτες μεταμοσχεύσεις και από άλλα όργανα, όπως έγινε το 1963 η μεταμόσχευση ήπατος και πνεύμονος, το 1967 η μεταμόσχευση καρδιάς και το 1971 η μεταμόσχευση δέρματος (Oh, 2009). Η ανακάλυψη που αποτέλεσε σταθμό για την διατήρηση των μεταμοσχευμένων οργάνων, ήταν αυτή των ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων, τα οποία συμβάλλουν στην αποτροπή της απόρριψης των οργάνων από τον λήπτη. Αναφορικά με τα

ανοσοκατασταλτικά, η εισαγωγή της κυκλοσπορίνης στις αρχές της δεκαετίας του '80 συνέβαλε στην αύξηση του ποσοστού επιβίωσης των μοσχευμάτων έως και 82%, όταν πριν την χρήση της κυκλοσπορίνης τα ποσοστά κυμαίνονταν στο 70% (Watson and Dark, 2012; JAMESON and LOSCALZO, 2013; Cohen *et al.*, 1984; Matsuda and Koyasu, 2000; Oates, Wood and Kahan, 2010; Tedesco and Haragsim, 2012).

Η πραγματοποίηση μεταμόσχευσης σε κάποιες περιπτώσεις αποτελεί τη μοναδική λύση που θα κρατήσει τον ασθενή στη ζωή ή θα του βελτιώσει το επίπεδο υγείας καθώς και την ποιότητα ζωής. Παρόλα τα ευεργετικά αποτελέσματα μίας μεταμόσχευσης, σημαντικός αριθμός ασθενών περιμένουν μεγάλα χρονικά διαστήματα να λάβουν ένα μόσχευμα και δυστυχώς πολλές φορές καταλήγουν μη βρίσκοντας τον κατάλληλο δότη. Σύμφωνα με δεδομένα από την Ευρωπαϊκή Ένωση, υπολογίζεται ότι περίπου 70.000 ασθενείς βρίσκονται σε λίστα αναμονής για μεταμόσχευση νεφρού, 8.500 περιμένουν σε λίστα αναμονής για μεταμόσχευση ήπατος και 3.850 ασθενείς βρίσκονται σε λίστα αναμονής για μεταμόσχευση καρδιάς (European Commission, 2013).

Ειδικότερα, στην περίπτωση της χρόνιας νεφρικής νόσου η επικρατούσα θεραπεία υποκατάστασης είναι αυτή της αιμοκάθαρσης σε μονάδα αιμοκάθαρσης. Σύμφωνα με το Αμερικανικό σύστημα συλλογής και ανάλυσης δεδομένων αναφορικά με τη χρόνια νεφρική νόσο, The United States Renal Data System, το ποσοστό των ασθενών με χρόνια νεφρική νόσο τελικού σταδίου που υποβάλλεται σε θεραπεία αιμοκάθαρσης φτάνει το 83,9%, αυτοί που λαμβάνουν περιτοναϊκή κάθαρση αποτελούν το 12,7% και, το 2020, 3.979 άτομα έλαβαν μεταμόσχευση νεφρού, αντιπροσωπεύοντας το 3,1% των ασθενών με χρόνια νεφρική νόσο τελικού σταδίου (USRDS, 2022). Τα δεδομένα αυτά απεικονίζονται στην Εικόνα 3.



Εικόνα 3. Ετήσιο ποσοστό ανά αρχικό τρόπο θεραπείας νεφρικής υποκατάστασης.
Πηγή: United States Renal Data System (USRDS), 2022.

1.5 Συμπεράσματα Κεφαλαίου

Η χρόνια νεφρική νόσος είναι μία προοδευτικά επιδεινούμενη νόσος, που σταδιακά θα οδηγήσει στο τελικό της στάδιο. Η εξέλιξη της χρόνιας νεφρικής νόσου εξαρτάται από τη διαχείριση της, και μπορεί να διαρκέσει μήνες ή και χρόνια μέχρι ένα ασθενής να φτάσει στο τελικό της στάδιο. Στην πλειονότητα των περιπτώσεων η χρόνια νεφρική νόσος οφείλεται σε άλλες χρόνιες νόσους ή καταστάσεις (πχ. διαβήτης, υπέρταση), η επίδραση των οποίων επιβαρύνει σταδιακά τη νεφρική λειτουργία οδηγώντας τελικά σε χρόνια νεφρική νόσο τελικού σταδίου, όπου ο ασθενής για να διατηρηθεί στη ζωή θα πρέπει να υποβληθεί σε θεραπεία υποκατάστασης. Η επικρατούσα θεραπεία είναι αυτή της χρόνιας αιμοκάθαρσης σε μονάδα αιμοκάθαρσης, η περιτοναϊκή κάθαρση και τέλος η μεταμόσχευση νεφρού. Κάθε μία θεραπεία έχει τα πλεονεκτήματα και τα μειονεκτήματά της, με την περιτοναϊκή κάθαρση να παρουσιάζει τις λιγότερες επιπλοκές. Μολονότι βέβαια, η μεταμόσχευση νεφρού αποτελεί την «ιδανική» λύση στη χρόνια νεφρική νόσο τελικού σταδίου, ωστόσο μόνο ένα μικρό ποσοστό των ασθενών που κάθε χρόνο διαγιγνώσκονται με χρόνια νεφρική νόσο τελικού σταδίου ή θα μπορέσει να υποβληθεί σε μεταμόσχευση. Η κυριότερη αιτία είναι ο αυξημένος αριθμός νέων

διαγνώσεων ασθενών με χρόνια νεφρική νόσο τελικού σταδίου σε συνδυασμό με το μικρό αριθμό διαθέσιμων μοσχευμάτων εθελοντών δοτών. Παρόλα αυτά, η αιμοκάθαρση αποτελεί την επικρατούσα θεραπεία, η οποία διατηρεί στη ζωή του ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο τελικού σταδίου.

Κεφάλαιο 2: Ο Ύπνος

Οι απαιτήσεις που έχει το κάθε άτομο σε ύπνο είναι γενετικά καθορισμένες. Οι απαιτήσεις αυτές μπορεί να ποικίλουν από τέσσερις έως και έντεκα ώρες κάθε νύχτα, με μέσο όρο τις επτά με οκτώ ώρες. Το «εσωτερικό ρολόι» του σώματος μας διαθέτει μία ενδογενή ημέρα που διαρκεί κάπως περισσότερο από 24 ώρες και θα πρέπει να επανεκκινείται διαρκώς από εξωτερικά ερεθίσματα, ώστε να ακολουθεί τον κύκλο ημέρας/νύχτας του περιβάλλοντος μας. Η ευαίσθητη αυτή διαδικασία μπορεί να διαταραχθεί από διάφορους εξωγενείς παράγοντες αλλά και παθήσεις.

Οι διαταραχές που προκύπτουν ταξινομούνται καλύτερα με βάση τα κύρια κλινικά τους χαρακτηριστικά: Διαταραχές της διάρκειας του ύπνου και του ρυθμού ύπνου, της αφύπνισης, την αϋπνία, την υπερϋπνία, την υπερβολική υπνηλία κατά τη διάρκεια της ημέρας και ειδικά παθολογικά φαινόμενα κατά τη διάρκεια του ύπνου (παραϋπνίες)

Ο ρυθμός του ύπνου καθώς επίσης και της εγρήγορσης διαμορφώνεται από δύο εσωτερικούς βιολογικούς μηχανισμούς, όπου ο πρώτος ονομάζεται κερκαδιανός ρυθμός και ο δεύτερος λειτουργία της ομοιόστασης. Ο *κερκαδιανός ρυθμός* αποτελεί ένα βιολογικό ρολόι που μας επιτρέπει να κοιμόμαστε κατά τη διάρκεια της νύχτας και να ξυπνάμε το πρωί. Λειτουργεί με μεγάλη ακρίβεια, ακόμη και όταν οι εξωτερικές συνθήκες δεν προσφέρουν τις κατάλληλες πληροφορίες για την αναγνώριση της ώρας (π.χ. ηλιακό φως, θερμοκρασία). Η λειτουργία της *ομοιόστασης* ελέγχει την ανάγκη του οργανισμού για ύπνο. Για παράδειγμα, σε περιόδους στέρησης ύπνου, η ομοιόσταση λειτουργεί υπενθυμίζοντας στον οργανισμό ότι πρέπει να κοιμηθεί και ρυθμίζοντας την ένταση του ύπνου.

2.1 Φάσεις του Ύπνου

Το ανθρώπινο σώμα διανύει κυκλικά δύο φάσεις ύπνου, τον ύπνο ταχείας κίνησης των ματιών (REM) (Memar and Faradji, 2018) και τον ύπνο μη ταχείας κίνησης των ματιών (NREM) (Gottesmann, 2002), ο οποίος χωρίζεται περαιτέρω σε τρία στάδια, N1-N3. Κάθε φάση και στάδιο του ύπνου περιλαμβάνει διακυμάνσεις στον μυϊκό τόνο, στα μοτίβα των εγκεφαλικών κυμάτων και στις κινήσεις των ματιών. Το σώμα διατρέχει όλα αυτά τα στάδια κυκλικά περίπου 4 έως 6 φορές κάθε νύχτα, με μέσο όρο 90 λεπτά για κάθε κύκλο (Memar and Faradji, 2018). Η ποιότητα του ύπνου και

ο χρόνος που δαπανάται σε κάθε στάδιο του ύπνου μπορεί να αλλοιωθεί από την κατάθλιψη, τη γήρανση, τις τραυματικές εγκεφαλικές κακώσεις, τα φάρμακα και τις διαταραχές του κερκαδιανού ρυθμού. Ο χρόνος που δαπανάται σε κάθε στάδιο ύπνου αναπτύσσεται και αλλάζει καθώς μεγαλώνουμε, με τη σταθερή τάση να είναι ότι οι ποσότητες ύπνου μειώνονται καθώς τα άτομα μεγαλώνουν. Οι ενήλικες τείνουν να επιδεικνύουν νωρίτερα χρόνο ύπνου, χρόνο αφύπνισης και μειωμένη παγίωση του ύπνου. Έχει αποδειχθεί ότι οι ηλικιωμένοι ενήλικες (65+) ξυπνούν περίπου 1,5 ώρα νωρίτερα και κοιμούνται μία ώρα νωρίτερα από τους νεότερους ενήλικες (20 έως 30 ετών) (Charput *et al.*, 2020).

Αναφορικά με τις διαφορές μεταξύ των δύο φύλων, οι άνδρες τείνουν να περνούν περισσότερο χρόνο στο στάδιο ύπνου N1 και βιώνουν περισσότερες νυχτερινές αφυπνίσεις, με αποτέλεσμα να είναι πιο πιθανό να παραπονούνται για υπνηλία κατά τη διάρκεια της ημέρας. Οι γυναίκες διατηρούν τον ύπνο βραδέων κυμάτων περισσότερο από τους άνδρες και τείνουν να παραπονιούνται συχνότερα για δυσκολία στον ύπνο. Επιπλέον, η ημερήσια υπνηλία αυξάνεται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και τους πρώτους μήνες μετά τον τοκετό (Krishnan and Collop, 2006). Η παθολογία που σχετίζεται με κάθε μία από αυτές θα συζητηθεί αργότερα λεπτομερώς.

2.2 Εμπλεκόμενα οργανικά συστήματα

Ο κύκλος του ύπνου ρυθμίζεται από τον κερκάδιο ρυθμό, ο οποίος καθοδηγείται από τον πυρήνα του υποθαλάμου. Οι GABAεργικοί πυρήνες που προάγουν τον ύπνο βρίσκονται στο στέλεχος του εγκεφάλου, στον πλευρικό υποθάλαμο και στην προοπτική περιοχή (Schwartz and Kilduff, 2015). Οι μεταβάσεις μεταξύ των καταστάσεων ύπνου και εγρήγορσης ενορχηστρώνονται από πολλαπλές εγκεφαλικές δομές, οι οποίες περιλαμβάνουν:

- ❖ **Υποθάλαμος:** ελέγχει την έναρξη του ύπνου
- ❖ **Ιππόκαμπος:** περιοχή μνήμης που δραστηριοποιείται κατά τη διάρκεια των ονείρων
- ❖ **Αμυγδαλή:** κέντρο συναισθημάτων που δραστηριοποιείται κατά τη διάρκεια των ονείρων

- ❖ **Θάλαμος:** εμποδίζει τα αισθητηριακά σήματα να φτάσουν στον φλοιό του εγκεφάλου
- ❖ **Δικτυωτός σχηματισμός:** ρυθμίζει τη μετάβαση μεταξύ ύπνου και εγρήγορσης
- ❖ **Pons:** Βοηθούν στην έναρξη του ύπνου REM. Οι εξωφθάλμιες κινήσεις που συμβαίνουν κατά τη διάρκεια του REM οφείλονται στη δραστηριότητα του PPRF (paramedian pontine reticular formation/conjugate gaze center).

2.3 Προαγωγή του ύπνου

Το GABA (το γ-αμινοβουτυρικό οξύ ή GABA), το οποίο αποτελεί τον κύριο ανασταλτικό νευροδιαβιβαστή στο αναπτυξιακώς ώριμο κεντρικό νευρικό σύστημα των θηλαστικών, είναι ο πρωταρχικός ανασταλτικός νευροδιαβιβαστής του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ) και έχει διαπιστωθεί ότι η ενεργοποίηση των υποδοχέων GABA-a ευνοεί τον ύπνο (Gottesmann, 2002). Οι νευρώνες που προάγουν τον ύπνο στον πρόσθιο υποθάλαμο απελευθερώνουν GABA, το οποίο αναστέλλει τις περιοχές που προάγουν την αφύπνιση στον υποθάλαμο και το εγκεφαλικό στέλεχος (Murillo-Rodriguez *et al.*, 2009).] Η αδενοσίνη προάγει επίσης τον ύπνο αναστέλλοντας τους νευρώνες που προάγουν την αφύπνιση και εντοπίζονται στο βασικό πρόσθιο εγέφαλο, τον πλευρικό υποθάλαμο και τον οζώδη μαστιγικό πυρήνα (Watson, Baghdoyan and Lydic, 2010).

2.4 Προαγωγή της εγρήγορσης

Νευροχημικές ουσίες όπως η ακετυλοχολίνη (ACh), η ντοπαμίνη (DA), η νορεπινεφρίνη (NE), η σεροτονίνη (5-HT), η ισταμίνη (HA) και το πεπτίδιο υποκρετίνη διατηρούν την κατάσταση της εγρήγορσης (Murillo-Rodriguez *et al.*, 2009). Η απελευθέρωση της φλοιώδους ACh είναι μεγαλύτερη κατά τη διάρκεια της εγρήγορσης και του ύπνου REM και μικρότερη κατά τη διάρκεια του ύπνου NREM (Vazquez and Baghdoyan, 2001). Η σεροτονίνη απελευθερώνεται από νευρώνες του ραχιαίου πυρήνα που περιέχουν σεροτονίνη. Η νορεπινεφρίνη απελευθερώνεται από νευρώνες που περιέχουν νορεπινεφρίνη του locus coeruleus (LC). Τα νοραδρενεργικά κύτταρα του LC αναστέλλουν τον ύπνο REM, προάγουν την

εγρήγορση και προβάλλουν σε διάφορες άλλες περιοχές του εγκεφάλου που ρυθμίζουν τη διέγερση, συμπεριλαμβανομένου του θαλάμου, του υποθαλάμου, του βασικού πρόσθιου εγκεφάλου και του φλοιού. Η ισταμίνη απελευθερώνεται από νευρώνες που περιέχουν ισταμίνη του πυρήνα του οπίσθιου θαλάμου. Τα κυτταρικά σώματα των νευρώνων που παράγουν υποκρετίνη εντοπίζονται στον ραχιαίο υποθάλαμο και στέλνουν προβολές σε όλες τις κύριες περιοχές του εγκεφάλου που ρυθμίζουν τη διέγερση (Watson, Baghdoyan and Lydic, 2010).

2.5 Λειτουργία Ύπνου

Όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, ο κύκλος του ύπνου ρυθμίζεται από τον κερκάρδιο ρυθμό, ο οποίος καθοδηγείται από το πυρήνα του υποθαλάμου. Ο κερκάρδιος ρυθμός ελέγχει επίσης τη νυχτερινή απελευθέρωση της αδρενοκορτικοτροπικής ορμόνης (ACTH), της προλακτίνης, της μελατονίνης και της νορεπινεφρίνης (NE) (Silvestri *et al.*, 2009). Παρόλο που είναι προφανές ότι ο άνθρωπος χρειάζεται ύπνο, η τρέχουσα κατανόηση του γιατί ακριβώς ο ύπνος αποτελεί βασικό μέρος της ζωής δεν έχει ακόμη καθοριστεί. Θα μπορούσαμε να υποθέσουμε ότι η πρωταρχική αξία του ύπνου είναι η αποκατάσταση της φυσικής ισορροπίας μεταξύ των νευρωνικών κέντρων, η οποία είναι απαραίτητη για τη συνολική υγεία. Ωστόσο, οι συγκεκριμένες φυσιολογικές λειτουργίες του ύπνου παραμένουν ένα μυστήριο και αποτελούν αντικείμενο πολλών ερευνών. Οι τρέχουσες υποθέσεις σχετικά με τη λειτουργία του ύπνου περιλαμβάνουν (Frank and Heller, 2019):

- 📌 Νευρωνική ωρίμανση
- 📌 Διευκόλυνση της μάθησης ή της μνήμης
- 📌 Στοχευμένη διαγραφή συνάψεων για να "ξεχαστούν" ασήμαντες πληροφορίες που μπορεί να γεμίσουν το συναπτικό δίκτυο
- 📌 Γνώση
- 📌 Απομάκρυνση των μεταβολικών αποβλήτων που παράγονται από τη νευρική δραστηριότητα στον ξύπνιο εγκέφαλο
- 📌 Διατήρηση της μεταβολικής ενέργειας

2.6 Ο Μηχανισμός του Ύπνου

Ο ύπνος λαμβάνει χώρα σε πέντε στάδια : εγρήγορση, N1, N2, N3 και REM. Τα στάδια N1 έως N3 θεωρούνται ύπνος μη ταχείας κίνησης των ματιών (NREM), με κάθε στάδιο να αποτελεί προοδευτικά βαθύτερο ύπνο. Περίπου το 75% του ύπνου δαπανάται στα στάδια NREM, με την πλειονότητα να δαπανάται στο στάδιο N2 (Malik, Lo and Wu, 2018). Ένας τυπικός νυχτερινός ύπνος αποτελείται από 4 έως 5 κύκλους ύπνου, με την εξέλιξη των σταδίων του ύπνου με την ακόλουθη σειρά: N1, N2, N3, N2, REM (Feinberg and Floyd, 1979; Bes *et al.*, 1991). Ένας πλήρης κύκλος ύπνου διαρκεί περίπου 90 έως 110 λεπτά. Η πρώτη περίοδος REM είναι σύντομη και, καθώς η νύχτα εξελίσσεται, εμφανίζονται μεγαλύτερες περιόδους REM και μειωμένος χρόνος σε βαθύ ύπνο (NREM).

2.6.1 Αφύπνιση/Ειδοποίηση

Στην καταγραφή του Ηλεκτροεγκεφαλογραφήματος (HEΓ) καταγράφονται: βήτα κύματα - υψηλότερη συχνότητα, χαμηλότερο πλάτος (τα κύματα άλφα παρατηρούνται κατά τη διάρκεια της ήρεμης/χαλαρής εγρήγορσης). Το πρώτο στάδιο είναι το στάδιο αφύπνισης ή στάδιο W, το οποίο εξαρτάται περαιτέρω από το αν τα μάτια είναι ανοιχτά ή κλειστά. Κατά τη διάρκεια της εγρήγορσης με ανοιχτά μάτια, επικρατούν τα βήτα κύματα. Καθώς τα άτομα νυστάζουν και κλείνουν τα μάτια τους, τα κύματα άλφα γίνονται το κυρίαρχο μοτίβο (Varga *et al.*, 2018).

2.6.2 Στάδια N1, N2 και N3

N1 (Στάδιο 1) - Ελαφρύς ύπνος (5%). Καταγραφή HEΓ: κύματα θήτα - χαμηλή τάση Πρόκειται για το ελαφρύτερο στάδιο του ύπνου και αρχίζει όταν πάνω από το 50% των κυμάτων άλφα αντικαθίστανται από δραστηριότητα μικτής συχνότητας χαμηλού πλάτους (LAMF). Υπάρχει μυϊκός τόνος στους σκελετικούς μύες και η αναπνοή τείνει να γίνεται με κανονικό ρυθμό. Το στάδιο αυτό διαρκεί περίπου 1 έως 5 λεπτά, αποτελώντας το 5% του συνολικού χρόνου ύπνου. N2 (Στάδιο 2) - Βαθύτερος ύπνος (45%). Καταγραφή HEΓ: άτρακτοι ύπνου και συμπλέγματα K. Αυτό το στάδιο αντιπροσωπεύει βαθύτερο ύπνο, καθώς ο καρδιακός ρυθμός και η θερμοκρασία του σώματός πέφτουν. Χαρακτηρίζεται από την παρουσία ατράκτων ύπνου, συμπλεγμάτων K ή και των δύο. Οι άτρακτοι ύπνου είναι σύντομες, ισχυρές

εκρήξεις νευρωνικών πυροδοτήσεων στην ανώτερη κροταφική έλικα, στον πρόσθιο φλοιό, στον νησιωτικό φλοιό και στον θάλαμο, που προκαλούν εισροή ασβεστίου στα πυραμιδικά κύτταρα του φλοιού. Αυτός ο μηχανισμός πιστεύεται ότι είναι αναπόσπαστο μέρος της συναπτικής πλαστικότητας. Πολυάριθμες μελέτες υποδεικνύουν ότι οι άτρακτοι του ύπνου διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην παγίωση της μνήμης, συγκεκριμένα της διαδικαστικής και της δηλωτικής μνήμης (Antony *et al.*, 2019). Τα συμπλέγματα K είναι μακρά κύματα δέλτα που διαρκούν περίπου ένα δευτερόλεπτο και είναι γνωστό ότι είναι τα μακρύτερα και πιο διακριτά από όλα τα εγκεφαλικά κύματα. Τα συμπλέγματα K έχει αποδειχθεί ότι λειτουργούν στη διατήρηση του ύπνου και στην παγίωση της μνήμης (Latreille *et al.*, 2020). Ο ύπνος σταδίου 2 διαρκεί περίπου 25 λεπτά στον πρώτο κύκλο και επιμηκύνεται με κάθε διαδοχικό κύκλο, αποτελώντας τελικά περίπου το 45% του συνολικού ύπνου. Σε αυτό το στάδιο του ύπνου εμφανίζεται ο βρουξισμός (τρίξιμο των δοντιών). N3 (Στάδιο 3) - Βαθύτατος μη-REM ύπνος (25%). Καταγραφή ΗΕΓ: κύματα δέλτα - χαμηλότερη συχνότητα, υψηλότερο πλάτος. Το N3 είναι επίσης γνωστό ως ύπνος βραδέων κυμάτων (SWS). Θεωρείται το βαθύτερο στάδιο του ύπνου και χαρακτηρίζεται από σήματα με πολύ χαμηλότερες συχνότητες και υψηλότερα πλάτη, γνωστά ως κύματα δέλτα. Αυτό το στάδιο είναι το πιο δύσκολο να ξυπνήσει κανείς και για ορισμένους ανθρώπους ακόμη και δυνατοί θόρυβοι (> 100 ντεσιμπέλ) δεν τους ξυπνούν. Καθώς οι άνθρωποι μεγαλώνουν, τείνουν να περνούν λιγότερο χρόνο σε αυτόν τον αργό ύπνο με κύματα δέλτα και περισσότερο χρόνο στο στάδιο ύπνου N2. Αν και αυτό το στάδιο έχει το μεγαλύτερο κατώφλι αφύπνισης, αν κάποιος ξυπνήσει κατά τη διάρκεια αυτού του σταδίου, θα έχει μια παροδική φάση διανοητικής ομίχλης, γνωστή ως αδράνεια ύπνου. Οι γνωστικές δοκιμές δείχνουν ότι τα άτομα που ξυπνούν κατά τη διάρκεια αυτού του σταδίου τείνουν να έχουν μέτρια μειωμένη νοητική απόδοση για 30 λεπτά έως μία ώρα (Hilditch and McHill, 2019). Αυτό είναι το στάδιο κατά το οποίο ο οργανισμός επιδιορθώνει και αναγεννά τους ιστούς, χτίζει τα οστά και τους μυς και ενισχύει το ανοσοποιητικό σύστημα. Αυτό είναι επίσης το στάδιο κατά το οποίο εμφανίζεται η υπνοβασία, ο νυχτερινός τρόμος και η κατάκλιση (El Shakankiry, 2011).

2.6.3 Ο Ύπνος REM

REM (25%). Καταγραφή ΗΕΓ: βήτα κύματα - παρόμοια με τα εγκεφαλικά κύματα κατά τη διάρκεια της εγρήγορσης. Ο REM σχετίζεται με τα όνειρα και δεν θεωρείται στάδιο ξεκούραστου ύπνου. Ενώ το ηλεκτροεγκεφαλογράφημα είναι παρόμοιο με αυτό ενός ατόμου που βρίσκεται σε εγρήγορση, οι σκελετικοί μύες είναι ατονικοί και χωρίς κίνηση, εκτός από τα μάτια και τους διαφραγματικούς αναπνευστικούς μύες, οι οποίοι παραμένουν ενεργοί. Ωστόσο, ο ρυθμός της αναπνοής γίνεται πιο ακανόνιστος. Αυτό το στάδιο ξεκινά συνήθως 90 λεπτά μετά τον ύπνο, με κάθε κύκλο REM να γίνεται μεγαλύτερος κατά τη διάρκεια της νύχτας. Η πρώτη περίοδος διαρκεί συνήθως 10 λεπτά, ενώ η τελευταία διαρκεί έως και μία ώρα (Della Monica *et al.*, 2018). Η REM είναι η περίοδος κατά την οποία συμβαίνουν τα όνειρα, οι εφιάλτες και η διόγκωση του πέους/κλειτορίδας.

Σημαντικά χαρακτηριστικά της διάρκειας του REM:

- ✚ Συνδέεται με όνειρα και ακανόνιστες μυϊκές κινήσεις καθώς και γρήγορες κινήσεις των ματιών
- ✚ Το άτομο είναι πιο δύσκολο να αφυπνιστεί από αισθητηριακά ερεθίσματα απ' ότι κατά τη διάρκεια της SWS
- ✚ Οι άνθρωποι τείνουν να ξυπνούν αυθόρμητα το πρωί κατά τη διάρκεια ενός επεισοδίου ύπνου REM
- ✚ Απώλεια κινητικού τόνου, αυξημένη χρήση O₂ στον εγκέφαλο, αυξημένος και μεταβλητός σφυγμός και αρτηριακή πίεση
- ✚ Αυξημένα επίπεδα ACh
- ✚ Ο εγκέφαλος είναι ιδιαίτερα ενεργός καθ' όλη τη διάρκεια του ύπνου REM, αυξάνοντας τον εγκεφαλικό μεταβολισμό έως και 20% (Peever and Fuller, 2017).

2.7 Διαταραχές του Ύπνου

Ο ασθενής είτε κοιμάται πολύ λίγο ή πολύ αργά είτε ξυπνά πολύ νωρίς. Συχνά το πρόβλημα είναι μία οργανική ή ψυχολογική διαταραχή που επηρεάζει την ικανότητα επαγωγής ή διατήρησης του ύπνου, καθώς και μία παθολογική ρύθμιση του εσωτερικού ρολογιού (Mattle and Mumenthaler, 2019). Εάν ο ασθενής κοιμάται

ελάχιστα τη νύχτα, συνήθως ευθύνεται το κοινωνικό του περιβάλλον. Τα παθολογικά αίτια περιλαμβάνουν σωματικές καταστάσεις (πχ. πόνο), ασθένειες, ψυχοκοινωνικά προβλήματα ή συγκρούσεις και ενδογενή κατάθλιψη. Τα παραπάνω οδηγούν συνήθως σε δυσκολία επαγωγής ή διατήρησης του ύπνου ή και των δύο.

Εάν ο ασθενής κοιμάται πολύ αργά και έχει την τάση να κοιμάται για μεγάλο χρονικό διάστημα το πρωί, το εσωτερικό ρολόι δεν είναι σωστά ρυθμισμένο. Αυτό ονομάζεται σύνδρομο καθυστερημένης φάσης ύπνου και είναι συχνότερο κυρίως στους εφήβους.

2.7.1 Η Αϋπνία

Η αϋπνία ορίζεται σήμερα σαν μία κατάσταση στην οποία ο ασθενής θεωρεί ότι δεν κοιμάται αρκετά και ότι δεν υπάρχει το φυσιολογικό αναζωογονητικό όφελος του ύπνου. Η αϋπνία μπορεί να συμβεί σαν πρωτοπαθής διαταραχή ή ως συνέπεια πολλών διαφορετικών περιβαλλοντικών καταστάσεων καθώς και σωματικών και ψυχικών παθήσεων. Οι ασθενείς με σύνδρομο ανήσυχων ποδιών παραπονιούνται για δυσάρεστες αισθήσεις στα άκρα και για μία παθολογική επιθυμία να τα μετακινούν, συχνά σε συνδυασμό με δυσκολία επαγωγής ύπνου (Mattle and Mumenthaler, 2019; Avid *et al.*, 1997; Morin and Benca, 2012).

Υπολογίζεται ότι το 20% περίπου των ασθενών με αϋπνία υποφέρει από το σύνδρομο των ανήσυχων ποδιών. Οι ασθενείς αυτοί υποφέρουν από μία αγωνιώδη παρόρμηση να κινούν τα πόδια τους που είναι χειρότερη το βράδυ όταν κάθονται στο κρεβάτι και βελτιώνεται με την πνευματική και σωματική δραστηριότητα. Το πρωτοπαθές σύνδρομο ανήσυχων ποδιών είναι συνήθως ιδιοπαθές, δηλαδή δεν μπορεί να βρεθεί μία συγκεκριμένη αιτία. Το δευτεροπαθές σύνδρομο μπορεί να οφείλεται σε διάφορες αιτίες, όπως είναι η ανεπάρκεια σιδήρου, η νεφρική ανεπάρκεια, ο υποθυρεοειδισμός, οι βλάβες του νωτιαίου μυελού, η κύηση, καθώς και φάρμακα και ναρκωτικά (Earley and Ch, 2003; Trenkwalder, Paulus and Walters, 2005; Ekblom and Ulfberg, 2009; Manconi *et al.*, 2021).

2.7.2 Γενικές αρχές αϋπνίας

Η αϋπνία μπορεί να διακριθεί σε δυσκολία επαγωγής του ύπνου, σε δυσκολία διατήρησης του ύπνου (στη διεθνή βιβλιογραφία συχνά αποκαλείται «διαταραχή της

συνέχειας του ύπνου») και σε πολύ πρωινή αφύπνιση. Ο ύπνος μπορεί να είναι υποκειμενικά ανεπαρκής, ακόμη και εάν η ποιότητα και η διάρκεια του φαίνονται επαρκείς όταν εκτιμώνται αντικειμενικά. Ο ανεπαρκής ύπνος κατά τη διάρκεια της νύχτας μπορεί να οδηγήσει σε υπνηλία κατά τη διάρκεια της ημέρας, εξουθένωση και κατάθλιψη. Η εκτίμηση της αϋπνίας θα πρέπει να περιλαμβάνει μία διερεύνηση για πιθανούς εξωγενείς παράγοντες (θόρυβος, εργασία σε κυκλικό ωράριο, τζετ λαγκ, κλπ.), οι σωματικές και ψυχικές παθήσεις και για ουσίες που είναι δυνατό να διαταράξουν τον ύπνο όπως είναι η χρήση του αλκοόλ, η κατανάλωση καφεΐνης, τα κορτικοστεροειδή και τα διεγερτικά (τόσο τα νόμιμα όσο και τα παράνομα).

2.7.3 Άπνοια ύπνου

Τα άτομα με υπνική άπνοια παρουσιάζουν κατάρρευση των αεραγωγών σε βαθύτερες καταστάσεις ύπνου, με αποτέλεσμα να έχουν μειωμένο χρόνο στο στάδιο N3 και στον ύπνο REM. Αυτό οδηγεί σε υπερβολική υπνηλία κατά τη διάρκεια της ημέρας, καθώς δεν επιτυγχάνεται σωστός, αποτελεσματικός ύπνος καθ' όλη τη διάρκεια της νύχτας. Υπάρχουν δύο τύποι υπνικής άπνοιας: η κεντρική και η αποφρακτική. Η κεντρική άπνοια ύπνου εμφανίζεται όταν ο εγκέφαλος αποτυγχάνει να δώσει σωστά σήμα στους αναπνευστικούς μύες κατά τη διάρκεια του ύπνου. Αντίθετα, η αποφρακτική άπνοια ύπνου είναι ένα μηχανικό πρόβλημα κατά το οποίο υπάρχει μερική ή πλήρης απόφραξη του ανώτερου αεραγωγού (Labarca *et al.*, 2018).

2.7.4 Διαταραχή ύπνου REM

Κατά τη διάρκεια του REM, είμαστε συνήθως ατονικοί δηλαδή δεν κινούμαστε λόγω προσωρινής μυϊκής παράλυσης. Εάν η προσωρινή ατονία του ύπνου REM διαταραχθεί, μπορεί να είναι δυνατή η σωματική αναπαράσταση (συχνά δυσάρεστων) ονείρων με φωνές και ξαφνικές κινήσεις των άκρων. Αυτό ονομάζεται διαταραχή του ύπνου με ταχείες κινήσεις των ματιών (REM). Η αιτία αυτής της διαταραχής δεν είναι απολύτως γνωστή αλλά μπορεί να σχετίζεται με εκφυλιστικές νευρολογικές παθήσεις όπως η νόσος του Πάρκινσον ή η άνοια του σώματος Lewy (Yakovleva *et al.*, 2018) Η χρήση αντικαταθλιπτικών έχει επίσης αποδειχθεί ότι προκαλεί διαταραχή του ύπνου REM (Dauvilliers *et al.*, 2018).

2.7.5 Ναρκοληψία

Η ναρκοληψία είναι μια διαταραχή του κύκλου του ύπνου κατά την οποία τα άτομα παρουσιάζουν επίμονη υπνηλία κατά τη διάρκεια της ημέρας και σύντομα επεισόδια μυϊκής αδυναμίας (καταπληξία). Στη ναρκοληψία, η ρύθμιση του ύπνου διαταράσσεται και τα άτομα τείνουν να παραλείπουν τις αρχικές φάσεις του ύπνου και να περνούν απευθείας στον ύπνο REM. Τα άτομα αυτά μπορούν να εισέλθουν στη φάση REM και να έχουν όνειρα ακόμη και κατά τη διάρκεια σύντομων «υπνάκων». Αυτό περιορίζει την ποσότητα του ύπνου τους στο στάδιο του βαθύ ύπνου N3 και έτσι προκαλεί ένα ακανόνιστο μοτίβο ύπνου. Τα άτομα αυτά μπορεί να παρουσιάσουν ξαφνική απώλεια μυϊκής δύναμης, καθώς οι μύες του σώματος είναι ατονικοί και παραλύουν στη φάση του ύπνου REM. Αυτές οι πτώσεις στον ύπνο REM μπορούν να συμβούν ανά πάσα στιγμή κατά τη διάρκεια της ημέρας και συνήθως διαρκούν από δευτερόλεπτα έως λεπτά (Liu *et al.*, 2018).

2.7.6 Υπνοβασία

Η υπνοβασία είναι ένα συχνό φαινόμενο στα παιδιά σχολικής ηλικίας. Τα άτομα αυτά τείνουν να κάνουν σκόπιμες κινήσεις, αλλά δεν εκτελούν τα όνειρά τους. Τα όνειρα συμβαίνουν κατά τη διάρκεια της φάσης REM του κύκλου του ύπνου κατά την οποία το σώμα παραλύει πλήρως. Η υπνοβασία συμβαίνει επειδή ο κύκλος του ύπνου βρίσκεται ακόμη στη φάση ωρίμανσης και οι σωστοί κύκλοι ύπνου/αφύπνισης δεν έχουν ακόμη ρυθμιστεί. Η υπνοβασία συνδέεται συνήθως με κοινές συμπεριφορές, όπως το ντύσιμο, το φαγητό και η ούρηση. Ως εκ τούτου η υπνοβασία συμβαίνει στις φάσεις μη ταχείας κίνησης των ματιών συνήθως στη N3 (Handley, 2017).

2.7.7 Κατάθλιψη

Μελέτες έχουν δείξει ότι τα άτομα με κατάθλιψη παρουσιάζουν αύξηση του συνολικού ύπνου REM αλλά μείωση της λανθάνουσας περιόδου REM (δηλαδή του χρόνου μεταξύ της έναρξης του ύπνου και της έναρξης της πρώτης περιόδου REM) (Kaneita *et al.*, 2006; Fang *et al.*, 2019; Steiger and Pawlowski, 2019; Thase, 2022).

2.7.8 Γήρανση

Η δυσκολία έναρξης και διατήρησης του ύπνου αναφέρεται σε περίπου 43% των ηλικιωμένων ατόμων. Οι ηλικιωμένοι τείνουν να εμφανίζουν αϋπνία και πρωιμότερες ώρες αφύπνισης, με πολλαπλές μελέτες να υποθέτουν ότι αυτό οφείλεται στον προχωρημένο κερκάρδιο ρυθμό που συνοδεύει την ηλικία. Αυτό προκαλεί μη ευθυγραμμισμένους ρυθμούς έκκρισης μελατονίνης και κορτιζόλης με το κερκάρδιο ρολόι. Η μειωμένη μελατονίνη μπορεί να οφείλεται στη σταδιακή φθορά των υποθαλάμιων πυρήνων που καθοδηγούν τους κερκάρδιους ρυθμούς. Τα ηλικιωμένα άτομα κοιμούνται 36% λιγότερο από τα παιδιά σε ηλικία 5 ετών. Ενώ η ικανότητα ύπνου γίνεται πιο δύσκολη, η ανάγκη δεν μειώνεται. Πρόσθετοι παράγοντες είναι η συνεχής αύξηση της καθυστέρησης του ύπνου και των νυχτερινών αφυπνίσεων, η ασυνέπεια των εξωτερικών ερεθισμάτων, όπως η έκθεση στο φως, οι ακανόνιστες ώρες γευμάτων, η νυκτουρία και η μειωμένη κινητικότητα που οδηγεί σε μείωση της άσκησης. Η πιο αξιοσημείωτη αλλαγή που σχετίζεται με τη γήρανση είναι η προοδευτική μείωση της SWS (Ancoli-Israel, 2000; Bain, 2006; Kamel and Gammack, 2006; Patel, Steinberg and Patel, 2018).

2.7.9 Τραυματική Εγκεφαλική Βλάβη

Μελέτες έχουν δείξει ότι τα άτομα με τραυματική εγκεφαλική βλάβη (TEB) εμφανίζουν παρατεταμένη καθυστέρηση έναρξης του ύπνου, μικρότερο συνολικό χρόνο ύπνου και περισσότερες νυχτερινές αφυπνίσεις. Διαπιστώθηκε επίσης ότι οι ασθενείς με TEB περνούν λιγότερο χρόνο στον ύπνο REM. Τα άτομα αυτά αναφέρουν κακή ποιότητα ύπνου, περισσότερες δυσλειτουργίες κατά τη διάρκεια της ημέρας και χρήση περισσότερων φαρμάκων για τον ύπνο (Steele *et al.*, 2009; Aoun *et al.*, 2019; Opel *et al.*, 2019).

Κεφάλαιο 3. Ύπνος και ΧΝΝ

Ανάμεσα στα προβλήματα που αντιμετωπίζουν οι ασθενείς με ΧΝΝ συμπεριλαμβάνονται και οι διαταραχές του ύπνου. Αναφορικά με τις διαταραχές αυτές οι σημαντικότερες περιλαμβάνουν την υπερβολική ημερήσια υπνηλία, την αποφρακτική ή κεντρική άπνοια του ύπνου καθώς και το σύνδρομο των ανήσυχων ποδιών. Τα προβλήματα αυτά έχουν υψηλό επιπολασμό και δυσμενείς επιπτώσεις για τους ασθενείς σε περιτοναϊκή κάθαρση και σε αυτούς υπό αιμοκάθαρση. Αναφορικά με τον επιπολασμό, τις αιτίες, τους προγνωστικούς παράγοντες και τις δυσμενείς επιπτώσεις των προβλημάτων αυτών, αυτά θα παρουσιαστούν σε κάθε μία ενότητα στη συνέχεια αναλύοντας τα προβλήματα ύπνου.

3.1 ΧΝΝ και Αποφρακτική Άπνοια Ύπνου

Η αποφρακτική άπνοια ύπνου (ΑΑΥ) αποτελεί σημαντικό κλινικό πρόβλημα στον πληθυσμό με χρόνια νεφρική νόσο. Η αποφρακτική άπνοια ύπνου χαρακτηρίζεται από επαναλαμβανόμενα επεισόδια μερικής ή πλήρους απόφραξης των ανώτερων αεραγωγών κατά τη διάρκεια του ύπνου, που οδηγούν σε διαλείπουσα υποξία, συχνές αφυπνίσεις, κατακερματισμό του ύπνου και συμπτώματα κατά τη διάρκεια της ημέρας, όπως υπερβολική υπνηλία, η οποία σχετίζεται με τροχαία ατυχήματα και μειωμένη παραγωγικότητα στην εργασία (Voulgaris *et al.*, 2019). Οι ασθενείς με ΑΑΥ εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο για διάφορες ασθένειες, συμπεριλαμβανομένων των καρδιαγγειακών και μεταβολικών διαταραχών (Kendzerska *et al.*, 2014).

Η ΑΑΥ σχετίζεται με υποξαιμία και κατακερματισμό του ύπνου, ο οποίος ενεργοποιεί το συμπαθητικό νευρικό σύστημα, το σύστημα ρενίνης-αγγιοτενσίνης-αλδοστερόνης, μεταβάλλει την καρδιαγγειακή αιμοδυναμική και έχει ως αποτέλεσμα

τη δημιουργία ελεύθερων ριζών. Με τη σειρά τους, πυροδοτούνται ποικίλες επιβλαβείς διεργασίες, όπως η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, η φλεγμονή, η συσσώρευση αιμοπεταλίων, η αθηροσκλήρωση και η ίνωση, προδιαθέτοντας τα άτομα σε δυσμενή καρδιαγγειακά συμβάντα και πιθανή νεφρική βλάβη. Η ΑΑΥ σχετίζεται με σπειραματική υπερδιήθηση και μπορεί να αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα πρωτεϊνουρίας, παράγοντα κινδύνου για την εξέλιξη της ΧΝΝ. Η ΑΑΥ σχετίζεται επίσης με την υπέρταση, έναν άλλο σημαντικό παράγοντα κινδύνου για την εξέλιξη της ΧΝΝ, ιδίως της πρωτεϊνουρικής ΧΝΝ. Η ΑΑΥ μπορεί να μεσολαβεί στη νεφρική βλάβη μέσω διαφόρων μηχανισμών και υπάρχει ανάγκη καλύτερης διαλεύκανσης του αντίκτυπου της ΑΑΥ στην περίπτωση της νεφρικής νόσου και στην εξέλιξη της ΧΝΝ (Adeseun and Rosas, 2010; Hanly and Ahmed, 2014; Marrone *et al.*, 2016a; Maung *et al.*, 2016; Nigam *et al.*, 2018). Συνεπώς θα λέγαμε ότι η επίδραση της ΑΑΥ είναι πολυδιάστατη και η εξέλιξη της έχει σημαντική επίδραση στη νεφρική λειτουργία.

Ο επιπολασμός τόσο της ΧΝΝ όσο και της αποφρακτικής άπνοιας στον ύπνο αυξάνεται συνεχώς. Επιπλέον ο επιπολασμός της ΑΑΥ αυξάνεται όσο μειώνεται η νεφρική λειτουργία και είναι υψηλότερος μεταξύ των ασθενών με νεφρική νόσο τελικού σταδίου (ΝΝΣ) (Voulgaris *et al.*, 2019). Επιπλέον η ΑΑΥ αναγνωρίζεται ως πιθανός προδιαθεσικός παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη και την εξέλιξη της ΧΝΝ. Η συνεχής θετική πίεση των αεραγωγών (CPAP) διαδραματίζει καθοριστικό ρόλο στη διαχείριση της ΑΑΥ, εξαλείφοντας τα συμπτώματα των ασθενών και βελτιώνοντας την ποιότητα ζωής τους. Πρόσφατες μελέτες έδειξαν ότι η θεραπεία με CPAP μπορεί να έχει ευεργετικές επιδράσεις στη νεφρική λειτουργία μεταξύ των ασθενών με ΑΑΥ, και ουσιαστικά η καλύτερη διαχείριση της ΑΑΥ συνεπάγεται και πρόληψη ανάπτυξης ΧΝΝ.

Σημαντικός αριθμός ερευνών έχουν διερευνήσει την πιθανή συσχέτιση μεταξύ της ΑΑΥ και την ανάπτυξη ΧΝΝ. Στη συνέχεια θα παρουσιαστούν μελέτες αναφορικά με τη διερεύνηση της παραπάνω σχέσης.

Σε μελέτη εξετάστηκε η ύπαρξη μιας πιθανής σχέσης μεταξύ της ΑΑΥ και της ΧΝΝ και κατά πόσον θα υπήρχε αμοιβαία ενισχυτική αλληλεπίδραση στη σοβαρότητα των δύο ασθενειών (Yayan, Rasche and Vlachou, 2017). Η μελέτη είχε αναδρομικό χαρακτήρα και περιελάμβανε 382 ασθενείς κατά την περίοδο από 1 Ιανουαρίου 2014 έως 30 Ιουνίου 2015. Η διάγνωση της ΑΑΥ υποστηρίχθηκε από

πολυσωματογραφική εξέταση σε 363 (95,0%) ασθενείς. Ελήφθησαν δείγματα αίματος για τον προσδιορισμό των δεικτών νεφρικής λειτουργίας. Εξετάστηκε επίσης η επίδραση των συνοδών νοσημάτων στην ΑΑΥ και τη ΧΝΝ. Διαπιστώθηκε υψηλή πιθανότητα ταυτόχρονης εμφάνισης ΑΑΥ και ΧΝΝ, με αναλογία πιθανοτήτων 3,94 (95% CI 1,5-10,3%- $p=0,005$). Οι 363 ασθενείς με ΑΑΥ διαστρωματώθηκαν σε 73 (20,1%) περιπτώσεις ήπιας, 98 (27,0%) μέτριας και 192 (52,9%) περιπτώσεις σοβαρής ΑΑΥ σύμφωνα με τον δείκτη άπνοιας-υπόπνοιας. Η ΧΑΠ διαπιστώθηκε σε 43 (58,9%) ασθενείς με ήπια ΑΑΥ, 73 (74,5%) με μέτρια ΑΑΥ και 137 (71,4%) με σοβαρή ΧΝΝ. Οι περισσότεροι ασθενείς με ΑΑΥ έπασχαν επίσης από υπέρταση και παχυσαρκία. Για λόγους σύγκρισης, ανιχνεύθηκε σε 7 (36,8%) από τους 19 ασθενείς χωρίς ΑΑΥ ($p < 0,003$). Συμπεραίνουμε ότι η ΧΝΝ αναπτύσσεται σημαντικά συχνότερα σε ασθενείς με ΑΑΥ απ' ό,τι σε εκείνους που δεν πάσχουν από αυτήν, ενώ η συχνότητα της ΧΝΝ αυξάνεται με τη σοβαρότητα της ΑΑΥ.

Η σχέση της αποφρακτικής άπνοιας ύπνου με τη μέτρια έως σοβαρή χρόνια νεφρική νόσο, διερευνήθηκε σε μια μεγάλη ομάδα ασθενών με υποψία αποφρακτικής άπνοιας ύπνου που μελετήθηκαν με νυχτερινή πολυσωματογραφική ή καρδιοαναπνευστική πολυγραφία (Marrone *et al.*, 2016b). Τα δεδομένα ελήφθησαν από την Ευρωπαϊκή Βάση Δεδομένων για την Άπνοια στον Ύπνο, όπου είχαν συλλεχθεί προοπτικά πληροφορίες από ενήλικες ασθενείς με υποψία αποφρακτικής άπνοιας στον ύπνο, που είχαν επισκεφτεί 26 ευρωπαϊκά κέντρα ύπνου. Για την εκτίμηση του εκτιμώμενου ρυθμού σπειραματικής διήθησης χρησιμοποιήθηκαν τόσο η εξίσωση Modification of Diet in Renal Disease όσο και η εξίσωση Chronic Kidney Disease-Epidemiology Collaboration. Τα δεδομένα που συλλέχθηκαν αφορούσαν ένα δείγμα που περιλάμβανε 7.700 άτομα, από τους οποίους το 71% ήταν άνδρες, με μέση ηλικία $51,9 \pm 12,5$ έτη. Σοβαρή αποφρακτική άπνοια ύπνου (δείκτης άπνοιας-υπόπνοιας ≥ 30) διαπιστώθηκε στο 34% των ατόμων. Ο χαμηλότερος νυχτερινός κορεσμός οξυγόνου ήταν $81 \pm 10,2\%$. Ο επιπολασμός της χρόνιας νεφρικής νόσου στο σύνολο του δείγματος ήταν 8,7% ή 6,1%, σύμφωνα με τις εξισώσεις Modification of Diet in Renal Disease ή Chronic Kidney Disease-Epidemiology Collaboration, αντίστοιχα. Τα άτομα με χαμηλότερο εκτιμώμενο ρυθμό σπειραματικής διήθησης ήταν μεγαλύτερης ηλικίας, πιο παχύσαρκα, συχνότερα ήταν γυναίκες, είχαν χειρότερη αποφρακτική άπνοια ύπνου και περισσότερες

συννοσηρότητες ($P < 0,001$, το καθένα). Και με τις δύο εξισώσεις, ανεξάρτητοι παράγοντες πρόβλεψης του εκτιμώμενου ρυθμού σπειραματικής διήθησης με τιμή <60 αποτέλεσαν η χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια, το γυναικείο φύλο, η συστηματική υπέρταση, η μεγαλύτερη ηλικία, ο υψηλότερος δείκτης μάζας σώματος και ο χειρότερος χαμηλότερος νυκτερινός κορεσμός οξυγόνου. Το συμπέρασμα ήταν ότι στην αποφρακτική άπνοια ύπνου, η χρόνια νεφρική νόσος προβλέπεται σε μεγάλο βαθμό από τις συννοσηρότητες και τα ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά. Επιπλέον η σοβαρή νυκτερινή υποξαιμία, ακόμη και για μικρό μόνο μέρος της νύχτας μπορεί να διαδραματίσει σημαντικό ρόλο ως παράγοντας κινδύνου για νεφρική δυσλειτουργία.

Μία συστηματική ανασκόπηση αποσκοπούσε στην παροχή μιας πιο ολοκληρωμένης γνώσης σχετικά τη συσχέτιση μεταξύ της αποφρακτικής υπνικής άπνοιας και της χρόνιας νεφρικής νόσου (Umbro *et al.*, 2020). Αρχικά κατά την ανασκόπηση της βιβλιογραφίας ανακτήθηκαν τετρακόσια εβδομήντα τέσσερα άρθρα, 227 από τα τελευταία πέντε χρόνια. Συμπεριελήφθησαν άρθρα με παρόμοιους ορισμούς της ΑΑΥ, ιδίως μόνο με διάγνωση μέσω πολυσωματογραφικής εξέτασης, προκειμένου να αποκλειστεί η προκατάληψη που σχετίζεται με διαφορετικά διαγνωστικά κλινικά εργαλεία, αλγόριθμους πρόβλεψης και ερωτηματολόγια που επηρέασαν προηγούμενες μελέτες. Αναλύθηκαν έξι συγχρονικές και δύο αναδρομικές μελέτες. Υπήρχαν συνολικά 8.795 συμμετέχοντες σε όλες τις μελέτες με μέση ηλικία μεταξύ 51 και 63 ετών. Μία μελέτη περιελάμβανε μόνο άνδρες, αλλά το ποσοστό των ανδρών στις άλλες μελέτες κυμαινόταν από 58 έως 85,6%. Ο μέσος δείκτης μάζας σώματος κυμαινόταν από 25,2 έως 32 kg/m². Η πλειονότητα των μελετών που εξετάστηκαν δείχνει ότι η ΑΑΥ και η ΧΝΝ συνδέονται σημαντικά, ιδίως στα πιο σοβαρά τους στάδια. Έχει μεγάλη σημασία να δημιουργηθεί μια ισχυρή κλινική συνεργασία μεταξύ της ιατρικής του ύπνου και της νεφρολογίας.

Ο προσδιορισμός του επιπολασμού της νυκτερινής υπνικής άπνοιας και της σχετιζόμενης συσχέτισης σε ασθενείς με ΧΝΝ και ΧΝΝ τελικού σταδίου, πραγματοποιήθηκε στο πλαίσιο μίας συγχρονικής έρευνας (Nicholl *et al.*, 2012). Διακόσιοι πενήντα τέσσερις ασθενείς προσεγγίστηκαν σε εξωτερικά νεφρολογικά ιατρεία και μονάδες αιμοκάθαρσης. Όλοι οι ασθενείς συμπλήρωσαν μια ολονύκτια εξέταση καρδιοαναπνευστικής παρακολούθησης για τον προσδιορισμό του επιπολασμού της άπνοιας στον ύπνο (δείκτης αναπνευστικής διαταραχής ≥ 15) και της νυκτερινής υποξίας (κορεσμός οξυγόνου $< 90\%$ για $\geq 12\%$ της

παρακολούθησης). Οι ασθενείς στρωματοποιήθηκαν σε τρεις ομάδες με βάση τον εκτιμώμενο ρυθμό σπειραματικής διήθησης (eGFR) ως εξής: eGFR \geq 60 ml/min/1,73 m² (n = 55), CKD (eGFR < 60 ml/min/1,73 m² χωρίς αιμοκάθαρση, n = 124) και ESRD (σε αιμοκάθαρση, n = 75). Και στην παρούσα μελέτη, ο επιπολασμός της υπνικής άπνοιας αυξανόταν όσο μειωνόταν ο eGFR (eGFR \geq 60 ml/min/1,73 m², 27%- CKD, 41%- ESRD, 57%- P = .002). Ο επιπολασμός της νυχτερινής υποξίας ήταν υψηλότερος σε ασθενείς με XNN και XNN τελικού σταδίου (eGFR \geq 60 ml/min/1,73 m², 16%- CKD, 47%- ESRD, 48%- P < .001). Συμπερασματικά, η υπνική άπνοια είναι αρκετά συχνή σε ασθενείς με XNN και αυξάνεται όσο μειώνεται η νεφρική λειτουργία. Σχεδόν το 50% των ασθενών με XNN και XNN τελικού σταδίου εμφανίζουν νυχτερινή υποξία, η οποία μπορεί να συμβάλλει στην απώλεια της νεφρικής λειτουργίας και στον αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο. Παρόμοια τα ευρήματα και σε μελέτη ασθενών με XNN τελικού σταδίου, που δεν βρίσκονταν ακόμη σε θεραπεία αιμοκάθαρσης, όπου καταγράφηκε υψηλός επιπολασμός της AAY μεταξύ των ασθενών με XNN στην Ιαπωνία και ότι ο αυξημένος κίνδυνος AAY σχετίστηκε σημαντικά με τον μειωμένο GFR μεταξύ αυτών των ασθενών (Sakaguchi *et al.*, 2011).

3.1.2 Επιπτώσεις της Αποφρακτική Άπνοια Ύπνου

Η AAY έχει αναγνωριστεί ως αιτιολογικός παράγοντας ανάπτυξης XNN. Ωστόσο, η αρνητική επίδραση της δεν περιορίζεται στη XNN, αλλά ευθύνεται και για μία σειρά από δυσμενείς εκβάσεις (adverse outcomes) που επηρεάζουν το επίπεδο υγείας και τη ζωή των ασθενών. Οι εκβάσεις αυτές δύναται να περιλαμβάνουν τον κίνδυνο νοσηρότητας, θνητότητας, ανάπτυξης χρόνιων σωματικών και ψυχικών νοσημάτων. Οι εκβάσεις αυτές θα παρουσιαστούν στη συνέχεια, μέσα από τα αποτελέσματα ερευνητικών ή και ανασκοπικών μελετών της διεθνούς βιβλιογραφίας.

Πραγματοποιήθηκε μια συστηματική ανασκόπηση της προγνωστικής αξίας των κλινικών και χαρακτηριστικών της AAY για την πρόγνωση των δυσμενών μακροπρόθεσμων εκβάσεων της μη θεραπευμένης AAY σε ενήλικες ασθενείς (Kendzierska *et al.*, 2014). Ως δυσμενείς εκβάσεις επιλέχθηκαν από τους ερευνητές, τα καρδιαγγειακά συμβάντα, η θνησιμότητα, η κατάθλιψη και ο σακχαρώδης διαβήτης. Μεταξύ 26 άρθρων, που προέκυψαν από την συστηματική ανασκόπηση, δέκα αξιολόγησαν τη συσχέτιση της AAY με τη θνησιμότητα, 9 με μια σύνθετη

καρδιαγγειακή έκβαση, 4 με το εγκεφαλικό επεισόδιο, 2 με τον διαβήτη και 1 με την κατάθλιψη. Σημαντικές συσχετίσεις μεταξύ του δείκτη άπνοιας-υπόπνοιας και των δυσμενών συμβάντων αναφέρθηκαν σε 18 μελέτες. Συγκεκριμένα σε επτά μελέτες η ΑΑΥ σχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο για θνησιμότητα, σε έξι μελέτες για σύνθετα καρδιαγγειακά συμβάντα, σε τρεις για το εγκεφαλικό επεισόδιο, σε μία για τον διαβήτη και μία για την κατάθλιψη.

Σε ένα πολύ μεγάλο δείγμα βετεράνων στρατιωτών στις ΗΠΑ, με περισσότερους από τρία εκατομμύρια συμμετέχοντες, πραγματοποιήθηκε συλλογή και ανάλυση δεδομένων αναφορικά με τον επιπολασμό της ΑΑΥ και τις επιπτώσεις της στο επίπεδο υγείας του παραπάνω δείγματος. Στη μελέτη εξετάστηκε η ύπαρξη συσχέτισης μεταξύ ΑΑΥ και συνολικής θνησιμότητας, στεφανιαίας νόσου, εγκεφαλικών επεισοδίων και χρόνιας νεφρικής νόσου (Molnar *et al.*, 2015). Σε σύγκριση με τους συμμετέχοντες χωρίς ΑΑΥ, αυτοί με μη θεραπευμένη ή και υπό θεραπεία ΑΑΥ είχαν 86% υψηλότερο κίνδυνο θνησιμότητας. Ομοίως, η μη θεραπευμένη ή και υπό θεραπεία ΑΑΥ συσχετίστηκαν με 3,5 φορές και 3 φορές αντίστοιχα υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου και 3,5 φορές υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης εγκεφαλικών επεισοδίων. Ο κίνδυνος εμφάνισης ΧΝΝ ήταν επίσης σημαντικά υψηλότερος σε συμμετέχοντες με μη θεραπευμένη ή και υπό θεραπεία ΑΑΥ, σύγκριση με ασθενείς χωρίς διάγνωση ΑΑΥ.

Ο επιπολασμός της ΑΑΥ στους ασθενείς υπό αιμοκάθαρση και η σύνδεση της με συννοσηρότητες των ασθενών αυτών εξετάστηκε στο πλαίσιο μελέτης με τη συμμετοχή 119 ασθενών υπό αιμοκάθαρση (Tada *et al.*, 2007). Τα ευρήματα της μελέτης έδειξαν ότι υπήρχε στατιστικά σημαντικά υψηλότερος επιπολασμός υπέρτασης (85,4 έναντι 66,7%, $P < 0,05$) και σακχαρώδους διαβήτη (36,6 έναντι 10,3%, $P < 0,01$) στους ασθενείς με ΑΑΥ, από ό,τι στους ασθενείς χωρίς ΑΑΥ.

3.1.3 Διαχείριση και θεραπευτική προσέγγιση της Αποφρακτική Άπνοια Ύπνου

Η θεραπεία της ΑΑΥ μπορεί να περιλαμβάνει μη χειρουργικές και χειρουργικές προσεγγίσεις. Υπάρχουν ελάχιστα στοιχεία που αποδεικνύουν ότι η θεραπεία της ασυμπτωματικής άπνοιας ύπνου (γενικά των ασθενών με λιγότερους από 15 απνοϊκές-υποπνοϊκές εκδηλώσεις ανά ώρα ύπνου και χωρίς υπνηλία κατά τη διάρκεια της ημέρας) είναι ευεργετική, αν και ο κίνδυνος καρδιαγγειακών

διαταραχών θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη. Οι ασθενείς με μικτή άπνοια, ακόμη και όταν η κυρίαρχη συνιστώσα φαίνεται να είναι η κεντρική άπνοια θα πρέπει να πρέπει να αντιμετωπίζονται σαν να έχουν ΑΑΥ. Αυτό μπορεί να είναι ιδιαίτερα σημαντικό σε ασθενείς με ΧΝΝ όπου η κεντρική ή η μικτή άπνοια μπορεί να είναι πιο διαδεδομένη. Σε ήπιες περιπτώσεις άπνοιας, η απώλεια βάρους, η αλλαγή θέσης ύπνου ή ειδικές στοματικές συσκευές μπορούν να φέρουν κάποια βελτίωση. Παράγοντες του τρόπου ζωής, όπως ο ύπνος σε ύπτια θέση ή η αποφυγή του αλκοόλ ή των ηρεμιστικών κατά την ώρα του ύπνου, θα πρέπει επίσης να συζητούνται με τους ασθενείς. Αν και δεν αποτελεί θεραπευτική παρέμβαση η συνεχής θετική πίεση των αεραγωγών (CPAP) είναι η θεραπεία εκλογής για μέτριες ή σοβαρές περιπτώσεις ΑΑΥ. Με τη βοήθεια μίας μάσκας, της CPAP παρέχεται πίεση στους αεραγωγούς για να διατηρούνται ανοιχτοί κατά τη διάρκεια του ύπνου. Σε ήπιες περιπτώσεις η θεραπεία CPAP θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της ημέρας ή εάν υπάρχουν νευρογνωστικά συμπτώματα. Θα πρέπει επίσης να εξετάζεται σε ασθενείς με σημαντικές καρδιαγγειακές διαταραχές. Η συνεχής θετική πίεση των αεραγωγών βελτιώνει την υπερβολική υπνηλία κατά τη διάρκεια της ημέρας και μπορεί επίσης να βελτιώσει την υπέρταση που σχετίζεται με την άπνοια. Πρόσφατες μελέτες έχουν επίσης επιβεβαιώσει την ευεργετική καρδιαγγειακή επιδράση της θεραπείας CPAP. Το πρώτο βήμα στην ειδική διαχείριση της τεκμηριωμένου ΑΑΥ είναι η αναζήτηση και η θεραπεία εάν υπάρχει, τυχόν ανατομική απόφραξη των αεραγωγών (διευρυμένες αμυγδαλές, σκελετική ανωμαλίες, ρινική απόφραξη). Υπολογίζεται ότι περίπου το 20-40% των ασθενών δεν θα χρησιμοποιήσουν την CPAP και πολλοί άλλοι δεν τη χρησιμοποιούν όλη τη νύχτα ή κάθε βράδυ. Ορισμένες στρατηγικές, συμπεριλαμβανομένης της εκπαίδευσης, της τακτικής παρακολούθησης και της χρήσης εξοπλισμού με θερμαινόμενο υγραντήρα έχει αποδειχθεί ότι βελτιώνουν τη συμμόρφωση. Η χρήση της CPAP μπορεί να είναι ιδιαίτερα δύσκολη σε ασθενείς με αιμοκάθαρση των οποίων η ζωή εξαρτάται ήδη από άλλο μηχανικό εξοπλισμό. Έχουν προταθεί διάφορες στοματικές συσκευές για τη βελτίωση της ΑΑΥ. Αυτές οι συσκευές προεξέχουν την κάτω γνάθου ή συγκρατούν τη γλώσσα μακριά από το φαρυγγικό τοίχωμα. Υπάρχουν πολύ περιορισμένα διαθέσιμα δεδομένα που υποστηρίζουν την αποτελεσματικότητα αυτών των συσκευών.

Η χειρουργική επέμβαση μπορεί να ενδείκνυται μόνο σε επιλεγμένες περιπτώσεις. Η τραχειοστομία ήταν η πρώτη επιτυχής θεραπεία για το ΑΑΥ. Με την έλευση της θεραπείας με CPAP η συχνότητα της τραχειοστομίας έχει μειωθεί σε έναν αμελητέο αριθμό. Η λαρυγγοπλαστική, η γναθοπροσωπική χειρουργική ή η λιγότερο επεμβατική αφαίρεση ιστών με ραδιοσυχνότητα (RFA) έχουν όλες χρησιμοποιηθεί για τη θεραπεία των αναπνευστικών διαταραχών που σχετίζονται με τον ύπνο. Τα διαθέσιμα στοιχεία δεν υποστηρίζουν την κλινική αποτελεσματικότητα αυτών των διαδικασιών και επομένως θα πρέπει να προορίζονται για ασθενείς στους οποίους η CPAP είναι δεν αποτελεί επιλογή (Novak *et al.*, 2006; Rimke *et al.*, 2019).

3.2 ΧNN και Σύνδρομο Ανήσυχων Ποδιών

Το σύνδρομο ανήσυχων ποδιών είναι μια νευρολογική διαταραχή με κερκαδική ρυθμικότητα που χαρακτηρίζεται από μια παρόρμηση για κίνηση των ποδιών κατά τη διάρκεια της ανάπαυσης, η οποία μπορεί να ανακουφιστεί προσωρινά με την κίνηση. Το σύνδρομο ανήσυχων ποδιών είναι μια διαταραχή που χαρακτηρίζεται από δυσάρεστες αισθήσεις στα πόδια και ακατανίκητες παρορμήσεις για κίνηση των κάτω άκρων, κυρίως τη νύχτα, που οδηγεί σε διαταραχή του ύπνου. Το αναφερόμενο ποσοστό επιπολασμού του συνδρόμου ανήσυχων ποδιών έχει εκτιμηθεί σε 5-10% του γενικού πληθυσμού στις δυτικές χώρες, αλλά είναι πολύ χαμηλότερο στον ασιατικό πληθυσμό.

Τις τελευταία δεκαετίες έχει παρατηρηθεί αύξηση του ενδιαφέροντος τόσο για το ιδιοπαθές όσο και για το δευτεροπαθές σύνδρομο ανήσυχων ποδιών. Το δευτεροπαθές εμφανίζεται σε ασθενείς με ουραιμία, εγκυμοσύνη και σιδηροπενία. Οι ασθενείς βιώνουν μια ακατανίκητη παρόρμηση για κίνηση των ποδιών που είναι χειρότερη κατά τη διάρκεια της αδράνειας και τη νύχτα. Το σύνδρομο ανήσυχων ποδιών επηρεάζει το 6,6% έως 62% των ασθενών που υποβάλλονται σε μακροχρόνια θεραπεία αιμοκάθαρσης και σχετίζεται με μεγαλύτερο κίνδυνο θνησιμότητας. Το μεγάλο εύρος του αναφερόμενου επιπολασμού εξηγείται εν μέρει από τις διαφορές στις μεθόδους διάγνωσης. Η Διεθνής Ομάδα Μελέτης του Συνδρόμου Ανήσυχων Ποδιών καθόρισε διαγνωστικά κριτήρια που έχουν βελτιώσει την ποιότητα της έρευνας για το συγκεκριμένο σύνδρομο. Οι προηγμένες τεχνικές νευρολογικής απεικόνισης υποδηλώνουν ότι η παθοφυσιολογική κατάσταση του

ιδιοπαθούς συνδρόμου περιλαμβάνει δυσλειτουργία των υποφλοιωδών περιοχών του εγκεφάλου. Έχουν ενοχοποιηθεί οι ντοπαμινεργικές οδοί και ο νευρωνικός χειρισμός του σιδήρου. Περιορισμένες μελέτες σε ασθενείς με ουραιμικό σύνδρομο ανήσυχων ποδιών υποδηλώνουν παρόμοιους μηχανισμούς, αλλά η αναιμία, η υπερφωσφαταιμία και οι ψυχολογικοί παράγοντες μπορεί επίσης να παίζουν σημαντικό ρόλο. Οι λίγες κλινικές μελέτες σε σύνδρομο ανήσυχων ποδιών στην ουραιμία υποδηλώνουν ότι η θεραπεία θα πρέπει να περιλαμβάνει τη μείωση των πιθανών επιβαρυντικών παραγόντων (τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά, εκλεκτικοί αναστολείς πρόσληψης σεροτονίνης, λίθιο και ανταγωνιστές ντοπαμίνης), τη διόρθωση της αναιμίας (με ερυθροποιητίνη και σίδηρο) και τη χρήση λεβοντόπα ή αγωνιστών ντοπαμίνης. Μπορούν να δοκιμαστούν και άλλοι παράγοντες που έχει αποδειχθεί ότι ωφελούν το ιδιοπαθές σύνδρομο, αλλά μπορεί να περιορίζονται από παρενέργειες σε ασθενείς με ουραιμία (βενζοδιαζεπίνες, οπιοειδή, γκαμπαπεντίνη, καρβαμαζεπίνη και κλονιδίνη). Τα συμπτώματα του ουραιμικού συνδρόμου ανήσυχων ποδιών μπορούν να εξαφανιστούν εντός λίγων εβδομάδων από την επιτυχή μεταμόσχευση νεφρού. Η πρόοδος που έχει σημειωθεί μέχρι σήμερα στη διαλεύκανση της παθοφυσιολογικής κατάστασης του ουραιμικού συνδρόμου ανήσυχων ποδιών, θα πρέπει να προωθήσει την πρόσθετη έρευνα προς την κατεύθυνση της στοχευμένης θεραπείας (Gamaldo and Earley, 2006; Salas, Gamaldo and Allen, 2010; Kavanagh, Siddiqui and Geddes, 2004).

3.2.1 Επιπτώσεις του Συνδρόμου Ανήσυχων Ποδιών στους ασθενείς με ΧΝΝ

Το σύνδρομο ανήσυχων ποδιών έχει συσχετιστεί με αύξηση των διαταραχών του ύπνου, υψηλότερη καρδιαγγειακή νοσηρότητα, μειωμένη ποιότητα ζωής, κατάθλιψη και αυξημένο κίνδυνο θανάτου σε ασθενείς με ΧΝΝ (Kutner and Bliwise, 2002; Gigli *et al.*, 2004; Molnar *et al.*, 2007; Szentkiralyi *et al.*, 2009). Αν και η ακριβής παθοφυσιολογία του συνδρόμου ανήσυχων ποδιών είναι άγνωστη, πιστεύεται ότι περιλαμβάνει μια ανισορροπία στο μεταβολισμό του σιδήρου και τη νευροδιαβίβαση της ντοπαμίνης στον εγκέφαλο. Τα συμπτώματα του μέτριου έως σοβαρού συνδρόμου ανήσυχων ποδιών μπορούν να αντιμετωπιστούν με διάφορους φαρμακολογικούς παράγοντες, ωστόσο, δεν υπάρχουν δεδομένα ειδικά για ασθενείς υπό αιμοκάθαρση με σύνδρομο ανήσυχων ποδιών.

Τα συμπτώματα του συνδρόμου ανήσυχων ποδιών είναι κοινά σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση και τα οποία συμπτώματα εκτιμάται ότι επηρεάζουν έως και το 25% των ασθενών που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση, όταν εφαρμόζονται τα διεθνή διαγνωστικά κριτήρια (Al-Jahdali *et al.*, 2009; Aritake-Okada *et al.*, 2011; Cheikh Hassan *et al.*, 2015; Novak, Winkelman and Unruh, 2015). Ειδικότερα, η ποιότητα ζωής αποτελεί μία σύνθετη έννοια που περιλαμβάνει σωματικά και ψυχολογικά χαρακτηριστικά. Τα χαρακτηριστικά αυτά μπορεί να περιλαμβάνουν την σωματική λειτουργικότητα, την κοινωνική λειτουργικότητα, καθώς επίσης και το επίπεδο συναισθηματικής και ψυχικής υγείας (Felce and Perry, 1995; Kalpakjian, Forchheimer and Tate, 2009; Touitou *et al.*, 2022). Η ποιότητα ζωής, η σχετιζόμενη με την υγεία και τη νόσο, εξετάζει επίσης την επίδραση της νόσου και των συμπτωμάτων. Οι παραπάνω διαστάσεις της ποιότητας ζωής αποτελούν σημαντικό δείκτη του επιπέδου υγείας στους χρόνιους ασθενείς (Karimi and Brazier, 2016). Μελέτες έχουν καταγράψει ότι η ποιότητα ζωής ήταν 25% χαμηλότερη στους ουραιμικούς ασθενείς με σύνδρομο ανήσυχων ποδιών σε σύγκριση με τους ασθενείς με ιδιοπαθή σύνδρομο ανήσυχων ποδιών. Επίσης, οι ουραιμικοί ασθενείς με σύνδρομο ανήσυχων ποδιών ανέφεραν χειρότερες βαθμολογίες ποιότητας ζωής σε σύγκριση με τους αντίστοιχους ασθενείς χωρίς σύνδρομο ανήσυχων ποδιών, κυρίως εξαιτίας της αυξημένης αϋπνίας, του άγχους, της κακής ποιότητας του ύπνου, των υψηλότερων επιπέδων κατάθλιψης και της ανεπαρκούς ανάπαυσης. Φαίνεται ότι ο βασικός παράγοντας που ευθύνεται για τις επιπτώσεις του συνδρόμου ανήσυχων ποδιών στους ουραιμικούς ασθενείς αναφορικά με την ποιότητα ζωής, μπορεί να είναι η επιβλαβής επίδρασή του συνδρόμου αυτού στον ύπνο (Allen *et al.*, 2005; Giannaki *et al.*, 2011, 2014; Gkizlis *et al.*, 2012).

Μία μελέτη σε δύο ομάδες ασθενών με ΧΝΝ τελικού σταδίου, όπου συμμετείχαν 100 ασθενείς υπό περιτοναϊκή κάθαρση και 100 ασθενείς υπό αιμοκάθαρση, διερεύνησε τον επιπολασμό των διαταραχών ύπνου στους ασθενείς αυτούς (CHO *et al.*, 2003). Το 56% των ασθενών με αιμοκάθαρση βρέθηκε να έχουν φτωχό ύπνο. Η υπνηλία κατά τη διάρκεια της ημέρας εμφανιζόταν στο 24% έως 34% των ασθενών και η αϋπνία στο 35% των ασθενών, ενώ σύνδρομο ανήσυχων ποδιών αναφέρθηκε στο 44% των ασθενών. Επίσης, καταγράφηκε υψηλός κίνδυνος εμφάνισης κατάθλιψης στους ασθενείς με αϋπνία, που ήταν 2,8 (95% CI=1,02-7,69). Τα

παράπονα για διαταραχές του ύπνου και υπνηλία, καθώς και το σύνδρομο ανήσυχων ποδιών κατά τη διάρκεια της ημέρας είναι πολύ συνηθισμένα στους ασθενείς σε αιμοκάθαρση/περιτοναϊκή κάθαρση, και πιθανότατα συμβάλλουν στη μειωμένη ποιότητα ζωής που βιώνουν πολλοί από αυτούς τους ασθενείς. Ο εντοπισμός και η αντιμετώπιση των διαταραχών στους ασθενείς με αιμοκάθαρση θα μπορούσε να συμβάλει σημαντικά στην βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών αυτών.

3.2.2 Διαχείριση και θεραπευτική προσέγγιση του Συνδρόμου Ανήσυχων Ποδιών

Όπως παρουσιάστηκε στην προηγούμενη ενότητα η πολυδιάστατη επίδραση του συνδρόμου των ανήσυχων ποδιών στους ασθενείς με ΧΝΝ περιλαμβάνει σημαντικές αρνητικές εκβάσεις όπως είναι η διαταραχή του ύπνου, ο υψηλότερος κίνδυνος για καρδιαγγειακή νοσηρότητα, η μειωμένη ποιότητα ζωής, η κατάθλιψη και ο αυξημένος κίνδυνος θανάτου. Όλα αυτά καθιστούν την αντιμετώπιση του συνδρόμου των ανήσυχων ποδιών επιβεβλημένη μέσα στο πλαίσιο της γενικότερης διαχείρισης της ΧΝΝ και αυτής του τελικού σταδίου σε αιμοκάθαρση ή περιτοναϊκή κάθαρση. Η διαχείριση του συνδρόμου των ανήσυχων ποδιών πρέπει να περιλαμβάνεται στο θεραπευτικό πλάνο νεφρολόγων και νοσηλευτών νεφρολογίας. Για την αντιμετώπιση του συνδρόμου, έχουν προταθεί διαφορετικές θεραπευτικές παρεμβάσεις, που ένα σημαντικό τους ποσοστό περιλαμβάνουν διάφορες σωματικές δραστηριότητες και ασκήσεις.

Σε μία τυχαίοποιημένη κλινική δοκιμή επιδιώχθηκε ένας μη φαρμακολογικός τρόπος για τη βελτίωση των συμπτωμάτων του συνδρόμου ανήσυχων ποδιών και της ποιότητας ζωής των ασθενών (Mortazavi *et al.*, 2013). Ειδικότερα είκοσι έξι ασθενείς συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη και χωρίστηκαν σε 2 ομάδες, μία ομάδα ελέγχου και μία ομάδα παρέμβασης/άσκησης. Η ομάδα άσκησης χρησιμοποίησε αερόβια άσκηση κατά τη διάρκεια της αιμοκάθαρσής τους για 16 εβδομάδες. Η ποιότητα ζωής και η σοβαρότητα του συνδρόμου ανήσυχων ποδιών αξιολογήθηκαν την πρώτη εβδομάδα της μελέτης και την τελευταία εβδομάδα. Τα δεδομένα αναλύθηκαν με τη χρήση του λογισμικού SPSS. Η διαφορά των μέσων όρων των σημείων του συνδρόμου την πρώτη εβδομάδα της μελέτης και την τελική εβδομάδα στην ομάδα άσκησης και στην ομάδα ελέγχου μικρή, ωστόσο επιτεύχθηκε βελτίωση των συμπτωμάτων του συνδρόμου ανήσυχων ποδιών.

Καθώς η φαρμακευτικές παρεμβάσεις για τη διαχείριση του συνδρόμου των ανήσυχων ποδιών είναι είτε ακριβές είτε συνοδεύονται από ανεπιθύμητες ενέργειες, προτιμάται συχνότερα η σωματική άσκηση για τη διαχείριση του συνδρόμου. Μετά-ανάλυση πραγματοποιήθηκε (Song *et al.*, 2018) για να προσδιοριστεί κατά πόσον η σωματική άσκηση είναι ευεργετική για τη θεραπεία των συμπτωμάτων του συνδρόμου των ανήσυχων ποδιών, καθώς επίσης και της κατάθλιψης, της κακής ποιότητας ύπνου και της κόπωσης σε ασθενείς που λαμβάνουν αιμοκάθαρση. Στην ανάλυση συμπεριλήφθηκαν δεκαπέντε τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές, που πληρούσαν τα κριτήρια ένταξης. Η ανάλυση των δεδομένων των κλινικών δοκιμών έδειξε την σημαντικότητα της επίδρασης της σωματικής άσκησης, καθώς αυτή βρέθηκε να είναι αποτελεσματική στην μείωση της σοβαρότητας των συμπτωμάτων του συνδρόμου των ανήσυχων ποδιών ($P < 0,001$), στην κατάθλιψη ($P < 0,001$) και στην κόπωση ($P < 0,001$).

Πρόσφατα, έχουν προταθεί και συμπληρωματικές μέθοδοι αντιμετώπισης του συνδρόμου των ανήσυχων ποδιών λόγω των ανεπιθύμητων ενεργειών των φαρμάκων. Μία τέτοια συμπληρωματική μέθοδος είναι αυτή της αρωματοθεραπείας, και την αποτελεσματικότητας της αξιολόγησε μία τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή (Hashemi, Hajbagheri and Aghajani, 2015), που σκοπός της ήταν να προσδιοριστούν οι επιδράσεις του μασάζ με έλαιο λεβάντας στα συμπτώματα του συνδρόμου των ανήσυχων ποδιών σε ασθενείς με αιμοκάθαρση. Οι μέσες βαθμολογίες αναφορικά με το σύνδρομο ανήσυχων ποδιών δεν διέφεραν σημαντικά στις δύο ομάδες (ελέγχου και παρέμβασης με αρωματοθεραπεία και μασάζ) κατά την έναρξη της μελέτης ($22,41 \pm 7,67$ έναντι $22,90 \pm 4,38$, $P = 0,76$). Μετά την ολοκλήρωση όμως της μελέτης, η μέση βαθμολογία του συνδρόμου ανήσυχων ποδιών μειώθηκε σημαντικά στην ομάδα παρέμβασης, ενώ η βαθμολογία αυτή παρέμεινε σχετικά αμετάβλητη στην ομάδα ελέγχου ($12,41 \pm 5,49$ έναντι $23,23 \pm 4,52$, $P < 0,0001$). Αξιολογώντας τα ευρήματα της τυχαιοποιημένης αυτής μελέτης, διαπιστώνουμε ότι το μασάζ με έλαιο λεβάντας ήταν αποτελεσματικό για τη βελτίωση του συνδρόμου ανήσυχων ποδιών σε ασθενείς με αιμοκάθαρση. Δεν έχει ανεπιθύμητες ενέργειες, είναι πρακτικό και οικονομικά αποδοτικό. Οι ερευνητές προτείνουν να χρησιμοποιείται παράλληλα με τη συνήθη θεραπεία του συνδρόμου ανήσυχων ποδιών σε ασθενείς με αιμοκάθαρση.

Μία άλλη μορφή σωματικής άσκησης είναι αυτή των διατάσεων (stretching exercises). Μέσω τυχαιοποιημένης κλινικής δοκιμής αξιολογήθηκε η επίδραση των ασκήσεων διάτασης στη σοβαρότητα του συνδρόμου ανήσυχων ποδιών σε ασθενείς που υποβάλλονταν σε αιμοκάθαρση (Aliasgharpour *et al.*, 2016). Η κλινική μελέτη πραγματοποιήθηκε με τη συμμετοχή 33 ασθενών, που είχαν εντοπιστεί με τη χρήση διαγνωστικών κριτηρίων, από μονάδα αιμοκάθαρσης ενός νοσοκομείου Τεχεράνης. Οι συμμετέχοντες χωρίστηκαν τυχαία στην ομάδα παρέμβασης (n = 17) και στην ομάδα ελέγχου (n = 16). Στην ομάδα παρέμβασης πραγματοποιήθηκαν ασκήσεις διάτασης στα πόδια κατά τη διάρκεια της αιμοκάθαρσης για μισή ώρα, τρεις φορές την εβδομάδα για 8 εβδομάδες. Τα δεδομένα συλλέχθηκαν με τη χρήση της διεθνούς κλίμακας της ομάδας μελέτης του συνδρόμου ανήσυχων ποδιών. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η πλειονότητα των συμμετεχόντων έπασχε από μέτριο σύνδρομο ανήσυχων ποδιών. Η σοβαρότητα των συμπτωμάτων αυτού του συνδρόμου μεταβλήθηκε σημαντικά οκτώ εβδομάδες μετά την παρέμβαση στην ομάδα παρέμβασης σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου (P < 0,001). Τα αποτελέσματα ανέδειξαν τη σημασία της εκπαίδευσης και της εκτέλεσης των ασκήσεων διάτασης κατά τη διάρκεια της αιμοκάθαρσης με σκοπό τη βελτίωση των συμπτωμάτων του συνδρόμου ανήσυχων ποδιών και της ποιότητας της φροντίδας των ασθενών που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση. Η συγκεκριμένη παρέμβαση είχε πολύ σημαντικά πλεονεκτήματα, τα οποία περιλαμβάνουν το γεγονός ότι είναι μία εύκολη παρέμβαση, δεν έχει κόστος, δεν απαιτείται η μετακίνηση του ασθενούς σε δομή εκτός της μονάδας αιμοκάθαρσης και φυσικά δεν απαιτείται επιπλέον χρόνος του ασθενούς, καθώς αξιοποιείται αυτός στη διάρκεια της αιμοκάθαρσης. Επίσης, οι ασκήσεις αυτές λόγω της ευκολίας εφαρμογής τους είναι δυνατόν να πραγματοποιούνται και στο σπίτι, κατά τις ημέρες που οι ασθενείς δεν λαμβάνουν θεραπεία αιμοκάθαρσης.

Μια συστηματική ανασκόπηση διερεύνησε πιθανούς τρόπους, φαρμακευτικούς και μη φαρμακευτικούς, για την αντιμετώπιση του συνδρόμου των ανήσυχων ποδιών (Gopaluni, Sherif and Ahmadouk, 2016). Οι παρεμβάσεις που μελετήθηκαν περιλάμβαναν:

- Αερόβια άσκηση αντίστασης

- Γκαμπαπεντίνη, ένα αντισπασμωδικό φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία εστιακών επιληπτικών κρίσεων, νευροπαθητικού πόνου, εξάψεων και του συνδρόμου ανήσυχων ποδιών
- Ροπινιρόλη, ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της νόσου του Πάρκινσον και του συνδρόμου ανήσυχων ποδιών
- Λεβοντόπα, που ανήκει στην οικογένεια φαρμάκων αντιπαρκινσονικών παραγόντων. Ασκεί τη δράση της στο κεντρικό νευρικό σύστημα.
- Δεξτράνη σιδήρου
- Βιταμίνες C και E (μεμονωμένα και σε συνδυασμό).

Η αερόβια άσκηση αντίστασης έδειξε σημαντική μείωση της σοβαρότητας του συνδρόμου των ανήσυχων ποδιών σε σύγκριση με τη μη άσκηση (2 μελέτες, 48 συμμετέχοντες: MD -7,56, 95% CI -14,20 έως -0,93, I² = 65%) και σε σύγκριση με την άσκηση χωρίς αντίσταση (1 μελέτη, 24 συμμετέχοντες: MD -11,10, 95% CI -17,11 έως -5,09), ωστόσο δεν υπήρξε σημαντική μείωση σε σύγκριση με τη ροπινιρόλη (1 μελέτη, 22 συμμετέχοντες): MD -0,55, 95% CI -6,41 έως 5,31). Δεν υπήρχαν σημαντικές διαφορές μεταξύ της αερόβιας άσκησης αντίστασης και της μη άσκησης ή της ροπινιρόλης στις συνοπτικές βαθμολογίες της σωματικής ή της ψυχικής συνιστώσας (χρησιμοποιώντας το έντυπο SF-36). Η βελτίωση της ποιότητας του ύπνου ποικίλλει. Δεν υπήρξε σημαντική διαφορά στην υποκειμενική ποιότητα του ύπνου μεταξύ της άσκησης και της μη άσκησης, ωστόσο, μία μελέτη ανέφερε σημαντική βελτίωση με τη ροπινιρόλη σε σύγκριση με την άσκηση αντίστασης (MD 3,71, 95% CI 0,89 έως 6,53). Χρησιμοποιώντας την κλίμακα υπνηλίας Epworth δεν υπήρχαν σημαντικές διαφορές μεταξύ της άσκησης με αντίσταση και της μη άσκησης, της ροπινιρόλης ή της άσκησης χωρίς αντίσταση. Δύο μελέτες ανέφεραν ότι δεν υπήρξαν ανεπιθύμητες ενέργειες και μία μελέτη δεν ανέφερε εάν υπήρξαν ανεπιθύμητες ενέργειες. Η γκαμπαπεντίνη συσχετίστηκε με μειωμένη βαρύτητα της ροπινιρόλης σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο ή τη λεβοντόπα και σε μία μελέτη αναφέρθηκε σημαντική βελτίωση της ποιότητας του ύπνου, της καθυστέρησης και της διαταραχής σε σύγκριση με τη λεβοντόπα. Τρεις ασθενείς εγκατέλειψαν τη μελέτη λόγω λήθαργου (2 ασθενείς) και υπνηλίας, συγκοπής και κόπωσης (1 ασθενής). Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν

ήταν σοβαροί έμετοι, διέγερση μετά από λήψη καφεΐνης, πονοκέφαλοι, ξηροστομία και γαστρεντερικά συμπτώματα.

Μια μελέτη (25 συμμετέχοντες) ανέφερε ότι η δεξτράνη σιδήρου μείωσε τη σοβαρότητα του συνδρόμου των ανήσυχων ποδιών την πρώτη και τη δεύτερη εβδομάδα, αλλά όχι την τέταρτη εβδομάδα. Οι βιταμίνες C, E και C συν E (1 μελέτη, 60 συμμετέχοντες) βοήθησαν τα συμπτώματα του συνδρόμου των ανήσυχων ποδιών με ελάχιστες παρενέργειες (ναυτία και δυσπεψία), αλλά χρειάζονται περισσότερα στοιχεία προτού εξαχθούν συμπεράσματα (Gopaluni, Sherif and Ahmadouk, 2016).

3.3 XNN και Υπερβολική Ημερήσια Υπνηλία

Η υπερβολική ημερήσια υπνηλία αποτελεί για τους ασθενείς με XNN ένα ακόμη πρόβλημα διαταραχής ύπνου. Μελέτη σε ασθενείς υπό περιτοναϊκή κάθαρση διερεύνησε τους προγνωστικούς παράγοντες που συμβάλουν στην εμφάνιση της υπερβολικής ημερήσιας υπνηλίας και της ποιότητας του ύπνου (Lai *et al.*, 2014). Ο επιπολασμός της «κακής ποιότητας ύπνου» ήταν 74,49%, ενώ η υπνηλία κατά τη διάρκεια της ημέρας εμφανίστηκε στο 22,45% των συμμετεχόντων στην έρευνα. Ως προγνωστικοί παράγοντες αναδείχθηκαν η χειρότερη υπολειμματική νεφρική λειτουργία, η υψηλότερη κρεατινίνη ορού, το υψηλότερο μαγνήσιο ορού και η αυξημένη φερριτίνη ορού. Η υπερβολική ημερήσια υπνηλία υπάρχει σε ασθενείς με περιτοναϊκή κάθαρση και σχετίζεται τόσο με κακή ποιότητα νυχτερινού ύπνου όσο και με χαμηλότερη υπολειπόμενη νεφρική λειτουργία. Τα συμπεράσματα που αναδείχθηκαν αφορούν την βελτίωση των παραγόντων και συνθηκών τόσο της ημερήσιας κόπωσης όσο και της ποιότητας ύπνου.

Μία συγχρονική μελέτη σε δύο κέντρα αιμοκάθαρσης της Σαουδικής Αραβίας αξιολόγησε τον επιπολασμό της αϋπνίας σε Σαουδάραβες ασθενείς με XNN τελικού σταδίου που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση (Al-Jahdali *et al.*, 2010). Εξετάστηκε επίσης, η συσχέτιση μεταξύ της αϋπνίας και άλλων διαταραχών του ύπνου, των υποκείμενων αιτιών της νεφρικής ανεπάρκειας, της διάρκειας της αιμοκάθαρσης, της βάρδιας αιμοκάθαρσης και άλλων δημογραφικών δεδομένων. Από τους 227 συμμετέχοντες ασθενείς, αϋπνία ανέφερε το 60,8%. Η μέση ηλικία των ασθενών ήταν $55,7 \pm 17,2$ έτη, το 53,7% ήταν άνδρες και το 46,3% γυναίκες. Η αϋπνία συσχετίστηκε στατιστικά σημαντικά με το γυναικείο φύλο, την απογευματινή αιμοκάθαρση, το σύνδρομο ανήσυχων ποδιών, τον υψηλό κίνδυνο για σύνδρομο

αποφρακτικής άπνοιας ύπνου και την υπερβολική υπνηλία κατά τη διάρκεια της ημέρας (τιμές P: 0,05, 0,01, < 0,0001, < 0,0001 και < 0,0001, αντίστοιχα). Δεν βρέθηκε σημαντική συσχέτιση μεταξύ της αϋπνίας και άλλων μεταβλητών, συμπεριλαμβανομένου του Δείκτη Μάζας Σώματος, των συνηθειών καπνίσματος, της υποκείμενης αιτιολογίας της νεφρικής ανεπάρκειας, της διάρκειας της αιμοκάθαρσης, της συσχέτισης με την αιμοσφαιρίνη, τη φερριτίνη και το φώσφορο ή της επάρκειας της αιμοκάθαρσης, όπως μετράται από το δείκτη Kt/V. Η αϋπνία είναι συχνή στους ασθενείς με αιμοκάθαρση και συσχετίστηκε σημαντικά με άλλες διαταραχές του ύπνου. Πρέπει να δοθεί λοιπόν μεγαλύτερη προσοχή στη φροντίδα των ασθενών με αιμοκάθαρση όσον αφορά τη διάγνωση και τη διαχείριση της αϋπνίας και των συναφών διαταραχών του ύπνου.

3.3.1 Επιπτώσεις της Υπερβολικής Ημερήσιας Υπνηλίας

Σημαντικός αριθμός μελετών έχει δείξει την επίπτωση της υπερβολικής ημερήσιας υπνηλίας στους ασθενείς με ΧΝΝ καθώς και σε αιμοκάθαρση (Roumelioti *et al.*, 2011; Jhamb *et al.*, 2013). Όπως και με τις άλλες διαταραχές ύπνου, η υπερβολική ημερήσια υπνηλία συνδέεται στατιστικά σημαντικά με τον αυξημένο κίνδυνο θνητότητας στους ασθενείς με ΧΝΝ, καθώς επίσης και με την υποβάθμιση της ποιότητας ζωής στους (Parker *et al.*, 2003; Roumelioti *et al.*, 2011; Khalil *et al.*, 2013; Ricardo *et al.*, 2017). Και στην περίπτωση αυτή της διαταραχής ύπνου, θα πρέπει οι επαγγελματίες υγείας, νοσηλευτές και ιατροί, να συμβάλουν στην βελτίωση της ποιότητας του ύπνου τόσο μέσω φαρμακευτικών σκευασμάτων όσο και μέσω της προαγωγής της σωματικής άσκησης.

Η υποβαθμισμένη ποιότητα ζωής και η κατάθλιψη, αποτελούν δύο καταστάσεις που βιώνουν οι ασθενείς με ΧΝΝ τελικού σταδίου υπό θεραπεία με αιμοκάθαρση. Η διερεύνηση των προβλημάτων ύπνου σε ασθενείς με αιμοκάθαρση και η συσχέτιση τους με την ποιότητα ζωής που αφορά την υγεία (HRQoL) και την κατάθλιψη, αποτέλεσε τον σκοπό μίας μελέτης σε ασθενείς υπό αιμοκάθαρση στη Νορβηγία (Brekke *et al.*, 2013). Ο κακής ποιότητας ύπνος και η υπερβολική υπνηλία κατά τη διάρκεια της ημέρας βρέθηκαν σε ποσοστό 74,3% και 22,2%, αντίστοιχα. Η κατάθλιψη ήταν συχνή (29,5%) και σχετιζόταν με μειωμένη ποιότητα ύπνου ($\rho = 0,49$, $p < 0,001$). Οι συμμετέχοντες με κακής ποιότητας ύπνου είχαν σημαντικά χαμηλότερο σκορ στην υποκλίμακα ψυχικής υγείας ($51,8 \pm 9,6$ έναντι $46,6 \pm 10,6$, $\rho = 0,001$) και σωματικής υγείας ($41,8 \pm 9,6$ έναντι $35,2 \pm 10,0$, $\rho < 0,001$) σε

σύγκριση με αυτούς που είχαν καλής ποιότητας ύπνου. Καθώς λοιπόν ο κακής ποιότητας ύπνος, η υπνηλία κατά τη διάρκεια της ημέρας και η κατάθλιψη έχουν υψηλό επιπολασμό στους ασθενείς με αιμοκάθαρση, θα πρέπει να ελέγχονται τακτικά για τα αυτοαντιλαμβανόμενα προβλήματα ύπνου με ένα απλό ερωτηματολόγιο από το προσωπικό των μονάδων αιμοκάθαρσης, και συνεπώς να σχεδιαστούν αντίστοιχες παρεμβάσεις.

3.4 Συμπεράσματα του Κεφαλαίου

Οι ασθενείς με ΧΝΝ είναι ευάλωτοι σε διαταραχές ύπνου με αποτέλεσμα τη χρόνια νοσηρότητα και τη μειωμένη ποιότητα ζωής. Ο κακής ποιότητας ύπνος και η αϋπνία μπορεί να επιταχύνουν την πορεία εξέλιξης της ΧΝΝ και να αυξήσουν την θνητότητα σε ασθενείς που βρίσκονται σε αιμοκάθαρση. Οι έρευνες διεθνώς έχουν δείξει ότι πολλές είναι οι αιτίες και οι προγνωστικοί παράγοντες (δημογραφικοί και κλινικοί) που συμβάλουν στη διατάραξη της ποιότητας ύπνου των ασθενών αυτών, καθώς επίσης οι έρευνες έχουν αναδείξει και τη φαρμακευτική και την εναλλακτική (σωματική άσκηση) θεραπευτική προσέγγιση των προβλημάτων αυτών. Όσον αφορά τα κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών που μπορεί να περιλαμβάνουν την ποιότητα της κάθαρσης ή τις τιμές συγκεκριμένων εξετάσεων (πχ. επίπεδα φωσφόρου) οι παρεμβάσεις θα πρέπει να είναι άμεσες και στοχευμένες για να επιτευχθεί η διόρθωση και η πρόληψη των προβλημάτων ύπνου. Αναφορικά με τις εναλλακτικές μεθόδους που περιλαμβάνουν κυρίως τη σωματική άσκηση, το μασάζ και την αρωματοθεραπεία, αυτές οι παρεμβάσεις θα πρέπει να προωθούνται από τους επαγγελματίες υγείας, καθώς είναι χαμηλού κόστους και εύκολα εφαρμόσιμες με επιτυχή αποτελέσματα. Η μεταμόσχευση μείωσε σημαντικά την επίπτωση της αϋπνίας σε σχέση με τους ασθενείς που βρίσκονται σε αιμοκάθαρση ή περιτοναϊκή κάθαρση.

Η βαθμιαία αύξηση του μεγέθους των διαταραχών ύπνου σε όλα τα στάδια, η σοβαρότητα της ΧΝΝ και η δυνατότητα μείωσης του επιπολασμού αυτών των προβλημάτων υποστηρίζει περαιτέρω την υπόθεση ότι η ΧΝΝ είναι ένας ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για αϋπνία και κακής ποιότητας ύπνο.

Συνοψίζοντας, τα πραγματικά προγνωστικά οφέλη που προκύπτουν απ' την βελτίωση της υγείας του ύπνου σε ασθενείς με ΧΝΝ, χρήζουν μια στοχευμένη παρέμβαση και την παροχή καθημερινής κλινικής φροντίδας, τόσο των ιατρών, όσο και των νοσηλευτών νεφρολογίας.

Βιβλιογραφικές Αναφορές

- Adeseun, G. A. and Rosas, S. E. (2010) ‘The impact of obstructive sleep apnea on chronic kidney disease’, *Current Hypertension Reports*, 12(5), pp. 378–383. doi: 10.1007/S11906-010-0135-1/FIGURES/1.
- Agrawal, V. *et al.* (2011) ‘Identification and management of chronic kidney disease complications by internal medicine residents: A national survey’, *American Journal of Therapeutics*, 18(3). doi: 10.1097/MJT.0B013E3181BBF6FC.
- Akyol, A. M., Porteous, C. and Brown, M. W. (2020) ‘A Comparison of Two Types of Catheters for Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis (CAPD)’, *Peritoneal Dialysis International: Journal of the International Society for Peritoneal Dialysis*, 10(1), pp. 63–66. doi: 10.1177/089686089001000117.
- Al-Jahdali, H. H. *et al.* (2009) ‘Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation’, *Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation*, 20(3), p. 378. Available at: <https://www.sjkdt.org/article.asp?issn=1319-2442;year=2009;volume=20;issue=3;page=378;epage=385;aualast=Al-Jahdali> (Accessed: 19 December 2022).
- Al-Jahdali, H. H. *et al.* (2010) ‘Insomnia in chronic renal patients on dialysis in Saudi Arabia’, *Journal of Circadian Rhythms*, 8(1), pp. 1–7. doi: 10.1186/1740-3391-8-7/TABLES/4.
- Aliasgharpour, M. *et al.* (2016) ‘The Effect of Stretching Exercises on Severity of Restless Legs Syndrome in Patients on Hemodialysis’, *Asian Journal of Sports Medicine*, 7(2), p. 31001. doi: 10.5812/ASJSM.31001.
- Allen, R. P. *et al.* (2005) ‘Restless Legs Syndrome Prevalence and Impact: REST General Population Study’, *Archives of Internal Medicine*, 165(11), pp. 1286–1292. doi: 10.1001/ARCHINTE.165.11.1286.
- Ancoli-Israel, S. (2000) ‘Insomnia in the elderly: a review for the primary care practitioner.’, *Sleep*, 23 Suppl 1(SUPPL. 1), pp. S23-30; discussion S36. Available at: <https://europepmc.org/article/med/10755805> (Accessed: 18 December 2022).

- Andreoli, M. C. C. and Totoli, C. (2020) 'Peritoneal Dialysis', *Revista da Associação Médica Brasileira*, 66(1), pp. s37–s44. doi: 10.1590/1806-9282.66.S1.37.
- Antony, J. W. *et al.* (2019) 'Sleep Spindles and Memory Reprocessing', *Trends in neurosciences*, 42(1), pp. 1–3. doi: 10.1016/J.TINS.2018.09.012.
- Aoun, R. *et al.* (2019) 'Impact of traumatic brain injury on sleep: an overview', *Nature and science of sleep*, 11, pp. 131–140. doi: 10.2147/NSS.S182158.
- Aritake-Okada, S. *et al.* (2011) 'Prevalence and clinical characteristics of restless legs syndrome in chronic kidney disease patients', *Sleep Medicine*, 12(10), pp. 1031–1033. doi: 10.1016/J.SLEEP.2011.06.014.
- Avid, D. *et al.* (1997) 'Management of Insomnia', *NEJM*, 336(5), pp. 341–346. doi: 10.1056/NEJM199701303360506.
- Bain, K. T. (2006) 'Management of chronic insomnia in elderly persons', *American Journal Geriatric Pharmacotherapy*, 4(2), pp. 168–192. doi: 10.1016/j.amjopharm.2006.06.006.
- Bargman, J. M. (2009) 'Noninfectious Complications of Peritoneal Dialysis', *Nolph and Gokal's Textbook of Peritoneal Dialysis*, pp. 571–609. doi: 10.1007/978-0-387-78940-8_20.
- Barker, C. F. and Markmann, J. F. (2013) 'Historical overview of transplantation', *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 3(4). doi: 10.1101/cshperspect.a014977.
- Barreto, F. C. arvalh. *et al.* (2014) 'The quest for a better understanding of chronic kidney disease complications: an update on uremic toxins', *Brazilian Journal of Nephrology*, 36(2), pp. 221–235. doi: 10.5935/0101-2800.20140033.
- Bello, A. K. *et al.* (2017) 'Complications of chronic kidney disease: current state, knowledge gaps, and strategy for action', *Kidney International Supplements*, 7(2), pp. 122–129. doi: 10.1016/J.KISU.2017.07.007.
- Bender, F. H., Bernardini, J. and Piraino, B. (2006) 'Prevention of infectious complications in peritoneal dialysis: best demonstrated practices', *Kidney International*, 70(SUPPL. 103), pp. S44–S54. doi: 10.1038/SJ.KI.5001915.
- Bes, F. *et al.* (1991) 'The distribution of slow-wave sleep across the night: A comparison for infants, children, and adults', *Sleep*, 14(1), pp. 5–12. doi: 10.1093/sleep/14.1.5.
- Blake, P. G. (1999) 'Advantages and disadvantages of automated peritoneal dialysis

- compared to continuous ambulatory peritoneal dialysis’, *Peritoneal Dialysis International*, 19(SUPPL. 2). doi: 10.1177/089686089901902S19/ASSET/089686089901902S19.FP.PNG_V03.
- Bream, P. R. (2016) ‘Update on Insertion and Complications of Central Venous Catheters for Hemodialysis’, *Seminars in Interventional Radiology*, 33(1), pp. 31–38. doi: 10.1055/S-0036-1572547/ID/JR00939-23.
- Brekke, F. B. *et al.* (2013) ‘Sleep complaints, depression and quality of life in Norwegian dialysis patients.’, *Clinical Nephrology*, 80(2), pp. 88–97. doi: 10.5414/CN107916.
- Chaput, J. P. *et al.* (2020) ‘Sleep timing, sleep consistency, and health in adults: a systematic review’, *Applied physiology, nutrition, and metabolism = Physiologie appliquee, nutrition et metabolisme*, 45(10 (Suppl. 2)), pp. S232–S247. doi: 10.1139/APNM-2020-0032.
- Cheikh Hassan, H. I. *et al.* (2015) ‘Efficacy and Safety of Gabapentin for Uremic Pruritus and Restless Legs Syndrome in Conservatively Managed Patients With Chronic Kidney Disease’, *Journal of Pain and Symptom Management*, 49(4), pp. 782–789. doi: 10.1016/J.JPAINSYMMAN.2014.08.010.
- Chillon, J. M., Massy, Z. A. and Stengel, B. (2016) ‘Neurological complications in chronic kidney disease patients’, *Nephrology Dialysis Transplantation*, 31(10), pp. 1606–1614. doi: 10.1093/NDT/GFV315.
- CHO, Y.-W. *et al.* (2003) ‘Sleep Disorders In Maintenance Dialysis Patients with End-Stage Renal Disease’, *Journal of the Korean Neurological Association*, pp. 492–497. Available at: <http://dx.doi.org/> (Accessed: 21 December 2022).
- Chouhani, B. A. *et al.* (2022) ‘Tunneled catheters in hemodialysis: Indications and complications’, *JMV-Journal de Medecine Vasculaire*, 47(2), pp. 87–93. doi: 10.1016/j.jdmv.2022.04.007.
- Cohen, D. J. *et al.* (1984) ‘Cyclosporine: A new immunosuppressive agent for organ transplantation’, *Annals of Internal Medicine*, 101(5), pp. 667–682. doi: 10.7326/0003-4819-101-5-667.
- Dauvilliers, Y. *et al.* (2018) ‘REM sleep behaviour disorder’, *Nature reviews. Disease primers*, 4(1). doi: 10.1038/S41572-018-0016-5.
- Drawz, P. E., Babineau, D. C. and Rahman, M. (2012) ‘Metabolic Complications in Elderly Adults with Chronic Kidney Disease’, *Journal of the American Geriatrics*

- Society*, 60(2), pp. 310–315. doi: 10.1111/J.1532-5415.2011.03818.X.
- Duan, J. *et al.* (2019) ‘Prevalence and risk factors of chronic kidney disease and diabetic kidney disease in Chinese rural residents: a cross-sectional survey’, *Scientific Reports* 2019 9:1, 9(1), pp. 1–11. doi: 10.1038/s41598-019-46857-7.
- Dunkler, D. *et al.* (2015) ‘Modifiable lifestyle and social factors affect chronic kidney disease in high-risk individuals with type 2 diabetes mellitus’, *Kidney International*, 87(4), pp. 784–791. doi: 10.1038/KI.2014.370.
- Earley, C. J. and Ch, B. (2003) ‘Restless Legs Syndrome’, *NEJM*, 348(21), pp. 2103–9. doi: 10.1056/NEJMCP021288.
- Ekblom, K. and Ulfberg, J. (2009) ‘Restless legs syndrome’, *Journal of Internal Medicine*, 266(5), pp. 419–431. doi: 10.1111/J.1365-2796.2009.02159.X.
- Ethier, J. *et al.* (2008) ‘Vascular access use and outcomes: an international perspective from the dialysis outcomes and practice patterns study’, *Nephrology Dialysis Transplantation*, 23(10), pp. 3219–3226. doi: 10.1093/NDT/GFN261.
- European Commission (2013) *PATIENTS ON WAITING LISTS*.
- Fang, H. *et al.* (2019) ‘Depression in sleep disturbance: A review on a bidirectional relationship, mechanisms and treatment’, *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 23(4), pp. 2324–2332. doi: 10.1111/JCMM.14170.
- Feinberg, I. and Floyd, T. C. (1979) ‘Systematic trends across the night in human sleep cycles’, *Psychophysiology*, 16(3), pp. 283–291. doi: 10.1111/J.1469-8986.1979.TB02991.X.
- Felce, D. and Perry, J. (1995) ‘Quality of life: Its definition and measurement’, *Research in Developmental Disabilities*, 16(1), pp. 51–74. doi: 10.1016/0891-4222(94)00028-8.
- Frank, M. G. and Heller, H. C. (2019) ‘The Function(s) of Sleep’, *Handbook of Experimental Pharmacology*, 253, pp. 3–34. doi: 10.1007/164_2018_140.
- Gallieni, M. *et al.* (2015) ‘Type of Peritoneal Dialysis Catheter and Outcomes’, *The Journal of Vascular Access*, 16, pp. S68–S72. doi: 10.5301/JVA.5000369.
- Gamaldo, C. E. and Earley, C. J. (2006) ‘Restless Legs Syndrome: A Clinical Update’, *Chest*, 130(5), pp. 1596–1604. doi: 10.1378/CHEST.130.5.1596.
- Giannaki, C. D. *et al.* (2011) ‘Evidence of Increased Muscle Atrophy and Impaired Quality of Life Parameters in Patients with Uremic Restless Legs Syndrome’, *PLOS ONE*, 6(10), p. e25180. doi: 10.1371/JOURNAL.PONE.0025180.

- Giannaki, C. D. *et al.* (2014) 'Epidemiology, impact, and treatment options of restless legs syndrome in end-stage renal disease patients: an evidence-based review', *Kidney International*, 85(6), pp. 1275–1282. doi: 10.1038/KI.2013.394.
- Gigli, G. L. *et al.* (2004) 'Restless legs syndrome in end-stage renal disease', *Sleep Medicine*, 5(3), pp. 309–315. doi: 10.1016/J.SLEEP.2004.01.014.
- Gkizlis, V. *et al.* (2012) 'Uremic versus idiopathic restless legs syndrome: Impact on aspects related to quality of life', *ASAIO Journal*, 58(6), pp. 607–611. doi: 10.1097/MAT.0B013E31826D6090.
- Glassock, R. J. and Winearls, C. (2009) 'Ageing and the Glomerular Filtration Rate: Truths and Consequences', *Transactions of the American Clinical and Climatological Association*, 120, p. 419. Available at: /pmc/articles/PMC2744545/ (Accessed: 13 December 2022).
- Gokal, R. and Mallick, N. P. (1999) 'Peritoneal dialysis', *The Lancet*, 353(9155), pp. 823–828. doi: 10.1016/S0140-6736(98)09410-0.
- Goltzman, D., Mannstadt, M. and Marcocci, C. (2018) 'Physiology of the Calcium-Parathyroid Hormone-Vitamin D Axis', *Frontiers of Hormone Research*, 50, pp. 1–13. doi: 10.1159/000486060.
- Gopaluni, S., Sherif, M. and Ahmadouk, N. A. (2016) 'Interventions for chronic kidney disease-associated restless legs syndrome', *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2016(11). doi: 10.1002/14651858.CD010690.PUB2/MEDIA/CDSR/CD010690/IMAGE_N/NC D010690-CMP-002-04.PNG.
- Gottesmann, C. (2002) 'GABA mechanisms and sleep', *Neuroscience*, 111(2), pp. 231–239. doi: 10.1016/S0306-4522(02)00034-9.
- Hagen, S. M. *et al.* (2014) 'A systematic review and meta-analysis of the influence of peritoneal dialysis catheter type on complication rate and catheter survival', *Kidney International*, 85(4), pp. 920–932. doi: 10.1038/KI.2013.365.
- Handley, S. (2017) 'Deformities of Nature: Sleepwalking and Non-Conscious States of Mind in Late Eighteenth-Century Britain.', *Journal of the history of ideas*, 78(3), pp. 401–425. doi: 10.1353/jhi.2017.0023.
- Hanly, P. J. and Ahmed, S. B. (2014) 'Sleep Apnea and the Kidney: Is Sleep Apnea a Risk Factor for Chronic Kidney Disease?', *Chest*, 146(4), pp. 1114–1122. doi: 10.1378/CHEST.14-0596.

- Hasan, M. *et al.* (2018) ‘Prevalence of chronic kidney disease in South Asia: A systematic review 11 Medical and Health Sciences 1103 Clinical Sciences 11 Medical and Health Sciences 1117 Public Health and Health Services’, *BMC Nephrology*, 19(1), pp. 1–12. doi: 10.1186/S12882-018-1072-5/TABLES/5.
- Hashemi, S. H., Hajbagheri, A. and Aghajani, M. (2015) ‘The Effect of Massage With Lavender Oil on Restless Leg Syndrome in Hemodialysis Patients: A Randomized Controlled Trial’, *Nursing and Midwifery Studies*, 4(4), p. 29617. doi: 10.17795/NMSJOURNAL29617.
- Hilditch, C. J. and McHill, A. W. (2019) ‘Sleep inertia: current insights’, *Nature and science of sleep*, 11, pp. 155–165. doi: 10.2147/NSS.S188911.
- Hill, N. R. *et al.* (2016) ‘Global Prevalence of Chronic Kidney Disease – A Systematic Review and Meta-Analysis’, *PLOS ONE*, 11(7), p. e0158765. doi: 10.1371/JOURNAL.PONE.0158765.
- Howden, E. J. *et al.* (2013) ‘Effects of Exercise and Lifestyle Intervention on Cardiovascular Function in CKD’, *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 8(9), pp. 1494–1501. doi: 10.2215/CJN.10141012.
- Irginia, V., Ood, L. H. and Annen, L. T. (1998) ‘Protection of Acid–Base Balance by pH Regulation of Acid Production’, <https://doi.org/10.1056/NEJM199809173391207>, 339(12), pp. 819–826. doi: 10.1056/NEJM199809173391207.
- Jacquillet, G. and Unwin, R. J. (2018) ‘Physiological regulation of phosphate by vitamin D, parathyroid hormone (PTH) and phosphate (Pi)’, *Pflügers Archiv - European Journal of Physiology*, 471(1), pp. 83–98. doi: 10.1007/S00424-018-2231-Z.
- JAMESON, L. and LOSCALZO, J. (2013) *HARRISON, ΝΕΦΡΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΗΣ ΟΞΕΟΒΑΣΙΚΗΣ ΙΣΟΡΡΟΠΙΑΣ (1Η ΕΚΔ.) - Παρισιάνου Α.Ε. ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΕΣ ΕΚΔΟΣΕΙΣ ΠΑΡΙΣΙΑΝΟΥ*. Available at: https://www.parisianou.gr/el/products/harrison-νεφρολογια-και-διαταραχες-της-οξεοβασικης-ισορροπιας-1η-εκδ?gclid=CjwKCAiA7vWcBhBUEiwAXieItn4odVhU2gjUrIWis2TpdrYnQyGMDO0vpGBr7Zz9kPXogAG-3fZmtRoCNSQQA_vD_BwE (Accessed: 17 December 2022).
- Jhamb, M. *et al.* (2013) ‘Prevalence and Correlates of Fatigue in Chronic Kidney

- Disease and End-Stage Renal Disease: Are Sleep Disorders a Key to Understanding Fatigue?', *American Journal of Nephrology*, 38(6), pp. 489–495. doi: 10.1159/000356939.
- Kalpakjian, C. Z., Forchheimer, M. and Tate, D. G. (2009) 'Quality of Life', *Spinal Cord Injuries: Management and Rehabilitation*, pp. 537–552. doi: 10.1016/B978-032300699-6.10023-1.
- Kamel, N. S. and Gammack, J. K. (2006) 'Insomnia in the Elderly: Cause, Approach, and Treatment', *The American Journal of Medicine*, 119(6), pp. 463–469. doi: 10.1016/J.AMJMED.2005.10.051.
- Kaneita, Y. *et al.* (2006) 'The Relationship Between Depression and Sleep Disturbances: A Japanese Nationwide General Population Survey', *The Journal of Clinical Psychiatry*, 67(2), p. 17303. Available at: <https://dev.psychiatrist.com/jcp/neurologic/neurology/relationship-between-depression-sleep-disturbances> (Accessed: 18 December 2022).
- Karimi, M. and Brazier, J. (2016) 'Health, Health-Related Quality of Life, and Quality of Life: What is the Difference?', *Pharmacoeconomics*, 34(7), pp. 645–649. doi: 10.1007/S40273-016-0389-9/METRICS.
- Kavanagh, D., Siddiqui, S. and Geddes, C. C. (2004) 'Restless legs syndrome in patients on dialysis', *American Journal of Kidney Diseases*, 43(5), pp. 763–771. doi: 10.1053/J.AJKD.2004.01.007.
- Kendzerska, T. *et al.* (2014) 'Untreated obstructive sleep apnea and the risk for serious long-term adverse outcomes: A systematic review', *Sleep Medicine Reviews*, 18(1), pp. 49–59. doi: 10.1016/J.SMRV.2013.01.003.
- Khalil, E. S. D. *et al.* (2013) 'Effects of sleep disordered breathing on functional capacity and quality of life in chronic kidney disease Egyptian patients', *Sleep and Breathing*, 17(2), pp. 621–628. doi: 10.1007/S11325-012-0732-0/FIGURES/1.
- Krishnan, A. V. and Kiernan, M. C. (2009) 'Neurological complications of chronic kidney disease', *Nature Reviews Neurology* 2009 5:10, 5(10), pp. 542–551. doi: 10.1038/nrneurol.2009.138.
- Krishnan, V. and Collop, N. A. (2006) 'Gender differences in sleep disorders', *Current opinion in pulmonary medicine*, 12(6), pp. 383–389. doi: 10.1097/01.MCP.0000245705.69440.6A.

- Kutner, N. G. and Bliwise, D. L. (2002) 'Restless legs complaint in African-American and Caucasian hemodialysis patients', *Sleep Medicine*, 3(6), pp. 497–500. doi: 10.1016/S1389-9457(02)00025-4.
- Labarca, G. *et al.* (2018) 'CPAP in patients with obstructive sleep apnea and type 2 diabetes mellitus: Systematic review and meta-analysis', *The clinical respiratory journal*, 12(8), pp. 2361–2368. doi: 10.1111/CRJ.12915.
- Lai, X. *et al.* (2014) 'Predictors of poor sleep quality and excessive daytime sleepiness in peritoneal dialysis patients', *Renal Failure*, 37(1), pp. 61–65. doi: 10.3109/0886022X.2014.959431.
- Latreille, V. *et al.* (2020) 'The human K-complex: Insights from combined scalp-intracranial EEG recordings', *NeuroImage*, 213. doi: 10.1016/J.NEUROIMAGE.2020.116748.
- Levey, A. S. and Coresh, J. (2012) 'Chronic kidney disease', *The Lancet*, 379(9811), pp. 165–180. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60178-5.
- Liu, H. *et al.* (2010) 'Stages of 3,547 patients with chronic kidney disease and relevant factor analysis', *Journal of Central South University. Medical Sciences*, 35(5), pp. 499–510. doi: 10.3969/J.ISSN.1672-7347.2010.05.016.
- Liu, S. *et al.* (2018) 'Excessive daytime sleepiness in Chinese patients with sporadic amyotrophic lateral sclerosis and its association with cognitive and behavioural impairments', *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 89(10), pp. 1038–1043. doi: 10.1136/JNNP-2018-318810.
- Lok, C. E. *et al.* (2020) 'KDOQI Clinical Practice Guideline for Vascular Access: 2019 Update', *American Journal of Kidney Diseases*, 75(4), pp. S1–S164. doi: 10.1053/J.AJKD.2019.12.001.
- Di Lullo, L. *et al.* (2015) 'Chronic kidney disease and cardiovascular complications', *Heart Failure Reviews*, 20(3), pp. 259–272. doi: 10.1007/S10741-014-9460-9/FIGURES/6.
- Lv, J. C. and Zhang, L. X. (2019) 'Prevalence and Disease Burden of Chronic Kidney Disease', *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 1165, pp. 3–15. doi: 10.1007/978-981-13-8871-2_1/COVER.
- Malik, J., Lo, Y. L. and Wu, H. T. (2018) 'Sleep-wake classification via quantifying heart rate variability by convolutional neural network', *Physiological measurement*, 39(8). doi: 10.1088/1361-6579/AAD5A9.

- Manconi, M. *et al.* (2021) ‘Restless legs syndrome’, *Nature Reviews Disease Primers* 2021 7:1, 7(1), pp. 1–18. doi: 10.1038/s41572-021-00311-z.
- Marrone, O. *et al.* (2016a) ‘Chronic kidney disease in European patients with obstructive sleep apnea: the ESADA cohort study’, *Journal of Sleep Research*, 25(6), pp. 739–745. doi: 10.1111/JSR.12426.
- Marrone, O. *et al.* (2016b) ‘Chronic kidney disease in European patients with obstructive sleep apnea: the ESADA cohort study’, *Journal of Sleep Research*, 25(6), pp. 739–745. doi: 10.1111/JSR.12426.
- Matsuda, S. and Koyasu, S. (2000) ‘Mechanisms of action of cyclosporine’, *Immunopharmacology*, 47(2–3), pp. 119–125. doi: 10.1016/S0162-3109(00)00192-2.
- Mattle, H. and Mumenthaler, M. (2019) *Νευρολογία*. Κωνσταντάρας. Available at: <https://healthaction.gr/vivlia/neyrologika/νευρολογία-matte-mumenthaler-taub.html> (Accessed: 18 December 2022).
- Maung, S. C. *et al.* (2016) ‘Sleep disorders and chronic kidney disease’, *World Journal of Nephrology*, 5(3), p. 224. doi: 10.5527/WJN.V5.I3.224.
- Mehrotra, R. *et al.* (2016) ‘The Current State of Peritoneal Dialysis’, *Journal of the American Society of Nephrology*, 27(11), pp. 3238–3252. doi: 10.1681/ASN.2016010112.
- Memar, P. and Faradji, F. (2018) ‘A Novel Multi-Class EEG-Based Sleep Stage Classification System’, *IEEE transactions on neural systems and rehabilitation engineering: a publication of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*, 26(1), pp. 84–95. doi: 10.1109/TNSRE.2017.2776149.
- Miller, L. M. *et al.* (2016) ‘Hemodialysis tunneled catheter noninfectious complications’, *Canadian Journal of Kidney Health and Disease*, 3(1). doi: 10.1177/2054358116669130/ASSET/IMAGES/LARGE/10.1177_2054358116669130-FIG2.JPEG.
- Molnar, M. Z. *et al.* (2007) ‘Restless legs syndrome, insomnia, and quality of life after renal transplantation’, *Journal of Psychosomatic Research*, 63(6), pp. 591–597. doi: 10.1016/J.JPSYCHORES.2007.06.007.
- Molnar, M. Z. *et al.* (2015) ‘Association of incident obstructive sleep apnoea with outcomes in a large cohort of US veterans’, *Thorax*, 70(9), pp. 888–895. doi: 10.1136/THORAXJNL-2015-206970.

- Della Monica, C. *et al.* (2018) ‘Rapid Eye Movement Sleep, Sleep Continuity and Slow Wave Sleep as Predictors of Cognition, Mood, and Subjective Sleep Quality in Healthy Men and Women, Aged 20-84 Years’, *Frontiers in psychiatry*, 9. doi: 10.3389/FPSYT.2018.00255.
- Morin, C. M. and Benca, R. (2012) ‘Chronic insomnia’, *The Lancet*, 379(9821), pp. 1129–1141. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60750-2.
- Mortazavi, M. *et al.* (2013) ‘Aerobic exercise improves signs of restless leg syndrome in end stage renal disease patients suffering chronic hemodialysis’, *The Scientific World Journal*, 2013. doi: 10.1155/2013/628142.
- Murillo-Rodriguez, E. *et al.* (2009) ‘Mechanisms of sleep-wake cycle modulation’, *CNS Neurological Disorders Drug Targets*, 8(4), pp. 245–253. doi: 10.2174/187152709788921654.
- Napalkov, P. *et al.* (2013) ‘Incidence of catheter-related complications in patients with central venous or hemodialysis catheters: A health care claims database analysis’, *BMC Cardiovascular Disorders*, 13(1), pp. 1–10. doi: 10.1186/1471-2261-13-86/FIGURES/4.
- Naqvi, S. B. and Collins, A. J. (2006) ‘Infectious Complications in Chronic Kidney Disease’, *Advances in Chronic Kidney Disease*, 13(3), pp. 199–204. doi: 10.1053/J.ACKD.2006.04.004.
- Nassar, G. M. and Ayus, J. C. (2001) ‘Infectious complications of the hemodialysis access’, *Kidney International*, 60(1), pp. 1–13. doi: 10.1046/J.1523-1755.2001.00765.X.
- Nicholl, D. D. M. *et al.* (2012) ‘Declining Kidney Function Increases the Prevalence of Sleep Apnea and Nocturnal Hypoxia’, *Chest*, 141(6), pp. 1422–1430. doi: 10.1378/CHEST.11-1809.
- Nigam, G. *et al.* (2018) ‘Exploring sleep disorders in patients with chronic kidney disease’, *Nature and Science of Sleep*, 10, p. 35. doi: 10.2147/NSS.S125839.
- Novak, M. *et al.* (2006) ‘Reviews: Diagnosis and Management of Sleep Apnea Syndrome and Restless Legs Syndrome in Dialysis Patients’, *Seminars in Dialysis*, 19(3), pp. 210–216. doi: 10.1111/J.1525-139X.2006.00157.X.
- Novak, M., Winkelman, J. W. and Unruh, M. (2015) ‘Restless Legs Syndrome in Patients With Chronic Kidney Disease’, *Seminars in Nephrology*, 35(4), pp. 347–358. doi: 10.1016/J.SEMNEPHROL.2015.06.006.

- Oates, J. A., Wood, A. J. J. and Kahan, B. D. (2010) 'Cyclosporine', *NEJM*, 321(25), pp. 1725–1738. doi: 10.1056/NEJM198912213212507.
- Oh, S.-Y. (2009) 'History of Transplantation Surgery', in *Autologous Bone Plugs Fusion*. Basel: KARGER, pp. 77–78. doi: 10.1159/000235843.
- Opel, R. A. *et al.* (2019) 'Effects of traumatic brain injury on sleep and enlarged perivascular spaces', *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 39(11), pp. 2258–2267. doi: 10.1177/0271678X18791632/ASSET/IMAGES/LARGE/10.1177_0271678X18791632-FIG2.JPEG.
- Parker, K. P. *et al.* (2003) 'Nocturnal sleep, daytime sleepiness, and quality of life in stable patients on hemodialysis', *Health and Quality of Life Outcomes*, 1(1), pp. 1–10. doi: 10.1186/1477-7525-1-68/TABLES/7.
- Patel, D., Steinberg, J. and Patel, P. (2018) 'Insomnia in the Elderly: A Review', *Journal of Clinical Sleep Medicine*, 14(6), pp. 1017–1024. doi: 10.5664/JCSM.7172.
- Peever, J. and Fuller, P. M. (2017) 'The Biology of REM Sleep', *Current biology : CB*, 27(22), pp. R1237–R1248. doi: 10.1016/J.CUB.2017.10.026.
- Peppelenbosch, A. *et al.* (2008) 'Peritoneal dialysis catheter placement technique and complications', *NDT Plus*, 1(suppl_4), pp. iv23–iv28. doi: 10.1093/NDTPLUS/SFN120.
- Del Peso, G. *et al.* (2020) 'Risk Factors for Abdominal Wall Complications in Peritoneal Dialysis Patients', *Peritoneal Dialysis International: Journal of the International Society for Peritoneal Dialysis*, 23(3), pp. 249–254. doi: 10.1177/089686080302300306.
- Poinen, K. *et al.* (2019) 'Complications From Tunneled Hemodialysis Catheters: A Canadian Observational Cohort Study', *American Journal of Kidney Diseases*, 73(4), pp. 467–475. doi: 10.1053/J.AJKD.2018.10.014.
- Ricardo, A. C. *et al.* (2015) 'Healthy Lifestyle and Risk of Kidney Disease Progression, Atherosclerotic Events, and Death in CKD: Findings From the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study', *American Journal of Kidney Diseases*, 65(3), pp. 412–424. doi: 10.1053/J.AJKD.2014.09.016.
- Ricardo, A. C. *et al.* (2017) 'Association of Sleep Duration, Symptoms, and Disorders With Mortality in Adults With Chronic Kidney Disease', *Kidney*

- International Reports*, 2(5), pp. 866–873. doi: 10.1016/J.EKIR.2017.05.002.
- Rimke, A. N. *et al.* (2019) ‘Effect of CPAP therapy on kidney function in patients with obstructive sleep apnoea and chronic kidney disease: a protocol for a randomised controlled clinical trial’, *BMJ Open*, 9(3), p. e024632. doi: 10.1136/BMJOPEN-2018-024632.
- Roumelioti, M. E. *et al.* (2011) ‘Sleep-Disordered Breathing and Excessive Daytime Sleepiness in Chronic Kidney Disease and Hemodialysis’, *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 6(5), pp. 986–994. doi: 10.2215/CJN.05720710.
- Sakaguchi, Y. *et al.* (2011) ‘High Prevalence of Obstructive Sleep Apnea and Its Association with Renal Function among Nondialysis Chronic Kidney Disease Patients in Japan: A Cross-Sectional Study’, *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 6(5), pp. 995–1000. doi: 10.2215/CJN.08670910.
- Salas, R. E., Gamaldo, C. E. and Allen, R. P. (2010) ‘Update in restless legs syndrome’, *Current opinion in neurology*, 23(4), p. 401. doi: 10.1097/WCO.0B013E32833BCDD8.
- Sarnak, M. J. (2003) ‘Cardiovascular complications in chronic kidney disease’, *American Journal of Kidney Diseases*, 41(6 SUPPL. 5), pp. 11–17. doi: 10.1016/S0272-6386(03)00372-X.
- Schwartz, M. D. and Kilduff, T. S. (2015) ‘The Neurobiology of Sleep and Wakefulness’, *The Psychiatric clinics of North America*, 38(4), pp. 615–644. doi: 10.1016/J.PSC.2015.07.002.
- El Shakankiry, H. M. (2011) ‘Sleep physiology and sleep disorders in childhood’, *Nature and science of sleep*, 3, pp. 101–114. doi: 10.2147/NSS.S22839.
- Silvestri, R. *et al.* (2009) ‘Sleep disorders in children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) recorded overnight by video-polysomnography’, *Sleep Medicine*, 10(10), pp. 1132–1138. doi: 10.1016/j.sleep.2009.04.003.
- SNIVELY, C. S. and GUTIERREZ, C. (2004) ‘Chronic Kidney Disease: Prevention and Treatment of Common Complications’, *American Family Physician*, 70(10), pp. 1921–1928. Available at: <https://www.aafp.org/pubs/afp/issues/2004/1115/p1921.html> (Accessed: 16 December 2022).
- Song, Y. yuan *et al.* (2018) ‘Effects of Exercise Training on Restless Legs

- Syndrome, Depression, Sleep Quality, and Fatigue Among Hemodialysis Patients: A Systematic Review and Meta-analysis', *Journal of Pain and Symptom Management*, 55(4), pp. 1184–1195. doi: 10.1016/J.JPAINSYMMAN.2017.12.472.
- Steele, D. L. *et al.* (2009) 'The Effect of Traumatic Brain Injury on the Timing of Sleep', *Chronobiology International*, 22(1), pp. 89–105. doi: 10.1081/CBI-200042428.
- Steiger, A. and Pawlowski, M. (2019) 'Depression and Sleep', *International journal of molecular sciences*, 20(3). doi: 10.3390/IJMS20030607.
- Stuart, S. *et al.* (2009) 'Complications of Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis1', *RadioGraphics*, 29(2), pp. 441–460. doi: 10.1148/RG.292085136.
- Sukul, N. *et al.* (2019) 'Patient-reported advantages and disadvantages of peritoneal dialysis: Results from the PDOPPS', *BMC Nephrology*, 20(1), pp. 1–10. doi: 10.1186/S12882-019-1304-3/FIGURES/4.
- Sundström, J. *et al.* (2022) 'Prevalence, outcomes, and cost of chronic kidney disease in a contemporary population of 2.4 million patients from 11 countries: The CaReMe CKD study', *The Lancet Regional Health - Europe*, 20, p. 100438. doi: 10.1016/j.lanepe.2022.100438.
- Szentkiralyi, A. *et al.* (2009) 'Association between restless legs syndrome and depression in patients with chronic kidney disease', *Journal of Psychosomatic Research*, 67(2), pp. 173–180. doi: 10.1016/J.JPSYCHORES.2009.05.004.
- Tada, T. *et al.* (2007) 'The predictors of central and obstructive sleep apnoea in haemodialysis patients', *Nephrology Dialysis Transplantation*, 22(4), pp. 1190–1197. doi: 10.1093/NDT/GFL748.
- Tedesco, D. and Haragsim, L. (2012) 'Cyclosporine: A Review', *Journal of Transplantation*, 2012, pp. 1–7. doi: 10.1155/2012/230386.
- Teitelbaum, I. and Burkart, J. (2003) 'Peritoneal Dialysis', *American Journal of Kidney Diseases*, 42(5), pp. 1082–1096. doi: 10.1016/j.ajkd.2003.08.036.
- Thase, M. E. (2022) 'Depression and sleep: pathophysiology and treatment', *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 8(2), pp. 217–226. doi: 10.31887/DCNS.2006.8.2/MTHASE.
- Tong, A. *et al.* (2015) 'Research Priorities in CKD: Report of a National Workshop Conducted in Australia', *American Journal of Kidney Diseases*, 66(2), pp. 212–

222. doi: 10.1053/J.AJKD.2015.02.341.
- Touitou, I. *et al.* (2022) ‘Quality of life in monogenic autoinflammatory diseases. A review’, *Joint Bone Spine*, p. 105475. doi: 10.1016/j.jbspin.2022.105475.
- Trenkwalder, C., Paulus, W. and Walters, A. S. (2005) ‘The restless legs syndrome’, *The Lancet Neurology*, 4(8), pp. 465–475. doi: 10.1016/S1474-4422(05)70139-3.
- Tuttle, K. R. *et al.* (2019) ‘Clinical Characteristics of and Risk Factors for Chronic Kidney Disease Among Adults and Children: An Analysis of the CURE-CKD Registry’, *JAMA Network Open*, 2(12), pp. e1918169–e1918169. doi: 10.1001/JAMANETWORKOPEN.2019.18169.
- U.S. Department of Health & Human Services (2020) *Learn about the History of Transplant - OPTN*. Available at: <https://optn.transplant.hrsa.gov/learn/about-transplantation/history/> (Accessed: 20 May 2020).
- Umbro, I. *et al.* (2020) ‘A systematic review on the association between obstructive sleep apnea and chronic kidney disease’, *Sleep Medicine Reviews*, 53, p. 101337. doi: 10.1016/J.SMRV.2020.101337.
- USRDS (2022) *Incidence, Prevalence, Patient Characteristics, and Treatment Modalities*. Available at: <https://usrds-adr.niddk.nih.gov/2022/end-stage-renal-disease/1-incidence-prevalence-patient-characteristics-and-treatment-modalities> (Accessed: 18 December 2022).
- Varga, B. *et al.* (2018) ‘Heart Rate and Heart Rate Variability during Sleep in Family Dogs (*Canis familiaris*). Moderate Effect of Pre-Sleep Emotions’, *Animals : an open access journal from MDPI*, 8(7). doi: 10.3390/ANI8070107.
- Vazquez, J. and Baghdoyan, H. A. (2001) ‘Basal forebrain acetylcholine release during REM sleep is significantly greater than during waking’, *American journal of physiology. Regulatory, integrative and comparative physiology*, 280(2). doi: 10.1152/AJPREGU.2001.280.2.R598.
- Voulgaris, A. *et al.* (2019) ‘Chronic kidney disease in patients with obstructive sleep apnea. A narrative review’, *Sleep Medicine Reviews*, 47, pp. 74–89. doi: 10.1016/J.SMRV.2019.07.001.
- Watson, C. J., Baghdoyan, H. A. and Lydic, R. (2010) ‘Neuropharmacology of Sleep and Wakefulness’, *Sleep medicine clinics*, 5(4), pp. 513–528. doi: 10.1016/J.JSMC.2010.08.003.
- Watson, C. J. E. and Dark, J. H. (2012) ‘Organ transplantation: historical perspective

- and current practice’, *British Journal of Anaesthesia*, 108(S1), pp. i29–i42. doi: 10.1093/bja/aer384.
- Xie, Y. *et al.* (2018) ‘Analysis of the Global Burden of Disease study highlights the global, regional, and national trends of chronic kidney disease epidemiology from 1990 to 2016’, *Kidney International*, 94(3), pp. 567–581. doi: 10.1016/J.KINT.2018.04.011.
- Xu, D., Liu, T. and Dong, J. (2017) ‘Urgent-Start Peritoneal Dialysis Complications: Prevalence and Risk Factors’, *American Journal of Kidney Diseases*, 70(1), pp. 102–110. doi: 10.1053/J.AJKD.2016.12.021.
- Xue, H. *et al.* (2013) ‘Hemodialysis Access Usage Patterns in the Incident Dialysis Year and Associated Catheter-Related Complications’, *American Journal of Kidney Diseases*, 61(1), pp. 123–130. doi: 10.1053/J.AJKD.2012.09.006.
- Yakovleva, O. V. *et al.* (2018) ‘Sleep and wakefulness disorders in neurodegenerative diseases’, *Zhurnal nevrologii i psikhatrii imeni S.S. Korsakova*, 118(4. Vyp. 2), pp. 83–91. doi: 10.17116/JNEVRO20181184283.
- Yayan, J., Rasche, K. and Vlachou, A. (2017) ‘Obstructive sleep apnea and chronic kidney disease’, *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 1022, pp. 11–18. doi: 10.1007/5584_2017_35/TABLES/3.
- Yoshida, H. and Tsuruya, K. (2021) ‘Difference in perception of advantages and disadvantages of automated peritoneal dialysis for patients undergoing peritoneal dialysis: a conjoint analysis’, *Renal Replacement Therapy*, 7(1), pp. 1–7. doi: 10.1186/S41100-021-00368-2/FIGURES/3.
- Κοσμαδάκης, Γ. (2012) *Αιμοκάθαρση: Οδηγός για το Νοσηλευτικό Προσωπικό*. Αθήνα: Εκδόσεις Ροτόντα. Available at: <https://www.public.gr/product/books/greek-books/natural-science/iatriki/aimokatharsi/1623921> (Accessed: 5 December 2022).
- Στεφανίδης, Ι. (2020) *Θέματα νεφρολογίας*. Νέον Ιατρικές Εκδόσεις. Available at: <https://www.protoporia.gr/stefanidhs-iwannhs-8emata-nefrologias-9786188415041.html> (Accessed: 4 December 2022).
- Συργκάνης, Χ. (2021) *Αιμοκάθαρση με Τεχνητό Νεφρό για Τελικό Στάδιο Χρόνιας Νεφρικής Νόσου*. Θεσσαλονίκη: Εκδόσεις Ροτόντα. Available at: <https://www.vasiliadis-books.gr/shop/αιμοκάθαρση-με-τεχνητό-νεφρό-για-τελι/> (Accessed: 6 December 2022).

