



Ε.ΚΟ.Ν.Υ.

Οργάνωση:

ΕΛΛΗΝΙΚΟ ΚΟΛΛΕΓΙΟ ΝΕΦΡΟΛΟΓΙΑΣ & ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ

Σε συνεργασία με:

- ΓΗΡΙΑΤΡΙΚΗ ΚΑΙ ΓΕΡΟΝΤΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΒΟΡΕΙΟΥ ΕΛΛΑΔΟΣ
- ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΑΘΗΡΟΣΚΛΗΡΩΣΗΣ ΒΟΡΕΙΟΥ ΕΛΛΑΔΟΣ
- ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΒΟΡΕΙΟΥ ΕΛΛΑΔΟΣ

www.ekony.org

2011 - 2012

17^η Εκδήλωση

πρόγραμμα
συνεχιζόμενης
εκπαίδευσης
στη **νεφρολογία**
και στην **αρτηριακή**
υπέρταση



Λευκάδα, 7 - 9 Οκτωβρίου 2011
Ξενοδοχείο "Ionian Blue"

Τελικό Πρόγραμμα & Βιβλίο Εισηγήσεων - Περιλήψεων

**«Προβλήματα Νεφρών - Υπέρταση
και Δυσλιπιδαιμία στην Τρίτη Ηλικία»**

Χορήγηση πιστοποιητικού με **εννέα (9)** μόρια (Credits),
αμοίβαφα αναγνωρίσιμα από την UEMS-EACCME

Υπό την αιγίδα του

Υπουργείου Υγείας & Κοινωνικής Αλληλεγγύης

Οργάνωση - Γραμματεία

 **free spirit**
Getting you there!



ΕΛΛΗΝΙΚΟ
ΚΟΛΛΕΓΙΟ
ΝΕΦΡΟΛΟΓΙΑΣ
& ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ

Ε.ΚΟ.Ν.Υ.

ΔΙΟΙΚΗΤΙΚΟ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟ

Πρόεδρος: Γ. Βέργουλας

Αντιπρόεδρος: Δ. Βλαχάκος

Γεν. Γραμματέας: Ε. Κουλουρίδης

Ταμίας: Μ. Μαλλιάρα

Ειδ. Γραμματέας: Γρ. Μυσερλής

Σύμβουλοι: Χρ. Χατζηδημητρίου
Χρ. Κορώνης

Αναπλ. Μέλη: Ε. Γράψα
Α. Ζέρβα
Χρ. Μανές

ΟΡΓΑΝΩΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Αβδελίδου Αφροδίτη
Βέργουλας Γεώργιος
Βλαχάκος Δημήτριος
Κορώνης Χρήστος
Κουκούδης Παράσχος
Κουλουρίδης Ευστάθιος
Μαλλιάρια Μαρία
Μάνος Ιωάννης
Μυσερλής Γρηγόριος
Χατζηδημητρίου Χρήστος

ΤΟΠΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Αυδίκου Κωνσταντίνα
Δαρδαμάνης Μάνθος
Ζέρβα Αγγελική
Κορώνης Χρήστος
Κουλουρίδης Ευστάθιος

ΕΙΔΙΚΗ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Αγραφιώτης Αθανάσιος
Γρέκας Δημήτριος
Διαμαντόπουλος Αθανάσιος
Ζηρογιάννης Πάνος
Πιερίδης Άλκης

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Ανάσης Παύλος
Βασιλείου Ειρήνη
Γιούσεφ Χισάμ
Γράψα Ειρήνη
Δαρδαμάνης Μάνθος
Διαμαντοπούλου Δήμητρα
Εδιπίδης Κυριάκος
Ελευθεριάδης Θεόδωρος
Ζέρβα Αδαμαντία
Ιωαννίδης Ηρακλής
Καμπούρης Χαράλαμπος
Κατσούδης Σπυρίδων
Κόκκωνα Αναστασία
Κουρέτα Παναγιώτα
Μπαλοδήμος Χρήστος
Νικολακάκης Νικόλαος
Ντιούδης Χρήστος
Παναγοδήμος Κωνσταντίνος
Σπαΐα Σοφία
Στεφανίδης Ιωάννης
Τζιάμαλης Μάριος
Φουρτούνας Κωνσταντίνος
Χατζηγιαννακός Δημήτριος
Ψημένου Ερασμία

Περιεχόμενα

ΠΡΟΣΚΛΗΣΗ	σελ. 6
------------------------	--------

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ	σελ. 7
-------------------------------------	--------

ΠΕΡΙΛΗΨΕΙΣ

● ΔΙΑΒΗΤΙΚΗ ΝΕΦΡΟΠΑΘΕΙΑ ΣΤΗΝ ΤΡΙΤΗ ΗΛΙΚΙΑ Φώτιος Ηλιάδης	9
● ΥΠΕΡΤΑΣΙΚΗ ΝΕΦΡΟΠΑΘΕΙΑ Αθανάσιος Σιούλης	10
● ΑΠΟΦΡΑΚΤΙΚΗ ΝΕΦΡΟΠΑΘΕΙΑ Γρηγόριος Δήμας	12
● ΑΙΤΙΑ ΝΟΣΗΡΟΤΗΤΑΣ ΚΑΙ ΘΝΗΤΟΤΗΤΑΣ ΣΤΗΝ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΑΝΑΙΜΙΑΣ ΤΗΣ ΧΝΝ: ΔΟΣΗ ΕΡΟ ή ΣΤΑΘΜΗ ΗΒ; Πάνος Ζηρογιάννης	15
● ΝΕΟΤΕΡΑ ΑΝΤΙΥΠΕΡΤΑΣΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ Αστέριος Καραγιάννης.....	24
● ΟΡΙΣΜΟΣ ΤΗΣ ΤΡΙΤΗΣ ΗΛΙΚΙΑΣ - ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ Δημήτριος Οικονομίδης	26
● ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΝΕΦΡΩΝ ΣΤΗΝ ΤΡΙΤΗ ΗΛΙΚΙΑ Παύλος Ανάσης	27
● ΙΑΤΡΟΓΕΝΗ ΑΙΤΙΑ ΟΞΕΙΑΣ ΝΕΦΡΙΚΗΣ ΒΛΑΒΗΣ (ΟΝΒ) Παύλος Γούδας	28
● ΙΣΧΑΙΜΙΚΗ ΟΞΕΙΑ ΝΕΦΡΙΚΗ ΒΛΑΒΗ Χρίστος Ντιούδης.....	29
● ΟΞΕΙΑ ΝΕΦΡΙΚΗ ΒΛΑΒΗ (ΟΝΒ) ΣΤΗ ΜΟΝΑΔΑ ΕΝΤΑΤΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ (ΜΕΘ) Κωνσταντίνος Φουρτούνας	30
● ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΥΠΕΡΤΑΣΗ Δήμητρα Διαμαντοπούλου	31
● ΔΥΣΛΙΠΙΔΑΙΜΙΑ ΣΤΗ ΧΡΟΝΙΑ ΝΕΦΡΙΚΗ ΝΟΣΟ(ΧΝΝ). ΗΛΙΚΙΩΜΕΝΟΙ ΑΣΘΕΝΕΙΣ Μαρία Καλιεντζίδου	32
● ΑΘΗΡΟΕΜΒΟΛΙΚΗ ΝΟΣΟΣ Ευστάθιος Κουλουρίδης	37
● ΑΙΤΙΟΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ ΣΠΕΙΡΑΜΑΤΟΠΑΘΕΙΩΝ ΣΤΗΝ ΤΡΙΤΗ ΗΛΙΚΙΑ Ειρήνη Βασιλείου	41

<ul style="list-style-type: none"> ● ΒΙΟΨΙΑ ΝΕΦΡΟΥ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΣΠΕΙΡΑΜΑΤΟΠΑΘΕΙΑ ΣΤΗΝ ΤΡΙΤΗ ΗΛΙΚΙΑ: ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ, ΑΝΤΕΝΔΕΙΞΕΙΣ Σπυρίδων Κατσούδας ● ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΩΝ ΠΡΩΤΟΠΑΘΩΝ ΣΠΕΙΡΑΜΑΤΟΝΕΦΡΙΤΙΔΩΝ ΣΤΗΝ ΤΡΙΤΗ ΗΛΙΚΙΑ Δημήτριος Χατζηγιαννακός ● ΑΙΜΟΚΑΘΑΡΣΗ ή ΠΕΡΙΤΟΝΑΪΚΗ ΚΑΘΑΡΣΗ; Χριστόφορος Παπαδόπουλος ● ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ ΝΕΦΡΟΥ ΣΤΗΝ ΤΡΙΤΗ ΗΛΙΚΙΑ Ερασμία Ψημένου ● ΒΙΟΛΟΓΙΚΗ ΑΛΜΑΓΗ ΤΗΣ ΚΑΡΔΙΑΣ ΚΑΙ ΤΩΝ ΑΡΤΗΡΙΩΝ ΣΤΑ ΑΤΟΜΑ ΤΗΣ ΤΡΙΤΗΣ ΗΛΙΚΙΑΣ Ιωάννης Ευθυμιάδης ● ΑΝΤΙΥΠΕΡΤΑΣΙΚΗ ΑΓΩΓΗ ΣΕ ΗΛΙΚΙΩΜΕΝΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΧΡΟΝΙΑ ΝΕΦΡΙΚΗ ΝΟΣΟ Κωνσταντίνος Τζιόμαλος ● Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΔΙΑΙΤΗΤΙΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ ΣΤΗΝ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΧΝΝ ΣΤΗΝ ΤΡΙΤΗ ΗΛΙΚΙΑ Παρθένα Γιαννουλάκη ● ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΧΝΝ ΚΑΙ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΝΟΣΟ Ιωάννης Κανονίδης ● ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΩΝ ΛΙΠΙΔΙΩΝ ΣΤΗ ΧΡΟΝΙΑ ΝΕΦΡΙΚΗ ΝΟΣΟ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ Μάνθος Δαρδαμάνης ● ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΕΣ ΑΓΓΕΙΙΤΙΔΕΣ ΣΤΗΝ ΤΡΙΤΗ ΗΛΙΚΙΑ Ειρήνη Γράφα ● ΠΑΡΑΠΡΩΤΕΪΝΑΙΜΙΑ ΚΑΙ ΝΕΦΡΟΣ ΣΤΗΝ ΤΡΙΤΗ ΗΛΙΚΙΑ Δήμητρα Μπαχαράκη ● SHARP: Η ΜΟΝΑΔΙΚΗ ΚΑΙ ΜΕΓΑΛΥΤΕΡΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΧΝΝ ΜΕ ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΜΕΙΩΣΗΣ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ Δημήτριος Βλαχάκος 	<p>45</p> <p>47</p> <p>48</p> <p>50</p> <p>52</p> <p>54</p> <p>57</p> <p>59</p> <p>60</p> <p>65</p> <p>67</p> <p>69</p>
ΕΥΡΕΤΗΡΙΟ ΠΡΟΕΔΡΩΝ - ΟΜΙΛΗΤΩΝ	σελ. 71
ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ	σελ. 74
ΛΙΓΑ ΛΟΓΙΑ ΓΙΑ ΤΗ ΛΕΥΚΑΔΑ	σελ. 75

πρόσκληση

Αγαπητοί Συνάδελφοι,

Το Ελληνικό Κολλέγιο Νεφρολογίας και Υπέρτασης (Ε.ΚΟ.Ν.Υ), σε συνεργασία με την Γηριατρική και Γεροντολογική Εταιρεία Βορείου Ελλάδος, την Εταιρεία Αθροσκολήρωσης Βορείου Ελλάδος και την Καρδιολογική Εταιρεία Βορείου Ελλάδος, στο πλαίσιο του προγράμματος της Συνεχιζόμενης Εκπαίδευσης, διοργανώνει το 17^ο Σεμινάριο με θέμα **«Προβλήματα Νεφρών-Υπέρταση και Δυσλιπιδαιμία στην τρίτη ηλικία»**, στη Λευκάδα (ξενοδοχείο Ionian Blue), 7-9 Οκτωβρίου 2011.

Η θεματολογία του Σεμιναρίου είναι ποικίλη και επίλεκτη και αποσκοπεί να καλύψει την παρούσα γνώση και πρακτική στο πλαίσιο του ανωτέρω θέματος. Τόσο οι Ομιλητές και Εισηγητές όσο και οι Πρόεδροι των Διαλέξεων και των Στρογγυλών Τραπεζιών είναι διακεκριμένοι συνάδελφοι του χώρου της Νεφρολογίας, της Παθολογίας, της Καρδιολογίας και άλλων ειδικοτήτων και εξειδικεύσεων της Κλινικής Ιατρικής Επιστήμης.

Σας προσκαλούμε να λάβετε μέρος στο Σεμινάριο και να συμμετάσχετε ενεργά σε μια δημιουργική ανταλλαγή απόψεων. Με τον τρόπο αυτόν, πιστεύουμε ότι το Σεμινάριο θα έχει την αντίστοιχη επιτυχία προηγούμενων εκδηλώσεων των Εταιρειών μας.

Σας περιμένουμε, παράλληλα με το επιστημονικό πρόγραμμα, να γνωρίσουμε τις ομορφιές της Λευκάδας.

Ο Πρόεδρος του Ε.ΚΟ.Ν.Υ

Γεώργιος Βέργουλας

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ

Παρασκευή 7 Οκτωβρίου 2011

- 17:00-18:00** **Εγγραφές - Προσέλευση**
- 18:00-19:15** **Στρογγύλη Τράπεζα**
Αίτια ΧΝΝ στην τρίτη ηλικία
Προεδρείο: **Α. Δημητριάδης, Α. Αβδελίδου**
Ομιλητές:
Φ. Ηλιάδης: Διαβητική Νεφροπάθεια
Α. Σιούλης: Υπερτασική Νεφροπάθεια
Γρ. Δήμας: Αποφρακτική Νεφροπάθεια
Συζήτηση
- 18:00-18:20**
18:20-18:40
18:40-19:00
19:00-19:15
- 19:15-19:45** **Διάλεξη**
Αίτια νοσηρότητας και θνητότητας στην αντιμετώπιση της αναιμίας της ΧΝΝ
Δόση ΕΡΟ ή Στάθμη Hb;
Προεδρείο: **Τ. Νάτσε, Α. Γιονανλής**
Ομιλητής: **Π. Ζηρογιάννης**
- 19:45-20:00** **Διάλειμμα**
- 20:00-20:30** **Διάλεξη**
Νεότερα αντιυπερτασικά φάρμακα
Προεδρείο: **Δ. Γρέκας, Π. Κίκιλης**
Ομιλητής: **Α. Καραγιάννης**
- 20:30-21:00** **Διάλεξη**
Ορισμός της τρίτης ηλικίας - Επιδημιολογικά δεδομένα
Προεδρείο: **Γ. Βέργουλας, Χρ. Κορώνης**
Ομιλητής: **Δ. Οικονομίδης**
- 21:00-21:30** **Χαιρετισμοί επισήμων - Εναρκτήρια Τελετή**
Προεδρείο: **Χρ. Κορώνης**
- 21:30** **Φιλαρμονική Λευκάδας - Δείπνο**

Σάββατο 8 Οκτωβρίου 2011

- 09:00-09:30** **Διάλεξη**
Παθοφυσιολογία νεφρών στην τρίτη ηλικία
Προεδρείο: **Ε. Κανάκης, Μ. Μαλλiάρα**
Ομιλητής: **Π. Ανάσας**
- 09:30-10:45** **Στρογγύλη Τράπεζα**
Οξεία νεφρική βλάβη (ΟΝΒ) στην τρίτη ηλικία
Προεδρείο: **Χρ. Χατζηδημητρίου, Αγγ. Ζέρβα**
Ομιλητές:
Π. Γούδας: Ιατρογενή αίτια οξείας νεφρικής βλάβης (ΟΝΒ)
Χρ. Νπιούδης: Οξεία νεφρική βλάβη ισχαιμικού τύπου
Κ. Φουρτούνας: ΟΝΒ στη ΜΕΘ
Συζήτηση
- 09:30-09:50**
09:50-10:10
10:10-10:30
10:30-10:45
- 10:45-12:00** **Στρογγύλη Τράπεζα**
Καρδιαγγειακά προβλήματα σε ασθενείς με ΧΝΝ στην τρίτη ηλικία
Προεδρείο: **Απ. Χατζητόλιος, Αδ. Ζέρβα**
Ομιλητές:
Δ. Διαμαντοπούλου: Αρτηριακή Υπέρταση
Μ. Καλιεντζίδου: Δυσλιπιδαιμία
Ε. Κουλουρίδης: Αθηροεμβολική Νόσος
Συζήτηση
- 10:45-11:05**
11:05-11:25
11:25-11:45
11:45-12:00

- 12:00-12:15** **Διάλειμμα**
- 12:15-13:30** **Στρογγύλη Τράπεζα**
Πρωτοπαθείς σπειραματοπάθειες στην τρίτη ηλικία
 Προεδρείο: **Α. Αγραφιώτης, Ι. Στεφανίδης**
 Ομιλητές:
- 12:15-12:35 **Επρ. Βασιλείου:** Αιτιοπαθογένεια των σπειραματοπαθειών στην τρίτη ηλικία
 12:35-12:55 **Σπ. Κατσούδας:** Βιοψία νεφρού σε ασθενείς με σπειραματοπάθεια στην τρίτη ηλικία: ενδείξεις - αντενδείξεις
- 12:55-13:15 **Δ. Χατζηγιαννακός:** Θεραπευτική αντιμετώπιση
 13:15-13:30 **Συζήτηση**
- 13:30-15:00** **Έκτακτη Γενική Συνέλευση**
- 15:00-16:15** **Ελαφρύ Γεύμα**
- 16:15-17:10** **Στρογγύλη Τράπεζα**
Επιβίωση και ποιότητα ζωής ασθενών τρίτης ηλικίας με ΧΝΝ
 Προεδρείο: **Α. Διαμαντόπουλος, Γρ. Μυσερλής**
 Ομιλητές:
- 16:15-16:35 **Χ. Παπαδόπουλος:** Αιμοκάθαρση ή Περιτοναϊκή κάθαρση;
 16:35-16:55 **Ερ. Ψημένου:** Μεταμοσχεύσεις νεφρού
 16:55-17:10 **Συζήτηση**
- 17:10-17:40** **Διάλεξη**
Βιολογική αλλαγή της καρδιάς και των αρτηριών στα άτομα της τρίτης ηλικίας
 Προεδρείο: **Α. Ευθυμιάδης**
 Ομιλητής: **Ι. Ευθυμιάδης**
- 17:40-18:00** **Διάλειμμα**
- 18:00-19:45** **Στρογγύλη Τράπεζα**
Αντιμετώπιση ασθενών με ΧΝΝ στην τρίτη ηλικία
 Προεδρείο: **Ν. Νικολακάκης, Ν. Σωτηρακόπουλος**
 Ομιλητές:
- 18:00-18:20 **Κ. Τζιόμαλος:** Αντιυπερτασική αγωγή
 18:20-18:40 **Π. Γιαννουλάκη:** Ο ρόλος της διαιτητικής αγωγής
 18:40-19:00 **Ι. Κανονίδης:** Αντιμετώπιση ασθενών με ΧΝΝ και στεφανιαία νόσο
 19:00-19:20 **Μ. Δαρδαμάνης:** Υπολιπιδαιμική αγωγή
 19:20-19:45 **Συζήτηση**
- 19:45-20:40** **Στρογγύλη Τράπεζα**
Συστηματικά νοσήματα και αιματολογικές δυσκρασίες που σχετίζονται με ΧΝΝ στην τρίτη ηλικία
 Προεδρείο: **Σ. Καπούλας, Μ. Τζιάμαλης**
 Ομιλητές:
- 19:45-20:05 **Επρ. Γράψα:** Συστηματικές αγγειίτιδες
 20:05-20:25 **Δ. Μπαχαράκη:** Παραπρωτεϊναιμία και νεφρός στην τρίτη ηλικία
 20:25-20:40 **Συζήτηση**
- 20:40-21:10** **Διάλεξη**
SHARP: Η μοναδική και μεγαλύτερη κλινική μελέτη σε ασθενείς με ΧΝΝ με δεδομένα μείωσης καρδιαγγειακού κινδύνου
 Προεδρείο: **Ι. Μάνος, Π. Κουκούδης**
 Ομιλητής: **Δ. Βλαχάκος**
- 21:10-21:20** **Συμπεράσματα - Προοπτικές**
 Προεδρείο: **Γ. Βέργουλας, Χρ. Κορώνης**
- 21:30** **Αποχαιρετιστήριο Δείπνο**

Περίληψεις

ΔΙΑΒΗΤΙΚΗ ΝΕΦΡΟΠΑΘΕΙΑ ΣΤΗΝ ΤΡΙΤΗ ΗΛΙΚΙΑ

Φώτιος Ηλιάδης

Λέκτορας Παθολογίας - Διαβητολογίας,
Α΄ Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική Α.Π.Θ.,
Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης «ΑΧΕΠΑ», Θεσσαλονίκη

Το ποσοστό του πληθυσμού ηλικίας μεγαλύτερης των 65 ετών αυξάνει ταχέως και αναμένεται να φθάσει περίπου το 20% το 2030. Σε αυτή την ηλικιακή ομάδα ο επιπολασμός της χρόνιας νεφρικής νόσου (ΧΝΝ) είναι ιδιαίτερα υψηλός, φθάνοντας το 38%. Μάλιστα οι ασθενείς άνω των 75 ετών αποτελούν την ταχύτερα αναπτυσσόμενη ομάδα ασθενών που εντάσσονται σε εξωνεφρική κάθαρση. Παράλληλα ο σακχαρώδης διαβήτης (ΣΔ) αποτελεί σήμερα τη συχνότερη αιτία ΧΝΝ τελικού σταδίου. Περίπου 40% των ενηλίκων με διαγνωσμένο ή αδιάγνωστο ΣΔ παρουσιάζουν σε κάποιο βαθμό ΧΝΝ. Ακόμα και ανάμεσα σε ασθενείς με αδιάγνωστο ΣΔ ή προδιαβήτη, ο επιπολασμός της ΧΝΝ φθάνει το 17,7%. Γίνεται λοιπόν αντιληπτό ότι ο κίνδυνος ΧΝΝ σε ηλικιωμένους ασθενείς με ΣΔ είναι ιδιαίτερα υψηλός.

Οι μηχανισμοί που συμμετέχουν στην παθογένεια της διαβητικής νεφροπάθειας είναι πολλαπλοί και σύνθετοι. Αρχικά εμφανίζονται αιμοδυναμικές διαταραχές που οδηγούν σε σπειραματική υπερδιήθηση. Στη συνέχεια παρατηρείται διαφυγή της λευκωματίνης από τα σπειραματικά τριχοειδή σε συνδυασμό με δομικές μεταβολές, όπως πάχυνση της βασικής μεμβράνης, υπερτροφία του σπειράματος, σπειραματοσκλήρυνση, αύξηση του μεσαγγείου και βλάβη και απώλεια των ποδοκυττάρων. Το τελικό αποτέλεσμα είναι η μείωση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης και η λευκωματινουρία.

Η προχωρημένη ηλικία προκαλεί ίνωση του έσω χιτώνα των νεφρικών αρτηριών καθώς και σπειραματοσκλήρυνση, σωληναριακή ατροφία και διάμεση ίνωση. Σε άτομα άνω των 80 ετών υπάρχει μείωση της νεφρικής μάζας κατά 32% σε σχέση με άτομα κάτω των 40 ετών. Παράλληλα, σε αυτή την ηλικιακή ομάδα, η επίπτωση της σπειραματοσκλήρυνσης στον νεφρικό φλοιό αυξάνει κατά 30% λόγω αρτηριακής υαλίνωσης και σκλήρυνσης. Στον νεφρικό μυελό, η σπειραματοσκλήρυνση συνδυάζεται με τη δημιουργία αναστομωτικού δικτύου μεταξύ προσαγωγού και απαγωγού αρτηριδίου με στόχο τη διατήρηση της αιμάτωσης του μυελού. Έτσι το σπείραμα ισχαιμεί και η λειτουργικότητά του μειώνεται. Ως αποτέλεσμα ο συνδυασμός της λειτουργικής σπειραματοπενίας και της δομικής σπειραματοσκλήρυνσης οδηγεί σε μείωση του ρυθμού της σπειραματικής διήθησης.

Φαίνεται λοιπόν, ότι στα ηλικιωμένα άτομα δημιουργείται ένα περιβάλλον νεφρικής ευπάθειας. Κατά συνέπεια ο νεφρός καθίσταται ευάλωτος στην επίδραση παραγόντων που μπορεί να επηρεάσουν τη λειτουργικότητά του, όπως ο ΣΔ.

ΥΠΕΡΤΑΣΙΚΗ ΝΕΦΡΟΠΑΘΕΙΑ

Αθανάσιος Σιούλης

Νεφρολόγος, Επιμελητής Α΄, Α΄ Παθολογική Κλινική,
Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης «ΑΧΕΠΑ», Θεσσαλονίκη

Ο όρος Υπερτασική Νεφροπάθεια χρησιμοποιείται για να αιτιολογηθεί η Χρόνια Νεφρική Νόσος (ΧΝΝ) ενός υπερτασικού ασθενούς, αφού αποκλεισθούν άλλα αίτια πρόκλησης νεφρικής βλάβης. Με την ίδια ακριβώς σημασία χρησιμοποιείται ο όρος Νεφροσκλήρυνση προσδιορίζοντας ακριβέστερα την ιστοπαθολογία της νεφρικής βλάβης, όταν ως μοναδική αιτία που οδηγεί στη ΧΝΝ ανευρίσκεται η υπέρταση. Η χρήση του ορισμού αυτού από τους ειδικούς υποδηλώνει απαραίτητες και αναγκαίες προϋποθέσεις που ισχύουν για ένα υπερτασικό ασθενή και που είναι οι ακόλουθες: α) μακρό ιστορικό υπέρτασης β) υπέρταση η οποία χαρακτηρίζεται ιδιοπαθής μετά από πλήρη διερεύνηση γ) απουσία άλλου νοσήματος που ευθύνεται για ΧΝΝ δ) παρουσία βλαβών άλλων οργάνων - στόχων.

Κάτω από τις συνθήκες αυτές η χρήση του όρου προσδιορίζει με σαφήνεια τη διαδικασία εξέλιξης της νεφρικής βλάβης που χαρακτηρίζει ένα σημαντικό ποσοστό ασθενών¹, οι οποίοι παρουσιάζουν τελικού σταδίου χρόνια νεφρική ανεπάρκεια (ΤΣΧΝΑ). Αντίθετα, όταν ο ασθενής προσέρχεται με προχωρημένου σταδίου ΧΝΑ και δεν εφαρμόζονται τα κριτήρια αυτά, το ποσοστό της λανθασμένης κλινικής διάγνωσης ανέρχεται μέχρι και στο 60%, όπως αποδείχθηκε σε μελέτες που εφαρμόστηκε η διενέργεια νεφρικής βιοψίας².

Για την εκδήλωση της νεφροσκλήρυνσης, εκτός από τη μακρόχρονη παρουσία της υπέρτασης, σημαντικό ρόλο πέρα από τα επίπεδα της αρτηριακής πίεσης διαδραματίζουν και άλλοι παράγοντες, όπως η μαύρη φυλή, στην οποία ο κίνδυνος για την εμφάνιση ΤΣΧΝΑ φαίνεται να είναι μέχρι και οκτώ φορές υψηλότερος³ ανεξάρτητα από την επαρκή ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης. Η επίπτωση αυτή στη μαύρη φυλή φαίνεται να συνδέεται με γενετικούς παράγοντες, αφού πρόσφατα αναγνωρίστηκε μια ιδιαίτερη σύνδεση μεταξύ δύο ανεξάρτητων διαδοχικών παραλλαγών του γονιδίου ApoL1 του χρωμοσώματος 22 και της εκδήλωσης χρόνιας νεφρικής νόσου σε υπερτασικούς Αφροαμερικανούς, συμπεριλαμβανομένων της εστιακής τμηματικής νεφροσκλήρυνσης και της συσχετιζόμενης με υπέρταση νεφρικής νόσου⁴.

Χαρακτηρίζεται ιστολογικά από την εμφάνιση βλαβών στις οποίες εμπλέκονται αγγεία, σπειράματα και διαμεσοληναριακός χώρος^{5,6}.

Στα αγγεία παρατηρούνται πάχυνση του έσω χιτώνα και ελάττωση του εύρους του αυλού των μεγάλων και μικρών νεφρικών αρτηριών, δηλαδή των τελικών κλάδων του νεφρικού αρτηριακού δένδρου που περιλαμβάνει τις μεσολόβιες και ενδολόβιες αρτηρίες, καθώς και τα σπειραματικά αρτηριόλια. Οι βλάβες αυτές επισυμβαίνουν λόγω δύο διαφορετικών διαδικασιών: α) της ινώδους πάχυνσης της έσω στιβάδας και της υπερτροφίας των λείων μυϊκών ινών της μέσης στιβάδας ως αντιρροπιστικής απάντησης στο φορτίο υπέρτασης β) της εναπόθεσης πωσινοφιλικού υλικού μετά τον αναδιπλασιασμό και την κατά τόπους ρήξη της έσω στιβάδας⁷.

Στα σπειράματα οι βλάβες μπορεί να είναι εστιακές καταλαμβάνοντας ολόκληρο το σπείραμα ή τυπικά εστιακές και τμηματικές⁸.

Στο διάμεσο ιστό παρατηρούνται ευρήματα ισχαιμίας με ατροφία των σωληναρίων, διάμεση ίνωση και συρρίκνωση του σπειράματος.

Δύο σημαντικές παρατηρήσεις σε υπερτασικούς τονίζουν τη σπουδαιότητα των αιμοδυναμικών μεταβολών του σπειράματος για την εξέλιξη της ΧΝΝ: α) μη θεραπευόμενοι αρχικά υπερτασικοί με μέτριας βαρύτητας υπέρταση και αυξημένη κρεατινίνη πλάσματος παρουσίασαν σταδιακά αύξηση της κρεατινίνης, υψηλότερες τιμές αρτηριακής πίεσης και μικρολευκωματινουρία⁹ β) κατά ένα μέρος ο αυξημένος κίνδυνος εκδήλωσης νεφροσκλήρυνσης στη μαύρη φυλή σχετίζεται με τις κακές συνθήκες διατροφής των εγκύων,

το χαμηλότερο βάρος σώματος γέννησης των νεογνών, τη μείωση του αριθμού των νεφρώνων και κατά συνέπεια την ελαττωμένη νεφρική λειτουργία και στη συνέχεια την αντιρροπιστική υπερτροφία των νεφρώνων, που οδηγεί στη νεφροσκλήρυνση¹⁰.

Η νεφροσκλήρυνση παρουσιάζεται φυσιολογικά με την αύξηση της ηλικίας¹¹, αλλά φαίνεται καθαρά να επιδεινώνεται με τη χρόνια υπέρταση, ενώ η συνολική επίπτωση της εξελισσόμενης νεφρικής νόσου σε υπερτασικούς είναι σχετικά χαμηλή και να αφορά περισσότερο τρεις ομάδες ασθενών: ασθενείς της μαύρης φυλής, υπερτασικούς με βεβαιωμένη αύξηση της αρτηριακής πίεσης και ασθενείς με άλλη υποκείμενη ΧΝΝ και πιο συγκεκριμένα τους έχοντες διαβητική νεφροπάθεια.

Η επίπτωση της καλοήθους νεφροσκλήρυνσης ως αιτία ΤΣΧΝΑ είναι σχετικά χαμηλή, υπολογιζόμενη σε λιγότερο του 2%, όταν για την τεκμηρίωση της διάγνωσης διενεργείται νεφρική βιοψία¹².

Η πιθανότητα εξέλιξης σε ΤΣΧΝΑ συνδέεται ευθέως με το βαθμό ελέγχου της αρτηριακής πίεσης, καθώς επίσης και με τη χρήση αντιυπερτασικής αγωγής με φάρμακα που αναστέλλουν τον άξονα ρενίνης - αγγειοτενσίνης και που έχουν καλύτερη δυνατότητα μείωσης της ενδοσπειραματικής πίεσης και μείωσης της λευκωματουρίας^{13,14}.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ:

- 1) European Dialysis and Transplant Association (EDTA) Registry: Annual Report on Management of Renal Failure in Europe. XXIV, 1993.
- 2) Zucchelli P, Zuccala A. Primary hypertension-how does it cause renal failure? *Nephrol Dial Transplant* 1994, 9:223-225.
- 3) Toto RB. Hypertensive nephrosclerosis in African Americans. *Kidney Int* 2003;63:2331
- 4) Genovese G, Friedman Dj, Ross MD, *et al.* Association of trypanolytic ApoL1 variants with kidney disease in African Americans. *Science* 2010;329:841.
- 5) Eggers PW, Connerton R, McMullan M. The medicare experience with end-stage renal disease:Trends in incidence prevalence and survival. *Health Care Finance Rev* 1984, 5:69-88.
- 6) Freedman BI, Iskandar SS, Appel RG. The link between hypertension and nephrosclerosis. *Am J Kidney Dis* 1995;25:207.
- 7) Burton D Rose, Norman M Kaplan, George L Bakris, John P Forman. Clinical features, diagnosis and treatment of hypertension nephrosclerosis. Up to Date, October 2, 2010.
- 8) Marcantoni C, Ma Lj, Federspiel C, Fogo AB. Hypertension nephrosclerosis in African Americans versus Caucasians. *Kidney Int* 2002; 62:172.
- 9) Palatini P, Mormino P, Dorigatti F, *et al.* Glomerular hyperfiltration predicts microalbuminuria in stage 1 hypertension: the HARVEST. *Kidney Int* 2006;70:578.
- 10) Regina S, Lucas R, Miraglia SM, *et al.* Intrauterine food restriction as a determinant of nephrosclerosis. *Am J Kidney Dis* 2001;37:467.
- 11) Rule AD, Amer H, Cornell LD, *et al.* The association between age and nephrosclerosis on renal biopsy in healthy adults. *Ann Intern Med* 2010;152:561.
- 12) Zarif L, Covic A, Iyengar S, *et al.* Inaccuracy of clinical phenotyping parameters for hypertensive nephrosclerosis. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15:1801.
- 13) Jafar TH, Stark PC, Schmid CH, *et al.* Progression of chronic kidney disease: the role of blood pressure control, proteinuria, and angiotensin-converting enzyme inhibition: a patient-level meta-analysis. *Ann Intern Med* 2003;139:244.
- 14) Appel LJ, Wright JT Jr, Greene T, *et al.* Long-term effects of rennin-angiotensin system-blocking therapy and low blood pressure goal on progression of hypertensive chronic kidney disease in African Americans. *Arch Intern Med* 2008;168:832.

ΑΠΟΦΡΑΚΤΙΚΗ ΝΕΦΡΟΠΑΘΕΙΑ

Γρηγόριος Γεωρ. Δήμας

**Νεφρολόγος, Επιμελητής Β΄, Α΄ Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική Α.Π.Θ.,
Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης «ΑΧΕΠΑ»,
Επιστημονικός Συνεργάτης Α.Π.Θ., Θεσσαλονίκη**

Η απόφραξη του ουροποιητικού συστήματος απαντάται συνήθως ως αποφρακτική ουροπάθεια (ΑΟ), αποφρακτική νεφροπάθεια (ΑΝ) και υδρονέφρωση (ΥΝ). Η ΑΟ εκφράζει την πλήρη ή μερική απόφραξη της ροής των ούρων σε οποιοδήποτε σημείο από τους κάλυκες μέχρι το στόμιο της ουρήθρας. Η ανώμαλη διάταση των καλύκων και της πυέλου συνεπεία απόφραξης αποδίδεται με τον όρο υδρονέφρωση. Η νεφρική νόσος που προκύπτει από την παρακάλυψη της ροής των ούρων στα σωληνάρια, την αύξηση της πίεσης εγγύς της απόφραξης και οδηγεί σε μείωση της νεφρικής αιματικής ροής (renal blood flow, RBF), βλάβη του νεφρικού παρεγχύματος και τελικά σε διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας καλείται ΑΝ.

Η ΑΝ αφορά όλες τις λειτουργικές και παθολογοανατομικές μεταβολές του νεφρού που οφείλονται στην απόφραξη των ουροφόρων οδών.

Η απόφραξη των ουροφόρων οδών αποτελεί μία από τις συχνότερες αιτίες απώλειας της νεφρικής λειτουργίας. Η συχνότητα της ΑΟ στους άνδρες εμφανίζει δικόρουφη κατανομή. Έτσι, εμφανίζεται πιο συχνή στην παιδική ηλικία, φθάνει στην χαμηλότερη συχνότητα στη μέση ηλικία, ενώ επαναυξάνει εκ νέου, κυρίως στους άνδρες μετά την ηλικία των 60 ετών. Η μέση συχνότητα της νόσου είναι 3,8%. Κάτω από την ηλικία των 60 ετών η υδρονέφρωση απαντά πιο συχνά στις γυναίκες, λόγω της κύησης και της νεοπλασίας των γεννητικών οργάνων, ενώ μετά τα 60 έτη η μεγαλύτερη συχνότητα απαντά στους άνδρες, λόγω υπερτροφίας του προστάτη¹.

Η απόφραξη του ουροφόρων οδών αξιολογείται ανάλογα με τη διάρκεια (οξεία από μέρες έως λίγες εβδομάδες και χρόνια από μήνες έως χρόνια), τη θέση (νεφρική σωληνάρια, ανώτερο με συνήθως ετερόπλευρη απόφραξη, ή κατώτερο ουροποιητικό σύστημα με συνήθως αμφοτερόπλευρη απόφραξη) και το βαθμό (πλήρης ή ολική απόφραξη και ατελής ή μερική). Η αιτία και η θέση της απόφραξης παρουσιάζουν μεγάλο ενδιαφέρον, καθότι άλλη θέση και αίτιο μπορεί να αντιμετωπισθεί πιο αποτελεσματικά και να καθορίσει το βαθμό εκδήλωσης της ΑΝ.

Η διάταση των ουροφόρων οδών δεν υποδηλώνει πάντα την ύπαρξη ανατομικού κωλύματος. λειτουργικά αίτια μπορούν επίσης να προκαλέσουν διάταση των ανατομικών στοιχείων και δομών του ουροποιητικού συστήματος (ουρητήρων ή καλύκων). Η κυστεοουρητηρική παλινδρόμηση (ΚΟΠ), ο συγγενής μεγαουρητήρας, η διάταση του ουρητήρα που συνοδεύει οξεία πυελονεφρίτιδα, αλλά και καταστάσεις με μεγάλη παροχή ούρων, όπως ο άποιος διαβήτης και η χρήση διουρητικών συγκαταλέγονται στα πιο συχνά αίτια διάτασης του ουροφόρων οδών².

Το φάσμα των κλινικών εκδηλώσεων της απόφραξης των ουροφόρων οδών κυμαίνεται από παντελή έλλειψη συμπτωμάτων και σημείων, σε οξεία και ολική απόφραξη που οδηγεί σε οξεία νεφρική ανεπάρκεια (ΟΝΑ), έως και παρατεταμένη μερική απόφραξη που καταλήγει στην εκδήλωση ΑΝ και εγκατάσταση χρονίας νεφρικής ανεπάρκειας (ΧΝΑ). Στα κλινικά σύνδρομα της απόφραξης συμπεριλαμβάνονται δυσουρικά ενοχλήματα, συχνουρία, νυκτουρία, άλγος στην οσφύ με κωλικό νεφρού και πιθανή συνύπαρξη κοιλιακής μάζας, ΟΝΑ με ή χωρίς ανουρία, συμπτώματα και σημεία ΧΝΑ, καθώς και διαταραχές της λειτουργίας των σωληναρίων όπως η πολουουρία στο νεφρογενή άποιο διαβήτη και την μεταποφρακτική διούρηση, το έλλειμμα Na^+ και H_2O και η υπερχλωραιμική υπερκαλσιαιμική μεταβολική οξέωση.

Οι λειτουργικές και ανατομικές διαταραχές του νεφρού στην ΑΝ εντοπίζονται με τον προσδιορισμό της RBF, του GFR και των παραμέτρων της σωληναριακής λειτουργίας, όπως η ικανότητα συμπίκνωσης των ούρων και η έκκριση Na^+ , H^+ και των άλλων διαλυμένων ουσιών. Οι ενδοκρινικές και μεταβολικές διαταραχές της νεφρικής λειτουργίας αντανακλούν στα συστήματα ρενίνης - αλδοστερόνης (ΣΡΑ) και των προσταγλανδινών³.

Οι παθολογοανατομικές μεταβολές του αποφραχθέντος νεφρού αφορούν διάταση και ατροφία ιδίως των αθροιστικών και άπω τμημάτων των ουροφόρων σωληναρίων, χρόνια φλεγμονή και ίνωση του διάμεσου ιστού, καθώς και μια προσπάθεια διατήρησης ακέραιου του σπειράματος. Σε παρατεταμένη απόφραξη εμφανίζεται υαλοειδοποίηση του σπειράματος, ως επί ισχαιμικής ατροφίας τύπου νεφροσκλήρυνσης. Τελικά, η ατροφία του νεφρικού παρεγχύματος οδηγεί σε εγκατεστημένη ΧΝΑ^{4,5}. Θεωρείται σήμερα ότι η ατροφία αυτή του παρεγχύματος από τη δημιουργία απόφραξης οφείλεται στην αυξημένη ενδονεφρική πίεση της πυέλου και των καλύκων, στην ενδονεφρική παλινδρόμηση ούρων από αυξημένη υδροστατική πίεση στην πύελο και τους κάλυκες χωρίς να είναι πλήρως κατανοητός ο μηχανισμός δημιουργίας ουλοποίησης και ατροφίας του παρεγχύματος, στη λοίμωξη του ουροποιητικού και στην εξέλιξη της ισχαιμίας του νεφρικού παρεγχύματος από μειωμένη έως και 50% νεφρική ροή αίματος^{6,7}. Πιθανολογείται πως η εγκατάσταση υπέρτασης μεταποφρακτικά επιφέρει σκλήρυνση και στένωση των νεφρικών αγγείων συμβάλλοντας στην ισχαιμία του νεφρικού παρεγχύματος⁸.

Στις απεικονιστικές μεθόδους αξιολόγησης των λειτουργικών και ανατομικών διαταραχών της απόφραξης των ουροφόρων οδών, σε εξέχουσα θέση παραμένουν τόσο από διαγνωστικής αξίας, όσο και κόστους η απλή ΝΟΚ ακτινογραφία στην απεικόνιση των ακτινοσκοιερών λίθων και το υπερηχογράφημα νεφρών στην απεικόνιση των νεφρικών κύστεων, του μεγέθους των νεφρών και της πυέλου. Το τμήμα που εμφανίζεται διατεταμένο (κάλυκες, πύελος) φαίνεται στην ενδοφλέβια πυελογραφία (χωρίς τα ουροφόρα σωληνάκια), ενώ το δυναμικό σπινθηρογράφημα αξιολογεί το RBF, καθώς και τη διαφορά λειτουργίας νεφρών και παροχής ούρων. Οι CT- και MRI τομογραφίες αξιολογούν τις νεφρικές μάζες και η μαγνητική αγγειογραφία την παροχή των νεφρικών αρτηριών⁹.

Η θεραπευτική αντιμετώπιση της ΑΟ που οφείλεται σε καρκίνο, καλοήγη υπερπλασία προστάτη, τοπική επέκταση όγκου κύστεως ή τραχήλου μήτρας, οπισθοπεριτοναϊκή ίνωση ή οπισθοπεριτοναϊκό όγκο, είτε μετατραυματικά στενώματα της ουροφόρου οδού, βαλβίδες οπίσθιας ουρήθρας, εκκολπώματα ουρήθρας στοχεύει στη διαφύλαξη της νεφρικής λειτουργίας αρχικά και σε αιτιολογημένη χειρουργική αντιμετώπιση στη συνέχεια¹⁰.

Τέλος, η μοριακή βιολογία της συγγενούς ΑΝ επεμβαίνει στην ανάπτυξη του νεφρού και στη μειωμένη μεσεγχυματο-επιθηλιακή μεταμόρφωση. Η άποψη που επικρατεί σήμερα δέχεται ότι η φυσιολογική μορφογένεση καθορίζεται από διαταραχή της θέσης και του χρόνου της γονιδιακής έκφρασης που οδηγεί στις μορφολογικές αλλοιώσεις των αποφραχθέντων εμβρυϊκών νεφρών. Έτσι, έχουν ανευρεθεί γονίδια σηματοδότησης να συμμετέχουν στις αλληλεπιδράσεις του αδιαφοροποίητου μετανεφρικού μεσεγχύματος με την ουρητηρική καταβολή και τα αρχικά βήματα της νεφρικής ανάπτυξης, όπως αυτό του TGF-β, του WT1 - Sall1 και του GDNF-RET. Τα γονίδια κυτταρικής επιβίωσης και τα δομικά γονίδια που εμπλέκονται στη νεφρική ίνωση, την απόπτωση και την επιθηλιο-μεσεγχυματική trans-διαφοροποίηση, συνδέοντας τον TGF-β με τον κυτταροσκελετό και τον πολλαπλασιασμό των μυοϊνοβλαστών αντικαθιστούν τα αυτόχθονα μεσαγγειακά κύτταρα μετά την απόφραξη¹¹. Γονίδια και υποδοχείς της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας (ΕΘΟ) με προεξάρχον το σύστημα των μεταλλοπρωτεϊνών (MMPs) με τους αναστολείς τους (TIMPs) συμμετέχουν στην αναδιομόρφωση των αλληλεπιδράσεων μεταξύ ΕΘΟ, κυττάρων και σηματοδοτών που τροποποιούν το μετανεφρικό μεσέγχυμα. Η MMP7 (ματριλυσίνη) αποτελεί γονίδιο - στόχο για τις οδούς σηματοδότησης και εντοπίστηκε σε ατροφικά σωληνάκια νεφρών με υδρονέφρωση ή δυσπλαστικών νεφρών¹². Σήμερα, υπάρχει καταιγισμός νέων θεωριών για τη βιολογική βάση της συγγενούς ΑΝ προτείνοντας νέους θεραπευτικούς στόχους με αξιοσημείωτες συνέπειες για την πορεία προς επιβίωση αυτών των νεφρών.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Boyce WH, Strawcutter HE. Incidence of urinary calculi in general hospitals 1948 to 1952. JAMA 1956, 161:1437.
2. Campbell MR. Urinary obstruction. In MF Campbell and JH Harrison (Eds) Urology (3rd ed.) Philadelphia Saunders, σελ. 1771, 1970.
3. Arendhorst WJ, Finn WB, Gottschalk CW. Nephron Stop - flow pressure response to obstruction for 24 hours in the rat kidney. J Clin Invest 1974, 53: 1497.
4. Klahr S, Harris K, Purkerson ML. Effects of obstruction of renal function. Pediatr Nephrol 1988, 2:342.
5. Klahr S, Buerkert J, Purkerson M. The kidney in obstructive uropathy. Contrib.. Nephrol 1977, 7:220.
6. Harris KPG. Urinary track obstruction. In Comprehensive Clinical Nephrology. Eds: Johnson RJ, Feehally J: 2nd Edition. Mosby 2003: 745-758.
7. Korbet SM. Obstructive uropathy. Primer Kidney Disease 3rd ed. 2001, 336-344.
8. Morrissey J. Obstructive nephropathy and renal fibrosis. Kidney Int 2003, 64: S105-S112.
9. Woolf AS. Obstructive nephropathy gets complicated. Kidney Int 2003, 63: 761-763.
10. Rose BD. Diagnosis of urinary tract obstruction and hydronephrosis. In Up to Date 2002; 10-2.
11. Gao X, Mae H, Ayabe N. TGF- β gene therapy retards the progression of chronic obstructive nephropathy. Kidney Int 2002; 62:1238-1248.
12. McGuire J, Park WC. Matrilysin expression in human cystic disease. J Am Soc Nephrol 2002; 13:SU-PO343A.

ΑΙΤΙΑ ΝΟΣΗΡΟΤΗΤΑΣ ΚΑΙ ΘΝΗΤΟΤΗΤΑΣ ΣΤΗΝ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΑΝΑΙΜΙΑΣ ΤΗΣ ΧΝΝ

ΔΟΣΗ ΕΡΟ ή ΣΤΑΘΜΗ ΗΒ;

Πάνος Ν. Ζηρογιάννης

Νεφρολόγος, τ. Διευθυντής Νεφρολογικής Κλινικής Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών
«Γ. ΓΕΝΝΗΜΑΤΑΣ», Πρόεδρος Εταιρείας Διάδοσης Ιπποκρατείου Πνεύματος, Αθήνα

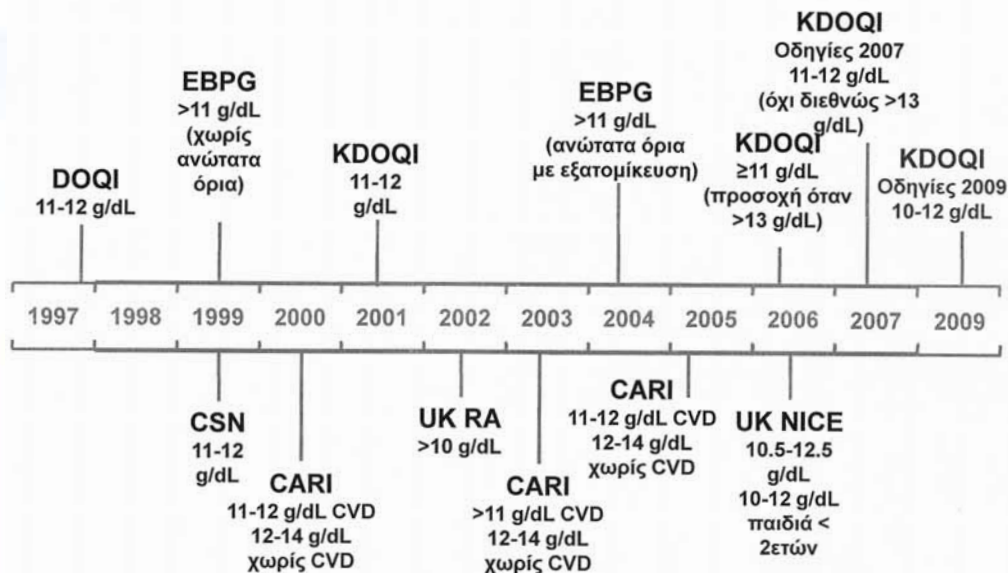
Σιμέλλα Προβατοπούλου

Ιστορική αναδρομή

Οι κύριες κλινικές εκδηλώσεις των αρρώστων με χρόνια νεφρική νόσο (ΧΝΝ), πριν την ανακάλυψη της ΕΡΟ, ήταν η αναιμία, η οποία αντιμετωπιζόταν με συχνές μεταγγίσεις αίματος, και η επιδείνωση της ποιότητας ζωής. (Quality of life, QOL).

Με την έναρξη της εφαρμογής της ΕΡΟ, στην κλινική πράξη, το 1989, η βασική οδηγία αφορούσε τη μερική διόρθωση της Ηb στα 9-10 g/dL, η οποία είχε ως αποτέλεσμα τη μείωση των μεταγγίσεων, τη βελτίωση της QOL των αρρώστων αυτών¹, καθώς και τη μείωση της δευτεροπαθούς υπερφόρτωσης του οργανισμού με Fe. Παρόλα αυτά, οι αρχικές κλινικές μελέτες είχαν ως στόχο υψηλότερες τιμές Ηb, με μέση τιμή >11 g/dL¹⁻⁶. Την ίδια περίοδο άρχισαν να εκδηλώνονται, όπως αναφέρει ο Besarab⁷, οι πρώτες πιέσεις από τις φαρμακευτικές εταιρείες, οι οποίες επιχορηγούσαν τις κλινικές μελέτες, με κύρια συσταμένη όχι την Ηb στόχο, αλλά την ποσότητα της χορηγούμενης ΕΡΟ, τη συχνότητα^{4,5} και την οδό χορήγησής της⁶, ώστε να εξασφαλιστεί η δυνατότητα της μεγαλύτερης δυνατής μέσης τιμής Ηb στον άρρωστο σε χρόνια αιμοκάθαρση (ΧΑ)⁷. Έτσι, δύο χρόνια μετά την εισαγωγή της ΕΡΟ, η μέση στάθμη της Ηb, κυρίως στις ΗΠΑ, ήταν < 10 g/dL, με μέση δόση ΕΡΟ < 8500 U/εβδομάδα⁸. Το 1997, δηλαδή έξι χρόνια αργότερα, όταν κυκλοφόρησαν οι πρώτες οδηγίες του ΝΚΦ, Κ/DOQI για την αναιμία⁸, η μέση τιμή της Ηb αυξήθηκε περίπου στα 10 g/dL, με αναλογική αύξηση της δόσης της ΕΡΟ-α, στις 16500 U/εβδομάδα. Πρόσφατα, η αύξηση της στάθμης της Ηb έφθασε στη μέση τιμή των 12 g/dL, με μέση εβδομαδιαία δόση ΕΡΟ στις 22000 U. Μολονότι, η Ηb στόχος διευρύνθηκε, στη δεύτερη ανανεωμένη έκδοση των Κ/DOQI, στα 11 έως 13 g/dL⁹, η άποψη αυτή υιοθετήθηκε και από το Centers for Medicare and Medicaid Services (CMS) of the clinical performance measure (CMP), με στόχο το 80% των αρρώστων να επιτύχουν μέση τιμή Ηb 11 g/dL¹⁰.

Όπως φαίνεται στην **Εικ.1**, η Ηb στόχος των Κ/DOQI υιοθετήθηκε από τον Καναδά¹¹ και στη συνέχεια όλες οι χώρες του κόσμου υιοθέτησαν μια στάθμη Ηb αντίστοιχη εκείνης των Κ/DOQI. Μικρές διαφοροποιήσεις παρατηρήθηκαν στις European Best Practice Guidelines¹², οι οποίες διατήρησαν τις ίδιες χαμηλές τιμές, όχι όμως και την ανώτερη. Οι οδηγίες της Αυστραλίας-Νέας Ζηλανδίας (Caring for Australian with renal impairment, CARI), για τις ανώτερες τιμές Ηb συνίσταντο στη ρύθμισή της ανάλογα με την παρουσία, ή απουσία καρδιαγγειακής (ΚΑ) νόσου¹³. Στην Αγγλία, ως κατώτερη τιμή επελέγη εκείνη με Ηb ≤ 10 g/dL.



Εικ. 1. Διαχρονική εξέλιξη των οδηγιών για τη διαχείριση της Hb στόχος στη ΧΝΝ

Η συχνότερη οδός χορήγησης της EPO, σε χώρες εκτός των ΗΠΑ, μέχρι όμως την εκδήλωση της απλαστικής αναιμίας της ερυθράς σειράς (Pure red cell aplasia, PRCA) στις αρχές του 2000 14,15, ήταν η υποδόρια, επιλογή η οποία στηρίχθηκε στην αρχή κόστους-ωφέλεια^{16,17}.

Αποτελέσματα κλινικών μελετών (RCT)

Διαχρονικά, η εφαρμογή των οδηγιών αυτών είχε ως αποτέλεσμα τη συσσώρευση επαρκών ενδείξεων και την καλύτερη κατανόηση των ευεργετικών επιδράσεων που ασκεί η διόρθωση της Hb στον οργανισμό. Από αυτές σημαντικότερη είναι η βελτίωση της QOL και η σταθερά παρατηρούμενη διαπίστωση της μείωσης της θνητότητας και του χρόνου νοσηλείας, σε υψηλότερες σε σχέση με τις χαμηλότερες τιμές Hb³.

Οι ενδείξεις για τη χρήση των οδηγιών στην αντιμετώπιση της αναιμίας των αρρώστων με ΧΝΝ στηρίχθηκαν σε επιδημιολογικές και τυχαίοποιημένες κλινικές μελέτες (Randomized Clinical Trial, RCT). Όλες οι επιδημιολογικές μελέτες έδειξαν ότι άρρωστοι στους οποίους η στάθμη της Hb πλησιάζει τα φυσιολογικά επίπεδα εμφάνιζαν καλύτερη έκβαση, συμπεριλαμβανομένου του χρόνου νοσηλείας, καθώς και μεγαλύτερο χρόνο επιβίωσης¹⁸. Οι RCT, από την άλλη πλευρά, εκδήλωσαν μια διαφορετική αλλά και πιο σύνθετη εικόνα με κύριο χαρακτηριστικό τη μείωση του χρόνου επιβίωσης¹⁹.

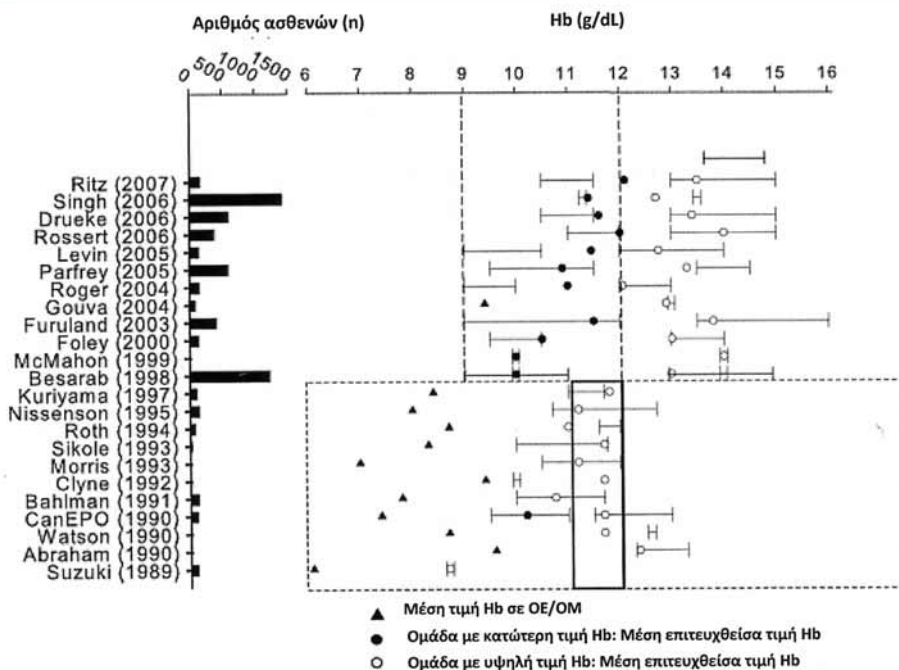
Οι αρχικές επιδημιολογικές μελέτες έδωσαν ιδιαίτερη έμφαση στη διερεύνηση της πολύπλοκης σχέσης μεταξύ της δόσης της EPO, της συγκέντρωσης της Hb [Hb] και των συνοδών νόσων^{20,21}, και έδειξαν ότι η αύξηση της [Hb], σε αρρώστους με ΧΝΝ που ελάμβαναν EPO, συνοδεύεται από μείωση του ΚΑ κινδύνου και από βελτίωση της επιβίωσης²²⁻²⁴. Παρόλα αυτά ήταν δύσκολο να εξαχθούν ασφαλή συμπεράσματα για την παρουσία αιτιολογικής σχέσης μεταξύ της έκθεσης στην EPO και του κινδύνου ΚΑ επιπλοκών, έως ότου άρχισαν να πραγματοποιούνται οι RCT, η διενέργεια των οποίων είχε ως στόχο να δείξει ότι η χρήση των ESA αυξάνει τη [Hb] σε υψηλότερα επίπεδα στόχους και βελτιώνει την QOL. Δυστυχώς, και ανέλπιστα όλα τα αποτελέσματα έδειξαν τα αντίθετα από αυτά που αναμενόταν. Ο αρχικός ενθουσιασμός και η ευφορία που ακολούθησε τα αρχικά αποτελέσματα, ότι οι ESA εμφανίζουν ευεργετικά αποτελέσματα με μειωμένο κίνδυνο γρήγορα υποχώρησαν.

Πράγματι, η ασφάλεια και η αποτελεσματική αντιμετώπιση της αναιμίας με τη χορήγηση EPO στη ΧΝΝ, καθώς και στους άρρωστοι σε ΧΑ, εξακολουθεί να αποτελεί πεδίο αμφισβητήσεων. Οι αμφισβητήσεις και οι προβληματισμοί αναφέρονται, κύρια, στη σύγκυση που προκαλούν τα δεδομένα των RCT και των επιδημιολογικών μελετών, στην έκβαση των αρρώστων που υποβάλλονται σε ΧΑ. Τα ερωτήματα που ζητούν απάντηση είναι τα ακόλουθα δύο: Το πρόβλημα είναι η Hb στόχος, ή η αυξημένη δόση της EPO, η τοξικότητα δηλ από τις αυξημένες δόσεις της EPO, στην υποομάδα των αρρώστων που παρουσιάζουν αντίσταση στην EPO;

Μια φράση που αποδίδεται στον Benjamin Disraeli λέει: “Υπάρχουν τριών ειδών ψέματα”: *τα ψέματα, τα κατακριτέα ψέματα και η στατιστική*. Αυτό ισχύει ιδιαίτερα όταν αναφερόμεθα στην ερώτηση, αν η τοξικότητα από την έκθεση σε αυξημένες δόσεις EPO, ανεξάρτητα από την επίτευξη της Hb στόχος, εξηγεί τον κίνδυνο που προκύπτει στην προσπάθεια αντιμετώπισης της αναιμίας της ΧΝΝ. Πολλοί υποστηρίζουν ότι στις περιπτώσεις αυτές έχουν επιστρατευθεί οι στατιστικές ταχυδακτυλουργικές μέθοδοι (statistical sleight hand), προκειμένου να ερμηνεύσουν τις παρατηρήσεις που ενισχύουν την τοξικότητα της EPO²⁵. Ο ακριβής σκοπός των RCT είναι να μελετήσουν την επίδραση των προσχεδιασμένων παρεμβάσεων σε δύο, ή περισσότερες ομάδες με αντίστοιχες αναλογίες σε αριθμό αρρώστων, δόσεις EPO κ.α. Οι RCT είναι και κατέχουν την πρώτη θέση στην ιεράρχηση της έρευνας με βάση ενδείξεις και περιορίζουν στο ελάχιστον τα τυχόν σφάλματα που είναι δυνατόν να προκύψουν από την αιτιώδη συνάφεια και την προκατάληψη²⁶.

Στις μελέτες που ενοχοποιούν την τοξικότητα από την έκθεση στην EPO περιλαμβάνονται βασικές επιδημιολογικές μελέτες, δευτεροπαθείς αναλύσεις, ή και τα δύο. Στις μελέτες αυτές δεν είναι δυνατό να αποκλεισθεί η συμμετοχή και άλλων παραμέτρων που δημιουργούν σύγκυση, κατά την εκτίμηση των αποτελεσμάτων. Συχνά, για την αξιολόγηση των δεδομένων των επιδημιολογικών μελετών ισχύει η ρήση του Gregg Easterbook: “Βασάνισε τους αριθμούς και αυτοί θα σου ομολογήσουν τα πάντα”²⁷. Τις αληθείς απαντήσεις στα πολυσύνθετα αυτά ερωτήματα, δηλαδή αν υπάρχει σχέση μεταξύ της δόσης της EPO, της στάθμης της Hb και της υποκείμενης συνοδού νόσου, μόλις πρόσφατα άρχισαν να διερευνούν πολλές RCT²⁸⁻³⁰, οι οποίες διαπίστωσαν μειωμένη επιβίωση στους αρρώστους, οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν σε πλήρη, έναντι μερικής διόρθωσης της αναιμίας, καθώς και επιδημιολογικές μελέτες, οι οποίες επέτυχαν υψηλό Ht^{18,22,31-33}. Το φαινομενικά παράδοξο είναι ότι ο υψηλός Ht στόχος, που επιτυγχάνεται με τις υψηλές δόσεις EPO στις RCT είναι βλαπτικός για τους άρρωστοι, ενώ η επίτευξη υψηλού Ht στόχου, με μικρές δόσεις EPO, στις επιδημιολογικές μελέτες, ασκεί ευεργετική επίδραση. Τα δεδομένα αυτά υποστηρίζουν ότι οι υψηλές δόσεις EPO είναι δυνατό να είναι βλαπτικές για τους αρρώστους με ΧΝΝ³⁴⁻³⁶.

Ο προσδιορισμός της επίδρασης της υψηλής δόσης EPO, στις RCT γίνεται με βάση την αρχή ότι οι συμμετέχοντες λαμβάνουν συγκεκριμένη δόση EPO, η οποία συνεχίζεται σταθερά ανεξάρτητα από την τιμή του Ht που αυτή επιτυγχάνει. Αντίθετα, στην κλινική πράξη οι γιατροί προσαρμόζουν τη δόση με βάση τη στάθμη του Ht που επιτυγχάνεται και είναι διστακτικοί να βάλουν αρρώστους τους σε μελέτες στις οποίες αυτοί με χαμηλό Ht πρέπει να λαμβάνουν σταθερή δόση EPO. Ιδιαίτερη σημασία στον υπολογισμό της επίδρασης της δόσης της EPO στην επιβίωση, στις επιδημιολογικές μελέτες έχει η μέτρηση του συνοδού νοσήματος, το οποίο επηρεάζει χρονικά την επίτευξη της στάθμης του Ht³⁷. Σήμερα, παρόλο ότι οι ESA αποτελούν βασική παράμετρο στην αντιμετώπιση της αναιμίας της ΧΝΝ, οι ενδείξεις που συσσωρεύονται συνιστούν να χρησιμοποιούνται με πολύ προσοχή ώστε η Hb στόχος να κυμαίνεται μεταξύ 10-12 g/dL.



Εικ.2. Κλινικές μελέτες για την αντιμετώπιση της αναιμίας. Το τετράγωνο με τις παύλες περιλαμβάνει μελέτες πριν το 1998, οι οποίες γενικά περιείχαν μικρό αριθμό αρρώστων ($N < 100$) και συνέκριναν στάθμη Hb < 9 g/dL μέχρι ένα επίπεδο Hb 11 έως 12 g/dL) όπως φαίνεται από το κάθετο παραλληλόγραμμα (ατελής διόρθωση της αναιμίας). Μετά το 1998 οι μεγάλες μελέτες συνέκριναν την επίδραση της διόρθωσης μέσης στάθμης (εκφράζεται μεταξύ κάθετων γραμμών) και καλύτερης διόρθωσης της αναιμίας ($Hb > 12$ g/dL).

Στοιχεία που προκύπτουν από τις κλινικές μελέτες

Τα αποτελέσματα των μελετών που διεξήχθησαν τις δύο τελευταίες δεκαετίες φαίνονται στην **Εικ.2**.

Οι αρχικές μετα-αναλύσεις των RCT, οι οποίες συνέκριναν Hb στόχο > 13 g/dL, με Hb στόχο < 12 g/dL, διαπίστωσαν αύξηση του κινδύνου θνητότητας³⁸. Στις μελέτες αυτές κυρίαρχη θέση κατέχει η NHCT, η οποία δεν έδειξε στατιστικά σημαντική αύξηση του ρυθμού θανάτου όταν διεκόπει, για λόγους ασφαλείας, δεν έδειξε όμως και κάποια ευεργετική επίδραση. Στην Καναδική μελέτη, η οποία διερεύνησε την καρδιακή διαμόρφωση, σε νέους αρρώστους σε ΧΑ, διαπιστώθηκε αυξημένη επίπτωση αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων (ΑΕΕ), στην ομάδα με την υψηλή τιμή Hb (13,5-14,5 g/dL), σε σύγκριση με την ομάδα με τη χαμηλή Hb (9,5-11,5 g/dL). Οι άλλες μελέτες δεν αξιολογήθηκαν γιατί δεν παρουσίαζαν στατιστικά ισχυρή σχέση. Ο δυνητικός "κίνδυνος" της αυξημένης στάθμης Hb αναζωπυρώθηκε όταν το Νοέμβριο του 2006 δημοσιεύτηκαν στο N.Engl.J.Med δύο μεγάλες μελέτες σε αρρώστους σε συντηρητική φάση ΧΝΝ Αυτές ήταν η CREATE³⁹ και η CHOIR⁴⁰. Η μελέτη CREATE τυχαιοποίησε αρρώστων με ΧΝΝ σε δυο στόχους Hb 13 και 15 g/dL, ή 10,5 και 11,5 g/dL με τη χρήση EPO- β ³⁹. Δεν διαπιστώθηκαν διαφορές στο χρόνο εκδήλωσης των πολλαπλών ΚΑ εκβάσεων μεταξύ των δυο ομάδων. Στη μελέτη CHOIR, οι ασθενείς με ΧΝΝ τυχαιοποιήθηκαν σε στάθμη Hb 13,5, ή 11,3 g/dL με τη χρήση EPO- α ⁴⁰. Μεταξύ των δυο ομάδων, διαπιστώθηκαν σημαντικές διαφορές στη συχνότητα, ή στο χρόνο νοσηλείας των αρρώστων με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια (ΣΚΑ), οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου (ΟΕΜ), ΑΕΕ και θάνατο. Άρρωστοι οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν να επιτύχουν την υψηλότερη τιμή Hb παρουσίασαν αυξημένο κίνδυνο των επιπλοκών αυτών, σε ποσοστό 34%.

Δόσεις, EPO

Ερωτήματα δημιουργεί η διαπίστωση ότι η χρήση EPO είναι μεγαλύτερη στις ιδιωτικές MTN, στις οποίες οι άρρωστοι εμφανίζουν μεγαλύτερες μέσες τιμές Hb, σε σχέση με τις δημόσιες⁴¹. Παρόλα αυτά, μελέτη από μεγάλη ιδιωτική MTN (Da Vita), έδειξε μικρότερο ρυθμό θνητότητας μεταξύ των αρρώστων που διατηρούσαν επίπεδα Hb μεταξύ 12 και 13 g/dL, σε σχέση με τις χαμηλές τιμές Hb²⁴.

Αξιολόγηση επιδημιολογικών μελετών

Η αξιολόγηση των αποτελεσμάτων των επιδημιολογικών μελετών θα πρέπει να γίνεται με ιδιαίτερη προσοχή, αφού λάβουμε υπόψη τα σοβαρά συνοδά νοσήματα που συνοδεύουν την αναιμία, την αντίσταση στην EPO, και την ίδια τη ΧΝΝ. Άρρωστοι με συνοδά νοσήματα, όπως είναι η φλεγμονή και η υποθρεψία εμφανίζουν μεγάλη αντίσταση στην EPO με συνέπεια να έχουν ανάγκη χορήγησης μεγάλων δόσεων EPO για να επιτευχθεί η Hb στόχος.

Δυνητικοί μηχανισμοί του αυξημένου ΚΑ κινδύνου με τη χρήση EPO

Η προσεκτική εκτίμηση του ΚΑ κινδύνου, που παρατηρείται στην ομάδα των αρρώστων με την υψηλή Hb, δείχνει ότι πρέπει να σχετίζεται με θρομβωτικά επεισόδια, τα οποία εκδηλώνονται με απόφραξη των αγγείων, ΚΑ επεισόδια, ΑΕΕ, ή θρόμβωση των εν τω βάθει φλεβών.

Γενικά, ο μηχανισμός αυτών των διεργασιών είναι άγνωστος. Ένας πιθανός μηχανισμός θα μπορούσε να είναι η θρόμβωση. Πράγματι, τις δύο τελευταίες δεκαετίες είναι γνωστό ότι η EPO αυξάνει παροδικά τον αριθμό των κυκλοφορούντων αιμοπεταλίων (ΑΜΠ), και βελτιώνει τη λειτουργία τους. Οι επιδράσεις αυτές συνοδεύονται από αποκατάσταση των διαταραχών του χρόνου πήξης στο φυσιολογικό⁴². Η αύξηση όμως της στάθμης της Hb αυξάνει τη γλοιότητα του αίματος και το Shear stress στο τοίχωμα του αγγειακού ενδοθηλίου, το οποίο είναι ήδη διαταραγμένο στη ΧΝΝ. Οι μεταβολές του Shear stress στο τοίχωμα του ενδοθηλίου συνοδεύονται από απελευθέρωση μικροσωματίων στην κυκλοφορία, τα οποία, στη συνέχεια, προκαλούν πληθώρα διαταραχών όπως: διαταραχή της πήξης (θρομβοπενία από τη χρήση ηπαρίνης, θρομβωτική θρομβωπενική πορφυρά, παρυξυσμική νυκτερινή αιματοουρία, δρεπανοκυτταρική νόσο), καθώς και άλλες αγγειακές και ΚΑ βλάβες⁴³.

Τα μικροσωμάτια τα οποία αποπίπτουν από την κυτταρική μεμβράνη και τα οποία παράγονται από την αθηρωματική πλάκα, περιέχουν δυνητικούς προπηκτικούς παράγοντες⁴⁴. Η απόπτωση που προκαλεί το Shear stress σε αυξημένη στάθμη Hb έχει ιδιαίτερη σημασία για τη θρομβογόνο δράση της πλάκας μετά τη ρήξη της.

Φαίνεται, συνεπώς, ότι το αυξημένο Shear stress είναι δυνατό να προκαλεί βλάβη στο ενδοθήλιο, ή η μεταβολή της λειτουργίας του να αυξάνει τον κίνδυνο θρόμβωσης σε ευαίσθητα άτομα. Επιπλέον, ο κίνδυνος που σχετίζεται με την αυξημένη στάθμη Hb είναι δυνατό να επιτείνεται με την αιμοσυμπύκνωση που προκαλεί η ΧΑ⁴⁵. Η άποψη αυτή πιθανόν να ερμηνεύει, σε κάποιο βαθμό, τον κίνδυνο θνητότητας που παρατηρείται στους αρρώστους σε ΧΑ, οι οποίοι παρουσιάζουν αύξηση του ΒΣ στα μεταξύ των ΑΚ διαστήματα⁴⁶.

Μεταβολές στην απάντηση των ΑΜΠ

Ένας ακόμη μηχανισμός, ο οποίος είναι δυνατό να ερμηνεύσει τη μεταβολή της πήξης πιθανόν να προέρχεται από τη μεταβολή της απάντησης των ΑΜΠ, κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ESA, ανεξάρτητα από την ανεπάρκεια σε Fe.

Την εποχή πριν την εφαρμογή των ESA, η εν τω βάθει θρόμβωση των φλεβών, ή η πνευμονική εμβολή ήταν εξαιρετικά σπάνια στους αρρώστους με αναιμία σε ΧΑ⁴⁷. Δέκα χρόνια μετά την εφαρμογή των ESA, τα επεισόδια αυτά παρατηρούνται με ένα ηπικό κινδύνου > 2 ανάλογα με την ηλικία^{48,49}. Μένει να διερευνηθεί αν οι ESA αυξάνουν τη συγκόλληση των ΑΜΠ

μέσω της σηματοδοτικής οδού της φωσφορυλίωσης της τυροσίνης⁵⁰, διαδικασία που χρησιμοποιείται για την αύξηση της πηκτικότητας σε αρρώστους με αλκοολική κίρρωση⁵¹.

Άλλες αγγειακές δράσεις της EPO

Η EPO έχει και άλλες δράσεις ανεξάρτητες με εκείνες στα αγγεία, οι οποίες ασκούνται μέσω αύξησης της ενδοθηλίνης -1⁵² όπως: διαταραχή της χάλωσης του ενδοθηλίου, η οποία ασκείται μέσω του NO⁵³, της ομοιοστάσης του Ca στο τοίχωμα των λείων μυϊκών ινών⁵⁴ και αύξηση της έκκρισης σεροτονίνης από τα ΑΜΠ⁵⁵. Οι μη ερυθροποιητικές αυτές δράσεις των ESA, στη δραστηριότητα των ΑΜΠ, επηρεάζονται άμεσα, ή έμμεσα από την ανεπάρκεια Fe, γεγονός που δείχνει ότι η επάρκεια Fe διατηρείται με την κατώτερη δυνατή δόση των ESA, που είναι αναγκαία για την επίτευξη της Hb στόχος. Η βλάβη που ασκούν οι μη ερυθροποιητικές δράσεις των ESA πιθανόν να μιμούνται τις ευεργετικές από την υψηλή στάθμη Hb.

Όσον αφορά τις μη-ερυθροποιητικές δράσεις των ESA, αυτό που μένει να διερευνηθεί είναι η διάκριση των επιδράσεών τους. Αυτό γιατί μερικές, από τις αγγειακές δράσεις των ESA, εκδηλώνονται μόνο σε πολύ υψηλές συγκεντρώσεις EPO, οι οποίες επιτυγχάνονται με IV χορήγησή της. Η διατήρηση χαμηλής δόσης EPO είναι πιθανόν να μειώνει τον κίνδυνο θρόμβωσης. Η άποψη αυτή μένει να επιβεβαιωθεί με συγκριτικές μελέτες.

Είναι εφικτή η επίτευξη φυσιολογικής στάθμης Hb

Είναι γνωστό ότι η μεταφορά O₂ στους ιστούς εξαρτάται, κυρίως, από την ποσότητα της Hb των RBC. Από την άλλη πλευρά, η οριοθέτηση της φυσιολογικής στάθμης της Hb στα 13 g/dL (με Ht 40 έως 50%) δεν είναι τυχαία, αλλά έχει δημιουργηθεί γιατί εξασφαλίζει την ιδανική προσφορά O₂ στους ιστούς, αφού είναι γνωστό ότι τα RBC έχουν ως κύριο έργο τη μεταφορά O₂⁵⁶. Η ικανότητα των RBC να μεταφέρουν O₂ εμφανίζει γραμμική σχέση με την προοδευτική αύξηση της Hb, σε φυσιολογικά άτομα. Σε αρρώστους που υποβάλλονται σε επαρκή ΑΚ, η μεταφορά O₂ στους ιστούς για την ίδια στάθμη Hb είναι ελαφρά αυξημένη, σε σχέση με άτομα χωρίς ΧΝΝ. Η μείωση της ικανότητας μεταφοράς O₂, με την εκδήλωση της αναιμίας, προκαλεί αντιρροπιστικούς μηχανισμούς, όπως είναι η συστηματική αγγειοδιαστολή⁵⁶ και η αύξηση της καρδιακής παροχής (ΚΠ), η οποία σχετίζεται με το βαθμό της αναιμίας και υποστρέφει όταν η στάθμη της Hb υπερβεί την τιμή του 30%^{57,58}. Με τη διόρθωση της αναιμίας παρατηρείται βελτίωση της μάζας της αριστερής κοιλίας (LVM) και αύξηση του τελοδιαστολικού όγκου⁵⁸. Η βλαπτική επίδραση της αναιμίας, η οποία είναι δυνατό να εκδηλώνεται και σε άτομα χωρίς ΧΝΝ, είναι πιθανόν να εκφράζει αποτέλεσμα δύο παραγόντων: της ιστικής υποξείας και της μακρόχρονης αντιρροπιστικής δράσης του αυξημένου καρδιακού έργου, όπως είναι η LVH⁵⁹⁻⁶³. Από την άλλη πλευρά, η διόρθωση της αναιμίας με τη χορήγηση ESA αποκαθιστά τις διαταραχές στα φυσιολογικά τους επίπεδα, γεγονός που μπορεί να ερμηνεύσει τη βελτίωση της ποιότητας ζωής, η οποία παρατηρείται συνήθως στους αρρώστους αυτούς.

Η ευεργετική επίδραση την οποία ασκεί στον οργανισμό η βελτίωση της αναιμίας, σε αρρώστους με ΧΝΝ σταδίων 4 και 5, εκφράζεται με σημαντική αύξηση του όγκου του αίματος και της γλοιότητας. Η υπερογκαιμία είναι δυνατό να προκαλεί αρνητικές επιδράσεις στο κλάσμα εξώθησης και στη λειτουργία της LV⁶⁴.

Για τη διόρθωση της καρδιακής διαμόρφωσης πρέπει να γίνεται προσεκτική ρύθμιση της αύξησης του όγκου του αίματος με υπολογισμό του ξηρού ΒΣ και της ΑΠ. Η διατήρηση φυσιολογικού του όγκου του αίματος απαιτεί ισοδύναμη μείωση του όγκου του πλάσματος, δεδομένου ότι η μάζα των RBC αυξάνεται για να αποφευχθούν μεταβολές στο προφορτίο στην καρδιά⁶⁵. Η σχετική υπερογκαιμία, μπορεί να είναι ένας από τους μηχανισμούς που οδηγεί στην απορρύθμιση της ΑΠ κατά τη διάρκεια της αγωγής με ESA σε ποσοστό μέχρι 30% των αρρώστων⁵⁷. Με τη διόρθωση της αναιμίας, με τη χορήγηση ESA, η Hb στόχος αντανάκλα την ισορροπία που επιτυγχάνει ο οργανισμός, μεταξύ της ευεργετικής επίδρασης στην αύξηση της μεταφοράς του O₂ και της ανεπιθύμητης επίδρασης της αύξησης της γλοιότητας του

αίματος. Η σχέση μεταξύ της γλοιότητας και της στάθμης της Hb δεν είναι γραμμική, με τη γλοιότητα να αυξάνει βαθμιαία μέχρις ότου η [Hb] > 40-50%. Από τη στάθμη αυτή και μετά η αύξηση της γλοιότητας είναι οξεία. Η αύξηση της γλοιότητας έχει ως συνέπεια την αύξηση της Shear Stress στο αγγειακό ενδοθήλιο. Έτσι, σε περιπτώσεις πρωτοπαθούς, ή δευτεροπαθούς ερυθροκυττάρωσης το Shear Stress προκαλεί βλάβη στο ενδοθήλιο με συνέπεια την αύξηση της αγγειακής θρόμβωσης⁶⁶.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Eschbach JW, Egrie JC, Downing MR, *et al.* Correction of the anemia of end-stage renal disease with recombinant human erythropoietin: Results of a combined phase I and II clinical trial. *N Engl J Med* 1987, 316: 73-78
2. Eschbach JW, Abdulhadi MH, Browne JK, *et al.*: Recombinant human erythropoietin in anemic patients with end-stage renal disease: Results of a phase III multicenter clinical trial. *Ann Intern Med* 1989, 111: 992-1000.
3. Collins AJ, Kasiske B, Herzog *et al.* Experts from the USRDS 2006. Annual Data Report. *Am J Kidney Dis* 2007; 49 (Suppl 1): S1-S296.
4. Eschbach JW, Adamson JW: Guidelines for recombinant human erythropoietin therapy. *Am J Kidney Dis* 1989 14 [Suppl 1]: 2-8.
5. Duff DR, Golper TA, Sloan RS, *et al.* Low-dose recombinant human erythropoietin therapy in chronic hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1991 18: 60-64.
6. Besarab A: Optimizing epoetin therapy in end-stage renal disease: The case for subcutaneous administration. *Am J Kidney Dis* 1993; 22[Suppl 1]: 13-22.
7. Besarab A, Frinak S, Yee J. What is so bad about a hemoglobin level of 12 to 13 g/dL for chronic kidney disease patients anyway? *Ad Chronic Kid Dis* 2009; 16: 131-142.
8. NKF-DOQI clinical practice guidelines for anemia of chronic kidney disease. National Kidney Foundation-Dialysis Outcomes Quality Initiative. *Am J Kidney Dis* 1997; 30[Suppl 3]: S192-5240.
9. NKF-K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Anemia in Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis* 2006; 47:S11-S145.
10. NKF-K/DOQI Clinical practice guidelines for anemia of chronic kidney disease: Update. *Am J Kidney Dis* 2001; 37[Suppl 1]: S182-S238.
11. Canadian Society of Nephrology Guidelines. Available at: <http://cnssc.ca/local/files/guidelines/CSN-Guidelines-1999.pdf>. Accessed November 14, 2008
12. Locatelli F, Alajama P, Barany P, *et al.* Revised European best practice guidelines for the management of anemia in patients with chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19:1-47.
13. CARL. Available at www.cari.org.au/dialysis_bht Updating.php, 2005. Accessed November 01, 2008
14. Casadevall N, Nataf JB, Viron B, *et al.* Pure red-cell aplasia and antierythropoietin antibodies in patients treated with recombinant erythropoietin. *N Engl J Med* 2005; 346:469-475.
15. Collins AJ, Li S, Adamson JW, *et al.* Assessment of pure red aplasia in US dialysis patients: The limits of the Medicare data. *Am J Kidney Dis* 2004; 43:464-470.
16. Besarab A, Flaherty KK, Erslev A, *et al.* Clinical pharmacology and economics of recombinant human erythropoietin: The case of subcutaneous administration. *J Am Soc Nephrol* 1992; 2:1405-1416.
17. Besarab A, Reyes CM, Hornberger JC: Meta-analysis of subcutaneous versus intravenous epoetin administration in maintenance treatment of anemia in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2002; 40:439-446.
18. Ma JZ, Ebben J, Xia H, Collins AJ: Hematocrit level and associated mortality in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 10: 610-619, 1999.
19. Szczech L. Anemia trials: Lessons for clinicians, politicians and party payers. *Kidney Int* 2010a; 17: 479-480.
20. Xia H, Ebben J, Ma JZ *et al.* Hematocrit levels and hospitalization risks in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 1309-1316.
21. Mohanram A, Zhang Z, Shahinfar S *et al.* Anemia and end-stage renal disease in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *Kidney Int* 2004; 66: 1131-1138.
22. Collins AJ, Li S, St Peter W *et al.* Death, hospitalization, and economic associations among incident hemodialysis patients with hematocrit values of 36 to 39%. *J Am Soc Nephrol* 2001, 12: 2465-2473.
23. Collins AJ, Ma JZ, Ebben J: Impact of hematocrit on morbidity and mortality. *Semin Nephrol* 2000, 20: 345-349.

24. Regidor DL, Kopple JD, Kovesdy CP, *et al*: Associations between changes in hemoglobin and administered erythropoiesis-stimulating agent and survival in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 1181-1191.
25. Singh AK. The controversy surrounding hemoglobin and erythropoiesis-stimulating agents: What should we do now; *Am J Kidney Dis* 2008; 52 (S1): 55-S13.
26. London GM, Zins B, Pannier B. *et al*: Vascular changes in hemodialysis patients in response to recombinant human erythropoietin. *Kidney Int* 1989; 36: 872-882
27. Singh AK. Resolved: Targeting a higher hemoglobin is associated with greater risk in patients with CKD anemia. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 1436-1449.
28. Cotter DJ, Thamer M, Zhang Y. Relative mortality and epoetin alfa dose in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2008; 51: 865
29. Mix TC, Brenner RM, Cooper ME *et al*. Rationale - Trial to reduce cardiovascular events with aranesp therapy (TREAT): evolving the management of cardiovascular risk in patients with CKD. *Am Heart J* 2005; 149: 408-413.
30. Besarab A, Bolton WK, Browne JK *et al*. The effects of normal as compared with low hematocrit values in patients with cardiac disease who are receiving hemodialysis and epoetin. *N Eng J Med* 1998; 339: 584-590.
31. Lowrie EG, Huang WH, Lew NL *et al*.: The relative contribution of measured variables to death risk among hemodialysis patients. In: *Death on Hemodialysis*, edited by Friedman EA, Dordrecht, Kluwer Academic Publishers, 1994, pp 121-141
32. Zhang Y, Thamer M, Stefanik K *et al*.: Epoetin requirements predict mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2004; 44: 866-876.
33. Madore F, Lowrie EG., Brugnani C *et al*.: Anemia in hemodialysis patients: Variables affecting this outcome predictor. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8: 1921-1929.
34. Strippoli GF, Tognoni G, Navaneethan SO, *et al*.: Haemoglobin targets: We were wrong, time to move on. *Lancet* 2007; 369: 346-350.
35. Busko M: Higher haemoglobin targets linked to increased mortality risk in CKD patients with anemia, February 5, 2007, Available at: <http://www.medscape.com/viewarticle/551687>: Accessed May 22, 2008
36. Szczech LA, Barnhart HX, Inrig JK *et al*.: Secondary analysis of the CHOIR trial epoetin-alpha dose and achieved hemoglobin outcomes. *Kidney Int* 2008; 74: 791-798.
37. Zhang Y, Thamer M, Cotter D *et al*.: Estimated effect of epoetin dosage on survival among elderly hemodialysis patients in the United States. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4: 698-644.
38. Strippoli GF, Craig JC, Manno C, *et al*.: Hemoglobin targets for the anemia of chronic kidney disease: A meta-analysis of randomized, controlled trials. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15:3154-3165.
39. Druke TB, Locatelli F, Clyne N, *et al*.: Normalization of hemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia. *N Eng J Med* 2006; 355:2071-2084.
40. Singh AK, Szczech L, Tang KL *et al*., Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2006; 355: 2085-2098.
41. Thamer M, Zhang Y, Kaufman J, *et al*.: Dialysis facility ownership and epoetin dosing in patients receiving hemodialysis. *JAMA* 2007; 297: 1667-1674.
42. Tang WW, Stead RA, Goodkin DA: Effects of epoetin alfa on hemostasis in chronic renal failure. *Am J Nephrol* 1998; 18:263-273.
43. Piccin A, Murphy WG, Smith OP: Circulating microparticles: Pathophysiology and clinical implications. *Blood Rev* 2007; 21:157-171.
44. Mallat Z, Hugel B, Ohan J, *et al*.: Shed membrane microparticles with procoagulant potential in human atherosclerotic plaques: A role for apoptosis in plaque thrombogenicity. *Circulation* 1999; 99:348-353.
45. Movilli E, Pertica N, Camerini C, *et al*.: Predialysis versus postdialysis hematocrit evaluation during erythropoietin therapy. *Am J Kidney Dis* 2002; 39:850-853.
46. Saran R, Bragg-Gresham JL, Rayner HC, *et al*.: Nonadherence in hemodialysis: Associations with mortality, hospitalization, and practice patterns in the DOPPS. *Kidney Int* 2003; 64:254-262.
47. Guntupalli K, Soffer O, Baciewicz P: Pulmonary embolism in end stage renal disease. *Intensive Care Med* 1990; 16:405-407.
48. Casserly LF, Reddy SM, Dember LM: Venous thromboembolism in end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis* 2000; 36:405-411.
49. Tveit D, Hypolite IO, Hsieh P, *et al*.: Chronic dialysis patients have a high risk for pulmonary embolism. *Am J Kidney Dis* 2002; 39:1011-1017.

50. Diaz-Ricart M, Etebanell E, Cases A, *et al*: Erythropoietin improves signaling through tyrosine phosphorylation in platelets from uremic patients. *Thromb Haemost* 1999; 82:1312-1317.
51. Homoncik M, Jilma-Stohlawetz P, Schmid M, *et al*: Erythropoietin increases platelet reactivity and platelet counts in patients with alcoholic liver cirrhosis: A randomized, double blind, placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20:437-443.
52. Carlini RG, Dusso AS, Obialo CI, *et al*: Recombinant human erythropoietin (rHuEPO) increases endothelin-1 release by endothelial cells. *Kidney Int* 1993, 43: 1010-1014.
53. Wada Y, Matsuoka H, Tarnai O, *et al*: Erythropoietin impairs endothelium-dependent vasorelaxation through cyclooxygenase-dependent mechanisms in humans. *Am J Hypertens* 1999, 12:980-987.
54. Morikawa K, Kuroda M, Hasegawa T: Is the intracellular calcium mediated pathway involved in erythropoietin-induced hypertension? *Nephron* 1993, 65:503-504.
55. Azzadin A, Bialkowska A, Buczko W, *et al*: Serotonergic mechanism of erythropoietin-induced hypertension. *Nephrol Dial Transplant* 1992, 7:882-883.
56. Frencken LA, Wetzels JF, Sluitter HE *et al*.: Evidence for renal vasodilatation in pre-dialysis patients during correction of anemia by erythropoietin. *Kidney Int* 1992; 41: 384-387.
57. Neff MS, Kim KE, Persoff M, Onesti G, Swartz C: Hemodynamics of uremic anemia. *Circulation* 1971; 43: 876-883.
58. Goldberg N, Lundin AP, Delano B *et al*: Changes in left ventricular size, wall thickness, and function in anemic patients treated with recombinant human erythropoietin. *Am Heart J* 1992; 124: 424-427.
59. Anand IS, Chandrashekhar Y, Wander GS *et al*: Endothelium-derived relaxing factor is important in mediating the high output state in chronic severe anemia. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 1402-1407.
60. Chung IJ, Lee JJ, Nam CE *et al*: Increased inducible nitric oxide synthase expression and nitric oxide concentration in patients with aplastic anemia. *Ann Hematol* 2003; 82: 104-108.
61. Weiskopf RB, Feiner J, Hopf H, *et al*: Heart rate increases linearly in response to acute isovolemic anemia. *Transfusion* 2003; 43: 235-240.
62. Woodson RD, Auerbach S: Effect of increased oxygen affinity and anemia on cardiac output and its distribution. *J Appl Physiol* 1982; 53: 1299-1306.
63. Lorell BH, Carabello BA: Left ventricular hypertrophy: Pathogenesis, detection, and prognosis. *Circulation* 2000; 102: 470-479.
64. Schwartz AB, Prior TE, Mintz GS *et al*: Cardiovascular hemodynamic effects of correction of anemia of chronic renal failure with recombinant erythropoietin. *TransPlant Proc* 1991; 23: 1827-1830.
65. Abraham PA, Opsahl JA, Keshaviah PR *et al*.: Body fluid spaces and blood pressure in hemodialysis patients during amelioration of anemia with erythropoietin. *Am J Kidney Dis* 1990; 16: 438-466.
66. Kwaan HC, Wang J: Hyperviscosity in polycythemia vera and other red cell abnormalities. *Semin Throb Haemost* 2003, 29: 451-458.

ΝΕΟΤΕΡΑ ΑΝΤΙΥΠΕΡΤΑΣΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ

Αστέριος Καραγιάννης

Καθηγητής Παθολογίας, Β' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική Α.Π.Θ.,
«ΙΠΠΟΚΡΑΤΕΙΟ» Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη

Η αναστολή του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης (ΣΡΑ) έχει μεγάλη σημασία για τη θεραπευτική αντιμετώπιση της αρτηριακής υπέρτασης, της καρδιακής ανεπάρκειας και γενικά όλων των παθήσεων του καρδιαγγειακού συστήματος. Μέχρι πρόσφατα, η αναστολή του ΣΡΑ γινόταν με τη χρήση των αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης I (ΑΜΕΑ) και των ανταγωνιστών των υποδοχέων AT_1 της αγγειοτενσίνης II (ΑΥΑ). Ωστόσο, εδώ και πολλά χρόνια είχε ξεκινήσει η προσπάθεια για την ανακάλυψη μορίων που θα ανέστειλαν το ΣΡΑ σε υψηλότερο επίπεδο από αυτό του μετατρεπτικού ενζύμου, δηλαδή στο επίπεδο της ρενίνης. Όμως, η χρήση τους στην κλινική πράξη δεν ήταν εφικτή, διότι τα νέα μόρια δεν είχαν την κατάλληλη βιοδιαθεσιμότητα όταν χορηγούνταν από το στόμα, είχαν μικρό χρόνο ημίσειας ζωής, ανεπαρκή αντιυπερτασική δράση και υψηλό κόστος παρασκευής.

Τελευταία, ανακαλύφθηκε ένα νέο μόριο, η αλισκιρένη, η οποία είναι ο πρώτος αναστολέας ρενίνης που μπορεί να χορηγηθεί από το στόμα σε ασθενείς με αρτηριακή υπέρταση και αποτελεί τον πρώτο εκπρόσωπο μίας νέας κατηγορίας αντιυπερτασικών φαρμάκων. Ο χρόνος ημίσειας ζωής της αλισκιρένης είναι 40 ώρες, οπότε μπορεί να χορηγηθεί μία φορά ημερησίως. Η αντιυπερτασική της δράση είναι δοσοεξαρτώμενη. Ως δόση έναρξης, σε ασθενείς με μέτρια και ήπια υπέρταση, συνιστώνται τα 150 mg/ημερησίως η οποία μπορεί να αυξηθεί σε 300 mg/ημερησίως όταν η αρτηριακή πίεση δεν φθάνει στα επίπεδα στόχος. Περαιτέρω αύξηση της δόσης δεν προσφέρει επιπρόσθετη αντιυπερτασική δράση. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με έκπτωση της ηπατικής ή της νεφρικής λειτουργίας. Η αλισκιρένη είναι δραστική σε άνδρες και γυναίκες, όπως επίσης και σε κάθε ηλικία, μπορεί δε να συγχρηρηγηθεί με πολλά φάρμακα που χρησιμοποιούνται στην καθημερινή κλινική πράξη.

Συγκριτικές μελέτες με άλλα αντιυπερτασικά φάρμακα, όπως με ΑΜΕΑ, ΑΥΑ, ανταγωνιστές ασβεστίου, β-αποκλειστές και διουρητικά έδειξαν ότι η αλισκιρένη εμφανίζει παρόμοια και σε αρκετές περιπτώσεις μεγαλύτερη αντιυπερτασική δράση. Επίσης, ο συνδυασμός της με άλλα αντιυπερτασικά φάρμακα έδειξε την ύπαρξη επιπρόσθετου κλινικού οφέλους σε σχέση με τη μονοθεραπεία. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες της αλισκιρένης είναι ελάχιστες και συγκρίσιμες με αυτές του εικονικού φαρμάκου. Μάλιστα, ο συνδυασμός της με ένα ΑΜΕΑ, τη ραμιπρίλη, ελάττωσε το ποσοστό του ξηρού βήχα που αποδίδονταν στην τελευταία. Επίσης, ελαττώθηκε το ποσοστό του οιδήματος των κάτω άκρων που αποδίδονταν σε ένα ανταγωνιστή ασβεστίου, την αμλοδιπίνη, όταν αυτή συνδυάσθηκε με αλισκιρένη.

Πειραματικές μελέτες σε επίμυες που έχουν υπερέκφραση των γονιδίων του αγγειοτενσινογόνου και της ρενίνης έδειξαν ότι η αλισκιρένη ελαττώνει τη λευκωματουρία, τη νεφρική φλεγμονή και την υπερτροφία της αριστεράς κοιλίας της καρδιάς (left ventricular hypertrophy, LVH). Επίσης ασκεί νεφροπροστατευτική δράση σε μοντέλα υπερτασικών επίμυων με διαβητική νεφροπάθεια.

Έχουν ήδη ανακοινωθεί οι πρώτες μελέτες ενός μεγάλου προγράμματος κλινικών μελετών που περιλαμβάνει 35.000 ασθενείς και θα ολοκληρωθεί τα επόμενα χρόνια. Η μελέτη ALOFT (Aliskiren Observation of heart Failure Treatment) διερεύνησε το πιθανό κλινικό όφελος από την προσθήκη αλισκιρένης ή εικονικού φαρμάκου στην κλασική θεραπευτική αγωγή ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια. Η αλισκιρένη ελάττωσε στατιστικά σημαντικά, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, το εγκεφαλικό νατριουρητικό πεπτίδιο (brain natriuretic peptide, BNP) και την πρόδρομη μορφή του, το NT-proBNP, που αποτελούν δείκτες της LVH, όπως επίσης και τη δραστηριότητα ρενίνης πλάσματος και την αλδοστερόνη ορού και ούρων. Η μελέτη ALLAY (ALiskiren in Left Ventricular Hypertrophy) συνέκρινε τη δράση της αλισκιρένης, της λοσαρτάνης και του συνδυασμού τους στην LVH, σε υπέρβαρους ασθενείς. Οι δύο δραστικές

ουσίες βρέθηκε ότι είχαν παρόμοιο ευεργετικό αποτέλεσμα, ο δε συνδυασμός τους οδήγησε σε μεγαλύτερη, όχι όμως στατιστικά σημαντική ελάττωση της LVH. Στη μελέτη AVOID (Aliskiren in the Evaluation of Proteinuria In Diabetes), που έγινε σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και πρωτεϊνουρία, βρέθηκε ότι, για τα ίδια επίπεδα ρύθμισης της αρτηριακής πίεσης, η προσθήκη της αλισκιρένης σε ασθενείς που ήδη λάμβαναν 100 mg λοσαρτάνης ελάττωσε στατιστικά σημαντικά την πρωτεϊνουρία σε σχέση με την ανάλογη προσθήκη εικονικού φαρμάκου.

Συμπερασματικά, φαίνεται ότι η αλισκιρένη, είτε ως μονοθεραπεία είτε σε συνδυασμό με άλλα αντιυπερτασικά φάρμακα, θα συμβάλλει στην ευχερέστερη ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης σε υπερτασικούς ασθενείς, αλλά και γενικότερα στην ελάττωση του συνολικού καρδιαγγειακού κινδύνου.

ΟΡΙΣΜΟΣ ΤΗΣ ΤΡΙΤΗΣ ΗΛΙΚΙΑΣ - ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ

Δημήτριος Οικονομίδης

Καθηγητής Παθολογίας - Γηριατρικής, Υπεύθυνος Γηριατρικής Μονάδας,
Β΄ Παθολογική Κλινική Α.Π.Θ., «ΙΠΠΟΚΡΑΤΕΙΟ» Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης,
Θεσσαλονίκη

Γήρανση και γήρας είναι δύο στενά συνδεδεμένες αλλά όχι ταυτόσημες έννοιες. **Γήρανση:** είναι η διαδικασία της συνεχούς, βαθμιαίας, αυτόματης, βιολογικής μεταβολής του οργανισμού, που οδηγεί αρχικά στην ωρίμανση, μέσω της παιδικής ηλικίας, της εφηβείας και της νεότητας και στη συνέχεια στην παρακμή, μέσω της μέσης και μεγάλης ηλικίας. Η γήρανση εμπεριέχει τόσο το θετικό στοιχείο της ανάπτυξης όσο και το αρνητικό της παρακμής. **Γήρας:** είναι ο «φαινότυπος» της τελικής περιόδου της γήρανσης και χαρακτηρίζεται από την προοδευτική απώλεια της δυνατότητας ανάπτυξης καθώς και της αναπαραγωγικής και λειτουργικής ικανότητας των κυττάρων, που τελικά οδηγεί σε κατάσταση ασυμβίβαστη με την ζωή. Το γήρας εμπεριέχει μόνο αρνητικά στοιχεία και εκφυλιστικές διεργασίες που καταλήγουν στο θάνατο.

Η ζωή του ανθρώπου μπορεί επομένως να διακριθεί σε τρεις περιόδους ή «ηλικίες»: α) στην περίοδο της ανάπτυξης (παιδική-εφηβική ή 1^η ηλικία), β) στην περίοδο της ωριμότητας (νεότητα-μέση ή 2^η ηλικία) και γ)στην περίοδο της παρακμής (μεγάλη ή 3^η ηλικία). Τα ηλικιακά όρια των περιόδων αυτών είναι: 1^η μέχρι τα 18 έτη, 2^η 20- 65 έτη και 3^η >65 έτη. Επειδή, γενικά, η βιολογική ηλικία δεν συμβαδίζει πάντοτε με την χρονολογική ηλικία και τα όρια μεταξύ ωριμότητας και γήρατος δεν είναι απόλυτα σαφή, τέθηκε σαν αυθαίρετο όριο έναρξης της Τρίτης ηλικίας (γήρατος) η ηλικία πέρατος του εργασιακού βίου, δηλαδή συνταξιοδότησης. Εν τούτοις σήμερα αυτό έχει ανατραπεί!

Η γήρανση των πληθυσμών είναι ένα παγκόσμιο φαινόμενο με σοβαρότατες επιπτώσεις στην οικονομική, κοινωνική και υγειονομική-ασφαλιστική πολιτική των κυβερνήσεων της παγκόσμιας κοινότητας. Οι άνθρωποι σήμερα ζουν περισσότερο και με λιγότερα προβλήματα υγείας. Ποτέ άλλοτε στην ιστορία οι άνθρωποι δεν απολάμβαναν μια τέτοια, μακράς διάρκειας, πολύ καλής ποιότητας ζωή. Η Ελλάδα και η Ιταλία με ποσοστό πληθυσμού ηλικιωμένων >60 ετών 22,3% κατέχουν τις πρώτες θέσεις στην Ευρωπαϊκή Ένωση αλλά και παγκόσμια σαν οι πλέον γερασμένες χώρες, ενώ μέχρι το 2025 αναμένεται για τις Ευρωπαϊκές χώρες μία αύξηση των ποσοστών από 17 έως 82%. Στη χώρα μας η προσδοκώμενη κατά την γέννηση ζωή αυξήθηκε από 66 σε 77 έτη μεταξύ 1950 και 2000, ενώ δείκτης γήρανσης αυξήθηκε αντίστοιχα από 25 σε 115% στο ίδιο διάστημα και η προσδοκώμενη επιβίωση σε ηλικία 65 ετών αυξήθηκε από 13 σε 17 χρόνια για τους άνδρες και από 14,3 σε 19 χρόνια για τις γυναίκες.

Η αύξηση της ηλικίας συνοδεύεται από μεγαλύτερη συχνότητα οξέων και χρόνιων νοσημάτων και από αυξημένο κίνδυνο εξάρτησης του ατόμου. Η λειτουργική εξάρτηση αυξάνει την ανάγκη χρόνιας φροντίδας και την πιθανότητα εγκλεισμού σε ίδρυμα. Δυστυχώς η ύπαρξη δομών και υποδομών αντιμετώπισης των αναγκών αυτών στην χώρα μας είναι ανεπαρκής και οι δυνατότητες ανάπτυξής των στο άμεσο μέλλον απογοητευτικά μικρές!

ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΝΕΦΡΩΝ ΣΤΗΝ ΤΡΙΤΗ ΗΛΙΚΙΑ

Παύλος Ανάσης

Διευθυντής Μονάδας Τεχνητού Νεφρού, Γενικό Νοσοκομείο Σπάρτης, Σπάρτη

Η πρόοδος της ηλικίας οδηγεί σε δομικές και λειτουργικές μεταβολές των νεφρών, συμβατές με έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας πολυπαραγοντικής αιτιολογίας. Ως γήρανση του νεφρού εννοούμε την με την πάροδο της ανθρώπινης ηλικίας μείωση του ρυθμού της σπειραματικής διήθησης, που οφείλεται στην ελάττωση του συντελεστού υδραυλικής διαπερατότητας του σπειράματος, στην μείωση των αντιστάσεων του απαγωγού αρτηριολίου και στον περιορισμό της τριχοειδικής ροής πλάσματος.

Οι παθολογοανατομικές διαταραχές, που συνοδεύουν την ως άνω λειτουργική έκπτωση των νεφρών είναι: Η απώλεια λειτουργικής νεφρικής μάζας, η υαλινοποίηση των απαγωγών αρτηριολίων, η σκλήρυνση των σπειραμάτων και η διάμεση ίνωση. Και οι παθοφυσιολογικές εκτροπές, που παρατηρούνται στις νεφρικές λειτουργίες αποδίδονται σε διαταραχή του αγγειακού τόνου ένεκα αυξημένης απάντησης στα αγγειοσυσπαστικά ερεθίσματα και διαταραγμένης απάντησης στα αγγειοδιασταλτικά τοιαύτα.

Όλα τα παραπάνω, συντελούν στην εμφάνιση προδιάθεσης των γεροντικών νεφρών τόσο προς την Οξεία Ισχαιμική Νεφρική Βλάβη (ακόμη και την νορμοτασική), όσο και προς Χρόνια Νεφρική Νόσο (I-You σταδίου συνήθως).

ΙΑΤΡΟΓΕΝΗ ΑΙΤΙΑ ΟΞΕΙΑΣ ΝΕΦΡΙΚΗΣ ΒΛΑΒΗΣ (ΟΝΒ)

Πάυλος Γούδας

**Νεφρολόγος, Επιμελητής Α΄ Νεφρολογικής Κλινικής,
Γενικό Νοσοκομείο Πατρών «ΑΓΙΟΣ ΑΝΔΡΕΑΣ», Πάτρα**

Η οξεία νεφρική βλάβη στην Τρίτη ηλικία είναι αρκετά συχνή. Η συνύπαρξη νοσογόνων καταστάσεων, πολυφαρμακίας και γενικότερης έκπτωσης λειτουργίας των ζωτικών οργάνων καθιστά και τους νεφρούς πιο ευάλωτους σε εξωτερικούς παράγοντες, οξείες καταστάσεις και θεραπευτικές παρεμβάσεις. Εξάλλου ο νεφρός του υπερήλικα βρίσκεται σε σχετική έκπτωση ανάλογα με την ηλικία του, ακόμα και αν δεν συνυπάρχουν άλλες νοσηρές καταστάσεις. Η ΟΝΒ, όπου εμπλέκεται, αυξάνει τη συνολική νοσηρότητα και θνητότητα των υπολοίπων καταστάσεων σε σημαντικό βαθμό, και για το λόγο αυτό είναι σημαντική η αποφυγή της ή έστω η πρόωπη αναγνώρισή της.

Στην παρούσα εργασία θα αναφερθώ στις καταστάσεις εκείνες που η ΟΝΒ οφείλεται κυρίως στην θεραπευτική παρέμβαση, δηλαδή όταν η ΟΝΒ είναι ιατρογενής. Για λόγους τάξης γίνεται ανάλυση των καταστάσεων με βάση την παλαιότερη ταξινόμηση σε προνεφρική, παρεγχυματική και μετανεφρική ΟΝΒ, καθώς και ανάλυση σε κλινικές και σε εξωκλινικές περιπτώσεις.

Μία απλή ματιά στα αίτια και των τριών περιπτώσεων αρκεί για να καταλάβει κανείς ότι στην τρίτη ηλικία η πλειοψηφία των ΟΝΒ έχουν και ιατρογενή προέλευση και μάλιστα, εάν συμπεριληφθούν και οι περιπτώσεις ιατρικής αμέλειας, τότε μιλάμε για την συντριπτική πλειοψηφία. Αυτού του είδους η παρατήρηση δεν σημαίνει ότι είναι προτιμότερο να μην χορηγούμε θεραπεία σε υπερήλικες προκειμένου να σώσουμε τους νεφρούς. Εξάλλου, η ΟΝΒ συνήθως οφείλεται σε παρεμβάσεις που έγιναν προκειμένου να σωθεί η ζωή του ασθενούς, ήταν δηλαδή απολύτως απαραίτητες. Έπειτα γίνεται μικρή αναφορά στις δυνατότητες που παρέχονται στον ιατρό να προστατεύσει τον ασθενή και τους νεφρούς του από πιθανή ΟΝΒ, ειδικά όταν κάποιες παρεμβάσεις είναι ιδιαίτερα επικίνδυνες για τους νεφρούς αλλά και απολύτως απαραίτητες. Τέλος δεν πρέπει να ξεχνάμε ότι υπάρχουν περιπτώσεις όπου οι νεφροί «θυσιάζονται» προκειμένου να ζήσει ο ασθενής (φυσικά με κάποια μορφή υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας).

Χρίστος Ντιούδης

Διευθυντής Ε.Σ.Υ., Μονάδα Τεχνητού Νεφρού, Γενικό Νοσοκομείο Δράμας, Δράμα

Η νεφρική ισχαιμία, λόγω υπότασης ή σήψης, αποτελεί τη συχνότερη αιτία Οξείας Νεφρικής Βλάβης (ΟΝΒ) στον άνθρωπο. Στους ηλικιωμένους, λόγω της μεγάλης συνοσπρότητας και των σχετιζόμενων με τη ηλικία δομικών και λειτουργικών διαταραχών των νεφρών, το σύνδρομο εμφανίζεται με μεγαλύτερη συχνότητα, βαρύτητα και θνητότητα. Ενώ, νεώτερα δεδομένα συσχετίζουν την ισχαιμική ΟΝΒ με την πιθανότητα εμφάνισης και εξέλιξης χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας.

Η παθογένεια της ισχαιμικής ΟΝΒ, παρόλη την εκτεταμένη έρευνα των τελευταίων χρόνων, παραμένει ως ένα βαθμό αδιευκρίνιστη. Λειτουργικές και δομικές διαταραχές της νεφρικής μικροκυκλοφορίας και των νεφρικών σωληναρίων φαίνεται ότι παίζουν καθοριστικό ρόλο στην παθοφυσιολογία του συνδρόμου. Η νεφρική ισχαιμία διαταράσσει τη νεφρική λειτουργία προκαλώντας ενδονεφρική αγγειοσύσπαση, απόφραξη των νεφρικών σωληναρίων, διαφυγή σπειραματικού διηθήματος από τα σωληνάρια στον περισωληναριακό χώρο και μείωση της διαπερατότητας του σπειράματος.

Οι αλλοιώσεις αυτές είναι περισσότερο εμφανείς στην έξω μοίρα του μυελού. όπου επικρατούν φυσιολογικά συνθήκες χαμηλής μερικής πίεσης οξυγόνου. Στην περιοχή αυτή του νεφρού εδράζονται τα ευθέα τμήματα των εγγύς εσπειραμένων σωληναρίων (S₃) και τα παχεία ανιόντα σκέλη των αγκυλών του Henle (mTALH) που έχουν έντονη μεταβολική δραστηριότητα και μεγάλες απαιτήσεις σε οξυγόνο με αποτέλεσμα να είναι περισσότερο ευάλωτα στην ισχαιμία.

Μελέτες έδειξαν ότι η βιοπαθολογία του νεφρικού κυττάρου στην περίοδο της ισχαιμίας αλλά και τις πρώτες ώρες της επαναιμάτωσης που ακολουθεί καθορίζει στον μεγαλύτερο βαθμό την κλινική έκφραση του συνδρόμου. Παράγοντες που ενοχοποιούνται για τη βλάβη του νεφρικού κυττάρου είναι η μείωση του ATP, η αύξηση του κυτταροπλασματικού και μιτοχονδριακού ασβεστίου, η ενεργοποίηση φωσφολιπασών και ο καταβολισμός του αραχιδονικού οξέως, οι μεταβολές του ενδοκυττάρου pH, η οξειδωτική βλάβη από τις ελεύθερες ρίζες οξυγόνου και αζώτου, η τροποποίηση της δομής του κυτταροσκελετού και η αποπόλωση της μεμβράνης των επιθηλιακών κυττάρων του νεφρικού σωληναρίου, η πλειορρύθμιση μορίων προσκόλλησης στο ενδοθήλιο των ενδονεφρικών αγγείων και των επιθηλιακών κυττάρων των σωληναρίων, η φλεγμονή και η απόπτωση. Νεώτερα δεδομένα εμπλέκουν στην παθογένεια της ισχαιμικής ΟΝΒ τον επαγόμενο από την υποξία μεταγραφικό παράγοντα (HIF), αυξητικούς παράγοντες στη φάση αναδόμησης του νεφρικού κυττάρου (repair) και την τροποποίηση της βλάβης λόγω νεφρικής προπαρασκευής (preconditioning).

Θεραπεία εκλογής της ισχαιμικής ΟΝΒ παραμένει η υποκατάσταση της νεφρικής λειτουργίας με διαλείπουσα ή συνεχή αιμοκάθαρση, ενώ καινούργιες θεραπείες στηριζόμενες σε νέα δεδομένα από την παθοφυσιολογία, όπως η χορήγηση αγγειοδιασταλτικών, αντιοξειδωτικών, αντιαποπτωτικών, αντιφλεγμονωδών και αυξητικών παραγόντων, είναι υπό έρευνα.

Κωνσταντίνος Φουρτούνας

Αναπληρωτής Καθηγητής Παθολογίας - Νεφρολογίας, Νεφρολογικό Κέντρο -
Τομέας Παθολογίας, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Πατρών, Πάτρα

Οι ηλικιωμένοι ασθενείς οι οποίοι εισάγονται στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ) παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο για την εμφάνιση Οξείας Νεφρικής Βλάβης (ΟΝΒ), λόγω μειωμένης νεφρικής λειτουργίας, αθηρωμάτωσης και εξασθένησης του ανοσοποιητικού συστήματος συνεπεία της διαδικασίας του γήρατος. Η συνυπάρχουσα νοσηρότητα, η έκθεση σε δυνητικά νεφροτοξικές ουσίες (φάρμακα, σκιαγραφικά) και πιθανές χειρουργικές επεμβάσεις αποτελούν επιπρόσθετους επιβαρυντικούς παράγοντες.

Πρόσφατα επιδημιολογικά στοιχεία δείχνουν ότι η μέση ηλικία των ασθενών που νοσηλεύονται στις ΜΕΘ συνεχώς αυξάνεται και οι ηλικιωμένοι ασθενείς οι οποίοι εμφανίζουν ΟΝΒ παρουσιάζουν αυξημένη θνητότητα αλλά και αυξημένες ημέρες νοσηλείας, επιβαρύνοντας σημαντικά το κόστος των υπηρεσιών υγείας. Αν και στις αρχικές μελέτες υπήρξε συμφωνία ότι η πρόγνωση της ΟΝΒ σχετίζεται με την ηλικία, νεώτερα επιδημιολογικά δεδομένα δείχνουν ότι η συνυπάρχουσα νοσηρότητα και όχι ηλικία των ασθενών της ΜΕΘ αποτελεί τον κυριότερο παράγοντα κινδύνου.

Οι μέθοδοι αντιμετώπισης της ΟΝΒ δεν διαφέρουν από αυτές των νεώτερων ασθενών (υποστηρικτικά μέτρα και εξωνεφρική κάθαρση όπου ενδείκνυται) αλλά οι ηλικιωμένοι ασθενείς παρουσιάζουν ιδιαίτερα προβλήματα, αφού είναι πιο επιρρεπείς σε υπόταση λόγω αιμοδυναμικής αστάθειας, σε αιμορραγίες και σε νευρολογικές επιπλοκές. Για αυτό το λόγο, αρκετοί υποστηρίζουν ότι οι συνεχείς θεραπείες υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας (CRRTs) υπερέχουν της διαλειπούσας κλασσικής αιμοκάθαρσης, αλλά τα βιβλιογραφικά δεδομένα είναι μάλλον αντικρουόμενα.

Η πρόληψη της εμφάνισης ΟΝΒ αποτελεί τον κυριότερο στόχο για τους ασθενείς αυτούς, αφού η βραχυχρόνια αλλά και η μακροχρόνια πρόγνωση είναι σχετικά πτωχές, τόσο αναφορικά με την επιβίωση όσο και την μετέπειτα ποιότητα ζωής τους. Η προϋπάρχουσα χρόνια νεφρική νόσος (ΧΝΝ) αποτελεί πολύ σοβαρό επιβαρυντικό παράγοντα, ενώ ένα αξιοσημείωτο ποσοστό ασθενών που αναρρώνουν από την ΟΝΒ καταλήγει σε τελικό στάδιο ΧΝΝ σε σύντομο σχετικά χρονικό διάστημα μετά από την έξοδο από τη ΜΕΘ ή το νοσοκομείο.

Όλα τα παραπάνω, εγείρουν ποικίλα προβλήματα ηθικής φύσεως ειδικά όταν θα πρέπει να αποφασιστεί η υποστήριξη της νεφρικής λειτουργίας σε ένα ήδη επιβαρυνμένο ηλικιωμένο ασθενή. Σε κάθε περίπτωση οι αποφάσεις θα πρέπει να εξατομικεύονται, λαμβάνοντας υπόψη όχι μόνο την χρονολογική ηλικία, αλλά κυρίως την προηγούμενη γενική κατάσταση του ασθενούς, τις επιθυμίες του (εάν αυτές έχουν εκφραστεί), τη γνώμη των συγγενών και τις πιθανότερες επιβίωσης ή ανάκτησης της νεφρικής λειτουργίας.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Ali, T. *et al.* Incidence and outcomes in acute kidney injury: a comprehensive population-based study. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2007;18: 1292-1298
2. Angus DC *et al.* Use of intensive care at the end of life in the United States: an epidemiologic study. *Crit Care Med* 2004;32: 638-643
3. Bagshaw SM *et al.* Very old patients admitted to intensive care in Australia and New Zealand: a multi-centre cohort analysis. *Crit Care* 2009;13: R45
4. Chertow, G. M. *et al.* Acute kidney injury, mortality, length of stay and costs in hospitalized patients. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2005;16: 3365-3370
5. Chronopoulos A *et al.* Acute Kidney Injury in elderly intensive care patients: a review. *Intensive Care Med* 2010;36: 1454-1464
6. Hsu CY *et al.* Community-based incidence of acute renal failure. *Kidney Int* 2007;72: 208-212.
7. Hsu CY *et al.* The risk of acute renal failure in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int* 2008;74: 101-107.
8. Ishani, A. *et al.* Acute kidney injury increases risk of ESRD among elderly. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2009; 20: 223-228
9. Schmitt, R. *et al.* Recovery of kidney function after acute kidney injury in the elderly: a systematic review and meta-analysis. *Am. J. Kidney Dis.* 2008;52: 262-271
10. Pascual, *Jet et al.* The elderly patient with acute renal failure. *J Am Soc Nephrol* 1995;6: 44-153
11. Pannu N *et al.* Renal replacement therapy in patients with acute renal failure: A systematic review. *JAMA* 2008;299: 793-805

ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΥΠΕΡΤΑΣΗ

Δήμητρα Διαμαντοπούλου

Επιστημονική Υπεύθυνη Μονάδας Τεχνητού Νεφρού,
Euromedica «ΙΠΠΟΚΡΑΤΗΣ», Θεσσαλονίκη

Η αρτηριακή υπέρταση αποτελεί τη σύγχρονη επιδημία των αναπτυσσόμενων και αναπτυσσόμενων βιομηχανικά χωρών. Ως υπέρταση ορίζεται η τιμή της ΑΠ $\geq 140/ \geq 90$ mmHg. Περίπου ένα δισεκατομμύριο του πληθυσμού παγκοσμίως πάσχει από υπέρταση ενώ ο αριθμός αυτός αναμένεται να αυξηθεί σε 1,56 δισεκατομμύρια έως το 2025. Ο αριθμός των ασθενών με υπέρταση αυξάνει με την αύξηση της ηλικίας, με αποτέλεσμα πάνω από το 50% των ασθενών ηλικίας άνω των 65 ετών να έχουν υπέρταση είτε μεμονωμένη συστολική ή συνδυασμό συστολικής και διαστολικής υπέρτασης. Αξιοσημείωτο παραμένει το γεγονός ότι περίπου το 50% των υπερτασικών ασθενών λαμβάνει θεραπεία και μόνο το 1/3 εξ αυτών ρυθμίζεται επαρκώς.

Η αρτηριακή υπέρταση αποτελεί έναν από τους πιο σημαντικούς παράγοντες κινδύνου για ανάπτυξη καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνητότητας αλλά και νεφρικής βλάβης, ιδιαίτερα όταν συνοδεύεται από κάπνισμα, δυσλιπιδαιμία σακχαρώδη διαβήτη και οικογενειακό ιστορικό καρδιακής νόσου. Η διάγνωση της νεφρικής βλάβης που οφείλεται σε αρτηριακή υπέρταση τίθεται από τη διαπίστωση της μειωμένης νεφρικής λειτουργίας και την ανεύρεση αλβουμίνης στα ούρα.

Η υπέρταση αποτελεί το δεύτερο σημαντικότερο τροποποιήσιμο παράγοντα για ανάπτυξη και εξέλιξη της νεφρικής βλάβης μετά το σακχαρώδη διαβήτη. Επίσης τα επίπεδα της αρτηριακής πίεσης έχουν συσχετιστεί με το ρυθμό έκπτωσης της νεφρικής λειτουργίας. Η Χρόνια Νεφρική Νόσος (ΧΝΝ) συνδέεται με σημαντική αύξηση του καρδιαγγειακού κινδύνου και πολλοί ασθενείς καταλήγουν εξαιτίας καρδιαγγειακού συμβάματος. Επιπλέον, ο καρδιαγγειακός κίνδυνος αυξάνει όταν η GFR μειώνεται κάτω από τα επίπεδα 60ml/min.

Ο νεφρός αποτελεί το θύτη και ταυτόχρονα το θύμα της υπέρτασης. Η υπέρταση μπορεί να αποτελεί επιπλοκή υποκείμενης νεφρικής βλάβης όπως π.χ. χρόνιας πυελονεφρίτιδας, χρόνιας σπειραματονεφρίτιδας, πολυκυστικής νόσου νεφρών, νεφραγγειακής νόσου, τελικού σταδίου ΧΝΝ. Η εξέλιξη της ΧΝΝ σε τελικό στάδιο αποτελεί ένα σημαντικό πρόβλημα δημόσιας υγείας παγκοσμίως εφόσον η επίπτωση της ΧΝΝ συνεχίζει να αυξάνει αλματωδώς. Στο τελικό στάδιο της ΧΝΝ κατά την ένταξη σε HD το ποσοστό των υπερτασικών φτάνει το 80%.

Η ΧΝΝ μπορεί να εξελίσσεται σιωπηρά για χρόνια. Εκτός της ΑΥ και του ΣΔ άλλοι παράγοντες που ενοχοποιούνται για την εμφάνιση και επιδείνωση της ΧΝΝ είναι γενετικοί παράγοντες, η ηλικία, η παχυσαρκία, το κάπνισμα, η δυσλιπιδαιμία. Η έγκυρη λοιπόν διάγνωση και ρύθμιση της ΑΥ σε επίπεδα 130/80 mmHg για ασθενείς με νεφρική βλάβη και 125/75 mmHg σε παρουσία λευκωματουρίας 1gr/24h αποτελεί πρωταρχικό στόχο.

Σημαντικότερο από όλα για τη διατήρηση της νεφρικής λειτουργίας είναι η καλή ρύθμιση της ΑΥ. Τα φάρμακα που έχουν μελετηθεί επαρκώς για την αντιμετώπιση της υπέρτασης είναι οι αποκλειστές του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης ως θεραπεία πρώτης εκλογής, ιδιαίτερα σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη. Τις περισσότερες φορές απαιτείται συνδυασμός 2 ή περισσότερων αντιυπερτασικών σκευασμάτων προκειμένου να επιτευχθεί ο επιθυμητός στόχος χωρίς να παραγνωρίζεται ο ρόλος της δίαιτας και η αλλαγή του τρόπου ζωής.

Μαρία Καλιεντζίδου

**Νεφρολόγος, Επιμελήτρια Α΄ Μονάδας Τεχνητού Νεφρού,
Γενικό Νοσοκομείο Καβάλας, Καβάλα**

Ο ρόλος της δυσλιπιδαιμίας (lipid hypothesis)⁽¹⁾ στην πρόκληση αθηρωματικής βλάβης και η σημασία της θεραπείας της στην ελάττωση του καρδιαγγειακού κινδύνου, έχει επιβεβαιωθεί σε μεγάλες μελέτες πληθυσμού. Είναι σαφές ότι υπάρχει ισχυρή συσχέτιση της LDL χοληστερόλης και καρδιαγγειακής νόσου (ΚΑΝ)^(2,3,4) στο γενικό πληθυσμό.

Η δυσλιπιδαιμία είναι σύνθετες εύρημα στους ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο(ΧΝΝ)^(5,6). Το λιπιδαιμικό προφίλ στη ΧΝΝ είναι περισσότερο δυσλιπιδαιμία παρά υπερλιπιδαιμία γιατί αυτό που κυρίως παρατηρείται είναι όχι τόσο ποσοτικές αλλά κυρίως ποιοτικές διαταραχές των λιποπρωτεϊνών. Χαρακτηρίζεται από υψηλές τιμές τριγλυκεριδίων, αύξηση των υπολειμματικών λιποπρωτεϊνών, ελάττωση της HDL, αύξηση της Lp(a), αύξηση των μικρών πυκνών σωματιδίων της LDL (sdLDL) αύξηση της ApoA-IV ενώ οι αυξημένες τιμές LDL χοληστερόλης δεν αποτελούν τυπικό εύρημα^(7,8,9). Στους ασθενείς με τελικό στάδιο χρόνιας νεφρικής νόσου (ΤΣΧΝΝ) ο αριθμός των LDL σωματιδίων είναι φυσιολογικός αλλά υπάρχει συσσώρευση των σωματιδίων των αποπρωτεϊνών B:C και AII:B:D:E στο φάσμα πυκνότητας των VLDL και IDL. Η αύξηση της ApoCIII αυξάνει ακόμα περισσότερο τον κίνδυνο για αθηρογενετικά συμβάματα⁽¹⁰⁾.

Η δυσλιπιδαιμία συμβάλλει επίσης στην πρόκληση νεφρικής βλάβης (προάγοντας την αθηροσκλήρωση των νεφρικών αγγείων ή με άμεση τοξική επίδραση των λιπιδίων στα νεφρικά κύτταρα)^(11,12) καθώς και στην εξέλιξη της νεφρικής νόσου^(13,14) ενώ η χρήση υπολιπιδαιμικών φαρμάκων (στατίνες) την επιβραδύνουν^(15,16,17).

Το κύριο αίτιο θανάτου των ασθενών με ΧΝΝ αποτελεί η ΚΑΝ^(18,19,20,21). Η πλειονότητα αυτών των ασθενών θα πεθάνει από καρδιαγγειακά αίτια προτού καταλήξει σε ΤΣΧΝΝ^(22,23).

Η ΚΑΝ συνοδεύεται συχνά από ΧΝΝ^(24,25). Η ΧΝΝ αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου⁽²⁶⁾. Η ΧΝΝ συνοδεύεται από δυσλιπιδαιμία που αυτή σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο ΚΑΝ. Δημιουργείται συνεπώς ένα «φαύλο», αμφίδρομο, αντίστροφο τρίγωνο (ΚΑΝ-ΧΝΝ-ΔΥΣΛΙΠΙΔΑΙΜΙΑ) του οποίου οι πλευρές μένει να απαντηθεί αν συνδέονται μεταξύ τους με σχέση αίτιου-αποτελέσματος ή όλα αυτά είναι ένα επιφανόμενο;

Ενώ η σχέση δυσλιπιδαιμίας και καρδιαγγειακού κινδύνου και το όφελος από την υπολιπιδαιμική θεραπεία έχει αποδειχθεί για τον γενικό πληθυσμό αυτό δεν ισχύει για τους ΧΝΝ ασθενείς. Στους ασθενείς αυτούς(ειδικότερα σε αυτούς με ΤΣΧΝΝ) παρατηρείται το φαινόμενο της «παράδοξης επιδημιολογίας» δηλαδή αύξηση της θνησιμότητας με χαμηλά επίπεδα χοληστερόλης^(27,28,29) η οποία όμως δεν παρατηρείται αν ληφθούν υπόψη οι παράγοντες φλεγμονής και υποθρεψίας. Το ίδιο ισχύει και για τους ασθενείς με νεοπλασματικά νοσήματα, καρδιακή ανεπάρκεια και για τους ηλικιωμένους ασθενείς⁽³⁰⁾.

Τα δεδομένα από μεταanalύσεις υποομάδων με ΧΝΝ των μεγάλων κλινικών μελετών τόσο για την πρωτογενή όσο και για τη δευτερογενή πρόληψη, σχετικά με τη δυσλιπιδαιμία /καρδιαγγειακή έκβαση / όφελος της υπολιπιδαιμικής αγωγής/ συχνότητα ανεπιθύμητων ενεργειών στους ΧΝΝ ασθενείς ιδιαίτερα για τα αρχικά στάδια της νεφρικής νόσου (στάδια 1-3) αποδεικνύεται ότι συμπίπτουν με αυτά του γενικού πληθυσμού^(31,32,33,34,36,36). Τα θετικά ευρήματα κάποιων μελετών σχετικά με την ευνοϊκή επίδραση της υπολιπιδαιμικής αγωγής (των στατινών) στην εξέλιξη της νεφρικής νόσου χρήζει να εδραιωθούν περισσότερο.

Δεν ισχύει όμως το ίδιο για τα τελικά στάδια της ΧΝΝ και ειδικότερα για τους ασθενείς υπό καθεστώς αιμοκάθαρσης. Οι μελέτες 4D⁽³⁷⁾ και AURORA⁽³⁸⁾ απέτυχαν να αποδείξουν μείωση των καρδιαγγειακών συμβμάτων στους ασθενείς υπό αιμοκάθαρση με τη χρήση στατινών. Από τη μελέτη SHARP⁽³⁹⁾ που περιλαμβάνει τόσο ασθενείς υπό αιμοκάθαρση όσο και ασθενείς με πρώιμότερα στάδια ΧΝΝ προκύπτουν πιο ελπιδοφόρα μηνύματα όπως μείωση των μείζονων

καρδιαγγειακών συμβαμάτων στην ομάδα ασθενών με την υπολιπιδαιμική αγωγή κατά 16% σε σχέση με την ομάδα με την εικονική θεραπεία.

Πιθανές απαντήσεις στο ερώτημα της αποτυχίας μείωσης των καρδιαγγειακών συμβαμάτων στους ασθενείς με ΤΣΧΝΝ (υπό αιμοκάθαρση ειδικότερα) παρά την μείωση της LDL χοληστερόλης με την χορήγηση των στατινών είναι:

1. Η παθοφυσιολογία της δυσλιπιδαιμίας στη ΧΝΝ περιλαμβάνει όχι μόνο ποσοτικές αλλά κυρίως ποιοτικές διαταραχές των λιποπρωτεϊνών (τριγλυκερίδια πλούσια σε λιποπρωτεΐνες με αυξημένη ApoB, αυξημένα επίπεδα ApoCIII) στις οποίες οι στατίνες έχουν περιορισμένη δράση ⁽⁴⁰⁾. Η αθηρογόνος δράση των λιπιδίων θα πρέπει να εκτιμάται ανάλογα με τη μεταβολή τους στα διάφορα στάδια της ΧΝΝ. Η LDL χοληστερόλη δεν είναι δείκτης αθηρογένεσης ειδικότερα για την ΤΣΧΝΝ όπου είναι φυσιολογική ή και ελαττωμένη.
2. Στη ΧΝΝ οι παραδοσιακοί παράγοντες κινδύνου ΚΑΝ ερμηνεύουν ανεπαρκώς τον καρδιαγγειακό κίνδυνο μια που προστίθενται και άλλοι μη παραδοσιακοί παράγοντες ⁽⁴¹⁾ που σχετίζονται με φλεγμονή, οξειδωτικό στρες, επασβέστωση . Φαίνεται ότι η ΧΝΝ αλλάζει το «υγιές» καθεστώς ομοιόστασης σε ένα καθεστώς «αλλόστασης» το οποίο είναι ένα χρόνιο καθεστώς διαταραγμένης ομοιόστασης που επιτρέπει όμως την επιβίωση του ασθενούς με κόστος την ευζωία του.
3. Ο καρδιαγγειακός θάνατος στη ΧΝΝ συνήθως οφείλεται σε μη ισχαιμικά-στεφανιαία αίτια. Δεν είναι τόσο ο μηχανισμός ρήξης της αθηρωματικής πλάκας αίτιο θανάτου αλλά άλλοι μηχανισμοί όπως η διάβρωση της αθηρωματικής πλάκας, οι ενδοθηλιακές βλάβες, οι φλεγμονώδεις διεργασίες, οι αρρυθμίες, η υπερτροφία του μυοκαρδίου, οι μεταβολές του όγκου υγρών και ηλεκτρολυτών και η ελάττωση της αιμάτωσης του μυοκαρδίου κατά την διάρκεια της αιμοκάθαρσης.

Μεταanalύσεις των μεγάλων κλινικών μελετών αλλά και μελέτες σε ηλικιωμένους ασθενείς ^(42,43,44) αποδεικνύουν ότι οι ηλικιωμένοι ασθενείς έχουν το ίδιο αν όχι μεγαλύτερο όφελος από τη υπολιπιδαιμική θεραπεία μια που ο σχετικός καθώς και ο απόλυτος δείκτης κινδύνου για ΚΑΝ είναι μεγαλύτερος σε αυτούς. Συνεπώς η ηλικία ως μόνος παράγοντας δεν αποτελεί αντένδειξη για υπολιπιδαιμική θεραπεία. Σύμφωνα με τις διεθνείς οδηγίες (NCEP ATP III) οι ηλικιωμένοι ασθενείς πρέπει να θεραπεύονται ομοίως με αυτά που ισχύουν για τους νεότερους ασθενείς τουλάχιστον όσον αφορά τη δευτερογενή πρόληψη. Για την πρωτογενή πρόληψη στους ηλικιωμένους ασθενείς τα δεδομένα είναι λιγότερο σαφή. Προτείνεται αλλαγή του τρόπου ζωής ως πρώτο βήμα με δυνητικό όφελος από την χορήγηση υπολιπιδαιμικής αγωγής αν υπάρχουν σημαντικοί παράγοντες κινδύνου ΚΑΝ. Απαιτείται όμως ιδιαίτερη προσοχή στην «εκτίμηση» του ηλικιωμένου ασθενούς, (όχι μόνο με τους παραδοσιακούς παράγοντες) αλλά λαμβάνοντας υπόψη τη συνοδό νοσηρότητα καθώς και το προσδόκιμο επιβίωσης. Ο ηλικιωμένος «αδύναμος- εύθραυστος» ασθενής (frail syndrome: ακούσια απώλεια βάρους, αναφερόμενη αδυναμία καταβολή ανορεξία, καχεξία, ελάττωση της ταχύτητας βάρδισης και φυσικής δραστηριότητας) δεν θα έχει όφελος και δυνητικά η θεραπευτική παρέμβαση μπορεί να είναι επιβλαβής μια που κι εδώ ισχύει το φαινόμενο της παράδοξης επιδημιολογίας. Ηθικά διλήμματα που αφορούν τη φυσική αναπηρία, τις διανοητικές διαταραχές, το κοινωνικό κόστος παράτασης ζωής αμφιβόλου ποιότητας οδηγούν στο παράδοξο τα ηλικιωμένα άτομα με καθεστώς καρδιαγγειακού κινδύνου μεγαλύτερο από τους νεότερους να υποθεραπεύονται ⁽⁴⁵⁾.

Συμπερασματικά:

1. Αυξημένος κίνδυνος καρδιαγγειακής νόσου/συμβαμάτων στους ΧΝΝ ασθενείς.
2. Για τα αρχικά στάδια ΧΝΝ (1-3) πρέπει να εφαρμόζονται οι γενικές οδηγίες του NCEP ATP III που ισχύουν για το γενικό πληθυσμό με στόχο τα επίπεδα της LDL χοληστερόλης. Προτείνεται επιθετική αγωγή ασθενών με αρχικά στάδια ΧΝΝ και ΚΑΝ και πιθανά και αυτών χωρίς ΚΑΝ. Χαμηλότερος στόχος LDL<70mg/dl φαίνεται ως λογική επιλογή για ασθενείς με ΧΝΝ.

3. Οι υπολιπιδαιμικές θεραπείες παρέμβασης στα αρχικά στάδια ΧΝΝ είναι δυνητικά ωφέλιμες γεγονός που γίνεται λιγότερο σαφές όσο εξελίσσεται η νεφρική νόσος, ενώ δεν ελαττώνουν τα καρδιαγγειακά συμβάματα στους ασθενείς υπό αιμοκάθαρση. Χρειάζεται περισσότερη διερεύνηση για διεξαγωγή οριστικών συμπερασμάτων.
4. Το φαινόμενο της παράδοξης επιδημιολογίας χρήζει ιδιαίτερης προσοχής στον ΧΝΝ πληθυσμό.
5. Καμία οδηγία για την αντιμετώπιση/ πρόληψη της ΚΑΝ δεν πρέπει να έχει ως όριο μόνο την ηλικία. Υπάρχει τεκμηρίωση ότι η υπολιπιδαιμική αγωγή ελαττώνει τον καρδιαγγειακό κίνδυνο και το όφελος αυτό επεκτείνεται τουλάχιστον ως την ηλικία των 75 ετών. Η εκτίμηση του κινδύνου ΚΑΝ με βάση τους κλασικούς παράγοντες υποεκτιμά τον κίνδυνο στους ηλικιωμένους ασθενείς. Η επιλογή και εκτίμηση των ηλικιωμένων ασθενών για την χορήγηση υπολιπιδαιμικής θεραπείας πρέπει να γίνεται βάση της εκτίμησης του συνολικού κινδύνου ΚΑΝ, του προσδόκιμου επιβίωσης, της συνοδού νοσηρότητας και των στόχων της θεραπείας (λιπιδαιμική παράμετρος, υπολιπιδαιμική αγωγή καθορισμός εναλλακτικών στόχων/θεραπείας). Στους «εύθραυστους» ηλικιωμένους ασθενείς η ολική χοληστερόλη σχετίζεται αρνητικά με τον καρδιαγγειακό κίνδυνο και περαιτέρω μείωση της δεν κρίνεται σκόπιμη.

Η πολυπλοκότητα της ΧΝΝ απαιτεί μεγαλύτερη κατανόηση και αξιολόγηση της πλειάδας των παρατηρούμενων κλινικών και βιοχημικών διαταραχών. Είναι βασικό να κατανοήσουμε την σημασία τους για κάθε στάδιο ΧΝΝ ξεχωριστά. Πρέπει να εξασφαλίσουμε ότι οι ασθενείς με ΧΝΝ ηλικιωμένοι και μη, έχοντας παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου, λαμβάνουν επιθετική αγωγή. Η αίσθηση του θεραπευτικού «μηδενισμού» να μην υπερβαίνει την ιατρική κρίση για σωστή θεραπεία και κλινική φροντίδα του ασθενούς. Η απουσία αποδείξεων μας κατευθύνει για σχεδιασμό και διεξαγωγή περισσότερων μελετών που θα απαντήσει στα ερωτήματα για τον ιδιαίτερο αυτό πληθυσμό ασθενών.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ:

1. Impact of dyslipidemia in end-stage renal disease. Prichard SS. *J Am Soc Nephrol.* **2003** Sep;**14**(9 Suppl 4):S315-20.
2. National Heart, Lung and Blood Institute, Framingham Heart Study, Research milestones. Available at: www.nhlbi.nih.gov/about/framingham/index.html. Accessed December 17, 2002.
3. Ten-year mortality from cardiovascular disease in relation to cholesterol level among men with and without preexisting cardiovascular disease. Pekkanen J, Linn S, Heiss G, Suchindran CM, Leon A, Rifkind BM, Tyroler HA. *N Engl J Med.* **1990** Jun **14**;**322**(24):1700-7.
4. Is relationship between serum cholesterol and risk of premature death from coronary heart disease continuous and graded? Findings in 356,222 primary screenees of the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). Stamler J, Wentworth D, Neaton JD. *JAMA.* **1986** Nov **28**;**256**(20):2823-8.
5. Assessment of the efficiency of treatment of dyslipidaemia in renal outpatients. Harris K, Thomas M, Short C, Moore R. *J Nephrol.* **2002** May-Jun;**15**(3):263-9.
6. Hyperlipidemia in patients with chronic renal disease. Kasiske BL. *Am J Kidney Dis.* **1998** Nov;**32**(5 Suppl 3):S142-56.
7. Dyslipidemia in chronic kidney disease: causes and consequences. GA Kaysen. *Kidney Int* (2006)**70**,S55-S58.
8. Lipoprotein metabolism and lipid management in chronic kidney disease. Kwan BC, Kronenberg F, Beddhu S, Cheung AK. *J Am Soc Nephrol.* **2007** Apr;**18**(4):1246-61. Epub 2007 Mar 14.
9. Dyslipidemia in chronic kidney disease: pathogenesis and intervention. Piecha G, Adamczak M, Ritz E. *Pol Arch Med Wewn.* 2009 Jul-Aug;**119**(7-8):487-92.
10. Cardiovascular death in dialysis patients: lessons we can learn from AURORA. Sniderman AD, Solhpour A, Alam A, Williams K, Sloand JA. *Clin J Am Soc Nephrol.* **2010** Feb;**5**(2):335-40. Epub **2010** Jan 7.
11. Hyperlipidemia and kidney disease: concepts derived from histopathology and cell biology of the glomerulus. Kamanna VS, Roh DD, Kirschenbaum MA. *Histol Histopathol.* 1998 Jan;**13**(1):**169-79**.
12. Focal and segmental glomerulosclerosis: Analogies to atherosclerosis. Editorial review by the International Society of Nephrology. *Kidney International*, Vol 33 (1988) pp, 917-924.

13. Dyslipidemia and the progression of renal disease in chronic renal failure patients. Cases A, Coll E. *Kidney Int Suppl.* 2005 Dec;(99):S87-93.
14. Lipid abnormalities and renal disease: is dyslipidemia a predictor of progression of renal disease? Crook ED, Thallapureddy A, Migdal S, Flack JM, Greene EL, Salahudeen A, Tucker JK, Taylor HA Jr. *Am J Med Sci.* 2003 Jun;**325(6):340-8**.
15. Effect of lipid reduction on the progression of renal disease: a meta-analysis. Fried LF, Orchard TJ, Kasiske BL. *Kidney Int.* 2001 Jan;**59(1):260-9**.
16. A controlled, prospective study of the effects of atorvastatin on proteinuria and progression of kidney disease. Bianchi S, Bigazzi R, Caiazza A, Campese VM. *Am J Kidney Dis.* 2003 Mar;**41(3):565-70**. Erratum in: *Am J Kidney Dis.* 2004 Jan;**43(1):193**.
17. Pravastatin for secondary prevention of cardiovascular events in persons with mild chronic renal insufficiency. Tonelli M, Moyé L, Sacks FM, Kiberd B, Curhan G; Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Trial Investigators. *Ann Intern Med.* 2003 Jan 21;**138(2):98-104**.
18. Renal insufficiency as a predictor of cardiovascular outcomes and mortality in elderly individuals. Fried LF, Shlipak MG, Crump C, Bleyer AJ, Gottdiener JS, Kronmal RA, Kuller LH, Newman AB. *J Am Coll Cardiol.* 2003 Apr 16;**41(8):1364-72**.
19. How to manage the renal patient with coronary heart disease: the agony and the ecstasy of opinion-based medicine. Herzog CA. *J Am Soc Nephrol.* 2003 Oct;**14(10):2556-72**.
20. Reduced kidney function as a risk factor for incident heart failure: the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. Kottgen A, Russell SD, Loehr LR, Crainiceanu CM, Rosamond WD, Chang PP, Chambless LE, Coresh J. *J Am Soc Nephrol.* 2007 Apr;**18(4):1307-15**. Epub 2007 Mar 7.
21. Screening strategies for chronic kidney disease in the general population: follow-up of cross sectional health survey. Hallan SI, Dahl K, Oien CM, Grootendorst DC, Aasberg A, Holmen J, Dekker FW. *BMJ.* 2006 Nov 18;**333(7577):1047**.
22. Chronic kidney disease and cardiovascular disease in the Medicare population. Collins AJ, Li S, Gilbertson DT, Liu J, Chen SC, Herzog CA. *Kidney Int Suppl.* 2003 Nov;**(87):S24-31**.
23. KDOQI hypertension, dyslipidemia, and diabetes care guidelines and current care patterns in the United States CKD population: National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2004. Snyder JJ, Collins AJ. *Am J Nephrol.* 2009;**30(1):44-54**.
24. Cardiovascular disease risk factors in chronic renal insufficiency. Sarnak MJ, Coronado BE, Greene T, Wang SR, Kusek JW, Beck GJ, Levey AS. *Clin Nephrol.* 2002 May;**57(5):327-35**.
25. Serum creatinine levels in the US population: third National Health and Nutrition Examination Survey. Jones CA, McQuillan GM, Kusek JW, Eberhardt MS, Herman WH, Coresh J, Salive M, Jones CP, Agodoa LY. *Am J Kidney Dis.* 1998 Dec;**32(6):992-9**.
26. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, Coresh J, Cullerton B, Hamm LL, McCullough PA, Kasiske BL, Kelepouris E, Klag MJ, Parfrey P, Pfeffer M, Raij L, Spinosa DJ, Wilson PW. *Hypertension.* 2003 Nov;**42(5):1050-65**.
27. Mortality risk factors in patients treated by chronic hemodialysis. Report of the Diaphane collaborative study. Degoulet P, Legrain M, Réach I, Aimé F, Devriés C, Rojas P, Jacobs C. *Nephron.* 1982;**31(2):103-10**.
28. Death risk in hemodialysis patients: the predictive value of commonly measured variables and an evaluation of death rate differences between facilities. Lowrie EG, Lew NL. *Am J Kidney Dis.* 1990 May;**15(5):458-82**.
29. Association between cholesterol level and mortality in dialysis patients. Role of inflammation and malnutrition. J. Liu Y, Coresh J, Eustace JA, Longnecker JC, Jaar B, Fink NE, Tracy RP, Powe NR, Klag MJ. *AMA* 291: 451-459, 2004
30. Reverse epidemiology: A spurious hypothesis or a hardcore reality? B. Kalantar-Zadeh K, Kilpatrick RD, Kuwae N, Wu DY. *lood Purif* 23: 57-63, 2005.
31. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG, Brown L, Warnica JW, Arnold JM, Wun CC, Davis BR, Braunwald E. *N Engl J Med.* 1996 Oct 3;**335(14):1001-9**.
32. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. Heart Protection Study Collaborative Group. *Lancet.* 2002 Jul 6;**360(9326):7-22**.

33. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet*. 1994 Nov 19;344(8934):1383-9.
34. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. Downs JR, Clearfield M, Weis S, Whitney E, Shapiro DR, Beere PA, Langendorfer A, Stein EA, Krayer W, Gotto AM Jr, for the AFCAPS/TexCAPS Research Group. *JAMA* 1998;279:1615-1622.
35. Reduction of low-density lipoprotein cholesterol in patients with coronary heart disease and metabolic syndrome: analysis of the Treating to New Targets study. Deedwania P, Barter P, Carmena R, Fruchart JC, Grundy SM, Haffner S, Kastelein JJ, LaRosa JC, Schachner H, Shepherd J, Waters DD; Treating to New Targets Investigators. *Lancet*. 2006 Sep 9;368(9539):919-28.
36. Diabetes, Plasma Insulin, and Cardiovascular Disease: Subgroup Analysis From the Department of Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Intervention Trial (VA-HIT). Hanna Bloomfield Rubins, MD, MPH, Sander J. Robins, MD, Dorothea Collins, ScD, David B. Nelson, PhD, Marshall B. Elam, MD, PhD, Ernst J. Schaefer, MD, Fred H. Faas, MD, James W. Anderson, MD, for the VA-HIT Study Group. *Archives of Internal Medicine*. 2002;162:2597-2604.
37. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. Wanner C, Krane V, März W, Olschewski M, Mann JF, Ruf G, Ritz E; German Diabetes and Dialysis Study Investigators. *N Engl J Med*. 2005 Jul 21;353(3):238-48.
38. Effect of rosuvastatin on outcomes in chronic haemodialysis patients - design and rationale of the AURORA study. Fellström B, Zannad F, Schmieder R, Holdaas H, Jardine A, Rose H, Wilpshaar W; AURORA Study Group. *Curr Control Trials Cardiovasc Med*. 2005 May 23;6(1):9.
39. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. Baigent C, Landray MJ, Reith C, Emberson J, Wheeler DC *et al*. SHARP Investigators. *Lancet*. 2011 Jun 25;377(9784):2181-92.
40. Cardiovascular death in dialysis patients: lessons we can learn from AURORA. Sniderman AD, Solhpour A, Alam A, Williams K, Sloand JA. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010 Feb;5(2):335-40.
41. Emerging biomarkers for evaluating cardiovascular risk in the chronic kidney disease patient: how do new pieces fit into the uremic puzzle? Stenvinkel P, Carrero JJ, Axelsson J, Lindholm B, Heimbürger O, Massy Z. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008 Mar;3(2):505-21.
42. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, Bollen EL, Buckley BM, Cobbe SM, Ford I, Gaw A, Hyland M, Jukema JW, Kamper AM, Macfarlane PW, Meinders AE, Norrie J, Packard CJ, Perry IJ, Stott DJ, Sweeney BJ, Twomey C, Westendorp RG; PROSPER study group. *PROspective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk*. *Lancet*. 2002 Nov 23;360(9346):1623-30.
43. Effects of intensive versus moderate lipid-lowering therapy on myocardial ischemia in older patients with coronary heart disease: results of the Study Assessing Goals in the Elderly (SAGE). Deedwania P, Stone PH, Bairey Merz CN, Cosin-Aguilar J, Koylan N, Luo D, Ouyang P, Piotrowicz R, Schenck-Gustafsson K, Sellier P, Stein JH, Thompson PL, Tzivoni D. *Circulation*. 2007 Feb 13;115(6):700-7.
44. Treatment of dyslipidemia in the elderly. Hong Shao¹, Li-Quan Chen¹, Jun Xu² *Journal of Geriatric Cardiology* (2011) 8: 55-64.
45. Risk-Treatment Paradox in Use of Statins—Reply. Carlos O. Weiss, Ravi Varadhan. *JAMA*. 2004;292(2):169.

Ευστάθιος Κουλουρίδης

Παθολόγος - Νεφρολόγος, Διευθυντής Νεφρολογικού Τμήματος,
Γενικό Νοσοκομείο Κέρκυρας, Κέρκυρα

Ως Αθηροεμβολική Νόσος ορίζεται η παθολογική κατάσταση η οποία χαρακτηρίζεται από την παρουσία πολλαπλών εμβόλων από κρυστάλλους χοληστερίνης οι οποίοι προέρχονται από ρήξη αθηρωματικών πλακών των μεγάλων αρτηριών και προκαλούν απόφραξη και φλεγμονώδη αντίδραση σε μικρού και μέσου μεγέθους αρτηρίες. Η πρώτη αναφορά στην Αθηροεμβολική νόσο χρονολογείται από το 1862 και οφείλεται στον Peter Ludvig Panum⁽¹⁾. Η εμπειρισιασμένη όμως περιγραφή της νόσου και η αναγνώρισή της ως ιδιαίτερης κλινικο-παθολογικής οντότητας χρονολογείται το 1945 και οφείλεται στον Curtis M. Flory τα ευρήματα του οποίου βασίστηκαν σε νεκροτομικό υλικό⁽²⁾.

Η επίπτωση της νόσου στο γενικό πληθυσμό είναι εν πολλής άγνωστη και κυμαίνεται ανάλογα με το υλικό και το είδος της μελέτης (κλινική - παθολογοανατομική)⁽³⁾. Μεγάλες προοπτικές κλινικές μελέτες που να αφορούν τη συχνότητα της νόσου δεν υπάρχουν επειδή το φάσμα των κλινικών εκδηλώσεων της κυμαίνεται από την απλή παροδική ακροκυάνωση έως τη βαριά κλινική εικόνα πολυσυστηματικής νόσου ή αγγειίτιδας κατόπιν αυτού η κλινική διάγνωση εύκολα διαφεύγει ιδιαίτερα εάν απουσιάζουν οι δερματικές εκδηλώσεις ή εάν πρόκειται για τη μαύρη φυλή. Από τη μελέτη των Moolenaar *et al* προέκυψε ότι η συχνότητα της αθηροεμβολικής νόσου στον Ολλανδικό πληθυσμό εκτιμάται στις 6,2 περιπτώσεις ανά εκατομμύριο πληθυσμού κατ' έτος⁽⁴⁾. Από τη μελέτη της Caroline Fries *et al*⁽⁵⁾ φάνηκε ότι η κλινική διάγνωση της νόσου ήταν εφικτή μόνον στο 12% των περιπτώσεων γεγονός που επιβάλει την ευαισθητοποίηση των κλινικών γιατρών στην αναζήτηση των εκδηλώσεων της νόσου δεδομένου ότι συνοδεύεται από υψηλά ποσοστά θνησιμότητας. Από τη μελέτη των Fine MJ *et al*⁽⁶⁾ φάνηκε ότι η νόσος είναι συχνότερη σε άτομα λευκής φυλής, ηλικίας μεγαλύτερης των 60 ετών με ιστορικό αρτηριακής υπέρτασης, στεφανιαίας νόσου, νεφρικής ανεπάρκειας και ανευρυσμάτων κοιλιακής αορτής.

Η συχνότητα της νόσου σε νεκροτομικό υλικό είναι χαμηλή και στο σύνολο των νεκροτομών κυμαίνεται από 0,15 - 3,4%. Σε ηλικιωμένους ασθενείς με ιστορικό αθηρωμάτωσης η συχνότητα αυξάνεται στο 8,6 - 12,3% αλλά σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις ή σε αρτηριογραφικό έλεγχο προ του θανάτου τους η συχνότητα αυξάνεται στο 22 - 27%⁽³⁾. Σε ασθενείς που πέθαναν μετά από χειρουργικές επεμβάσεις για αντιμετώπιση ανευρυσμάτων κοιλιακής αορτής η συχνότητα βρέθηκε στο 77%⁽⁷⁾.

Η αθηροεμβολική νόσος μπορεί να εμφανίζεται αυτόματα στην πλειοψηφία όμως των περιπτώσεων προηγούνται ιατρικές επεμβάσεις στις μεγάλες αρτηρίες όπως χειρουργική διόρθωση ανευρυσμάτων, καθετηριασμοί και αγγειογραφίες ή χορήγηση αντιπηκτικής αγωγής με κουμαρινικά σκευάσματα ή εφαρμογή συστηματικής θρομβόλυσης. Η αυξανόμενη εφαρμογή ένδο-αρτηριακών επεμβάσεων (αρτηριογραφίες - τοποθέτηση stents - διαδερμική αγγειοπλαστική) αλλά και χειρουργικές επεμβάσεις στις αρτηρίες τείνουν να καταστήσουν την αθηροεμβολική νόσο στην πλειοψηφία της «ιατρογενή» μειώνοντας δραστικά τη συχνότητα της αυτόματης εμφάνισής της⁽⁸⁾.

Η παθολογοανατομική βλάβη της νόσου συνίσταται στον εμβολισμό μικρού και μέσου μεγέθους αρτηριών (συνήθως 100 - 200 μm διαμέτρου) από κρυστάλλους χοληστερίνης. Η μηχανική απόφραξη του αγγείου ακολουθείται, εντός 48-72 ωρών, από διήθηση πολυμορφοπύρηνων, κατ' αρχάς, και στη συνέχεια από μονοκύτταρα και γιγαντοκύτταρα ξένου σώματος. Εντός 2-7 ημερών δημιουργείται θρόμβος ο οποίος συνοδεύεται από πολλαπλασιασμό των ενδοθηλιακών κυττάρων και ίνωση του έσω χιτώνα. Ο συνδυασμός μηχανικής απόφραξης και φλεγμονώδους αντίδρασης οδηγεί σε απόφραξη του αγγείου και συνοδό ισχαιμία ή νέκρωση του αρδευόμενου ιστού⁽³⁾.

Η παθολογική βιοψική εικόνα συνίσταται στην ανεύρεση θρόμβων που περιέχουν κρυστάλλους χοληστερίνης οι οποίοι έχουν χαρακτηριστικό ατρακτοειδές σχήμα και

παρουσιάζουν διπλοθλαστικότητα στο πολωμένο φως. Οι παθογενωμονικοί κρύσταλλοι χοληστερίνης δεν ανευρίσκονται *in vitro* επειδή διαλύονται στα μονιμοποιητικά υγρά των παθολογοανατομικών παρασκευασμάτων και οι εικόνες που εμφανίζονται στο μικροσκόπιο παριστούν το εκμαγείο των κρυστάλλων γι' αυτό και αναφέρονται στην βιβλιογραφία ως «κύτταρα φαντάσματα» (ghost cells)⁽⁹⁾. Η παρατήρηση των κρυστάλλων χοληστερίνης σε βιοψικό υλικό είναι εφικτή μόνον εάν τα παρασκευάσματα διατηρηθούν σε βαθειά κατάψυξη με υγρό άζωτο και εξεταστούν με μικροσκόπιο πολωμένου φωτός⁽⁹⁾.

Θεωρητικά τα έμβολα χοληστερίνης μπορούν να ανευρεθούν σε οποιοδήποτε ιστό του σώματος στην πράξη όμως η συχνότητα ανεύρεσης εξαρτάται από το υλικό της μελέτης (αυτοψία - βιοψία). Στις αυτοψίες ευρίσκονται συχνότερα στους νεφρούς, τον σπλήνα, το γαστρεντερικό, το πάγκρεας, τα επινεφρίδια και το ουρογεννητικό σύστημα. Στις βιοψίες ευρίσκονται συχνότερα στους μυς, το δέρμα και τους νεφρούς προφανώς λόγω αμεσότερης πρόσβασης στο εν λόγω υλικό από τους κλινικούς γιατρούς^(3,4). Στην κλινική πράξη οποιοδήποτε όργανο μπορεί να προσβληθεί από τη νόσο. Κατά σειρά συχνότητας όμως προσβάλλονται το δέρμα, οι νεφροί, το γαστρεντερικό σύστημα, οι μυς, ο σπλήνας, το πάγκρεας, το ήπαρ, οι πνεύμονες, τα επινεφρίδια, το ουροποιογεννητικό σύστημα, ο θυρεοειδής και το κεντρικό νευρικό σύστημα, για την καρδιά δεν υπάρχουν ακριβή επιδημιολογικά δεδομένα επειδή στην κλινική πράξη δεν υπάρχει δυνατότητα βιοψικού υλικού και επομένως η ακριβής διάγνωση μπορεί να μπει μόνον νεκροτομικά^(3,5,9).

Η κλινική εικόνα της νόσου μπορεί να διαβαθμίζεται από την απλή παρουσία παροδικής κυάνωσης των κάτω άκρων μέχρι βαριά πολυσυστηματική ανεπάρκεια η οποία μιμείται την εικόνα συστηματικής αγγειίτιδας. Η διάγνωση βασίζεται κυρίως στις δερματικές εκδηλώσεις από τις οποίες χαρακτηριστική είναι η «δικτυωτή πελώση» (livedo reticularis) και το σύνδρομο «μπλε δακτύλου» (blue toe syndrome) με ή χωρίς γάγγραινα δακτύλων τα παραπάνω συχνότατα συνοδεύονται από οξεία νεφρική βλάβη ή επιδείνωση προϋπάρχουσας νεφρικής βλάβης σε χρονικό διάστημα τουλάχιστον δύο εβδομάδων από τη διενέργεια καθετηριασμού καρδιάς και μεγάλων αρτηριών ή χειρουργικών επεμβάσεων στις αρτηρίες ή εφαρμογή αντιπηκτικής αγωγής με κουμαρικά σκευάσματα ή θρομβολυτικής αγωγής^(8,9,10).

Οι Fukumoto *et al* ⁽¹⁰⁾ για λογαριασμό της Cholesterol Embolism Study (CHEST) Investigators κατέγραψαν δύο κριτήρια για τη διάγνωση της νόσου και εισήγαγαν τους όρους «βέβαιη» (definite) και «πιθανή» (possible) αθηροεμβολική νόσος. Το πρώτο κριτήριο αφορά την παρουσία δερματικών εκδηλώσεων υπό τη μορφή δικτυωτής πελώσης, συνδρόμου μπλε δακτύλου και γάγγραινας δακτύλων με/ή χωρίς παρουσία νεφρικής βλάβης. Το δεύτερο κριτήριο αφορά μόνον την παρουσία οξείας νεφρικής βλάβης χωρίς δερματικές αλλοιώσεις. Η οξεία νεφρική βλάβη πρέπει να εμφανίζεται δύο, τουλάχιστον, εβδομάδες μετά από ενδοαγγειακό χειρισμό, και επί φυσιολογικής πρότερης νεφρικής λειτουργίας (κρεατινίνη ορού $\leq 0,8$ mg/dl) ορίζεται ως αύξηση της κρεατινίνης $> 1,3$ mg/dl, ενώ επί προϋπάρχουσας νεφρικής βλάβης (κρεατινίνη ορού $> 0,9$ mg/dl) ορίζεται ως αύξηση της κρεατινίνης ≥ 50 % της αρχικής τιμής. Επί παρουσίας του πρώτου κριτηρίου θεωρείται «βέβαιη» η διάγνωση της νόσου ενώ επί παρουσίας του δεύτερου κριτηρίου θεωρείται «πιθανή».

Εργαστηριακά ευρήματα που βοηθούν στη διάγνωση της νόσου είναι η παρουσία ηωσινοφιλίας στο περιφερικό αίμα και η αύξηση των επιπέδων της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP)^(10,11). Η ηωσινοφιλία μπορεί να προηγείται της εμφάνισης της νόσου και ορίζεται ως αύξηση του απόλυτου αριθμού των ηωσινοφίλων $> 400/\mu\text{l}$, οπωσδήποτε όμως εμφανίζεται ταυτόχρονα με τη νόσο και αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για την εμφάνισή της. Η αύξηση της CRP παρουσιάζεται ταυτόχρονα με την εμφάνιση της νόσου και υποδηλώνει την παρουσία φλεγμονώδους αντίδρασης η οποία συνοδεύει την εγκατάσταση των αθηρωματικών εμβόλων στις αρτηρίες. Προϋπάρχουσα αύξηση της CRP αποτελεί επίσης προγνωστικό παράγοντα κινδύνου για τη νόσο δεδομένου ότι η παρουσία φλεγμονής καθιστά περισσότερο επιρρεπείς για ρήξη τις αθηρωματικές πλάκες της αορτής και των μεγάλων αρτηριών. Ιδιαίτερη προγνωστική σημασία φαίνεται ότι έχει η υψηλής ευαισθησίας CRP (hs-CRP) όταν αυτή ανευρίσκεται πάνω από $0,2$ mg/dl⁽¹²⁾.

Η προσβολή των νεφρών αποτελεί τη δεύτερη κατά σειρά συχνότητας εκδήλωση της αθηροεμβολικής νόσου μετά το δέρμα και υπολογίζεται ότι ευθύνεται για το 5-10 % των

επεισοδίων οξείας νεφρικής βλάβης που παρουσιάζονται σε νοσηλευόμενους ασθενείς. Προδιαθεσικοί παράγοντες της νόσου είναι η μεγάλη ηλικία, η παρουσία προχωρημένης αρτηριοσκλήρωσης, ο σακχαρώδης διαβήτης, η υπέρταση, η υπερλιπιδαιμία και το κάπνισμα^(3,13). Οι κλινικές εκδηλώσεις μπορεί να κυμαίνονται από την εμφάνιση δυσρύθμιστης αρτηριακής υπέρτασης μέχρι οξεία νεφρική ανεπάρκεια και τελικό στάδιο νεφρικής ανεπάρκειας. Η εγκατάστασή της είναι βραδεία και μπορεί να διαρκεί από εβδομάδες έως μήνες μετά το αθηροεμβολικό επεισόδιο⁽³⁾.

Από τη μελέτη των Scolari F *et al*⁽¹⁴⁾ φάνηκε ότι από τους 15 ασθενείς που παρουσίασαν αθηροεμβολική νόσο των νεφρών μόνον σε έναν παρουσιάστηκαν αυτόματα στους υπόλοιπους 14 προηγήθηκε ενδοαρτηριακή παρέμβαση όπως στεφανιογραφία, αορτογραφία, κυρίως μέσω της μηριαίας αρτηρίας, χειρουργείο στην αορτή και θρομβόλυση για αντιμετώπιση εμφράγματος μυοκαρδίου. Από τους 15 ασθενείς οι τέσσερις (26,6%) παρουσίασαν ταχεία εξέλιξη της νεφρικής βλάβης και χρειάστηκαν ένταξη σε εξωνεφρική κάθαρση ενώ ένας παρουσίασε αργή επιδείνωση της νεφρικής βλάβης και χρειάστηκε εξωνεφρική κάθαρση 48 μήνες μετά το επεισόδιο της αθηροεμβολικής νόσου. Οι υπόλοιποι 10 παρουσίασαν σταδιακή βελτίωση και σταθεροποίηση της νεφρικής λειτουργίας. Από τους 15 ασθενείς οι 7 (46,6%) απεβίωσαν, οι 4 σε 12 μήνες από την εμφάνιση της νόσου και οι υπόλοιποι 3 σε χρονικό διάστημα από 14-36 μήνες. Η πλειοψηφία των ασθενών απεβίωσε από καρδιαγγειακά επεισόδια.

Από τη μελέτη των Solis EG *et al*⁽¹⁵⁾, η οποία περιέλαβε 45 ασθενείς με αθηροεμβολική νόσο των νεφρών, οι 9 (20 %) παρουσίασαν τη νόσο αυτόματα χωρίς προηγούμενο προκλητικό παράγοντα. Στους υπόλοιπους 36 (80 %) εντοπίστηκαν οι εξής προκλητικοί παράγοντες: Σε 18 ασθενείς (18/45=40%) είχε προηγηθεί καθετηριασμός, σε 12 (12/45=26,6%) είχε προηγηθεί αγγειογραφία, σε 4 (4/45=0,8%) είχε γίνει αλλαγή στην αντιπηκτική τους αγωγή, ένας ασθενής (1/45=0,2%) είχε υποβληθεί σε καρδιοχειρουργική επέμβαση και ένας ακόμα ασθενής (1/45=0,2%) είχε υποστεί πρόσφατο έμφραγμα μυοκαρδίου. Αξιοσημείωτη είναι επίσης η κλινική εικόνα των εν λόγω ασθενών επειδή το 64,4% παρουσίαζαν ηωσινοφιλία και το 57,7% παρουσίαζαν δερματικές εκδηλώσεις με την εξής συχνότητα: Το 50 % παρουσίαζαν δικτυωτή πελώση (livedo reticularis), το 34,6% κυάνωση και το 15,4% δερματικά έλκη. Οκτώ ασθενείς (8/45=17,8%) παρουσίαζαν χοληστερινικά έμβολα στη βυθοσκόπηση. Όλοι οι ασθενείς παρουσίαζαν οξεία νεφρική βλάβη και 30 από αυτούς (30/45=66,6%) χρειάστηκαν αιμοκάθαρση μέσα στους επόμενους 12 μήνες από τη διάγνωση. Από τους αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς μόνον οι 5 (5/30=16,6%) ανάκτησαν ικανοποιητική νεφρική λειτουργία, οι υπόλοιποι παρέμειναν στην αιμοκάθαρση. Από το σύνολο των ασθενών 29 (29/45=64,4%) πέθαναν, σημειώτεον ότι οι 8 πέθαναν μετά την ένταξή τους σε αιμοκάθαρση, ο μέσος χρόνος της επέντευσης του θανάτου ήταν $21,6 \pm 30$ (1-131) μήνες, η κυριότερη αιτία θανάτου ήταν τα καρδιαγγειακά επεισόδια (14/29=48,2%).

Η αθηροεμβολική νόσος των νεφρών μπορεί να εμφανιστεί και σε νεφρικό μόσχευμα με την εικόνα οξείας νεφρικής βλάβης που δεν οφείλεται σε απόρριψη. Εμφανίζεται συνήθως στην άμεση μετεγχειρητική περίοδο και μπορεί να οφείλεται σε αθηρωματικό υλικό που προέρχεται από τις αρτηρίες του δότη ή από την αορτή του λήπτη. Η εξέλιξη της αθηροεμβολικής νόσου του μοσχεύματος έχει καλλίτερη πρόγνωση εάν οφείλεται σε αθηρωματικό υλικό από τις αρτηρίες του λήπτη^(3,16).

Σε ότι αφορά τη θεραπεία της νόσου δεν υπάρχει μέχρι σήμερα τεκμηριωμένη αποτελεσματική θεραπεία. Έχουν δοκιμαστεί στατίνες, στεροειδή, προσταγλανδίνες και αφαίρεση LDL πρέπει πάντως να αναφερθεί ότι σε ποσοστό περίπου 20% παρατηρείται αυτόματη αποκατάσταση της νεφρικής λειτουργίας⁽¹⁵⁾. Η χρήση κορτικοστεροειδών βασίζεται στην παραδοχή ότι η φλεγμονώδης αντίδραση των εμβολισθέντων αγγείων αποτελεί παράγοντα επιδείνωσης και εξέλιξης της νόσου. Έχουν χρησιμοποιηθεί μικρές ή μεγάλες δόσεις κορτικοειδών με αντικρουόμενα αποτελέσματα. Μεμονωμένες περιγραφές περιστατικών αναφέρουν καλά αποτελέσματα με μεγάλες δόσεις κορτικοειδών (1mg/kg BW) *pos*⁽¹⁷⁾, άλλες όμως μελέτες με περισσότερα περιστατικά απέτυχαν να αποδείξουν ευεργετική επίδραση των κορτικοειδών στην εξέλιξη της νεφρικής βλάβης και της επιβίωσης των ασθενών⁽¹⁵⁾.

Η προσβολή του γαστρεντερικού αναφέρεται τρίτη κατά σειρά συχνότητας στις εξωνεφρικές προσβολές της νόσου. Από τη μελέτη των Moolenaar *et al*⁽¹⁸⁾, εκτιμήθηκε ότι η συχνότητα της αθηροεμβολικής νόσου του πεπτικού στην Ολλανδία είναι 0,046% των θανάτων κατ' έτος. Από τη ίδια μελέτη προκύπτει ότι τα συχνότερα συμπτώματα των αρρώστων είναι η επιγαστραλγία, η διάρροια και η αιμορραγία από το πεπτικό. Έχει περιγραφεί στη βιβλιογραφία προσβολή σχεδόν όλων των οργάνων του πεπτικού συστήματος από τη νόσο όπως στόμαχος, πάγκρεας, παχύ και λεπτό έντερο, χοληδόχος κύστη, σκωληκοειδής, ορθό κλπ^(3,18). Στην κλινική πράξη τα συχνότερα προσβαλλόμενα όργανα του πεπτικού είναι: Το παχύ έντερο (42,3%), το λεπτό έντερο (33%), ο στόμαχος (12,3%) και το ορθό (9,2%)⁽¹⁸⁾.

Συμπερασματικά η αθηροεμβολική νόσος είναι κατά κύριο λόγο ιατρογενής και αφορά συγκεκριμένες πληθυσμιακές ομάδες με ιστορικό γενικευμένης αθηρωμάτωσης, αρτηριακής υπέρτασης και καπνίσματος. Η πραγματική της συχνότητα είναι πολύ δύσκολο να προσδιοριστεί λόγω της μη ειδικής κλινικής εικόνας αλλά και του μεγάλου εύρους των εκδηλώσεών της. Οι συνεχώς αυξανόμενες ενδοαρτηριακές επεμβάσεις αναμένεται να αυξήσουν τη συχνότητα της νόσου. Ειδική θεραπεία δεν υπάρχει και η θνησιμότητα των βαρέων περιστατικών παραμένει υψηλή ως εκ τούτου απαιτείται εγρήγορη των γιατρών στην αναγνώριση της νόσου και ιδιαίτερη μέριμνα για την πρόληψή της με την αποφυγή χειρισμών που θα μπορούσαν να την προκαλέσουν.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Panum PL. Untersuchungen über die durch Embolie der Lungenarterie hervorgebrachten anatomischen Veränderungen der Lungen". (Archiv f. pathol. Anat. Bd. XXV Hft. 5 u. 6.) Virchows Arch Pathol Anat Physiol 25: 308-310, 1862.
2. Flory C. Arterial occlusions produced by emboli from eroded aortic atheromatous plaques. Am J Pathol 1945; 21: 549-565.
3. Liew YP, Bartholomew JR. Atheromatous embolization. Vasc Med 2005; 10: 309-326.
4. Moolenaar W, Lamers CB. Cholesterol crystal embolization in the Netherlands. A review of 842 cases filed in the Dutch National Pathology Information System from 1973 through 1994. Arch Intern Med 1996; 156: 653-657.
5. Fries C, Roos M, Gaspert A, Vogt P, Salomon F, Wuthrich RP, Vavricka SR, Fehr T. Atheroembolic disease—a frequently missed diagnosis: results of a 12-year matched-pair autopsy study. Medicine (Baltimore). 2010; 89: 126-132.
6. Fine MJ, Kapoor W, Falanga V. Cholesterol crystal embolization: a review of 221 cases in English literature. Angiology 1987; 38: 769-784.
7. Thurlbeck WM, Castleman B. Atheromatous emboli to the kidney after aortic surgery. N Engl J Med. 1957; 257: 442-447.
8. Chauvapun JP, Dryjski M. Distal peripheral microembolism. Vascular 2005; 13(1): 50-57.
9. Paraskevas KI, Koutsias S, Mikhailidis DP, Gianoukas AD. Cholesterol crystal embolization: a possible complication of peripheral endovascular interventions. J Endovasc. Ther. 2008; 15: 614-625.
10. Fukumoto Y, Tsutsui H, Tsuchihashi M, Masumoto A, Takeshita A, for the Cholesterol Embolism Study (CHEST) investigators. J Am Coll Cardiol 2003; 42: 211-216.
11. Machino-Ohtsuka T, Seo Y, Ishizu T, Sekiguchi Y, Sato A, Tada H, Watanabe S, Aonuma K. Combined assessment of carotid vulnerable plaque, renal insufficiency, eosinophilia, and hs-CRP for predicting risky aortic plaque of cholesterol crystal embolism. Circ J 2010; 74: 51-58.
12. Ridker PM. High-sensitivity C-reactive protein: potential adjunct for global risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease. Circulation 2001; 103: 1813-1818.
13. Mayo RR, Swartz RD. Redefining the incidence of clinically detectable atheroembolism. Am J Med. 1996; 100(5): 524-529.
14. Scolari F, Bracchi M, Valzorio B, Movilli E, Costantino E, Savoldi S, Zorat S, Bonardelli S, Tardanico R, Maiorca R. Cholesterol atheromatous embolism: an increased recognized cause of acute renal failure. Nephrol Dial Transplant 1996; 11: 1607-1612.
15. Solis EG, Morales E, Jornet AR, Andreu FJ, Rivera F, Vozmediano C, Gutierrez E, Igarzabal A, Enguita AB, Praga M. Atheroembolic renal disease: analysis of clinical and therapeutic factors that influence its progression. Nefrologia 2010; 30(3): 317-323.
16. Singh I, Leichtman AB, Killen PD. Cholesterol embolism presenting as acute allograft dysfunction after renal transplantation. J Am Soc Nephrol 1995; 6: 165-170.
17. Madhav D, Ram R, Prayaga A, Dakshinamurthy KV. Cholesterol crystal embolization: improvement of renal function with high-dose corticosteroid treatment. Saudi J Kidney Dis Transpl 2011; 22(2): 327-330.
18. Moolenaar W, Lamers CBH. Cholesterol crystal embolization to the alimentary tract. Gut 1996; 38: 196-200.

ΑΙΤΙΟΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ ΣΠΕΙΡΑΜΑΤΟΠΑΘΕΙΩΝ ΣΤΗΝ ΤΡΙΤΗ ΗΛΙΚΙΑ

Ειρήνη Βασιλείου

Επιμελήτρια Α΄ Νεφρολογικού Τμήματος, Υπεύθυνη Μονάδας Τεχνητού Νεφρού,
Γενικό Νοσοκομείο Φλώρινας, Φλώρινα

Ο πληθυσμός των ηλικιωμένων σταθερά αυξάνει στις ΗΠΑ.

Το 2003, το 12% του πληθυσμού αποτελούνταν από άτομα της τρίτης ηλικίας ενώ το ποσοστό αυτό υπολογίζεται να ανέλθει στο 20% το 2030 αγγίζοντας τα 72 εκατομμύρια κατοίκων.⁽¹⁾ Επίσης, ασθενείς 85 ετών και άνω φαίνεται ότι από τα 4.7 εκατομμύρια που αριθμούσαν το 2003 υπολογίζεται ότι θα ξεπεράσουν τα 9.6 εκατομ το 2030 και θα διπλασιασθούν και πάλι ως το 2050 φθάνοντας τα 20.9 εκατομμύρια.⁽²⁾

Οι ηλικιωμένοι λοιπόν ζουν περισσότερο, εμφανίζουν μεγαλύτερη επίπτωση της Χρόνιας Νεφρικής Νόσου και επί του παρόντος >από το 65% των νεοενταχθέντων σε εξωνεφρική κάθαρση είναι πάνω από 65 ετών στις ΗΠΑ, σύμφωνα με τα επίσημα στοιχεία.

Οι σπειραματοπάθειες, πρωτοπαθείς και δευτεροπαθείς, αποτελούν ένα σημαντικό κομμάτι απώλειας της νεφρικής λειτουργίας αλλά και αυξημένης νοσηρότητας και θνητότητας σε αυτόν τον πληθυσμό.

Η αναγνώριση, η διαγνωστική προσέγγιση και ο χειρισμός όμως αυτών των ασθενών με σπειραματικές παθήσεις παρουσιάζει ορισμένες μοναδικές προκλήσεις.

Η μείωση της νεφρικής λειτουργίας, καθώς επίσης σύνηθες φαινόμενο σε ασθενείς ιδιαίτερα >75 ετών αποδίδεται συνήθως στην νεφροπάθεια λόγω γήρανσης, στην αρτηριακή υπέρταση, σε αγγειακά νοσήματα και συχνά υποτιμάται η εμφάνιση παρεγχυματικών νεφρικών παθήσεων.

Η νεφροπάθεια λόγω γήρατος, μπορεί να συνυπάρξει με την εμφάνιση σπειρατονεφρίτιδας στους ηλικιωμένους και να επιταχυνθεί έτσι σημαντικά η απώλεια της νεφρικής λειτουργίας και η μετάβαση σε τελικό στάδιο νεφρικής νόσου.

Δείκτες σπειραματικήςνεφρικής βλάβης όπως η λευκωματουρία μπορεί να αποδοθούν στην νεφροπάθεια λόγω γήρατος ή σε άλλα μη νεφρικά νοσήματα όπως η άνοια, καρδιαγγειακά νοσήματα, υπέρταση αλλά και προοδευτική χρόνια νεφρική νόσο.

Άλλα αίτια που δεν οδηγούν συνήθως στην βιοψία και στην ακριβή αναγνώριση των σπειραματικών βλαβών αποτελούν η λανθασμένη διάχυτη εντύπωση της αυξημένης συχνότητας των επιπλοκών λόγω γήρατος, η απόδοση των συμπτωμάτων πχ του νεφρωσικού συνδρόμου σε καρδιακή ανεπάρκεια, το ότι η φλεγμονώδης συμπτωματολογία και άρα οι κλινικές εκδηλώσεις είναι αμβλυμένες στους ηλικιωμένους και η άγνοια ότι οι πιο συνήθεις σπειραματοπάθειες στους ηλικιωμένους τροποποιείται η έκβαση τους μετά την εφαρμογή θεραπείας.

Παρόλο που υπάρχει η αίσθηση ότι οι σπειρατονεφρίτιδες τείνουν να προτιμούν να εμφανίζονται σε ορισμένες ηλικιακές ομάδες πχ η ελαχίστων αλλοιώσεων στα παιδιά, η IgA νεφροπάθεια και η νεφρίτιδα του Λύκου σε νεαρούς ενήλικες και η Μεμβρανώδης στους μεσήλικες, στην πραγματικότητα όλες οι μορφές των επίκτητων σπειραματοπαθειών απαντώνται σε όλες τις ηλικίες.

Η κλινική παρουσίαση των σπειραματοπαθειών είναι το οξύ νεφριτικό σύνδρομο, η ταχέως εξελισσόμενη σπειρατονεφρίτιδα, το νεφρωσικό σύνδρομο, η ασυμπτωματική αιματοουρία και/ή λευκωματουρία και η χρόνια σπειραματοπάθεια.

Οι πρωτοπαθείς σπειραματοπάθειες, σε διάφορες μελέτες από το 2001-2004 φαίνεται να αποτελούν την πιο συχνή αιτία Νεφρωσικούσυνδρόμου σε ασθενείς >65 ετών, με την Μεμβρανώδη σπειρατονεφρίτιδα να ευθύνεται για το 1/3 ως και 50% των περιπτώσεων νεφρωσικού συνδρόμου και να ακολουθεί η Εστιακή Τμηματική σπειραματοσκλήρυνση, η Νόσος των ελαχίστων αλλοιώσεων και η Οξεία Μεταλοιμώδης Σπειραματοπάθεια.

Βέβαια μελέτες σε ασθενείς ακόμη μεγαλύτερης ηλικίας, >80 ετών η νεφροσκλήρυνση και η νόσος των ελαχίστων αλλοιώσεων υπερβαίνουν την συχνότητα της Μεμβρανώδους Σπειραματοπάθειας.

Και από τις δευτεροπαθείς σπειραματοπάθειες αξίζει να αναφερθεί η ανοσοπενική ταχέως εξελισσόμενη σπειραματονεφρίτιδα με MPO ANCA (+) η οποία γίνεται τόσο συχνότερη όσο αυξάνει η ηλικία των ασθενών.

Μια και οι περισσότερες μορφές των σπειραματοπαθειών σχετίζονται με ανοσολογικά φαινόμενα φαίνεται ότι η αυξανόμενη ηλικία αλλάζει το ανοσολογικό προφίλ, επηρεάζοντας περισσότερο την επίκτητη ανοσία και πιο συγκεκριμένα στην λειτουργία των Β-κυττάρων και παράγονται αντισώματα λιγότερο αποτελεσματικά στην κάθαρση των αντιγόνων και με μικρότερη συγγένεια ως προς το αντιγόνο. Επιπλέον τα αντισώματα τείνουν αν είναι ολιγοκλωνικά με μικρότερη ποικιλότητα ως προς την ειδικότητα του επιτόπου. Όταν λοιπόν αυτά τα αντιγόνα μοιράζονται δομική ομοιότητα με ενδογενή αντιγόνα πυροδοτείται το φαινόμενο της αυτοανοσίας.

Ο παραπάνω μηχανισμός εμπλέκεται στην παθογένεια της ανοσοπενικής ταχέως εξελισσόμενης σπειραματοπάθειας με ANCA(+) MPO. Τα αυτοαντισώματα αναγνωρίζουν έναν ανθρώπινο επίτοπο (P41-P49) διαμεμβρανική πρωτεΐνη η οποία σχετίζεται με τα λυσοσώματα (LAMP-2) και η οποία έχει 100% ομόλογη με το βακτηριακό μόριο προσκόλλησης FimH.

Η LAMP-2 είναι μια γλυκοσυλιωμένη πρωτεΐνη της μεμβράνης που συμμετέχει στην κυτταρική προσκόλληση, στην αυτοφαγία και στην παρουσίαση του αντιγόνου. Στα ουδετερόφιλα αυτή η πρωτεΐνη είναι επίσης ενσωματωμένη στην μεμβράνη των ενδοκυττάρων κυστιδίων τα οποία περιέχουν την μυελοπεροξειδάση και την πρωτεϊνάση-3. Οι λοιμώξεις με βακτήρια όπως το *Escherichia coli* και η *Klebsiella pneumoniae* συχνά προηγούνται της εμφάνισης αυτής της σπειραματοπάθειας. Η ολιγοκλωνική φύση αυτών των αντισωμάτων και ο υψηλός ρυθμός λοίμωξης του ουροποιητικού με αυτά τα βακτήρια μπορεί να εξηγήσουν την φανερά αυξημένη συχνότητα αυτής της σπειραματοπάθειας στους ηλικιωμένους. Παρόμοιος μηχανισμός έχει αναγνωρισθεί με διαφορετικό αντιγόνο και συγκεκριμένα αντισώματα εναντι της πρωτεϊνάσης -3 αναγνωρίζουν έναν ειδικό επίτοπο ο οποίος επίσης εξυπηρετεί σαν θέση δέσμευσης πλασμινογόνου, οι δύο αυτοί μηχανισμοί μπορεί να δρουν συμπληρωματικά στην παθογένεση της νόσου.

Όσον αφορά την Μεμβρανώδη σπειραματοπάθεια τελευταία αναγνωρίστηκε, όσον αφορά την ιδιοπαθή μορφή της, κυκλοφορούντα αντισώματα έναντι του υποδοχέα της φωσφολιπάσης 2 (PLA2R), μια πρωτεΐνη η οποία εκφράζεται στην επιφάνεια των ποδοκυττάρων και βρέθηκαν δεσμευμένα σε βιοψίες ασθενών με Μεμβρανώδη Σπειραματονεφρίτιδα. Η πρωτεΐνη αυτή είναι διαμεμβρανική και ανήκει στην οικογένεια των υποδοχέων της μαννόζης που δεσμεύει την φωσφολιπάση, και επί του παρόντος δεν είναι γνωστός ο ρόλος της πρωτεΐνης αυτής στην μεσολάβηση της ποδοκυτταρικής βλάβης ούτε του μηχανισμού που οδηγεί στην ανάπτυξη των αυτοαντισωμάτων.

70% αυτών των ασθενών και κανένα με Μεμβρανώδη σπειραματοπάθεια εξαιτίας ΣΕΛ δεν διαθέτει αυτά τα αντισώματα.

Δυστυχώς μόνο ένα άτομο στην μελέτη ήταν >75 ετών κι έτσι απαιτείται περαιτέρω έρευνα της διεκρίνησης της φύσης αυτών των αυτο-αντισωμάτων στην παθογένεση της Μεμβρανώδους σπειραματονεφρίτιδας στους ηλικιωμένους.

Αν και η συχνότητα των κακοήθων όγκων αυξάνει με την ηλικία και η Μεμβρανώδης σπειραματονεφρίτιδα και οι συμπαγείς όγκοι καμιά φορά συνυπάρχουν, δεν υπάρχουν ενδείξεις που να συνδέουν ευθέως την νόσο αυτή και την κακοήθεια.

Όσον αφορά την Νόσο των ελαχίστων αλλοιώσεων, ένα ποσοστό 15-20% των ηλικιωμένων με νεφρωσικό σύνδρομο πάσχει εξ αυτής. Η ανταπόκριση στην θεραπεία είναι παρόμοια με αυτή των νεαρότερων ηλικιών αν και ο κίνδυνος εμφάνισης Σακχαρώδους Διαβήτη ή λοιμώξεων ως επιπλοκή είναι αυξημένος.

Όσο αυξάνει η ηλικία αυξάνει και η συχνότητα της και συχνά εσφαλμένα το Νεφρωσικό σύνδρομο που προκαλεί αποδίδεται σε συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια.

Πρόσφατη απόπειρα να θεραπευθούν ανθεκτικές περιπτώσεις με αντισώματα έναντι του υποδοχέα της IL-2 ή των Β-κυττάρων φαίνονται ενθαρρυντικά στους νεότερους αλλά παρόμοιες μελέτες δεν υπάρχουν στους ηλικιωμένους.

Η Εστιακή τμηματική σπειραματοσκλήρυνση στους ηλικιωμένους συνήθως συνοδεύει αγγειακά νοσήματα, την Αρτηριακή Υπέρταση ή και την νεφροπάθεια λόγω γήρανσης και δεν υπάρχουν μελέτες στους ηλικιωμένους.

Συνήθως οδηγούν σε ύπουλη έναρξη Νεφρωσικού Συνδρόμου, κάποιοι βαθμοί απώλειας της νεφρικής λειτουργίας και Αρτηριακή Υπέρταση. Η λευκωματουρία μπορεί να φθάσει και τα 20gr/24ωρο και οι ασθενείς με μη νεφρωσικής τάξης λευκωματουρία, εμφανίζουν μικρότερες πιθανότητες απώλειας της νεφρικής λειτουργίας.

Η οξεία μεταλοιμώδης σπειραματονεφρίτιδα συνήθως εμφανίζεται στα πλαίσια στρεπτοκοκκικής, σταφυλοκοκκικής, πνευμονιοκοκκικής ή ιογενούς λοίμωξης. Στους ηλικιωμένους δεν έχει καλοήγη πορεία και μπορεί να προκαλέσει μοιραία οξεία συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια. Μπορεί να συνοδεύεται με εναποθέσεις IgA στα σπειράματα και έχει πτωχή πρόγνωση ιδιαίτερα σε ταυτόχρονη παρουσία Σακχαρώδη Διαβήτη.

Μια πρόσφατη ανασκόπηση 86 ασθενών, έδειξε μέση ηλικία τα 56 έτη με το 34% να είναι >64 ετών. Συνήθως οι ασθενείς αυτοί είχαν τουλάχιστον μια προϋπάρχουσα νόσο που προδιέθετε σε ανοσοκαταστολή.

Ολική ύφεση παρατηρήθηκε σε πάνω από το 50% των ασθενών, οι οποίοι δεν διέθεταν προϋπάρχουσαν νεφρική νόσο ή οποιαδήποτε νόσο που προδιέθετε σε ανοσοκαταστολή.

Συμπερασματικά, μια και οι μελέτες φανερώνουν παρόμοιους ρυθμούς ανταπόκρισης στα θεραπευτικά σχήματα με αυτά των νεοτέρων ασθενών και το 40% των περιπτώσεων από μελέτες βιοψιών δείχνουν ότι η θεραπεία επηρεάζει την έκβαση της νόσου στους ηλικιωμένους, μια και η πιο συχνή μορφή είναι η ανοσοπενική ταχέως εξελισσόμενη ANCA+ σπειραματονεφρίτιδα τα ίδια κριτήρια/ενδείξεις για την βιοψία θα πρέπει να ακολουθούνται και στους ηλικιωμένους.

Επί του παρόντος μόνο 15% των νεφρικών βιοψιών προέρχονται από ασθενείς ηλικίας >65 ετών και μόλις 3% από αυτούς >75 ετών.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Abrass CK, Glomerulonephritis in the elderly, *Am J Nephrol*, 1985;5:409-18.
2. Khosla N, Soroko SB, Chertow GM, *et al.*, Pre-existing chronic kidney disease: A potential for improved outcomes from acute kidney injury, *Clin J Amer Soc Nephrol*, 2009;4:1914-9.
3. Moutzouris DA, Herlitz L, AppelGB, *et al.*, Renal biopsy in the very elderly, *Clin J Amer Soc Nephrol*, 2009;4:1073-82.
4. Nair R, Bell JM, Walker PD, Renal biopsy in patients aged 80 years and older, *Am J Kidney Dis*, 2004;44:618-26.
5. Uezono S, Hara S, Sato Y, *et al.*, Renal biopsy in elderly patients: a clinicopathological analysis, *Ren Fail*, 2006;28: 549-55.
6. O'Hare AM, Choi AI, Bertenthal D, *et al.*, Age affects outcomes in chronic kidney disease, *J Am Soc Nephrol*, 2007;18:2758-65.
7. Gomez CR, Nomellini V, Faunce DE, *et al.*, Innate immunity and aging, *Exp Gerontol*, 2008;43:718-28.
8. Dailey RW, Eun SY, Russell CE, *et al.*, B cells of aged mice show decreased expansion in response to antigen, but a normal in effector function, *Cell Immunol*, 2001;214:99-109.
9. Nasr SH, Markowitz GS, Stokes MB, *et al.*, Acute postinfectious glomerulonephritis in the modern era: experience with 86 adults and review of the literature *Medicine*, 2008;87:21-32.
10. Lazaro D, Elderly-onset systemic lupus erythematosus: prevalence, clinical course and treatment, *Drugs-Aging*, 2007;24:701-15.
11. Park SS, Hahn WH, Kim SD, *et al.*, Remission of refractory minimal change nephrotic syndrome after basiliximab therapy, *Pediatr Nephrol*, 2009;24:1403-7.

12. Beck LH, Jr., Bonegio RB, Lambeau G, *et al.*, M-Type phospholipase A2 receptor as target antigen in idiopathic membranous nephropathy, *New Engl J Med*, 2009;361:11-21
13. Quaglia M, Stratta P, Idiopathic membranous nephropathy: management strategies, *Drugs*, 2009;69:1303-17.
14. Waldman M, Austin III HA, Controversies in the treatment of idiopathic membranous nephropathy, *Nat Rev Nephrol*, 2009;5:469-79.
15. Jennette JC, Falk RJ, Nosology of primary vasculitis, *Cur Opin Rheumatol*, 2007;19:10-6.
16. Rees A, Kain R, Nephrotic syndrome: A watershed in the understanding of membranous nephropathy, *Nat Rev Nephrol*, 2009;5:617-8.
17. Falk RJ, Jennette JC, ANCA disease: Where is the field heading?, *J Am Soc Nephrol*, 2010;21:745-52.
18. Abrass CK, Clinical spectrum and complications of the nephrotic syndrome, *J Investig Med*, 1997;45:143-53.

ΒΙΟΨΙΑ ΝΕΦΡΟΥ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΣΠΕΙΡΑΜΑΤΟΠΑΘΕΙΑ ΣΤΗΝ ΤΡΙΤΗ ΗΛΙΚΙΑ: ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ, ΑΝΤΕΝΔΕΙΞΕΙΣ

Σπυρίδων Κατσούδας

Νεφρολόγος, Επιμελητής Α΄ Νεφρολογικού Τμήματος, Β΄ Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο «ΑΤΤΙΚΟΝ», Αθήνα

Η βιοψία νεφρού αποτελεί σημαντικό διαγνωστικό εργαλείο για τον νεφρολόγο και η εφαρμογή της αποτέλεσε κλειδί για την κατανόηση και εξέλιξη της Νεφρολογίας. Οι κυριότερες ενδείξεις για την διενέργεια βιοψίας νεφρού είναι: το νεφρωσικό σύνδρομο, η πρωτεϊνουρία με ή χωρίς νεφρική ανεπάρκεια, η οξεία νεφρική ανεπάρκεια, πρωτεϊνουρία με αιματουρία, ανεξήγητη χρόνια νεφρική ανεπάρκεια με ταχεία επιδείνωση. Με τη βιοψία νεφρού εκτός από τη διάγνωση λαμβάνονται πληροφορίες για την πρόγνωση της υποκείμενης νόσου αλλά και την ανταπόκριση στη θεραπεία. Παρότι οι ενδείξεις είναι αποδεκτές από όλη τη νεφρολογική κοινότητα, εντούτοις υπάρχουν διαφορές στη συχνότητα που αυτή χρησιμοποιείται από κάθε νεφρολόγο και αυτό έχει να κάνει κυρίως με υποκειμενικά κριτήρια.

Οι αντενδείξεις για τη διενέργεια βιοψίας νεφρού είναι: ο μονήρης νεφρός, η οξεία πυελονεφρίτιδα, τα νεοπλασμάτα του νεφρού, οι πολλαπλές κύστεις, παχυσαρκία, ανεξέλεγκτη αρτηριακή πίεση, αιμορραγική διάθεση, μη συνεργάσιμος ασθενής. Αν και στα δεδομένα αυτά δεν αναφέρεται ως αντένδειξη η τρίτη ηλικία εντούτοις πολλοί νεφρολόγοι αποφεύγουν την διενέργεια βιοψίας σε ασθενείς προχωρημένης ηλικίας, θεωρώντας ότι η συνοσπρότητα που συνήθως έχουν (ΧΑΠ, καρδιακή ανεπάρκεια, λήψη αντιπηκτικών), η μειωμένη ικανότητα συνεργασίας εκ μέρους του ασθενούς αλλά και το χαμηλό προσδόκιμο επιβίωσης του ασθενούς σε σχέση με την μακρόχρονη πορεία των σπειραματοπαθειών, δεν συνηγορούν υπέρ αυτής.

Το ερώτημα του κατά πόσον είναι χρήσιμη και ασφαλής η διενέργεια βιοψίας νεφρού σε άτομα προχωρημένης ηλικίας προσπάθησαν να απαντήσουν αρκετές μελέτες, κυρίως αναδρομικές. Παρότι στις μελέτες αυτές διαπιστώνεται μια ανομοιογένεια στον πληθυσμό που συμπεριλήφθηκε προς ανάλυση (κυρίως όσον αφορά τα όρια ηλικίας), σχεδόν όλες καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι η βιοψία νεφρού στους ασθενείς της τρίτης ηλικίας είναι εξίσου ασφαλής και δίνει χρήσιμα συμπεράσματα για τη διάγνωση και λήψη θεραπευτικών αποφάσεων.

Ο Υοον ΗΕ και συνεργάτες μελέτησαν αναδρομικά τη νεφρική επιβίωση σε 99 ασθενείς άνω των 60 ετών με νεφρωσικό σύνδρομο μη σχετιζόμενο με ΣΔ. Από τους 99 ασθενείς οι 54 είχαν υποβληθεί σε βιοψία νεφρού και οι 35 όχι. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι οι βιοψηθέντες ασθενείς έλαβαν πιο συχνά ανοσοκατασταλτική αγωγή (76.6 vs. 42.9%, $p < 0.005$), είχαν μεγαλύτερο ποσοστό πλήρους ύφεσης (45.3 vs. 26.5%, $p = 0.013$) ενώ η νεφρική επιβίωση δεν διέφερε ανάμεσα στις δυο ομάδες. Η επιβίωση των ασθενών που υπεβλήθησαν σε βιοψία νεφρού ήταν στατιστικά σημαντικά καλύτερη ($p < 0.005$).

Ενδιαφέρον παρουσιάζει η διαφορά στην συχνότητα των ιστολογικών μορφών μεταξύ ασθενών της τρίτης ηλικίας και των νεότερων ενηλίκων. Ο Uezono S και συνεργάτες μελέτησαν 61 ασθενείς άνω των 65 ετών που υποβλήθηκαν σε βιοψία νεφρού λόγω νεφρωσικού συνδρόμου (43%) ή οξείας ή ταχέως επιδεινούμενης νεφρικής ανεπάρκειας (39%). Στους ασθενείς με νεφρωσικό σύνδρομο, οι συχνότερες ιστολογικές βλάβες ήταν η εστιακή τμηματική σπειραματοσκληρυνση (23%), η νόσος ελαχίστων αλλοιώσεων (19%) και η μεμβρανώδης σπειραματονεφρίτιδα (15%). Από τους ασθενείς με ΟΝΑ ή ταχέως επιδεινούμενη νεφρική ανεπάρκεια, 71% είχαν ανοσοσπενική ΜΡΟ-ΑΝΚΑ θετική, νεκρωτική σπειραματονεφρίτιδα και 17% διάμεση νεφρίτιδα. Όλοι οι ασθενείς ωφελήθηκαν από την θεραπευτική παρέμβαση. Το ποσοστό των επιπλοκών της βιοψίας ήταν 3%. Σε παρόμοια αποτελέσματα κατέληξε και ο Ferro G και συνεργάτες σε μια συγκριτική μελέτη που περιελάμβανε 150 ασθενείς άνω των 65 ετών (76 > 70 ετών) με μέση τιμή κρεατινίνης 2.9

mg/dl και μια αντίστοιχη ομάδα νεαρών ενηλίκων ασθενών. Η κύρια ένδειξη για βιοψία νεφρού ήταν ύπαρξη νεφρωσικού συνδρόμου και η χρόνια νεφρική ανεπάρκεια τόσο στην ομάδα των ηλικιωμένων όσο και των νεαρών ενηλίκων. Η πιο συχνή ιστολογική εικόνα στους ηλικιωμένους ασθενείς ήταν η ταχέως εξελισσόμενη νεκρωτική σπειραματονεφρίτιδα, ενώ στους νεαρούς ενήλικες η IgA νεφροπάθεια, η νόσος ελαχίστων αλλοιώσεων και ο ΣΕΛ.

Σε μια πρόσφατη και εξαιρετικά ενδιαφέρουσα αναδρομική μελέτη ο Μουντζούρης και συνεργάτες εξέτασαν τις αιτίες νεφρική νόσου και την κλινική τους εκδήλωση σε μια ομάδα 235 πολύ ηλικιωμένων ασθενών (>80 ετών) που είχαν υποβληθεί σε βιοψία νεφρού και συνέκριναν τα ευρήματα, με αυτά μιας ομάδας ελέγχου 264 ασθενών ηλικίας 60 έως 61 ετών, που είχαν υποβληθεί σε βιοψία νεφρού την αντίστοιχη χρονική περίοδο. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι οι ενδείξεις για βιοψία νεφρού στην ομάδα των υπερηλικίων ήταν: Οξεία νεφρική βλάβη 46,4%, χρόνια εξελικτική νεφρική βλάβη 23,8%, νεφρωσικό σύνδρομο 13,2%, ΝΣ με ONB 9,4% και μεμονωμένη πρωτεϊνουρία 5,5%. Οι συχνότερες ιστολογικές μορφές ήταν: η ανοσοσπενική ΣΝ 19%, η εστιακή τμηματική σπειραματοσκλήρυνση λόγω αρτηριακής υπέρτασης, υπερτασική νεφροσκλήρυνση 7,1%, IgA νεφροπάθεια 7,1% και μεμβρανώδης σπειραματονεφρίτιδα 7,1%. Σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου η ανοσοσπενική ΣΝ ήταν πολύ πιο συχνή στους υπερηλικούς ($p < 0.001$), ενώ η μεμβρανώδης και η διαβητική νεφροπάθεια λιγότερο συχνή ($p < 0.05$). Οι διαγνωστικές πληροφορίες που προσέφερε η βιοψία νεφρού οδήγησε στη τροποποίηση της θεραπείας στο 67% των υποβληθέντων σε βιοψία υπερηλικίων.

Συμπερασματικά, η βιοψία νεφρού αποτελεί ένα χρήσιμο διαγνωστικό εργαλείο ακόμα και σε ασθενείς σε πολύ προχωρημένη ηλικία και η ηλικία από μόνη της δεν πρέπει να αποτελεί αντένδειξη για την διενέργειά της.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Moutzouris DA, Herlitz L, Appel GB, Markovitz G, Freudenthal B, Radhakrishnan J, D'Aggati VD. Renal Biopsy in the very elderly. Clin J Am Soc Nephrol 4: 1073-1082, 2009.
2. Yoon HE, Shin MJ, Kim YS, Choi BS, Kim BS, Choi YJ, Kim YO, Yoon SA, Kim YS, Yang CW. Clinical impact of renal biopsy on outcomes in elderly patients with nephrotic syndrome. Nephron Clin Pract. 2011;117(1):c20-7.
3. Uezono S, Hara S, Sato Y, Komatsu H, Ikeda N, Shimao Y, Hayashi T, Asada Y, Fyujimoto S, Eto T. Renal biopsy in elderly patients: a clinicopathological analysis. Ren Fail. 2006;28(7):549-55.
4. Brown CM, Scheven L, O'Kelly P, Dorman AM, Walshe JJ. Renal histology in the elderly: indications and outcomes. J Nephrol in press.
5. Shin JH, Pyo HJ, Kwon YJ, Chang MK, Kim HK, Won NH, Lee HS, Oh KH, Ahn C, Kim S, Lee JS. Renal biopsy in elderly patients: clinicopathological correlation in 117 Korean patients. Clin Nephrol 2001 Jul;56(1):19-26.

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΩΝ ΠΡΩΤΟΠΑΘΩΝ ΣΠΕΙΡΑΜΑΤΟΝΕΦΡΙΤΙΔΩΝ ΣΤΗΝ ΤΡΙΤΗ ΗΛΙΚΙΑ

Δημήτριος Χατζηγιαννακός

**Νεφρολόγος, Διευθυντής Νεφρολογικού Τμήματος,
Γενικό Νοσοκομείο Μελισσίων «ΑΜΑΛΙΑ ΦΛΕΜΙΝΓΚ», Αθήνα**

Ο αριθμός των ατόμων άνω των 65 ετών αυξάνεται με γρήγορους ρυθμούς. Παγκοσμίως, τα επόμενα 40 χρόνια, αναμένεται να τριπλασιασθεί και από 743 εκατομμύρια που είναι σήμερα να φθάσει τα 2 δισεκατομμύρια.

Σε αντίθεση με παλαιότερες αντιλήψεις οι πρωτοπαθείς σπειραματονεφρίτιδες δεν αποτελούν σπάνιες παθήσεις για τους ηλικιωμένους. Σε γενικές γραμμές, τα άτομα 3^{ης} ηλικίας, δυνητικά μπορεί να νοσήσουν από κάθε τύπο ιδιοπαθούς σπειραματονεφρίτιδας. Πάντως, συχνότερα προσβάλλονται από τη μεμβρανώδη νεφροπάθεια, την ταχέως εξελισσόμενη σπειραματονεφρίτιδα, τη νόσο των ελαχίστων αλλοιώσεων και την εστιακή σπειραματοσκλήρυνση.

Με την πάροδο της ηλικίας οι αλλαγές που επισυμβαίνουν, αφ' ενός, στο ανοσολογικό σύστημα (επηρεάζονται, κυρίως, η επίκτητη ανοσία και ιδιαίτερα τα Β κύτταρα) και αφ' ετέρου στη φαρμακοκινητική (λόγω καθυστερημένης απορρόφησης, μεταβολής όγκου κατανομής και μειωμένης απομάκρυνσης) αποτελούν τις κύριες αιτίες της συχνότερης εμφάνισης παρενεργειών από τη λήψη φαρμάκων.

Η θεραπευτική αντιμετώπιση των σπειραματοπαθειών στους ηλικιωμένους παρουσιάζει σημαντικές ιδιαιτερότητες και διακρίνεται σε 2 σκέλη. Το πρώτο στοχεύει στην αντιμετώπιση της αρτηριακής υπέρτασης, των οιδημάτων, της λευκωματουρίας, της υπερχοληστεριναιμίας και στη διακοπή του καπνίσματος. Τα σχετικά φάρμακα (αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου, ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II, διουρητικά, στατίνες, ω-3 λιπαρά οξέα) θα χορηγηθούν, εφ' όσον δεν υπάρχει αντένδειξη, αρχικά σε μικρή δόση η οποία σταδιακά θα αυξάνεται μέχρι να πετύχουμε το επιθυμητό αποτέλεσμα. Η απόφαση έναρξης ή μη ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων (κορτικοστεροειδή, κυκλοφωσφαμίδη, κλωραμβουκίλη, κυκλοσπορίνη, tacrolimus, μυκοφαινολικό οξύ, rituximab...) το δοσολογικό σχήμα και η διάρκεια λήψης τους θα ληφθεί αφού προηγουμένως συνεκτιμηθούν η φυσική εξέλιξη της νόσου, τα ευρήματα της βιοψίας νεφρού (δραστηριότητα/χρονιότητα), η συνοσηρότητα του ηλικιωμένου ασθενούς (οστεοπόρωση, σακχαρώδης διαβήτης, νεφρική ανεπάρκεια...) και ασφαλώς το προσδόκιμο επιβίωσής του. Σε όλες τις περιπτώσεις η τακτική παρακολούθηση θα προστατεύσει τον ασθενή από ενδεχόμενες παρενέργειες των φαρμάκων.

Τέλος, από τα περιορισμένα βιβλιογραφικά δεδομένα προκύπτει ότι η απάντηση των ηλικιωμένων, με κάθε τύπο σπειραματονεφρίτιδας, στη θεραπεία είναι παρόμοια με εκείνη των υπολοίπων ηλικιακών ομάδων. Επομένως, με την έγκαιρη διάγνωση, την εξατομικευμένη θεραπευτική αντιμετώπιση και την σχολαστική παρακολούθηση θα πετύχουμε καλύτερη έκβαση της νόσου και βελτίωση της ποιότητας ζωής.

ΑΙΜΟΚΑΘΑΡΣΗ ή ΠΕΡΙΤΟΝΑΪΚΗ ΚΑΘΑΡΣΗ;

Χριστόφορος Παπαδόπουλος

Επιμελητής Νεφρολογικού Τμήματος, Γενικό Νοσοκομείο «ΑΣΚΛΗΠΕΙΟ» Βούλας, Αθήνα

Η χρόνια νεφρική νόσος (ΧΝΝ) είναι σοβαρή κατάσταση που σχετίζεται με πρόωρη θνησιμότητα, μειωμένη ποιότητα ζωής και αύξηση των δαπανών υγειονομικής περίθαλψης. Η ΧΝΝ, χωρίς θεραπεία, μπορεί να οδηγήσει σε νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου που απαιτεί εξωνεφρική κάθαρση ή μεταμόσχευση νεφρού.

Ο αριθμός των ασθενών με ΧΝΝ αυξάνεται διαρκώς. Στις Ηνωμένες Πολιτείες (ΗΠΑ) οι ασθενείς με ΧΝΝ ανέρχονται σε 26 εκατομμύρια, με το ποσοστό του ενήλικου πληθυσμού (>20 ετών) με ΧΝΝ να έχει αυξηθεί σε 16,8% την περίοδο 1999-2004 από 14,5% τη περίοδο 1988-1994 ως προέκυψε από τις αντίστοιχες μελέτες της National Health And Nutrition Examination Survey (NHANES).

Εντυπωσιακή είναι η αύξηση του αριθμού των νεοεπτασόμενων σε εξωνεφρική κάθαρση ηλικιωμένων ασθενών (άνω των 80 ετών). Σύμφωνα με τα δεδομένα της United States Renal Data System (USRDS) ο αριθμός των ασθενών αυτών αυξήθηκε από 7.054 το 1996 σε 13.577 το 2003.

Ο μέσος όρος ηλικίας των ασθενών που υποβάλλονται σε εξωνεφρική κάθαρση στις ΗΠΑ έχει σταθερά ανοδική πορεία. Το 2000, για παράδειγμα, ο μέσος όρος ηλικίας ήταν περίπου 62 ετών ενώ το 2004, 64.

Η συντριπτική πλειοψηφία (96%) ηλικιωμένων ασθενών με τελικού σταδίου ΧΝΑ στις ΗΠΑ υποβάλλεται σε αιμοκάθαρση (ΑΜΚ) σε αντίθεση με την περιτοναϊκή κάθαρση (ΠΚ) την οποία εφαρμόζουν μόνο το 3,5%. Ένα μικρό ποσοστό (0,3%) υποβάλλεται σε ΑΜΚ κατ'οίκον.

Η ολοένα αυξανόμενη επίπτωση της νεφρικής ανεπάρκειας τελικού σταδίου με την αύξηση του αριθμού των ηλικιωμένων ασθενών και συνεπώς της αυξημένης συνοσηρότητας θέτουν το ερώτημα της ιδανικής μεθόδου υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας στην κατηγορία αυτών των ασθενών. Ιδανική μέθοδος είναι εκείνη η οποία αυξάνει το προσδόκιμο επιβίωσης, βελτιώνει την ποιότητα ζωής του ασθενή και της οικογένειας του και έχει το χαμηλότερο κόστος.

Με την βελτίωση της τεχνικής της ΠΚ φαίνεται ότι η ποιότητα ζωής των ασθενών αυτών έχει βελτιωθεί σημαντικά. Έτσι η πλειονότητα των πρόσφατων μελετών καταλήγει στο συμπέρασμα ότι οι ασθενείς σε ΠΚ αισθάνονται πιο ικανοποιημένοι από την θεραπεία τους και η θεραπεία αυτή καθ'αυτή έχει επηρεάσει, σε μικρότερο βαθμό, τη ζωή τους. Οι ασθενείς εστιάζουν την προσοχή τους κυρίως στην ποιότητα των προσφερόμενων υπηρεσιών από το ιατρικό-νοσηλευτικό προσωπικό, την ευκολία της μεθόδου, την αποδέσμευση τους από το νοσοκομείο αλλά και στη καλύτερη ψυχική και σωματική υγεία. Η παράμετρος που ενδιαφέρει λιγότερο τους ασθενείς είναι το κόστος της μεθόδου.

Οι λοιμώξεις “ταλαιπωρούν” και τις δύο ομάδες ασθενών. Η περιτονίτιδα στη ΠΚ και η λοίμωξη αγγειακής προσπέλασης στη ΑΜΚ είναι οι σοβαρότερες εξ αυτών και επηρεάζουν τόσο την ποιότητα της ζωής όσο και την επιβίωση. Παρά τη σύσταση για διενέργεια εσωτερικής αγγειακής προσπέλασης και στους ηλικιωμένους ασθενείς, ο κεντρικός καθετήρας παραμένει ως κύρια εστία λοίμωξης και σπυλαιμίας, αυξάνοντας την θνητότητα στη ΑΜΚ.

Σχετικά με την επίδραση της μεθόδου υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας στην επιβίωση των ασθενών τα αποτελέσματα των μελετών είναι διφορούμενα και πολλές φορές αντικρουόμενα. Οι παλαιότερες μελέτες (Winkelmayer W. et al. 2002, Collins A. et al. 2002) δείχνουν μεγαλύτερη θνητότητα στην ΠΚ στους ηλικιωμένους, ιδίως στους διαβητικούς. Αρκετές μελέτες αναδεικνύουν ισάξιες τις δύο μεθόδους (Termorshulzen et al. 2003, Vonesh

et al. 2004) αλλά όχι σε όλες τις ομάδες ασθενών. Η έρευνα αναδεικνύει ειδικές υποομάδες ασθενών που επωφελούνται της ΠΚ. Έτσι φαίνεται να είναι καλύτερη επιβίωση στην ΠΚ για τα πρώτα 1-2 χρόνια στους νεότερους μη διαβητικούς ασθενείς. Η θνητότητα αυξάνεται σε όσους παραμένουν στην ΠΚ μετά τα 2 χρόνια αλλά και στους διαβητικούς.

Η μετακίνηση των ασθενών από τη μία μέθοδο σε άλλη, με ιατρικές ενδείξεις, βελτιώνει, επίσης, την επιβίωση (Heaf J. et al, 2002).

Ενδιαφέρουσα προσέγγιση του θέματος πραγματοποιούν, πρόσφατα, οι Quinn και συν. (2011), οι οποίοι υποστηρίζουν ότι η διαφορά στην επιβίωση οφείλεται στην εσφαλμένη διαλογή του δείγματος. Σύμφωνα με τους ερευνητές αν εξαιρέσουμε τα περιστατικά που χρειάστηκαν επείγουσα κάθαρση και συμπεριλάβουμε στην ανάλυση ασθενείς οι οποίοι ήταν υπό νεφρολογική παρακολούθηση >4 μήνες πριν την έναρξη της κάθαρσης, η επιβίωση και για τις δύο μεθόδους είναι ίδια, ανεξάρτητα από την επίπτωση του διαβήτη.

Από την ανασκόπηση της βιβλιογραφίας είναι προφανές ότι η επιλογή της ιδανικότερης μεθόδου δεν μπορεί να καθοριστεί ακριβώς. Η ετερογένεια των αποτελεσμάτων στις μελέτες οφείλεται στην ανομοιογένεια των πληθυσμών που μελετούνται, στη διάρκεια της μελέτης, στα συνοδά νοσήματα αλλά και στη διαφορετική στατιστική μεθοδολογία.

Σύμφωνα με τα παραπάνω φαίνεται ότι είναι ασφαλής η έναρξη υποκατάστασης νεφρικής λειτουργίας με ΠΚ για τα πρώτα 2 χρόνια στους νεότερους μη διαβητικούς ασθενής και η μετέπειτα μεταφορά τους στη ΑΜΚ.

Η τελική απόφαση για την επιλογή της μεθόδου θα εξαρτηθεί από σειρά παραγόντων όπως η σωστή και υπεύθυνη ενημέρωση του ασθενή για τις θεραπευτικές επιλογές που έχει και η ενεργός συμμετοχή του, η διαθεσιμότητα και η ευκολία των μεθόδων, η συνοσηρότητα, η κοινωνικοοικονομική και οικογενειακή του κατάσταση αλλά και η σχέση εμπιστοσύνης που, πολλές φορές, αναπτύσσεται μεταξύ του νεφρολόγου και του ασθενή.

ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ ΝΕΦΡΟΥ ΣΤΗΝ ΤΡΙΤΗ ΗΛΙΚΙΑ

Ερασμία Ψημένου

Επιμελήτρια Α΄ Νεφρολογικού Τμήματος,
Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών «ΑΛΕΞΑΝΔΡΑ», Αθήνα

Το ποσοστό των ατόμων ηλικίας >65ετών με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια αυξάνει συνεχώς κατ' αντιστοιχία με την αυξανόμενη γήρανση του πληθυσμού.

Η ημερολογιακή ηλικία 65 έτη ως όριο για μεταμόσχευση νεφρού έχει αντικατασταθεί από την βιολογική ηλικία Η θνησιμότητα σε ασθενείς ηλικίας>65 ετών υπό αιμοκάθαρση είναι επτά φορές υψηλότερη της θνησιμότητας ατόμων της ίδιας ηλικίας που δεν είναι σε αιμοκάθαρση όμως η μεταμόσχευση νεφρού βελτιώνει αισθητά την επιβίωση και σε αυτή την ηλικία όπως και σε νεότερους ασθενείς⁽¹⁾. Τα περισσότερα μοσχεύματα προέρχονται από αποθανόντες δότες οι οποίοι συχνά είναι οριακοί δότες με στόχο τη μεγαλύτερη δυνατή επιβίωση ενός νεφρού οπότε ηλικιωμένα νεφρά προσφέρονται σε ηλικιωμένους λήπτες και νέα νεφρά σε νεότερους λήπτες που προβλέπεται να ζήσουν περισσότερο. Επιπλέον έχει παρατηρηθεί ότι η μεταμόσχευση νεφρών από ηλικιωμένους δότες σε νέα άτομα συνοδεύεται από αυξημένο ποσοστό οξείας απόρριψης ενώ αν οι νεφροί από ηλικιωμένο δότη μεταμοσχευτούν σε ηλικιωμένο λήπτη το ποσοστό οξείας απόρριψης είναι χαμηλότερο. Τα καλύτερα αποτελέσματα πάντως τα έχουν οι ηλικιωμένοι λήπτες όταν ο δότης είναι νέος ⁽²⁾. Όσο περισσότερο χρόνο παραμένει ο υποψήφιος ηλικιωμένος λήπτης στην αιμοκάθαρση τόσο λιγοστεύουν οι πιθανότητες να επιβιώσει ο μεταμοσχευμένος νεφρός πέραν της πενταετίας, με καλύτερα αποτελέσματα να έχουν όσοι λήπτες είχαν χρόνο παραμονής στην αιμοκάθαρση < 12 μήνες ή μεταμοσχεύτηκαν χωρίς να έχει προηγηθεί αιμοκάθαρση. Τα επεισόδια οξείας απόρριψης σχετίζονται με αυξημένη θνητότητα στους ηλικιωμένους μεταμοσχευμένους κυρίως λόγω των αυξημένων λοιμώξεων που προκαλεί η επιπλέον ανοσοκαταστολή ⁽³⁾. Η στεφανιαία νόσος και ο σακχαρώδης διαβήτης έχουν την ίδια επίπτωση στην επιβίωση των ηλικιωμένων ληπτών σε σχέση με τους νεότερους λήπτες. Η προσφορά οργάνων από συγγενείς δότες σε ηλικιωμένα άτομα είναι χαμηλή και οι περισσότερες μεταμοσχεύσεις έχουν γίνει με όργανα από αποθανόντες δότες. Στις περισσότερες περιπτώσεις μεταμόσχευσης από συγγενή ο δότης είναι και αυτός ηλικιωμένος (αδελφός ή σύζυγος) αλλά υπάρχουν και περιπτώσεις μεταμόσχευσης από νέους δότες με την επιβίωση να είναι καλύτερη για την τελευταία αυτή ομάδα (λήπτη και μοσχεύματος) ⁽⁴⁾. Η επιβίωση ασθενών και μοσχευμάτων σε μεταμόσχευση από ζώντα ηλικιωμένο δότη είναι καλύτερη από την αντίστοιχη επιβίωση όταν η μεταμόσχευση έχει γίνει με μόσχευμα από αποθανόντα δότη, οπότε δεν πρέπει να αφήνεται οι υποψήφιοι ηλικιωμένοι λήπτες στις λίστες αναμονής επειδή διαστάζουμε να πάρουμε όργανα από ηλικιωμένους συγγενείς τους φοβούμενοι ότι η ποιότητα των οργάνων θα είναι χαμηλή ⁽⁵⁾. Πιο βάσιμοι είναι οι φόβοι ότι θα προκληθεί βλάβη στην υγεία του ηλικιωμένου δότη. Χρειάζεται σχολαστικός έλεγχος (όπως εξ' άλλου και στους νεότερους δότες) με έμφαση στον αποκλεισμό νόσων που αυξάνουν τον χειρουργικό κίνδυνο. Τα ανοσοκατασταλτικά σχήματα θα πρέπει να προσαρμοστούν στις ιδιαιτερότητες του ανοσοποιητικού συστήματος των ηλικιωμένων και στα στατιστικά δεδομένα που δείχνουν μικρότερο ποσοστό οξείας απόρριψης στους ηλικιωμένους λήπτες αλλά και περισσότερες πιθανότητες εμφάνισης καρκίνου και λοιμώξεων ⁽⁶⁾. Αν και το ποσοστό απώλειας μοσχευμάτων λόγω λοίμωξης έχει αυξηθεί για όλες τις ηλικιακές ομάδες τα τελευταία χρόνια, για την ομάδα >65 ετών το ποσοστό είναι ιδιαίτερα αυξημένο και ξεπερνάει το ποσοστό απώλειας μοσχεύματος λόγω οξείας απόρριψης⁽⁷⁾.

Παρά τα ενθαρυντικά πρόσφατα δεδομένα, τα αποτελέσματα συνολικά στους ηλικιωμένους είναι φτωχότερα από ότι σε νεότερους ενώ τα όργανα προς μεταμόσχευση εξακολουθούν να είναι λιγότερα από όσα χρειάζονται με αποτέλεσμα να παραμένει το ηθικό δίλημα της προσφοράς τους σε ηλικιωμένους.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Wolfe R, Ashby V, Milford E, et al. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *N Engl J Med* 1999; 1725-30.
2. Iordanous Y, Semour N, Young A, et al. Recipient outcomes for expanded criteria living kidney donors: the disconnect between current evidence and practice. *Am J Transplant* 2009; 9:1558-73.
3. Heldat K, Hartmann A, Leivestad T, et al. Clinical outcomes in elderly kidney recipients are related to acute rejection episodes rather than pretransplant comorbidity. *Transplantation* 2009; 87: 1045-51.
4. Cooper M, Forland C. The elderly as recipients of living donor kidneys, how old is too old? *Curr Opin Org Transpl* 2011; 16: 250-5
5. Gill J, Bunnapradist S, recipients. Danovitch G, et al. Outcome of kidney transplantation from older living donors to older recipients. *AJKD* 2008; 52:541-52
6. Haynes L, Maue A. Effects of aging on T-cell function. *Curr Opin Immunol* 2009; 21:414-7
7. Parasuraman R, Abouljoud M, Jacobsen G, et al. Increasing trend in infection related death censored graft failure in renal transplantation. *Transplantation* 2011; 91: 94-9

ΒΙΟΛΟΓΙΚΗ ΑΛΜΑΓΗ ΤΗΣ ΚΑΡΔΙΑΣ ΚΑΙ ΤΩΝ ΑΡΤΗΡΙΩΝ ΣΤΑ ΑΤΟΜΑ ΤΗΣ ΤΡΙΤΗΣ ΗΛΙΚΙΑΣ

Ιωάννης Α. Ευθυμιάδης

Καρδιολόγος, Διδάκτωρ Ιατρικής Σχολής Α.Π.Θ.,

Υπεύθυνος Ιατρείου Αθηροσκλήρωσης,

Β΄ Καρδιολογική Κλινική Α.Π.Θ.,

«ΙΠΠΟΚΡΑΤΕΙΟ» Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη

Η γήρανση είναι μια διαδικασία που ξεκινάει από τη στιγμή που γεννιόμαστε.

Στις ΗΠΑ το ποσοστό των ατόμων άνω των 65 ετών είναι σήμερα περίπου το 20% του πληθυσμού, ενώ πριν από έναν αιώνα έφτανε μέχρι το 4%. Σήμερα οι άνθρωποι ζούνε κατά μέσο όρο 77,3 έτη, ενώ πριν από πενήντα χρόνια 48 έτη. Στη χώρα μας το προσδόκιμο επιβίωσης είναι στους άνδρες τα 76,8 έτη και στις γυναίκες τα 82.

Η άνοδος του μέσου όρου ζωής συνεπάγεται την αύξηση των παθήσεων που θα αντιμετωπίσει ο ηλικιωμένος και κατ' επέκταση ο γιατρός του.

Δεν υπάρχει κανένας γενικός ορισμός για τον ηλικιωμένο και κανένας ακριβής βιολογικός δείκτης για την γήρανση. Έχουν σημασία η απόλυτη ηλικία κάποιου, η παρουσία ή όχι χρόνιας πάθησης, οι υγιεινοδιατροφικές του συνήθειες, καθώς και η διανοητική του κατάσταση. Ωστόσο, αδρά, οι ηλικιωμένοι διακρίνονται στους "νέους" ηλικιωμένους (65-69 ετών), στους ηλικιωμένους (70-79 ετών) και στους "μεγάλους" ηλικιωμένους - τέταρτη ηλικία (άτομα άνω των 80 ετών).

Οι καρδιαγγειακές παθήσεις είναι η πιο συχνή διάγνωση στους ηλικιωμένους και αποτελούν την κύρια αιτία θανάτου τόσο τους άνδρες όσο και στις γυναίκες ηλικίας άνω των 65 ετών. Η ηλικία αποτελεί έναν από τους βασικότερους μη τροποποιήσιμους παράγοντες κινδύνου για την αθηροσκλήρωση.

Η καρδιαγγειακή γήρανση περιλαμβάνει αλλαγές της αγγείωσης, της κολποκοιλιακής αγωγιμότητας, της λειτουργίας του φλεβοκόμβου και της δομής και λειτουργικότητας της καρδιάς. Επίσης με τη γήρανση μειώνεται η αγγειακή ανταπόκριση στους β-αδρενεργικούς αγωνιστές και στον α-αδρενεργικό αποκλεισμό. Οι ηλικιωμένοι έχουν διαταραχές της πήξης και της ινωδολύσης με αποτέλεσμα την μεγαλύτερη επίπτωση οξέων στεφανιαίων επεισοδίων.

- **Υπέρταση.** Πάνω από το 50% των ανθρώπων άνω των 65 ετών έχουν υπέρταση και όσο ανεβαίνει η ηλικία αυξάνεται και η συχνότητα. Η αρτηριακή σκλήρυνση οδηγεί σε προοδευτική αύξηση της συστολικής πίεσης του αίματος και εμφανίζεται η "μεμονωμένη" συστολική υπέρταση. Η αρρύθμιστη αρτηριακή πίεση θα οδηγήσει σε αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, σε νεφρική και καρδιακή ανεπάρκεια και σε στεφανιαία νόσο. Οι τιμές - στόχοι είναι οι ίδιες με αυτές των νεότερων ατόμων, δηλαδή πίεση κάτω από 140 με 90 mmHg. Όλες οι κατευθυντήριες οδηγίες συμφωνούν ότι στον ηλικιωμένο θα χορηγήσουμε αντιυπερτασικά, με ιδιαίτερη προσοχή στη δοσολογία, στην πολυφαρμακία και στη συμμόρφωση. Προσοχή χρειάζεται στα πιθανά επεισόδια ορθοστατικής υπότασης.

- **Στεφανιαία νόσος.** Η στεφανιαία νόσος οφείλεται σε πολλούς παράγοντες κινδύνου της αθηροσκλήρωσης. Στο 20 έως 50% των ασθενών ηλικίας άνω των 65 ετών έχει αναφερθεί έλλειψη συμπτωμάτων στη διάρκεια ισχαιμίας που φάνηκε στο ηλεκτροκαρδιογράφημα (σιωπηρή ισχαιμία). Διαγνωστικά, η δοκιμασία κόπωσης, συνήθως με τη χρησιμοποίηση τροποποιημένων πρωτοκόλλων, προσφέρει πληροφορίες για τη διάγνωση ή την εκτίμηση της ήδη γνωστής στεφανιαίας νόσου, καθώς και για την λειτουργική ικανότητα και την ανοχή στην κόπωση του ηλικιωμένου. Για τα άτομα που δεν μπορούν να ασκηθούν χρησιμοποιούνται δοκιμασίες φαρμακευτικής κόπωσης όπως η ηχοκαρδιογραφία φόρτισης και το πυρηνικό σπινθηρογράφημα μυοκαρδίου. Σε γενικές γραμμές δεν υπάρχει διαφοροποίηση της θεραπείας σε σχέση με τους νεότερους σε ηλικία ασθενείς. Καταπολέμηση των παραγόντων κινδύνου και φαρμακευτική αγωγή είναι η βάση της αντιμετώπισης. Ο ηλικιωμένος έχει

μικρότερο σκελετό, λιγότερη μυϊκή μάζα και έχει συχνά πολυσυστηματική νόσο (όπως η νεφρική ανεπάρκεια και κυρίως αυτή που σχετίζεται με το διαβήτη). Η επαναγγείωση με την τοποθέτηση stents ή με την αορτοστεφανιαία παράκαμψη χρησιμοποιούνται συχνά στους ηλικιωμένους, αφού ανακουφίζουν από τη σπληνάχη και προσφέρουν καλύτερη ποιότητα ζωής.

- **Καρωτιδική νόσος και αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο.** Ο κίνδυνος για εγκεφαλικό επεισόδιο αυξάνεται πολύ με την ηλικία, ιδιαίτερα όταν συνυπάρχουν παράγοντες κινδύνου. Η στένωση των καρωτιδίων ευθύνεται για το 25% των εγκεφαλικών επεισοδίων και αναγνωρίζεται από την παρουσία στένωσης 70-80% στο triplex καρωτιδίων. Η αντιμετώπιση των παραγόντων κινδύνου και η χορήγηση αντιαιμοπεταλιακής ή αντιπηκτικής αγωγής προλαμβάνουν το εγκεφαλικό επεισόδιο, και είναι απαραίτητα κυρίως σε ασθενείς με προηγούμενο επεισόδιο, κολπική μαρμαρυγή, στεφανιαία νόσο ή καρδιακή ανεπάρκεια.

- **Περιφερική αρτηριοπάθεια.** Συχνή πάθηση των ηλικιωμένων. Η παρουσία της αυξάνει τον σχετικό κίνδυνο θανάτου από καρδιαγγειακά αίτια. Συχνότερο σύμπτωμα η διαλείπουσα χωλότητα, με ένα ποσοστό 20% της νόσου να διαδράμει ασυμπτωματικά.

- **Βαλβιδοπάθειες.** Είναι πιο συχνές στους ηλικιωμένους εξαιτίας της σκλήρυνσης που παθαίνουν, της εκφύλισης και της επασβέστωσης. Η ασβέστωση συναντάται κυρίως στις γλωχίνες της αορτής, στον αορτικό δακτύλιο, στη βάση των μπνοειδών πτυχών και στον μιτροειδικό δακτύλιο. Συχνότερη βαλβιδοπάθεια είναι η στένωση της αορτικής βαλβίδας εξαιτίας της σκλήρυνσης, και ακολουθούν η ανεπάρκεια της αορτής (συνήθως ως μικτή νόσος αορτής), η στένωση και η ανεπάρκεια μιτροειδούς. Άλλα συχνά αίτια βαλβιδοπάθειας στους ηλικιωμένους είναι η υπέρταση, η ισχαιμία, η λοίμωξη (π.χ. λοιμώδης ενδοκαρδίτιδα λόγω καλωδίου βηματοδότη). Το υπερηχογράφημα καρδιάς αποτελεί την εξέταση εκλογής για την αναγνώριση και την παρακολούθηση της νόσου.

- **Αρρυθμίες.** Η αύξηση της ηλικίας οδηγεί σε απώλεια κυττάρων και διήθηση του κολλαγόνου στην περιοχή του φλεβοκόμβου, στους κόλπους, το κεντρικό ινώδες σώμα και τον κυτταροσκελετό της καρδιάς. Έτσι στο ηλεκτροκαρδιογράφημα του ηλικιωμένου συναντάμε συχνά πρώτου βαθμού κολποκοιλιακό αποκλεισμό, μείωση της καρδιακής συχνότητας, σκελικούς αποκλεισμούς, έκτακτες συστολές, ευρήματα από τη δυσλειτουργία του φλεβοκόμβου και βέβαια κολπική μαρμαρυγή. Συχνά χρειάζεται έλεγχος του ρυθμού με την 24ωρη καταγραφή του με το Holter.

- **Καρδιακή ανεπάρκεια.** Ευθύνεται για το 20% των εισαγωγών στα νοσοκομεία ασθενών ηλικίας άνω των 65 ετών και σχετίζεται με τη μείωση της διάρκειας και της ποιότητας ζωής και με επανειλημμένες νοσηλίες. Σε ποσοστό 40-80% η καρδιακή ανεπάρκεια είναι διαστολική, με διατηρημένη τη συστολική λειτουργία. Τα συμπτώματα ενδέχεται να είναι μη ειδικά στον ηλικιωμένο ασθενή. Η διάγνωση βασίζεται στη συνολική εκτίμηση της κατάστασης του ασθενή και των συνοδών παθήσεων με τη συμβολή του υπερηχογραφήματος και των βιοδεικτών καρδιακής ανεπάρκειας στον ορό.

Συμπερασματικά, πρέπει να τονιστεί ότι στην 3^η ηλικία παρατηρούνται δομικές αλλαγές στην καρδιά και τα αγγεία που μπορεί να οδηγήσουν σε καρδιαγγειακές παθήσεις. Μπορεί συγχρόνως να συνυπάρχουν χρόνιες παθήσεις και αναπηρίες που καθιστούν σχεδόν ανέφικτη την υιοθέτηση συγκεκριμένων κανόνων π.χ άσκηση, καθορισμένο διαιτολόγιο, ενώ η λήψη μεγάλου αριθμού φαρμάκων οδηγεί συχνά στην εκδήλωση ανεπιθύμητων ενεργειών.

Οι ηλικιωμένοι είναι πιο ευάλωτοι σε παθήσεις της καρδιάς. Χρειάζονται την ιδιαίτερη αγάπη και φροντίδα μας για να τους προσφέρουμε αξιοπρεπή και ποιοτική ζωή.

Στην αντιμετώπιση των ηλικιωμένων οι γιατροί οφείλουν να έχουν καλύτερη εκπαίδευση και μεγαλύτερη ευαισθησία!

ΑΝΤΙΥΠΕΡΤΑΣΙΚΗ ΑΓΩΓΗ ΣΕ ΗΛΙΚΙΩΜΕΝΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΧΡΟΝΙΑ ΝΕΦΡΙΚΗ ΝΟΣΟ

Κωνσταντίνος Τζιόμαλος

Λέκτορας Παθολογίας, Α΄ Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική Α.Π.Θ.,
Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο, Θεσσαλονίκης «ΑΧΕΠΑ», Θεσσαλονίκη

Το 13% του πληθυσμού των ΗΠΑ είναι > 65 ετών και υπολογίζεται ότι το ποσοστό αυτό θα ανέλθει στο 20% το 2040. Ο επιπολασμός της υπέρτασης αυξάνει με την ηλικία. Το 65% των ανδρών και το 70% των γυναικών > 65 ετών στις ΗΠΑ έχει αρτηριακή υπέρταση. Η αυξημένη συχνότητα της αρτηριακής υπέρτασης στους ηλικιωμένους (> 65 ετών) οφείλεται κυρίως στην προοδευτική σκλήρυνση των αρτηριών αλλά και στη διαταραχή απέκκρισης νατρίου από τους νεφρούς λόγω σπειραματοσκλήρυνσης. Οι ηλικιωμένοι ασθενείς έχουν πιο συχνά από τους νεότερους μεμονωμένη συστολική υπέρταση και βλάβη των οργάνων-στόχων. Οι ηλικιωμένοι ασθενείς έχουν επίσης πιο συχνά εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο και ο απόλυτος καρδιαγγειακός κίνδυνος είναι μεγαλύτερος στην τρίτη ηλικία. Αρκετά αίτια δευτεροπαθούς υπέρτασης είναι επίσης συχνότερα στους ηλικιωμένους, όπως η χρόνια νεφρική νόσος, η στένωση της νεφρικής αρτηρίας, η αποφρακτική υπνική άπνοια και ο υπερ- και υποθυρεοειδισμός.

Η συχνότητα της χρόνιας νεφρικής νόσου (εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης < 60 ml/min/1,73m² ή παρακλινικές ενδείξεις νεφρικής βλάβης για ≥ 3 μήνες) αυξάνει με την ηλικία. Το 15% των ατόμων ηλικίας 60-69 ετών και το 38% των ατόμων ηλικίας > 70 ετών έχει χρόνια νεφρική νόσο σταδίου 3 (εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης < 60 ml/min/1,73m²). Επιπλέον, το 10% των ατόμων ηλικίας > 60 ετών έχει λευκωματινουρία (απέκκριση λευκωματίνης στα ούρα > 30 mg/g κρεατινίνης). Η αρτηριακή υπέρταση είναι ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για χρόνια νεφρική νόσο. Από την άλλη, ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο έχουν συχνά αρτηριακή υπέρταση. Σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο η διαταραχή απέκκρισης νατρίου είναι πιο εκσεσημασμένη ενώ επιπλέον παρατηρείται σε αυξημένη συχνότητα επασβέτωση του αρτηριακού τοιχώματος η οποία συμβάλλει στην σκλήρυνση των αρτηριών. Η χρόνια νεφρική νόσος είναι ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για καρδιαγγειακά επεισόδια. Επομένως, σε όλους τους ηλικιωμένους υπερτασικούς ασθενείς συνιστάται προσδιορισμός του εκτιμώμενου ρυθμού σπειραματικής διήθησης, της απέκκρισης λευκωματίνης στα ούρα και διενέργεια γενικής ούρων. Συνιστάται η χρήση της εξίσωσης MDRD για την εκτίμηση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης αν και δεν είναι σαφές αν η εξίσωση αυτή είναι εξίσου αξιόπιστη στους ηλικιωμένους ασθενείς. Συνιστάται επίσης έλεγχος για την ύπαρξη και στην συνέχεια αντιμετώπιση των άλλων παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου (κάπνισμα, δυσλιπιδαιμία, σακχαρώδης διαβήτης).

Η διάγνωση της υπέρτασης προϋποθέτει τουλάχιστον 3 μετρήσεις σε τουλάχιστον 2 επισκέψεις στο ιατρείο. Η αρτηριακή πίεση πρέπει να μετράται τουλάχιστον 2 φορές αφού ο ασθενής είναι καθιστός τουλάχιστον για 5 λεπτά, με τα πόδια στο πάτωμα, το χέρι να υποστηρίζεται σε οριζόντια θέση και την περιχειρίδα στο ύψος της καρδιάς. Οι ηλικιωμένοι ασθενείς συχνά εμφανίζουν ορθοστατική υπόταση λόγω δυσλειτουργίας του αυτόνομου νευρικού συστήματος. Επομένως, σε όλους τους ηλικιωμένους συνιστάται η μέτρηση της αρτηριακής πίεσης μετά από 1-3 λεπτά από την έγερση για τη διαπίστωση ύπαρξης ορθοστατικής υπέρτασης. Συνιστάται επίσης η μέτρηση της αρτηριακής πίεσης στο σπίτι για να ελαττωθεί ο κίνδυνος υπερδοσολογίας των αντιυπερτασικών φαρμάκων και γιατί η προγνωστική της αξία είναι μεγαλύτερη σε σχέση με τις μετρήσεις της αρτηριακής πίεσης στο ιατρείο. Επιπλέον, οι ηλικιωμένοι εμφανίζουν συχνότερα ψευδοϋπέρταση και υπέρταση της λευκής μπλουζας. Ως ψευδοϋπέρταση χαρακτηρίζεται η ψευδώς αυξημένη συστολική αρτηριακή πίεση που οφείλεται σε αδυναμία συμπίεσης της σκληρωτικής βραχιόνιας αρτηρίας. Η υπόνοια ψευδοϋπέρτασης τίθεται σε ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση χωρίς βλάβη των οργάνων-στόχων ή/και με εκδηλώσεις υπερδοσολογίας των αντιυπερτασικών φαρμάκων. Η

διάγνωση της ψευδοϋπέρτασης απαιτεί ενδαρτηριακή μέτρηση της αρτηριακής πίεσης ενώ η διάγνωση της υπέρτασης της λευκής μπλούζας στηρίζεται στην 24ωρη καταγραφή της αρτηριακής πίεσης.

Για την αντιμετώπιση της αρτηριακής υπέρτασης συνιστώνται υγιεινοδιαιτητικά μέτρα σε όλους τους ηλικιωμένους υπερτασικούς ασθενείς [διακοπή καπνίσματος, δΐαιτα σε υπέρβαρους/παχύσαρκους ασθενείς, άσκηση, ελάτπωση της κατανάλωσης αλκοόλ (< 2 ποτά την ημέρα στους άνδρες και < 1 ποτό την ημέρα στις γυναίκες) και άλατος (< 6 g ημερησίως)]. Η ελάτπωση της κατανάλωσης νατρίου ελαττώνει την αρτηριακή πίεση περισσότερο στους ηλικιωμένους σε σύγκριση με νεότερους υπερτασικούς. Σε ασθενείς με στάδιο 3-4 χρόνιας νεφρικής νόσου συνιστάται επίσης περιορισμός της πρόσληψης καλίου, φωσφόρου και πρωτεΐνης. Η αυξημένη κατανάλωση μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων στην τρίτη ηλικία έχει δυσμενή επίδραση τόσο στη ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης όσο και στη νεφρική λειτουργία.

Ο στόχος της αντιυπερτασικής αγωγής στους ηλικιωμένους υπερτασικούς ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο είναι < 130/80 mmHg, με την προϋπόθεση ότι τα επίπεδα αυτά είναι καλά ανεκτά από τον ασθενή. Ωστόσο, η σύσταση αυτή βασίζεται σε επιδημιολογικά στοιχεία και όχι σε τυχαίοποιημένες μελέτες. Πράγματι, σε καμιά τυχαίοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη σε ηλικιωμένους ασθενείς δεν επιτεύχθηκαν επίπεδα αρτηριακής πίεσης < 140 mmHg εκτός από την μελέτη ACCORD στην οποία η ελάτπωση της αρτηριακής πίεσης σε επίπεδα < 120 mmHg σε διαβητικούς ασθενείς δεν ελάττωσε τον καρδιαγγειακό κίνδυνο περισσότερο από την επίτευξη επιπέδων < 140 mmHg και συνοδεύτηκε από περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες. Πρέπει επίσης να σημειωθεί ότι δεν υπάρχουν τυχαίοποιημένες μελέτες σε ηλικιωμένους υπερτασικούς ασθενείς με αρχικά επίπεδα αρτηριακής πίεσης 140-160/80-89 mmHg (δηλ. υπέρταση σταδίου Ι).

Λόγω του υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου των ηλικιωμένων ασθενών με χρόνια νεφρική νόσο, συνιστάται άμεση έναρξη αντιυπερτασικής αγωγής σε συνδυασμό με τα υγιεινοδιαιτητικά μέτρα. Συνιστάται η έναρξη της αντιυπερτασικής αγωγής με ένα φάρμακο στην μικρότερη δόση και προοδευτική αύξηση της δοσολογίας. Αν δεν επιτευχθεί έλεγχος της αρτηριακής πίεσης με ένα φάρμακο, προστίθεται δεύτερο. Σε ασθενείς με αρτηριακή πίεση μεγαλύτερη από 20/10 mmHg από το στόχο (δηλ. > 150/90 mmHg), συνιστάται έναρξη της αγωγής με 2 φάρμακα. Οι περισσότεροι ηλικιωμένοι ασθενείς θα χρειαστούν τουλάχιστον 2 αντιυπερτασικά φάρμακα για ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης.

Όλες οι κατηγορίες αντιυπερτασικών φαρμάκων ελαττώνουν τα καρδιαγγειακά συμβάματα εξίσου σε ηλικιωμένους και νεότερους ασθενείς. Η χορήγηση αντιυπερτασικής αγωγής φαίνεται επίσης ότι ελαττώνει τον κίνδυνο εμφάνισης άνοιας. Ωστόσο, δεν υπάρχουν μελέτες που να εκτίμησαν την επίδραση των διαφόρων κατηγοριών αντιυπερτασικών φαρμάκων σε ηλικιωμένους υπερτασικούς ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο. Σε ασθενείς με μακρολευκωματινουρία (απέκκριση > 300 mg λευκωματίνης/24ωρο) συνιστάται η χορήγηση αναστολέα του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (AMEA) ή αποκλειστή των υποδοχέων 1 της αγγειοτενσίνης II (AT1). Η σύσταση αυτή στηρίζεται στην μεγαλύτερη ελάτπωση του ρυθμού έκπτωσης της νεφρικής λειτουργίας με αυτά τα φάρμακα και όχι σε διαφορές στην ελάτπωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων. Σε ασθενείς χωρίς μακρολευκωματινουρία, δεν υπάρχουν ενδείξεις ότι οι AMEA ή οι AT1 πλεονεκτούν των άλλων κατηγοριών αντιυπερτασικών φαρμάκων. Τα παραπάνω ισχύουν για ηλικιωμένους ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο αλλά χωρίς άλλα συνοδά νοσήματα. Επί συνύπαρξης και άλλων νοσημάτων (διαβήτης, στεφανιαία νόσος, καρδιακή ανεπάρκεια, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο), χρησιμοποιούνται ως πρώτης γραμμής αντιυπερτασικά τα προτεινόμενα από τις τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες. Σε ηλικιωμένους ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο και σακχαρώδη διαβήτη, την συχνότερη δηλ. αιτία χρόνιας νεφρικής νόσου, πρώτη επιλογή είναι οι AMEA ή οι AT1. Αν δεν ρυθμιστεί η αρτηριακή πίεση συνιστάται η προσθήκη διουρητικού, αν και πρόσφατα στην υποομάδα των διαβητικών ασθενών της μελέτης ACCOMPLISH ο

συνδυασμός μπιναζεπρίλης και αμλοδιπίνης ελάττωσε τα καρδιαγγειακά συμβλήματα περισσότερο από τον συνδυασμό μπιναζεπρίλης και υδροχλωροθειαζίδης παρά την παρόμοια ελάττωση της αρτηριακής πίεσης.

Οι ΑΜΕΑ και οι ΑΤ1 μπορούν να συνεχίζονται ανεξαρτήτως της βαρύτητας της χρόνιας νεφρικής νόσου αν τα επίπεδα καλίου είναι $< 5,5$ mEq/l. Οι ηλικιωμένοι ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο έχουν αυξημένο κίνδυνο να εμφανίσουν υπερκαλιαιμία αφενός λόγω νεφροσωληνιακής βλάβης και αφετέρου διότι η νεφροσκλήρωση συνοδεύεται από ελαττωμένη παραγωγή ρενίνης από την παρασπειραματική συσκευή με αποτέλεσμα μειωμένη παραγωγή αλδοστερόνης. Οι ΑΤ1 φαίνεται ότι προκαλούν μικρότερη αύξηση των επιπέδων καλίου από τους ΑΜΕΑ. Δεν συνιστάται η διακοπή των ΑΜΕΑ ή των ΑΤ-1 αν παρατηρηθεί οξεία (εντός 4 μηνών) ελάττωση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης, εκτός αν η τελευταία είναι $> 30\%$.

Συνιστάται η περιοδική παρακολούθηση της απέκκρισης της λευκωματίνης στα ούρα διότι η ελάττωσή της φαίνεται ότι σχετίζεται με ελάττωση του καρδιαγγειακού κινδύνου. Ο συνδυασμός ΑΜΕΑ και ΑΤ1 αν και ελαττώνει την απέκκριση της λευκωματίνης στα ούρα περισσότερο από την μονοθεραπεία με ΑΜΕΑ ή ΑΤ1 δε φαίνεται να επιβραδύνει την έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας ή να ελαττώνει τον καρδιαγγειακό κίνδυνο περισσότερο από την μονοθεραπεία με ΑΜΕΑ ή ΑΤ1 και έχει περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες.

Η αυξημένη κατακράτηση νατρίου στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο στους ηλικιωμένους ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο οδηγεί σε αύξηση του ενδαγγειακού όγκου. Επομένως, οι περισσότεροι θα χρειαστούν διουρητικά για τη ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης. Σε ασθενείς με εκτιμώμενο ρυθμό σπειραματικής διήθησης < 30 ml/min/1,73m² συνιστάται η χορήγηση φουροσεμίδης αντί των θειαζιδικών διουρητικών.

Αν και η επίγνωση της αρτηριακής υπέρτασης και το ποσοστό των ασθενών που λαμβάνουν αντιυπερτασική αγωγή είναι υψηλότερα στην τρίτη ηλικία, το ποσοστό των ηλικιωμένων ασθενών με ρυθμισμένη αρτηριακή πίεση είναι μικρότερο σε σχέση με νεότερους υπερτασικούς ασθενείς. Σημαντικό ποσοστό των ηλικιωμένων ασθενών δε λαμβάνουν σωστά ή διακόπτουν την αντιυπερτασική τους αγωγή. Επομένως, είναι απαραίτητος ο έλεγχος για τη συμμόρφωση στην αγωγή. Επιπλέον, οι ηλικιωμένοι ασθενείς λαμβάνουν κατά μέσο όρο περισσότερα από 6 φάρμακα κι επομένως είναι απαραίτητος ο έλεγχος για αλληλεπιδράσεις μεταξύ των φαρμάκων.

Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΔΙΑΙΤΗΤΙΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ ΣΤΗΝ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΧΝΝ ΣΤΗΝ ΤΡΙΤΗ ΗΛΙΚΙΑ

Παρθένα Γιαννουλάκη

**Κλινική Διαιτολόγος-Διατροφολόγος, Προϊσταμένη Τμήματος Διατροφής,
Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης «ΑΧΕΠΑ», Θεσσαλονίκη**

Η χρόνια νεφρική νόσος (ΧΝΝ) και η χρόνια νεφρική νόσος τελικού σταδίου (ΧΝΝΤΣ) εμφανίζονται κυρίως σε άτομα τρίτης ηλικίας. Η επίπτωση και ο επιπολασμός αυτών των νοσημάτων αυξάνεται, ιδιαίτερα μεταξύ των ηλικιωμένων. Η εξέλιξη της ΧΝΝΤΣ φέρει το βάρος της συννοσηρότητας και της μείωσης του προσδόκιμου επιβίωσης. Η θεραπεία ασθενών με ΧΝΝΤΣ είναι πιο δαπανηρή στην ομάδα των ηλικιωμένων σε σύγκριση με την ομάδα των ενηλίκων μικρότερης ηλικίας, γι' αυτό η πρόληψη εξέλιξης της ΧΝΝ πρέπει να αποτελεί την κύρια προτεραιότητα κάθε Νεφρολόγου ιατρού, ακόμα και για τους πιο ηλικιωμένους ασθενείς.

Η διαιτητική αγωγή αποτελεί βασικό θεραπευτικό μέσο αντιμετώπισης της (ΧΝΝ), τόσο πριν το τελικό στάδιο, όσο και κατά τη διάρκεια της υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας μέσω της εξωνεφρικής διάλυσης (αιμοκάθαρση ή περιτοναϊκή κάθαρση).

Το πιο βασικό κομμάτι της διαιτητικής αγωγής των ασθενών τρίτης ηλικίας στη ΧΝΝ είναι η πρόληψη ή αντιμετώπιση της υποθρεψίας, η οποία συμβάλλει στα υψηλά ποσοστά νοσηρότητας και θνητότητας αυτών των ασθενών. Η επίπτωση της υποθρεψίας στην ΧΝΝ κυμαίνεται μεταξύ 30-76%. Η υποθρεψία είναι συχνή, ιδιαίτερα μεταξύ των ηλικιωμένων και ειδικά σε αυτούς που πάσχουν συγχρόνως και από σακχαρώδη διαβήτη. Στην ΧΝΝΤΣ, η ανορεξία και ο υποσιτισμός (πρωτεϊνικός-θερμιδικός) παρατηρούνται στο 50% των ασθενών ηλικίας >65 ετών. Η πιο συχνή αιτία της παθολογικής ανορεξίας στους ασθενείς τρίτης ηλικίας είναι η κατάθλιψη. Η υποθρεψία εμφανίζεται με δύο διαφορετικές μορφές, την κλασική, που χαρακτηρίζεται από μειωμένη πρωτεϊνική πρόσληψη, και μια δεύτερη μορφή, που σχετίζεται με τη παρουσία φλεγμονής-αθρωμάτωσης (Malnutrition Inflammation Atheromatosis Syndrome) και είναι και η πιο σοβαρή. Η αξιολόγηση της θρεπτικής κατάστασης του ασθενούς από τη πλευρά του κλινικού διαιτολόγου γίνεται μέσω της φυσικής εξέτασης (διαιτολογικό ιστορικό/ ημερολόγιο διατροφής τριών ημερών), ανθρωπομετρικών μετρήσεων (σωματικό βάρος, ύψος, δείκτης μάζας σώματος, ποσοστό μεταβολής σωματικού βάρους, πάχος δερματικής πτυχής, περίμετρος βραχίονα) και υποκειμενικής συνολικής αξιολόγησης.

Οι διατροφικές αλλαγές που συνήθως συμβαίνουν κατά την εξέλιξη της νεφρικής νόσου, και κρίνεται απαραίτητο να λαμβάνονται υπόψη για το σχεδιασμό του κατάλληλου εξατομικευμένου διαιτολογίου του ασθενούς από τον Κλινικό Διαιτολόγο, είναι: απώλεια βάρους (σαρκοπενία, πρωτεϊνικός - θερμιδικός υποσιτισμός, ανορεξία, δυσπαρρόφηση, υπερμεταβολισμός, καχεξία, αφυδάτωση), διαταραχές στη συγκέντρωση των βιταμινών, (μείωση φολικού οξέος, πυριδοξίνης, νιασίνης, βιταμίνης C, D₃, αύξηση ομοκυστεΐνης και βιταμίνης A), διαταραχές στη συγκέντρωση μετάλλων (μείωση ψευδαργύρου, σεληνίου, σιδήρου, ασβεστίου, αύξηση χαλκού, μαγνησίου και φωσφόρου), ηλεκτρολύτες (υπερκαλιαιμία, υπονατρίαζία), έλλειψη καρνιτίνης, λιπίδια (υπερτριγλυκεριδαίμια, υποχολεστερολαιμία), υδατάνθρακες (ινσουλινοαντίσταση, υπεργλυκαιμία).

Λαμβάνοντας υπόψη την απουσία προοπτικών μελετών διατροφικής παρέμβασης σε ηλικιωμένους η επιστημονική κοινότητα αποδέχεται ότι οι διατροφικές συστάσεις που ισχύουν για τους ενήλικες με ΧΝΝ, ισχύουν και για τους ηλικιωμένους ασθενείς. Παρόλ' αυτά είναι σημαντικό να εκτιμούνται με σοβαρότητα οι κίνδυνοι που ελλοχεύουν από μια δίαιτα χαμηλής περιεκτικότητας σε πρωτεΐνη στους ηλικιωμένους. Γι' αυτό το λόγο, δεν προτείνεται δίαιτα με πρόσληψη πρωτεΐνης χαμηλότερη από 1 gr/kr ΣΒ/ημέρα σε υποσιτισμένους ασθενείς και / ή σε ασθενείς ηλικίας μεγαλύτερης των ογδόντα ετών, αφού σε αυτήν την ηλικιακή ομάδα, ο κίνδυνος ανάπτυξης υποθρεψίας είναι υψηλότερος από την ωφέλεια που πιθανώς να αποφέρει ο πρωτεϊνικός περιορισμός της διαίτας.

Συνοψίζοντας, ο πίνακας που ακολουθεί είναι ενδεικτικός των διατροφικών οδηγιών που πρέπει να ακολουθούν οι ασθενείς με ΧΝΝ και ΧΝΝΤΣ, ώστε, είτε να επιβραδυνθεί η έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας, είτε να καθυστερήσει η εισαγωγή του ασθενούς στην εξωνεφρική κάθαρση, είτε να διατηρηθεί ο ασθενής σε μια καλή θρεπτική κατάσταση, ώστε να αυξηθεί το προσδόκιμο επιβίωσης του.

	ΧΝΑ ΣΤΑΔΙΟΥ 1-4	ΑΙΜΟΚΑΘΑΡΣΗ ΣΤΑΔΙΟ 5	ΠΕΡΙΤΟΝΑΪΚΗ ΚΑΘΑΡΣΗ ΣΤΑΔΙΟ 5
ΘΕΡΜΙΔΕΣ (kcal/kg/d)	35<60 yrs 30-35> 60yrs	35<60yrs 30-35> 60yrs	35<60yrs 30-35> 60yrs
ΠΡΩΤΕΪΝΗ (gr/kg/d)	0,6-0,8 60-75% HBV*	1,2 >50% HBV	1,2-1,3 >50% HBV
ΛΙΠΟΣ	Ασθενείς με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο <10% κορεσμένα λίπη, 250-300 mg chol/day		
ΝΑΤΡΙΟ (mg/d)	2000	2000	2000
ΚΑΛΙΟ (mg/d)	Εξαρτάται από τις εργαστηριακές τιμές	2000-3000 (8-17mg/kg/d)	3000-4000 (8-17mg/kg/d)
ΑΣΒΕΣΤΙΟ (mg/d)	1200	1400-1600	800-1000
ΦΟΣΦΩΡΟΣ (mg/d)	Εξαρτάται από τις εργαστηριακές τιμές	800-1000	800-1000
ΥΓΡΑ (ml/d)	Δεν περιορίζονται με φυσιολογική αποβολή ούρων (τουλάχιστον 3 lt/d σε πολυουρία)	1000 + όγκος ούρων που αποβάλλονται Σε ανουρικούς 750-1000	1500-2000

*HBV= υψηλής βιολογικής αξίας

Ιωάννης Κανονίδης

Καθηγητής Καρδιολογίας, Β΄ Καρδιολογική Κλινική Α.Π.Θ.,
«ΙΠΠΟΚΡΑΤΕΙΟ» Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη

Η νεφρική ανεπάρκεια αποτελεί έναν ανεξάρτητο επιβαρυντικό παράγοντα της στεφανιαίας νόσου. Η παρουσία της επιβαρύνει τόσο το βαθμό των αθηρωματικών βλαβών των στεφανιαίων όσο και το ρυθμό με τον οποίο αυτές εξελίσσονται. Η επίδραση αυτή είναι ανάλογος του βαθμού της νεφρικής δυσλειτουργίας, δηλαδή ανάλογος του περιορισμού του ρυθμού της σπειραματικής διήθησης (GFR), επομένως εκφράζεται στο μέγιστο δυνατό βαθμό στους αιμοκαθαιρούμενους ασθενείς. Από τα ανωτέρω συνεπάγεται ότι ένας νεφροπαθής με στεφανιαία νόσο θα έχει χειρότερη πρόβλεψη από ένα μη νεφροπαθή με την ίδια νόσο. Αυτό το χαρακτηριστικό καθιστά τους στεφανιαίους νεφροπαθείς ομάδα υψηλού κινδύνου, η οποία επιπλέον είναι ιδιαίτερα ανθεκτική στη θεραπευτική αντιμετώπιση, είτε αυτή είναι φαρμακευτική είτε όχι. Γενικότερα, οποιαδήποτε θεραπευτική αντιμετώπιση στους στεφανιαίους νεφροπαθείς, έστω και εάν είναι ευεργετική, θα είναι λιγότερο αποτελεσματική σε σύγκριση με τους μη νεφροπαθείς στεφανιαίους. Οι γενικές θεραπευτικές αρχές αντιμετώπισης της στεφανιαίας νόσου που εφαρμόζονται στο γενικότερο πληθυσμό των στεφανιαίων ασθενών εφαρμόζονται και στην ειδικότερη ομάδα των νεφροπαθών στεφανιαίων με κάποιες επί μέρους διαφοροποιήσεις.

Όσον αφορά τη φαρμακευτική αντιμετώπιση τα αντιαιμοπεταλιακά προσφέρουν προστασία στους νεφροπαθείς αν και υπάρχει η τάση να χρησιμοποιούνται λιγότερο (ιδίως τα ισχυρότερα από αυτά, όπως ανταστολείς IIb/IIIa) λόγω κινδύνου αιμορραγιών. Η υπολιπιδαιμική αγωγή παρά το ιδιαίτερο προφίλ των νεφροπαθών εξακολουθεί και είναι αποτελεσματική, όπως έδειξαν τόσο μετα-αναλύσεις παλαιότερων μελετών όσο και νεώτερες μελέτες (SHARP). Οι αναστολείς του συστήματος RAAS με τη γνωστή νεφροπροστατευτική δράση τους ασκούν ευρύτερη κλινική προστασία τόσο σε επίπεδο καρδιάς όσο και σε επίπεδο νεφρών. Τέλος, οι β-αποκλειστές ασκούν ισχυρή προστατευτική δράση στη στεφανιαία νόσο των νεφροπαθών, τόσο στην οξεία φάση όσο και μακροπρόθεσμα με σημαντική μείωση της άμεσης και απώτερης θνητότητας.

Όσον αφορά τις επεμβατικές και χειρουργικές μεθόδους αντιμετώπισης, η αορτοστεφανιαία παράκαμψη φαίνεται να δίνει τα καλύτερα κλινικά αποτελέσματα, ενώ η αγγειοπλαστική με τη συνοδό χρήση επικαλυμμένων προθέσεων (Drug-eluting stents) προσφέρει επίσης σαφή κλινικά πλεονεκτήματα στους στεφανιαίους νεφροπαθείς, πάντοτε όμως κατώτερα των αντιστοίχων που παρατηρούνται στους μη νεφροπαθείς στεφανιαίους. Θα πρέπει να έχουμε πάντοτε κατά νουν ότι τα συμπεράσματα αυτά στηρίζονται κυρίως σε μεγάλες κλινικές μελέτες παρατήρησης ενώ σπανίζουν οι αυστηρά τυχαιοποιημένες διπλές τυφλές μελέτες, γεγονός το οποίο μπορεί να εμπεριέχει κάποιο ποσοστό απόκλισης από την αλήθεια (biased) με την επιλογή των κλινικών ηπιότερων περιπτώσεων για επιθετική αντιμετώπιση με αποτέλεσμα αυτές τελικά να φαίνονται αποτελεσματικότερες.

ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΩΝ ΛΙΠΙΔΙΩΝ ΣΤΗ ΧΡΟΝΙΑ ΝΕΦΡΙΚΗ ΝΟΣΟ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ

Dr. Μάνθος Αρ. Δαρδαμάνης

Διευθυντής Νεφρολογικού Τμήματος, Γενικό Νοσοκομείο Πρέβεζας, Πρέβεζα

Εισαγωγή

Είναι πλέον τεκμηριωμένο ότι η καρδιαγγειακή νόσος αποτελεί την κύρια αιτία νοσηρότητας και θνησιμότητας σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο (ΧΝΝ). Παρά το γεγονός ότι μερικοί ασθενείς με ΧΝΝ θα καταλήξουν σε τελικό στάδιο, οι περισσότεροι απ' αυτούς θα πεθάνουν από καρδιαγγειακό νόσημα πριν προλάβουν να ενταχθούν σε εξωνεφρική κάθαρση. Ακόμη και η μετρίου βαθμού ΧΝΝ συσχετίζεται άμεσα με την ανάπτυξη καρδιαγγειακής νόσου, γι' αυτό και η Αμερικανική Εταιρεία Καρδιολογίας έχει συστήσει να ταξινομούνται οι ασθενείς αυτοί στην ομάδα του υψηλότερου κινδύνου για εμφάνιση καρδιαγγειακών επεισοδίων.

Στην αθηρωγένεση και την καρδιαγγειακή νόσο ασθενών με ΧΝΝ συμβάλλουν πολλοί παράγοντες. Αν και στο γενικό πληθυσμό οι περισσότερες περιπτώσεις στεφανιαίας νόσου μπορούν να αποδοθούν στους παραδοσιακούς παράγοντες κινδύνου Framingham, σε ασθενείς με ΧΝΝ φαίνεται ότι κεντρικό ρόλο παίζουν μη παραδοσιακοί παράγοντες, αλλά άλλοι που σχετίζονται με την ουραιμία, όπως η φλεγμονή, το οξειδωτικό stress, η αναιμία, η υποθρεψία, η ασβέστωση του τοιχώματος των αγγείων και η δυσλειτουργία του ενδοθηλίου. Μελέτες πάντως που εξέτασαν τη χρησιμότητα σύγχρονων δεικτών καρδιαγγειακής νόσου έδειξαν ότι αυτοί πολύ λίγο συμβάλλουν στη διαπίστωση καρδιαγγειακού κινδύνου έναντι των παραδοσιακών παραγόντων κινδύνου, σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία, καθώς και σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ΧΝΝ. Από τους παραδοσιακούς παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο στο γενικό πληθυσμό ο πιο σημαντικός είναι η δυσλιπιδαιμία. Η ολική και η LDL χοληστερόλη είναι οι δυο πιο σημαντικοί ανεξάρτητοι παράγοντες καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνησιμότητας.

Είναι επίσης γνωστό ότι οι ασθενείς με μειωμένη νεφρική λειτουργία εμφανίζουν σημαντικές διαταραχές στον μεταβολισμό των λιποπρωτεϊνών με αποτέλεσμα σημαντική δυσλιπιδαιμία. Ο ακριβής όμως μηχανισμός με τον οποίο αυτές οι διαταραχές παίζουν ρόλο στην παθογένεση της αθηρωσκλήρωσης δεν έχει ακόμη διευκρινιστεί πλήρως.

Η ΧΝΝ χαρακτηρίζεται από ειδικές μεταβολικές διαταραχές των λιποπρωτεϊνών του πλάσματος. Οι διαταραχές αυτές αφορούν όλα τα κλάσματα των λιποπρωτεϊνών με διακυμάνσεις που εξαρτώνται από το βαθμό της νεφρικής προσβολής, την αιτιολογία της πρωτοπαθούς νόσου, την παρουσία νεφρωσικού συνδρόμου και την μέθοδο υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας (αιμοκάθαρση ή περιτοναϊκή κάθαρση).

Διαταραχές των τριγλυκεριδίων

Η υπερτριγλυκεριδαιμία είναι η πιο συχνή ποσοτική διαταραχή των λιπιδίων σε ασθενείς με ΧΝΝ. Οι συγκεντρώσεις των λιποπρωτεϊνών που είναι πλούσιες σε τριγλυκερίδια (VLDL, χυλομικρά και τα κατάλοιπά τους) αρχίζουν να αυξάνουν σε αρχικά ήδη στάδια της ΧΝΝ και εμφανίζουν τις υψηλότερες τιμές σε ασθενείς με νεφρωσικό σύνδρομο και ασθενείς υπό αιμοκάθαρση, ιδιαίτερα δε σε ασθενείς υπό περιτοναϊκή κάθαρση. Αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι ασθενείς με μειωμένη νεφρική λειτουργία εμφανίζουν αύξηση τριγλυκεριδίων ακόμη και όταν η κρεατινίνη του αίματος είναι φυσιολογική. Επίσης, ασθενείς με ΧΝΝ εμφανίζουν συνήθως ιδιαίτερα υψηλά επίπεδα τριγλυκεριδίων μετά από λιπαρό γεύμα (μεταγευματική λιπαιμία).

Ο κύριος μηχανισμός που θεωρείται υπεύθυνος για την αυξημένη συγκέντρωση των πλούσιων σε τριγλυκερίδια λιποπρωτεϊνών σε ασθενείς με ΧΝΝ είναι η καθυστέρηση του καταβολισμού τους. Η καθυστέρηση αυτή του καταβολισμού των λιποπρωτεϊνών φαίνεται ότι

μάλλον οφείλεται σε μειωμένη δραστηριότητα της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης (LPL), ως συνέπεια αφενός μεν της προς τα κάτω ρύθμισης του γονιδίου του ενζύμου και αφετέρου της παρουσίας αναστολέων της λιπάσης.

Εκτός από τον μειωμένο ρυθμό καταβολισμού στη ΧΝΝ μπορεί να παίζει ρόλο και η αυξημένη ηπατική παραγωγή πλούσιων σε τριγλυκερίδια λιποπρωτεϊνών. Είναι γνωστό ότι στη ΧΝΝ παρατηρείται αντίσταση στην ινσουλίνη εξαιτίας της οποίας προάγεται η ηπατική παραγωγή VLDL. Μπορεί συνεπώς να υποθεθεί ότι η υπερπαραγωγή των VLDL ως συνέπεια της αντίστασης στην ινσουλίνη μπορεί να συμβάλλει στην εμφάνιση της υπερτριγλυκεριδαιμίας στους ασθενείς με ΧΝΝ.

Στους ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση η συνεχής χορήγηση ηπαρίνης μικρού μοριακού βάρους μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα μειωμένο καταβολισμό των πλούσιων σε τριγλυκερίδια λιποπρωτεϊνών, καθόσον η ηπαρίνη απελευθερώνει LPL από την επιφάνεια των ενδοθηλιακών κυττάρων επιφέροντας με την μακροχρόνια χρήση της εξάντληση του ενζύμου. Άλλες πάντως μελέτες που εξέτασαν τον ρόλο της ηπαρίνης στην δυσλιπιδαιμία της αιμοκάθαρσης έδειξαν αντικρουόμενα αποτελέσματα. Σύγκριση υπάρχει επίσης στο κατά πόσον οι χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνες υπερτερούν, όσον αφορά την δυσλιπιδαιμία της αιμοκάθαρσης, έναντι των κλασικών μη κλασματοποιημένων ηπαρίνων.

Υπερτριγλυκεριδαιμία και μεμβράνη αιμοκάθαρσης

Μελέτες που αφορούσαν την επίδραση του τύπου της μεμβράνης αιμοκάθαρσης στην δυσλιπιδαιμία της αιμοκάθαρσης έδωσαν επίσης αντικρουόμενα αποτελέσματα. Είχε φανεί ότι η χρήση των υψηλής διαπερατότητας μεμβρανών (High Flux) πολυσουλφόνης ή τριοξικής κυτταρίνης συνοδεύονταν από σημαντική μείωση των τριγλυκεριδίων. Η βελτίωση αυτή θα μπορούσε να οφείλεται, εν μέρει τουλάχιστον, σε αύξηση του λόγου απολιποπρωτεϊνης C-II / C-III, η οποία αυξάνει τη δραστηριότητα της LPL και διευκολύνει την εντός των ενδοθηλιακών κυττάρων λιπόλυση των πλούσιων σε τριγλυκερίδια λιποπρωτεϊνών. Άλλες πάντως μελέτες υποστηρίζουν ότι το είδος της μεμβράνης του φίλτρου δεν επηρεάζει τα χαρακτηριστικά της δυσλιπιδαιμίας.

Υπερτριγλυκεριδαιμία και περιτοναϊκή κάθαρση

Αντίθετα από τους ασθενείς υπό αιμοκάθαρση, η υπερτριγλυκεριδαιμία είναι πιο συχνή στους ασθενείς υπό περιτοναϊκή κάθαρση. Αν και οι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί δεν έχουν διευκρινιστεί, έχει υποθεθεί ότι η σημαντική απορρόφηση γλυκόζης από το περιτοναϊκό διάλυμα μπορεί να παίζει σημαντικό ρόλο οδηγώντας σε αύξηση της έκκρισης ινσουλίνης και αυξημένη ως εκ τούτου σύνθεση VLDL.

Διαταραχές των χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών (LDL)

Η ολική χοληστερόλη του πλάσματος στους ασθενείς τελικού σταδίου ΧΝΝ είναι συνήθως φυσιολογική ή μειωμένη και σπανίως αυξημένη. Σημαντικός παράγοντας που καθορίζει τα επίπεδα στο πλάσμα των πλούσιων σε χοληστερόλη λιποπρωτεϊνών, εκτός από την επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας είναι ο βαθμός της πρωτεϊνουρίας.

Στην ομοίωση της χοληστερόλης σημαντικό ρόλο παίζει επίσης η πρόσληψή της από τους LDL υποδοχείς. Η ΧΝΝ με απουσία βαριάς πρωτεϊνουρίας ή σημαντικής σπειραματοσκλήρυνσης δεν επηρεάζει την έκφραση των LDL υποδοχέων στα ηπατοκύτταρα. Εν αντιθέσει, ασθενείς με πρωτεϊνουρία επιπέδων νεφρωσικού συνδρόμου παρουσιάζουν επίκτητη ανεπάρκεια LDL υποδοχέων. Σημαντικό ρόλο στην εμφάνιση της δυσλιπιδαιμίας στη ΧΝΝ, εκτός από τις διαταραχές των λιπολυτικών ενζύμων, διαδραματίζουν και οι διαταραχές της σύστασης των λιποπρωτεϊνικών σωματιδίων. Έτσι, εξαιτίας διαταραχών των LDL στην ουραιμία (π.χ. οξειδωση ή καρβαμυλίωση) ή διαταραχών της δομής της αποπρωτεϊνης Β μειώνεται η ικανότητα σύνδεσής τους με τον υποδοχέα τους, με αποτέλεσμα να μειώνεται ο

καταβολισμός τους και να αυξάνεται ο χρόνος παραμονή τους στην κυκλοφορία. Πρέπει πάντως να τονιστεί ότι σε ουραιμικούς ασθενείς παρατηρείται μείωση του αριθμού και της ενεργότητας των LDL υποδοχέων, η οποία συνεισφέρει στη μείωση του καταβολισμού των LDL.

Ασθενείς με ΧΝΝ με ή χωρίς βαριά πρωτεϊνουρία παρουσιάζουν σημαντικές ποιοτικές διαταραχές στον μεταβολισμό των LDL. Σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη πρώιμης καρδιαγγειακής νόσου διαδραματίζει η αυξημένη συγκέντρωση ορισμένων λιποπρωτεϊνικών υποκλασμάτων που έχουν μεγάλη αθηρογόνο δυνατότητα, όπως τα κατάλοιπα των χυλομικρών και οι μικρές πυκνές LDL. Οι μικρές και πυκνές LDL αποτελούν χαρακτηριστικό παράδειγμα αθηρογονών λιποπρωτεϊνικών σωματιδίων (έχουν τριπλάσια αθηρογόνο δράση σε σύγκριση με τις μεγάλες LDL). Οι συγκεντρώσεις αυτών των σωματιδίων είναι αυξημένες σε ουραιμικούς ασθενείς και ιδιαίτερα σε ασθενείς με διαβητική νεφροπάθεια ή σε διαβητικούς ασθενείς υπό αιμοκάθαρση με υπερτριγλυκεριδαίμια. Σ' αυτές τις περιπτώσεις αν και τα επίπεδα της LDL χοληστερόλης μπορεί να είναι φυσιολογικά ή και μειωμένα, ο κίνδυνος εμφάνισης στεφανιαίας νόσου είναι ιδιαίτερα αυξημένος. Το ποσοστό των μικρών και πυκνών LDL σωματιδίων που θεωρούνται ιδιαίτερα αθηρογόνα είναι αυξημένα. Οι μικρές και πυκνές LDL αποτελούν μια υποομάδα που παρουσιάζουν υψηλή τάση να διαπερνούν το τοίχωμα των αγγείων, να οξειδώνονται και να πυροδοτούν την διαδικασία της αθηροσκλήρωσης.

Δισλιπιδαιμία και Sevelamere

Αρκετές μελέτες έχουν διερευνήσει το ρόλο της χορήγησης της ρητίνης δέσμευσης του φωσφόρου υδροχλωρικής σεβελαμέρης στα επίπεδα της χοληστερόλης και της αποπρωτεΐνης Β σε ασθενείς υπό αιμοκάθαρση και περιτοναϊκή κάθαρση. Φάνηκε ότι η υδροχλωρική σεβελαμέρη μειώνει σημαντικά τα επίπεδα της ολικής χοληστερόλης και της αποπρωτεΐνης Β σε ασθενείς σε αιμοκάθαρση. Η μείωση αυτή της χοληστερόλης από τη σεβελαμέρη είναι προφανώς άσχετη με την μείωση του φωσφόρου και οφείλεται κυρίως στην απομάκρυνση των χολικών οξέων, ιδιότητα που μοιάζει με τη δράση της χολεστυραμίνης. Είναι αναμενόμενο η ίδια δράση να παρατηρηθεί και σε ασθενείς που υποβάλλονται σε περιτοναϊκή κάθαρση.

Διαταραχές της λιποπρωτεΐνης (α)

Η λιποπρωτεΐνη (α) (Lp(a)), παριστά λιπιδικό σωματίδιο σαν την LDL από την οποία διαφέρει από την παρουσία αποπρωτεΐνης (α), η οποία συνδέεται με το μόριο της αποπρωτεΐνης Β-100 με δισουλφιδικό δεσμό. Η αποπρωτεΐνη (α) έχει υψηλή συγγένεια στο πλάσμα με την πρωτεάση του ζιμογόνου του πλασμινογόνου, η οποία αναστέλλει την μετατροπή του πλασμινογόνου σε πλασμίνη. Πιστεύεται έτσι ότι η Lp(a) προάγει την θρομβογένεση, εφόσον αναστέλλει την ινοδόλυση διά της πλασμίνης.

Διαταραχές των υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών (HDL)

Predialysis ασθενείς

Η κύρια λειτουργία της HDL είναι η μεταφορά της πλεονάζουσας χοληστερόλης από το αρτηριακό τοίχωμα στο ήπαρ για απέκκριση. Η διαδικασία που αποκαλείται κοινώς «ανάστροφη μεταφορά χοληστερόλης», είναι κριτικής σημασίας για την ενδοκυττάρια ομοιοστάση της χοληστερόλης και την προστασία έναντι της αθηροσκλήρωσης. Επιπλέον, η HDL συμπεριφέρεται σαν ένας δυναμικός ενδογενής αναστολέας της φλεγμονής, της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων και της οξειδωσης της LDL χοληστερόλης εξαιτίας ενός αριθμού αποπρωτεϊνών που σχετίζονται με την HDL (κυρίως αποπρωτεΐνη Α-I) και ενζύμων (παραοξονάση-1, παράγοντα ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων, ακετυλυδρολάση, και λεκιθιν-χοληστερολ-ακυλτρανσφεράση (LCAT)). Έτσι, στην ουραιμία παρατηρούνται αυξημένες συγκεντρώσεις πρωτεϊνών οξείας φάσης, όπως η CRP, ή IL-6, η Lp(a) και το ινωδογόνο και μειωμένα επίπεδα αντιαθηρογόνων παραγόντων, όπως η HDL και η αποπρωτεΐνη Α-I. και οι

δύο αυτές καταστάσεις συσχετίζονται θετικά με την εμφάνιση και εξέλιξη της στεφανιαίας νόσου και την καρδιαγγειακή και ολική θνητότητα στους ουραιμικούς ασθενείς. Αρκετές επιδημιολογικές μελέτες έχουν δείξει ότι η HDL χοληστερόλη αποτελεί έναν αρνητικό παράγοντα κινδύνου για την αθηροσκλήρωση. Ασθενείς με ΧΝΝ έχουν γενικώς μειωμένα επίπεδα HDL χοληστερόλης σε σχέση με υγιή άτομα.

Διαταραχές της HDL στην αιμοκάθαρση και την περιτοναϊκή κάθαρση

Η αιμοκάθαρση και η περιτοναϊκή κάθαρση μπορεί να έχουν έναν καθοριστικό ρόλο στα μειωμένα επίπεδα χοληστερόλης. Έτσι, σε ασθενείς υπό αιμοκάθαρση ο τύπος της μεμβράνης και του διαλύματος που χρησιμοποιείται μπορεί να επηρεάσουν τα επίπεδα της HDL. Έχει φανεί ότι οι υψηλής διαπερατότητας μεμβράνες (High Flux) έναντι των αντίστοιχων χαμηλής (Lowflux) σχετίζονται με αύξηση των επιπέδων της αποηρωτεΐνης A-I και της HDL. Επιπρόσθετα ο τύπος του διαλύματος μπορεί να επηρεάσει σημαντικά τα επίπεδα των λιποπρωτεϊνών. Πράγματι η χρήση διαλύματος διπτανθρακικών μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα υψηλότερα επίπεδα HDL απ' ό,τι η χρήση διαλύματος οξικών.

Θεραπευτική προσέγγιση της δυσλιπιδαιμίας στη ΧΝΝ

Στους ασθενείς με ΧΝΝ λόγω της ιδιαίτερα υψηλής θνησιμότητας από καρδιαγγειακά νοσήματα και παρά την αβεβαιότητα που αφορά το ρόλο της δυσλιπιδαιμίας στην παθογένεση της αθηροσκληρωτικής νόσου, η ομάδα εργασίας for Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI) πρότεινε για τους ασθενείς σε τελικό στάδιο ΧΝΝ να ακολουθείται το ίδιο θεραπευτικό πρωτόκολλο με στόχους επιπέδων LDL χοληστερόλης όπως στο γενικό πληθυσμό και προτείνει ιδιαίτερα επιθετική θεραπεία. Πρόσφατες μελέτες πάντως δείχνουν ότι η υπολιπιδαιμική θεραπευτική αγωγή σε άτομα με μειωμένη νεφρική λειτουργία έχει περιορισμένα αποτελέσματα, λίγοι δε ασθενείς επιτυγχάνουν τους θεραπευτικούς στόχους. Είναι πιθανό ότι ο σημαντικότερος παράγοντας που περιορίζει τη χρήση υπολιπιδαιμικών φαρμάκων σε ασθενείς με ΧΝΝ είναι τα αντικρουόμενα αποτελέσματα μελετών που προσπάθησαν να αποσαφηνίσουν την επίδραση των στατινών στην ολική θνησιμότητα τέτοιων ασθενών αλλά και στην οφειλόμενη σε καρδιαγγειακά αίτια.

Η απόφαση για τη χορήγηση θεραπείας και η επιλογή της θεραπείας πρέπει να βασίζονται στην ηλικία των ασθενών, στην παρουσία υποκείμενης πρωτοπαθούς δυσλιπιδαιμίας και στην παρουσία άλλων σημαντικών παραγόντων κινδύνου, όπως υπέρτασης, σακχαρώδη διαβήτη, καπνίσματος και οικογενειακού ιστορικού καρδιαγγειακής νόσου.

Ιδιαίτερη σημασία έχει η υπολιπιδαιμική δίαιτα. Μια δίαιτα φτωχή σε υδατάνθρακες και κεκορεσμένα λιπαρά οξέα και πλούσια σε μονο - και πολυακόρεστα λιπαρά οξέα έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση των τριγλυκεριδίων του ορού. Ωστόσο, πρέπει να δίνεται ιδιαίτερη έμφαση στην αποφυγή μειωμένης πρόσληψης των απαραίτητων θρεπτικών ουσιών, ώστε να αποφευχθεί η υποθρεψία.

Η προσεκτική αύξηση της σωματικής δραστηριότητας στους ουραιμικούς ασθενείς βελτιώνει τόσο την λιπιδαιμική τους εικόνα, όσο και τη δυσανεξία στους υδατάνθρακες.

Η χορήγηση ω-3 λιπαρών οξέων είναι χρήσιμη κυρίως σε περιπτώσεις ανθεκτικής υπερτριγλυκεριδαιμίας, ενώ η χορήγηση καρνιτίνης σε ασθενείς υπό αιμοκάθαρση τελεί υπό αμφισβήτηση.

Η χρησιμοποίηση ηπαρίνης χαμηλού μοριακού βάρους σε αντικατάσταση της κλασικής ηπαρίνης ως αντιπηκτικού κατά τη διαδικασία της αιμοκάθαρσης έχει αποδειχθεί ότι βελτιώνει τις λιπιδαιμικές παραμέτρους των ασθενών υπό αιμοκάθαρση (μείωση ολικής χοληστερόλης, μείωση LDL χοληστερόλης, μείωση αποηρωτεΐνης Β).

Είναι γνωστό ότι οι στατίνες αποτελούν τα πιο συχνά χορηγούμενα υπολιπιδαιμικά φάρμακα στον γενικό πληθυσμό και πολύ μεγάλος αριθμός τυχαίοποιημένων προοπτικών μελετών έχει δείξει ότι η χρήση τους συνοδεύεται από εντυπωσιακή μείωση εμφάνισης καρδιαγγειακών επεισοδίων.

Μια άλλη σημαντική ομάδα υπολιπιδαιμικών φαρμάκων αποτελούν τα παράγωγα του ινικού οξέος, οι φιβπράτες. Τα φάρμακα αυτά τροποποιούν την έκφραση γονιδίων που εμπλέκονται στον μεταβολισμό των λιποπρωτεϊνών με αποτέλεσμα την μείωση των επιπέδων των τριγλυκεριδίων, την αύξηση της HDL χοληστερόλης και την μετατροπή των μικρών και πιο αθηρογόνων LDL σωματιδίων σε μεγαλύτερα και πιο επιπλέοντα στον ορό σωματίδια (146). Έτσι, θεωρητικώς αυτά τα φάρμακα φαίνεται να αποτελούν ιδεατή μορφή αντιμετώπισης της δυσλιπιδαιμίας στην ουραιμία. Πάντως, σε άτομα με μειωμένη νεφρική λειτουργία έχει φανεί ότι η χορήγηση φιβπράτων, με πιθανή εξαίρεση την gemfibrozil, σχετίζεται με ιδιαίτερα υψηλό κίνδυνο ραβδομυόλυσης.

Για τους λόγους αυτούς φαίνεται λογικό ότι οι φιβπράτες πρέπει να χορηγούνται μόνο στους ασθενείς εκείνους με ΧΝΝ που έχουν ιδιαίτερα υψηλά επίπεδα τριγλυκεριδίων (>500 mg/dl). Σε τέτοιες περιπτώσεις ο κίνδυνος και μόνο οξείας παγκρεατίτιδας δικαιολογεί τη χρήση της gemfibrozil ως φάρμακο εκλογής. Σε τέτοιες εξαιρετικές περιπτώσεις μπορεί να έχει κάποιο ρόλο και η χορήγηση ω-3 πολυακόρεστων λιπαρών οξέων.

Στην αντιμετώπιση της δυσλιπιδαιμίας της ΧΝΝ ίσως παίζουν ρόλο και άλλα υπολιπιδαιμικά φάρμακα που χορηγούνται με αυξανόμενο ρυθμό στο γενικό πληθυσμό, όπως η νιασίνη, τα ω-3 πολυακόρεστα λιπαρά οξέα και η ezetimibe. Πάντως παρά τις ενδείξεις διάφορων μελετών για την ωφελιμότητά τους δεν υπάρχουν αξιόπιστες μελέτες που να αποδεικνύουν την αποτελεσματικότητά τους στην μείωση της καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνησιμότητας.

Ειρήνη Γράψα

Νεφρολόγος, Επίκουρη Καθηγήτρια Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών,
Πανεπιστημιακή Νεφρολογική Κλινική, Νοσοκομείο «ΑΡΕΤΑΙΕΙΟ», Αθήνα

Χρυσούλα Πιπιλή

Νεφρολογική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, Νοσοκομείο «ΑΡΕΤΑΙΕΙΟ», Αθήνα

Οι αγγειίτιδες που παρατηρούνται στην Τρίτη Ηλικία χαρακτηρίζονται από προσβολή των μικρών αγγείων και σχετίζονται με την παρουσία Αντιουδετερόφιλων κυτταροπλασματικών αντισωμάτων (ANCA). Μπορεί να είναι συστηματικού τύπου - κοκκιωμάτωση Wegener, μικροσκοπική πολυαγγειίτιδα-ή να περιορίζονται μόνο στα νεφρά. Ο επιπολασμός τους ανέρχεται σε 20 περιπτώσεις/εκατομμύριο ανά έτος⁽¹⁾ και η θνησιμότητα τους, χωρίς θεραπεία με ανοσοκατασταλτικά, σε 85% στο πρώτο έτος της διάγνωσης⁽²⁾. Με τα σύγχρονα ανοσοκατασταλτικά σχήματα η θνησιμότητα μειώθηκε σημαντικά στο 18 % στο πρώτο χρόνο και 25% στα πέντε χρόνια⁽³⁾. Η νεφρική συμμετοχή εκδηλώνεται κύρια με εστιακή νεκρωτική σπειραματονεφρίτιδα με την παρουσία μνηοειδών σχηματισμών και την απουσία εναπόθεσης ανοσοσυμπλεγμάτων. Το 20-30% των ασθενών καταλήγει σε νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου σε ένα έως πέντε έτη από την αρχική διάγνωση⁽³⁾.

Τα συμπτώματα της αγγειίτιδας στους ασθενείς >65 ετών είναι ήπια και ασαφή με αποτέλεσμα να καθυστερεί η τεκμηρίωση της νόσου. Ωστόσο, υπάρχουν σημεία από τα νεφρά που θέτουν την υποψία και οδηγούν στη διάγνωση της. Αυτά είναι η οξεία επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας χωρίς εμφανή αιτία, το ενεργό ίζημα των ούρων με χαρακτηριστικά σπειραματονεφρίτιδας (δύσμορφα ερυθρά και πρωτεинуρία) και η θετικοποίηση των ANCA. Η επιβεβαίωση της νόσου γίνεται με την βιοψία νεφρού. Σε μελέτη των Moutzouris και συν σε ασθενείς 65-74 ετών με οξεία νεφρική βλάβη και θετικά ANCA κατέδειξε ανοσοπενική σπειραματονεφρίτιδα με νεκρωτικές αλλοιώσεις⁽⁴⁾.

Μελέτες σε ασθενείς με αγγειίτιδα αναφέρουν ότι η αύξηση της ηλικίας και η προοδευτική μείωση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης (GFR) σχετίζονται με την θνησιμότητα (5-7). Στη μελέτη των Panagiotakis και συν ⁽⁷⁾ τα ποσοστά θνησιμότητας για τους ασθενείς >65 έτη με αγγειίτιδα, ήταν 60% σε σύγκριση με τους νεώτερους που ήταν 19%. Η Ευρωπαϊκή ομάδα μελέτης αγγειίτιδων προτείνει το δείκτη CBOE (combined burden of events score) για την εκτίμηση της πρόγνωσης ασθενών με αγγειίτιδα, ο οποίος επηρεάζεται από την ηλικία και τη σπειραματική διήθηση. Ο δείκτης CBOE έχει χρησιμοποιηθεί για την λήψη αποφάσεων σχετικά με την εφαρμογή ή αποφυγή θεραπείας. Φαίνεται λοιπόν ότι όσο αυξάνει ο CBOE τόσο αυξάνει η θνητότητα των ασθενών με αγγειίτιδα και για τιμές >7 συστήνεται εγκατάληψη της θεραπείας⁽⁵⁾.

Τα θεραπευτικά πρωτόκολλα που εφαρμόζονται στους ασθενείς >65 ετών δεν διαφέρουν από αυτά των ενηλίκων. Περιλαμβάνουν την χρήση κορτικοειδών και κυκλοφωσφαμιδής (ενδοφλέβια ή από του στόματος) ως θεραπεία επαγωγής, και της αζαθειοπρίνης ή της μοφετιλικής μυκοφαινολατης ως θεραπεία συντήρησης. Επίσης η πλασμαφαίρεση έχει ισχυρή ένδειξη στην αντι-GBM νεφρίτιδα που επιπλέκεται με πνευμονική αιμορραγία⁽⁸⁾, ενώ μειώνει σημαντικά τον κίνδυνο εμφάνισης τελικού σταδίου νεφρικής ανεπάρκειας στους πρώτους 12 μήνες της νόσου⁽⁹⁾ με την προϋπόθεση ότι εφαρμόζεται έγκαιρα (πριν την αύξηση της κρεατινίνης ορού πάνω από 7-8 mg/dl⁽¹⁰⁾). Η συχνότητα υποτροπών της νόσου κυμαίνεται στα ίδια ποσοστά με τους νεώτερους ασθενείς και η θεραπεία με το μονοκλωνικό αντίσωμα rituximab μπορεί έχει ευεργετικά αποτελέσματα ως προς τη μείωση της συχνότητας τους⁽¹¹⁾.

Μια πρόσφατη αναδρομική μελέτη με 78 ασθενείς μέσης ηλικίας 83 ετών με αγγειίτιδα (ANCA θετικών κατά 93%), έδειξε ότι όσοι έλαβαν ανοσοκαταστολή παρουσίασαν μικρότερα ποσοστά τελικού σταδίου νεφρικής ανεπάρκειας σε ένα έτος και μικρότερα ποσοστά θανάτου στα δύο έτη σε σχέση με αυτούς που δεν έλαβαν αγωγή⁽¹²⁾. Ωστόσο, αναφέρεται ότι ασθενείς

>65 ετών με αγγειίτιδα μπορεί να παρουσιάσουν θανατηφόρες λοιμώξεις κατά τη διάρκεια της ανοσοκατασταλτικής αγωγής σε υψηλότερη συχνότητα από τους νεώτερους⁽⁵⁾. Για το λόγο αυτό χρειάζεται συνεκτίμηση του οφέλους και του κινδύνου εκ των επιπλοκών της θεραπείας πριν την έναρξη της.

Συμπερασματικά, οι αγγειίτιδες των μικρών αγγείων με νεφρική συμμετοχή είναι συχνότερες στα άτομα >65 από ότι σε νεώτερα άτομα. Η αντιμετώπιση τους παραμένει ιατρική πρόκληση, λόγω των επιπλοκών της θεραπείας. Παρόλα αυτά νεώτερα δεδομένα υποστηρίζουν ότι η θεραπευτική αγωγή μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο του τελικού σταδίου της χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας καθώς και τον κίνδυνο θανάτου.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Ntatsaki E, Watts RA, Scott DG. Epidemiology of ANCA-associated vasculitis. *Rheum Dis Clin North Am* 2010; 36: 447-461.
2. Jayne D. Current attitudes to the therapy of vasculitis. *Kidney Blood Press Res* 2003; 26: 231-239.
3. Booth AD, Almond MK, Burns A *et al*. Outcome of ANCA-associated renal vasculitis: a 5-year retrospective study. *Am J Kidney Dis* 2003; 41: 776-784. |
4. Moutzouris DA, Herlitz L, Appel GB *et al*. Renal biopsy in the very elderly. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4: 1073-1082.
5. Little MA, Nightingale P, Verburgh CA *et al*. Early mortality in systemic vasculitis: relative contribution of adverse events and active vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 1036-1043.
6. Harper L, Savage CO. ANCA-associated renal vasculitis at the end of the twentieth century: a disease of older patients. *Rheumatology (Oxford)* 2005; 44: 495-501.
7. Panagiotakis SH, Perysinakis GS, Kritikos H *et al*. The epidemiology of primary systemic vasculitides involving small vessels in Crete (southern Greece): a comparison of older versus younger adult patients. *Clin Exp Rheumatol* 2009; 27: 409-415.
8. Lindic J, Vizjak A, Ferluga D, *et al*. Clinical outcome of patients with coexistent antineutrophil cytoplasmic antibodies and antibodies against glomerular basement membrane. *Ther Apher Dial.* 2009 Aug;13(4):278-81
9. Walters GD, Willis NS, Craig JC. Interventions for renal vasculitis in adults. A systematic review. *BMC Nephrol.* 2010 Jun 24;11:12.
10. Levy JB, Turner AN, Rees AJ, *et al*. Long-term outcome of anti-glomerular basement membrane antibody disease treated with plasma exchange and immunosuppression. *Ann Intern Med.* 2001 Jun 5;134(11):1033-42.
11. Stone JH, Merkel PA, Spiera R *et al*; RAVE-ITN Research Group. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med.* 2010 Jul 15;363(3):221-32.
12. Bomback AS, Appel GB, Radhakrishnan J *et al*. ANCA-associated glomerulonephritis in the very elderly. *Kidney Int* 2011; 79: 757-764

ΠΑΡΑΠΡΩΤΕΪΝΑΙΜΙΑ ΚΑΙ ΝΕΦΡΟΣ ΣΤΗΝ ΤΡΙΤΗ ΗΛΙΚΙΑ

Δήμητρα Μπαχαράκη

Νεφρολόγος, Επιμελήτρια Α΄ Νεφρολογικού Τμήματος, Β΄ Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο «ΑΤΤΙΚΟΝ», Αθήνα

Περίληψη εισήγησης

Παραπρωτεΐναιμία ή Μονοκλωνική Γαμμαπάθεια, ορίζεται η παρουσία στο αίμα μιάς μονοκλωνικής γάμμα σφαιρίνης (η οποία ονομάζεται παραπρωτεΐνη), γεγονός το οποίο υπαγορεύει την παρουσία μιάς αιματολογικής διαταραχής η οποία σχετίζεται με κλωνικό πολλαπλασιασμό λεμφοκυττάρων ή πλασματοκυττάρων.

Οι παραπρωτεΐνες κατηγοριοποιούνται αναλόγως της μονοκλωνικής πρωτεΐνης στο αίμα σε τρεις τύπους: 1) «ελαφρών αλύσεων» (light chains), 2) «βαρέων αλύσεων» (heavy chains), 3) «ολόκληρης ανοσοσφαιρίνης». Οι τρεις τύποι μπορεί να απαντούν ο καθένας ξεχωριστά ή σε συνδυασμό σε έναν ασθενή. Οι παραπρωτεΐνες αυτές μπορεί να εναποτίθενται σε διάφορους ιστούς, συμπεριλαμβανομένου και του νεφρού και να προκαλούν διάφορα συμπτώματα και σύνδρομα. Οι ελαφρές αλύσσοι οι οποίες απεκρίνονται στα ούρα ανιχνεύονται εκεί με ειδική μέθοδο ως πρωτεΐνη Bence Jones. Επίσης είναι δυνατόν οι παραπρωτεΐνες, κυρίως ως ακέραιες ανοσοσφαιρίνες, να σχηματίζουν πολυμερή μεταξύ τους, δημιουργώντας περαιτέρω παθολογία ως «μακροσφαιρίνες». Σαν παραδείγματα αναφέρονται οι μακροσφαιρίνες οι οποίες καθιζάνουν με το κρύο στο τοίχωμα των αγγείων (κρυσταλλοσφαιριναιμία) και αυτές οι οποίες αυξάνουν την γλοιότητα του αίματος λόγω του μεγάλου τους μεγέθους (Μακροσφαιριναιμία Waldenström).

Η ανίχνευση της παραπρωτεΐνης στο αίμα γίνεται κλασσικά με την ηλεκτροφόρηση και την ανοσοηλεκτροφόρηση πρωτεϊνών αίματος χάρη στις φυσικοχημικές ιδιότητες που διαθέτει η «περίσσεια» παραπρωτεΐνη και τελευταία με την μέθοδο ανίχνευσης ελαφρών αλύσεων στο αίμα.

Στα πιθανά αίτια μιάς παραπρωτεΐναιμίας περιλαμβάνονται: 1) αιματολογικές κακοήθειες, όπως Λευχαιμίες, Λεμφώματα- κυρίως non Hodgkin και κυρίως το Πολλαπλούν Μυέλωμα (ΠΜ), το μονήρες Πλασματοκύττωμα και το Λεμφοπλασματοκυτταρικό Λέμφωμα, 2) Ιδιοπαθή αίτια, μερικά από τα οποία θα μεταπέσουν σε αιματολογική κακοήθεια με την πάροδο του χρόνου, όπως α) το MGUS (Monoclonal Gammopathy of Unknown Significance), ή Μονοκλωνική Γαμμαπάθεια Αδιευκρίνιστης Σημασίας και β) η AL αμυλοείδωση, από ελαφρές αλύσους

Τα παραπάνω αποτελούν συχνές παθήσεις, καθώς ενδεικτικά το MGUS ανευρίσκεται σε ποσοστό > 3,2% σε ασθενείς άνω των 50, ενώ το ΠΜ αποτελεί το 10% όλων των αιματολογικών κακοθειών. Η νεφρική προσβολή λαμβάνει χώρα με μηχανισμούς οι οποίοι σχετίζονται με την παρουσία της παραπρωτεΐνης και έμμεσα λόγω των συνοδών καταστάσεων, πχ σήψη λόγω ανοσοκαταστολής, νεοπλασματική υπερασβεσταιμία, διήθηση νεφρού από νεοπλασματικό κλώνο.

Η νεφρική δυσλειτουργία αποτελεί πρώτη εκδήλωση του ΠΜ στο 50% των ασθενών και συνεπάγεται κακή πρόγνωση, ενώ η βελτίωσή της αποτελεί θετικό προγνωστικό δείκτη επιβίωσης. Τα αρχικά συμπτώματα των παθήσεων αυτών είναι ύπουλα, όπως κόπωση, απώλεια βάρους και οστικά άλγη. Η αναιμία εμφανίζεται στο 75% των ασθενών ως πρώτη εκδήλωση. Οι ασθενείς με νόσο εναποθέσεως ελαφρών αλύσεων (MIDD, Monoclonal Immunoglobulin Deposition Disease) είναι συχνά υπερασταϊκοί, ενώ αντίθετα αυτοί με AL αμυλοείδωση υποσταϊκοί ή ορθοσταϊκοί. Οι ασθενείς μπορεί επίσης να εμφανίζουν συμπτώματα από την συστηματική εναπόθεση των μονοκλωνικών ανοσοσφαιρινών ή του αμυλοειδούς, όπως συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, καρδιακές αρρυθμίες, ηπατομεγαλία, πυλαία υπέρταση, περιοφθαλμική πορφύρα. Η αιμορραγία από τον γαστρεντερικό σωλήνα (ΓΣ) ή η διατήρηση αυτού και η αυξημένη αλκαλική φωσφατάση αίματος μαρτυρούν υπέρ της αμυλοείδωσης του ΓΣ και του ήπατος αντίστοιχα.

Το ίζημα ούρων είναι τυπικά ανενεργό σε ασθενείς με ΠΜ και Μυελωματώδη Νεφρό (Myeloma kidney or cast nephropathy), ενώ ένα ποσοστό περίπου 20% των ασθενών με MIDD εμφανίζει μικροσκοπική αιματοουρία. Στην σπάνια περίπτωση ασθενών με Σπειραματονεφρίτιδων εξ εναποθέσεων μονοκλωνικής ανοσοσφαιρίνης, το ίζημα είναι ενεργό με ερυθροκυτταρικούς ή/και λευκοκυτταρικούς κυλίνδρους. Τα τεστ ανίχνευσης ούρων δια εμπάπτισεως (dipstick), δεν είναι ευαίσθητα σε κατιονικές πρωτεΐνες, όπως οι ανοσοσφαιρίνες, επομένως δίνουν αρνητικό αποτέλεσμα σε παρουσία Bence Jones πρωτεΐνης. Αντιθέτως η ανίχνευση της ολικής πρωτεΐνης ούρων 24ωρου αποβαίνει θετική και επομένως σε συνδυασμό με την χαμηλή μικροαλβουμιουρία, θέτει σε υποψία την παρουσία παραπρωτεΐνης στα ούρα. Η νεφρωσικού τύπου αλλβουμιουρία προσανατολίζει υπέρ εναποθέσεως στο σπείραμα αμυλοειδούς ή μονοκλωνικής ανοσοσφαιρίνης.

Επιπλέον εργαστηριακά ευρήματα τα οποία θέτουν την υπόνοια παραπρωτεϊναιμίας αποτελούν η υπέρ και υπό - γαμμασφαιριναιμία, ένα πολύ χαμηλό χάσμα ανιόντων αίματος, ανεξήγητη υπονατρία, υπερασβεσταιμία, υπέρ ή υπό φωσφαταιμία, το σύνδρομο Fanconi, η άπω νεφροσωληναριακή οξέωση, μια χαμηλή HDL χοληστερίνη και ένας νεφρογενής άποιος διαβήτης. Τα επίπεδα συμπληρώματος είναι συνήθως φυσιολογικά, αλλά μπορεί να βρεθούν μειωμένα σε περίπτωση εναποθέσεως βαρέων αλύσεων ή IgM ανοσοσφαιρίνης. Στο διαγνωστικό πεδίο η βιοψία νεφρού άλλοτε θέτει την διάγνωση και άλλοτε είναι περιττή.

Η θεραπεία των παραπρωτεϊναιμιών στηρίζεται στο βασικό νόσημα από το οποίο εκπορεύονται. Κυμαίνεται από την απλή παρακολούθηση στο MGUS, ως στην θεραπεία του αιματολογικού νεοπλασματος στο οποίο οδήγησε ο διαγνωστικός έλεγχος. Ακαθόριστος ακόμη παραμένει ο θεραπευτικός σχεδιασμός στην περίπτωση μονοκλωνικής εναπόθεσης ανοσοσφαιρινών στο σπείραμα, με την εικόνα μιάς κλασσικής σπειραματονεφρίτιδας, συνήθως μεμβρανώδους ή μεμβρανοπαραγωγικής, καθώς η βιβλιογραφία δεν είναι ακόμη σαφής. Η αφαίρεση της παραπρωτεΐνης από το αίμα με την μέθοδο της πλασμαφαίρεσης ή τελευταία με το ειδικό φίλτρο πόρων υψηλής διαβατότητας αποτελεί ακόμα πεδίο έρευνας ως προς το δυνητικό όφελος της βελτίωσης της νεφρικής λειτουργίας.

Η πρόγνωση σχετίζεται άμεσα με το πρωτοπαθές νόσημα, στην περίπτωση όμως της νεφρικής δυσλειτουργίας, αυτή διαδραματίζει βαρύνοντα προγνωστικό ρόλο.

Συμπερασματικά στην τρίτη ηλικία η εμφάνιση παραπρωτεϊναιμίας είναι δυνατόν να αποτελεί τυχαίο εύρημα, χωρίς καμιά βλάβη οργάνων στόχων, αλλά μπορεί να σηματοδοτεί την παρουσία υποκείμενου νοσήματος, δυνητικά θεραπευόμενου. Στην περίπτωση της προσβολής οργάνων τα συμπτώματα και τα σημεία είναι αμβληχρά, πολλές φορές παραπέμπουν σε συνυπάρχοντα νοσήματα φθοράς τα οποία αναμένονται και συνυπάρχουν σε αυτή την ηλικία, οπότε απαιτείται μεγάλος βαθμός κλινικής υποψίας και επαγρύπνησης, προκειμένου να τεθεί η σωστή διάγνωση.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- 1) Herer EC, Goes NB, Spitzer TR, Raju NS, Humphreys BD, Anderson KC, Richardson PG. Kidney disease associated with plasma cell dyscrasias. *Blood* 2010; September 116(9): 1397- 1404.
- 2) Ganeval et al. Light-chain deposition disease: Its relation with AL-type amyloidosis. *Kidney Int* 1984; (26): 1-9.
- 3) Nasr SH et al. Proliferative glomerulonephritis with monoclonal IgG deposits. *J Am Soc Nephrol* 2009 Sep; 20 (9): 2055-64.
- 4) Clark WF et al. Plasma Exchange when Myeloma presents as Acute Renal Failure. A Randomized Controlled Trial. *Ann Intern Med* 2005; Dec 6; 143 (11): 777-784.
- 5) Hutchison CA et al. Treatment of Acute Renal Failure Secondary to Multiple Myeloma with Chemotherapy and Extended High Cut-Off Hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; (4): 745-754.

SHARP: Η ΜΟΝΑΔΙΚΗ ΚΑΙ ΜΕΓΑΛΥΤΕΡΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΧΝΝ ΜΕ ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΜΕΙΩΣΗΣ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

Δημήτριος Β. Βλαχάκος

Αναπληρωτής Καθηγητής Παθολογίας - Νεφρολογίας,
Υπεύθυνος Νεφρολογικής Μονάδας, Β΄ Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική
Πανεπιστημίου Αθηνών, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο «ΑΤΤΙΚΟΝ», Αθήνα

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι νόσοι του καρδιαγγειακού συστήματος αποτελούν την πρώτη και κυριώτερη αιτία θανάτου σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο (ΧΝΝ). Μάλιστα ο κίνδυνος να αποβιώσει ένας ασθενής με ΧΝΝ είναι μεγαλύτερος από τον κίνδυνο να καταλήξει σε κάποια μορφή υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας. Εκτός από τους κλασσικούς παράγοντες κινδύνου όπως η υπέρταση, ο σακχαρώδης διαβήτης, η υπερλιπιδαιμία κλπ, στους ασθενείς με ΧΝΝ υπάρχει επιπρόσθετη επιβάρυνση και επιτάχυνση της αρτηριοσκληρωτικής διεργασίας λόγω υπερφωσφαταιμίας, υπερπαραθυρεοειδισμού ή αδυναμικής νόσου των οστών, χρόνια λανθάνουσα φλεγμονή, κλπ.



Ειδικότερα όσον αφορά στην δυσλιπιδαιμία, είναι γνωστό ότι η υπερχοληστερολαιμία αποτελεί ισχυρό παράγοντα κινδύνου για καρδιακές προσβολές λόγω στεφανιαίας νόσου και για εγκεφαλικά επεισόδια. Ενώ η χορήγηση αντιλιπαιμικής αγωγής αναμφισβήτητα προφυλάσσει τον γενικό πληθυσμό από τις καρδιαγγειακές νόσους. Το όφελος αυτό δεν είχε φανεί στους ασθενείς με νεφρική νόσο στις προηγούμενες κλινικές μελέτες, μέχρι την εμφάνιση της μελέτης SHARP (Study of Heart and Renal Protection). Και τούτο ίσως, διότι οι νεφροπαθείς αποτελούν μία αρκετά ανομοιογενή ομάδα ασθενών, και σε πολλούς εμφανίζεται το φαινόμενο της αντίστροφης επιδημιολογίας, δηλαδή ασθενείς παχύσαρκοι και με υπερλιπιδαιμία ζουν περισσότερο από αδύνατους ασθενείς με χαμηλή αλβουμίνη και χοληστερόλη λόγω του συνδρόμου της φλεγμονής-καχεξίας. Επιπλέον οι άλλες πλην της SHARP μελέτες δεν περιείχαν τον κατάλληλο αριθμό ασθενών για να έχουν την αναγκαία στατιστική ισχύ.

ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ SHARP

Η SHARP είναι η μεγαλύτερη κλινική μελέτη του του συνδυασμού εξετιμίμπης / σιμβαστατίνης που έχει πραγματοποιηθεί έως σήμερα. Σε αυτήν συμμετείχαν συνολικά 9.438 ασθενείς με ΧΝΝ και μέσο ρυθμό σπειραματικής διήθησης 26,5 ml/min/1,73m². Το ένα τρίτο των ασθενών υποβάλλονταν σε αιμοκάθαρση για νεφρική νόσο τελικού σταδίου. Από τη μελέτη εξαιρέθηκαν ασθενείς με προηγούμενο ιστορικό εμφράγματος του μυοκαρδίου ή επέμβασης επαναγγείωσης. Κατά την τυχαιοποίηση, η μέση LDL-χοληστερόλη των ασθενών ήταν μόνο 108 mg/dL.

Αρχικά, οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 4:4:1 για λήψη εξετιμίμπης / σιμβαστατίνης 10/20 mg καθημερινά, εικονικής θεραπείας και αποκλειστική χορήγηση σιμβαστατίνης 20 mg (για τους σκοπούς της αξιολόγησης της ασφάλειας του φαρμάκου). Ένα έτος αργότερα, οι ασθενείς που αρχικά λάμβαναν αποκλειστικά σιμβαστατίνη επανατυχαιοποιήθηκαν και είτε τους χορηγήθηκε εξετιμίμπη/σιμβαστατίνη 10/20 mg καθημερινά είτε εικονική θεραπεία για την υπόλοιπη περίοδο της μελέτης. Ο χρόνος παρακολούθησης των ασθενών ήταν κατά μέσο όρο 4,9 έτη.

Το βασικό καταληκτικό σημείο της μελέτης ήταν η εμφάνιση των πρώτων μειζόνων αγγειακών συμβαμάτων, δηλαδή ο συνδυασμός μη θανατηφόρου καρδιακού επεισοδίου ή καρδιακού θανάτου, εγκεφαλικού επεισοδίου ή επέμβασης επαναγγείωσης. Στην ανάλυση

πρόθεσης για θεραπεία, η εξετιμίμπη/σιμβαστατίνη μείωσε τα μείζονα αγγειακά συμβάματα σε σύγκριση με την εικονική θεραπεία κατά 16,1% ($p=0,001$). Αναλυτικά στην ομάδα που έλαβε εξετιμίμπη/σιμβαστατίνη ($n=4.193$) μείζον αγγειακό σύμβαμα εμφανίσθηκε στο 15,2% των ασθενών, ενώ στην ομάδα των μαρτύρων με εικονικό φάρμακο ($n=4.191$) μείζον αγγειακό σύμβαμα εμφανίσθηκε στο 17,9%.

Βάσει των πληροφοριών από κλινικές μελέτες άλλων αντιπλημμικτών φαρμάκων θεωρήθηκε πως η πιο «βασική έκβαση» για τη μελέτη θα πρέπει να είναι η εμφάνιση των πρώτων «μειζόνων αθηροσκληρωτικών συμβαμάτων», δηλαδή ο συνδυασμός μη θανατηφόρου καρδιακού επεισοδίου, θανάτου από στεφανιαίο επεισόδιο, ισχαιμικό εγκεφαλικό ή οποιαδήποτε άλλη επέμβαση επαναγγείωσης. Στην ανάλυση αυτή, από το βασικό καταληκτικό σημείο μειζόνων αγγειακών συμβαμάτων που καθορίζονται από το πρωτόκολλο εξαιρούνται ο καρδιακός θάνατος που δεν οφείλεται σε στεφανιαίο επεισόδιο και το εγκεφαλικό επεισόδιο αιμορραγικού τύπου.

Κατά το πρώτο έτος της δοκιμής, η εξετιμίμπη/σιμβαστατίνη 10/20 mg μείωσε την LDL-χοληστερόλη κατά 40% έναντι της εικονικής θεραπείας, ενώ η σιμβαστατίνη 20 mg την μείωσε κατά 28% έναντι της εικονικής θεραπείας. Η μείωση που επιτεύχθηκε με την εξετιμίμπη / σιμβαστατίνη ήταν 30% μεγαλύτερη από αυτήν που σημειώθηκε με την αποκλειστική χορήγηση σιμβαστατίνης. Ύστερα από δύομισι έτη θεραπείας, δηλαδή περίπου στη μέση της μελέτης, η εξετιμίμπη/σιμβαστατίνη είχε μειώσει την LDL-χοληστερόλη κατά 32 mg/dL, δηλαδή 30% από τη βασική κατάσταση, σε σύγκριση με την εικονική θεραπεία.

Ένα από τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία για τη μελέτη SHARP ήταν η εξέλιξη της χρόνιας νεφρικής νόσου σε νεφρική νόσο τελικού σταδίου (ESRD) σε περιπτώσεις ασθενών που κατά την έναρξη της μελέτης δεν υποβάλλονταν σε αιμοκάθαρση. Ένας ασθενής θεωρείται ότι έχει προχωρήσει σε ESRD εάν έχει ξεκινήσει μακροχρόνια αιμοκάθαρση ή εάν έχει υποβληθεί σε μεταμόσχευση νεφρού μετά την τυχαιοποίηση. Σε αυτό το καταληκτικό σημείο, δεν υπήρξε διαφορά μεταξύ των ασθενών που έλαβαν εξετιμίμπη/σιμβαστατίνη και εκείνων στους οποίους χορηγήθηκε εικονική θεραπεία. Το 33,9% των ασθενών που έλαβαν εξετιμίμπη/σιμβαστατίνη ($n=3.117$) οδηγήθηκε σε ESRD, έναντι του 34,6% των ασθενών που έλαβαν εικονική θεραπεία ($n=3.130$).

Σε ό,τι αφορά την αξιολόγηση της ασφάλειας στη μελέτη SHARP, οι ερευνητές αξιολόγησαν τις αναφορές σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών καθώς και τις ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως καρκίνος, μυοπάθεια με επίπεδα κρεατινικής φωσφοκινάσης (CK) >10 x αλλά ≤ 40 x του ανώτερου φυσιολογικού ορίου (ULN), και αναφορές μυοπάθειας με CK >40 x ULN, ηπατίτιδα, μόνιμα αυξημένα ηπατικά ένζυμα (ALT/AST >3 x ULN), επιπολικές χολόλιθους, άλλες περιπτώσεις νοσηλείας για χολόλιθους και παγκρεατίτιδα χωρίς χολόλιθους. Σε όλες αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες δεν υπήρξε διαφορά μεταξύ εξετιμίμπης/σιμβαστατίνης και εικονικού φαρμάκου.

Συμπερασματικά:

- Ο συνδυασμός εξετιμίμπης / σιμβαστατίνης σε ασθενείς με XNN μείωσε τον κίνδυνο για στεφανιαίο ή εγκεφαλικό επεισόδιο ή για επέμβαση επαναιμάτωσης κατά ένα τέταρτο.
- Αυτός ο συνδυασμός είναι καλά ανεκτός και περιορίζει τις παρενέργειες από μεγάλες δόσεις στατινών σε ασθενείς με XNN.
- Η διαδεδομένη ανησυχία για αυξημένη πιθανότητα καρκίνου από την εξετιμίμπη δεν στοιχειοθετήθηκε, ούτε εμφανίσθηκαν συχνότερα βλάβες από το ήπαρ ή τους μύς.

Ευρετήριο Προέδρων - Ομιλητών

Αβδελίδου Αφροδίτη

Επιμελήτρια Α΄ Νεφρολογικού Τμήματος,
Γενικό Νοσοκομείο Γρεβενών, Γρεβενά

Αγραφιώτης Αθανάσιος

Διευθυντής Νεφρολογικού Τμήματος,
Γενικό Νοσοκομείο «ΑΣΚΛΗΠΕΙΟ» Βούλας, Αθήνα

Ανάσης Παύλος

Διευθυντής Μονάδας Τεχνητού Νεφρού,
Γενικό Νοσοκομείο Σπάρτης, Σπάρτη

Βασιλείου Ειρήνη

Επιμελήτρια Α΄ Νεφρολογικού Τμήματος,
Υπεύθυνη Μονάδας Τεχνητού Νεφρού, Γενικό
Νοσοκομείο Φλώρινας, Φλώρινα

Βέργουλας Γεώργιος

Νεφρολόγος, Διοικητής Πανεπιστημιακού
Γενικού Νοσοκομείου Θεσσαλονίκης «ΑΧΕΠΑ»,
Θεσσαλονίκη

Βλαχάκος Δημήτριος

Αναπληρωτής Καθηγητής Παθολογίας -
Νεφρολογίας, Υπεύθυνος Νεφρολογικής
Μονάδας, Β΄ Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική
Πανεπιστημίου Αθηνών, Πανεπιστημιακό Γενικό
Νοσοκομείο «ΑΤΤΙΚΟΝ», Αθήνα

Γιαννουλάκη Παρθένα

Κλινική Διαιτολόγος-Διατροφολόγος,
Προϊσταμένη Τμήματος Διατροφής,
Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο
Θεσσαλονίκης «ΑΧΕΠΑ», Θεσσαλονίκη

Γιονανλής Λάζαρος

Νεφρολόγος, Υπεύθυνος Νεφρολογικού
Τμήματος και Μονάδας Τεχνητού Νεφρού,
Γενική Κλινική «ΑΓΙΟΣ ΛΟΥΚΑΣ» Θεσσαλονίκη

Γούδας Παύλος

Νεφρολόγος, Επιμελητής Α΄ Νεφρολογικής
Κλινικής, Γενικό Νοσοκομείο Πατρών
«ΑΓΙΟΣ ΑΝΔΡΕΑΣ», Πάτρα

Γράψα Ειρήνη

Νεφρολόγος, Επίκουρη Καθηγήτρια Ιατρικής
Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών, Πανεπιστημιακή
Νεφρολογική Κλινική, Νοσοκομείο «ΑΡΕΤΑΙΕΙΟ»,
Αθήνα

Γρέκας Δημήτριος

Καθηγητής Παθολογίας - Νεφρολογίας,
Διευθυντής Α΄ Προπαιδευτικής Παθολογικής
Κλινικής Α.Π.Θ., Πανεπιστημιακό Γενικό
Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης «ΑΧΕΠΑ»,
Θεσσαλονίκη

Δαρδαμάνης Μάνθος

Διευθυντής Νεφρολογικού Τμήματος,
Γενικό Νοσοκομείο Πρέβεζας, Πρέβεζα

Δήμας Γρηγόριος

Νεφρολόγος, Επιμελητής Β΄, Α΄ Προπαιδευτική
Παθολογική Κλινική Α.Π.Θ., Πανεπιστημιακό
Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης «ΑΧΕΠΑ»,
Επιστημονικός Συνεργάτης Α.Π.Θ., Θεσσαλονίκη

Δημητριάδης Αθανάσιος

Επίκουρος Καθηγητής Νεφρολογίας Α.Π.Θ.,
Διευθυντής Παθολογικού Τμήματος, Γενική
Κλινική Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη

Διαμαντόπουλος Αθανάσιος

Αμ. Καθηγητής Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου
Αθηνών, τ. Διευθυντής Νεφρολογικού Τμήματος
Γενικό Νοσοκομείο Πατρών « ΑΓΙΟΣ ΑΝΔΡΕΑΣ,
Πάτρα

Διαμαντοπούλου Δήμητρα

Επιστημονική Υπεύθυνη Μονάδας Τεχνητού
Νεφρού, Euromedica «ΙΠΠΟΚΡΑΤΗΣ»,
Θεσσαλονίκη

Ευθυμιάδης Απόστολος

Καθηγητής Καρδιολογίας Α.Π.Θ.,
Πρόεδρος Εταιρείας Αθηροσκλήρωσης Βορείου
Ελλάδος, Θεσσαλονίκη

Ευθυμιάδης Ιωάννης

Καρδιολόγος, Διδάκτωρ Ιατρικής Σχολής Α.Π.Θ.,
Υπεύθυνος Ιατρείου Αθηροσκλήρωσης,
Β΄ Καρδιολογική Κλινική Α.Π.Θ.,
«ΙΠΠΟΚΡΑΤΕΙΟ» Γενικό Νοσοκομείο
Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη

Ζέρβα Αγγελική

Διευθύντρια Νεφρολογικού Τμήματος,
Γενικό Νοσοκομείο Κυπαρισσίας, Κυπαρισσία

Ζέρβα Αδαμαντία

Νεφρολόγος, Επιμελήτρια Α΄ Νεφρολογικού
Τμήματος, Γενικό Νοσοκομείο «ΑΣΚΛΗΠΕΙΟ»
Βούλας, Αθήνα

Ζηρογιάννης Πάνος

Νεφρολόγος, τ. Διευθυντής Νεφρολογικής
Κλινικής Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών
«Γ. ΓΕΝΝΗΜΑΤΑΣ», Πρόεδρος Εταιρείας
Διάδοσης Ιπποκρατείου Πνεύματος, Αθήνα

Ηλιάδης Φώτιος

Λέκτορας Παθολογίας - Διαβητολογίας,
Α΄ Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική Α.Π.Θ.,
Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο
Θεσσαλονίκης «ΑΧΕΠΑ», Θεσσαλονίκη

Καλιεντζίδου Μαρία

Νεφρολόγος, Επιμελήτρια Α΄ Μονάδας Τεχνητού
Νεφρού, Γενικό Νοσοκομείο Καβάλας, Καβάλα

Κανάκης Ευθύμιος

Διευθυντής Νεφρολογικής Κλινικής,
Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης
«ΑΓΙΟΣ ΠΑΥΛΟΣ», Θεσσαλονίκη

Κανονίδης Ιωάννης

Καθηγητής Καρδιολογίας, Β΄ Καρδιολογική
Κλινική Α.Π.Θ., «ΙΠΠΟΚΡΑΤΕΙΟ» Γενικό
Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη

Καπούλας Στέργιος

Καθηγητής Παθολογίας - Νεφρολογίας,
Α΄ Παθολογική κλινική Α.Π.Θ.,
Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο
Θεσσαλονίκης «ΑΧΕΠΑ», Θεσσαλονίκη

Καραγιάννης Αστέριος

Καθηγητής Παθολογίας, Β΄ Προπαιδευτική
Παθολογική Κλινική Α.Π.Θ., «ΙΠΠΟΚΡΑΤΕΙΟ»
Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη

Κατσούδας Σπυρίδων

Νεφρολόγος, Επιμελητής Α΄ Νεφρολογικού
Τμήματος, Β΄ Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική
Πανεπιστημίου Αθηνών, Πανεπιστημιακό Γενικό
Νοσοκομείο «ΑΤΤΙΚΟΝ», Αθήνα

Κίκιλης Παναγιώτης

Διευθυντής Νεφρολογικού Τμήματος,
Γενικό Νοσοκομείο Καλύμνου, Κάλυμνος

Κορώνης Χρήστος

Διευθυντής Μονάδας Τεχνητού Νεφρού,
Γενικό Νοσοκομείο Λευκάδας, Λευκάδα

Κουκούδης Παράσχος

Διευθυντής Νεφρολογικού Τμήματος,
Γενικό Νοσοκομείο Κιλκίς, Κιλκίς

Κουλουρίδης Ευστάθιος

Παθολόγος - Νεφρολόγος,
Διευθυντής Νεφρολογικού Τμήματος,
Γενικό Νοσοκομείο Κέρκυρας, Κέρκυρα

Μαλλιάρη Μαρία

Επιμελήτρια Α΄ Νεφρολογικού Τμήματος,
Γενικό Νοσοκομείο Κατερίνης,
Πρόεδρος Ιατρικού Συλλόγου Πιερίας

Μάνος Ιωάννης

Επιστημονικός Διευθυντής, Μονάδα Χρόνιας
Αιμοκάθαρσης «ΙΑΤΟΣ», Αμαλιάδα

Μπαχαράκη Δήμητρα

Νεφρολόγος, Επιμελήτρια Α΄ Νεφρολογικού
Τμήματος, Β΄ Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική
Πανεπιστημίου Αθηνών, Πανεπιστημιακό Γενικό
Νοσοκομείο «ΑΤΤΙΚΟΝ», Αθήνα

Μυσερλής Γρηγόριος

Νεφρολόγος, Διευθυντής Ε.Σ.Υ.,
Χειρουργική Κλινική Μεταμοσχεύσεων Α.Π.Θ.,
«ΙΠΠΟΚΡΑΤΕΙΟ» Γενικό Νοσοκομείο
Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη

Νάτσε Ταϊσίη

Διευθυντής Νεφρολογικού Τμήματος,
Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης
«Γ. ΠΑΠΑΝΙΚΟΛΑΟΥ», Θεσσαλονίκη

Νικολακάκης Νικόλαος

Παθολόγος - Νεφρολόγος,
τ. Διευθυντής Νεφρολογικού Τμήματος,
Γενικό Νοσοκομείο Ρεθύμνου, Κρήτη

Ντιούδης Χρίστος

Διευθυντής Ε.Σ.Υ., Μονάδα Τεχνητού Νεφρού,
Γενικό Νοσοκομείο Δράμας, Δράμα

Οικονομίδης Δημήτριος

Καθηγητής Παθολογίας - Γηριατρικής,
Υπεύθυνος Γηριατρικής Μονάδας,
Β΄ Παθολογική Κλινική Α.Π.Θ., «ΙΠΠΟΚΡΑΤΕΙΟ»
Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη

Παπαδόπουλος Χριστόφορος

Επιμελητής Νεφρολογικού Τμήματος,
Γενικό Νοσοκομείο «ΑΣΚΛΗΠΕΙΟ» Βούλας,
Αθήνα

Σιούλης Αθανάσιος

Νεφρολόγος, Επιμελητής Α΄, Α΄ Παθολογική
Κλινική Α.Π.Θ., Πανεπιστημιακό Γενικό
Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης «ΑΧΕΠΑ»,
Θεσσαλονίκη

Στεφανίδης Ιωάννης

Αναπληρωτής Καθηγητής Παθολογίας -
Νεφρολογίας, Διευθυντής Νεφρολογικής
Κλινικής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας,
Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Λάρισας,
Λάρισα

Σωτηρακόπουλος Νίκος

Επιμελητής Α΄ Νεφρολογικού Τμήματος,
Γενικό Νοσοκομείο Κομοτηνής
«ΣΙΣΜΑΝΟΓΛΕΙΟ», Κομοτηνή

Τζιάμαλης Μάριος

Διευθυντής Νεφρολογίας, Γενικό Νοσοκομείο
Καστοριάς, Καστοριά

Τζιόμαλος Κωνσταντίνος

Λέκτορας Παθολογίας,
Α΄ Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική Α.Π.Θ.,
Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο,
Θεσσαλονίκης «ΑΧΕΠΑ», Θεσσαλονίκη

Φουρτούνας Κωνσταντίνος

Αναπληρωτής Καθηγητής Παθολογίας -
Νεφρολογίας, Νεφρολογικό Κέντρο - Τομέας
Παθολογίας, Πανεπιστημιακό Γενικό
Νοσοκομείο Πατρών, Πάτρα

Χατζηγιαννακός Δημήτριος

Νεφρολόγος, Διευθυντής Νεφρολογικού
Τμήματος, Γενικό Νοσοκομείο Μελισσίων
«ΑΜΑΛΙΑ ΦΛΕΜΙΝΓΚ», Αθήνα

Χατζηδημητρίου Χρήστος

Διευθυντής Μονάδας Τεχνητού Νεφρού
και Τμήματος Περιτοναϊκής Κάθαρσης,
Γενικό Νοσοκομείο Ξάνθης, Ξάνθη

Χατζητόλιος Απόστολος

Αναπληρωτής Καθηγητής Παθολογίας,
Α΄ Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική Α.Π.Θ.,
Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο
Θεσσαλονίκης «ΑΧΕΠΑ», Θεσσαλονίκη

Ψημένου Ερασμία

Επιμελήτρια Α΄ Νεφρολογικού Τμήματος,
Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών «ΑΛΕΞΑΝΔΡΑ»,
Αθήνα

Ευχαριστίες

Η Οργανωτική Επιτροπή της 17^{ης} **Επιστημονικής Εκδήλωσης του Ε.ΚΟ.Ν.Υ.** ευχαριστεί θερμά για τη συμμετοχή τους τις παρακάτω εταιρίες:

ABBOTT LABORATORIES

ASTELLAS PHARMACEUTICALS

DEMO

DIOPHAR

GENESIS PHARMA

GENZYME ΕΛΛΑΣ

NOVARTIS HELLAS

PROTON PHARMA

ROCHE HELLAS

BIANEE

Λίγα λόγια για τη Λευκάδα



Το πανέμορφο και ειδυλλιακό αυτό νησί ανήκει στο νησιωτικό σύμπλεγμα των Επτανήσων. Η ιδιαιτερότητα της Λευκάδας έγκειται στο γεγονός ότι είναι το μοναδικό νησί που έχει οδική πρόσβαση, γι' αυτό και είναι γνωστό ως το "στεριανό νησί". Είναι το τέταρτο σε μέγεθος νησί του Ιονίου και έχει έκταση 302,5 τ. χλμ. Απέχει 100 μ. από την Ακαρνανία με την οποία συνδέεται με μια πλωτή γέφυρα.

Το όνομά της η Λευκάδα το πήρε απ' το ακρωτήριο Λευκάτα η αλλιώς Κάβος της Κυράς, που βρίσκεται στο νοτιότερο άκρο του νησιού. Το ακρωτήριο στην αρχαιότητα ονομαζόταν Λευκάς πέτρα ή Λευκάς άκρα.

Ένας μύθος λέει ότι η ποιήτρια Σαπφώ, απ' τη νήσο Λέσβος, πήδηξε απ' το βράχο του ακρωτηρίου για να απαλλαγεί απ' τον έρωτά της για τον Φάωνα. Κοντά σ' εκείνη την περιοχή υπάρχει και ο ναός του θεού Απόλλωνα, στον οποίον είναι αφιερωμένος ο λευκός βράχος. Πιο παλιά το νησί ονομαζόταν Αγία Μαύρα παίρνοντας το όνομα αυτό απ' τον ομώνυμο ναό που ήταν κτισμένος μέσα στο κάστρο της Αγίας Μαύρας, το οποίο βρίσκεται απέναντι απ' την πόλη της Λευκάδας και το οποίο αποτελούσε πρότυπο οχυρωματικής τέχνης. Για κάποιο μεγάλο χρονικό διάστημα η πόλη της Λευκάδας ήταν κτισμένη γύρω απ' αυτό το κάστρο, αργότερα όμως οι Βενετοί τη μετέφεραν στη σημερινή της θέση.

Η πόλη της Λευκάδας σύγχρονη και ταυτόχρονα παραδοσιακή αποτελεί μια ευχάριστη γνωριμία. Το ιστορικό κέντρο της διακρίνεται για το νησιώτικο χρώμα του και προσφέρεται για περιπάτους. Τα στενά πλακόστρωτα καντούνια που οδηγούν στις παλιές γειτονιές αποκαλύπτουν πτυχές της ιστορίας της πόλης. Εδώ, βρίσκονται τα μουσεία και τα περισσότερα ιστορικά κτίρια του νησιού.



Όλο το νησί είναι ένα φυσικό αξιοθέατο. Αξίζει να γνωρίσετε τόσο τους παραθαλάσσιους οικισμούς όσο και τα ορεινά χωριά που είναι κτισμένα μέσα στην καταπράσινη φύση. Τα πευκοδάση και οι απέραντοι ελαιώνες κυριαρχούν στην ορεινή και πεδινή Λευκάδα. Τα βουνά του νησιού αποτελούν σημαντικούς βιότοπους στους οποίους ζουν και αναπτύσσονται πολλά σπάνια είδη φυτών, πτηνών και θηλαστικών. Σπύλαια, καταρράκτες και πηγές με γάργαρο νερό είναι κάποιες από τις εκπληκτικές ομορφιές που θα δείτε και θα φωτογραφήσετε στο οδοιπορικό σας. Το νησί φημίζεται και για τα περίφημα κεντήματα και υφαντά που κατασκευάζουν οι γυναίκες κυρίως στην περιοχή της Καρυάς. Τα Λευκαδίτικα υφαντά αποτελούν αξιοθαύμαστα δείγματα παραδοσιακής τέχνης και αξίζει να αγοράσετε.

Έχει αποκτήσει παγκόσμια φήμη, την οποία οφείλει κατά ένα μεγάλο ποσοστό στην αγάπη που έτρεφε προς το υπέροχο αυτό νησί ο Αριστοτέλης Ωνάσης. Δεν είναι τυχαίο ότι ο Έλληνας κροίσος επέλεξε να δημιουργήσει τον προσωπικό του παράδεισο σε αυτόν τον τόπο. Ο Σκόρπιος, το διάσημο νησί του Ωνάση που φιλοξένησε μερικές από τις μεγάλες προσωπικότητες της νεότερης ιστορίας, βρίσκεται απέναντι από το Νυδρί.

Ξενοδοχείο «IONIAN BLUE»

Το "IONIAN BLUE" βρίσκεται σε ένα σημείο μεγάλης φυσικής ομορφιάς, στην ανατολική ακτή του νησιού της Λευκάδας. Το ξενοδοχείο έχει χτιστεί σε μια φυσική καταστροφή, ενώ τα δωμάτια του "κατηφορίζουν" πάνω στη λοφοπλαγιά σταματώντας μόνο μπροστά στα γαλάζια νερά του Ιονίου πελάγους.



ΝΙΚΙΑΝΑ ΛΕΥΚΑΔΑΣ, Τ.Κ. 31100, Τηλ.: 26450 29029, Fax: 26450 29149

2011 - 2012

w w w . e k o n y . o r g



Ε.ΚΟ.Ν.Υ.

Οργάνωση:

ΕΛΛΗΝΙΚΟ
ΚΟΛΛΕΓΙΟ
ΝΕΦΡΟΛΟΓΙΑΣ
& ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ

Οργάνωση - Γραμματεία



Θεσσαλονίκης 12, 153 44 Γέρακας

Τηλ.: 210 6048260, Fax: 210 6047457, E-mail: mschismenou@free-spirit.gr