



Ε.ΚΟ.Ν.Υ.

Οργάνωση:

ΕΛΛΗΝΙΚΟ ΚΟΛΛΕΓΙΟ ΝΕΦΡΟΛΟΓΙΑΣ & ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ

www.ekony.org

2012-2013

19^η Εκδήλωση

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



Ρέθυμνο, Κρήτη, **12 - 14 Οκτωβρίου 2012**
Ξενοδοχείο "Grecotel Creta Palace"

Τελικό Πρόγραμμα & Βιβλίο Εισηγήσεων - Περιλήψεων

**«Προβλήματα από το καρδιαγγειακό σύστημα
και την υπέρταση στη νεφρολογία»**

Χορήγηση πιστοποιητικού με **έντεκα (11) μόρια (Credits)**,
σμοίβαφα αναγνωρίσιμα από την **UEMS-EACCME**

Υπό την αιγίδα του
Υπουργείου Υγείας & Κοινωνικής Αλληλεγγύης

Οργάνωση - Γραμματεία

 **free spirit**
Getting you there!

Έχει κάνει σχέδια...



...και με το **Replagal**
μπορεί να τα υλοποιήσει.

www.focusonfabry.com

Shire

Βασ. Κωνσταντίνου 38
Αθήνα 116 35, Ελλάδα
Τηλ. κέντρο: 216 900 4000
Fax: 216 900 4001
www.shire.gr



REPLAGAL[®]
agalsidase alfa

Discover what's possible.

Περαιτέρω πληροφορίες διατίθενται κατόπιν αιτήσεως ή περιλαμβάνονται στη συνοπτική περιγραφή χαρακτηριστικών του προϊόντος, το φύλλο οδηγιών χρήσης και τη μονογραφία του φαρμάκου.

ΔΙΟΙΚΗΤΙΚΟ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟ - ΟΡΓΑΝΩΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

**Βέργουλας Γεώργιος
Βλαχάκος Δημήτριος
Κουλουριδης Ευστάθιος
Μαλλιάρια Μαρία
Μυσερλής Γρηγόριος
Χατζηδημητρίου Χρήστος
Κορώνης Χρήστος
Γράψα Ειρήνη
Ζέρβα Αγγελική
Μανές Χρήστος**

ΤΟΠΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

**Βαρδάκη Ελευθερία
Δαφνής Ευγένιος
Καλιβρετάκης Νικόλαος
Μαρκάκης Χαράλαμπος
Μαυρικάκης Γεώργιος
Νικολακάκης Νικόλαος
Νταουντάκη Ειρήνη
Παπαδάκη Παναγιώτα
Παπαδογιαννάκης Αποστόλης
Περάκης Κωνσταντίνος
Περυσινάκη Γαρυφαλλιά
Σαμιώτης Ηλίας
Στρατήγης Σπυρίδων
Στυλιανού Κωνσταντίνος
Τζανάκης Ιωάννης**

ΠΡΟΕΔΡΟΣ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ

Βλαχάκος Δημήτριος

ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

**Αγραφιώτης Αθανάσιος
Γρέκας Δημήτριος
Διαμαντόπουλος Αθανάσιος
Ζηρογιάννης Πάνος
Πιερίδης Άλκης**

Περιεχόμενα

ΠΡΟΣΚΛΗΣΗ	6
ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ	7
ΠΕΡΙΛΗΨΕΙΣ	
• Η ΑΛΛΑΓΗ ΣΤΟΝ ΤΡΟΠΟ ΖΩΗΣ ΕΙΝΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟ ΜΕΣΟ ΡΥΘΜΙΣΗΣ ΤΗΣ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗΣ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ Ελένη Τριανταφυλλίδη	9
• ΑΛΑΤΙ ΚΑΙ ΚΑΡΔΙΟΝΕΦΡΙΚΗ ΝΟΣΟΣ Άλκης Πιερίδης	11
• ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΥΠΕΡΤΑΣΗ ΚΑΙ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ ΝΕΦΡΟΥ Γεώργιος Βέργουλας	14
• ΤΟ ΡΕΘΥΜΝΟ ΣΤΗΝ ΠΟΡΕΙΑ ΤΟΥ ΧΡΟΝΟΥ Μιχάλης Τρούλης	16
• FGF23-ΚΛΟΤΗ: ΝΕΟΙ ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ ΣΤΟΝ ΟΣΤΙΚΟ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟ ΚΑΙ ΣΤΗΝ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗ ΝΟΣΟ Ευγένιος Δαφνής	21
• ΒΙΤΑΜΙΝΗ D: ΠΑΛΑΙΟΣ ΓΝΩΡΙΜΟΣ, ΠΟΥ ΟΜΩΣ ΑΚΟΜΗ ΜΑΣ ΕΚΠΛΗΣΣΕΙ Ανδρέας Πάσσαμ	23
• ΣΥΓΧΡΟΝΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΥΠΕΡΠΑΡΑΘΥΡΕΟΕΙΔΙΣΜΟΥ Παναγιώτα Παπαδάκη	24
• ΦΩΣΦΟΡΟΣ ΚΑΙ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟΣ ΚΙΝΔΥΝΟΣ: ΠΟΥ ΚΑΙ ΠΩΣ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΡΥΘΜΙΖΟΝΤΑΙ ΤΑ ΕΠΙΠΕΔΑ ΤΟΥ; Κυριακή Σταματέλου	26
• ΣΤΟΧΟΙ ΤΗΣ ΑΝΤΙΎΠΕΡΤΑΣΙΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ ΣΤΟΝ ΑΡΡΩΣΤΟ ΜΕ ΧΝΝ Χρήστος Σαββόπουλος	29
• ΝΕΟΙ ΒΙΟΔΕΙΚΤΕΣ ΣΤΟ ΚΑΡΔΙΟΝΕΦΡΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ Ευστάθιος Κ. Ηλιοδρομίτης	33
• ΑΙΤΙΑ ΚΑΡΔΙΑΚΗΣ ΑΝΑΚΟΠΗΣ ΣΤΟΝ ΑΣΘΕΝΗ ΠΟΥ ΥΠΟΒΑΜΕΤΑΙ ΣΕ ΑΙΜΟΚΑΘΑΡΣΗ Ηλίας Σαμιώτης	34
• ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΑΝΑΚΟΠΗΣ ΣΤΟΝ ΑΣΘΕΝΗ ΠΟΥ ΥΠΟΒΑΜΕΤΑΙ ΣΕ ΑΙΜΟΚΑΘΑΡΣΗ Αικατερίνη Μαραθιά	36

<ul style="list-style-type: none"> ● Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΑΝΤΙΛΙΠΙΔΑΙΜΙΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΗ ΜΕ ΧΡΟΝΙΑ ΝΕΦΡΙΚΗ ΝΟΣΟ (ΧΝΝ) Δημήτριος Β. Βλαχάκος..... 	41
<ul style="list-style-type: none"> ● ΔΙΟΥΡΗΤΙΚΑ ΚΑΙ ΧΡΟΝΙΑ ΝΕΦΡΙΚΗ ΝΟΣΟΣ Αφροδίτη Αβδελίδου 	43
<ul style="list-style-type: none"> ● ΤΙ ΝΕΟΤΕΡΟ ΣΤΗΝ ΕΞΕΛΙΞΗ ΤΗΣ ΝΕΦΡΙΚΗΣ ΒΛΑΒΗΣ Μαρία Καλιεντζίδου 	45
<ul style="list-style-type: none"> ● ΤΟ ΣΥΜΠΑΘΗΤΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ ΚΑΙ ΝΕΕΣ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΕΙΣ Κωνσταντίνος Στυλιανού 	53
<ul style="list-style-type: none"> ● ΣΥΣΤΗΜΑ ΡΕΝΙΝΗΣ ΑΓΓΕΙΟΤΑΣΙΝΗΣ. ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΣΤΑΜΑΤΑ Η ΑΝΑΣΤΟΛΗ ΤΟΥ; Θωμάς Κ. Μακρής 	61
<ul style="list-style-type: none"> ● ΥΠΟΔΟΧΕΙΣ ΑΛΑΤΟΚΟΡΤΙΚΟΕΙΔΩΝ. ΠΛΕΙΟΤΡΟΠΕΣ ΔΡΑΣΕΙΣ Κωνσταντίνος Π. Μακαρίτσας 	63
<ul style="list-style-type: none"> ● ΚΑΡΔΙΟΝΕΦΡΙΚΗ ΝΟΣΟΣ ΚΑΙ ΕΠΑΣΒΕΣΤΩΣΗ Δήμητρα Μπαχαράκη..... 	68
<ul style="list-style-type: none"> ● ΚΟΛΠΙΚΗ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗ ΚΑΙ ΧΡΟΝΙΑ ΝΕΦΡΙΚΗ ΝΟΣΟΣ Κωνσταντίνος Φουρτούνας 	70
<ul style="list-style-type: none"> ● ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΝΗ-ΣΤΟΧΟΣ ΣΤΟ ΝΕΦΡΟΠΑΘΗ ΚΑΤΑ ΤΗ ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΕΞΩΓΕΝΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΔΙΕΓΕΡΣΗΣ ΤΗΣ ΕΡΥΘΡΟΠΟΙΗΣΗΣ Γαρυφαλιά Σ. Περυσινάκη 	73
<ul style="list-style-type: none"> ● Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΣΙΔΗΡΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΣΤΗΝ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΑΝΑΙΜΙΑΣ ΣΤΟΝ ΑΣΘΕΝΗ ΜΕ ΝΕΦΡΙΚΗ Η Ύ/ΚΑΙ ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΝΟΣΟ Κωνσταντίνος Περάκης 	74
<ul style="list-style-type: none"> ● ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗΣ ΝΟΣΗΡΟΤΗΤΑΣ ΚΑΙ ΘΝΗΣΙΜΟΤΗΤΑΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΧΡΟΝΙΑ ΝΕΦΡΙΚΗ ΝΟΣΟ (ΧΝΝ) Ευστάθιος Κουλουρίδης 	75
ΕΥΡΕΤΗΡΙΟ ΠΡΟΕΔΡΩΝ - ΟΜΙΛΗΤΩΝ	79
ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ	82
ΛΙΓΑ ΛΟΓΙΑ ΓΙΑ ΤΑ ΡΕΘΥΜΝΟ	83



ΕΛΛΗΝΙΚΟ
ΚΟΛΛΕΓΙΟ
ΝΕΦΡΟΛΟΓΙΑΣ
& ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ

Ε.ΚΟ.Ν.Υ.

Πρόσκληση

Αγαπητοί Συνάδελφοι,

Το Ελληνικό Κολλέγιο Νεφρολογίας και Υπέρτασης (Ε.ΚΟ.Ν.Υ), στο πλαίσιο του προγράμματος της Συνεχιζόμενης Εκπαίδευσης, διοργανώνει το 19^ο Σεμινάριο με θέμα «**Προβλήματα από το Καρδιαγγειακό σύστημα και την υπέρταση στη νεφρολογία**», στο Ρέθυμνο, Κρήτη (ξενοδοχείο Grecotel Creta Palace), 12 - 14 Οκτωβρίου 2012.

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 του Ε.ΚΟ.Ν.Υ. Παράλληλα με το επιστημονικό πρόγραμμα θα έχουμε την ευκαιρία να γνωρίσουμε και τις ομορφιές του Ρεθύμνου.

Ο Πρόεδρος του Ε.ΚΟ.Ν.Υ.

Γεώργιος Βέργουλας

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ

Παρασκευή 12 Οκτωβρίου 2012

- 17:30-18:30** **Εγγραφές - Προσέλευση**
- 18:30-19:00** **Διάλεξη**
Η αλλαγή στον τρόπο ζωής είναι αποτελεσματικό μέσο στη ρύθμιση της υπέρτασης
Προεδρείο: **Α. Καραγιάννης, Π. Ανάσης**
Ομιλήτρια: **Ε. Τριανταφυλλίδη**
- 19:00-19:30** **Διάλεξη**
Αλάτι και καρδιονεφρική νόσος
Προεδρείο: **Α. Διαμαντόπουλος, Μ. Δαρδαμάνης**
Ομιλητής: **Α. Πιερίδης**
- 19:30-19:45** **Διάλειμμα**
- 19:45-20:15** **Διάλεξη**
Αρτηριακή υπέρταση και μεταμόσχευση νεφρού
Προεδρείο: **Γ. Μυσερλής, Ε. Ψημένου**
Ομιλητής: **Γ. Βέργουλας**
- 20:15-20:45** **Χαιρετισμοί Επισήμων**
Προεδρείο: **Γ. Βέργουλας, Ν. Νικολακάκης**
- 20:45-21:15** **Εναρκτήρια Διάλεξη**
Το Ρέθυμνο στην πορεία του χρόνου
Προεδρείο: **Ν. Νικολακάκης, Α. Παπαδάκη**
Ομιλητής: **Μ. Τρούλης**
- 21:30** **Δείπνο**

Σάββατο 13 Οκτωβρίου 2012

- 09:00-10:10** **Στρογγύλη Τράπεζα**
Οστικός μεταβολισμός και καρδιαγγειακή νόσος
Προεδρείο: **Δ. Γρέκας, Ι. Τζανάκης**
Ομιλητές:
Ε. Δαφνής: FGF23-klotho: νέοι παράμετροι στον οστικό μεταβολισμό και στην καρδιαγγειακή νόσο
Α. Πάσσαμ: Βιταμίνη D: παλαιός γνώριμος, που όμως ακόμη μας εκπλήσσει
Π. Παπαδάκη: Σύγχρονη αντιμετώπιση του υπερπαραθυρεοειδισμού
- 10:10-10:40** **Διάλεξη**
Φωσφόρος και καρδιαγγειακός κίνδυνος: Πού και πώς πρέπει να ρυθμίζονται τα επίπεδά του;
Προεδρείο: **Α. Αγραφιώτης, Π. Γούδας**
Ομιλήτρια: **Κ. Σταματέλου**
- 10:40-11:00** **Διάλειμμα**
- 11:00-11:30** **Διάλεξη**
Στόχοι της αντιυπερτασικής αγωγής στον άρρωστο με ΧΝΝ
Προεδρείο: **Α. Χατζητόλιος, Ε. Γράψα**
Ομιλητής: **Χ. Σαββόπουλος**
- 11:30-12:00** **Διάλεξη**
Νέοι βιοδείκτες στο καρδιονεφρικό σύνδρομο
Προεδρείο: **Ε. Δαφνής, Γ. Μαυρικάκης**
Ομιλητής: **Ε. Ηλιοδρομίτης**

- 12:00-13:00** **Στρογγύλη Τράπεζα**
Αίτια, αντιμετώπιση ανακοπής στον ασθενή που υποβάλλεται σε αιμοκάθαρση
Προεδρείο: **Σ. Κατσούδας, Χ. Μαρκάκης**
Ομιλητές:
Η. Σαμιώτης: Αίτια ανακοπής
Κ. Μαραθιά: Αντιμετώπιση ανακοπής
- 13:00-13:30** **Διάλεξη**
Ο ρόλος της υπολιπιδαιμικής αγωγής στον άρρωστο με ΧΝΝ
Προεδρείο: **Ε. Κανάκης, Τ. Νάτσε**
Ομιλητής: **Δ. Βλαχάκος**
- 13:30-14:30** **Στρογγύλη Τράπεζα**
Καρδιονεφρικό σύνδρομο από την πλευρά του νεφρολόγου
Προεδρείο: **Ι. Καλεβρόσογλου, Σ. Στρατήγης**
Ομιλητές:
Α. Αβδελίδου: Διουρητικά και ΧΝΝ
Μ. Καλιεντζίδου: Τι νεότερο στην εξέλιξη της νεφρικής βλάβης
- 14:30** **Γεύμα**

Κυριακή 14 Οκτωβρίου 2012

- 09:00-10:10** **Στρογγύλη Τράπεζα**
Νευροορμονικοί μηχανισμοί στον καρδιονεφρικό άξονα
Προεδρείο: **Χ. Καρβούνης, Ε. Βαρδάκη**
Ομιλητές:
Κ. Στυλιανού: Το συμπαθητικό σύστημα και νέες θεραπευτικές προσεγγίσεις
Θ. Μακρής: Σύστημα Ρενίνης - Αγγειοτασίνης. Που πρέπει να σταματά η αναστολή του;
Κ. Μακαρίτης: Υποδοχείς αλατοκορτικοειδών. Πλειότροπες δράσεις
- 10:10-10:50** **Διάλεξη**
Καρδιονεφρική νόσος και επασβεστώση
Προεδρείο: **Χ. Κορώνης, Ε. Νταουντάκη**
Ομιλήτρια: **Δ. Μπαχαράκη**
- 10:50-11:20** **Διάλειμμα**
- 11:20-12:30** **Στρογγύλη Τράπεζα**
Δόση ΕΡΟ, αιματοκρίτης και Καρδιαγγειακή Νόσος
Προεδρείο: **Χ. Χατζηδημητρίου, Μ. Μαλλiάρα**
Ομιλητές:
Κ. Φουρτούνας: Η κολπική μαρμαρυγή και ΧΝΝ
Γ. Περυσινάκη: Αιματοκρίτης - Στόχος κατά τη χορήγηση εξωγενούς ερυθροποιητίνης
Κ. Περάκης: Ο ρόλος της σιδηροθεραπείας στην αντιμετώπιση της αναιμίας στον ασθενή με νεφρική ή/και καρδιακή νόσο
- 12:30-13:10** **Διάλεξη**
Επιδημιολογικά δεδομένα καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνησιμότητας σε ασθενείς με ΧΝΝ
Προεδρείο: **Π. Ζηρογιάννης, Δ. Χατζηγιαννακός**
Ομιλητής: **Ε. Κουλουρίδης**
- 13:10-13:20** **Συμπεράσματα - Λήξη**
Προεδρείο: **Γ. Βέργουλας, Ν. Νικολακάκης, Δ. Βλαχάκος**

Περίληψεις

Η ΑΛΜΑΓΗ ΣΤΟΝ ΤΡΟΠΟ ΖΩΗΣ ΕΙΝΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟ ΜΕΣΟ ΡΥΘΜΙΣΗΣ ΤΗΣ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗΣ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ

Ελένη Τριανταφυλλίδη

Διδάκτωρ Καρδιολογίας, Επιμελήτρια Α΄,
Β΄ Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών,
Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο «ΑΤΤΙΚΟΝ», Αθήνα

Η θεραπεία της αρτηριακής υπέρτασης διακρίνεται σε *μη φαρμακευτική* (υγιεινοδιαιτητικές οδηγίες) και φαρμακευτική (λήψη κατάλληλων αντιυπερτασικών φαρμάκων). Η αρτηριακή πίεση μπορεί να μειωθεί σε πολλά άτομα χωρίς τη χρήση φαρμάκων αλλά με την μείωση των παραγόντων κινδύνου όπως η απώλεια βάρους, η ελάττωση της πρόσληψης άλατος, η αύξηση της σωματικής δραστηριότητας, η διακοπή του καπνίσματος και η μείωση του αλκοόλ και τέλος ο έλεγχος του άγχους. Σε αρτηριακή υπέρταση σταδίου I, μόνο με τα παραπάνω μπορεί να επαναφέρουμε την πίεση σε φυσιολογικά επίπεδα, χωρίς να χρειαστούν φάρμακα. Αλλά και στην αρτηριακή υπέρταση σταδίου II και III, η εφαρμογή των υγιεινοδιαιτητικών οδηγιών θα απαιτήσει τη χρήση λιγότερων φαρμάκων και σε μικρότερη δόση. Η διατήρηση ενός τρόπου υγιεινής ζωής αναγνωρίζεται ως ο ακρογωνιαίος λίθος στην αντιμετώπιση της υπέρτασης.

Υπάρχουν δύο τύποι παραγόντων κινδύνου για την ανάπτυξη αρτηριακής υπέρτασης. Αυτοί που είναι μόνιμοι και δεν αλλάζουν, όπως η κληρονομική προδιάθεση και η ηλικία και αυτοί που μπορούν να τροποποιηθούν μεταξύ των οποίων ταξινομούνται τα υψηλά επίπεδα χοληστερόλης, ο σακχαρώδης διαβήτης και το κάπνισμα. Οι περισσότερες από τις αλλαγές του τρόπου ζωής που θα βοηθήσουν στη μείωση της αρτηριακής υπέρτασης, θα δράσουν ευνοϊκά και στους άλλους παράγοντες κινδύνου.

Όσο υψηλότερα είναι τα επίπεδα της *χοληστερόλης*, τόσο μεγαλύτερη είναι η πιθανότητα προσβολής από καρδιαγγειακές παθήσεις. Η χοληστερόλη δεν αυξάνει άμεσα τις τιμές της αρτηριακής πίεσης, αλλά επιδρά στο σωματικό βάρος και προκαλεί βλάβη του ενδοθηλίου, σχηματισμό αθηρωματικών πλακών, αύξηση της αρτηριακής σκληρίας και του μεταφορτίου και επακόλουθη αύξηση της αρτηριακής πίεσης.

Η *παχυσαρκία* υποβάλλει την καρδιά μας σε ένα επιπλέον μεταβολικό φορτίο. Ακόμη και κατά την ανάπαυση ένα υπέρβαρο σώμα επιβαρύνει κατά πολύ την καρδιακή λειτουργία, γιατί χρειάζεται περισσότερο οξυγόνο. Η πιθανότητα καρδιακής προσβολής και θανάτου από καρδιακές παθήσεις είναι πολύ μεγαλύτερη ανάμεσα σε ανθρώπους παχύσαρκους, σε σχέση με ανθρώπους που έχουν φυσιολογικό βάρος. Οι υπέρβαροι είναι πιο πιθανό να πάσχουν από υπέρταση και συχνά έχουν υψηλά επίπεδα χοληστερόλης, καταστάσεις που αυξάνουν τον κίνδυνο για καρδιακές παθήσεις. Διαπιστώνεται πτώση της αρτηριακής πίεσης με την απώλεια βάρους, ακόμη και 4-5 κιλών, η οποία και διατηρείται με τη διατήρηση του μειωμένου σωματικού βάρους. Επί πλέον, η απώλεια βάρους διευκολύνει τον έλεγχο και των άλλων συνυπαρχόντων παραγόντων κινδύνου, όπως ο σακχαρώδης διαβήτης και η δυσλιπιδαιμία. Οι κακές διατροφικές συνήθειες αποτελούν την πιο συνηθισμένη αιτία της παχυσαρκίας. Οι συνήθειες αυτές δύσκολα μπορούν να αλλάξουν, ιδίως αν δεν υπάρξει βοήθεια από γιατρούς και διαιτολόγους. Τα αναρεξιογόνα φάρμακα, τα περισσότερα από τα οποία έχουν αποσυρθεί λόγω σοβαρών παρενεργειών, πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή, γιατί πολλά από αυτά αυξάνουν την αρτηριακή πίεση.

Το *νάτριο* είναι ένας σημαντικός ηλεκτρολύτης αφού συμβάλλει στην διατήρηση του ισοζυγίου των υγρών. Ο οργανισμός μας χρειάζεται περίπου 0,3 gr νατρίου την ημέρα, αλλά οι περισσότεροι σήμερα καταναλώνουμε 3 - 6 gr. Η κύρια πηγή νατρίου είναι το μαγειρικό αλάτι και υπολογίζεται ότι το αλάτι που περιέχεται σε ένα κουταλάκι του γλυκού αντιστοιχεί σε 2 gr νατρίου. Η θεραπεία της υπέρτασης περιλαμβάνει και τον περιορισμό του άλατος. Μερικοί

άνθρωποι ανταποκρίνονται αμέσως στον έλεγχο της υπέρτασης με τον περιορισμό του άλατος. Αν απαιτούνται φάρμακα, η μείωση του αλατιού ενισχύει τη δράση τους.

Η μείωση της ημερήσιας πρόσληψης αλατιού μπορεί να επιτευχθεί:

- A. Τρώγοντας φαγητά φρέσκα και όχι διατηρημένα. Σημειώνεται ότι το 75% του προσλαμβανόμενου αλατιού προέρχεται από αυτά τα τρόφιμα.
- B. Προσέχοντας πάντα τις ενδείξεις στις συσκευασίες των συντηρημένων τροφίμων και αποφεύγοντας αυτά που έχουν υψηλή περιεκτικότητα σε αλάτι.
- Γ. Αποφεύγοντας την προσθήκη αλατιού στο φαγητό.
- Δ. Αποφεύγοντας τα πολύ αλατισμένα τρόφιμα, όπως είναι το ψωμί, οι σάλτσες, τα λουκάνικα και μερικά τυριά. Στην αρχή τα φαγητά μπορεί να φαίνονται άνοστα, όμως η γεύση συνηθίζεται με την πάροδο του χρόνου. Σκευάσματα αλατιού που δεν περιέχουν νάτριο μπορούν να χρησιμοποιηθούν με την άδεια του γιατρού.

Η υψηλή περιεκτικότητα των τροφών σε *κάλιο* μπορεί να βοηθήσει την προσπάθεια θεραπείας της αρτηριακής υπέρτασης. Τροφές πλούσιες σε κάλιο είναι τα φρέσκα φρούτα και λαχανικά, καθώς και τα φασόλια. Να μην ξεχνάμε όμως τον τακτικό εργαστηριακό έλεγχο επί συνχορήγησης αντιυπερτασικών φαρμάκων (αναστολείς του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης) τα οποία οδηγούν σε αύξηση των επιπέδων καλίου.

Η μεγάλη κατανάλωση *οινοπνεύματος* είναι άλλη αιτία αύξησης της αρτηριακής πίεσης, αλλά και αιτία ανεπιτυχούς θεραπείας. Συστήνεται η μείωση της κατανάλωσης σε λιγότερο από 30 ml οινοπνεύματος την ημέρα (π.χ. 300 ml κρασιού, 700 ml μπύρας). Σε βαρείς πότες δεν συστήνεται απότομη διακοπή του οινοπνεύματος, γιατί μπορεί να παρατηρηθεί απότομη αύξηση της πίεσης, η οποία όμως σε λίγες ημέρες αποκαθίσταται.

Στη μακρά λίστα των παθήσεων που προκαλεί το *κάπνισμα* ιδιαίτερη θέση κατέχουν οι παθήσεις της καρδιάς και των αγγείων. Το κάπνισμα δεν προκαλεί υπέρταση, παρά παροδική μικρή αύξηση της αρτηριακής πίεσης, ιδιαίτερα αν συνοδεύεται από ένα φλιτζάνι καφέ. Αποδεδειγμένα όμως:

- Επιδρά στην καρδιά αυξάνοντας την συχνότητα της και προκαλεί βλάβη του ενδοθηλίου των αγγείων οδηγώντας έμμεσα σε αρτηριακή υπέρταση.
- Μειώνει την παροχή οξυγόνου στην καρδιά και σε άλλους ιστούς του σώματος.
- Αυξάνει την πηκτικότητα του αίματος.
- Προκαλεί καρδιακές αρρυθμίες.

Η *καφεΐνη* μπορεί απότομα αλλά παροδικά να αυξήσει την αρτηριακή πίεση, αν και συνήθως αναπτύσσεται ανοχή του οργανισμού σ' αυτό το φαινόμενο. Πάντως δεν φαίνεται να υπάρχει σχέση μεταξύ της χρόνιας λογικής κατανάλωσης καφέ και της υπέρτασης.

Πηγές *άγχους* αποτελούν συνήθως εξωτερικοί παράγοντες, όπως είναι η δουλειά και η οικογένεια ή εσωτερικοί παράγοντες, όπως είναι η κατάθλιψη. Σε περιόδους έντονου άγχους διαπιστώνεται αύξηση της καρδιακής συχνότητας και της αρτηριακής πίεσης. Βρίσκοντας τρόπους να ελαττώσουμε το υπερβολικό άγχος έχουμε σημαντικό όφελος στη μείωση της αρτηριακής πίεσης.

Η διατήρηση του σώματός μας σε *καλή φυσική κατάσταση* είναι από τα σημαντικότερα εφόδια για την πρόληψη και τη θεραπεία της αρτηριακής υπέρτασης. Προτείνεται η ισότονη άσκηση (βάδισμα, ελαφρύ τρέξιμο, κολύμπι) για 30' τρεις-τέσσερις φορές την ημέρα. Η τακτική άσκηση οδηγεί σε βελτίωση της συστολικής απόδοσης της καρδιάς και μείωση του μεταφορτίου με αποτέλεσμα τη μείωση της αρτηριακής πίεσης.

ΑΛΑΤΙ ΚΑΙ ΚΑΡΔΙΟΝΕΦΡΙΚΗ ΝΟΣΟΣ

Δρ Άλκης Πιερίδης, FRCP, FACP

Διευθυντής Νεφρολογικού Τμήματος, «ΙΠΠΟΚΡΑΤΕΙΟ» Νοσοκομείο Λευκωσίας, Κύπρος

Σε πρόσφατη ανακοίνωση, τον Φεβρουάριο του 2012, ο Dr Thomas Frieden, διευθυντής του “Centre for Disease Control”, στην Atlanta, Georgia, USA, δήλωσε ότι η υπέρταση είναι ο 2^{ος} παράγοντας θανάτου στην Αμερική, μετά το κάπνισμα, μέσα από μια σημαντικά αυξημένη συχνότητα καρδιακών και εγκεφαλικών επεισοδίων που οδηγούν σε 800,000 θανάτους το χρόνο με δαπάνες 273 δισεκατομμυρίων δολαρίων. Δήλωσε επίσης ότι η διαιτητική κατάχρηση νατρίου και άλατος είναι ο 1^{ος} παράγοντας που οδηγεί στην υπέρταση και τόνισε ότι 9 από κάθε 10 ενήλικες, καταναλώνουν κάθε μέρα πολύ περισσότερο άλας από ότι πρέπει, ιδιαίτερα μέσα από έτοιμα φαγητά σε αγορές και σε εστιατόρια. Γίνεται η εισήγηση για μείωση της ημερήσιας λήψης νατρίου σε κάτω από 2.3 γ = 100 mmols = 5.7 γ άλας την ημέρα, ενώ για ήδη υπερτασικά άτομα ή άτομα με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, ή διαβήτη, η λήψη νατρίου πρέπει να είναι ακόμη χαμηλότερη, κάτω από 1.5 γ ή 65 mmols νατρίου την ημέρα ή 3.7 γ άλατος την ημέρα.

Η αιτιολογική σχέση και σημασία της λήψης νατρίου και άλατος στην δημιουργία της τόσο διαδεδομένης στον κόσμο, υπέρτασης και καρδιονεφρικής νόσου (~26% στις περισσότερες κοινωνίες ~1 δισεκατομμύριο άτομα), είναι το επιστημονικό θέμα υπό συζήτηση αλλά άμεσα φανερώνεται και η μεγάλη σημασία του άλατος στην πορεία και εξέλιξη της ανθρωπότητας και του πολιτισμού της που ίσως όμως να μην είναι τόσο πολύ γνωστή. Γι’ αυτό και επιπρόσθετα με την καθορά επιστημονική συζήτηση του θέματος “Αλάτι και Καρδιονεφρική Νόσος”, θα προσφερθεί στο Συνέδριο, στο Ρέθυμνο και μια επιπρόσθετη, ανεξάρτητη περιλήψη ιστορικού περιεχομένου, που συνδέει το άλας με την εξέλιξη της ανθρωπότητας.

Το νάτριο είναι ένα μια βασική βιολογική ουσία (essential nutrient) στον άνθρωπο, που ελέγχει, ρυθμίζει και διατηρεί τον αγγειακό μας όγκο, την ισορροπία και κατανομή των βιολογικών υγρών, την λειτουργία νεύρων και μυών και επίσης την ρύθμιση της θερμοκρασίας μας. Ως βασική βιολογική ουσία, το νάτριο είναι απαραίτητο στη διαίτα μας, με βασική πηγή το άλας (= χλωριούχο νάτριο). 2.5 γραμμάρια χλωριούχου νατρίου, (άλατος) περιέχουν 1 γραμμάριο νατρίου ή 43 mmols νατρίου. Χωρίς νάτριο και άλας η ζωή δεν είναι δυνατή!

Από το 6000 πχ μέχρι τις αρχές του 20^{ου} αιώνα και ιδιαίτερα μέχρι το 1940-1950, το άλας διατήρησε μια κεντρική θέση στη ζωή μας και χρησιμοποιείτο από την ανθρωπότητα ελεύθερα για την διατήρηση των τροφών, χωρίς περιορισμούς στη λήψη του. Ίσως η τότε περιορισμένη επιβίωση του ανθρώπου να έκρυβε τις μακροχρόνιες επιπτώσεις του. Με την διάδοση όμως του σφυγμομανομέτρου για τη συστηματική μέτρηση της αρτηριακής πίεσης από τις αρχές του 20^{ου} αιώνα από τον Harvey Cushing και άλλους ιατρούς, την δημοσίευση το 1939 από το MAYO Clinic της σημασίας στην επιβίωση του ανθρώπου της σοβαρής υπέρτασης μέσα από την οφθαλμική ταξινόμηση Keith Wagener Barker (KWB) και την δημοσίευση το 1955 από τον Perera στη Νέα Υόρκη των παθολογικών ευρημάτων σε νεκρωσίες 500 ατόμων με θανατηφόρα υπέρταση, η υπέρταση απέκτησε μεγάλο ενδιαφέρον ως αιτία θνητότητας και νοσηρότητας. Το 1934 ο γερμανικής καταγωγής Δρ Walter Kempner (1903-1997) μετοίκησε από Γερμανία στο Duke Hospital, Durham NC και το 1939 εισήγαγε την ανάλατη διαίτα με βραστό ρύζι (Boiled Rice Diet) για την αντιμετώπιση της σοβαρής υπέρτασης, χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας και καρδιοαγγειακής νόσου στον άνθρωπο. Τότε τα αντιυπερτασικά φάρμακα ήταν ανύπαρκτα και οι καταστάσεις αυτές ήταν ταχύτατα θανατηφόρες. Στην 1^η επιστημονική παρουσίαση των ευρημάτων του στην Αμερικάνικη Εταιρεία Παθολογίας, το 1944, τα αποτελέσματα της Rice diet ήταν τόσο εντυπωσιακά που οδήγησαν χιλιάδες ασθενείς στη Βόρεια Καρολίνα, με αποτέλεσμα το Duke University NC, να αναπτυχθεί σταδιακά στο μεγάλο Ιατρικό κέντρο που είναι σήμερα.

Από τότε, μέχρι σήμερα, η σχέση άλας και καρδιονεφρική νόσος έχει αναπτυχθεί σε ένα πολυσύνθετο θέμα με χιλιάδες δημοσιεύσεις και ένα ευρύ κλινικό φάσμα που έχει προκαλέσει

εντονότατες συζητήσεις, μέχρι και δίκες στο ανώτατο δικαστήριο των ΗΠΑ, λόγω της σύγκρουσης συμφερόντων μεταξύ των παραγωγών άλατος και ετοιμών τροφίμων και των Ιατρικών Υπηρεσιών Δημοσίας Υγείας. Το δύσκολο μέρος του θέματος “THE SALT HYPOTHESIS” που παραμένει σήμερα υπό έντονη συζήτηση είναι κατά πόσο η αυξημένη λήψη νατρίου και άλατος **είναι πάντοτε βλαβερή, σε όλες τις ηλικίες και σε όλα τα φυσιολογικά άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία και χωρίς υπέρταση. Αντίθετα είναι σήμερα πολύ ξεκάθαρο ότι σε άτομα με υπάρχουσα υπέρταση,** νεφρική νόσο με ανεπάρκεια ή διαβήτη, η αιτιολογική συσχέτιση μεταξύ αυξημένης λήψης άλατος και καρδιονεφρικής νόσου είναι ισχυρότατα εδραιωμένη και αδιαμφισβήτητη. Σε άτομα με νεφρική ανεπάρκεια και υπέρταση η ανεξέλεγκτη ψηλή λήψη νατρίου οδηγεί σε καταστροφικές εξελίξεις.

Θετικές μελέτες υπέρ της “salt hypothesis” περιλαμβάνουν πολλαπλές μελέτες σε διάφορα ζωικά μοντέλα, ιδιαίτερα σε νεαρούς χιμπατζήδες που ομοιάζουν πάρα πολύ με τον ανθρώπινο οργανισμό. Η χορήγηση αυξημένων ποσοτήτων άλατος οδηγούν στην δημιουργία υπέρτασης στα ζώα αυτά. Στον άνθρωπο όμως παρόμοιες μακροχρόνιες μελέτες δεν είναι πάντοτε οι ευκολότερες και η λήψη νατρίου και άλατος δεν είναι δυνατόν να ελέγχεται εύκολα και αποτελεσματικά. Βασιζόμαστε σε μετρήσεις νατρίου σε ούρα 24 ωρών για να διαπιστώσουμε την ποσότητα νατρίου διαίτης και αυτό δεν μπορεί να γίνεται καθημερινά.

Σε 1^ο στάδιο αναφέρεται πάντοτε η μελέτη INTERSALT, στις αρχές του 1980, σε 52 πληθυσμούς ~200 ατόμων έκαστος, σε 32 χώρες με 10,074 άνδρες και γυναίκες ηλικίας 20-59 ετών. Η θετική αυτή μελέτη δέχθηκε έντονη κριτική από το Salt Institute που ενώνει τους παραγωγούς άλατος και ετοιμών τροφίμων ενάντια στην μείωση ελεύθερης λήψης άλατος. Περαιτέρω στατιστικές αναλύσεις όμως απέδειξαν πέραν πάσης αμφιβολίας τη σχέση μεταξύ αυξημένης λήψης νατρίου και αυξήσεων των αρτηριακών πιέσεων, ιδιαίτερα σε άτομα μεταξύ 40-59 ετών. Νεαρά άτομα με φυσιολογικά, ελαστικά αγγεία φαίνεται να είναι περισσότερο ανθεκτικά στην αυξημένη λήψη νατρίου. Ακολούθησαν πολλές άλλες παρόμοιες μελέτες “παρακολούθησης” (=observational studies) που συσχετίζουν θετικά την παρατεταμένη και αυξημένη λήψη νατρίου με την δημιουργία υπέρτασης και καρδιονεφρικής νόσου.

Αντίστροφα, σε 2^ο στάδιο, δημοσιεύθηκαν το 2001, στο N Engl J Med τα αποτελέσματα της μελέτης DASH (=Dietary Approaches to Stop Hypertension) σε 412 άτομα όπου η DASH διαίτα με χαμηλό νάτριο, μείωσε τη συστολική πίεση κατά 7.1mmHg σε φυσιολογικά άτομα και κατά 11.5 mmHg σε άτομα με υπέρταση. Το 2007 και 2008 δημοσιεύθηκαν τα αποτελέσματα μακροχρόνιων μελετών στον Καναδά όπου με βάση τη συχνότητα των καρδιαγγειακών επεισοδίων του 2002, και με μελέτες παρατήρησης, υπολογίσθηκε μια εντυπωσιακή μείωση 11,550 καρδιαγγειακών επεισοδίων ετησίως ως αποτέλεσμα μιας μέσης μείωσης λήψης 1,84 γ νατρίου την ημέρα. Ένα συγκλονιστικό εύρημα στις канаδικές μελέτες ήταν η παρατήρηση ότι το 77% του νατρίου στις канаδικές διαίτες προστίθεται από τις εταιρείες ετοιμών φαγητών, ενώ μόνο 11% ευρίσκεται φυσιολογικά στις τροφές και 12% προστίθεται από τους καταναλωτές κατά την ετοιμασία του φαγητού ή στο τραπέζι. Οι πλείστοι κάτοικοι δεν γνώριζαν ότι αγόραζαν φαγητά πλούσια σε άλας.

Σε 3^ο στάδιο, η μακροχρόνια μελέτη TOHP I & II (Trial of Hypertension Prevention) που δημοσιεύτηκε το 2007 απέδειξε για πρώτη φορά στη πράξη, ότι διαίτα χαμηλή σε νάτριο όχι μόνο διορθώνει την υπέρταση αλλά μειώνει επίσης την ολική θνητότητα και τα καρδιαγγειακά επεισόδια. Το 2009 οι Strazzullo και συνεργάτες στη Νάπολη, Ιταλία, μέσα από μετα-ανάλυση 19 πληθυσμών σε 13 μελέτες με 117,025 άτομα και 11,000 αγγειακά επεισόδια έδειξαν ότι η αυξημένη λήψη άλατος συνοδεύεται από σημαντική αύξηση εγκεφαλικών και καρδιακών επεισοδίων με ισχυρούς παράγοντες πρώτα την ποσότητα του νατρίου και μετά την διάρκεια λήψης αυξημένης ποσότητας νατρίου. Η ταχύτητα ανάπτυξης της υπέρτασης και το ύψος της υπέρτασης εξαρτώνται από την υπάρχουσα νεφρική λειτουργία/ανεπάρκεια και τυχόν υπέρταση. Παράλληλα, η επιστροφή στη προϋπάρχουσα κατάσταση καθυστερεί ανάλογα με τον βαθμό της νεφρικής ανεπάρκειας. Παραμένει όμως αβέβαιο εάν η καρδιονεφρική βλάβη

από μακροχρόνια και πλούσια σε άλας δίαιτα είναι το αποτέλεσμα μόνο της δημιουργίας αυξημένης πίεσης ή υπάρχουν και άλλοι ανεξάρτητοι μηχανισμοί που μόλις τώρα γίνονται γνωστοί; Οι παράγοντες Rac1 guanosine triphosphatase, Vascular endothelial growth factor -C και Na-K adenosine triphosphatase signalosome through the sodium dependent steroid, ouabain, αναφέρονται να δημιουργούν καρδιονεφρικά ενδοθηλιακά προβλήματα που οδηγούν τελικά σε κλινικά αγγειακά προβλήματα.

Οι Δρ J P Forman και άλλοι ερευνητές στην μελέτη PREVENT (Prevention of REnal and Vascular End stage Disease study) η οποία άρχισε το 1997 σε 40,856 κατοίκους στο Groningen της Ολλανδίας πρόσφατα δημοσίευσαν, τον Ιούνιο του 2012, ενδιαφέροντα ευρήματα στο περιοδικό CIRCULATION, που αρχίζουν να εξηγούν την παθοφυσιολογία της υπέρτασης μετά από τη μακροχρόνια λήψη νατρίου. Φαίνεται ότι η συνεχής ψηλή λήψη νατρίου σε φυσιολογικά άτομα χωρίς υπέρταση οδηγεί σε ενδοθηλιακή δυσλειτουργία που εκδηλώνεται με μικροαλβουμινουρία και αύξηση του ουρικού οξέος στο αίμα και στα ούρα. Είναι σε τέτοια άτομα που εκδηλώνουν ενδοθηλιακή αγγειακή βλάβη, όπου η συνεχής λήψη μεγάλων ποσοτήτων άλατος οδηγεί σε υπέρταση και κλινική καρδιονεφρική βλάβη. Σίγουρα τα επόμενα χρόνια θα φωτίσουν το θέμα αυτό καλύτερα.

Ρεαλιστικά η μέση ημερήσια τιμή λήψης νατρίου και άλατος σε Ευρωπαίους και Αμερικάνους φαίνεται να είναι πολύ μεγαλύτερη από τις ιδανικές τιμές που αναφέρονται στις μελέτες παρακολούθησης, με αντιπροσωπευτικές τιμές σε ενήλικες άνδρες πάνω από 4.0 γ ή 172 mmols νατρίου ή 10γ άλατος ημερησίως και σε γυναίκες πάνω από 2.8 γ ή 120 mmols νατρίου ή 7.0 γ άλατος ημερησίως. Γι' αυτό και οι προσπάθειες πολλών Εθνικών Υπηρεσιών Δημοσίας Υγείας να μειωθεί το άλας που λαμβάνουμε καθημερινά.

Ένα νέο ανησυχητικό γεγονός είναι η αυξανόμενη λήψη νατρίου και άλατος από παιδιά, όπως φαίνεται από πρόσφατη δημοσίευση το 2012 στο περιοδικό Pediatrics. Σε 6235 παιδιά 8-18 ετών στην Αμερική, η μέση τιμή ημερήσιας λήψης νατρίου ήταν πολύ ψηλή στα 3.4 γ νατρίου. Σε υπέρβαρα παιδιά ειδικά, ο συνδυασμός αυτός αυξάνει σημαντικά τις πιθανότητες ανάπτυξης υπέρτασης. Ανησυχητικό είναι επίσης το γεγονός ότι η ζωή μας εξαρτάται όλο και περισσότερο από αγορές ετοιμών φαγητών που περιέχουν σημαντικές ποσότητες νατρίου και άλατος. Αναφέρονται 10 καθημερινά φαγητά που προσφέρουν το 40-50% του ημερήσιου νατρίου στη δίαιτα μας. [Pizza, soups, cheeseburgers and other sandwiches, Deli lunch meats, Breads & rolls, cheese, poultry, pasta mixed dishes, meat mixed dishes and snack foods i.e pretzels, potato chips and popcorn]. Οι εταιρείες παραγωγής ετοιμών τροφών και τα εστιατόρια πρέπει να αντιληφθούν τις αρνητικές επιπτώσεις από την κατάχρηση νατρίου και πρέπει να μάθουν να περιορίζουν την ποσότητα άλατος που χρησιμοποιείται

Συμπεράσματα

1. Ένα προσεκτικό, χαμηλό νάτριο διαίτης κάτω από 1.5-2.0 γ ημερησίως (65-86 mmols) και μια δίαιτα με φρούτα, λαχανικά και γαλακτοκομικά προϊόντα, πτωχά σε λιπαρά (DASH diet) μειώνουν τις πιθανότητες ανάπτυξης υπέρτασης και καρδιονεφρικής νόσου σε νεαρά φυσιολογικά άτομα. Πολλαπλές μελέτες επιβεβαιώνουν αυτήν την πολύ σημαντική αρχή και όλοι μας πρέπει να προσπαθήσουμε να την διδάσκουμε και να την ακολουθούμε.
2. Η ικανότητα να μειωθεί το νάτριο διαίτης σε λιγότερο από 100-86-65 mmols την ημέρα μπορεί να βοηθήσει υπερτασικά άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία σε φαρμακευτική αγωγή, να μειώσουν την θεραπεία τους και να διατηρήσουν φυσιολογική πίεση.
3. Η ανεξέλεγκτη και ψηλή λήψη νατρίου και άλατος σε άτομα με νεφρική ανεπάρκεια και υπέρταση μπορεί να είναι καταστροφική. Σε τέτοια άτομα συνιστάται ακριβής περιορισμός με νάτριο 1.5 γ την ημέρα (65 mmols) ή 3.7γ άλας την ημέρα,

Εισήγηση για διάβασμα:

1. Albert Mimran & Guilhem du Cailar Dietary sodium: the dark horse amongst cardiovascular and renal risk factors Nephrol Dial Transplant 2008; 23 :2138-2141
2. Hidde L Heerspink and Eberhard Ritz: Sodium chloride intake: Is lower always better? J Am Soc Nephrol 2012; 23: 1136-1139

ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΥΠΕΡΤΑΣΗ ΚΑΙ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ ΝΕΦΡΟΥ

Γεώργιος Βέργουλας

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

Οι εξελίξεις στο πεδίο των μεταμοσχεύσεων νεφρού έχουν οδηγήσει σε σημαντική αύξηση της επιβίωσης των νεφρικών μοσχευμάτων. Η αύξηση αυτή είχε ως αποτέλεσμα την εμφάνιση νοσηρών καταστάσεων που δεν παρατηρούνται τα πρώτα έτη μετά την μεταμόσχευση. Οι λήπτες νεφρικών μοσχευμάτων αποτελούν ένα πληθυσμό ασθενών με υψηλό κίνδυνο ανάπτυξης καρδιαγγειακού νοσήματος και τα καρδιαγγειακά επεισόδια αποτελούν τη βασική αιτία θανάτου μετά από μεταμόσχευση νεφρού.

Η υπέρταση μετά τη νεφρική μεταμόσχευση, με συχνότητα από 70 - 90 %, αποτελεί τη νοσηρότητα που προκαλεί τη μεγαλύτερη ανησυχία (Vergoulas et al. Hippokratia 2002; 6:62-70) δεδομένου ότι είναι ένας από του βασικούς παράγοντες που οδηγούν σε καρδιαγγειακή νόσο - πρόωρο θάνατο - απώλεια μοσχεύματος (El Agroudy et al. NDT 2003; 23(Suppl 11): 200, Opelz G et al. Kidney Int 1998; 5:217).

Οι παράγοντες που προκαλούν υπέρταση στους ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού μπορούν να διακριθούν σε ενδογενείς και εξωγενείς. Ενδογενείς είναι, η υπέρταση και η ηλικία του δότη, η οξεία απόρριψη, η χρόνια δυσλειτουργία του μοσχεύματος, η de novo ή υποτροπιάζουσα σπειραματονεφρίτιδα, η τοξικότητα φαρμάκων και η απόφραξη του μοσχεύματος. Εξωγενείς παράγοντες είναι οι ιθαγενείς νεφροί, η στένωση της αρτηρίας του νεφρικού μοσχεύματος, προϋπάρχουσα ιδιοπαθής υπέρταση, υπερτροφία της αριστεράς κοιλίας, πολυκυθαιμία, η ανοσοκατασταλτική αγωγή, η σχετιζόμενη με τη μεταμόσχευση δυσλειτουργία του μοσχεύματος - DGF, και ο χρόνος ψυχρής ισχαιμίας (Vergoulas et al. Hippokratia 2002; 6:62-70, Vergoulas G, et al. Bantao J, 2003; 1(2): 264-266).

Έχει αποδειχθεί ότι υπάρχει αντίστροφη σχέση μεταξύ της βαρύτητας της υπέρτασης και της επιβίωσης του μοσχεύματος (Kasiske BL, et al. Am J Kidney Dis 2004; 43: 1071-1081, Opelz G et al. Kidney Int 1998; 5:217). Και αντίστροφα οι μεταμοσχευμένοι ασθενείς με επιβίωση μοσχεύματος άνω των 10 ετών έχουν σημαντικά χαμηλότερη συστολική και σφυγμική αρτηριακή πίεση από τους ασθενείς με επιβίωση μοσχεύματος κάτω των 10 ετών (Vergoulas et al. Hippokratia 2007; 11: 3-12).

Η αντιμετώπιση της υπέρτασης σε αυτούς τους ασθενείς περιλαμβάνει μη φαρμακολογικά και φαρμακολογικά μέτρα. Τα μη φαρμακολογικά μέτρα περιλαμβάνουν αλλαγή του τρόπου ζωής (ελάττωση της πρόσληψης άλατος, μείωση του βάρους, διακοπή του καπνίσματος, ελάττωση της κατανάλωσης αλκοόλ, άσκηση), έλεγχο των συναφών κινδύνων (λιπίδια, αντίσταση στην ινσουλίνη, συγκόλληση αιμοπεταλίων), χειρισμούς στην ανοσοκαταστολή (μείωση κορτικοστεροειδών, μείωση, διακοπή ή αλλαγή των αναστολέων της καλσινευρίνης).

Ο νεφρολόγος θα πρέπει να επιλέξει εκείνους τους αντιυπερτασικούς παράγοντες που θα δώσουν το μέγιστο όφελος από άποψη μοσχεύματος και καρδιαγγειακού κινδύνου. Ο στόχος πάντοτε πρέπει να είναι η επιβίωση τους ασθενούς, η μακροχρόνια επιβίωση του μοσχεύματος και ικανοποιητική ποιότητα ζωής.

Αντιυπερτασικά πρώτης κατηγορίας είναι οι αναστολείς των διαύλων του ασβεστίου, οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης, οι αναστολείς των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης, τα διουρητικά και οι άμεσοι αναστολείς της ρενίνης.

Η επιλογή της αντιυπερτασικής αγωγής θα πρέπει να βασίζεται στο προηγούμενο ιστορικό επιτυχούς χρήσης αντιυπερτασικών πριν από τη μεταμόσχευση. Οι καλύτεροι χειρισμοί μετά τη μεταμόσχευση για τον έλεγχο της αρτηριακής πίεσης δεν είναι ακόμη γνωστοί. Η αρχική αντιυπερτασική αγωγή θα πρέπει να στοχεύει στους παράγοντες κινδύνου ασθενούς και μοσχεύματος. Η επιλογή του ή των αντιυπερτασικών θα γίνει ανάλογα με τη χρονική περίοδο μετά τη μεταμόσχευση, ανάλογα με το επίπεδο νεφρικής λειτουργίας, την ύπαρξη

λευκωματουρίας, ή την ύπαρξη διούρησης. Η πιθανότητα παρενεργειών πρέπει να λαμβάνεται πάντοτε υπόψη καθώς και η ύπαρξη καρδιαγγειακής νόσου.

Σε αντίθεση με διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες που δεν θεωρούν ότι κάποια κατηγορία αντιυπερτασικών υπερέχει έναντι των άλλων υπάρχουν αναφορές ότι οι ανταγωνιστές των διαύλων του ασβεστίου είναι τα φάρμακα εκλογής για τους ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού (Cross NB et al..Transplantation 2009; 88: 7-18). Παρόλα αυτά, σε κάθε περίπτωση η αντιυπερτασική αγωγή θα πρέπει να εξατομικεύεται.

ΤΟ ΡΕΘΥΜΝΟ ΣΤΗΝ ΠΟΡΕΙΑ ΤΟΥ ΧΡΟΝΟΥ

Μιχάλης Τρούλης

Φιλολόγος - Ιστορικός, Επίτιμος Πρόεδρος της Ιστορικής και Λαογραφικής Εταιρείας Ρεθύμνου, Πρόεδρος του Εφορευτικού Συμβουλίου της Δημόσιας Βιβλιοθήκης Ρεθύμνου, Κρήτη

Ο νομός Ρεθύμνου, ένας από τους τέσσερις νομούς της Κρήτης, αποτελείται από τις επαρχίες: Ρεθύμνου, Μυλοποτάμου, Αμαρίου και Αγίου Βασιλείου και έχει έκταση 1.496 τ.χλμ. και πληθυσμό 85.160 κατοίκους, σύμφωνα με την απογραφή του 2011. Από αυτούς οι 34.000 διαμένουν στην πόλη.

Σε σύγκριση με τα προηγούμενα διοικητικά σχήματα, μόνη διαφορά στον νέο γεωγραφικό χάρτη είναι η μετατροπή των επαρχιών, όπως είχαν καθιερωθεί από τις αρχές του 14ου αιώνα, σε ομώνυμους Δήμους, εκτός της επαρχίας Μυλοποτάμου, όπου τα Ανώγεια παρέμειναν ως αυτοτελής δήμος και η περιοχή των δυτικών Μυλοποταμίτικων χωριών, που παρέμεινε στον Δήμο Ρεθύμνου.

Η μορφολογία του εδάφους του νομού είναι ορεινή, ιδιαίτερα στο ανατολικό τμήμα, όπου υψώνεται ο **Ψηλορείτης**, το ψηλότερο βουνό της Κρήτης, με τον Τίμιο Σταυρό στην κορυφή του (2.456 μ.). Στη βόρεια πλευρά της επαρχίας Μυλοποτάμου υψώνεται ο **Κουλούκωνας (Ταλαία Όρη, 1.083 μ.)**. Νοτιοδυτικά του Ψηλορείτη και σχεδόν παράλληλα υψώνονται το **Κέντρος ή Κέδρος (1.777 μ.)**, ανάμεσα στις επαρχίες Αμαρίου και Αγίου Βασιλείου, το **Ξηρό όρος (904 μ.)**, η **Κουρούπα (984 μ.)** κ.ά. Ακόμα νοτιοδυτικά υψώνεται ο **Κρουονερίτης (1.312 μ.)**, η ανατολικότερη κορυφή των Λευκών Ορέων του νομού Χανίων, και νότια του Ρεθύμνου ο **Βρύσινας (858 μ.)**.

Ανάμεσα στις οροσειρές, ιδιαίτερα τις νοτιοδυτικές, σχηματίζονται πανέμορφα φαράγγια: το **Κουρταλιώτικο**, του **Κοτσουφού**, το **Φρατιανό**, το **Πρασάνο**, του **Πατσού** (Αγίου Αντωνίου), του **Πετρέ**, των **Βεδέρων**, το **Αρμενιώτικο**, το **Γαλλιανό**, των **Μύλων**, το **Αρκαδιώτικο**, γνωστό από την Επανάσταση του 1866 και άλλα μικρότερα.

Η μορφολογία του εδάφους ευνοεί και τη δημιουργία σπηλαίων σε ολόκληρο τον νομό, τα οποία, όπως όλα τα σπήλαια της Κρήτης, κατατάσσονται σε τρεις κατηγορίες: φυσικού κάλλους, αρχαιολογικού ενδιαφέροντος και ιστορικής σπουδαιότητας. Σημαντικότερα είναι τα τρία μαρτυρημένα άντρα (ιερά σπήλαια), αφιερωμένα στη λατρεία διαφόρων θεοτήτων. Το Ιδαίο ή Αρκέσιο Άντρο, γνωστό στον ελληνικό κόσμο για τη λατρεία του Δία, το Ταλαίο Άντρο, αφιερωμένο στη λατρεία του Ερμή και το Κραναίο Άντρο, όπου λατρευόταν άρρηνη θεός, τον οποίο αντικατέστησε αργότερα ο Ερμής.

Περιορισμένες **καλλιεργήσιμες πεδινές εκτάσεις** υπάρχουν στις παράκτιες περιοχές, κυρίως τις βόρειες, και μεταξύ των οροσειρών, όπως η κοιλάδα του Αμαρίου, η κοιλάδα του Μυλοποτάμου και άλλες μικρότερες.

Αξιόλογοι ποταμοί είναι ο **Γεροπόταμος** (αρχ. Όαξος), γνωστός και με το όνομα Μυλοπόταμος ή Αυλοπόταμος, ο οποίος εκβάλλει στο Κρητικό Πέλαγος, δυτικά του Πανόρμου, και ο **Μεγάλος Ποταμός** (αρχ. Μασσάλιος) Αγίου Βασιλείου, ο οποίος φθάνει στη Λίμνη Πρέβελη και εκβάλλει στο Λιβυκό Πέλαγος.

Το Ρέθυμνο διαθέτει πολλές **παραλίες** τόσο στη βόρεια όσο και στη νότια ακτογραμμή.

Οι **υδάτινοι πόροι** του νομού δεν είναι ασήμαντοι. Το Φράγμα των Ποταμών έχει ορατή προοπτική, όχι μόνο για την επίλυση του προβλήματος, αλλά και για τη συμβολή του στην ανάπτυξη της ευρύτερης περιοχής.

Η οικονομία του Νομού μέχρι τα τέλη της δεκαετίας του '70 βασιζόταν σχεδόν αποκλειστικά στη γεωργία και στην κτηνοτροφία. Από τις αρχές της δεκαετίας του '80 παρατηρείται μια αλματώδης ανάπτυξη στον τουριστικό τομέα, ιδιαίτερα στο βόρειο τμήμα του νομού.

Σήμερα το Ρέθυμνο είναι μία από τις σημαντικότερες τουριστικές περιοχές της Κρήτης κι

ένας προορισμός για πολύ απαιτητικούς επισκέπτες. Τελευταία αναπτύσσεται και ο αγροτουρισμός στην ενδοχώρα με πολύ καλές προοπτικές.

Το οδικό δίκτυο του νομού σήμερα είναι αρκετά καλό και η συγκοινωνία με τους γειτονικούς νομούς, τα επαρχιακά κέντρα και τα χωριά τακτική.

Με το μονοπάτι Ε4 του Νομού Ρεθύμνου αναδεικνύονται και προβάλλονται το φυσικό περιβάλλον, το πολιτισμικό και πολιτιστικό τοπίο, η κρητική διατροφή, τα αγροτουριστικά καταλύματα και τα καταφύγια.

Η παλιά πόλη του Ρεθύμνου είναι κτισμένη πάνω στο ακρωτήριο της βόρειας ακτής της, ενώ η νέα πόλη αναπτύσσεται ακριβώς νότια, ανατολικά και δυτικά και εκτείνεται ως τον Μασταμπά, τα Τρία Μοναστήρια, την Καλλιθέα, τα Περιβόλια, τα **Μισίρια**, τον Πλατανιά και τον Κουμπέ, μπροστά σε μια από τις ομορφότερες και μεγαλύτερες αμμώδεις παραλίες της Κρήτης (13 χλμ.). Στο σύνολό της, η πόλη έχει 34.000 κατοίκους, σύμφωνα με την απογραφή του 2011, και απέχει 60 χλμ. από τα Χανιά και 79 από το Ηράκλειο.

Πρόσφατα ανασκαφικά δεδομένα ενισχύουν την άποψη ότι η περιοχή γύρω από το μικρό λιμάνι, όπου απλωνόταν αρχικά η παλιά «πόλη», αποτελούσε μόνον το επίγειο περισσότερων οικισμών της αρχαίας Ρίθυμνας, οι οποίοι εκτείνονταν ως και τις υπώρειες του Βρύσινα. Σ' αυτούς τους οικισμούς, αλλά και στην πόλη που υπήρχε, πιθανότατα, κάτω από τον Κάστελο ανήκε, προφανώς, και το Νεκροταφείο των Αρμένων.

Οι πρώτες μαρτυρίες για την ύπαρξη της πόλης του Ρεθύμνου αρχίζουν από τον 4^ο - 3^ο π.Χ. αιώνα και δίνονται από τους αρχαίους συγγραφείς, τις επιγραφές και τα νομίσματα.

Σύμφωνα με τη διήγηση του Αιλιανού Κλαύδιου, στον βραχώδη λόφο που ονομαζόταν Παλαιόκαστρο και ήταν, πιθανότατα, η ακρόπολη της αρχαίας Ρίθυμνας, η σημερινή **Φορτέσα**, υπήρχε ιερό της Ροκκαίας Αρτέμιδος, προστάτιδας αυτών που είχαν προσβληθεί από λύσσα. Στην ίδια θέση υπήρχαν, πιθανότατα, και ιερά του Απόλλωνα και της Αθηνάς. Πρόσφατες ανασκαφές έφεραν στο φως ελληνιστικό κτήριο και ρωμαϊκά ευρήματα.

Το αρχαίο όνομα της πόλης είναι γνωστό από τον 4^ο π.Χ. αιώνα. Το επιβεβαιώνουν οι αρχαίοι συγγραφείς, οι επιγραφές και τα νομίσματα. Από το μαρτυρημένο και διασταυρωμένο τοπωνύμιο **Ρίθυμνα** προέρχονται όλοι οι τύποι της ονομασίας της πόλης στη διάρκεια της ιστορικής της πορείας, όπως Ρέθυμνα, Ρέθεμνος και άλλα.

Μια πρώιμη ένδειξη ύπαρξης της παλιάς πόλης αποτελεί και ο λαξευτός τάφος της Υστερομινωικής Περιόδου ΙΙΙ (1350-1250 π.Χ.), που ανακαλύφθηκε το 1947 στη θέση *Μασταμπάς*.

Οι μαρτυρίες από τη Ρωμαϊκή Περίοδο (69 π.Χ. - 395 μ.Χ.) μέχρι σήμερα είναι ελάχιστες. Η Ρίθυμνα ακολούθησε μάλλον την τύχη των άλλων πόλεων της Κρήτης, οι οποίες καταστράφηκαν. Στα τέλη της περιόδου αυτής φαίνεται ότι επισκιάζεται από τις πόλεις Λάπηνα και Ελεύθερα και καταλήγει σε άσημο «χωριό».

Σε όλο το διάστημα της Α' Βυζαντινής Περιόδου (395-824) στην Κρήτη, δεν έχουμε καμιά συγκεκριμένη πληροφορία για την κατάσταση που βρισκόταν η Ρίθυμνα.

Την εποχή της Αραβοκρατίας (824-961) η μόνη ένδειξη για την ύπαρξη ζωής στη Ρίθυμνα είναι οκτώ χάλκινα αραβικά νομίσματα που βρέθηκαν στην περιοχή της και φυλάσσονται στο Αρχαιολογικό Μουσείο της πόλης.

Στη Β' Βυζαντινή Περίοδο (961-1204) οι πληροφορίες μας για το Ρέθυμνο και πάλι δεν είναι σαφείς. Το πιθανότερο είναι ότι ήταν ένας μικρός οικισμός, χωρίς ιδιαίτερη σημασία.

Έτσι εξηγείται η κατάληψη του Ρεθύμνου στα 1206 από τον τολμηρό Γενουάτη αρχιπαιρατή και κόμη της Μάλτας Enrico Pescatore.

Την εποχή της Βενετοκρατίας (1211-1669) το Ρέθυμνο γνώρισε την πρώτη μεγάλη ακμή του. Από το μικρό λιμάνι του εξάγονται πλέον σημαντικές ποσότητες εμπορευμάτων. Προς το τέλος, μάλιστα, αυτής της περιόδου οικοδομούνται μεγαλόπρεπα αναγεννησιακά κτήρια, καλλιεργούνται τα γράμματα και αναπτύσσεται λαμπρός πολιτισμός.

Στην πόλη του Ρεθύμνου κυριαρχούσε το ελληνικό στοιχείο. Στα τέλη του 16ου αιώνα, ο συνολικός πληθυσμός του διαμερίσματος Ρεθύμνου ήταν 50.594 κάτοικοι, ενώ λίγο πριν από το 1640 ήταν 58.138 κάτοικοι. Μπορεί τα στοιχεία αυτά να μην απηχούν την πραγματικότητα, αποδεικνύουν όμως την πληθυσμιακή «έκρηξη» του Ρεθύμνου αυτήν την περίοδο, παρά τα προβλήματα ασφάλειας που είχαν αρχίσει, προ πολλού, να δημιουργούνται.

Η έλλειψη ασφάλειας που αισθάνονταν οι Βενετοί, οι εξεγέρσεις και ο κίνδυνος απόβασης των Τούρκων στην Κρήτη, που έγινε πιο ορατός μετά το 1453, τους ανάγκασαν να φροντίσουν για την καλύτερη και ασφαλέστερη οχύρωση της κτήσης τους.

Η καταστροφή που προκάλεσαν οι Οθωμανοί το 1571 ήταν τόσο μεγάλη, ώστε άλλαξε σημαντικά τη μορφή της πόλης και έγινε η αιτία να αποφασιστεί λίγο αργότερα η κατασκευή της Φορτέσας, πάνω στον λόφο του Παλαιοκάστρου. Πάντως, οι οχυρώσεις που κατασκεύασαν οι Βενετοί στο Ρέθυμνο ήταν περιορισμένης έκτασης και αποτελεσματικότητας.

Η Βενετία δεν κατόρθωσε ποτέ να ξεπεράσει τους φόβους της και να εκτιμήσει τη σοβαρότητα του κινδύνου, που δεν προερχόταν φυσικά από τους Κρητικούς, αλλά από τους Τούρκους.

Την άνοιξη του 1645, ισχυρός τουρκικός στόλος, που κατευθυνόταν δήθεν προς τη Μάλτα, άλλαξε πορεία και στις 23 Ιουνίου αποβίβασε τα πρώτα εκστρατευτικά σώματα δυτικά των Χανίων. Έτσι άρχισε ο μεγάλος Βενετοτουρκικός ή Κρητικός Πόλεμος (1645-1669), που επρόκειτο να εξελιχθεί σε ένα από τα δραματικότερα γεγονότα του 17^{ου} αιώνα.

Μετά την κατάκτηση των Χανίων, επόμενος μεγάλος στόχος των Τούρκων ήταν το Ρέθυμνο. Η πολιορκία του Ρεθύμνου άρχισε στα τέλη Σεπτεμβρίου 1646, ενώ στις 13 Νοεμβρίου το φρούριο παραδόθηκε στους Τούρκους. Πολλοί από τους κατοίκους εκπατρίστηκαν. Άλλοι κατέφυγαν στον Χάνδακα, άλλοι στα Επάνησα και στη Βενετία ή όπου αλλού μπορούσαν.

Όσοι Έλληνες έμειναν στο Ρέθυμνο δεν υπερέβαιναν τους 1.500 από τους 8.500 κατοίκους που είχε η πόλη το 1644, σύμφωνα με την έκθεση του Τρίναη· κι αυτοί έγιναν υπόδουλοι στον Σουλτάνο.

Οι Βενετοί βέβαιοι πλέον ότι αδυνατούσαν να κρατήσουν τα υπόλοιπα φρούρια της Κρήτης τα εγκατέλειπαν, ύστερα από κάποια αντίσταση για την τιμή των όπλων, και συγκεντρώνονταν στον Χάνδακα (Ηράκλειο), προκειμένου να οργανώσουν καλύτερα την άμυνά του, αφού έβλεπαν τους Τούρκους να ερημώνουν τα πάντα και να προχωρούν προς τα εκεί. Η πολιορκία του Χάνδακα κράτησε 23 χρόνια και ο απολογισμός υπήρξε τρομακτικός.

Με την παράδοση του Χάνδακα, τον Σεπτέμβριο του 1669, συμπληρώθηκε η κατάληψη όλης της Κρήτης από τους Τούρκους.

Κατά την περίοδο της Τουρκοκρατίας (1646-1898), το Ρέθυμνο γνώρισε γενικότερο μαρασμό. Η ζωή άλλαξε ριζικά. Η παλιά αίγλη και η ανωτερότητα της Κρητικής Αναγέννησης έμειναν ως ανάμνηση, μαζί με τα βενετσιάνικα σπίτια, τους δρόμους και τη Φορτέσα, για να θυμίζουν στους νέους κατοίκους το χθες και να τους δίνουν το μέτρο σύγκρισης με το σήμερα. Ο πληθυσμός της πόλης ελαττώθηκε σημαντικά.

Οι νέοι κατακτητές διατήρησαν στην αρχή το διοικητικό σύστημα των Βενετών.

Στο Ρέθυμνο μπήκαν και εγκαταστάθηκαν στα εγκαταλεημένα σπίτια και η ζωή ξανάρχισε. Έκτισαν μιναρέδες, τζαμιά και επιδίωξαν με κάθε τρόπο να εποίκισουν πάλι την πόλη. Οι επεμβάσεις στην αρχιτεκτονική, αυτή την περίοδο, είναι εμφανείς. Κύριο χαρακτηριστικό, εκτός από τους μιναρέδες και τα τζαμιά, είναι τα κιόσκια, των οποίων η χρήση γενικεύτηκε μετά τον σεισμό του 1856 για λόγους ασφάλειας.

Όλα τα παραπάνω γεγονότα οδήγησαν τους Κρητικούς σε νέες επαναστάσεις. Η επανάσταση του 1770 ήταν από τις αιματηρότερες που έγιναν στην Κρήτη.

Οι νέες αυθαιρεσίες των κατακτητών δεν εμπόδισαν τους Κρητικούς να ξεσηκωθούν κατά την Επανάσταση του 1821 και να πολεμήσουν ισότιμα και ισάξια τον κοινό εχθρό για τον κοινό

πόθο όλων των Ελλήνων, την Ελευθερία. Οι προσφορές αυτές σε αγώνες, αίμα και θυσίες έμειναν, προσωρινά τουλάχιστο, χωρίς αντίκρισμα.

Αντί να ελευθερωθεί η Κρήτη, μετά τη λήξη της Επανάστασης, παραχωρήθηκε το 1830 στον αντιβασιλιά της Αιγύπτου Μεχμέτ Αλή. Η παραχώρηση έγινε ως αντάλλαγμα των υπηρεσιών των Αιγυπτίων στον Σουλτάνο, στην Κρήτη και στην Πελοπόννησο, κατά τη διάρκεια της Ελληνικής Επανάστασης. Έτσι ακολούθησε η περίοδος της Αιγυπτιοκρατίας (1830-1840), σαφώς ευεργετικότερη για το κατεστραμμένο νησί. Όμως, οι ταλαιπωρίες και τα πάθη των Κρητικών δεν έληξαν.

Η επαναφορά της Κρήτης στην Οθωμανική Διοίκηση δεν άλλαξε την κατάσταση, γι' αυτό οι Κρητικοί συνέχισαν να διαμαρτύρονται. Τους έπνιγε το άδικο και απαντούσαν στις αυθαιρεσίες των Οθωμανών με επαναστατικές πράξεις, κινήματα και επαναστάσεις, σχεδόν σε όλο τον 19^ο αιώνα.

Η Μεγάλη Κρητική Επανάσταση (1866-1869) υπήρξε η κορυφαία έκφραση του πόθου του κρητικού λαού για ελευθερία και ένωση με την Ελλάδα. Το σημαντικότερο και συγκλονιστικότερο επεισόδιό της έγινε στο ξακουστό μοναστήρι Αρκάδι, έδρα της επαναστατικής επιτροπής Ρεθύμνου, στις 8 Νοεμβρίου 1866.

Τη δεκαετία 1868-1877, η Κρήτη διοικήθηκε με τον **Οργανικό Νόμο** που παρείχε στο νησί καθεστώς ημιαυτονομίας. Ακολούθησε η Επανάσταση του 1878, αποτέλεσμα της οποίας υπήρξε η γνωστή **Σύμβαση της Χαλέπας**. Τα μέτρα που ακολούθησαν ήταν αναμφισβήτως σημαντικά και προωθούσαν ικανοποιητικά τη λύση του Κρητικού Ζητήματος. Γι' αυτό οι Κρητικοί τα αξιοποίησαν στον βαθμό που τους επέτρεπαν οι επικρατούσες συνθήκες. Στο Ρέθυμνο κυκλοφόρησε, το 1881, η πρώτη τοπική εφημερίδα Νέος Ραδάμανθς. Ιδρύθηκε και λειτούργησε, το 1885, ο Θεατρικός Σύλλογος Ρεθύμνης «Αι Μούσαι» και φυσικά ο Φιλεκπαιδευτικός Σύλλογος Ρεθύμνης, το 1887, ο οποίος ανέπτυξε αξιόλογες δραστηριότητες και υπήρξε μακροβιότατος.

Στο μεταξύ, με αφορμή την άτυχη Επανάσταση του 1889, η Τουρκία ανακάλεσε τα παραπάνω προνόμια. Η πενταετία 1890-1895 υπήρξε μια από τις πιο δύσκολες περιόδους της Τουρκοκρατίας στην Κρήτη. Η δραστηριοποίηση της Μεταπολιτευτικής Επιτροπής και η “τυχερή” Επανάσταση του 1895-1896 άλλαξαν το κλίμα. Ο **νέος Οργανισμός της Κρήτης** ήταν ήδη μια νέα πραγματικότητα.

Η Επανάσταση 1897-1898 έθεσε τέρμα στις τουρκικές αυθαιρεσίες και οδήγησε στην Αυτονομία της Κρήτης. Οι Μεγάλες Δυνάμεις επέβαλαν σε διεθνή κατοχή το νησί. Το Ρέθυμνο το κατέλαβαν προσωρινά οι Ρώσοι στρατιώτες, πολλοί από τους οποίους παρέμειναν από το 1897 ως το 1909. Ο τουρκικός στρατός αναχώρησε από την Κρήτη το 1898. Αμέσως άρχισε το δυσχερές έργο της οργάνωσης της Κρητικής Πολιτείας (1898-1913).

Το Ρέθυμνο συμμετείχε ενεργά στη βελτίωση της ποιότητας της ζωής σε όλα τα επίπεδα και αυτήν την περίοδο. Η παρουσία των Ρώσων, ως εγγυήτριας δύναμης, υπό τον Θεόδωρο ντε Χιόστακ, αρχικά, υπήρξε μάλλον θετική. Η γενικότερη στάση τους ενθάρρυνε τους Ρεθυμνιώτες και στη δική τους προσπάθεια να κρατήσουν καθαρή την πόλη, να μορφωθούν και να προετοιμαστούν για την κοινή πλέον πορεία τους με την Ελλάδα.

Λίγο πριν από την ένωση της Κρήτης με την Ελλάδα το Ρέθυμνο παρουσίαζε μια ειδυλλιακή εικόνα, αποτέλεσμα της οικονομικής ανόδου που γνώρισε η πόλη για δέκα περίπου χρόνια, από το 1897 μέχρι το 1909. Την οικονομική ευμάρεια ακολούθησε κάποια τόνωση της πνευματικής κίνησης. Λειτουργούσαν τρία θέατρα, κινηματογράφος και θέατρο σκιών.

Μετά την Ένωση με την Ελλάδα, η οικονομία παρήκμασε και το εμπόριο ναρκώθηκε. Στο Ρέθυμνο κυριάρχησε την ίδια περίοδο ο πόλεμος τ' αλατιού, η πιστή τήρηση του μονοπωλιακού καθεστώτος. Η τοπική οικονομία στηριζόταν κυρίως στη σαπωνοποιία και οι Τουρκοκρητικοί συνυπήρχαν ειρηνικά με τους χριστιανούς.

Στον Μικρασιατικό Πόλεμο (1919-1922), που έδωσε το παρόν όλη η Κρήτη, συμμετείχαν πολλοί Ρεθυμνιώτες. Όμως, ύστερα από την Καταστροφή άρχισε η αντίστροφη μέτρηση. Το

1924 αναχώρησαν και οι τελευταίοι Τουρκοκρητικοί για τη Μικρά Ασία. Στη θέση τους ήλθαν οι πρόσφυγες, κυρίως από τα μικρασιατικά παράλια, που συνέβαλαν με την προοδευτικότητά τους στην οικονομική και πολιτιστική ανάπτυξη του τόπου.

Πολλά πράγματα άρχισαν να αλλάζουν στη “ναρκωμένη” πολιτεία.

Με αφορμή το κίνημα του 1938, η δικτατορία του Μεταξά αφόπλισε την Κρήτη και την άφησε ανυπεράσπιστη σε οποιαδήποτε επίθεση. Κι όμως, οι Κρητικοί αντιστάθηκαν σχεδόν άοπλοι στους Γερμανούς εισβολείς με μοναδική γενναϊότητα κατά την περιώνυμη Μάχη της Κρήτης (**20-29 Μαΐου 1941**). Η περιοχή του Ρεθύμνου αποτέλεσε ένα από τα τρία μέτωπα της επίθεσης των Γερμανών αλεξιπτωτιστών.

Μετά την Κατάληψη, εκατοντάδες πατριώτες έπεσαν θύματα της εκδικητικής μανίας των Γερμανών και εκτελέστηκαν.

Η Εθνική Αντίσταση την περίοδο της Κατοχής (1941-1944) δημιούργησε και στο Ρέθυμνο ένα ισχυρό μέτωπο αγωνιστών με αρκετές επιτυχίες στο ενεργητικό του, αλλά και πολλά θύματα και μεγάλες καταστροφές.

Μετά την αποχώρηση των Γερμανών, οι συνθήκες διαβίωσης ήταν άθλιες. Το κράτος αδυνατούσε να παρέμβει δραστικά και να επουλώσει τις πληγές του Πολέμου. Η κατάσταση αυτή οδήγησε τους πολίτες, κυρίως τους νέους, σε εκτεταμένη μετανάστευση τόσο προς τα μεγάλα αστικά κέντρα (Αθήνα και αλλού) όσο και προς το εξωτερικό (Γερμανία, Καναδά, Αυστραλία). Η εικόνα αυτή συνεχίστηκε με την ίδια ένταση σε όλη τη δεκαετία του 1950 και λιγότερο τη δεκαετία του 1960.

Μετά την ανάνηψη του Κράτους από τις πληγές του Πολέμου και του Εμφυλίου, έγιναν τέτοιες πρόοδοι στις συγκοινωνίες και στις συνθήκες διαβίωσης που έκαναν την εικόνα του νομού αγνώριστη. Παράλληλα, εκσυγχρονίστηκε η γεωργική παραγωγή, αρδεύτηκαν μεγάλες εκτάσεις με χρήματα που προέρχονταν από δανεισμό με ευνοϊκούς όρους ή από εμβάσματα μεταναστών. Τέλος, από το 1970 μέχρι σήμερα, η κατακόρυφη ανάπτυξη του τουρισμού και η στροφή στα σχετικά επαγγέλματα μεγάλης μερίδας επιχειρηματιών και εργαζομένων έδωσε μια ακόμα ώθηση στην ανάπτυξη του νομού, με τις γνωστές συνέπειες στον τρόπο ζωής και διασκέδασης. Ευτυχώς που ο λαός δεν εγκατέλειψε τις παραδόσεις, αλλά τις ενέταξε στο σύγχρονο μοντέλο ζωής με τις τοπικές και παραδοσιακές ιδιαιτερότητες. Η ίδρυση του Πανεπιστημίου Κρήτης, με έδρα το Ρέθυμνο, το 1973, πρόσθεσε τη δική του συμβολή στη νέα πορεία του τόπου. Ανάλογη ανάπτυξη παρουσιάστηκε και στην ενδοχώρα του νομού, ιδιαίτερα μετά τα έργα υποδομής, που άρχισαν να δημιουργούνται από τη δεκαετία του 1980. Ο εκσυγχρονισμός των παραγωγικών διαδικασιών και η προώθηση της νέας εναλλακτικής μορφής τουρισμού, του αγροτουρισμού, από το 2000, έδωσαν άλλη μια ώθηση στην ανάπτυξη του νομού, επίσης σε συνδυασμό με την ανάδειξη και προβολή των πολιτισμικών μας αξιών, και κυρίως της κρητικής διατροφής.

Οι παραπάνω πληροφορίες αντλήθηκαν από το βιβλίο μου: *Ταξιδεύοντας στο Ρέθυμνο*, εκδόσεις Καλαϊτζάκη, Ρέθυμνο 2011.

FGF-23 (ΑΠΙ-23) - ΚΛΩΘΗ (ΚΛΩΘΗ): ΝΕΟΙ ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ ΣΤΟΝ ΟΣΤΙΚΟ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟ ΚΑΙ ΣΤΗΝ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗ ΝΟΣΟ

Ευγένιος Δαφνής

Επίκουρος Καθηγητής Νεφρολογίας, Διευθυντής Νεφρολογικής Κλινικής,
Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ηρακλείου, Κρήτη

Ο Αυξητικός Παράγοντας των Ινοβλαστών (ΑΠΙ-23) και η κλωθώ είναι δυο νέα φωσφατουρικά μόρια, τα οποία είτε σε συνεργασία, είτε δρώντας ανεξάρτητα το ένα από το άλλο μειώνουν την απορρόφηση του φωσφόρου στο εγγύς σωληνάριο. Επίσης φαίνεται ότι άμεσα, ή έμμεσα ο ΑΠΙ-23 μπορεί να επιδράσει στη λειτουργία του καρδιαγγειακού συστήματος και η κλωθώ τη διαδικασία της γήρανσης.

Ο ΑΠΙ-23 είναι ένα μόριο το οποίο κυκλοφορεί στο αίμα και παράγεται κυρίως στα μακρά οστά από τους οστεοβλάστες και τα οστεοκύτταρα. Εν τούτοις mRNA του ΑΠΙ-23 εκφράζεται στον εγκέφαλο, στο θύμο αδένα και στη καρδιά. Οι περισσότερες δράσεις του επιτελούνται μέσω του αντιστοίχου υποδοχέα, ο οποίος για τη λειτουργία του απαιτεί και τη παρουσία του συνυποδοχέα κλωθώ. Πρόσφατα έχουν περιγραφεί και δράσεις τόσο στο νεφρό, όσο και στην καρδιά, οι οποίες δεν απαιτούν την παρουσία της κλωθώ. Ο ΑΠΙ-23 επιδρά στην ομοίωση του φωσφόρου και στον μεταβολισμό της βιταμίνης D, αυξάνοντας την απέκκριση του φωσφόρου και αναστέλλοντας τη δράση της 1-α- υδροξυλάσης. Σε ανθρώπους και σε μεγαλύτερο βαθμό σε ποντίκια η χορήγηση μεγάλων ποσοτήτων φωσφόρου αυξάνει τη συγκέντρωση του ΑΠΙ-23, ενώ ο περιορισμός της πρόσληψης του φωσφόρου και τα δεσμευτικά του φωσφόρου τη μειώνουν.

Η βιταμίνη D έχει ρυθμιστική δράση στην έκκριση του ΑΠΙ-23. Σε ποντίκια η παρεντερική χορήγηση 1,25(OH)₂ προκαλεί δοσοεξαρτώμενες αυξήσεις του ΑΠΙ-23. Οι αυξήσεις αυτές παρατηρούνται πριν την αύξηση της συγκέντρωσης του φωσφόρου στον ορό, υποδηλώνοντας ότι η έκκριση του ΑΠΙ-23 μπορεί να ρυθμίζεται απ' ευθείας από τη βιταμίνη D. Αντίθετα ο ΑΠΙ-23 μειώνει τη δραστηριότητα της 1-α- υδροξυλάσης και τη παραγωγή της 1,25(OH)₂ D. Τα δεδομένα αυτά είναι συμβατά με τη παρουσία μηχανισμού παλίνδρομου ανάδρασης μεταξύ ΑΠΙ-23 και βιταμίνης D.

Η αύξηση της συγκέντρωσης του φωσφόρου αυξάνει τη συγκέντρωση του ΑΠΙ-23 σε μια προσπάθεια αύξησης της απέκκρισης του φωσφόρου από τα νεφρά. Τα αυξημένα επίπεδα ΑΠΙ-23 μειώνουν την παραγωγή της 1,25(OH)₂ D με συνέπεια τη μείωση της συγκέντρωσης του ασβεστίου και την αύξηση της έκκρισης της παραθορμόνης, της οποίας η δράση αλληκαλύπτεται με εκείνη του ΑΠΙ-23, όσον αφορά την μείωση της απορρόφησης του φωσφόρου από το εγγύς σωληνάριο.

Κλινικές παρατηρήσεις δείχνουν ότι τα επίπεδα ΑΠΙ-23 αυξάνουν σε πρώιμα στάδια της χρόνιας νεφρικής νόσου και προηγούνται της αύξησης της παραθορμόνης και του φωσφόρου. Ο ΑΠΙ-23 εκτός από τη δράση του στο νεφρό έχει επιδράσεις και σε άλλα όργανα όπως στους παραθυρεοειδείς αδένες και στη καρδιά. Μελέτες έχουν δείξει τι αυξημένα επίπεδα ΑΠΙ-23 συνοδεύονται από αυξημένο κίνδυνο θανάτου (1,2). Άλλες μελέτες έχουν δείξει ότι τα αυξημένα επίπεδα του ΑΠΙ-23 συνοδεύονται από αυξημένο δείκτη μάζας της αριστερής κοιλίας καθώς και από υπερτροφία της (3 4). Ο ΑΠΙ-23 in vitro προκαλεί υπερτροφία των καρδιακών μυοκυττάρων. Επίσης τόσο η ενδοκάρδια όσο και η συστηματική χορήγηση ΑΠΙ-23 προκαλεί υπερτροφία της αριστερής κοιλίας (4). Οι παρατηρήσεις αυτές οδηγούν στο συμπέρασμα ότι ο ΑΠΙ-23 μπορεί να αποτελεί μια από τις αιτίες της υπερτροφίας της αριστερής κοιλίας σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο και αυξημένα επίπεδα ΑΠΙ-23.

Ο ΑΠΙ-23 δρα στους παραθυρεοειδείς αδένες και ελαττώνει τη έκκριση της παραθορμόνης. Υπάρχουν ενδείξεις ότι σε προχωρημένα χρόνια νεφρική νόσο ο παραθυρεοειδής αδένας μπορεί να γίνει ανθεκτικός στη δράση του ΑΠΙ-23 πιθανόν λόγω μειωμένης έκφρασης του συνυποδοχέα κλωθώ. Η αντοχή των παραθυρεοειδών αδένων στη δράση του ΑΠΙ-23 μπορεί

να αποτελεί την εξήγηση της παρουσία υψηλών επιπέδων παραθορμόνης παρά υψηλά επίπεδα του ΑΠΙ-23. Από την άλλη πλευρά έχει δείχθει η παραθορμόνη δρώντας στα οστά αυξάνει την έκκριση του ΑΠΙ-23.

Η κλωθώ η οποία αρχικά περιγράφηκε σαν αντιγηραντική πρωτεΐνη, είναι ένα καινούργιο φωσφατουρικό μόριο η οποία απαντάται τόσο σαν διαμεμβρανική πρωτεΐνη όσο και σε διαλυτή μορφή, η οποία στο εγγύς και στο άπω σωληνάριο παρουσιάζει ενζυμική δράση. Έκφραση της κλωθώ έχει επίσης παρατηρηθεί και στα κύτταρα των αναπαραγωγικών οργάνων και στα κύτταρα του εγκεφάλου.

Η απουσία έκφρασης της κλωθώ στα ποντίκια προκαλεί πρόωμη γήρανση και η διαγονιδιακή υπερέκφραση της οδηγεί σε μακροβιότητα. Η ενζυμική δράση της κλωθώ η οποία τροποποιεί τις γλυκάνες μεταβάλλει την έκφραση των συμμεταφορέων φωσφόρου στην αυλική επιφάνεια των εγγύς σωληναριακών κυττάρων. Η αύξηση της έκφρασης της προκαλεί μετακίνηση των συμμεταφορέων στο κυτταρόπλασμα και φωσφατουρία, και η μείωση τους διατήρηση τους στην αυλική επιφάνεια. Η φωσφατουρική δραστηριότητα διατηρείται ακόμη και σε πειραματόζωα, τα οποία παρουσιάζουν παντελή έλλειψη του ΑΠΙ-23, γεγονός που υποδηλώνει η κλωθώ μπορεί να έχει απευθείας δράση στην απορρόφηση του φωσφόρου στο εγγύς σωληνάριο, ανεξάρτητη από εκείνη της δράσης της σαν συνυποδοχέας του ΑΠΙ-23. Η κλωθώ δρα και στο άπω εσπειραμένο σωληνάριο όπου αυξάνει την απορρόφηση του ασβεστίου δια μέσου του διαύλου ασβεστίου TRPV6. Η κλωθώ στο τμήμα αυτό του σωληναρίου φαίνεται να παρουσιάζει δραστηριότητα β-γλυκουρονιδάσης, όπου υδρολύει τους εξωκυττάριους Ν συνδεδεμένους ολιγοσακχαρίδες. Η απομάκρυνση τους εκθέτει της γλυκάνες, οι οποίες είναι συνδεδεμένες με τη γαλεκτίνη -1, σταθεροποιεί τη παρουσία των διαύλων στη πλασματική μεμβράνη με συνέπεια την αύξηση της απορρόφησης του ασβεστίου. Ο Kuro βασισμένος στη παρατήρηση ότι η μείωση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης στη χρόνια νεφρική νόσο συνοδεύεται από μείωση της έκφρασης της κλωθώ προωθεί μια κλωθώ-κεντρική υπόθεση για τη χρόνια νεφρική νόσο. Η υπόθεση αυτή υποστηρίζει ότι η χρόνια νεφρική νόσος αποτελεί μια κατάσταση επιταχυνόμενης γήρανσης, η οποία συνοδεύεται από έλλειψη κλωθώ και κατακράτηση φωσφόρου. Η μείωση της έκφρασης της κλωθώ αποτελεί τον πρωιμότερο βιολογικό δείκτη της χρόνιας νεφρικής νόσου και τον εκκινητή της απορρύθμισης της ομοιόστασης των δισθενών ιόντων. Η έκφραση της κλωθώ μειώνεται σταδιακά καθώς αυξάνονται τα επίπεδα του ΑΠΙ-23. Η κατάσταση αυτή συνοδεύεται από υψηλές συγκεντρώσεις φωσφόρου και παραθορμόνης και χαμηλές συγκεντρώσεις 1,25 διυδροξυβιταμίνης D3 (5).

Βιβλιογραφία

1. Gutierrez OM, Mannstadt M, Isakova T: Fibroblast growth factor 23 and mortality among patients undergoing hemodialysis N Engl J Med 359:584-592,2008
2. Jean G, Terrat JC, Vanel T: High levels of serum fibroblast growth factor FGF-23 are associated with increased mortality in long hemodialysis patients Nephrol Dial Transplant 24: 2792-2796,2009
3. Gutierrez OM, Januzzi JL, Isakova T: Fibroblast growth factor and left ventricular hypertrophy in chronic kidney disease Circulation 119:2445-2552,2009
4. Faul C, Amaral AP, Oskoue B et al: FGF-23 induces left ventricular hypertrophy. J Clin Invest 121:4393-4408,2011
5. Kuro OM: Phosphate and Klotho. Kidney Int Suppl 79:S20-S23,2011

Ανδρέας Πάσσαμ

Νεφρολόγος, Γενικό Νοσοκομείο «ΑΓΙΟΣ ΠΑΝΤΕΛΗΜΩΝ», Σάμος

Η βιταμίνη D δεν έχει πάψει να ελκύει μεγάλο ερευνητικό ενδιαφέρον. Το πεδίο του ενδιαφέροντος έχει απλωθεί σε πληθώρα παθήσεων στις οποίες αναζητούνται ωφέλιμες δράσεις της βιταμίνης D ή των αναλόγων της.

Ιστορική θέση κατέχει στη θεραπεία της ραχίτιδας. Καθιερωμένη ωστόσο είναι η αξία της και στη θεραπεία της οστεοπόρωσης και της ψωρίασης. Η χορήγησή της στην τρίτη ηλικία βελτιώνει τη μυική ισχύ, μειώνει τις πτώσεις και τον κίνδυνο καταγμάτων. Η ανεπάρκειά της συσχετίζεται με ενεργοποίηση του συστήματος ρενίνης, αγγειοτενσίνης, αλδοστερόνης και υπέρταση, με διαταραχές στην έκκριση της ινσουλίνης και σακχαρώδη διαβήτη. Επίσης ο ρόλος της βιταμίνης D διερευνάται στον καρκίνο, αυτοάνοσα νοσήματα, τη χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, το βρογχικό άσθμα, τη φυματίωση κα. Από την αντίθετη πλευρά η τοξικότητα από υπερβιταμίνωση D ενέχεται στην παθοφυσιολογία της υπερασβεστιαμίας της σαρκοειδωσης, η υπερδοσολογία της συνεισφέρει στην ασβεστοποίηση των αγγείων στη ΧΝΝ και τα ιδιαίτερα αυξημένα επίπεδα 25OH VitD έχουν συσχετιστεί με καρκινογένεση και αυξημένα καρδιαγγειακά συμβάματα.

Κεντρικό ρόλο παίζει η βιταμίνη D στη θεραπεία της οστικής νόσου στη χρόνια νεφρική νόσο, ιδιαίτερα στο τελικό στάδιο. Τα ανάλογα της καλσιτριόλης συντελούν στον έλεγχο του δευτεροπαθούς υπερπαραθυρεοειδισμού και οι ασθενείς που τα λαμβάνουν εμφανίζουν βελτιωμένη επιβίωση και μειωμένα καρδιαγγειακά συμβάματα. Ωστόσο η χρυσή τομή μεταξύ υποκάστασης με ανάλογα βιταμίνης D και του επακόλουθου φορτίου ασβεστίου και φωσφόρου δεν είναι ξεκάθαρη ακόμα, ενώ η ασβεστοποίηση των αγγείων και οι βλάβες των οστών παραμένουν από τα σημαντικότερα άλτα προβλήματα των αιμοκαθαιρομένων. Επιπλέον στη χρόνια νεφρική νόσο σταδίου 3 και 4 μετατοπίζεται το ενδιαφέρον από τη βιταμίνη D στον έλεγχο του φωσφόρου, μετά την ανάδειξη στο προσκήνιο των φωσφατονινών και της κlotho.

ΣΥΓΧΡΟΝΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΥΠΕΡΠΑΡΑΘΥΡΕΟΙΔΙΣΜΟΥ

Παναγιώτα Παπαδάκη

Νεφρολόγος, Επικουρική Επιμελήτρια Β΄, Γενικό Νομαρχιακό Νοσοκομείο Ρεθύμνου, Κρήτη

ΕΙΣΑΓΩΓΗ:

Ο σχεδιασμός της θεραπείας στον δευτεροπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό (ΔΥΠ), βασίζεται στην παθογένεια και τις εκδηλώσεις της νόσου, καθώς και στην προσπάθεια να μειωθεί ο κίνδυνος καρδιαγγειακής τοξικότητας που σχετίζεται με τις διάφορες θεραπείες της νόσου.

ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ:

(α) Έκπτωση νεφρικής λειτουργίας: Η μειωμένη απέκκριση φωσφόρου (P)-υπερφωσφαταιμία και η μειωμένη παραγωγή καλσιτριόλης (συνήθως μείωση των επιπέδων της στον ορό όταν $GFR < 40 \text{ ml/min}$) διεγείρουν την έκκριση PTH, άμεσα και έμμεσα λόγω της συνεπακόλουθης υπασβεσταιμίας.

(β) Υπασβεσταιμία: Ο υποδοχέας ασβεστίου (CaSR) παρουσιάζει πλούσια έκφραση στον παραθυρεοειδή και αποτελεί τον κύριο ρυθμιστή της λειτουργίας του αδένα.

(γ) Έλλειψη VitD: Η καλσιτριόλη μέσω σύνδεσης με τον υποδοχέα της (VDR) στον παραθυρεοειδή, καταστέλλει τη μεταγραφή αλλά όχι την έκκριση της PTH. Το αποτέλεσμα της έλλειψης VitD, είναι άμεσα η αύξηση της σύνθεσης PTH και έμμεσα (λόγω υπασβεσταιμίας) η αύξηση της έκκρισης PTH.

(δ) Υπερφωσφαταιμία: Μέσω της μείωσης των επιπέδων ιονισμένου Ca και αναστολής της σύνθεσης κασσιτέρινης προκαλεί αύξηση στην έκκριση PTH. Επιπλέον, παρόλο που δεν έχει αναγνωριστεί ακόμα κάποιος υποδοχέας εξωκυττάριου P, φαίνεται να ρυθμίζει τη δράση του FGF23.

(ε) FGF23: Ο ρόλος του δεν είναι πλήρως κατανοητός. Μέσω ενεργοποίησης του FGF/klotho complex καταστέλλει την PTH, ωστόσο τα αυξημένα επίπεδα FGF23 δεν αναστέλλουν την ανάπτυξη ΔΥΠ.

ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ:

(α) Νεφρική οστική νόσος (νεφρική οστεοδυστροφία)

(β) Αυξημένος κίνδυνος καρδιαγγειακής θνητότητας: Οι διαταραχές στην ομοιόσταση Ca, P και τα υψηλά επίπεδα PTH σχετίζονται με επιταχυνόμενη αθηροσκλήρυνση και αρτηριακές επασβεστώσεις. Επιπλέον η χορήγηση Ca και ανάλογων VitD εμπλέκεται στην αυξημένη παρουσία αγγειακών επασβεστώσεων στους ασθενείς σε αιμοκάθαρση.

ΘΕΡΑΠΕΙΑ:

Στόχος είναι η ρύθμιση του ΔΥΠ, της ομοιόστασης Ca, P και η μείωση του κινδύνου καρδιαγγειακής θνητότητας.

A. ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΧΝΝ ΤΕΛΙΚΟΥ ΣΤΑΔΙΟΥ ΣΕ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΥΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗΣ

Αποβλέπει στη ρύθμιση των επιπέδων Ca, P, PTH, στα εξής όρια:

-iPTH 150-300pg/ml

-[P]ορού 3,5-5,5mg/dl

-[Ca]ορού 8.4-9.5mg/dl

-[P]x[Ca]ορού $< 55 \text{ mg}^2/\text{dl}^2$

Η παρακολούθηση του θεραπευτικού αποτελέσματος περιλαμβάνει τη μέτρηση Ca και P ορού κάθε 1-3 μήνες και iPTH κάθε 3-6 μήνες, καθώς και μετά από κάθε αλλαγή θεραπείας. Η οστική βιοψία έχει σχετικά περιορισμένες ενδείξεις λόγω των δυσκολιών στην εφαρμογή της. Απεικονιστικές μέθοδοι για τον προσδιορισμό των αγγειακών επασβεστώσεων δε συστήνονται σαν έλεγχος ρουτίνας.

Υπάρχουν στη διάθεσή μας τρεις κατηγορίες φαρμάκων (φωσφοροδεσμευτικά, ανάλογα Vit D, καλσιμμητικά), η χορήγηση των οποίων γίνεται σταδιακά:

(α) Ρύθμιση υπερφωσφαταιμίας με διαιτητικό περιορισμό της ημερήσιας πρόσληψης P στα 800-1000mg, χωρίς περιορισμό της πρωτεϊνικής πρόσληψης

(β) Έναρξη φωσφοροδεσμευτικού, ασβεστούχου (calcium carbonate, calcium acetate), μη ασβεστούχου (sevelamer, lanthanium), ή συνδυασμού των δύο. Η επιλογή βασίζεται στα επίπεδα Ca και PTH, στην παρουσία αδυναμικής νόσου, αγγειακών επασβεστώσεων, στις παρενέργειες των φωσφοροδεσμευτικών καθώς και στον περιορισμό της ημερήσιας πρόσληψης >1500mg στοιχειακού Ca από τα ασβεστούχα σκευάσματα.

(γ) Αν η iPTH εξακολουθεί να είναι >300pg/ml, τότε στην αγωγή προστίθεται:

• καλσιμμητικό (cinacalcet) εφόσον:

- [P]ορού >5,5mg/dl και [Ca]ορού >8.4mg/dl ή

- [P]ορού <5,5mg/dl και [Ca]ορού >9,5mg/dl

• ανάλογο VitD εφόσον και [Ca]ορού <9,5mg/dl και και [P]ορού <5.5mg/dl

(δ) Αν η iPTH εξακολουθεί να είναι >300pg/ml, χορηγούμε ανάλογα VitD σε αυτούς που ήδη λάμβαναν καλσιμμητικό και αντίστροφα, εφόσον ισχύουν οι παραπάνω περιορισμοί.

(ε) Σε αποτυχία της συντηρητικής θεραπείας, εξετάζεται το ενδεχόμενο της παραθυρεοειδεκτομής, συμπτωματικούς ασθενείς με πολύ υψηλά επίπεδα iPTH, συνήθως >800pg/ml.

B. ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΧΝΝ ΣΤΑΔΙΟΥ 3-5 (ΠΡΟΤΕΛΙΚΟΥ ΣΤΑΔΙΟΥ)

Η θεραπεία σε αυτά τα στάδια είναι υπό αμφισβήτηση, βασίζεται στο ότι οι ασθενείς αυτοί έχουν θετικό ισοζύγιο P, χαμηλά επίπεδα 1,25 (OH)2VitD και 25(OH)VitD, και αυξητική τάση της iPTH.

Στόχος της θεραπείας είναι η διατήρηση των επιπέδων Ca, P και iPTH ορού εντός των φυσιολογικών ορίων και η έναρξη της θεραπευτικής αγωγής γίνεται συνήθως όταν η iPTH παρουσιάζει σταδιακή αύξηση ή παραμένει πάνω από τα υψηλότερα φυσιολογικά επίπεδα. Και σε αυτά τα στάδια απαιτείται έλεγχος των επιπέδων Ca, P κάθε 1-3 μήνες, της iPTH κάθε 3-6 μήνες και της 25(OH)VitD κάθε χρόνο.

Η θεραπευτική προσέγγιση γίνεται και εδώ σταδιακά:

(α) Διαιτητικός περιορισμός P στα 800-1000mg ημερησίως

(β) Αν τα επίπεδα iPTH παραμένουν υψηλά για 2-4 μήνες παρα τον διαιτητικό περιορισμό, έχει ένδειξη η χορήγηση φωσφοροδεσμευτικών

- ασβεστούχων αν [Ca] ορού <9,5 mg/dl

- μη ασβεστούχων αν [Ca] ορού >9,5 mg/dl

(γ) Η χορήγηση εργοκαλσιφερόλης (25(OH)VitD) ενδείκνυται όταν τα επίπεδά της στον ορό είναι <30ng/ml

(δ) Χορήγηση αναλόγων VitD σε χαμηλή δόση, εφόσον τα επίπεδα iPTH παραμένουν αυξημένα 6 μήνες μετά τη θεραπεία με φωσφοροδεσμευτικά και εργοκαλσιφερόλη. Η χορήγηση τους αντενδείκνυται όταν συνυπάρχει υπερφωσφαταιμία ή το [Ca] ορού >9,5 mg/dl

(ε) Η χορήγηση καλσιμμητικών σε αυτά τα στάδια της νεφρικής νόσου είναι αμφιλεγόμενη και δε συστήνεται.

(στ) Παραθυρεοειδεκτομή.

ΦΩΣΦΟΡΟΣ ΚΑΙ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟΣ ΚΙΝΔΥΝΟΣ: ΠΟΥ ΚΑΙ ΠΩΣ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΡΥΘΜΙΖΟΝΤΑΙ ΤΑ ΕΠΙΠΕΔΑ ΤΟΥ;

Κυριακή Σταματέλου

Νεφρολόγος, MBA, Διευθύντρια Νεφρολογικής Μονάδας, Κλινική «ΚΥΑΝΟΥΣ
ΣΤΑΥΡΟΣ», Αθήνα

Ο φώσφορος, P, είναι διατροφικό συστατικό απαραίτητο για την κυτταρική λειτουργία και ομοιόσταση. Σε υψηλά επίπεδα ο P παρουσιάζει τοξικότητα in vitro επιβεβαιωμένη σε πειραματικά μοντέλα και σε ανθρώπους. Η τοξικότητα του P ασκείται σε πολλά όργανα μέσω της επαγωγής της απόπτωσης και της εξέλιξης των ιστικών βλαβών σε νεκρωτικές και ουλώδεις. Ο P επιταχύνει τη γήρανση όπως έχει φανεί σε κlotho knockout επίμυες που έλαβαν υψηλή σε P δίαιτα. Επίσης η αύξηση πρόσληψης φωσφόρου φάνηκε ότι ευνοεί την καρκινογένεση στους πνεύμονες.

Η οξεία υπερφωσφαταιμία μπορεί να προκαλέσει υπασβεστιαίμια με ακόλουθα συμπτώματα τετανία, υπόταση και ταχυκαρδία. Η χρόνια και ήπια υπερφωσφαταιμία ευνοεί την εναπόθεση κρυστάλλων φωσφορικού ασβεστίου σε διάφορους ιστούς, περιλαμβανόμενων και των στεφανιαίων αγγείων όπου δημιουργούνται αγγειακές επασβετώσεις.

Η υπερφωσφαταιμία είναι αναμενόμενη στους ασθενείς με ΧΝΝ και έχει καθοριστικό ρόλο στην εμφάνιση της Οστικής Νόσου της ΧΝΝ. Παρουσιάζεται σε πρώιμα στάδια της νόσου και οφείλεται στην αδυναμία αποβολής από τους νεφρούς της ποσότητας φωσφόρου που λαμβάνεται με την τροφή λόγω ελάττωσης του GFR. Σε απάντηση υπερεκκρίνεται η PTH που αναστέλλει τη σωληνιακή επαναρρόφηση του P και αυξάνει την κλασματική του απέκκριση στα ούρα. Τα τελευταία χρόνια αναγνωρίστηκε ένας ακόμα παράγοντας που συμμετέχει στο μηχανισμό απάντησης στην υπερφωσφαταιμία, ο Αυξητικός Παράγοντας 23 των Ινοβλαστών (FGF23). Ο FGF23 δρα μέσω του κύριου υποδοχέα του, του FGFR-1 στο εγγύς σωληνιακό επιθήλιο, προκαλώντας φωσφατουρία.

Εκτός από το ρόλο της στην οστική νόσο, η υπερφωσφαταιμία έχει συσχετιστεί με αυξημένη θνητότητα από όλα τα αίτια και αυξημένη καρδιαγγειακή θνητότητα στα άτομα με ΧΝΝ αλλά και σε υγιή πληθυσμό. Η συσχέτιση είναι άμεση και έμμεση, μέσω της δημιουργίας αγγειακών επασβετώσεων αλλά και μέσω της αύξησης της PTH και του FGF23.

Η θετική συσχέτιση προκύπτει από καλά σχεδιασμένες, πολυπληθείς και αξιόπιστες φαρμακο-επιδημιολογικές μελέτες παρατήρησης, όχι όμως από τυχαίοποιημένες ελεγχόμενες παρεμβατικές κλινικές μελέτες. Θεωρούμε λοιπόν απαραίτητη την αποφυγή της υπερφωσφαταιμίας, στην πράξη όμως το βέλτιστο επίπεδο ρύθμισης του P δεν είναι απόλυτα διευκρινισμένο καθώς δεν είναι σαφές σε κυτταρικό αλλά και σε λειτουργικό επίπεδο τι ακριβώς συμβαίνει όταν ο P είναι ψηλότερος ή χαμηλότερος του φυσιολογικού.

Το κρίσιμο σημείο πάνω από το οποίο ο P θεωρείται σήμερα επικίνδυνος είναι το >5.0 mg/dl. Αυτό φαίνεται ότι διαφέρει από το σημείο που σχετίζεται με τις αγγειακές-στεφανιαίες επασβετώσεις και που είναι χαμηλότερο από 5.0 mg/dl. Ενδεικτικά, οι Kestenbaum et al έδειξαν ότι το σημείο αύξησης κινδύνου είναι το 3 mg/dl όπου για κάθε 1 mg/dl φωσφόρου πάνω από το 3mg/dl υπάρχει αύξηση του κινδύνου ασβέστωσης των στεφανιαίων αγγείων κατά 21%.

Προσεκτικές μετα-αναλύσεις των μεγάλων μελετών παρατήρησης έδειξαν ότι όχι μόνο τα πολύ ψηλά αλλά και τα πολύ χαμηλά επίπεδα P συνδέονται με αυξημένο κίνδυνο θνητότητας. Χαμηλά επίπεδα P πιθανόν να οφείλονται σε υπερκατανάλωση δεσμευτικών P, υπερβολικά αυστηρή δίαιτα ή σύνδρομο υποθρεψίας, φλεγμονής και καχεξίας (MICS, malnutrition-inflammation-cachexia syndrome), οπότε και αναπόφευκτα συνδέονται με αυξημένη νοσηρότητα και χειρότερη επιβίωση.

Σύμφωνα και με την πρόσφατη Ευρωπαϊκή μελέτη παρατήρησης COSMOS, υπάρχει βαθμιαία αύξηση της θνητότητας από όλα τα αίτια με την αύξηση των επιπέδων του P. Στην

COSMOS ο χαμηλότερος κίνδυνος φάνηκε να είναι όταν ο P είναι κοντά στο 4.0 mg/dL ενώ όταν ο P ήταν πάνω από 6.5 mg/dL παρατηρήθηκε 50% αύξηση του κινδύνου. Στο αντίθετο άκρο, όταν ο P ήταν κάτω από 3.0 mg/dL ο κίνδυνος διπλασιάστηκε. Αντίστοιχα ευρήματα υπάρχουν και για την καρδιαγγειακή θνητότητα.

Οι νεότερες κατευθυντήριες οδηγίες για την αντιμετώπιση της οστικής νόσου στη ΧΝΝ, KDIGO CKD-MBD που διατυπώθηκαν το 2009, συστήνουν ρύθμιση των επιπέδων του P εντός των φυσιολογικών τιμών σε όλα τα στάδια της ΧΝΝ στη βάση των μελετών παρατήρησης.

Ο έλεγχος των επιπέδων του P στους ασθενείς με ΧΝΝ επιτυγχάνεται 1. με δίαιτα χαμηλή σε P 2. με απομάκρυνση του P με την εξωνεφρική κάθαρση στο στάδιο 5 και 3. με λήψη παραγόντων που δεσμεύουν το P στο γαστρεντερικό, (Phosphate Binding Agents, PBAs) ή κοινώς δεσμευτικά P.

Η μακροχρόνια εφαρμογή της χαμηλής σε P δίαιτας είναι σχεδόν ακατόρθωτη για τους περισσότερους ασθενείς με ΧΝΝ. Η συνήθης μέση διατροφή περιέχει 1000 mg φωσφόρου την ημέρα από απαραίτητες πηγές όπως οι πρωτεΐνες, ενώ 800 mg επιπλέον βρίσκονται σε συντηρημένες τροφές και αναψυκτικά. Το ποσό αυτό θα έπρεπε να μειωθεί στο μισό για να έχει η δίαιτα ικανοποιητικό αποτέλεσμα. Οι νεότερες διατροφολογικές-διαιτολογικές παρεμβάσεις στοχεύουν στην εκπαίδευση του ασθενούς ώστε να αποφεύγει τις «άχρηστες» πηγές φωσφόρου, πχ αναψυκτικά και συντηρητικά.

Επιπλέον, η συμβατική εξωνεφρική κάθαρση δεν αρκεί για να απομακρύνει πλήρως το φορτίο P. Η καθημερινή πολύωρη ημερήσια ή νυκτερινή αιμοκάθαρση, είναι η ενδεδειγμένη λύση αλλά δεν επιλέγεται για πολλούς λόγους. Τα παραπάνω καθιστούν «μονόδρομο» τη χορήγηση δεσμευτικών του P στο σύνολο των ασθενών με ΧΝΝ.

Τα διαθέσιμα δεσμευτικά είναι τα παλαιότερα, ενώσεις αλουμινίου και ενώσεις ασβεστίου με ή χωρίς μαγνήσιο, και τα νεότερα, οξική και ανθρακική σεβελαμέρη και ανθρακικό λανθάνιο.

Η φωσφορο-δεσμευτική ικανότητα των δεσμευτικών παραγόντων εκτιμάται με τη νέα μέθοδο που χρησιμοποιεί τη Σταθερά Σχετικής Φωσφοροδεσμευτικής Ικανότητας (relative phosphate-binding capacity, RPBC). Η «Φωσφοροδεσμευτική Ισοδύναμη Δόση» για κάθε δεσμευτικό, υπολογίζεται με τη βοήθεια της RPBC και χρησιμοποιεί για άμεση σύγκριση των διαθέσιμων δεσμευτικών.

Νεότερες επιδημιολογικές μελέτες εξέτασαν την ενδεχόμενη υπεροχή της επιβίωσης των ασθενών που ελάμβαναν δεσμευτικά P έναντι αυτών που δεν ελάμβαναν. Τα αποτελέσματα είναι συχνά αντικρουόμενα. Κάποιες μελέτες, Isakova et al, εκτιμούν ότι η θεραπεία της υπερφωσφαταιμίας με δεσμευτικά συσχετίζεται με 22% μικρότερο κίνδυνο θνητότητας από όλα τα αίτια σε σύγκριση με τη μη χρήση δεσμευτικών. Το ποσοστό αυτό μειώνεται σχεδόν στο μισό στη μελέτη του Winkelmayer et al που δείχνει ότι οι ασθενείς που λαμβάνουν δεσμευτικά που περιέχουν ασβέστιο δεν έχουν καλύτερη επιβίωση από αυτούς που δεν λαμβάνουν δεσμευτικά. Παρόμοια μελέτη του Kovesdy et al, σε πληθυσμό ΧΝΝ προτελικού σταδίου, εκτιμά 39% μικρότερο κίνδυνο στην ομάδα που λαμβάνει δεσμευτικά P. Σε πρόσφατη διεθνή πολυκεντρική μελέτη παρατήρησης με >23000 ασθενείς σε αιμοκάθαρση, οι Lopes et al περιγράφουν καλύτερη επιβίωση κατά 25% στην ομάδα που λαμβάνει δεσμευτικά P έναντι αυτής που δεν λαμβάνει.

Η σύγκριση μεταξύ των διάφορων δεσμευτικών σκευασμάτων επιχειρήθηκε σε ελεγχόμενες τυχαιοποιημένες μελέτες με καταληκτικούς στόχους καρδιαγγειακά συμβάματα και θνητότητα. Για λόγους ηθικής οι μελέτες δεν έγιναν έναντι placebo ως εκ τούτου τα αποτελέσματά τους επικρίνονται και αμφισβητούνται. Ωστόσο, τα νεότερα δεσμευτικά που δεν περιέχουν ασβέστιο φαίνεται να υπερτερούν έναντι των παλαιότερων καθώς δεν προκαλούν υπερασβεστιαμία και δεν ευνοούν την αύξηση των αγγειακών επασβεστώσεων και την επακόλουθη αύξηση της καρδιαγγειακής θνητότητας.

Με δεδομένη την πολύ χαμηλή συμμόρφωση των ασθενών στη λήψη δεσμευτικών παραγόντων, το πιο αποτελεσματικό δεσμευτικό του φωσφόρου είναι αυτό που πετυχαίνει την καλύτερη συμμόρφωση. Στην πράξη η συμμόρφωση εξαρτάται από τη φαρμακοτεχνική μορφή του δεσμευτικού, τον τρόπο λήψης του, τον αριθμό των χαπιών που απαιτούνται και από το προφίλ των ανεπιθύμητων ενεργειών του. Τελικά, μεταξύ των σκευασμάτων που κατά περίπτωση κρίνονται κατάλληλα από τον θεράποντα ιατρό, μεγάλο ρόλο παίζει η προσωπική προτίμηση του κάθε ασθενούς, ώστε να πετύχουμε μέγιστη συμμόρφωση, καθώς το πιο αποτελεσματικό δεσμευτικό είναι αυτό που λαμβάνεται και όχι αυτό που δεν λαμβάνεται.

Συμπερασματικά, η υπερφωσφαταιμία είναι ανεξάρτητος παράγων κινδύνου καρδιοαγγειακής θνητότητας και η πρόληψη και η θεραπεία της παραμένει ένας από τους πρωταρχικούς στόχους στη φροντίδα των ασθενών με ΧΝΝ. Η διατήρηση των επιπέδων P εντός φυσιολογικών ορίων παραμένει άπιαστος στόχος του νεφρολόγου, στόχος που μέχρι σήμερα δεν υποστηρίζεται απόλυτα από τα κλινικά δεδομένα. Ο βέλτιστος τρόπος ρύθμισης του P θα ήταν βέβαια η απομάκρυνσή του με την εξωνεφρική κάθαρση και όχι η «δέσμευσή» του αλλά τεχνολογικά απέχουμε πολύ από αυτό το επίτευγμα. Επί του παρόντος δεν διαθέτουμε το «τέλειο δεσμευτικό του P» έχουμε όμως πολλά ενθαρρυντικά στοιχεία για τη χρήση νεότερων δεσμευτικών που αν και ακριβότερα, είναι ασφαλέστερα από τα παλαιότερα.

Στο παραπάνω πλαίσιο πολλά ερωτήματα παραμένουν αναπάντητα:

Ποιός είναι ο ρόλος του P στην καρδιοαγγειακή θνητότητα του γενικού πληθυσμού;

Πως ακριβώς πρέπει να ρυθμίζονται τα επίπεδα P στα στάδια 2-4 της ΧΝΝ;

Ποιά είναι η προγνωστική αξία δεικτών όπως οι επασβεστώσεις των στεφανιαίων αγγείων στην πρόβλεψη των καρδιοαγγειακών επεισοδίων;

Πως θα τροποποιηθεί η αντιμετώπιση της υπερφωσφαταιμίας τα επόμενα χρόνια με βάση τα ευρήματα για τη δράση των φωσφατινών;

Υπάρχει περίπτωση στο μέλλον να απομακρυνθούμε από το κυνήγι του P και μόρια όπως το FGF23 να αποτελέσουν τους νέους θεραπευτικούς μας στόχους;

Βιβλιογραφία

- Hruska K A et al. Hyperphosphatemia of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int.* 2008 July;74(2):148-157.
- Block GA, Hulbert-Shearon TE, Levin NW, et al. Association of serum phosphorus and calcium X phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: a national study. *Am J Kidney Dis.* 1998;31:607-617.
- Kestenbaum B et al Serum phosphate levels and mortality risk among people with chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 16: 520-528, 2005.
- Sankar D.N et al. Benefits and Harms of Phosphate Binders in CKD: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *AJKD Vol 54, No 4 October, 2009: pp 619-637.*
- Tonelli M, Pannu N, Manns B. Oral Phosphate Binders in Patients with Kidney Failure. *N Engl J Med* 2010; 362:1312-1324.
- Isakova T et al. Phosphorus binders and survival on hemodialysis. *J Am Soc Nephrol.* 2009 Feb;20(2):388-96.
- Kovesdy CP et al. Outcomes associated with phosphorus binders in men with non-dialysis-dependent CKD. *Am J Kidney Dis.* 2010 Nov;56(5):842-51.
- Winkelmayer WC, Levin R, Avorn J. The nephrologist's role in the management of calcium- phosphorus metabolism in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int* 2003;63:1836-1842.
- Daugirdas JT, The Phosphate Binder Equivalent Dose. *Seminars in Dialysis Vol 24, No 1 (January-February) 2011 pp. 41-49.*
- Lopes AA et al. Phosphate Binder Use and Mortality Among Hemodialysis Patients in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS): Evaluation of Possible Confounding by Nutritional Status. *Am J Kidney Dis.* 60(1):90-101, 2012.
- Kestenbaum B. Phosphorus binders in ESRD: consistent evidence from observational studies. *Am J Kidney Dis.* 2012 Jul;60(1):3-4.

ΣΤΟΧΟΙ ΤΗΣ ΑΝΤΙΪΠΕΡΤΑΣΙΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ ΣΤΟΝ ΑΡΡΩΣΤΟ ΜΕ ΧΝΝ

Χ. Σαββόπουλος, Φ. Ηλιάδης, Α.Ι. Χατζητόλιος

Α΄ Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, Α.Π.Θ., Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ, Θεσσαλονίκη

Η αρτηριακή υπέρταση (ΑΥ) αποτελεί τον δεύτερο κυριότερο παράγοντα κινδύνου, μετά τον σακχαρώδη διαβήτη (ΣΔ), για την εμφάνιση Χρόνιας Νεφρικής Νόσου Τελικού Σταδίου (ΧΝΝΤΣ). Αντίστροφα, η ΧΝΝ αποτελεί τη συχνότερη μορφή δευτεροπαθούς υπέρτασης, αλλά και είναι ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου της καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνητότητας [1].

Περίπου ένας στους τρεις ενήλικες στις ΗΠΑ έχει ΑΥ. Ωστόσο, ο επιπολασμός της υπέρτασης είναι ακόμα υψηλότερος σε ασθενείς με ΧΝΝ. Μάλιστα όσο πιο προχωρημένο είναι το στάδιο της ΧΝΝ, τόσο αυξάνεται και το ποσοστό συνύπαρξης με ΑΥ. Υπολογίζεται ότι ΑΥ εμφανίζεται στο 23,3% των ενηλίκων χωρίς ΧΝΝ, στο 35,8% των ασθενών με ΧΝΝ σταδίου 1, στο 48,1% των ασθενών με ΧΝΝ σταδίου 2, στο 59,9% των ασθενών με ΧΝΝ σταδίου 3 και τέλος στο 84,1% με ΧΝΝ σταδίου 4 και 5. Ο επιπολασμός της ΑΥ επίσης εξαρτάται και από την αιτία της ΧΝΝ. Ισχυρότερη συσχέτιση αναφέρεται σε ασθενείς με στένωση νεφρικής αρτηρίας (93%), διαβητική νεφροπάθεια (87%) και πολυκυστική νεφρική νόσο (74%) [2-4].

Οι ασθενείς με ΧΝΝ διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο να πεθάνουν από κάποιο καρδιαγγειακό νόσημα παρά να χρειασθούν θεραπεία υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας με εξωνεφρική κάθαρση. Μάλιστα οι ασθενείς με ΧΝΝΤΣ παρουσιάζουν 8πλάσιο κίνδυνο θανάτου, σε σχέση με μη νεφροπαθή άτομα παρόμοιας ηλικίας, με κύρια αιτία θανάτου (σε ποσοστό μεγαλύτερο του 50%) τα καρδιαγγειακά επεισόδια. Κατά συνέπεια είναι ιδιαίτερα σημαντικός ο έλεγχος όλων των τροποποιήσιμων παραγόντων κινδύνου όπως η ΑΥ, σε αυτή την ομάδα των ασθενών που είναι ιδιαίτερα υψηλού κινδύνου [5].

Στόχοι ΑΠ σε ΧΝΝ

Οι τελευταίες κατευθυντήριες οδηγίες συστήνουν επίπεδα ΑΠ < 130/80 mmHg σε όλους τους ασθενείς με ΧΝΝ. Υπάρχουν δεδομένα που υποστηρίζουν ότι η διατήρηση της ΑΠ σε αυτά τα επίπεδα, καθυστερεί την εξέλιξη της νεφρικής νόσου σε ασθενείς με ΧΝΝ και συνοδό πρωτεϊνουρία [6]. Ωστόσο είναι αμφισβητήσιμο αν αυτός πρέπει να είναι ο στόχος της ΑΠ σε όλους τους ασθενείς με ΧΝΝ, ανεξάρτητα από την ύπαρξη ή μη πρωτεϊνουρίας. Προς το παρόν δεν υπάρχουν δεδομένα που να υποστηρίζουν την επιθετικότερη αντιμετώπιση της ΑΥ σε ασθενείς με ΧΝΝ χωρίς σημαντική πρωτεϊνουρία σε σχέση με τους υπερτασικούς ασθενείς χωρίς ΧΝΝ στους οποίους ο στόχος της ΑΠ είναι < 140/90 mmHg. Επιπλέον η ασφάλεια της επιθετικής αντιμετώπισης της ΑΥ σε ασθενείς > 70 ετών δεν έχει τεκμηριωθεί. Τέλος προοπτικές μελέτες έχουν δείξει ότι οι ασθενείς με ΧΝΝ διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο για την εμφάνιση αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου όταν η ΣΑΠ μειωθεί <120 mmHg και υψηλότερο κίνδυνο για την εμφάνιση ΕΜ όταν η ΔΑΠ μειωθεί < 80 mmHg [7]. Καθώς οι ασθενείς με ΧΝΝ είναι συνήθως προχωρημένης ηλικίας και παρουσιάζουν σε μεγαλύτερο ποσοστό πολλαπλούς καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου, ίσως είναι σκόπιμο οι στόχοι να εξατομικεύονται, ιδίως επί απουσίας σημαντικής πρωτεϊνουρίας (πίνακας 1).

Πίνακας 1. Στόχοι ΑΠ σε ασθενείς με ΧΝΝ

Διαταραχή	Στόχος ΑΠ	Προτεινόμενη ουσία
Διαβητική νεφροπάθεια	<130/80	Αναστολέας RAS
Μη διαβητική πρωτεϊνουρική νεφροπάθεια	<130/80	Αναστολέας RAS
Μη πρωτεϊνουρική νεφροπάθεια	<140/90	Οποιαδήποτε
Μεταμόσχευση νεφρού	Άγνωστος	Προσοχή σε διλτιαζέμη και βεραπαμίλη

Αντιμετώπιση διαβητικής νεφροπάθειας (ΔΝ)

Είναι γενικά αποδεκτό ότι η θεραπεία της ΔΝ θα πρέπει να περιλαμβάνει έναν αναστολέα του μεταρρεπτικού ενζύμου (αΜΕΑ) ή έναν ανταγωνιστή των υποδοχέων της αγγιοτενσίνης II με στόχο τη διατήρηση της ΑΠ < 130/80 mmHg [8].

Θα πρέπει να γνωρίζουμε ότι η οδηγία αυτή βασίζεται κυρίως στο αποτέλεσμα μεγάλων επιδημιολογικών μελετών οι οποίες πράγματι έδειξαν ότι συστολική ΑΠ \geq 130 mmHg σχετίζεται με αύξηση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων τόσο στους άντρες, όσο και στις γυναίκες, αλλά και με αύξηση του κινδύνου εμφάνισης ΧΝΝΤΣ [9,10]. Ωστόσο, αυτή η παρατήρηση δεν έχει επιβεβαιωθεί μέσα από μακράς διάρκειας μελέτες παρέμβασης. Δεν υπάρχουν μελέτες που να επιβεβαιώνουν το όφελος από την έναρξη αντιυπερτασικής αγωγής σε διαβητικούς ασθενείς με συστολική ΑΠ < 140 mmHg [11,12]. Επίσης δεν υπάρχουν μελέτες που να τεκμηριώνουν το όφελος από τη μείωση της συστολικής ΑΠ < 130 mmHg [23]. Φαίνεται λοιπόν ότι η μείωση της ΣΑΠ < 130 mmHg προσφέρει μικρό και αμφισβητούμενο όφελος στη συνολική μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου. Αντίθετα υπάρχει η άποψη ότι η εκσεσημασμένη μείωση της ΑΠ, εκτός του ότι δεν είναι ιδιαίτερα ωφέλιμη μπορεί να αποβεί και επιβλαβής. Αναφέρεται ότι σε ασθενείς υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου, η μεγάλη μείωση ιδίως της διαστολικής ΑΠ μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων, ίσως λόγω ελάττωσης της αιμάτωσης του μυοκαρδίου [13]. Το γεγονός αυτό αποκτά ιδιαίτερη σημασία στους διαβητικούς ασθενείς οι οποίοι φαίνεται να παρουσιάζουν υψηλότερη συστολική (2-3 mmHg) και χαμηλότερη διαστολική πίεση (1-3 mmHg) σε σχέση με τους μη διαβητικούς ασθενείς [14]. Κατά συνέπεια η επίτευξη συστολικής ΑΠ < 130 mmHg πολλές φορές είναι αδύνατη χωρίς την πρόκληση διαστολικής υπότασης. Ακόμα και η πτώση της συστολικής ΑΠ κάτω από τα 130 mmHg στη μελέτη ACCORD, συνοδεύτηκε από αύξηση των ανεπιθύμητων συμβαμάτων με αποτέλεσμα την εμφάνιση περισσότερων υποτασικών επεισοδίων και περιστατικών υπερκαλιαιμίας, ενώ και περισσότεροι ασθενείς εμφάνισαν αύξηση της τιμής της κρεατινίνης αλλά και μεγαλύτερη μείωση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης (GFR) [15].

Οι περισσότερες μελέτες που εξέτασαν την επίδραση διαφόρων κατηγοριών των αντιυπερτασικών φαρμάκων στην εξέλιξη της πρωτεϊνουρίας και της νεφρικής λειτουργίας βρήκαν ότι οι αναστολείς του ΣΡΑ είναι νεφροπροστατευτικοί. Σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 1 η χορήγηση καπτοπρίλης καθυστέρησε την εξέλιξη της μικροαλβουμινουρίας σε μακροαλβουμινορία [16]. Επίσης σε δύο μεγάλες προοπτικές κλινικές μελέτες φάνηκε η χορήγηση ιρμπεσαρτάνης και λοσαρτάνης σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 και διαβητική νεφροπάθεια επιβράδυνε τον ρυθμό εξέλιξης της νεφρικής νόσου [17,18].

Αντιμετώπιση μη διαβητικής πρωτεϊνουρικής νεφροπάθειας

Στοιχεία από κλινικές μελέτες δείχνουν ότι ο αυστηρός έλεγχος της ΑΠ σε ασθενείς με, μη διαβητική, πρωτεϊνουρική νεφροπάθεια επιβραδύνει την εξέλιξη της νεφροπάθειας. Από τη μελέτη MDRD φάνηκε ότι η ευνοϊκή επίδραση της μείωσης της ΑΠ καθορίζεται από τον βαθμό της λευκωματουρίας [19]. Όσο μεγαλύτερη η λευκωματουρία, τόσο ευνοϊκότερα είναι και τα αποτελέσματα του ελέγχου της ΑΠ. Παρόλο που σε αυτή τη μελέτη δεν παρατηρήθηκε πρόσθετο όφελος από τη χρησιμοποίηση των αΜΕΑ, μεταγενέστερες τυχαιοποιημένες μελέτες υποστηρίζουν τη χρησιμοποίηση των αΜΕΑ για νεφροπροστασία ειδικά στους ασθενείς με σημαντική πρωτεϊνουρία (\geq 1 gr/24ωρο) [20-21]. Καθώς σε αυτές τις μελέτες το επίπεδο της επιτευχθείσας ΑΠ δεν ήταν < 130/80 mmHg, τα καλύτερα διαθέσιμα δεδομένα προέρχονται από μία ανάλυση υποομάδων της μελέτης MDRD. Οι παραπάνω μελέτες δεν παρέχουν επαρκή στοιχεία για την επίδραση του ελέγχου της ΑΠ στα καρδιαγγειακά συμβάματα.

Αντιμετώπιση μη πρωτεϊνουρικής νεφροπάθειας

Στη μελέτη AASK συμμετείχαν 1094 ασθενείς με υπερτασική χρόνια νεφρική νόσο χωρίς σημαντική λευκωματουρία (GFR~45 ml/min/1.73 m², λεύκωμα ούρων 24ώρου < 300 mg/24ωρο στα 2/3 των ασθενών) [22]. Στην ομάδα της εντατικοποιημένης θεραπείας επιτεύχθηκε ΑΠ 128/78 mmHg, ενώ στην ομάδα ελέγχου η μέση τιμή της ΑΠ ήταν 141/85

mmHg. Ωστόσο μεταξύ των δύο ομάδων δεν παρατηρήθηκε διαφορά στο ρυθμό εξέλιξης της νεφρικής νόσου. Επίσης δεν παρατηρήθηκε διαφορά στο σύνθετο δευτερεύον καταληκτικό σημείο (υποδιπλασιασμός του GFR, ΧΝΝΤΣ, θάνατος). Στην ίδια μελέτη, η χορήγηση της ραμιπρίλης ήταν πιο αποτελεσματική από την αμλοδιπίνη και τη μετοπρολόλη στη μείωση του σύνθετου δευτερεύοντος καταληκτικού σημείου. Μακροχρόνια παρακολούθηση για 8-12 έτη των ασθενών που συμμετείχαν στην παραπάνω μελέτη έδειξε ότι μεγαλύτερο όφελος από την αυστηρότερη ρύθμιση της ΑΠ είχαν οι ασθενείς με τον μεγαλύτερο βαθμό λευκωματουρίας (>500 mg/24ωρο). Στους ασθενείς αυτούς φάνηκε ότι η αυστηρότερη ρύθμιση της ΑΠ οδήγησε σε σημαντική μείωση του σύνθετου δευτερεύοντος καταληκτικού σημείου [23].

Επίλογος - Συμπέρασμα

Σε ΧΝΝ συστήνεται επιθετική αντιμετώπιση της ΑΥ [24]. Ωστόσο, οι στόχοι θα πρέπει να εξατομικεύονται, επιδιώκοντας αυστηρότερη ρύθμιση της ΑΠ σε ασθενείς με έκδηλη λευκωματουρία (>500 mg/24ωρο). Αντίθετα σε ασθενείς με ΧΝΝ προχωρημένης ηλικίας (>70 ετών), χωρίς έκδηλη λευκωματουρία και με ενδείξεις σοβαρής καρδιαγγειακής νόσου μπορεί να απαιτηθούν χαλαρότεροι στόχοι.

Οι αναστολείς του ΣΡΑ φαίνεται να έχουν καρδιοπροστατευτική και νεφροπροστατευτική επίδραση, ιδίως σε ύπαρξη λευκωματουρίας. Ωστόσο, σε ασθενείς με σοβαρή έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας (GFR < 30 ml/min/1,73 m²) η χορήγησή τους πρέπει να γίνεται με ιδιαίτερη προσοχή.

Σε ασθενείς με ΧΝΝ σταδίου 1-3, τα θειαζιδικά διουρητικά είναι ιδιαίτερα χρήσιμα λόγω της καλής αντιυπερτασικής τους δράσης, ενώ ταυτόχρονα βελτιώνουν και τη δράση σχεδόν όλων των υπόλοιπων αντιυπερτασικών φαρμάκων. Σε ασθενείς με ΧΝΝ σταδίου 4-5 χρησιμοποιούνται διουρητικά της αγκύλης για την αντιμετώπιση της κατακράτησης υγρών, ενώ τα θειαζιδικά και τα καλιοσυντηρητικά διουρητικά, στην πλειοψηφία των περιπτώσεων, διακόπτονται.

Οι αποκλειστές των διαύλων ασβεστίου, λόγω της καλής αντιυπερτασικής τους δράσης, είναι ιδιαίτερα χρήσιμοι σε όλα τα στάδια της ΧΝΝ, χωρίς να απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης τους.

Β-αποκλειστές και κεντρικοί α αγωνιστές μπορεί να βοηθήσουν στη ρύθμιση της ΑΠ σε όλα τα στάδια της ΧΝΝ.

Βιβλιογραφία

- (1) Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004;351:1296-1305.
- (2) Burt VL, Whelton P, Roccella EJ, et al. Prevalence of hypertension in the US adult population. Results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1991. *Hypertension* 1995; 25:305-13.
- (3) Ridao N, Luno J, Garcia D, et al. Prevalence of hypertension in renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16(Suppl 1):70-3.
- (4) US Renal Data System, USRDS 2010 Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. Bethesda, Md, USA, 2010.
- (5) Keith DS, Nichols GA, Gullion CM, Brown JB, Smith DH. Longitudinal follow-up and outcomes among a population with chronic kidney disease in a large managed care organization. *Arch Inter Med* 2004; 164:659-63.
- (6) Levey AS, Rocco MV, Anderson S, et al. K/DOQI clinical practice guidelines on hypertension and antihypertensive agents in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2004;43:S1-S290.
- (7) Weiner DE, Tighiouart H, Levey AS, et al. Lowest systolic blood pressure is associated with stroke in stages 3 to 4 chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:960-6.
- (8) National Kidney Foundation. KDOQI, Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Diabetes and Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis* 2007;49:S1-S180.
- (9) Vasan RS, Larson MG, Leip EP, Evans JC, O'Donnell CJ, Kannel WB, et al. Impact of High-Normal Blood Pressure on the Risk of Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2001;345:1291-7.

- (10) Tozawa M, Iseki K, Iseki C, Kinjo K, Ikemiya Y, S Takishita. Blood Pressure Predicts Risk of Developing End-Stage Renal Disease in Men and Women. *Hypertension*. 2003;41:1341-5.
- (11) UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 1998;317:703-13
- (12) MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Woodward M, Billot L, Harrap S, et al. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;370:829-40.
- (13) Bakris GL, Gaxiola E, Messerli FH, Mancia G, Erdine S, Cooper-DeHoff R. Clinical Outcomes in the Diabetes Cohort of the International Verapamil SR-Trandolapril Study. *Hypertension*. 2004; 44: 637-42
- (14) Osher E, Stern N. Diastolic Pressure in Type 2 Diabetes. Can target systolic pressure be reached without "diastolic hypotension"? *Diabetes Care* 2008;31:S249-S254.
- (15) Cushman WC, Evans GW, Byington RP, Goff DC, Grimm RH, et al. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010;362:1575-85.
- (16) Boner G, Van Dyk DJ, Tan MH, et al. Captopril reduces the risk of nephropathy in IDDM patients with microalbuminuria. *Diabetologia* 1996;39:587-93.
- (17) Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;345:851-60.
- (18) Brenner BM, Cooper ME, De Zeeuw D, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001;345:861-9.
- (19) Klahr S, Levey AS, Beck GJ, et al. The effects of dietary protein restriction and blood-pressure control on the progression of chronic renal disease. *N Engl J Med* 1994;330:877-84.
- (20) G Remuzzi. Randomised placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy. *Lancet* 1996;349:1857-63.
- (21) Ruggenenti P, Perna A, Loriga G, et al. Blood-pressure control for renoprotection in patients with non-diabetic chronic renal disease (REIN-2): multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2005;365:939-46.
- (22) Wright JT, Bakris G, Greene T, et al. Effect of blood pressure lowering and antihypertensive drug class on progression of hypertensive kidney disease: Results from the AASK trial. *JAMA* 2002;288:2421-31.
- (23) Appel LJ, Wright JT, Greene T, et al. Intensive blood pressure control in hypertensive chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2010;363:918-29.
- (24) Χ. Σαββόπουλος. Υπερτασική κρίση - αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια σε ασθενείς με ΧΝΝ. Τόμος Πρακτικών Διημερίδας Ελληνικού Κολλεγίου Νεφρολογίας & Υπέρτασης (ΕΚΟΝΥ) και Εταιρείας Παθολογίας Βορείου Ελλάδος (ΕΠΒΕ): «Επείγουσες καταστάσεις στη Νεφρολογία», 2010(15): 24-31.

ΝΕΟΙ ΒΙΟΔΕΙΚΤΕΣ ΣΤΟ ΚΑΡΔΙΟΝΕΦΡΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ

Ευστάθιος Κ. Ηλιοδρομίτης

Καθηγητής Καρδιολογίας, Β΄ Καρδιολογική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών,
Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο «ΑΤΤΙΚΟΝ», Αθήνα

Η οξεία νεφρική βλάβη χαρακτηρίζεται από την απότομη, εντός ωρών ή ημερών, έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας και η διάγνωση της στηρίζεται μέχρι σήμερα κυρίως στην άνοδο της κρεατινίνης του πλάσματος και τη μείωση της παραγωγής ούρων. Η οξεία νεφρική βλάβη αποτελεί ένα ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα κινδύνου των νοσηλευομένων ασθενών και η πρόωπη διάγνωση της σώζει ανθρώπινες ζωές. Η κρεατινίνη του πλάσματος παρά το ότι αποτελεί εξέταση ρουτίνας για τη διάγνωση της οξείας νεφρικής βλάβης έχει δυστυχώς πολλά μειονεκτήματα. Πρώτο μειονέκτημα είναι η καθυστερημένη αύξηση των επιπέδων της στο πλάσμα όταν ήδη έχει χαθεί περίπου το 50% της νεφρικής λειτουργίας. Σημαντικά επίσης μειονεκτήματα αποτελούν ο επηρεασμός των επιπέδων της από την ηλικία, τη μυϊκή μάζα, το μεταβολισμό, την ενυδάτωση και το φύλο του ασθενούς.

Κατά τα τελευταία χρόνια άρχισε ο προσδιορισμός μιας σειράς νεότερων βιοδεικτών, τόσο στο πλάσμα του αίματος όσο και στα ούρα και η καθημερινή χρήση τους στην κλινική πράξη. Η έγκαιρη και συστηματική αναζήτηση των βιοδεικτών αυτών βοηθάει σημαντικά στην πρόωπη διάγνωση της έκπτωσης της νεφρικής λειτουργίας, στην εκτίμηση της πρόγνωσης των ασθενών καθώς επίσης και του αποτελέσματος από την εφαρμοζόμενη θεραπευτική αγωγή. Παράλληλα υπάρχουν αρκετά πειραματικά δεδομένα από τον προσδιορισμό των βιοδεικτών αυτών σε διάφορες παθολογικές καταστάσεις όπως επίσης και μετά από εφαρμογή ποικίλων βλαπτικών παραγόντων η τοξικών ουσιών σε πειραματόζωα. Μεταξύ των πιο ευρέως γνωστών εργαστηριακών δεικτών που αναζητούνται στην κλινική πράξη είναι το NGAL και η Cystatin-C. Το NGAL (Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin) είναι μια πρωτεΐνη 25 kDa η οποία παράγεται όταν υπάρχει ισχαιμία του νεφρού, φλεγμονή ή οποιαδήποτε τοξική δράση επί του νεφρικού παρεγχύματος. Η Cystatin-C η οποία είναι μια πρωτεΐνη 13kDa, παράγεται από όλα τα εμπύρνηνα κύτταρα, διηθείται στο σπείραμα και επαναπροσλαμβάνεται πλήρως από το εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο. Είναι επίσης ένας εξαιρετικός βιοδείκτης που υπερέχει σαφώς της κρεατινίνης, ο οποίος όμως φαίνεται ότι επηρεάζεται από την ηλικία, το φύλο του ασθενούς, το κάπνισμα και την ύπαρξη σακχαρώδους διαβήτη και τον υπερθυρεοειδισμό. Δύο άλλοι δείκτες που το επίπεδο τους ανιχνεύεται στα ούρα είναι ο KIM-1 και η IL-18. Γενικά ένας ιδανικός δείκτης θα πρέπει να ανιχνεύεται εύκολα, πρώιμα, να είναι ειδικός προς την πάθηση, να θέτει την ένδειξη έναρξης της θεραπείας και να δίδει πληροφορίες για την πρόγνωση. Παράλληλα η χρήση συνδυασμού βιοδεικτών παρέχει καλύτερες πληροφορίες για ύπαρξη βλάβης, την ανταπόκριση στη θεραπεία και τη πρόγνωση των ασθενών.

ΑΙΤΙΑ ΚΑΡΔΙΑΚΗΣ ΑΝΑΚΟΠΗΣ ΣΤΟΝ ΑΣΘΕΝΗ ΠΟΥ ΥΠΟΒΑΛΛΕΤΑΙ ΣΕ ΑΙΜΟΚΑΘΑΡΣΗ

Ηλίας Σαμιώτης

Καρδιολόγος, Επιμελητής Α΄, Μονάδα Εντατικής Θεραπείας,
Γενικό Νομαρχιακό Νοσοκομείο Ρεθύμνου, Κρήτη

*Ο Θάνατος δεν πρέπει να μας τρομάζει,
επειδή όταν υπάρχουμε εμείς δεν υπάρχει αυτός
και όταν υπάρχει αυτός δεν υπάρχουμε εμείς
Επίκουρος (341-270 πχ)*

Καρδιακή ανακοπή, καρδιοαναπνευστική ανακοπή, καρδιακή παύση, στην καθομιλουμένη την βρίσκουμε σαν συγκοπή, στη ξενόγλωσση βιβλιογραφία ως **sudden cardiac arrest (SCA)**. Όλα τα παραπάνω αποτελούν την απότομη- αιφνίδια διακοπή της φυσιολογικής καρδιακής λειτουργίας που έχει σαν αποτέλεσμα τη διακοπή της κυκλοφορίας του αίματος στον εγκέφαλο και στα υπόλοιπα ζωικά όργανα. Τον ασθενή σε ανακοπή κλινικά τον βρίσκουμε χωρίς αισθήσεις, χωρίς αναπνοή και κυκλοφορία, ο συχνότερος καταγραφόμενος καρδιακός ρυθμός είναι η κοιλιακή μαρμαρυγή ακολουθούν κατά σειρά συχνότητα, η εμμένουσα κοιλιακή ταχυκαρδία, η ασυστολία και ο ηλεκτρομηχανικός διαχωρισμός.

Αιφνίδιος καρδιακός θάνατος αναγράφεται διεθνώς ως **sudden cardiac death (SCD)**. Είναι ο θάνατος που πρέπει απαραίτητα να έχει τις τρεις παρακάτω προϋποθέσεις α) να είναι φυσικός (natural) να προέλθει από φυσικά αίτια, β) γρήγορος (rapid) να επέλθει σε μια περίπου ώρα από την έναρξη των συμπτωμάτων και τέλος γ) απροσδόκητος - αναπάντεχος (unexpected). Ο αιφνίδιος καρδιακός θάνατος οφείλεται τις περισσότερες φορές σε καρδιακά αίτια.

Όσον αφορά στο θέμα μας αιτία ανακοπής στους ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση η περιτοναϊκή κάθαρση, που θα αναλυθούν παρακάτω, ανακαλύπτουμε ότι οι ασθενείς αυτοί διατρέχουν ένα πολύ υψηλό κίνδυνο για καρδιακή ανακοπή.

Δεδομένα από τις ΗΠΑ αναφέρουν για 200 θανάτους κάθε 1000 ασθενείς σε αιμοκάθαρση το 2008. Η συχνότερη αιτία θανάτου ήταν τα καρδιακά νοσήματα σε ποσοστό 40% του συνόλου σύμφωνα με τη μελέτη (USRDS) United States Renal Data System.

Πολλές από τις αιτίες θανάτου είναι κοινές τόσο στους νεφροπαθείς όσο υπόλοιπο πληθυσμό παρ' όλα αυτά στους ασθενείς της αιμοκάθαρσης βρίσκουμε αυξημένο κίνδυνο για ανωμαλίες στα στεφανιαία αγγεία, μυοκάρδιο και στο ερεθισματοαγωγό σύστημα.

Αναλυτικότερα προδιαθεσικοί παράγοντες που αυξάνουν τον κίνδυνο για (SCD) στους νεφροπαθείς είναι: η ηλικία, ο σακχαρώδης διαβήτης, η περιφερική αγγειοπάθεια, η ισχαιμική καρδιακή νόσος, η χαμηλή κρεατινίνη ορού, η αυξημένη αλκαλική φωσφατάση ορού και η τελικού σταδίου νεφρική ανεπάρκεια.

Ο χρόνος (ημέρα) έναρξης της πρώτης θεραπείας αιμοκάθαρσης την εβδομάδα (η Δευτέρα για τους Δευτ, Τετ, Παρ και Τρίτη για τους Τριτ, Πευτ, Σαβ) αυξάνει τον κίνδυνο για SCD κατά 50% σε σύγκριση με το μέσο όρο των υπολοίπων ημερών. Δώδεκα ώρες πριν την πρώτη κάθαρση της εβδομάδα ο κίνδυνος για SCD είναι αυξημένος κατά τρεις φορές σε μια άλλη μελέτη, και δώδεκα ώρες μετά την πρώτη κάθαρση της εβδομάδας ο κίνδυνος SCD είναι αυξημένος κατά 1,7 φορές. Τέλος ο ταχύς ρυθμός κάθαρσης και η υπερκαλιαμμία εξ αιτίας νεφρικής ανεπάρκειας αποτελούν αυξημένο δείκτη για αρρυθμία.

Ο τύπος θεραπείας (αιμοκάθαρση η περιτοναϊκές πλύσεις). Το ποσοστό εμφάνισης SCA είναι 50% υψηλότερο σε ασθενείς σε αιμοκάθαρση σε σχέση με τους περιτοναϊκούς το πρώτο τρίμηνο, αλλά είναι παρόμοιο τα επόμενα δύο χρόνια και αρχίζει να μειώνεται σταδιακά μετά τα τρία χρόνια.

Παράγοντες αυξημένου κινδύνου για SCA που έχουν σχέση με τα διαλύματα κάθαρσης είναι το χαμηλό K <2 meq/l στο διάλυμα όπως και ο αυξημένος όγκος διύλισης με χαμηλό διάλυμα ασβεστίου.

Διάρκεια κάθαρσης μικρότερη από 3,5 ώρες όπως και όγκος διηθήματος μεγαλύτερος από 5,7% του ξηρού βάρους αυξάνουν επίσης τον κίνδυνο SCD.

Αξίζει να δοθεί έμφαση στο γεγονός ότι βρέθηκε στους αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς μια αυξημένη θνητότητα από αρρυθμία μετά από επιτυχή επαναγείωση (by pass n. stent) σε σχέση με αυτή του γενικού πληθυσμού που δύσκολα μπορεί να εξηγηθεί. Επίσης δεν είναι ακόμη σαφές εάν οι ασθενείς σε αιμοκάθαρση με μειωμένη συστολική λειτουργία επωφελούνται από την τοποθέτηση απινιδωτή (ICD).

Τέλος μεγάλη προσοχή πρέπει να δοθεί στην τροποποίηση της δόσης φαρμακευτικής αγωγής, ειδικότερα όταν αφορά τη δακτυλίτιδα και τους β. αναστολείς, όπου η λανθασμένη δοσολογία αυτών μπορεί να οδηγήσει σε διάφορες αρρυθμίες μέχρι SCD.

Παρά τα όσα έλεγε ο Επίκουρος για το θάνατο.... το 341πκ.

Σήμερα γνωρίζοντας καλύτερα τα αίτια πρόκλησης του, στους ασθενείς με αιμοκάθαρση, μπορούμε με επιφύλαξη να υπερηφανευτούμε ότι είμαστε σε θέση κάποιες φορές να τον αποτρέψουμε προσωρινά.

ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΑΝΑΚΟΠΗΣ ΣΤΟΝ ΑΣΘΕΝΗ ΠΟΥ ΥΠΟΒΑΛΛΕΤΑΙ ΣΕ ΑΙΜΟΚΑΘΑΡΣΗ

Αικατερίνη Μαραθιά

Πνευμονολόγος - Εντατικολόγος, Αναπληρώτρια Διευθύντρια Καρδιοχειρουργικής Μονάδας Εντατικής Θεραπείας, «ΩΝΑΣΕΙΟ» Καρδιοχειρουργικό Κέντρο, ERC Instructor, Αθήνα

Ως καρδιακή ανακοπή ορίζεται η αιφνίδια και απρόβλεπτη διακοπή της κυκλοφορίας, της αναπνοής ή και των δύο, με αποτέλεσμα την ανεπαρκή παροχή οξυγονωμένου αίματος στα ζωτικά όργανα και κυτταρικό θάνατο.

Η καρδιακή ανακοπή αποτελεί την πρώτη αιτία θανάτου σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση και ευθύνεται για το 22-27% του συνόλου των θανάτων των ασθενών αυτών. Μυοκαρδιακή ισχαιμία στα πλαίσια αποφρακτικής στεφανιαίας νόσου, υπερτροφία της αριστεράς κοιλίας, ηλεκτρολυτικές διαταραχές και υπερφόρτωση με υγρά, διαταραχές στη δομή και λειτουργία του μυοκαρδίου (καρδιακή ίνωση και μικροαγγειοπάθεια), υπερφωσφαταιμία, διαταραχές της καρδιακής αγωγιμότητας, συμπαθητικοτονία και δυσλειτουργία του αυτόνομου νευρικού συστήματος, φαίνεται ότι συμβάλλουν στην παθογένεια της καρδιακής ανακοπής στους αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς.

Η επίπτωση της καρδιακής ανακοπής κατά τη διάρκεια της αιμοκάθαρσης δεν είναι ιδιαίτερα υψηλή (3.8-7 περιστατικά ανά 100,000 συνεδρίες). Έχει βρεθεί ότι η καρδιακή ανακοπή είναι πιο συχνή κατά τις συνεδρίες της Δευτέρας ή της Τρίτης, σε σχέση με αυτές της υπόλοιπης εβδομάδας, ενώ σημαντικό ρόλο φαίνεται να παίζει η συνταγή της αιμοκάθαρσης (χαμηλό κάλιο ή ασβέστιο στο υγρό διάλυσης, αυξημένος όγκος υπερδιηθήματος, χρόνος συνεδρίας μικρότερος των 3.5 ωρών), και το profil των αιμοκαθαιρόμενων ασθενών (χρόνος στην αιμοκάθαρση, ηλικία, σακχαρώδη διαβήτης, πρόσφατη νοσηλεία, αιμοκάθαρση μέσω καθετήρα).

1. Κλινικά σημεία και καρδιακοί ρυθμοί καρδιακής ανακοπής

Τα κύρια κλινικά σημεία της καρδιοαναπνευστικής ανακοπής είναι:

- α) απουσία σφυγμού στα μεγάλα αγγεία, λόγω αιφνίδιας διακοπής της λειτουργίας της καρδιακής αντλίας
- β) απουσία καρδιακών τόνων
- γ) απώλεια συνείδησης, η οποία επέρχεται μερικά δευτερόλεπτα μετά την ανακοπή
- δ) διακοπή του αυτόματου αερισμού, σαν αποτέλεσμα της διακοπής της αιμάτωσης των κέντρων του προμήκου
- ε) διαστολή της κόρης και κατάργηση του φωτοκινητικού αντανακλαστικού.

Οι καρδιακοί ρυθμοί που σχετίζονται με την καρδιακή ανακοπή είναι:

1. Απινιδώσιμοι: Άσφυγη κοιλιακή ταχυκαρδία (ΑΚΤ) ή κοιλιακή μαρμαρυγή (ΚΜ). Στους αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς, οι απινιδώσιμοι ρυθμοί είναι συχνότεροι, από ότι στο γενικό πληθυσμό.
2. Μη απινιδώσιμοι: α) Ασυστολία, δηλαδή απουσία ηλεκτρικής δραστηριότητας στο καρδιογράφημα και β) Άσφυγη ηλεκτρική δραστηριότητα (ΑΗΔ), δηλαδή οργανωμένη καρδιακή ηλεκτρική δραστηριότητα που δε συνοδεύεται από ψηλαφητό σφυγμό ή αρτηριακή πίεση.

2. Αντιμετώπιση ασθενών με καρδιακή ανακοπή κατά τη διάρκεια της αιμοκάθαρσης

Η αντιμετώπιση της καρδιακής ανακοπής στον ασθενή που υποβάλλεται σε αιμοκάθαρση, δεν διαφέρει από την αντιμετώπιση της ανακοπής σε οποιονδήποτε άλλο ασθενή.

Οι ενέργειες που απαιτούνται μπορούν να απεικονιστούν σαν μια αλυσίδα, την “Αλυσίδα της Επιβίωσης”.

1. Έγκαιρη αναγνώριση και κλήση για βοήθεια
2. Έγκαιρη έναρξη βασικής καρδιοπνευμονικής αναζωογόνησης
3. Έγκαιρη απινίδωση (όταν χρειάζεται)
4. Φροντίδα μετά την αναζωογόνηση



3. Αλγόριθμος της εξειδικευμένης υποστήριξης της ζωής (Σχήμα 1)

Ο αλγόριθμος της εξειδικευμένης υποστήριξης της ζωής, σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες του Ευρωπαϊκού Συμβουλίου Αναζωογόνησης (European Resuscitation Council-ERC) του 2010 εφαρμόζεται σε όλες τις περιπτώσεις καρδιακής ανακοπής, ενώ επισημαίνονται κάποιες πρόσθετες παρεμβάσεις που αφορούν ειδικά στους ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση.

Η πρώτη προτεραιότητα σε οποιαδήποτε προσπάθεια αναζωογόνησης είναι η ασφάλεια του ανανήπτη και της ομάδας αναζωογόνησης γενικότερα. Η χρήση γαντιών, και η προσεκτική διαχείριση των αιχμηρών είναι απαραίτητη.

Αρχικά γίνεται η επιβεβαίωση της καρδιακής ανακοπής.

Μετά την απελευθέρωση του αεραγωγού (έκταση της κεφαλής και ανύψωση της κάτω γνάθου) το θύμα εκτιμάται για σημεία ζωής (κίνηση, βήχας, φυσιολογική αναπνοή η/και σφυγμός) για 10 δευτερόλεπτα. Αγωνιώδης αναπνοή είναι συνήθης στα αρχικά στάδια της καρδιακής ανακοπής και δεν θα πρέπει να εκλαμβάνεται λανθασμένα σαν σημείο ζωής.

Εάν το θύμα δεν εμφανίζει σημεία ζωής, καλείται άμεσα η ομάδα αναζωογόνησης και ο παρευρισκόμενος ανανήπτης αρχίζει βασική καρδιοπνευμονική αναζωογόνηση (ΚΑΡΠΙΑ) με θωρακικές συμπίεσεις και αναπνοές διάσωσης με μάσκα και ambu, σε αναλογία 30:2 και συχνότητα συμπίεσεων 100-120 ανα λεπτό. Οι σωστές θωρακικές συμπίεσεις (στο κέντρο του θώρακα, βάθος 5-6 cm, με ελάχιστες διακοπές για τη χορήγηση των αναπνοών) είναι θεμελιώδους σημασίας για την έκβαση της αναζωογόνησης, αφού παρέχουν μιά στοιχειώδη καρδιακή παροχή (περίπου 30% της φυσιολογικής) απαραίτητη για την άρδευση και την επιβίωση των ζωτικών οργάνων.

Παράλληλα, ένας από τους εκπαιδευμένους νοσηλευτές της αιμοκάθαρσης ασχολείται αποκλειστικά με τη μηχανή αιμοκάθαρσης. Η συνήθης πρακτική είναι η επιστροφή του αίματος στον ασθενή και η αποσύνδεση του μηχανήματος, αν και η τελευταία δεν είναι απαραίτητα η πιο αποτελεσματική παρέμβαση, από πλευράς χρόνου.

Οι θωρακικές συμπίεσεις συνεχίζονται ενώ γίνεται η τοποθέτηση των ηλεκτροδίων απινίδωσης/καταγραφής ρυθμού, το ένα κάτω από τη δεξιά κλειδα και το άλλο στη κορυφή της καρδιάς.

Ακολουθεί ο έλεγχος του καρδιακού ρυθμού, για 10 sec, με ταυτόχρονη διακοπή των θωρακικών συμπίεσεων.

Επί απινιδώσιμου ρυθμού: (ΚΜ/ΑΚΤ)

1. Χορηγείται απινίδωση (150-300J για το πρώτο shock και 150-360J για τα επόμενα), φροντίζοντας να απομακρυνθούν όλοι οι ανανήπτες και η συσκευή χορήγησης οξυγόνου.
2. Χωρίς να επανελεγχθεί ο καρδιακός ρυθμός ή να γίνει ψηλάφηση σφυγμού, συνεχίζει η εφαρμογή ΚΑΡΠΙΑ 30:2, ξεκινώντας πρώτα με τις θωρακικές συμπίεσεις.
3. Μετά 2 λεπτά η ΚΑΡΠΙΑ διακόπεται και επανελέγχεται ο ρυθμός στο monitor/απινιδωτή.

4. Εάν ο ασθενής παραμένει σε απινιδώσιμο ρυθμό, χορηγείται 2^η απινίδωση και επαναλαμβάνονται τα βήματα 2 και 3.
5. Εάν η ΚΜ/ΑΚΤ επιμένει, χορηγείται 3^η απινίδωση, Ξαναρχίζουν άμεσα οι θωρακικές συμπίεσεις και χορηγείται iv 1 mg αδρεναλίνης και 300 mg αμιοδαρόνης.
6. Επαναλαμβάνεται η αλληλουχία 2 λεπτά ΚΑΡΠΑ-έλεγχος ρυθμού και σφυγμού- απινίδωση, αν ο ασθενής παραμένει σε απινιδώσιμο ρυθμό.
7. Η χορήγηση 1mg αδρεναλίνης επαναλαμβάνεται μετά από κάθε 2^η απινίδωση (3-5 λεπτά).

Οι διακοπές της ΚΑΡΠΑ για έλεγχο ρυθμού δεν θα πρέπει να διαρκούν πάνω από 5 sec. Μεγαλύτερες διακοπές των θωρακικών συμπίεσεων μειώνουν τις πιθανότητες επαναφοράς της αυτόματης κυκλοφορίας μετά από απινίδωση.

Αν κατά την ανάλυση του ρυθμού διαπιστωθεί οργανωμένη ηλεκτρική δραστηριότητα συμβατή με καρδιακή παροχή, αναζητούνται σημεία επαναφοράς της αυτόματης κυκλοφορίας. Εάν υπάρχουν (πχ ύπαρξη σφυγμού, κίνηση ή αναπνοή), ξεκινά η φροντίδα μετά την αναζωογόνηση. Εάν δεν υπάρχουν στοιχεία επαναφοράς της αυτόματης κυκλοφορίας, συνεχίζεται η ΚΑΡΠΑ ακολουθώντας το σκέλος του αλγορίθμου για την αντιμετώπιση των μη απινιδώσιμων ρυθμών.

Εάν διαπιστωθεί ασυστολία συνεχίζεται η ΚΑΡΠΑ ακολουθώντας το σκέλος του αλγορίθμου για την αντιμετώπιση των μη απινιδώσιμων ρυθμών.

Όπως προαναφέρθηκε, η ΚΜ/ΑΚΤ είναι συχνότερη, ως ρυθμός ανακοπής, στους ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση απο ότι στο γενικό πληθυσμό.

Όλα τα αναστρέψιμα αίτια (βλ. Σχήμα 1) θα πρέπει να διερευνώνται στους αιμοκαθαιρόμενους, αν και τα πιά συχνά είναι οι ηλεκτρολυτικές διαταραχές και η υπερφόρτωση με υγρά.

Μερικοί κατασκευαστές μηχανημάτων αιμοκάθαρσης συστήνουν αποσύνδεση από τη μηχανή πριν χορηγηθεί απινίδωση, αν και η σύσταση αυτή είναι υπό μελέτη. Η αποσύνδεση από τη μηχανή συνεχούς φλεβοφλεβικής αιμο-διαδιήθησης δεν είναι απαραίτητη.

Ανεξαρτήτως ρυθμού καρδιακής ανακοπής δίνουμε 1 mg αδρεναλίνη iv κάθε 3-5 λεπτά μέχρι την ανάκτηση αυτόματης κυκλοφορίας. Στην πράξη, αυτό συμβαίνει κάθε φορά που συμπληρώνονται δύο κύκλοι του αλγορίθμου.

Σε επιμένουσα κοιλιακή μαρμαρυγή ελέγχουμε τη θέση των ηλεκτροδίων του απινιδιστή, των επαφών, την επάρκεια του αγωγίμου υλικού (gel) και εξετάζουμε την πιθανότητα ύπαρξης αναστρέψιμων αιτίων (αναφέρονται στη συνέχεια). Σε επιμένουσα ή υποτροπιάζουσα ΚΜ/ΑΚΤ χορηγείται επιπρόσθετη δόση αμιοδαρόνης 150 mg iv.

Η διάρκεια κάθε προσπάθειας αναζωογόνησης εξατομικεύεται λαμβάνοντας υπ' όψιν τις περιστάσεις και πιθανότητες επιτυχούς έκβασης. Συνήθως θεωρείται δόκιμη η συνέχιση της προσπάθειας όσο ο ασθενής παραμένει σε απινιδώσιμο ρυθμό.

Επί μή απινιδώσιμου ρυθμού: Ασυστολία / Άσφυγμη ηλεκτρική. δραστηριότητα (ΑΗΔ)

1. Ξεκινά ΚΑΡΠΑ 30:2
2. Χορηγείται 1 mg αδρεναλίνη iv, μόλις εξασφαλιστεί φλεβική προσπέλαση
3. Συνεχίζει ΚΑΡΠΑ 30:2 μέχρι να εξασφαλισθεί ο αεραγωγός. Ακολουθώντας οι θωρακικές συμπίεσεις δεν διακόπτονται για τη χορήγηση αερισμού και χορηγούνται με συχνότητα 100-120/λεπτό.
4. Μετά 2 min ΚΑΡΠΑ επανελέγχεται ο ρυθμός:

Αν υπάρχει οργανωμένος ρυθμός, ελέγχουμε για σφυγμό η/και σημεία ζωής:

- Αν υπάρχει σφυγμός, αρχίζει η φροντίδα μετά την αναζωογόνηση
- Αν δεν υπάρχει σφυγμός, συνεχίζεται η ΚΑΡΠΑ και χορηγείται αδρεναλίνη 1 mg iv κάθε 3-5 λεπτά

Επί ασυστολίας πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο της λανθασμένης διάγνωσης από

αποσύνδεση των ηλεκτροδίων, παρεμβολές, βλάβη του συστήματος καταγραφής κτλ. Επίσης ελέγχουμε για τυχόν ύπαρξη κυμάτων P και εάν υπάρχουν προχωρούμε σε βηματοδότηση. Αν υπάρχουν αμφιβολίες στην διάκριση μεταξύ ασυστολίας και πολύ λεπτής κοιλιακής μαρμαρυγής, συνεχίζεται η ΚΑΡΠΑ, χωρίς να καταφύγουμε σε απινιδισμό.

Αναστρέψιμες αιτίες Καρδιακής Ανακοπής:

Αναζητούνται σε κάθε περίπτωση καρδιακής ανακοπής, χωρίς να διακόπεται ο βασικός αλγόριθμος υποστήριξης της ζωής. Για μνημοτεχνικούς λόγους αναφέρονται σαν 4 Y και 4 T:

4Y: Υποξαιμία, Υποογκαιμία, Υπερκαλιαιμία, υποκαλιαιμία, υπαβεσταιμία, άλλες μεταβολικές διαταραχές, Υποθερμία

4T: Καρδιακός Επιπωματισμός (Tampnade), Πνευμοθώρακας υπό τάση (Tension pneumothorax), Τοξικές ουσίες, Θρόμβωση στεφανιαία ή πνευμονική, (Thrombosis)

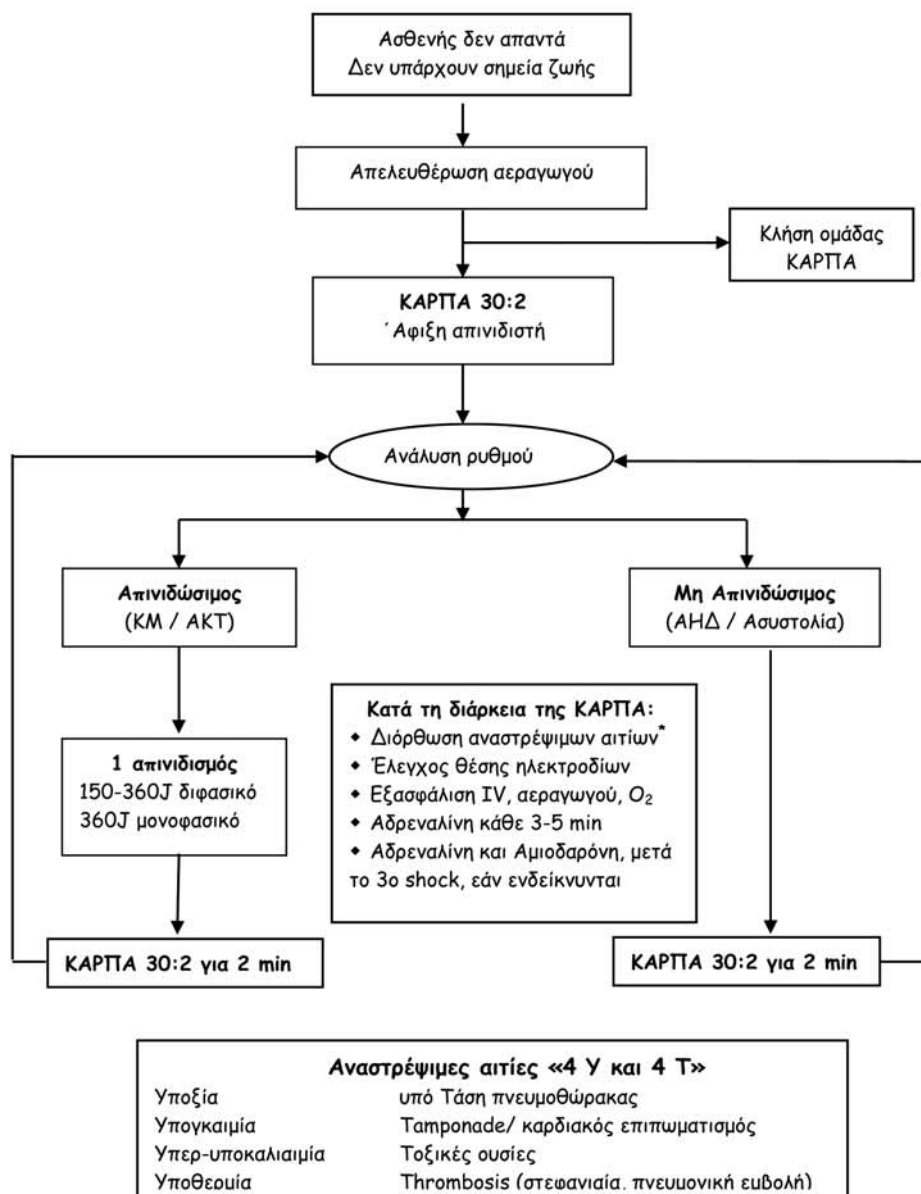
5. Φροντίδα μετά την Αναζωογόνηση

Εάν εμφανισθούν σημεία ζωής, η ΚΑΡΠΑ διακόπεται και επιβεβαιώνεται η επάνοδος της αυτόματης κυκλοφορίας με την εκτίμηση του ρυθμού στο monitor και τον έλεγχο των ζωτικών σημείων.

Ο ασθενής παρακολουθείται στενά με τον συνεχή έλεγχο της κλινικής του εικόνας κατά A (AIRWAY - Αεραγωγός), B (BREATHING - Αναπνοή), C (CIRCULATION - Κυκλοφορία), D (DISABILITY - Νευρολογική κατάσταση), E (EXPOSURE - Έκθεση), ηλεκτροκαρδιογραφικά (monitor) για την έγκαιρη διάγνωση και θεραπεία τυχόν αρρυθμιών περί την ανακοπή, διενεργείται εργαστηριακός έλεγχος, αναζητούνται τα πιθανά αίτια που οδήγησαν στην καρδιακή ανακοπήκαι μεταφέρεται στην μονάδα εντατικής θεραπείας, για την υποστήριξη όλων των οργάνων και συστημάτων. Τέλος η χρήση της θεραπευτικής υποθερμίας για 24-48 ώρες βελτιώνει σημαντικά τη νευρολογική έκβαση των ασθενών.

Βιβλιογραφία

1. Bleyer AJ, Russel GB, Satko SG. Sudden and cardiac death rates in hemodialysis patients. *Kidney International* 1999; 55:1553-1559
2. Ritz E and Wanner C. The challenge of sudden death in dialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008; 3:920-929
3. Deakin CD, Nolan JP, Soar J, Sunde K, Koster RW, Smith GB, Perkins GD. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2010 Section 4. Adult advanced life support. *Resuscitation.* 2010; 81:1305-1352
4. Karnik JA, Young BS, Lew NL, Herget M, Dubinsky C, Lazarus JM and Chertow GM. Cardiac arrest and sudden death in dialysis units. *Kidney International* 2001; 60:350-357
5. Herzog CA, Mangrum J.M, Passman R. Non coronary heart disease in dialysis patients: Sudden Cardiac Death and Dialysis Patients. *Seminars in Dialysis* 2008; 21(4): 300-307
6. Pun PH and Middleton JP. Sudden cardiac death in hemodialysis patients: A comprehensive care approach to reduce risk. *Blood Purif* 2012; 33:183-189
7. Lafrance JP, Nolin L, Senecal L and Leblanc M. Predictors and outcome of cardiopulmonary resuscitation (CPR) calls in a large haemodialysis unit over a seven-year period. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21:1006-1012
8. Herzog CA. Can we prevent sudden cardiac death in dialysis patients? *Clin J Am Soc Nephrol.* 2007; 2:410-412



Σχήμα 1. Αλγόριθμος Εξειδικευμένης Υποστήριξης της Ζωής

Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΑΝΤΙΛΙΠΙΔΑΙΜΙΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΗ ΜΕ ΧΡΟΝΙΑ ΝΕΦΡΙΚΗ ΝΟΣΟ (ΧΝΝ)

Δημήτριος Β. Βλαχάκος

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

Εισαγωγή

Ο αριθμός των νεφροπαθών τελικού σταδίου αναμένεται να αυξάνει συνεχώς από δύο κυρίως αιτίες: (α) την γήρανση του πληθυσμού και (β) τη επιδημία παχυσαρκίας, που ακολουθείται από επιδημία διαβήτη και διαβητικής νεφροπάθειας. Πράγματι η διαβητική νεφροπάθεια είναι η πρώτη αιτία τελικού σταδίου νεφρικής ανεπάρκειας στις Δυτικού τύπου κοινωνίες. Οι παρεμβάσεις στον γενικό πληθυσμό, ως για παράδειγμα η εκστρατεία διακοπής καπνίσματος, η ευρεία χορήγηση αντιλιπιδαιμικών παραγόντων, η χορήγηση αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων και η επιθετική αντιμετώπιση της υπέρτασης, έφεραν ευνοϊκά αποτελέσματα και οι καρδιοπάθειες μειώθηκαν δραματικά στον γενικό πληθυσμό. Αντίθετα, στους νεφροπαθείς οι νόσοι του καρδιαγγειακού συστήματος ευθύνονται για >50% των θανάτων, με την δυσλιπιδαιμία να αποτελεί μία από τους κύριους παράγοντες κινδύνου. Επίσης η δυσλιπιδαιμία έχει θεωρηθεί παράγοντας επιδείνωσης της πρωτεϊνουρίας και αύξησης του ρυθμού απώλειας της νεφρικής λειτουργίας με την πάροδο του χρόνου.

Η αντιλιπιδαιμική αγωγή και ιδιαίτερα η μείωση της LDL-χοληστερόλης στον γενικό πληθυσμό έχει αποδειχθεί πέραν πάσης αμφιβολίας με προοπτικές τυχαίοποιημένες μελέτες, πως μειώνει και την καρδιαγγειακή και την γενική θνησιμότητα. Μάλιστα για κάθε 1 mmol/l (~ 40 mg/dl) μείωση της LDL-χοληστερόλης, επιτυγχάνεται μείωση του κινδύνου καρδιαγγειακών επιπλοκών κατά 20%. Αντίθετα στους νεφροπαθείς το τοπίο δεν είναι μέχρι πρόσφατα ξεκαθαρισμένο. Πράγματι, υπάρχει μεγάλη ανομοιογένεια στα επίπεδα των λιπιδίων στους νεφροπαθείς και ιδιαίτερα σε αυτούς του τελικού σταδίου. Ασθενείς με κακοθρεψία και φλεγμονή έχουν χαμηλότερη χοληστερόλη και υψηλότερη θνητότητα, ένα φαινόμενο που καλείται αντίστροφη επιδημιολογία. Ως εκ τούτου επικρατεί σύγχυση, όσον αφορά στις οδηγίες για την αντιλιπιδαιμική αγωγή των νεφροπαθών, ιδίως αυτών του τελικού σταδίου.

Νεφροπαθείς πριν την αιμοκάθαρση

Μετα-αναλύσεις μικρότερων μελετών και post hoc αναλύσεις υποομάδων με νεφρική δυσλειτουργία από μεγάλες προοπτικές μελέτες, που όμως δεν σχεδιάσθηκαν ειδικά για νεφροπαθείς, έδειξαν, πως η χορήγηση στατινών σε νεφροπαθείς, αν και δεν μειώνει την συνολική θνητότητα, μειώνει τα θανατηφόρα και μη θανατηφόρα καρδιαγγειακά συμβάματα κατά 20% σε παρόμοιο δηλαδή βαθμό με τον γενικό πληθυσμό και δεν έχει μεγαλύτερο αριθμό επιπλοκών, όσον αφορά στις ηπατοπάθειες και στην ραβδομυόλυση. Μερικοί, αλλά όχι όλοι οι ερευνητές, έδειξαν επιπλέον, πως η χορήγηση στατινών μειώνει την πρωτεϊνουρία και καθυστερεί την εξέλιξη της νόσου προς τελικά στάδια. Τούτο γίνεται φανερό σε ασθενείς με σοβαρή πρωτεϊνουρία (> 300 mg αλβουμίνης στα ούρα 24ώρου), λιγότερο σε ασθενείς με μικροαλβουμινουρία, και όχι σε αυτούς με φυσιολογική απέκκριση αλβουμίνης στα ούρα 24ώρου.

Η μοναδική προοπτική τυχαίοποιημένη μελέτη για την θεραπεία της υπερλιπιδαιμίας σε νεφροπαθείς διαφόρων σταδίων είναι η μελέτη SHARP. Σε αυτήν 6247 νεφροπαθείς μέχρι και το στάδιο IV τυχαίοποιήθηκαν σε Ομάδα σιμβαστατίνης/εζετιμίμης ή σε Ομάδα Placebo. Η μέση ηλικία ήταν 62 ετών, και ο μέσος ρυθμός σπειραματικής διήθησης (GFR) 27 ml/min per 1.73 m². 23% ήταν διαβητικοί και κανείς δεν είχε γνωστή στεφανιαία νόσο. Επειτα από παρακολούθηση 4.9 ετών, ο συνδυασμός σιμβαστατίνης /εζετιμίμης μείωσε τα θανατηφόρα και μη εμφράγματα, τα ισχαιμικά εγκεφαλικά επεισόδια και τις επεμβάσεις επαναιμάτωσης. Δεν παρατηρήθηκε καθυστέρηση της εξέλιξης της νεφρικής νόσου με την αντιλιπιδαιμική αγωγή. Το φάρμακο ήταν καλά ανεκτό και δεν αυξήθηκε ο κίνδυνος νεοπλασιών.

Τελικά οι περισσότεροι ειδικοί προτείνουν, πως στους νεφροπαθείς πριν την αιμοκάθαρση η LDL χοληστερόλη πρέπει να κρατείται σε επίπεδα < 100 mg/dL. Άλλοι πάλι ισχυρίζονται να δίδεται στατίνη σε δόση που είχε ευεργετικά αποτελέσματα σε μεγάλες μελέτες, ανεξάρτητα από τα επίπεδα της LDL χοληστερόλης.

Όσον αφορά στα τριγλυκερίδια, θεραπεία με φιμπράτες μειώνει τον καρδιαγγειακό κίνδυνο ασθενών με γνωστή ισχαιμική νόσος του μυοκαρδίου, αλλά όχι την θνητότητα. Από την άλλη, οι φιμπράτες μπορεί να επιταχύνουν την απώλεια της νεφρικής λειτουργίας, και να επιβαρύνουν την μιοπάθεια ιδίως επί ταυτόχρονης λήψης στατινών, γι' αυτό και συνήθως αποφεύγονται.

Νεφροπαθείς σε αιμοκάθαρση

Η θνητότητα στους αιμοκαθαρομένους ασθενείς είναι εκατονταπλάσια από την αντίστοιχη ατόμων της ίδιας ηλικίας χωρίς νεφρική νόσο και σε ποσοστό πλέον των 50% οφείλεται σε καρδιαγγειακά συμβλήματα. Η μεγάλη ετερογένεια στα αποτελέσματα των μελετών χορήγησης αντιλιπαιμικής αγωγής σε αιμοκαθαρόμενους ασθενείς οφείλεται κυρίως σε δύο λόγους: (α) οι ασθενείς στην αιμοκάθαρση έχουν χαμηλότερα επίπεδα LDL χοληστερόλης από τον γενικό πληθυσμό, λόγω κακοθρεψίας και υποβόσκουσας χρόνιας φλεγμονής (αντίστροφη επιδημιολογία) και (β) η κύρια αιτία θανάτου στους αιμοκαθαρόμενους είναι ο αιφνίδιος θάνατος και η καρδιακή ανεπάρκεια, όπου οι στατίνες δεν αναμένεται να δράσουν, και όχι το έμφραγμα του μυοκαρδίου και το ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο, όπου οι στατίνες έδειξαν τα ευεργετικά τους αποτελέσματα.

Οι 3 μεγαλύτερες προοπτικές μελέτες σε αιμοκαθαρόμενους ασθενείς είναι:

(α) Η μελέτη 4-D (Die Deutsche Diabetes Dialyse), που περιέλαβε 1255 αιμοκαθαρόμενους διαβητικούς τύπου 2, τυχαιοποιημένους σε placebo ή ατροβαστατίνη (20 mg/ημ). Το καταληκτικό σημείο ήταν καρδιαγγειακός θάνατος, έμφραγμα και εγκεφαλικό επεισόδιο. Στην ομάδα της ατροβαστατίνης η LDL χοληστερόλη μειώθηκε από 121 σε 72 mg/dL, ενώ στην ομάδα του placebo δεν παρατηρήθηκε αλλαγή στα λιπίδια. Μετά 4 χρόνια παρακολούθησης υπήρχε μείωση των εμφραγμάτων και αύξηση των εγκεφαλικών επεισοδίων στην ομάδα της ατροβαστατίνης, ώστε συνολικά δεν παρατηρήθηκε διαφορά μεταξύ των ομάδων. Ας σημειωθεί, πως σε post hoc ανάλυση αυτής της μελέτης βρέθηκε πως οι ασθενείς, που πράγματι οφελήθηκαν από την ατροβαστατίνη και μείωσαν τον κίνδυνο των θανατηφόρων και μη θανατηφόρων εμφραγμάτων και του αιφνιδίου θανάτου ήσαν αυτοί με LDL χοληστερόλη >145 mg/dl.

(β) Η μελέτη AURORA, που περιέλαβε 2776 αιμοκαθαρόμενους, τυχαιοποιημένους σε ροζουβαστατίνη 10 mg/ημ ή placebo. Στους 3 μήνες η LDL χοληστερόλη μειώθηκε από 100 σε 58 mg/dL με την ροζουβαστατίνη, αλλά δεν άλλαξε με το placebo. Μετά από παρακολούθηση 3.8 ετών δεν παρατηρήθηκε διαφορά όσον αφορά στα καρδιαγγειακά νοσήματα μεταξύ των δύο ομάδων. Και εδώ μία post hoc ανάλυση 731 διαβητικών ασθενών έδειξε μείωση των καρδιακών συμβαμάτων και μικρή αύξηση των αιμορραγικών εγκεφαλικών επεισοδίων. Τέλος,

(γ) Η μελέτη SHARP που τυχαιοποίησε ~9000 νεφροπαθείς σε σιμβαστατίνη/εζετιμίμη ή placebo περιελάμβανε 3023 αιμοκαθαρόμενους ασθενείς, που δεν είχαν ιστορικό στεφανιαίας νόσου. Μετά 4.9 χρόνια παρακολούθησης ο συνδυασμός σιμβαστατίνης /εζετιμίμης έδειξε μία τάση βελτίωσης του κινδύνου καρδιαγγειακών συμβαμάτων (15.0 vs 16.5% στο placebo, RR 0.90 95% CI, 0.75-1.08]). Το φάρμακο ήταν καλά ανεκτό και δεν αυξήθηκε ο κίνδυνος νεοπλασιών.

Επειδή από την χορήγηση στατινών δεν υπάρχει σαφές πλεονέκτημα στους ασθενείς υπό αιμοκάθαρση πολλοί ισχυρίζονται πως παρά τον μεγάλο καρδιαγγειακό κίνδυνο δεν χρειάζεται να χορηγούνται στατίνες σε όλους τους ασθενείς σε αιμοκάθαρση. Πάντως δεν θα πρέπει να διακόπεται η αντιλιπαιμική αγωγή σε όσους αρχίζουν αιμοκάθαρση, ιδίως όταν η LDL χοληστερόλη είναι >145 mg/dl, με στόχο μείωση των επιπέδων < 100 mg/dL.

ΔΙΟΥΡΗΤΙΚΑ ΚΑΙ ΧΡΟΝΙΑ ΝΕΦΡΙΚΗ ΝΟΣΟΣ

Αφροδίτη Αβδελίδου

Επιμελήτρια Α΄ Νεφρολογικού Τμήματος, Γενικό Νοσοκομείο Γρεβενών, Γρεβενά

Ο πιο πρόσφατος και ίσως σφαιρικός ορισμός του καρδιονεφρικού συνδρόμου συνοψίζεται στη διαταραχή της ισορροπίας, σε παθοφυσιολογική βάση, μεταξύ της καρδιάς και του νεφρού, με αποτέλεσμα η οξεία ή χρόνια δυσλειτουργία του ενός οργάνου να έχει ως συνακόλουθο αποτέλεσμα την οξεία ή χρόνια διαταραχή της λειτουργίας και του άλλου. Η συνολική αυτή θεώρηση έχει απομακρύνει τόσο τους καρδιολόγους, όσο και τους νεφρολόγους, από την αρχική και μάλλον υπερ-απλουστευμένη θεώρηση, ότι το καρδιονεφρικό σύνδρομο ορίζεται ως η δευτεροπαθής νεφρική δυσλειτουργία, λόγω της παθολογικής καρδιακής λειτουργίας, που συνηθίζαμε να θεωρούμε ως πρωτοπαθή διαταραχή για την εκδήλωση του.

Η κατάσταση του καρδιονεφρικού συνδρόμου που είναι καθολικά αποδεκτή περιλαμβάνει πέντε επιμέρους τύπους:

-Τύπος 1: Οξεία καρδιακή ανεπάρκεια που οδηγεί σε οξεία νεφρική ανεπάρκεια (οξύ καρδιονεφρικό σύνδρομο με παθοφυσιολογικό υπόστρωμα την οξεία μη αντιρροπούμενη καρδιακή ανεπάρκεια, την καρδιογενή καταπληξία, τη δεξιά καρδιακή ανεπάρκεια ή το πνευμονικό οίδημα με υψηλή αρτηριακή πίεση και φυσιολογική συσταλτικότητα της αριστερής κοιλίας).

-Τύπος 2: Χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια που προκαλεί χρόνια νεφρική νόσο. Παρόλο που ως παθοφυσιολογικό υπόστρωμα θεωρείται η ελαττωμένη άρδευση του νεφρού φαίνεται ότι η χρόνια νεφρική συμφόρηση είναι η παράμετρος που αιμοδυναμικά οδηγεί στη χρόνια επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας.

-Τύπος 3: Οξεία πρωτοπαθής νεφρική βλάβη που οδηγεί σε οξεία επιδείνωση της καρδιακής λειτουργίας. Η οξεία νεφρική βλάβη μπορεί να επιδράσει δυσμενώς στην καρδιακή λειτουργία μέσω της υπερφόρτωσης όγκου, της μεταβολικής οξέωσης και της υπερκαλιαιμίας.

-Τύπος 4: Χρόνια νεφρική νόσος που προκαλεί προοδευτική επιδείνωση της καρδιακής λειτουργίας. Η χαρακτηριστικότερη κλινική έκφραση του τύπου αυτού του καρδιονεφρικού συνδρόμου είναι η σημαντικά υψηλότερη καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνητότητα που χαρακτηρίζει τους ασθενείς σε όλα τα στάδια της ΧΝΝ και κυρίως στο τελικό της στάδιο. Παθοφυσιολογικά η ΧΝΝ λόγω της χρόνιας φλεγμονής, της αναμίας, της υποθρεψίας και του δευτεροπαθούς υπερπαραθυρεοειδισμού που τη χαρακτηρίζουν σχετίζεται τόσο με τη στεφανιαία νόσο, όσο και με τη διαστολική δυσλειτουργία και την υπερτροφία της αριστερής κοιλίας.

-Τύπος 5: Συνδυασμένη δευτεροπαθής καρδιακή και νεφρική νόσος που οφείλονται σε οξεία ή χρόνια συστηματική νόσο. Ο σακχαρώδης διαβήτης, η σπληνική καταπληξία και συστηματικά νοσήματα όπως ο συστηματικός ερυθηματώδης λύκος είναι οι πιο κοινές αιτίες.

Η χρήση των διουρητικών και κυρίως των διουρητικών της αγκύλης με κύριο εκπρόσωπο τη φουροσεμίδη σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και η ταχεία βελτίωση της κλινικής τους εικόνας έχει οδηγήσει σε σχεδόν καθολική αποδοχή τους στην αντιμετώπιση των ασθενών με συμπτωματική καρδιακή ανεπάρκεια, παρά το γεγονός ότι η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια τους δεν έχουν αξιολογηθεί σε ευρείας κλίμακας τυχαίοποιημένες κλινικές μελέτες. Η χρήση των διουρητικών διαταράσσει μια ιδιαίτερα ευαίσθητη ισορροπία σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και ΧΝΝ.

Αν και ο συνδυασμός της καρδιακής ανεπάρκειας και της ΧΝΝ συχνά στην καθημερινή κλινική πρακτική αντιμετωπίζεται με τη χορήγηση μεγάλων δόσεων διουρητικών, είναι ιδιαίτερα σημαντική η προσεκτική και συνεχής αξιολόγηση της ανταπόκρισης και του οφέλους στη βελτίωση της κλινικής εικόνας των ασθενών στη χορηγούμενη αγωγή. Η εξατομίκευση της δοσολογίας είναι πολύ σημαντικός παράγοντας, έτσι ώστε να διασφαλίζεται η ανακούφιση του

ασθενούς από την υπερφόρτωση σε όγκο και τη γνωστή συμπτωματολογία που τη συνοδεύει, χωρίς όμως να ενεργοποιούνται παράλληλα αντιρροπιστικοί μηχανισμοί που οδηγούν τελικά επιδείνωση της κλινικής εικόνας. Η συνδυασμένη χρήση διουρητικών της αγκύλης και θειαζιδικών διουρητικών σύμφωνα με απόψεις που έχουν διατυπωθεί μπορεί να αυξήσει την αποτελεσματικότητα της διουρητικής αγωγής, ξεπερνώντας έτσι την αντίσταση στα διουρητικά που προοδευτικά αναπτύσσεται κατά την εξέλιξη της καρδιακής ανεπάρκειας και αυξάνοντας παράλληλα την κλασματική απέκκριση του νατρίου.

Η υπερβολική και ανεξέλεγκτη χρήση διουρητικών οδηγεί σε διαταραχή της ηλεκτρολυτικής ισορροπίας υπο-ογκαιμία, υπόταση, ελάτπωση της καρδιακής παροχής και τελικά σε περαιτέρω μείωση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης (GFR) και επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας. Η χρήση των διουρητικών επίσης, λόγω της δραστηρικής ελάτπωσης του εξωκυττάριου όγκου, αυξάνει την έκκριση ρενίνης και αναστέλλει τη έκκριση των νατριουρητικών πεπτιδίων.

Παρά τη βελτίωση των αιμοδυναμικών παραμέτρων των ασθενών, η χρήση των διουρητικών δε φαίνεται να έχει ως αποτέλεσμα σημαντικό κλινικό όφελός και πιο συγκεκριμένα, ελάτπωση της θνητότητας και σταθεροποίηση ή βελτίωση των παραμέτρων της νεφρικής λειτουργίας. Για όλους αυτούς τους λόγους είναι απόλυτα επιβεβλημένη η πρόοδος της έρευνας στην κατεύθυνση νεότερων φαρμακευτικών παραγόντων αποτελεσματικότερων για την αντιμετώπιση κυρίως της συνδυασμένης καρδιακής ανεπάρκειας και ΧΝΝ. Τα περισσότερα από τα φάρμακα δεν έχουν δώσει ιδιαίτερα ενθαρρυντικά αποτελέσματα με τη εξαίρεση λίγων παραγόντων όπως το nesiritide που είναι ένα συνθετικό ανάλογο του BNP.

Βιβλιογραφία

1. Iyngkaran P, Schneider H, P. Devarajan P et al. Cardio-Renal Syndrome: New Perspective in Diagnostics. *Semin Nephrol* 2012; 32:3-17.
2. Ronco C. Cardio-renal syndromes: from foggy bottoms to sunny hills. *Heart Fail Rev* 2011;16:509-517.
3. Palazzuoli A, Ronco C. Cardio-renal syndrome: an entity cardiologists and nephrologists should be dealing with collegially. *Heart Fail Rev* 2011;16:503-508
4. Jois P, Mebazaa A. Cardio-Renal Syndrome Type 2: Epidemiology, Pathophysiology, and Treatment. *Semin Nephrol* 2012;32,(1):26-30
5. Ronco C. Cardiorenal and reno-cardiac syndromes: clinical disorders in search of a systematic definition. *Int J Artif Organs* 2008;31:1-2.
6. Ronco C, Haapio M, House AA, et al. Cardio-Renal syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52:1527-39.
7. Bock JS, Gottlieb SS. Cardio-Renal syndrome: new perspectives. *Circulation*. 2010;121:2592-600.
8. Mebazaa A, Gheorghide M, Pina IL (2008) Practical recommendations for prehospital and early in-hospital management of patients presenting with acute heart failure syndromes. *Crit Care Med* 2008;36:S129-S139.

Μαρία Καλιεντζίδου

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

Η καρδιά και οι νεφροί μοιράζονται την ευθύνη για την αιμοδυναμική σταθερότητα του οργανισμού και την αιμάτωση των οργάνων μέσω μιας «στενής» σχέσης που ελέγχει την καρδιακή παροχή, το καθεστώς όγκου των υγρών και τον αγγειακό τόνο. Συνδέσεις μεταξύ των δύο οργάνων διασφαλίζουν το γεγονός ότι «εξαιρετικά ειδικές, φυσιολογικές» μεταβολές στο ένα όργανο να αντισταθμίζονται από το άλλο. Ο αιμοδυναμικός αυτός έλεγχος παραμένει σταθερός σε ένα ευρύ φάσμα «φυσιολογικών μεταβολών». Προκαλεί συνεπώς μικρή έκπληξη το γεγονός ότι δυσλειτουργία του ενός οργάνου συνήθως συνοδεύεται από δυσλειτουργία του άλλου. Η καρδιακή και η νεφρική νόσος είναι το ίδιο κοινές, αυξάνουν παράλληλα και συχνά συνυπάρχουν. Η καρδιακή και η νεφρική λειτουργία σχετίζονται στενά σε φυσιολογικές και παθολογικές καταστάσεις τόσο σε υγιείς όσο και σε καθεστώς νόσου. Αυτή η ανεξάρτητη δυναμική συσχέτιση της συνδυασμένης καρδιακής/νεφρικής δυσλειτουργίας αποτελεί τον ορισμό του καρδιονεφρικού συνδρόμου (ΚΝΣ). Στον ορισμό αυτό περιλαμβάνονται οι δυσλειτουργικές καταστάσεις καρδιάς και νεφρών όπου οξεία ή χρόνια δυσλειτουργία του ενός οργάνου μπορεί να προκαλέσει οξεία ή χρόνια δυσλειτουργία του άλλου.

Παρά την πληθώρα βιβλιογραφίας, συμποσίων, διαλέξεων ο ορισμός του ΚΝΣ μέχρι πρόσφατα στερείται καθολικής αποδοχής και αρκετά ερωτήματα μένει να απαντηθούν. Ο παλαιός ορισμός του 2004⁽¹⁾ από το NHLBI (National, Heart, Brain, Lung Institute) όπου ορίζεται ως μία κατάσταση στην οποία η θεραπεία της συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας περιορίζεται λόγω εμφάνισης επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας που εκφράζεται ως ελάτπωση της σπειραματικής διήθησης (GFR). Διαπιστώθηκε ότι έπρεπε να επεκταθεί για να τονίσει την πολυπλοκότητα της αμφίδρομης φύσης των «παθοφυσιολογικών» αλληλοεπιδράσεων μεταξύ δυσλειτουργικής καρδιάς και νεφρών και των εμπλεκόμενων αντιρροπιστικών μηχανισμών. Ένα σημαντικό βήμα έγινε το 2008 από το ADQICG (Acute Dialysis Qonsensus Group) όπου προέκυψε ένας νέος ορισμός/ταξινόμηση του καρδιονεφρικού συνδρόμου σε 5 υποτύπους ανάλογα με το χρόνο αρχικής προσβολής, την πρωτοπαθή ή δευτεροπαθή ή ταυτόχρονη βλάβη των οργάνων^(2,3): Τύποι 1 και 2 καρδιονεφρικού συνδρόμου όπου τόσο η οξεία όσο και η χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια οδηγούν σε οξεία νεφρική βλάβη (ONB) ή χρόνια νεφρική νόσο (ΧΝΝ) αντίστοιχα. Τύπος 3 που αναφέρεται σε μία τελείως ξεχωριστή κλινική κατάσταση που παρατηρείται κυρίως σε σοβαρά ασθενείς των μονάδων εντατικής θεραπείας όπου ONB προκαλεί μεταβολές στην συσταλτικότητα των μυοκαρδιακών κυττάρων και δευτεροπαθώς καρδιακή ανεπάρκεια. Τύπος 4 που ουσιαστικά εκφράζει τον αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο στους ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο. Τύπος 5 όπου οξείες ή χρόνιες συστηματικές διαταραχές προκαλούν ταυτόχρονα νεφρική και καρδιακή δυσλειτουργία.

Δεν πρέπει όμως να παραβλέπεται το γεγονός ότι οι τύποι αυτοί (ιδιαίτερα 1,2) μπορεί να είναι δύσκολα διακριτοί στην κλινική πράξη και αμφίδρομοι. Ουσιαστικά εκφράζουν κυκλικές παθοφυσιολογικές διαδικασίες που αλληλοεπιδρούν με «μοιραίο» τρόπο προάγοντας τον φαύλο κύκλο της δυσλειτουργίας των δύο οργάνων. Το μειονέκτημα οποιουδήποτε κυκλικού συλλογισμού (φαύλος κύκλος) είναι ότι η προς απόδειξη πρόταση εμφανίζεται ως προϋπόθεση κάπου στο επιχείρημα. Δηλαδή, εάν κάποιος ακολουθήσει τη σειρά των κυκλικών επιχειρημάτων, ένα από τα συμπεράσματα, αποτελεί προϋπόθεση κάποιου προηγούμενου. Οι προϋποθέσεις που ισχύουν στην περίπτωση του καρδιονεφρικού συνδρόμου είναι: α) παρουσία υγιούς καρδιάς οι νεφροί οφείλουν να λειτουργούν φυσιολογικά. β) ότι ο φυσιολογικός νεφρός γίνεται δυσλειτουργικός λόγω καρδιακής δυσλειτουργίας γ) ότι ο ίδιος νεφρός επί υγιούς καρδιακής δυσλειτουργίας οφείλει να λειτουργεί φυσιολογικά. Το κενό αυτό έρχεται να καλύψει μία πιο ευρεία προσέγγιση της συνδυασμένης δυσλειτουργίας οργάνων. Σύμφωνα με αυτή όλα τα όργανα του σώματος μοιράζονται «βιολογικές»

πληροφορίες μέσω ενός πολύπλοκου με μηχανισμούς ανάδρασης (feedback) δικτύου ανταλλαγής πληροφοριών ολοένα συχνότερα αναφερόμενο στη διεθνή βιβλιογραφία ως organ cross talk (διοργανική συνομιλία)⁽⁴⁾. Η φυσιολογική λειτουργία του οργανισμού εξαρτάται από την φυσιολογική λειτουργία αυτού του δικτύου. Συνεπώς δυσλειτουργία ενός οργάνου μπορεί να προκαλέσει δυσλειτουργία άλλου/άλλων οργάνων.

Η μελέτη της νεφρικής βλάβης, της οξείας ειδικότερα, είναι εξαιρετικά σημαντική όχι μόνο στα πλαίσια του καρδιονεφρικού συνδρόμου. Κλινικές και εργαστηριακές μελέτες δείχνουν την συχνή αλληλεπίδραση του «τραυματισμένου» νεφρού και απομακρυσμένων οργάνων όπως η καρδιά, πνεύμονες, ήπαρ, έντερο, εγκέφαλος. Η ONB δεν πρέπει να εξετάζεται ως μεμονωμένο γεγονός αλλά στα πλαίσια μίας κατάστασης που προκαλεί «από απόσταση» δυσλειτουργία των οργάνων (remote organ control)⁽⁵⁾. Είναι χαρακτηριστικό ότι μόνο η ONB παρουσιάζει ποσοστό θνητότητας 30% ενώ σε συνδυασμό με άλλα όργανα ανεβαίνει δραματικά (53%-91%)⁽⁶⁾. Η συνδυασμένη βλάβη οργάνων προκαλεί ενεργοποίηση μονοπατιών της προφλεγμονώδους αντίδρασης με επακόλουθο την απελευθέρωση διαφόρων μεσολαβητών που διευκολύνουν μέσω της διοργανικής συνομιλίας την «από απόσταση» δυσλειτουργία των οργάνων.

Στοιχεία επιδημιολογικών μελετών (στις ανεπτυγμένες χώρες ειδικότερα) είναι ιδιαίτερα ανησυχητικά. Στις ΗΠΑ ένας στους τρεις ενήλικες πάσχει από κάποια μορφή καρδιαγγειακής νόσου (KAN) και το 13% του πληθυσμού εκτιμάται ότι πάσχει από ΧΝΝ^(7,8). Νοσηλείες ανά έτος για οξεία μη αντιρροπούμενη καρδιακή ανεπάρκεια (ADFH)⁽⁹⁾ περίπου στο 1000000 και το 1/3 αυτών επιπλεγμένο με ONB με αποτέλεσμα αύξηση χρόνιου νοσηλείας, αύξηση συχνότητας νοσηλείων και αύξηση θνητότητας στο 22%⁽¹⁰⁾. Η συχνότητα εμφάνισης ήπιας/σοβαρής νεφρικής νόσου (οριζόμενη ως $GFR < 60 \text{ ml/min/1.73m}^2$) σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια (HF) είναι 30-60% στις διάφορες μελέτες^(11,12,13). Στη μελέτη ADHERE σε 100000 νοσηλευόμενους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια το 30% είχε διάγνωση ΧΝΝ (κρεατινίνη ορού $> 2 \text{ mg/dl}$) ενώ μόνο το 9% είχε $GFR > 90 \text{ ml/min/1.73m}^2$ ⁽¹⁴⁾. Οξεία νεφρική βλάβη παρατηρείται στο 9% των νοσηλευόμενων ασθενών και στο 35% των ασθενών μονάδων εντατικής θεραπείας^(15,16). Η ΚΑΝ είναι υπεύθυνη για το 50% περίπου των θανάτων σε ασθενείς με ΧΝΝ⁽¹⁷⁾ (ΚΝΣ τύπου 4). Η νεφρική νόσος (οξεία ή χρόνια) που εκφράζεται με ελάτπωση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης αποτελεί προγνωστικό δείκτη θνητότητας τόσο στην οξεία όσο και στη χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια.^(18,19,20) Συστηματική ανάλυση 16 μελετών (80.000 ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια) εκτίμησε ότι παρατηρείται αύξηση της θνητότητας 15% για κάθε 10ml/min ελάτπωση της GFR ⁽¹¹⁾. Ο κίνδυνος θανάτου αυξάνει ανάλογα με το βαθμό επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας⁽²¹⁾. Ο μηχανισμός πρόκλησης νεφρικής βλάβης είναι καθοριστικός για την πρόγνωση και έκβαση καθώς πρώιμη εμφάνιση της νεφρικής βλάβης επιδρά δυσμενώς (μελέτη SOLVD)⁽²²⁾. Σημαντικό εύρημα μελετών αποτελεί το γεγονός ότι οι ασθενείς με σταθερή GFR κατά τη διάρκεια της θεραπείας της ADHF έχουν χαμηλότερη ολική θνητότητα συνεπώς ασθενείς με επιδεινούμενη ή ακόμα και βελτιούμενη νεφρική λειτουργία κατά τη διάρκεια της θεραπείας έχουν χειρότερη έκβαση^(23,24).

Αποτελεί η νεφρική βλάβη δείκτη πρόγνωσης/ έκβασης για το ΚΝΣ; Για να απαντήσουμε σε αυτό το ερώτημα θα πρέπει να λάβουμε υπόψη μας τα εξής: το μηχανισμό πρόκλησης της νεφρικής βλάβης μέσω της αλληλεπίδρασης των δύο οργάνων⁽²²⁾, χρόνο της αρχικής προσβολής και τη διάρκεια της νεφρικής βλάβης, τη φύση της νεφρικής βλάβης (οξεία ή χρόνια), τη συνοδό νοσηρότητα και τους παράγοντες κινδύνου του ασθενούς. Πράγματι η ελαττωμένη σπειραματική διήθηση είναι κοινό εύρημα στους ασθενείς με ΚΑ και σχετίζεται με την αύξηση της θνησιμότητας αλλά είναι ουσιαστικό να αποκλείσουμε αν οφείλεται σε υποκείμενη πρωτοπαθή νεφρική νόσο ή συμβαίνει στα πλαίσια του ΚΝΣ. Από την άλλη η ελαττωμένη σπειραματική διήθηση μπορεί να αποτελεί απλώς δείκτη πολύ σοβαρής καρδιακής νόσου άρα βελτιώνοντας την νεφρική λειτουργία δεν σημαίνει απαραίτητα και βελτίωση της έκβασης. Η νεφρική βλάβη στο ΚΝΣ δεν αποτελεί μόνο δείκτη σοβαρότητας της νόσου αλλά αντανάκλα και τις συσχετίσεις στην «καρδιονεφροαγγειακή» παθοφυσιολογία μέσω της ενεργοποίησης διαφόρων μηχανισμών⁽²⁴⁾. Η εκτίμηση της νεφρικής λειτουργίας και βλάβης

είναι πολύ δύσκολη και περίπλοκη στον ΚΑΝ πληθυσμό. Η πολυπλοκότητα των αντιρροπιστικών μηχανισμών, η ανικανότητα μας προς το παρόν να παρέχουμε ένα κατανοητό μηχανισμό αλληλεπίδρασης αποτελεί την κύρια αιτία γιατί η νεφρική βλάβη να φαίνεται οι αλληλεπιδράσεις συχνά ως γεγονός «ιδιουσυγκρασίας»⁽²⁵⁾.

Οι αλληλεπιδράσεις και οι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί διαφέρουν ανάλογα με τον τύπο της καρδιονεφρικής νόσου⁽²⁶⁾. Πρώτος ο Arthur Guyton περιέγραψε τις αλληλοεπιδράσεις υπό φυσιολογικές συνθήκες, ελέγχου του εξωκυττάριου όγκου ύδατος από το νεφρό και της συστηματικής κυκλοφορίας από την καρδιά.⁽²⁷⁾ Το 25% της καρδιακής παροχής προσλαμβάνεται από τους νεφρούς συνεπώς εύλογα οι αιμοδυναμικοί παράγοντες θεωρήθηκαν κυρίαρχοι για την παθογένεια του συνδρόμου (τύποι 1, 2). Η καρδιονεφρική αλληλεπίδραση γίνεται κυρίαρχα μέσω του κυκλοφορικού συστήματος καθιστά τους νεφρούς ιδιαίτερα ευαίσθητους ακόμα και σε πολύ μικρές μεταβολές της αιματικής ροής. Η θεωρία της ελαττωμένης αιμάτωσης (low perfusion hypothesis) υποστηρίζει ότι η ελάττωση της νεφρικής λειτουργίας για τα τύπου 1, 2 ΚΝΣ είναι άμεση συνέπεια διαταραγμένης αιμάτωσης σε καθεστώς ελαττωμένης συστολικής λειτουργίας της αριστεράς κοιλίας. Ο συλλογισμός αυτός δεν είναι τελείως αβασίμως γιατί πράγματι αυτό συμβαίνει σε καθεστώς ΚΑ. Επιπρόσθετα η κλινική εμπειρία υποδεικνύει βελτίωση της κλινικής εικόνας, παραγωγή ούρων με θεραπευτικές παρεμβάσεις που αυξάνουν την καρδιακή συσταλτικότητα και τον ρυθμό η οποία όμως δεν συνοδεύεται από βελτίωση της έκβασης των ασθενών. Η αποτυχία επίτευξης ευεργετικής έκβασης παρά την βελτίωση αιμοδυναμικών παραμέτρων καθώς και ευρήματα πρόσφατων μελετών ενισχύουν την άποψη ότι και άλλοι κυρίαρχοι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί παίζουν ρόλο όπως η κεντρική φλεβική πίεση, η δυσλειτουργία/ διάταση της δεξιάς κοιλίας, η νευροορμονική διέγερση, διέγερση συμπαθητικού νευρικού συστήματος και ανοασολογικοί μηχανισμοί⁽²⁸⁾.

Πράγματι η επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας δεν μπορεί να αποδοθεί μόνο στη μείωση της νεφρικής αιμάτωσης γεγονός που ενισχύεται από τα κάτωθι:

A) Ευρήματα της μελέτης ESCAPE⁽²⁹⁾ όπου δεν ανευρέθηκε συσχέτιση μεταξύ του καρδιακού δείκτη (CI) αρχικής (baseline) τιμής κρεατινίνης ορού και επιδείνωσης νεφρικής λειτουργίας. Επιπλέον βελτίωση του καρδιακού δείκτη δεν συνοδεύτηκε από βελτίωση της νεφρικής λειτουργίας. Παρόμοια ευρήματα παρουσιάζει μελέτη ασθενών με ΚΑ όπου ασθενείς με επιδεινωμένη νεφρική λειτουργία δεν παρουσίαζαν μικρότερη καρδιακή παροχή ή πιέσεις πλήρωσης από τους ασθενείς χωρίς επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας⁽³⁰⁾. Προτάθηκε ότι παρόλο ότι μείωση του καρδιακού δείκτη οδηγεί σε ελάττωση της νεφρικής αιμάτωσης η GFR αρχικά διατηρείται με αύξηση του κλάσματος διήθησης της νεφρικής ροής πλάσματος.⁽³¹⁾

B) Επιπρόσθετα η ONB παρατηρείται συχνότερα κατά τις 3 πρώτες μέρες νοσηλείας που οι ασθενείς είναι συνήθως υπερβολαιμικοί και με υπέρταση παρά με υπόταση γεγονός που καθιστά της υπέρταση ως παράγοντα κινδύνου και θνητότητας και όχι την υπόταση.⁽¹⁴⁾

Αντίθετα συσσωρεύονται τα βιβλιογραφικά δεδομένα για τον κριτικό ρόλο της αυξημένης κεντρικής φλεβικής πίεσης (ΚΦΠ) στην πρόκληση νεφρικής βλάβης στο καρδιονεφρικό σύνδρομο^(32,33). Μελέτες τόσο στα πειραματόζωα όσο και στους ανθρώπους έχουν δείξει ότι αύξηση της ενδοκοιλιακής ή ΚΦΠ η οποία αυξάνει επίσης την νεφρική φλεβική πίεση ελαττώνει την GFR^(34,35). Οι μηχανισμοί μέσω των οποίων η αυξημένη νεφρική φλεβική πίεση οδηγεί σε ελάττωση της GFR δεν έχουν πλήρως αποσαφηνιστεί.⁽³⁶⁾ Η νεφρική πίεση αιμάτωσης (renal perfusion pressure: RPP) υπολογίζεται από την ακόλουθη εξίσωση: μέση αρτηριακή πίεση - κεντρική φλεβική πίεση. Στους με ΚΑ υπερυδατωμένους ασθενείς, χαμηλές συστηματικές πιέσεις σε συνδυασμό με υψηλή ΚΦΠ συνεπάγεται περισσότερη μείωση της νεφρικής πίεσης αιμάτωσης⁽³⁷⁾. Μελέτες αποδεικνύουν αντίστροφη συσχέτιση ΚΦΠ και GFR^(38,39), χαμηλότερη συχνότητα επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας σε επίπεδα ΚΦΠ μικρότερα από 8 mmHg⁽³⁸⁾, συσχέτιση της υψηλής ΚΦΠ με αυξημένη θνητότητα⁽³³⁾, συσχέτιση υψηλής ενδοκοιλιακής φλεβικής πίεσης με υψηλότερα επίπεδα κρεατινίνης ορού και χαμηλότερη GFR καθώς και υψηλή συσχέτιση βαθμού ελάττωσης της ενδοκοιλιακής φλεβικής πίεσης και βελτίωσης της

GFR⁽³⁹⁾. Η υπόθεση ότι η φλεβική συμφόρηση και όχι η αρτηριακή αιματική ροή είναι βασικός παράγοντας πρόκλησης νεφρικής βλάβης στο ΚΝΣ ενισχύεται και από τα ευρήματα της μελέτης ESCAPE ⁽²⁹⁾ όπου μόνο η πίεση του δεξιού κόλπου συσχετίζεται με την κρεατινίνη ορού. Είναι γνωστό ότι το 85% του ολικού όγκου πλάσματος βρίσκεται στην φλεβική κυκλοφορία και μόνο το 15% στις αρτηρίες. Η ομοίωση υγρών γίνεται από το μικρότερο αρτηριακό δίκτυο όπου σε καταστάσεις αρτηριακής υποογκαιμίας μέσω νευροορμονικής διέγερσης οδηγεί σε κατακράτηση Na και ύδατος η οποία πληρεί πρώτα το φλεβικό διαμέρισμα αυξάνοντας έτσι την ΚΦΠ και την πίεση των κόλπων. Φυσιολογικά η αύξηση της ΚΦΠ και της πίεσης των κόλπων οδηγεί σε έκλυση του κολπο/ νεφρικού αντανακλαστικού με ακούλουθη έκκριση νατριουρητικών πεπτιδίων (NP). Δυστυχώς σε καθεστώς ΚΑ το αντανακλαστικό υποσκελιζεται από την συνεχή νευροορμονική διέγερση που συνεχίζει την κατακράτηση Na και ύδατος παρά τις αυξημένες κοιλιακές πιέσεις. Νεώτερα δεδομένα υποδεικνύουν «αμφικολιακή» συμμετοχή στην παθολογία του καρδιονεφρικού συνδρόμου. Δυσλειτουργία /διάταση της δεξιάς κοιλίας μπορεί να επηρεάσει τη νεφρική λειτουργία μέσω της αύξησης της ΚΦΠ που προαναφέρθηκε καθώς και μέσω μείωσης πλήρωσης της αριστεράς κοιλίας (γνωστό ως ανάστροφο Bernheim φαινόμενο).^(40,41)

Η νεφρική λειτουργία δεν εξαρτάται μόνο από τη νεφρική αιμάτωση αλλά και από τον τόνο των αρτηριολίων του σπειράματος. Αυτός ρυθμίζεται από νευροορμονικά συστήματα ιδιαίτερα ευαίσθητα στις αιμοδυναμικές μεταβολές. Η ελαττωμένη καρδιακή παροχή συνέπεια της ΚΑ προκαλεί διέγερση του συστήματος ρενίνης αγγειοτενσίνης αλδοστερόνης (RAAS) καθώς και του συμπαθητικού νευρικού συστήματος, έκκριση αντιδιουρητικής ορμόνης, ενδοθληλίνης που προάγουν την κατακράτηση Na και ύδατος και την συστηματική αγγειοσυσπασση. Όπως προαναφέρθηκε η διέγερση αυτών των νευροορμονικών συστημάτων υπερσκελιζει την νατριουρητική, αγγειοδιασταλτική δράση των νατριουρητικών πεπτιδίων, του μονοξειδίου του αζώτου (NO), προσταγλανδινών και βραδυκινίνης⁽⁴²⁾. Η ενεργοποίηση αυτής της νευροορμονικής αλυσίδας αποβλέπει στη διατήρηση της αιμάτωσης ζωτικών οργάνων (καρδιά, εγκέφαλος) μέσω της συστηματικής αγγειοσυστολής σε άλλες κυκλοφορίες όπως τη νεφρική. Η επικείμενη όμως αύξηση του καρδιακού ρυθμού και της συσταλτικότητας ελαττώνει την καρδιακή παροχή και οδηγεί σε περαιτέρω ελάττωση της νεφρικής αιμάτωσης. Η κακή αντιρροπιστική φύση των νευροορμονικών συστημάτων επιβεβαιώνεται και από την ελάττωση της θνητότητας των ασθενών με ΚΑ λόγω συστολικής δυσλειτουργίας με τη χορήγηση αναστολέων αγγειοτενσίνης και β αναστολέων.⁽⁴³⁾ Δυστυχώς όταν υπάρχει πρωτοπαθής βλάβη της καρδιάς και των νεφρών «οι φίλοι γίνονται εχθροί».

Πρόσφατη μελέτη της Grazia Maria Virzi et al⁽⁴⁴⁾ ασχολείται με την πιθανή συμμετοχή ανοσολογικού μηχανισμού στην πρόκληση νεφρικής βλάβης στο ΚΝΣ τύπου 1. Σύμφωνα με αυτήν παρατηρήθηκε σημαντική προαποπτωτική δραστηριότητα μονοκυττάρων επωασμένα σε πλάσμα ασθενών με ΚΝΣ 1. Θεωρεί ότι το ΚΝΣ αποτελεί μία κυτταρική-μοριακή συνομιλία μεταξύ των δύο οργάνων. Κλειδί αυτής της «χημικής» βιολογικής διαδικασίας πιθανά αποτελεί ενεργοποίηση της ανοσολογικής απάντησης, φλεγμονής, απελευθέρωση κυτοκινών και ενεργοποίηση των αποπτωτικών μηχανισμών που οδηγεί σε απευθείας νεφρική βλάβη. Αυτό δυναμικά αποδεικνύει ότι οξεία καρδιακή ανεπάρκεια μπορεί να δρά στους νεφρούς και με μηχανισμούς χημικής ανοσίας και με ανοσολογικό τρόπο.

Είναι όμως η ONB το θύμα ή η αιτία της ανοσολογικής διαταραγμένης απάντησης; Ολοένα αυξανόμενος αριθμός μελετών^(45,46) προτείνουν ανοσολογικούς μηχανισμούς ως νέους ενδιαφέροντες μηχανισμούς εξήγησης της βλάβης οργάνων από απόσταση. Ο «οξέως» προσβεβλημένος νεφρός (ΚΝΣ 3) αποτελεί τη βάση έναρξης αλυσίδας φλεγμονωδών αντιδράσεων. Η ONB μπορεί να θεωρηθεί ως προφλεγμονώδης καθεστώς που συνοδεύεται από αυξημένη έκφραση κυτοκινών/χημοκινών, ενεργοποίηση των λευκοκυττάρων, των μορίων προσκόλλησης και διήθηση με φλεγμονώδη κύτταρα⁽⁴⁷⁾. Η οξειδωτική βλάβη, απόπτωση, κυτταρική νέκρωση και επιπτώσεις ουραιμίας συμβάλλουν στο τελικό μονοπάτι της βλάβης οργάνων. Καλύτερο μοντέλο μελέτης αυτών των θεωριών αποτελεί η νεφρική βλάβη ισχαιμίας/επαναιμάτωσης.⁽⁴⁸⁾

Η χρόνια νεφρική βλάβη σε καθεστώς ΚΑ (ΚΝΣ2) χαρακτηρίζεται από μία μακροχρόνια κατάσταση ελαττωμένης νεφρικής αιμάτωσης κυρίως οφειλόμενη σε μικρο/μακροαγγειακή νόσο.⁽⁴⁹⁾ Η ΧΝΝ και η ισχαιμική καρδιοπάθεια (ΚΝΣ4) μοιράζονται κοινούς παράγοντες κινδύνου. Η σχέση τους αποτελεί αντανάκλαση γενικευμένης αγγειακής νόσου, ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας, τοξικής επίδρασης του ουραιμικού περιβάλλοντος.⁽⁵⁰⁾

Συνήθως η διάγνωση της καρδιακής ανεπάρκειας βασίζεται σε κλινικά κριτήρια και της ΟΝΒ στην κρεατινίνη ορού και οι δύο μέθοδοι μη ευαίσθητοι για πρώιμη διάγνωση δυσλειτουργίας των οργάνων. Η νεφρική βλάβη όπως και κάθε περίπτωση κυτταρικής προσβολής ή βλάβης ξεκινά προάγοντας μεταβολές αρχικά σε μοριακό επίπεδο καταλήγοντας αργότερα σε κυτταρική βλάβη. Η κρεατινίνη ορού το «χρυσό σάνταρο» αποτελεί δείκτη λειτουργικότητας του νεφρού και όχι κυτταρικής βλάβης συνεπώς είναι όψιμος δείκτης ΟΝΒ⁽⁵¹⁾. Η χρησιμοποίηση της ως δείκτη νεφρικής βλάβης ενέχει τον κίνδυνο της απώλειας έγκαιρης θεραπευτικής παρέμβασης κατά το χρονικό διάστημα που μεσολαβεί μεταξύ έναρξης της βλάβης και της διαγνωστικής αύξησης της τιμής της. Το γεγονός αυτό οδήγησε στην υψηλή προτεραιότητα έρευνας για την ανακάλυψη νέων βιοδεικτών αξιολόγησης της ΟΝΒ. Οι κυτταρικοί δείκτες βλάβης εμφανίζονται πριν την ανάπτυξη του κλινικού συνδρόμου. Προτείνεται ότι το «βιολογικό» ρολόι που εκφράζεται μέσω των βιοδεικτών προηγείται από το κλινικό ρολόι και εκπροσωπεί ένα πρωιμότερο στάδιο ανίχνευσης βλάβης από ότι το κλινικό σύνδρομο⁽⁵²⁾. Αρκετοί πολλά υποσχόμενοι βιοδείκτες νεφρικής βλάβης εμφανίστηκαν (NGAL, Cys-C, KIM-1, FABPS, IL8) που ανιχνεύουν την ΟΝΒ 48ώρες πριν την άνοδο της κρεατινίνης ορού⁽⁵³⁾. Η εποχή των “omics” τεχνικών μας δίνει τη δυνατότητα να ανακρίνουμε δείγματα ούρων για νέες πρωτεΐνες ή μικρά οργανικά μόρια που εμφανίζονται στα ούρα σαν αποτέλεσμα τοξικής βλάβης ή κάποιου μοντέλου νεφρικής νόσου. Η microarray τεχνικές μπόρεσαν να ταυτοποιήσουν νέα γονίδια τα οποία είναι παρόντα σε χαμηλά επίπεδα στο υγιή νεφρικό ιστό αλλά αυξάνονται σε περιπτώσεις που εκτίθεται σε νεφροτοξικές ουσίες. Αποτελούν ευαίσθητους δείκτες σωληναριακών βλάβης που χρησιμοποιούνται για ανίχνευση ή επιβεβαίωση παρουσίας βλάβης των επιθηλιακών σωληναριακών κυττάρων ακόμα και όταν οι μορφολογικές αλλοιώσεις είναι ελάχιστες. Η μέτρηση όχι μόνο ενός δείκτη αλλά περισσότερων (panel βιοδεικτών) μας πληροφορούν πιο αξιόπιστα όχι μόνο για την ύπαρξη νεφρικής βλάβης αλλά πιθανά και σε ποιο μέρος του νεφρώνα εντοπίζεται⁽⁵⁴⁾. Πρόσφατα δεδομένα δείχνουν ότι η θετική ΟΝΒ βάση των βιοδεικτών αλλά αρνητική βάση επιπέδων κρεατινίνης ορού έχει εξίσου φτωχή πρόγνωση με την κλασσική, λειτουργική ΟΝΒ⁽⁵⁵⁾. Οι νέοι βιοδείκτες θα μπορούσαν να αντικαταστήσουν την κρεατινίνη ορού τόσο στον ορισμό της ΟΝΒ για επιδημιολογικές σκοπούς και κλινικές μελέτες όσο και για την εξατομίκευση θεραπευτικής στρατηγικής του ασθενή. Με την ακόλουθη εμπορική διάθεση μερικών από αυτούς η ιατρική κοινότητα έδειξε ιδιαίτερο ενδιαφέρον να τους ενσωματώσει στην καθημερινή κλινική πράξη. Βέβαια η παρούσα κλινική χρησιμότητα τους παραμένει κατά μεγάλο ακόμα βαθμό μη δοκιμασμένη με μία πρωταρχική ερώτηση κατά πόσο η χρήση τους θα προσφέρει κάτι επιπλέον στη θεραπευτική προσέγγιση της ΟΝΒ. Το σίγουρο είναι ότι βρισκόμαστε σε μία νέα εποχή πιο «στοχευμένου» ορισμού της ΟΝΒ και η χρήση συνδυασμένων μετρήσεων βιοδεικτών (biomarker panels) θα αποτελέσει την επανάσταση του μέλλοντος για την πρώιμη διάγνωση, θεραπευτική προσέγγιση και ευνοϊκότερη έκβαση της. Το καρδιονεφρικό σύνδρομο είναι μία κλινική κατάσταση την οποία οι ειδικοί πρέπει να αντιμετωπίζουν με μι πολυπαραγοντική διαγνωστική και θεραπευτική προσέγγιση. Πιθανά στο μέλλον να αντιπροσωπεύει ένα νέο πεδίο έρευνας της «καρδιονεφρολογίας».

Το 96μη ο Ιωάννης στην Αποκάλυψη αναφέρει τον Ιησού λέγοντα: «εγώ ειμί ο ερευνών τας νεφρούς και καρδίας». Εκατοντάδες χρόνια αργότερα η έρευνα αυτή συνεχίζεται χωρίς να μας έχει «αποκαλύψει» ακόμα τα μυστικά της.

Βιβλιογραφία

1. NHLBI Working Group Cardio-Renal Connections in Heart Failure and Cardiovascular Disease August 20, 2004
2. Ronco C, McCullough P, Anker SD, Anand I, Aspromonte N, Bagshaw SM, et al for the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) consensus group. Cardio-renal syndromes: report from the consensus conference of the Acute Dialysis Quality Initiative. *Eur Heart J.* 2010;31:703-11.
3. A. Davenport1, S. D. Anker2, A. Mebazaa3, A. Palazzuoli4, G. Vescovo5, R. Bellomo6, P. Ponikowski7, I. Anand8, N. Aspromonte9, S. Bagshaw10, T. Berl11, I. Bobek12, D.N. Cruz12, L. Daliento13, M. Haapio14, H. Hillege15, A. House16, N. Katz17, A. Maisel18, S. Mankad19, P. McCullough20, F. Ronco13, A Shaw21, G. Sheinfeld22, S. Soni23, N. Zamperetti24, P. Zanco25, C. Ronco12 and the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) consensus group ADQI 7: the clinical management of the Cardio-Renal syndromes: work group statements from the 7th ADQI consensus conference. *Nephrol Dial Transplant* (2010) 25: 2077-2089.
4. Laura E. White1 and Heitham T. Hassoun1. Inflammatory Mechanisms of Organ Crosstalk during Ischemic Acute Kidney Injury *International Journal of Nephrology* Volume 2012.
5. Li X, Hassoun HT, Santora R, Rabb H. Organ crosstalk: the role of the kidney. *Curr Opin Crit Care* 2009; 15 (6):481-487.
6. Lia o F, Pascual J. Outcomes in acute renal failure. *Semin Nephrol.* 1998 Sep;18(5):541-50. Review.
7. Cardiovascular disease 2008. [cited 2010 December 23]. Available from: www.americanheart.org.
8. Coresh J, Selvin E. Prevalence of chronic kidney disease in the United States. *JAMA.* 2007;298:2038-47.
9. Haldeman GA, Croft JB, Giles WH, Rashide A. Hospitalization of patients with heart failure: national hospital discharge survey 1985 to 1995. *Am Heart J.* 1999;137:352-60.
10. Forman DE, Butler J, Wang Y et al. Incidence, predictors at admission and impact of worsening renal function among patients hospitalized with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:61-7.
11. Smith GL, Lichtman JH, Bracken MB, Shlipak MG, Phillips CO, DiCapua P, Krumholz HM. Renal impairment and outcomes in heart failure: systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2006 May 16;47(10):1987-96.
12. Ezekowitz J, McAlister FA, Humphries KH, Norris CM, Tonelli M, Ghali WA, Knudtson ML. The association among renal insufficiency, pharmacotherapy, and outcomes in 6,427 patients with heart failure and coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol.* 2004 Oct 19;44(8):1587-92.
13. Hillege HL, Girbes AR, de Kam PJ, Boomsma F, de Zeeuw D, Charlesworth A, Hampton JR, van Veldhuisen DJ. Renal function, neurohormonal activation, and survival in patients with chronic heart failure. *Circulation.* 2000 Jul 11;102(2):203-10.
14. Adams KF Jr, Fonarow GC, Emerman CL, LeJemtel TH, Costanzo MR, Abraham WT, Berkowitz RL, Galvao M, Horton DP; ADHERE Scientific Advisory Committee and Investigators. Characteristics and outcomes of patients hospitalized for heart failure in the United States: rationale, design, and preliminary observations from the first 100,000 cases in the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE). *Am Heart J.* 2005 Feb;149(2):209-16.
15. Uchino S, Bellomo R, Goldsmith D, Bates S, Ronco C. An assessment of the RIFLE criteria for acute renal failure in hospitalized patients. *Crit Care Med.* 2006 Jul;34(7):1913-7.
16. Bagshaw SM, George C, Dinu I, Bellomo R. A multi-centre evaluation of the RIFLE criteria for early acute kidney injury in critically ill patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2008 Apr;23(4):1203-10.
17. Rucker D, Tonelli M. Cardiovascular risk and management in chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol.* 2009 May;5(5):287-96. Review.
18. Heywood JT, Fonarow GC, Costanzo MR, Mathur VS, Wigneswaran JR, Wynne J; ADHERE Scientific Advisory Committee and Investigators. High prevalence of renal dysfunction and its impact on outcome in 118,465 patients hospitalized with acute decompensated heart failure: a report from the ADHERE database. *J Card Fail.* 2007 Aug;13(6):422-30.
19. Dries DL, Exner DV, Domanski MJ, Greenberg B, Stevenson LW. The prognostic implications of renal insufficiency in asymptomatic and symptomatic patients with left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol.* 2000 Mar 1;35(3):681-9.
20. McAlister FA, Ezekowitz J, Tonelli M, Armstrong PW. Renal insufficiency and heart failure: prognostic and therapeutic implications from a prospective cohort study. *Circulation.* 2004 Mar 2;109(8):1004-9.
21. Damman K, Navis G, Voors AA, Asselbergs FW, Smilde TD, Cleland JG, van Veldhuisen DJ, Hillege HL. Worsening renal function and prognosis in heart failure: systematic review and meta-analysis. *J Card Fail.* 2007 Oct;13(8):599-608. Review.

22. Testani JM, Kimmel SE, Dries DL, Coca SG. Prognostic importance of early worsening renal function after initiation of angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy in patients with cardiac dysfunction. *Circ Heart Fail*. 2011 Nov;4(6):685-91.
23. Testani JM, McCauley BD, Kimmel SE, Shannon RP. Characteristics of patients with improvement or worsening in renal function during treatment of acute decompensated heart failure. *Am J Cardiol*. 2010 Dec 15;106(12):1763-9.
24. Testani JM, McCauley BD, Chen J, Coca SG, Cappola TP, Kimmel SE. Clinical characteristics and outcomes of patients with improvement in renal function during the treatment of decompensated heart failure. *J Card Fail*. 2011 Dec;17(12):993-1000.
24. Ronco C, Haapio M, House AA, Anavekar N, Bellomo R. Cardiorenal syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2008 Nov 4;52(19):1527-39.
25. lyngkaran P, Schneider H, Devarajan P, Anavekar N, Krum H, Ronco C. Cardio-renal syndrome: new perspective in diagnostics. *Semin Nephrol*. 2012 Jan;32(1):3-17.
26. Claudio Roncoa, Chang-Yin Chionha, Mikko Haapiob, Nagesh S. Anavekarc, Andrew Housee, Rinaldo Bellomo. The Cardiorenal Syndrome. *Blood Purif* 2009;27:114-126.
27. Lennart G Bongartz, Maarten Jan Cramer, Pieter A Doevendans, Jaap A Joles, Branko Braam. The severe cardiorenal syndrome. 'Guyton revisited'. *European Heart Journal* (2005)26, 11-17.
28. Jeremy S. Bock, MD; Stephen S. Gottlieb, MD. Cardiorenal Syndrome New Perspectives. *Circulation*. 2010; 121: 2592-2600.
29. Nohria A, Hasselblad V, Stebbins A, et al. Cardiorenal interactions: insights from the ESCAPE trial. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51:1268.
30. Weinfeld MS, Chertow GM, Stevenson LW. Aggravated renal dysfunction during intensive therapy for advanced chronic heart failure. *Am Heart J* 1999; 138:285.
31. Ljungman S, Laragh JH, Cody RJ. Role of the kidney in congestive heart failure. Relationship of cardiac index to kidney function. *Drugs* 1990; 39 Suppl 4:10.
32. Jessup M, Costanzo MR. The cardiorenal syndrome: do we need a change of strategy or a change of tactics? *J Am Coll Cardiol*. 2009 Feb 17;53(7):597-9.
33. Kevin Damman, Vincent M. van Deursen, Gerjan Navis, Adriaan A. Voors, Dirk J. van Veldhuisen, Hans L. Hillege. Increased Central Venous Pressure Is Associated With Impaired Renal Function and Mortality in a Broad Spectrum of Patients With Cardiovascular Disease. *Journal of the American College of Cardiology* Volume 53, Issue 7, 17 February 2009, Pages 582-588
34. Bradley SE, Bradley GP. THE EFFECT OF INCREASED INTRA-ABDOMINAL PRESSURE ON RENAL FUNCTION IN MAN. *J Clin Invest* 1947; 26:1010.
35. Doty JM, Saggi BH, Sugerman HJ, et al. Effect of increased renal venous pressure on renal function. *J Trauma* 1999; 47:1000.
36. Wencker D. Acute cardio-renal syndrome: progression from congestive heart failure to congestive kidney failure. *Curr Heart Fail Rep* 2007; 4:134.
37. Liu PP. Cardio-Renal syndrome in heart failure: a cardiologist's perspective . *Can J Cardiol* . 2008;24:25B-29B.
38. Mullens W, Abrahams Z, Francis GS, et al. Importance of venous congestion for worsening of renal function in advanced decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53:589.
39. Mullens W, Abrahams Z, Skouri HN, et al. Elevated intra-abdominal pressure in acute decompensated heart failure: a potential contributor to worsening renal function? *J Am Coll Cardiol* 2008; 51:300.
40. Alpert JS. The effect of right ventricular dysfunction on left ventricular form and function. *Chest* 2001; 119:1632.
41. Testani JM, Khera AV, St John Sutton MG, et al. Effect of right ventricular function and venous congestion on cardiorenal interactions during the treatment of decompensated heart failure. *Am J Cardiol* 2010; 105:511.
42. Sarraf M, Masoumi A, Schrier RW. Cardiorenal syndrome in acute decompensated heart failure. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4:2013.
43. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, et al. 2009 focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation. *Circulation* 2009; 119:e391.

44. Grazia Maria Virzù a, c Rossella Torregrossa a, c Dinna N. Cruz a, c Chang Y. Chionh a, c Massimo de Cal a, c Sachin S. Soni a, c Massimo Dominici d Giorgio Vescovo b Mitchell H. Rosner e Claudio Ronco a, c. *Cardiorenal Syndrome Type 1 May Be Immunologically Mediated: A Pilot Evaluation of Monocyte Apoptosis* *Cardiorenal Med* 2012;2:33-42.
45. Goh CY, Vizzi G, De Cal M, Ronco C: *Cardiorenal syndrome: a complex series of combined heart/kidney disorders.* *Contrib Nephrol* 2011; 174: 33-45.
46. Mitchell H. Rosner, MD,* Claudio Ronco, MD,† and Mark D. Okusa, MD*. *The Role of Inflammation in the Cardio-Renal Syndrome: A Focus on Cytokines and Inflammatory Mediators.* *Semin Nephrol* 32:70-78.
47. Laura E. White and Heitham T. Hassoun. *Inflammatory Mechanisms of Organ Crosstalk during Ischemic Acute Kidney Injury.* *International Journal of Nephrology* Volume 2012 (2012).
48. Chuasuwan A, Kellum JA. *Cardio-renal syndrome type 3: epidemiology, pathophysiology, and treatment.* *Semin Nephrol.* 2012 Jan;32(1):31-9. Review.
49. Claudio Ronco, MD,* Mikko Haapio, MD,† Andrew A. House, MSC, MD,‡ Nagesh Anavekar, MD, Rinaldo Bellomo, MD. *Cardiorenal Syndrome.* *Journal of the American College of Cardiology* Vol. 52, No. 19, 2008.
50. House AA. *Cardio-renal syndrome type 4: epidemiology, pathophysiology and treatment.* *Semin Nephrol.* 2012 Jan;32(1):40-8. Review.
51. Stuart L Goldstein. *Acute kidney injury biomarkers: renal angina and the need for a renal troponin I.* *BMC Medicine* 2011, 9:135.
52. Ronco C. *NGAL: an emerging biomarker of acute kidney injury.* *Int J Artif Organs.* 2008 Mar;31(3):199-200.
53. Dinna N. Cruz, MD, MPH,* ,† Arrash Fard, MD,‡ Anna Clementi, MD,§ Claudio Ronco, MD,* ,† and Alan Maisel, MD. *Role of Biomarkers in the Diagnosis and Management of Cardio-Renal Syndromes.* *Seminars in Nephrology*, Vol 32, No 1, January 2012, pp 79-92.
54. Edward A. Lock. *Sensitive and Early Markers of Renal Injury: Where Are We and What Is the Way Forward?* *TOXICOLOGICAL SCIENCES* 116(1), 1-4 (2010).
55. Haase M, Devarajan P, Haase-Fielitz A, Bellomo R, Cruz DN, Wagener G, Krawczeski CD, Koyner JL, Murray P, Zappitelli M, Goldstein SL, Makris K, Ronco C, Martensson J, Martling CR, Venge P, Siew E, Ware LB, Izkizler TA, Mertens PR: *The outcome of neutrophil gelatinase-associated lipocalin-positive subclinical acute kidney injury a multicenter pooled analysis of prospective studies.* *J Am Coll Cardiol* 2011, 57:1752-1761.

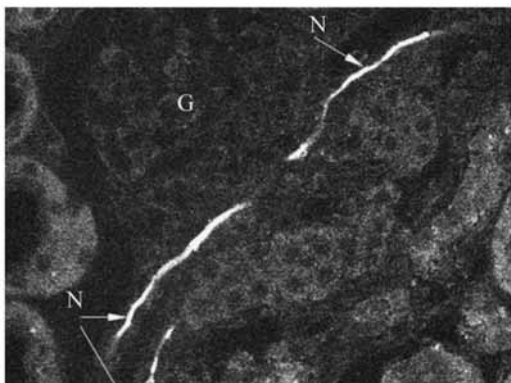
Κωνσταντίνος Στυλιανού

Νεφρολόγος, Επιμελητής Α΄, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ηρακλείου, Κρήτη

Το συμπαθητικό νευρικό σύστημα (ΣΝΣ) παίζει σημαντικό ρόλο σε λειτουργίες των σπλάχνων κρίσιμες για τη διατήρηση της ομοιόστασης. Ένα από τα χαρακτηριστικά του ΣΝΣ είναι ότι μπορεί ταχέως να μεταβάλει τη ρυθμιστική του δράση αναφορικά με τον έλεγχο της αρτηριακής πίεσης (ΑΠ) και του ισοζυγίου άλατος ως απάντηση σε ερεθίσματα προερχόμενα από μηχανοϋποδοχείς (όγκου, πίεσης) και χημειοϋποδοχείς. Το παρασυμπαθητικό διαδραματίζει ρόλο στα υπόλοιπα σπλάγχνα αλλά δεν φαίνεται να συμμετέχει στη ρύθμιση παραμέτρων της νεφρικής λειτουργίας.

Συμπαθητική νεύρωση των νεφρών

Οι συμπαθητικές νευρικές ίνες ξεκινάνε από τη θωρακο-οσφυϊκή περιοχή του νωτιαίου μυελού (NM) ενώ οι παρασυμπαθητικές από την κρανιο-ιερή περιοχή. Σε αντίθεση με τους σωματικούς νευρώνες που αποτελούνται από μονήρεις παχιές εμύελες ίνες με ταχεία αγωγή ερεθίσματος οι αυτόνομοι νευρώνες (προγαγγλιακός και μεταγαγγλιακός) αποτελούνται από λεπτότερες ίνες ή αμύελους νευράξονες όπου η αγωγή του ερεθίσματος είναι βραδύτερη. Οι προγαγγλιακές συμπαθητικές ίνες που νευρώνουν το νεφρό ξεκινάνε από το πλάγιο κέρασ του NM στο ύψος Θ9-Θ12. Οι **μεταγαγγλιακές** συμπαθητικές ίνες ξεκινάνε από το κοιλιακό πλέγμα και το μεσεντέριο πλέγμα. Το κοιλιακό πλέγμα αποτελείται από το αορτονεφρικό γάγγλιο, το κοιλιακό γάγγλιο και ίνες από τα μείζων θωρακικά σπλαχνικά νεύρα. Τα συμπαθητικά νεύρα κατανέμονται σε όλα τα ενδονεφρικά αγγεία και την παρασπειραματική συσκευή. Η μέγιστη πυκνότητα νευρικών ινών καταγράφεται στα προσαγωγά αρτηρίδια και ακολουθούν τα απαγωγά αρτηρίδια (εικόνα 1). Η νεύρωση είναι πυκνότερη στα αγγεία της φλοιο-μυελικής συμβολής και ποιο αραιή στο επιφανειακή φλοιώδη και μυελική ζώνη. Συμπαθητικά νεύρα καταλήγουν επίσης στη βασική μεμβράνη των σωληναρίων καθώς και στα λεία μυϊκά κύτταρα (ΛΜΚ) του τοιχώματος της νεφρικής πυέλου.



Εικόνα 1: Συμπαθητικές νευρικές ίνες (N), ανιχνεύονται με αντίσωμα έναντι της τυροσινικής υδροξυλάσης και εντοπίζονται κατά μήκος του προσαγωγού και απαγωγού αρτηριδίου του σπειράματος (G).

Νευρομεταβιβαστές του ΣΝΣ στο νεφρό

Κατά τη διέγερση των μεταγαγγλιακών συμπαθητικών νευρώνων (ΣΝ) του νεφρού απελευθερώνεται νοραδρεναλίνη (NA) που δρα σε μετασυναπτικούς (α_{1A} , α_{1B} , α_{1D} , β_1 , β_2 , β_3) και προσυναπτικούς (α_2) αδρενεργικούς υποδοχείς. Άλλοι νευρομεταβιβαστές των ΣΝ είναι το νευροπεπτίδιο Υ και το ATP. Τα σπλαχνικά αισθητικά νεύρα της νεφρικής πυέλου παράγουν ως νευρομεταβιβαστή την ουσία P και το CGRP

Αδρενεργικοί υποδοχείς των νεφρών

Στα νεφρικά αγγεία υπάρχουν κυρίως α_{1A} υποδοχείς. Η σύνδεση της NA σε α_{1A} υποδοχείς ενεργοποιεί την φωσφολιπάση C (PLC) που προκαλεί αύξηση του ενδοκυττάρου iCa και

ενεργοποίηση της πρωτεϊνικής κινάσης C (PKC). Ακολουθεί ενεργοποίηση της φωσφολιπάσης PLA2, παραγωγή εικοσανοειδών και αγγειοσυσπασση. Ταυτόχρονα ενεργοποιείται το μονοπάτι των MAPK που μακροπρόθεσμα οδηγεί σε υπερτροφία των ΛΜΚ των αγγείων.

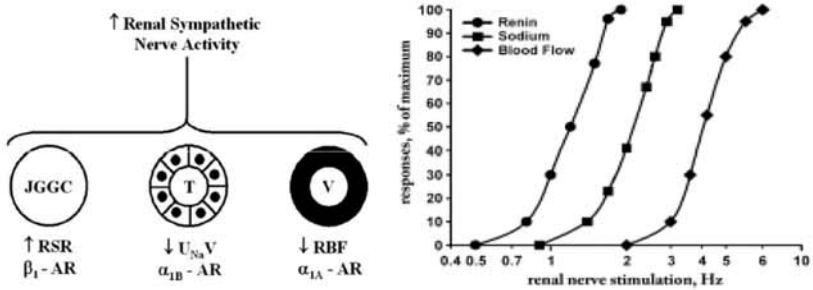
Στα νεφρικά σωληνάρια υπάρχουν κυρίως α_{1B} υποδοχείς. Η σύνδεση της NA σε α_{1B} υποδοχείς προκαλεί ενεργοποίηση της Na-K ATPase σε όλα τα σωληνάρια καθώς και σε αύξηση της δραστηριότητας των μεταφορέων ιόντων NHE1&3, NBC και NKCC2. Τελικό αποτέλεσμα είναι η μείωση της διούρησης και νατριούρησης.

Στην παρασπειραματική συσκευή (ΠΣΣ) κυριαρχούν οι β_1 υποδοχείς. Η σύνδεση της NA σε β_1 υποδοχείς της ΠΣΣ διεγείρει την αδενυλική κυκλάση/PKA και προκαλεί αύξηση της έκκρισης ρενίνης.

Η σύνδεση της NA σε α_2 προσυναπτικούς υποδοχείς αναστέλλει την αδενυλική κυκλάση και οδηγεί σε μείωση της έκκρισης NA (αρνητική παλινδρομη ρύθμιση).

Η δράση του ΣΝΣ στο νεφρό

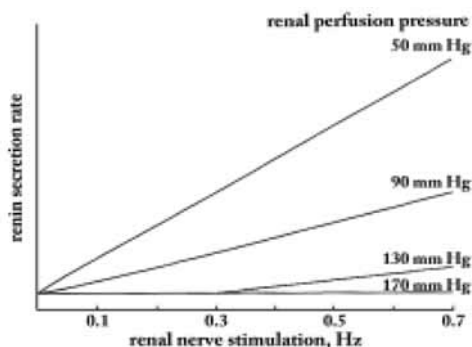
Η αύξηση της νεφρικής συμπαθητικής νευρικής δραστηριότητας (efferent renal sympathetic nerve activity ERSNA) προκαλεί αύξηση της έκκρισης ρενίνης (β_1 δράση), μείωση της διούρησης-νατριούρησης (α_{1B} δράση) και μείωσης της νεφρικής ροής αίματος ή του ΡΣΔ (α_{1A} δράση), (Εικόνα 2)



Η σταδιακά αυξανόμενη διέγερση των συμπαθητικών νευρών των νεφρών οδηγεί αρχικά σε αύξηση της έκκρισης ρενίνης, στη συνέχεια σε αυξημένη κατακράτηση νατρίου και τέλος όταν η ένταση της συμπαθητικής διέγερσης υπερβεί τα φυσιολογικά όρια, σε μείωση της νεφρικής αιματικής ροής και του ρυθμού σπειραματικής διήθησης (Εικόνα 2 δεξιά).

Άρα σε φυσιολογικές συνθήκες η έκκριση ρενίνης και σε μικρότερο βαθμό η διαχείριση του νατρίου εξαρτώνται από το βαθμό διέγερσης του ΣΝΣ μέσω των συμπαθητικών ινών που καταλήγουν στα κοκκώδη κύτταρα της ΠΣΣ. Μόνο σε ακραίες συνθήκες διέγερσης μπορεί να μεταβληθεί και η αιμάτωση του νεφρού από το ΣΝΣ.

Άλλοι ρυθμιστές της έκκρισης ρενίνης από την ΠΣΣ είναι οι τασεο-υποδοχείς του προσαγωγού αρτηριδίου που είναι ευαίσθητοι στις μεταβολές της πίεσης διήθησης και τα κύτταρα της πυκνής κηλίδας που είναι ευαίσθητα στις μεταβολές της συγκέντρωσης χλωρίου στο άπω εσπειραμένο σωληνάριο. Οι τρεις αυτοί ρυθμιστές της έκκρισης ρενίνης (ΣΝΣ, τασεο-υποδοχείς προσαγωγού και πυκνή κηλίδα) αλληλεπιδρούν μεταξύ τους. Παράδειγμα αλληλεπίδρασης αποτελεί η χαμηλή πίεση και η δίαιτα πτωχή σε αλάτι (χλώριο) που αυξάνουν την αποτελεσματικότητα του συμπαθητικού ερεθισμού στη διέγερση της έκκρισης ρενίνης και αντίστροφα (Εικόνα 3).



Εικόνα 3: Η χαμηλή πίεση ή η δίαιτα πτωχή σε αλάτι αυξάνουν την αποτελεσματικότητα του συμπαθητικού ερεθισμού στο να αυξήσει την έκκριση ρενίνης και αντίστροφα

Μέτρηση της συμπαθητικής νευρικής δραστηριότητας στον άνθρωπο (ESNA)

Η μέτρηση της συμπαθητικής νευρικής δραστηριότητας (ΣΝΔ) στον άνθρωπο (Efferent Sympathetic Nerve Activity ESNA) γίνεται με νευρωνογραφία του περωναίου νεύρου με μικροηλεκτρόδιο για καταγραφή των εκφορτίσεων των συμπαθητικών νευρώνων στα αγγεία των μυών της γαστροκνημίας (Muscle Efferent Sympathetic Nerve Activity, **MESNA**). Η εκτίμηση της ΣΝΔ ειδικά στους νεφρούς (**ESRNA**) γίνεται με τη μέτρηση της ραδιοσημασμένης ΝΑ που απελευθερώνεται τοπικά στο νεφρό και «διαφεύγει» από την νευρωνική επαναπρόσληψη και τον τοπικό μεταβολισμό (Renal noradrenaline spillover, RNS) με βάση την παρακάτω εξίσωση:

$RNS = [(C_v - C_a) + Ca \cdot E] \cdot PF$ όπου, C_v = συγκέντρωση ΝΑ στη νεφρική αρτηρία, C_a = συγκέντρωση ΝΑ στη νεφρική φλέβα, E = ποσοστό απομάκρυνσης από το νεφρό (μεταβολισμός και αποβολή στα ούρα), PF = νεφρική ροή πλάσματος.

Θα πρέπει να τονιστεί ότι η ΝΑ των ούρων αντιπροσωπεύει τη συνολική ΝΑ στο πλάσμα και δεν αποτελεί δείκτη της νεφρικής ΣΝΔ (ESRNA). Τόσο η MESNA όσο και η ERSNA είναι σημαντικά αυξημένες σε ασθενείς με ιδιοπαθή υπέρταση αλλά και σε ασθενείς με παχυσαρκία, αντίσταση στην ινσουλίνη και σύνδρομο υπνικής άπνοιας.

Πειραματικοί τρόποι διέγερσης και καταστολής του ΣΝΣ

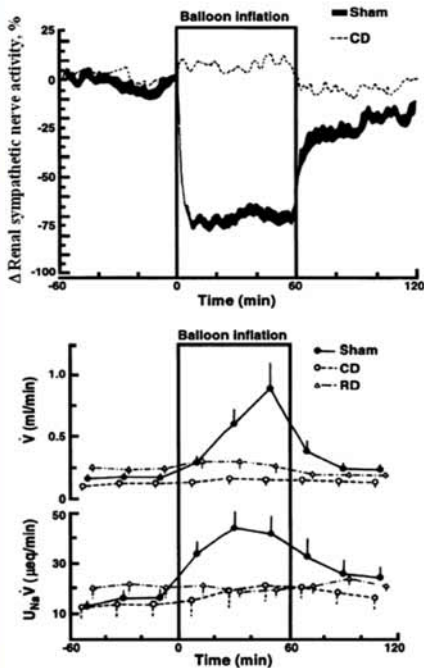
Διέγερση του συμπαθητικού στους νεφρούς μπορεί να γίνει πειραματικά με τις εξής τεχνικές:

- 1) Άμεση ηλεκτρική διέγερση των ΣΝ του νεφρού με μικροηλεκτρόδιο
- 2) Έμμεση (αντανακλαστική) διέγερση του ΣΝΣ μετά από αναστολή των τασεο-υποδοχέων με ανύψωση από οριζόντια θέση (head-up tilt), μη υποτασική ελεγχόμενη αιμορραγία, εφαρμογή αρνητικής πίεσης στον κορμό - κάτω άκρα, αισθητική απονεύρωση της νεφρικής πυέλου και θερμικό ή μηχανικό stress στην ουρά του ζώου

Καταστολή του ΣΝΣ πειραματικά μπορεί να επιτευχθεί με:

- 1) Άμεση διατομή νεφρικών νεύρων
- 2) Έμμεση (αντανακλαστική) αναστολή του ΣΝΣ, χωρίς διατομή νεφρικών νεύρων, μετά από διέγερση των τασεο-υποδοχέων με: ενυδάτωση, διάταση αριστερού κόλπου με μπαλόνι (Εικόνα 4), εμβύθιση κορμού και κάτω άκρων στο νερό (head out immersion).

Η μείωση της ESRNA που προκαλείται με τους τρόπους αυτούς οδηγεί σε πτώση της ΑΠ, μείωση της ρενίνης και αύξηση της διούρησης-νατριούρησης. Θα πρέπει να τονιστεί ότι σε απονευρωμένα νεφρά η ενυδάτωση ή η διάταση του αριστερού κόλπου δεν μπορεί να αυξήσει περαιτέρω τη διούρηση.



Εικόνα 4. Νεφρική συμπαθητική νευρική δραστηριότητα (ERSNA) με διάταση του αριστερού κόλπου με μπαλόνι.

Το φούσκωμα του μπαλονιού προκαλεί αύξηση της πίεσης στον αριστερό κόλπο και διέγερση των τασσο-υποδοχέων του κόλπου που μέσω του πνευμονογαστρικού μεταφέρουν ερεθίσματα στον πυρήνα της μονήρους δεσμίδας. Τα ερεθίσματα αυτά καταστέλλουν το ΣΝΣ μειώνουν την ESRNA και τελικά αυξάνουν τη διούρηση.

Διατομή των προσαγωγών αισθητικών οδών της καρδιάς (CD) ή νεφρική απονεύρωση (RD) αναστέλλουν τη νατριουρητική απάντηση στη διάταση του αριστερού κόλπου (προσοχή σε μεταμόσχευση καρδιάς ή νεφρού).

Ο πρώτος που εφάρμοσε παρόμοιες τεχνικές ήταν ο Claude Bernard το 1850 που έδειξε ότι σε αναισθητοποιημένο σκύλο η διατομή των νεύρων μιας νεφρικής αρτηρίας οδηγεί σε αύξηση της ροής των ούρων από το νεφρό αυτό. Αρχικές μελέτες σε μόνο-ωογενείς διδύμους μετά από μεταμόσχευση νεφρού έδειξαν ότι υπό συνθήκες ηρεμίας (δηλαδή μετά το stress του χειρουργείου) το ΣΝΣ έπαιζε ελάχιστο ή καθόλου ρόλο στο ΡΣΔ και στην ομοιοστασία του Νατρίου. Τόσο ο δότης όσο και ο λήπτης είχαν την ίδια δυνατότητα ρύθμισης των νεφρικών ροών και απεκκρίσεων ακόμα και 900 μέρες μετά τη μεταμόσχευση. Όμως η πιθανότητα επανανεύρωσης του μοσχεύματος δεν είχε αποκλειστεί. Σήμερα γνωρίζουμε ότι η επανανεύρωση είναι εμφανής ήδη από την 28^η μέρα της μεταμόσχευσης.

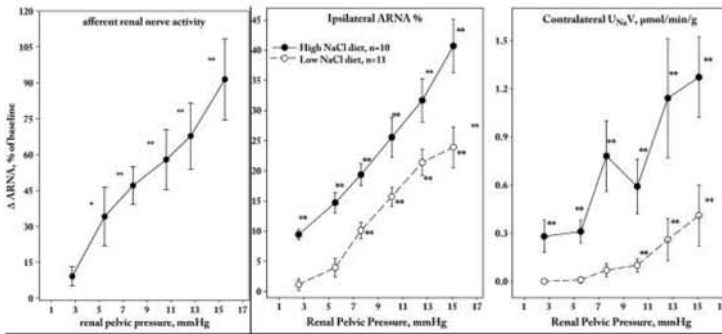
Αγγειοτασίνη II, οξειδωτικό stress και ESRNA

Η A-II δρα σε AT1R των ΣΝ και διεγείρει την έκκριση NA. Το φαινόμενο αυτό αφορά σε όλη την έκταση του ΣΝΣ (από πυρήνες στο στέλεχος μέχρι και τους μεταγαγγλιακούς νευράξωνες) και δεν περιορίζεται μόνο στο νεφρό. Το οξειδωτικό στρες (που είναι αυξημένο σε ΑΥ) προκαλεί επίσης αύξηση της ESRNA. Σε πειραματόζωα η έγχυση κοντά στα ΣΝ ενός αντιοξειδωτικού παράγοντα (μιμπικό της δεσμουτάσης του υπεροξειδίου, Tempol) μείωσε την ESRNA ενώ η χορήγηση ενός αναστολέα της δεσμουτάσης αύξησε την ESRNA. Επομένως υπάρχει θετική παλινδρομη ρύθμιση και αλληλεξάρτηση μεταξύ ΣΝΣ και συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης.

Προσαγωγή νεφρικά αισθητικά νεύρα (ARSN)

Η διέγερση των προσαγωγών νεφρικών αισθητικών νεύρων (Afferent Renal Sympathetic Nerves, ARSN) σε φυσιολογικά ζώα εκκλύει ένα ανασταλτικό νεφρο-νεφρικό αντανακλαστικό

όπου η αισθητική νεφρική οδός άγει το ερέθισμα στο ΚΝΣ και αναστέλλει τη νεφρική συμπαθητική δραστηριότητα (ERSNA), με αποτέλεσμα τη μείωση της ΑΠ και την αύξηση της διούρησης. Το αντανακλαστικό αυτό μπορεί να θεωρηθεί το νεφρικό ισοδύναμο του αντανακλαστικού των καρωτιδικών και καρδιο-πνευμονικών τασεοϋποδοχέων (Baroreflex). Αύξηση της πίεσης της νεφρικής πυέλου με μπαλόνι ή με ενυδάτωση, προκαλεί αύξηση της προσαγωγού αισθητικής δραστηριότητας (ARNA). Η αύξηση της ARNA από τη διάταση της νεφρικής πυέλου είναι ακόμα μεγαλύτερη αν η δίαιτα είναι αυξημένης περιεκτικότητας σε αλάτι (Εικόνα 5).



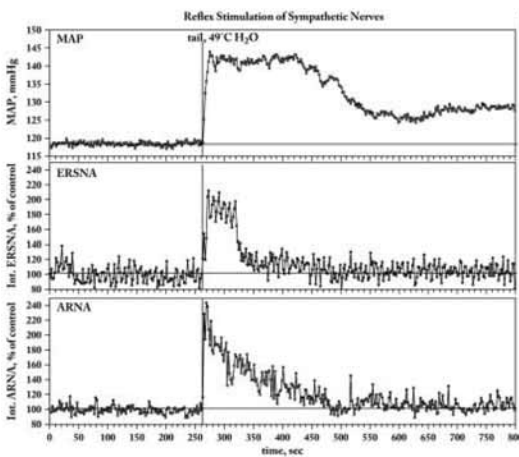
Εικόνα 5. Διάταση της νεφρικής πυέλου με μπαλόνι, προκαλεί αύξηση της προσαγωγού αισθητικής δραστηριότητας (ARNA) που καταστέλλει την ESRNA, αυξάνει τη διούρηση και την αποβολή άλατος, ειδικά σε καταστάσεις αυξημένης πρόσληψης άλατος.

Η φυσιολογική σημασία του γεγονότος αυτού έγκειται στην εντονότερη καταστολή του ESRNA με αποτέλεσμα την απέκκριση του πλεονάζοντος άλατος.

Σε παθολογικές καταστάσεις (π.χ σε ΧΝΝ) το νεφρο-νεφρικό αντανακλαστικό από ανασταλτικό γίνεται διεγερτικό οπότε από προστατευτικό γίνεται βλαπτικό.

Ενεργοποίηση της ARNA μετά από αύξηση της ERSNA

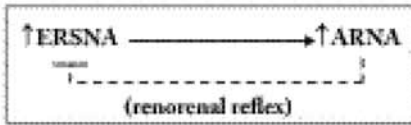
Σε αναισθητους αρουραίους η θέρμανση του δέρματος με τοποθέτηση της ουράς σε ζεστό νερό αυξάνει τη δραστηριότητα του ΣΝΣ (ERSNA) και τη ΜΑΠ. Η αύξηση της ERSNA οδηγεί σε αύξηση και την ARNA. Η ERSNA και η ARNA καταγράφηκαν με 2 ηλεκτρόδια σε γειτονικά νεύρα του ίδιου νεφρού (Εικόνα 6).



Εικόνα 6. Θέρμανση της ουράς του αρουραίου σε ζεστό νερό αυξάνει την ERSNA καθώς και την ARNA

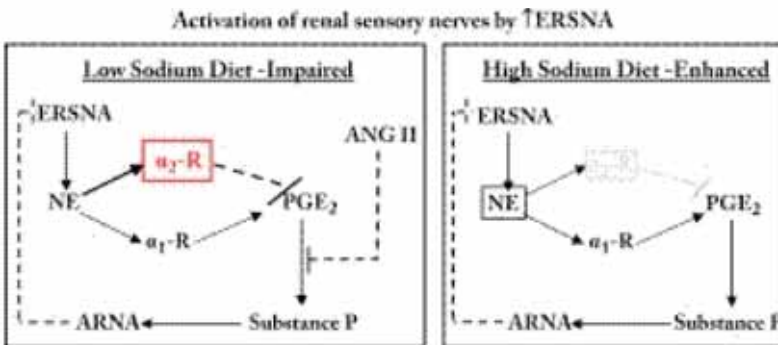
Kopp U C et al. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 2007;293:R1561-R1572

Όπως αναφέρθηκε η ενεργοποίηση της ARNA φυσιολογικά αναστέλλει την ERSNA. Η αλληλεπίδραση αυτή της προσαγωγού και απαγωγού συμπαθητικής οδού ονομάζεται νεφρο-νεφρικό αντανακλαστικό (Εικόνα 7, 8)



Εικόνα 7. Η αύξηση της ERSNA οδηγεί σε αύξηση της ARNA που με τη σειρά της αναστέλλει την ERSNA (νεφρονεφρικό αντανακλαστικό)

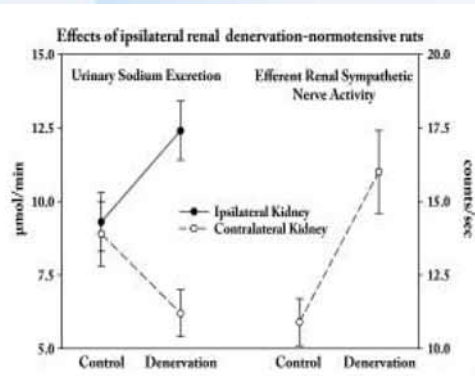
Η αντανακλαστική αύξηση της ERSNA προκαλεί πολύ μεγαλύτερη αύξηση της ARNA όταν οι αρουραίοι βρίσκονται σε δίαιτα υψηλής περιεκτικότητας σε αλάτι (Εικόνα 8). Έτσι η μεγάλη ενεργοποίηση των αισθητικών συμπαθητικών οδών (ARNA) σε αυξημένη πρόσληψη άλατος, αναστέλλει φυσιολογικά την προσαγωγό νεφρική συμπαθητική δραστηριότητα (ERSNA) και εξυπηρετεί στην απώλεια του πλεονάζοντος άλατος.



Εικόνα 8. Νεφρο-νεφρικό αντανακλαστικό και ο ρόλος του άλατος. Η περιεκτικότητα της τροφής σε αλάτι καθορίζει και το είδος των αδρενεργικών υποδοχέων που θα ενεργοποιηθούν από την NA στη νεφρική πύελο και το βαθμό διέγερσης της ARNA από την ERSNA

Μονόπλευρη απονεύρωση & νεφρο-νεφρικό αντανακλαστικό

Μονόπλευρη απονεύρωση (αισθητική και κινητική) στον ένα νεφρό έχει ως αποτέλεσμα της αύξηση της νατριούρησης από το νεφρό αυτό (συνεχής γραμμή, Εικόνα 9). Στον ετερόπλευρο νεφρό αντιθέτως παρατηρείται σημαντική μείωση της νατριούρησης σε συνδυασμό με αύξηση της ERSNA (διακεκομμένες γραμμές). Η αύξηση της συστηματικής ERSNA οφείλεται στην άρση της ανασταλτικής δράσης των αισθητικών ινών από τον απονευρωμένο νεφρό. Το τελικό αποτέλεσμα είναι αύξηση της ERSNA στον αθικτο νεφρό και μείωση στον απονευρωμένο. Άρα η απονεύρωση πρέπει να γίνεται και στα 2 νεφρά για να έχει αποτέλεσμα.



Εικόνα 9. Μονόπλευρη απονεύρωση έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση της ERSNA σύστοιχα και την αύξησή της στον ετερόπλευρο άθικτο νεφρό.

Αισθητική απονεύρωση και πρόσληψη άλατος

Η πρόκληση αισθητικής μόνο απονεύρωσης σε αρουραίους γίνεται με διατομή ραχιαίων ριζών Θ9-Ο1. Αν οι αρουραίοι λάβουν δίαιτα υψηλής περιεκτικότητας σε αλάτι για 3 εβδομάδες, αυτοί με ακέραιη ARNA δεν ανεβάζουν τη ΜΑΠ. Αντίθετα τα ζώα με αισθητική απονεύρωση ανεβάζουν την ΜΑΠ καθώς μειώνουν τη δυνατότητα αποβολής του πλεονάζοντος άλατος λόγω αύξησης της ESRNA (άρση νεφρο-νεφρικού αντανακλαστικού). Ο συνδυασμός των επιδράσεων αυτών έχει ως συνέπεια την αύξηση της ΜΑΠ. Επομένως η ακεραιότητα της αισθητικής νεύρωσης των νεφρών είναι ουσιώδους σημασίας για τη διατήρηση του ισοζυγίου νατρίου επί αυξημένης πρόσληψης άλατος.

Αρτηριακή υπέρταση και ΣΝΣ

Η ΑΥ αποτελεί τη σπουδαιότερη αιτία καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνητότητας. Περίπου το 60% των υπερτασικών ασθενών δεν θεραπεύονται ή δεν μπορούν να θεραπευθούν επαρκώς. Σύμφωνα με το παγκόσμιο οργανισμό υγείας η υπέρταση είναι η συχνότερη αιτία θανάτου παγκοσμίως. Μείωση της συστολικής πίεσης κατά 2mmHg μειώνει τον καρδιακό κίνδυνο κατά 10%. Η μέτρηση της ΣΝΔ σε ανθρώπους καταδεικνύει ότι σε όλες τις μορφές ΑΥ και σε όλες τις ηλικιακές ομάδες υπερτασικών ασθενών υπάρχει αυξημένη ΣΝΔ (Smith PA et al. AJH 2004; 17: 217-222, Grassi G. Hypertension 2009;54:690-697, Esler M et al. Clin. Exp.Hyper 1989).

Μορφές υπέρτασης που σχετίζονται με αυξημένη δραστηριότητα του ΣΝΣ στον άνθρωπο αποτελούν η ιδιοπαθής υπέρταση (50% των ασθενών), η υπέρταση στα πλαίσια παχυσαρκίας και της υπνικής άπνοιας, η υπέρταση στα πλαίσια ΧΝΝ, η εκλαμψία και η υπέρταση σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη. Στις περιπτώσεις αυτές η απονεύρωση των νεφρών ενδεχομένως να ωφελεί.

Καταστροφή των νεφρικών νεύρων με ραδιοκύματα

Η προσπάθεια αντιμετώπισης της αυξημένης ΣΝΔ στη θεραπεία της βαριάς υπέρτασης ξεκίνησε από τον προηγούμενο αιώνα με τη χειρουργική συμπαθεκτομή (Page I, Heuer GJ. A surgical treatment of essential hypertension. JCI 1934:22-26) η οποία όμως ήταν αρκετά δύσκολη και με πολλές παρενέργειες αφού προκαλούσε συμπαθητικό αποκλεισμό όχι μόνο στα νεφρά αλλά και σε πολλά άλλα όργανα (ορθοστατική υπόταση και ταχυκαρδία, γαστρεντερικές διαταραχές, σεξουαλική ανικανότητα, ακράτεια ούρων, ανίδρωση, ψυχρά άκρα). Τα τελευταία χρόνια εμφανίστηκε μια σύγχρονη θεραπεία εκλεκτικής απονεύρωσης των νεφρών με εισαγωγή ενδαρτηριακού καθετήρα στις νεφρικές αρτηρίες και καυτηριασμό των συμπαθητικών νεύρων με ραδιοκύματα (Symplicity 1, Krum et al, Lancet 2009; 373: 1275-81 & Symplicity HTN-2 Investigators. Lancet 2010; 376: 1903-09). Στις μελέτες αυτές καταδείχθηκε σημαντική μείωση της ΑΠ με ελάχιστες παρενέργειες. Ο χρόνος παρακολούθησης όμως παραμένει ακόμα μικρός και δεν επιτρέπει την εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων.

Διέγερση των καρωτιδικών τασεοϋποδοχέων

Η διέγερση των καρωτιδικών τασεοϋποδοχέων μπορεί να μειώσει την ΕΣΝΑ και να ελαττώσει την ΑΠ για μακρύ χρονικό διάστημα (Doumas M, et al; Expert Opin Ther Targets 13: 413-425, 2009). Πρόσφατα παρουσιάστηκε μια υποδοριώως εμφυτεύσιμη συσκευή μπαταρίας (Rheos Baroreceptor hypertension therapy system) που διεγείρει τα καρωτιδικά σωματία σε κάθε πλευρά και χρησιμοποιήθηκε σε 16 ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση. Η συστολική ΑΠ μειώθηκε κατά 35 ± 8 mmHg και η διαστολική κατά 24 ± 6 mmHg (Young K, et al; J Clin Hypertens 11: 555-563, 2009). Για ορισμένους ασθενείς αυτό συνοδεύτηκε με μείωση των φαρμάκων και υποστροφή της υπερτροφίας της αριστερής κοιλίας. Ακολούθησαν και άλλες μελέτες που δείχνουν ότι η μέθοδος είναι αποτελεσματική για όσο χρόνο εφαρμόζεται (Bisognano JD et al. JACC 2011; 58 (7): 765-773) αλλά είναι ακριβή και δεν στερείται επιπλοκών (π.χ πάρεση υπογλώσσιου νεύρου). Τέλος άλλη μια μέθοδος ρύθμισης του ΣΝΣ μέσω ελέγχου του ρυθμού της αναπνοής με τη χρήση ειδικής μουσικής (Resp-e-rate) δεν φάνηκε να έχει σημαντικά αποτελέσματα.

Συμπερασματικά

Μέχρι τη δεκαετία του 1970 η δράση του ΣΝΣ δεν θεωρούνταν σημαντική για τη διατήρηση του ΕΚΟ από τους νεφρούς. Σήμερα έχει αναγνωριστεί η ισχυρή αλληλεπίδραση μεταξύ νεφρών και ΣΝΣ, τόσο στην παθογένεια της ΑΥ όσο και στη διέγερση του ΣΝΣ που προκαλείται από τον πάσχοντα νεφρό. Η συμπαθητική απονεύρωση των νεφρών δεν βελτιώνει μόνο την ΑΠ αλλά και την αντίσταση στην ινσουλίνη, την υπέρτροφία του μυοκαρδίου και τη βαρύτητα της υπνικής άπνοιας. Απομένει μόνο η δοκιμασία του χρόνου για την πλήρη αξιολόγηση των νέων μεθόδων περιορισμού της συμπαθητικής δραστηριότητας.

ΣΥΣΤΗΜΑ ΡΕΝΙΝΗΣ ΑΓΓΕΙΟΤΑΣΙΝΗΣ. ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΣΤΑΜΑΤΑ Η ΑΝΑΣΤΟΛΗ ΤΟΥ;

Θωμάς Κ. Μακρής

Συντονιστής - Διευθυντής Καρδιολογικού Τμήματος,
Περιφερειακό Γενικό Νοσοκομείο - Μαιευτήριο «ΕΛΕΝΑ ΒΕΝΙΖΕΛΟΥ», Αθήνα

Η αρτηριακή υπέρταση (ΑΥ) παραμένει ένας από τους σημαντικότερους παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακές και νεφρικές επιπλοκές. Η έγκαιρη διάγνωση και η χορήγηση σύγχρονης και αποτελεσματικής θεραπείας, με επίτευξη των θεραπευτικών στόχων (ΑΠ < 140/90 mmHg για το σύνολο των υπερτασικών και ΑΠ 130/80 mmHg για ασθενείς υψηλού κινδύνου) έχει ευεργετικά αποτελέσματα.

Καθοριστικό ρόλο για τη παθογένεια και εκδήλωση της αρτηριακής υπέρτασης και άλλων καρδιαγγειακών παθήσεων καθώς και νεφρικών διαταραχών παίζει η ενεργοποίηση του συστήματος ρενίνης - αγγειοτασίνης - αλδοστερόνης, ιδιαίτερα δε η αυξημένη παραγωγή αγγειοτασίνης II. Επομένως η επιλογή φαρμάκων του άξονα (αΜΕΑ, ARBS) φαίνεται να έχει σημαντικά πλεονεκτήματα. Σύμφωνα με τα υπάρχοντα στοιχεία η ρύθμιση της ΑΠ με τη συγκεκριμένη αγωγή έχει ευνοϊκά αποτελέσματα στην ελάττωση της καρδιαγγειακής θνησιμότητας, και ευεργετική επίδραση σε μια σειρά παραμέτρους (υπερτροφία αριστεράς κοιλίας, μικρο-μάκρο λευκωματινουρία, πρόληψη σακχαρώδους διαβήτη, πρόληψη καρδιακής ανεπάρκειας), η παρουσία των οποίων καθορίζει την πορεία και την πρόγνωση των υπερτασικών ασθενών. Παράλληλα ένας σημαντικός αριθμός μελετών (LIFE, ASCOT, ADVANCE, ACCOMPLISH, HYVET) επιβεβαίωσαν την αναγκαιότητα χορήγησης φαρμακευτικών συνδυασμών για τη ρύθμιση της ΑΠ. Η επιλογή ενός συνδυασμού έχει βασικούς στόχους την καλύτερη αποτελεσματικότητα, την περαιτέρω ελάττωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων, την μείωση των ανεπιθύμητων ενεργειών και το μικρότερο κόστος.

Ο συνδυασμός αΜΕΑ με ARBs είχε γεννήσει πολλές προσδοκίες, με βάση το σκεπτικό ότι πληρέστερος αποκλεισμός του άξονα θα προσέφερε επιπρόσθετα οφέλη. Ένας αριθμός μικρών μελετών και μεταanalύσεων έδειξε ότι ο συγκεκριμένος συνδυασμός οδηγεί σε μεγαλύτερη μείωση της μικρο-μάκρο λευκωματινουρίας σε ασθενείς με αρτηριακή υπέρταση ή σακχαρώδη διαβήτη και νεφρική δυσλειτουργία. Επίσης όταν χορηγήθηκε σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, μελέτη CHARM, προσέφερε επιπρόσθετα οφέλη.

Πρόσφατα στοιχεία και ειδικότερα η μελέτη ONTARGET έδωσε πολύτιμες πληροφορίες. Στη συγκεκριμένη μελέτη, οι ασθενείς οι οποίοι έλαβαν τον συνδυασμό, δεν είχαν επιπρόσθετα οφέλη σε ότι αφορά τη μείωση της καρδιαγγειακής θνητότητας και νοσηρότητας συγκριτικά με αυτούς που πήραν μονοθεραπεία με αΜΕΑ παρά το γεγονός ότι υπήρξε επιπρόσθετη μείωση της ΑΠ. Αντίθετα υπήρξαν περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες (υποτασικά φαινόμενα - επιδείνωση νεφρικής λειτουργίας - μεγαλύτερο ποσοστό διακοπής της θεραπείας). Με βάση αυτά τα ευρήματα, ο συνδυασμός δεν θεωρείται δόκιμος και η χορήγηση του επιφυλάσσεται σε ασθενείς με σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια ή με λευκωματινουρία η οποία δεν ελέγχεται με αΜΕΑ ή ARBs και αυτό κάτω από στενή παρακολούθηση, σύμφωνα με τις αναθεωρημένες οδηγίες της ESH-2009. Αναλογες είναι οι οδηγίες της Καναδικής εταιρείας υπέρτασης, η οποία υποστηρίζει ότι ο συνδυασμός δεν πρέπει να χορηγείται σε ανεπίπλεκτη υπέρταση, σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο χωρίς καρδιακή ανεπάρκεια, διαβητικούς χωρίς μικρολευκωματινουρία και υπερτασικούς μετά από ΑΕΕ. Προς την ίδια κατεύθυνση είναι και οι οδηγίες της Αμερικανικής Εταιρείας Υπέρτασης

Ο συνδυασμός των αναστολέων της ρενίνης με ARBS σύμφωνα με τη μελέτη ALTITUDE έχει ανάλογα προβλήματα και προς το παρόν δεν θεωρείται δόκιμος.

Στα φάρμακα του άξονα ανήκουν επίσης οι ανταγωνιστές της αλδοστερόνης, η συγχορήγηση των οποίων με αΜΕΑ έχει δώσει εξαιρετικά αποτελέσματα στη θεραπεία της

καρδιακής ανεπάρκειας και στην αντιμετώπιση της ανθεκτικής υπέρτασης. Σ' αυτές τις περιπτώσεις, είναι απαραίτητος ο συχνός έλεγχος της νεφρικής λειτουργίας, της ΑΠ και των ηλεκτρολυτών.

Συμπερασματικά, τα φάρμακα του άξονα αποτελούν βασική επιλογή για την αντιμετώπιση της υπέρτασης, των καρδιαγγειακών και νεφρικών επιπλοκών. Οι συνδυασμοί τους με θειαζιδικό διουρητικό ή αναστολέα ασβεστίου παραμένουν συνδυασμοί πρώτης γραμμής με τεκμηριωμένη αποτελεσματικότητα και καρδιαγγειακή προστασία. Αντίθετα ο συνδυασμός των ΑΜΕΑ με ARBs κρίνεται αδόκιμος και χορηγείται μόνο σε ειδικές περιπτώσεις.

Κωνσταντίνος Π. Μακαρίτσης

**Επίκουρος Καθηγητής Παθολογίας,
Παθολογική Κλινική Πανεπιστημίου Θεσσαλίας,
Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Λάρισας, Λάρισα**

Ο υποδοχέας των αλατοκορτικοειδών αποτελεί μέλος της οικογένειας των υποδοχέων των στεροειδών και είναι ο υποδοχέας μέσω του οποίου ασκεί τη δράση της η αλδοστερόνη. Η αλδοστερόνη θεωρείται ότι δρα στους υποδοχείς των αλατοκορτικοειδών που βρίσκονται στα επιθηλιακά κύτταρα (νεφροί, έντερο, σιελογόνοι και ιδρωτοποιοί αδένες) και συμμετέχει σημαντικά στη ρύθμιση της ομοιόστασης του ύδατος και των ηλεκτρολυτών. Ωστόσο, ο υποδοχέας των αλατοκορτικοειδών έχει βρεθεί ότι εκφράζεται και σε μη επιθηλιακούς ιστούς όπως στο μυοκάρδιο και στα ενδοθηλιακά και στα λεία μυϊκά κύτταρα των αγγείων. Η διέγερση αυτών των υποδοχέων οδηγεί σε αύξηση της φλεγμονώδους αντίδρασης και του οξειδωτικού “stress” και επάγει την ίνωση στην καρδιά και στους νεφρούς καθώς και αναδιαμόρφωση του μυοκαρδίου.

Οι ανωτέρω δράσεις της αλδοστερόνης φαίνεται ότι είναι ανεξάρτητες από την επίδρασή της στην αρτηριακή πίεση. Πράγματι, τα ευρήματα από τις κλινικές μελέτες υποδεικνύουν ότι η χορήγηση ανταγωνιστών των υποδοχέων των αλατοκορτικοειδών έχει ως αποτέλεσμα την μείωση της νοσηρότητας αλλά και της θνητότητας σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, χωρίς παράλληλα να ελαττώνουν σημαντικά την αρτηριακή πίεση. Συνεπώς, σε ασθενείς με καρδιαγγειακά νοσήματα η διέγερση των υποδοχέων των αλατοκορτικοειδών στα αγγεία και στη καρδιά φαίνεται να προάγει την αθηροσκληρυνση αυξάνοντας την επίπτωση στεφανιαίας νόσου και καρδιακής ανεπάρκειας, νεφρικής ανεπάρκειας και αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων.

Στοιχεία Παθοφυσιολογίας

Η αλδοστερόνη απομονώθηκε για πρώτη φορά το 1953 και χαρακτηρίζεται ως η κύρια αλατοκορτικοειδική ορμόνη που αυξάνει την επαναρρόφηση Na^+ και ύδατος από το άπω εσπειραμένο και τη φλοιώδη μοίρα του αθροιστικού σωληναρίου του νεφρού.^{1,2,3} Μείζονα ερεθίσματα για την έκκριση αλδοστερόνης από τη σπειροειδή ζώνη του φλοιού των επινεφριδίων αποτελούν η αγγειοτενσίνη II και τα επίπεδα του K^+ του πλάσματος. Η συγκέντρωση της αλδοστερόνης στο πλάσμα είναι πολύ μικρή (<1 nmol/L) και κυκλοφορεί συνδεδεμένη με την αλβουμίνη σε ποσοστό περίπου 50%. Αντιθέτως, τα φυσικά γλυκοκορτικοειδή - κορτιζόλη και κορτικοστερόνη - κυκλοφορούν συνδεδεμένα με την τρανσκορτίνη (δεσμεύουσα τα κορτικοστεροειδή σφαιρίνη - corticosteroid binding globulin) και την αλβουμίνη σε ποσοστό περίπου 95%. Η χημική συγγένεια των φυσικών γλυκοκορτικοειδών προς την τρανσκορτίνη είναι σημαντικά υψηλότερη έναντι αυτής προς την αλβουμίνη.

Οι υποδοχείς των αλατοκορτικοειδών (Mineralocorticoid Receptors-MRs) είναι μέλη της οικογένειας των πυρηνικών υποδοχέων των στεροειδών/ θυρεοειδικών/ ρετινοϊκών/ λιπιδικών/ “ορφανών” υποδοχέων, που απαρτίζεται από 49 μέλη στον άνθρωπο.⁴ Οι MRs ασκούν τις δράσεις τους μέσω μεταβολής στην έκφραση συγκεκριμένων γονιδίων, αλλά έχειδειχθεί ότι μπορεί να συμμετέχουν στις καλούμενες ταχείες μη γονιδιωματικές δράσεις (rapid non-genomic effects).⁵ Οι MRs εκφράζονται στα επιθηλιακά κύτταρα του νεφρού, του κατιόντος κόλου και των σιελογόνων και ιδρωτοποιών αδένων. Ωστόσο, MRs έχουν εντοπιστεί και σε μη επιθηλιακά κύτταρα του ιπποκάμπου, του νεφρού, της καρδιάς (καρδιακά μυϊκά κύτταρα, ενδοθηλιακά, ινοβλάστες, μακροφάγα) και των αγγείων (ενδοθηλιακά και λεία μυϊκά κύτταρα).⁶

Έχει διαπιστωθεί, ότι ο MR παρουσιάζει παρόμοια χημική συγγένεια ως προς τη δέσμευση της αλδοστερόνης και της κορτιζόλης. Το ερώτημα που προκύπτει από αυτή την παρατήρηση

είναι το πώς η αλδοστερόνη ενεργοποιεί επιλεκτικά τον MR στα επιθηλιακά κύτταρα, καθώς αφενός δεν υπάρχει εκλεκτικότητα στο επίπεδο του υποδοχέα και αφετέρου τα επίπεδα της κορτιζόλης στο πλάσμα είναι πάνω από 100 φορές υψηλότερα από τα επίπεδα της αλδοστερόνης.⁷

Η απάντηση στο ερώτημα αυτό προέκυψε με την ανακάλυψη του ρόλου του ενζύμου 11βHSD2 (11β-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 / 11β-υδροξυστεροϊδική αφυδρογονάση τύπος 2), το οποίο εκφράζεται σε υψηλές συγκεντρώσεις μαζί με τον MR στα επιθηλιακά κύτταρα. Το ένζυμο αυτό (11βHSD2) καταλύει τη μετατροπή της κορτιζόλης σε κορτιζόνη, ενώ δεν επηρεάζει την αλδοστερόνη.^{8,9} Η κορτιζόνη δεν ενεργοποιεί τον MR, οπότε διευκολύνεται η επίδραση της αλδοστερόνης στον MR. Το ένζυμο 11βHSD2 εκφράζεται ελάχιστα έως καθόλου στα μη επιθηλιακά κύτταρα της καρδιάς και του ήπατος. Ωστόσο, έχει βρεθεί ότι εκφράζεται στα κύτταρα των αγγείων, καθιστώντας τα αγγεία ευαίσθητα στη δράση της αλδοστερόνης.¹⁰ Ως εκ των ανωτέρω συνάγεται, ότι οι MRs στα καρδιακά μυϊκά κύτταρα, τα οποία δεν διαθέτουν το ένζυμο 11βHSD2, καταλαμβάνονται από την κορτιζόλη, που όπως προαναφέρθηκε κυκλοφορεί σε πολύ υψηλότερες συγκεντρώσεις στο πλάσμα. Εν τούτοις, έχει διαπιστωθεί, ότι σε καταστάσεις όπως το έμφραγμα του μυοκαρδίου και η καρδιακή ανεπάρκεια, τα επίπεδα και η σύνθεση της αλδοστερόνης αυξάνονται σημαντικά, με αποτέλεσμα οι MRs των καρδιακών μυϊκών κυττάρων να υφίστανται τη δράση της αλδοστερόνης.¹¹⁻¹³

Υποδοχείς αλατοκορτικοειδών - Δράσεις στα αγγεία

Οξειδωτικό stress

Υπάρχουν πολλές μελέτες που εξετάζουν το ρόλο των MRs των αγγείων στο οξειδωτικό stress. Η διέγερση των MRs στα λεία μυϊκά κύτταρα και στα ενδοθηλιακά κύτταρα των αγγείων αυξάνει την παραγωγή ελευθέρων ριζών οξυγόνου, ενισχύοντας την έκφραση και την δραστηριότητα των οξειδασών του NADPH.¹⁴⁻¹⁶ Στα ενδοθηλιακά κύτταρα έχει επίσης διαπιστωθεί ότι η αλδοστερόνη μειώνει την G6PD, η οποία αποτελεί σημαντικό παράγοντα ρύθμισης της οξειδωτικής κατάστασης του κυττάρου, οδηγώντας σε αύξηση του οξειδωτικού stress στα αγγεία.¹⁷ Παρότι υπάρχουν κάποια αντικρουόμενα δεδομένα, πολλές μελέτες έχουν καταδείξει ότι η διέγερση των MRs στα ενδοθηλιακά κύτταρα μειώνει τη δραστηριότητα της eNOS και την παραγωγή νιτρικού οξειδίου (NO), συμμετέχοντας περαιτέρω στην αύξηση του οξειδωτικού stress.¹⁸⁻²⁰ Η ενίσχυση του αγγειακού οξειδωτικού stress έχει σημαντικές συνέπειες για τη λειτουργία των αγγειακών κυττάρων και οδηγεί σε αναστολή της αγγειοδιασταλτικής ενδοθηλιακής λειτουργίας, ενώ ταυτόχρονα ενεργοποιεί τις οδούς της φλεγμονής, της θρόμβωσης και της αγγειακής υπερπλασίας με τελική συνέπεια την υπέρταση και την επίταση των αθηροσκληρωτικών βλαβών των αγγείων.

Αγγειοσύσπαση - Αγγειοχάλαση

Η παρουσία των MRs στα αγγεία έχει οδηγήσει στην υπόθεση, ότι η διέγερσή τους θα μπορούσε να συμμετέχει άμεσα στον τόνο των αγγείων και ως εκ τούτου στη ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης, λειτουργία που θα ήταν ανεξάρτητη από την δράση αυτών των υποδοχέων στη ομοίωση του Na^+ στο νεφρό.²¹ Όπως προαναφέρθηκε, η διέγερση των MRs στα αγγεία ελαττώνει την παραγωγή NO με συνέπεια την ελάττωση της γουανυλικής κυκλάσης και την εξ αυτής παραγωγή cGMP, με αποτέλεσμα την μείωση της εισόδου Ca^{++} και την μείωση της αποφωσφορλίωσης της ελαφράς αλυσού της μυοσίνης στα λεία μυϊκά κύτταρα των αγγείων. Η ανωτέρω διαδικασία οδηγεί σε αύξηση του τόνου των αγγείων και αγγειοσύσπαση. Έχει μάλιστα διαπιστωθεί, ότι σε καλλιέργειες λείων μυϊκών κυττάρων η διέγερση των MRs προάγει άμεσα την αγγειοσύσπαση, καθιστώντας αφενός την γουανυλική κυκλάση μη ανταποκρινόμενη στη δράση του NO και αφετέρου αυξάνοντας άμεσα την είσοδο του Ca^{++} .^{20,22,23} Πρέπει πάντως να τονισθεί, ότι οι μελέτες της διέγερσης των MRs των αγγείων σε υγιείς έχουν δώσει αντικρουόμενα στοιχεία, καθώς υπάρχουν μελέτες που έχουν δείξει αγγειοσύσπαση²⁴⁻²⁶ ενώ σε άλλες διαπιστώθηκε αγγειοχάλαση.²⁷ Φαίνεται πάντως ότι όταν μελετώνται ασθενείς με καρδιαγγειακά νοσήματα (αθηροσκληρωτική, καρδιακή ανεπάρκεια, αρτηριακή υπέρταση),

η διέγερση των υποδοχέων οδηγεί σε περιφερική αγγειοσύσπαση και μειωμένη ροή στη βραχιόνιο αρτηρία.^{28,29} Σε συμφωνία με τα ανωτέρω αποτελέσματα είναι και τα στοιχεία κλινικών μελετών, στις οποίες διαπιστώθηκε ότι η χορήγηση ανταγωνιστών των MRs έχει ως συνέπεια τη βελτίωση της εξαρτώμενης από το ενδοθήλιο αγγειοδιαστολής με αύξηση της βραχιονίου ροής, ανεξάρτητα από τις μεταβολές στην αρτηριακή πίεση.³⁰⁻³² Συμπερασματικά, τα δεδομένα των μελετών υποστηρίζουν ότι σε υγιή αγγεία η διέγερση των MRs προκαλεί αγγειοδιαστολή εξαρτώμενη από το ενδοθήλιο μέσω NO, ενώ επί δυσλειτουργίας του ενδοθηλίου, τραυματισμού των αγγείων ή σημαντικού αγγειακού οξειδωτικού stress, η διέγερση των MRs προάγει την αγγειοσύσπαση.³³

Αγγειακή Φλεγμονή

Άμεση διέγερση των MRs in vitro σε λεία μυϊκά κύτταρα και ενδοθηλιακά κύτταρα φαίνεται ότι επιτείνει την έκφραση γονιδίων που προάγουν τη φλεγμονή. Ειδικότερα, η διέγερση των MRs σε ανθρώπινα ενδοθηλιακά κύτταρα προάγει την έκφραση των μορίων προσκόλλησης ICAM1 και VCAM1, με συνέπεια την αυξημένη προσκόλληση λευκοκυττάρων στα ενδοθηλιακά κύτταρα.^{14,34} Επίσης, η χορήγηση αλδοστερόνης σε ανθρώπινα λεία μυϊκά κύτταρα στεφανιαίας αρτηρίας προάγει την έκφραση της ιντερλευκίνης-16 και της κυτταροτοξικής T-λεμφοκυτταρικής πρωτεΐνης 4,³⁵ ενώ παρόμοια αύξηση της έκφρασης των δεικτών φλεγμονής έχει επίσης διαπιστωθεί σε γηρασμένα λεία μυϊκά κύτταρα αορτής αρουραίων.³⁶ Κλινικές μελέτες ως προς τις φλεγμονώδεις δράσεις της διέγερσης των MRs βασίζονται κυρίως στη μέτρηση στο πλάσμα ασθενών της συγκέντρωσης των δεικτών φλεγμονής.³⁷ Χορήγηση αλδοστερόνης ή αγγειοτενσίνης II σε υγιείς ενήλικες είχε ως συνέπεια την αύξηση της συγκέντρωσης στο πλάσμα της ιντερλευκίνης-16. Η αύξηση της ιντερλευκίνης-16 δεν διαπιστώθηκε, όταν χορηγήθηκε στους ασθενείς σπιρονολακτόνη, υποδηλώνοντας ότι στην ανωτέρω διεργασία ενέχεται διέγερση των αλατοκορτικοειδικών υποδοχέων.³⁸ Χορήγηση σπιρονολακτόνης έχει βρεθεί ότι μειώνει τα επίπεδα των MCP-1 και PAI-1 σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου II και αρτηριακή υπέρταση αντίστοιχα.^{39,40} Επίσης, η σπιρονολακτόνη έχει βρεθεί ότι αναστέλλει την έκφραση των παραγόντων PGF και CTGF στην αορτή ασθενών που υποβάλλονται σε αορτοστεφανιαία παράκαμψη.^{41,42} Συμπερασματικά, τα αποτελέσματα των μελετών υποδηλώνουν, ότι η διέγερση των MRs συμβάλλει στη φλεγμονώδη απάντηση, αυξάνοντας την έκφραση προσκολλητικών μορίων, κυτταροκινών και παραγόντων ανάπτυξης που προάγουν την προσέλκυση, συσσώρευση και ενεργοποίηση των φλεγμονωδών κυττάρων και την υπερπλασία των λείων μυϊκών κυττάρων με τελική συνέπεια την επιδείνωση της αθηροσκλήρυνσης των αγγείων.

Βιβλιογραφία

1. Crabbe J. Stimulation of active sodium transport by the isolated toad bladder with aldosterone in vitro. *J Clin Invest* 1961;40:2103-2110.
2. Davis JO, Carpenter CC, Ayers CR, et al. Evidence for a secretion of an aldosterone stimulating hormone from the kidney. *J Clin Invest* 1961;40:684-696.
3. Davis JO, Hartroft PM, Tins DO, et al. The role of the renin angiotensin system in the control of aldosterone secretion. *J Clin Invest* 1962;41:378-389.
4. Mangelsdorf DJ, Thummel C, Beato M, et al. The nuclear receptor superfamily: the second decade. *Cell* 1995;83:835-839.
5. Funder JW. The nongenomic actions of aldosterone. *Endocr Rev* 2005;26:313-321.
6. Messaoudi S, Azibani F, Delcayre C, Jaisser F. Aldosterone, mineralocorticoid receptor, and heart failure. *Mol Cell Endocrinol* 2012;350:266-72.
7. Funder JW, Myles K. Exclusion of corticosterone from epithelial mineralocorticoid receptors is insufficient for selectivity of aldosterone action: in vivo binding studies. *Endocrinol* 1996;137:5264-5268.
8. Funder JW, Pearce P, Smith R, et al. Mineralocorticoid action: target tissue specificity is enzyme, not receptor, mediated. *Science* 1988;242:583-585.
9. Edwards CR, Stewart PM, Burt D, et al. Localisation of 11 betahydroxysteroid dehydrogenase - tissue specific protector of the mineralocorticoid receptor. *Lancet* 1988;2:986-989.

10. Funder JW, Pearce PT, Smith R, et al: Vascular type I aldosterone binding sites are physiological mineralocorticoid receptors. *Endocrinology* 1989;125:2224-2226.
11. Yoshimura M, Nakamura S, Ito T, Nakayama M, Harada E, Mizuno Y et al. Expression of aldosterone synthase gene in failing human heart: quantitative analysis using modified real-time polymerase chain reaction. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:3936-40.
12. Mizuno Y, Yoshimura M, Yasue H, Sakamoto T, Ogawa H, Kugiyama K et al. Aldosterone production is activated in failing ventricle in humans. *Circulation* 2001;103:72-7.
13. Guder G, Bauersachs J, Frantz S, Weismann D, Alolio B, Ertl G et al. Complementary and incremental mortality risk prediction by cortisol and aldosterone in chronic heart failure. *Circulation* 2007;115:1754-61.
14. Caprio, M., Newfell, B.G., LaSala, A., Baur, W.E., Fabbri, A., Rosano, G., Mendelsohn, M.E., Jaffe, I.Z., Functional mineralocorticoid receptors in human vascular endothelial cells regulate ICAM-1 expression and promote leukocyte adhesion. *Circulation Research* 2008;102 (11):1359-1367.
15. Nagata, D., Takahashi, M., Sawai, K., Tagami, T., Usui, T., Shimatsu, A., Hirata, Y. Naruse, M., Molecular mechanism of the inhibitory effect of aldosterone on endothelial NO synthase activity. *Hypertension* 2006;48 (1): 165-171.
16. Iwashima, F., Yoshimoto, T., Minami, I., Sakurada, M., Hirono, Y., Hirata, Y. Aldosterone induces superoxide generation via Rac1 activation in endothelial cells. *Endocrinology* 2008;149 (3): 1009-1014.
17. Leopold, J.A., Dam, A., Maron, B.A., Scribner, A.W., Liao, R., Handy, D.E., Stanton, R.C., Pitt, B., Loscalzo, J. Aldosterone impairs vascular reactivity by decreasing glucose-6-phosphate dehydrogenase activity. *Nature Medicine* 2007;13 (2): 189-197.
18. Liu, S.L., Schmuck, S., Choraczewski, J.Z., Gros, R., Feldman, R.D. Aldosterone regulates vascular reactivity: short-term effects mediated by phosphatidylinositol 3-kinase-dependent nitric oxide synthase activation. *Circulation* 2003; 108 (19): 2400-2406.
19. Mutoh, A., Isshiki, M., Fujita, T. Aldosterone enhances ligand-stimulated nitric oxide production in endothelial cells. *Hypertension Research - Clinical and Experimental* 2008; 31 (9): 1811-1820.
20. Leopold, J.A. Rapid aldosterone signaling and vascular reactivity: relax or don't do it. *Journal of Cardiovascular Pharmacology* 2009;54 (6): 465-467.
21. Mendelsohn, M.E. In hypertension, the kidney is not always the heart of the matter. *Journal of Clinical Investigation* 2005;115 (4): 840-844.
22. Maron, B.A., Zhang, Y.Y., Handy, D.E., Beuve, A., Tang, S.S., Loscalzo, J., Leopold, J.A. Aldosterone increases oxidant stress to impair guanylyl cyclase activity by cysteinyl thiol oxidation in vascular smooth muscle cells. *Journal of Biological Chemistry* 2009;284 (12): 7665-7672.
23. Michea, L., Delpiano, A.M., Hitschfeld, C., Lobos, L., Lavandero, S., Marusic, E.T. Eplerenone blocks nongenomic effects of aldosterone on the Na⁺/H⁺ exchanger, intracellular Ca²⁺ levels, and vasoconstriction in mesenteric resistance vessels. *Endocrinology* 2005;146 (3): 973-980.
24. Farquharson, C.A., Struthers, A.D. Aldosterone induces acute endothelial dysfunction in vivo in humans: evidence for an aldosterone-induced vasculopathy. *Clinical Science* 2002;103(4): 425-431.
25. Schmidt, B.M., Montealegre, A., Janson, C.P., Martin, N., Stein-Kemmesies, C., Scherhag, A., Feuring, M., Christ, M., Wehling, M. Short term cardiovascular effects of aldosterone in healthy male volunteers. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1999;84 (10): 3528-3533.
26. Romagnì, P., Rossi, F., Guerrini, L., Quirini, C., Santiemma, V. Aldosterone induces contraction of the resistance arteries in man. *Atherosclerosis* 2003;166(2): 345-349.
27. Nietlispach, F., Julius, B., Schindler, R., Bernheim, A., Binkert, C., Kiowski, W., Brunner-La Rocca, H.P. Influence of acute and chronic mineralocorticoid excess on endothelial function in healthy men. *Hypertension* 2007;50 (1): 82-88.
28. Wehling, M., Spes, C.H., Win, N., Janson, C.P., Schmidt, B.M., Theisen, K., Christ, M. Rapid cardiovascular action of aldosterone in man. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1998;83 (10): 3517-3522.
29. Gunaruwan, P., Schmitt, M., Sharman, J., Lee, L., Struthers, A., Frenneaux, M. Effects of aldosterone on forearm vasculature in treated chronic heart failure. *American Journal of Cardiology* 2005;95 (3): 412-414.
30. Farquharson, C.A., Struthers, A.D. Spironolactone increases nitric oxide bioactivity, improves endothelial vasodilator dysfunction, and suppresses vascular angiotensin I/angiotensin II conversion in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2000;101: 594-597.
31. Macdonald, J.E., Kennedy, N., Struthers, A.D., 2004. Effects of spironolactone on endothelial function, vascular angiotensin converting enzyme activity, and other prognostic markers in patients with mild heart failure already taking optimal treatment. *Heart* 2004;90 (7): 765-770.

32. Nishizaka, M.K., Zaman, M.A., Green, S.A., Renfro, K.Y., Calhoun, D.A. Impaired endothelium-dependent flow-mediated vasodilation in hypertensive subjects with hyperaldosteronism. *Circulation* 2004;109 (23): 2857-2861.
33. Skott, O., Uhrenholt, T.R., Schjerning, J., Hansen, P.B., Rasmussen, L.E., Jensen, B.L. Rapid actions of aldosterone in vascular health and disease - friend or foe? *Pharmacology and Therapeutics* 2006;111 (2): 495-507.
34. Deuchar, G.A., Mclean, D., Hadoke, P.W.F., Brownstein, D.G., Webb, D.J., Mullins, J.J., Chapman, K., Seckl, J.R., Kotelevtsev, Y.V. 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 2 deficiency accelerates atherogenesis and causes proinflammatory changes in the endothelium in apoE^{-/-} mice. *Endocrinology* 2011;1 (152): 236-246.
35. Jaffe, I.Z., Mendelsohn, M.E., 2005. Angiotensin II and aldosterone regulate gene transcription via functional mineralocorticoid receptors in human coronary artery smooth muscle cells. *Circulation Research* 2005;96 (6): 643-650.
36. Krug, A.W., Allenhofer, L., Monticone, R., Spinetti, G., Gekle, M., Wang, M., Lakatta, E.G. Elevated mineralocorticoid receptor activity in aged rat vascular smooth muscle cells promotes a proinflammatory phenotype via extracellular signal-regulated kinase 1/2 mitogen-activated protein kinase and epidermal growth factor receptor-dependent pathways. *Hypertension* 2010;55 (6): 1476-1483.
37. Pickering, T.G. Stress, inflammation, and hypertension. *Journal of Clinical Hypertension* 2007;9 (7): 567-571.
38. Luther, J.M., Gainer, J.V., Murphey, L.J., Yu, C., Vaughan, D.E., Morrow, J.D., Brown, N.J. Angiotensin II induces interleukin-6 in humans through a mineralocorticoid receptor-dependent mechanism. *Hypertension* 2006;48 (6): 1050-1057.
39. Ma, J., Albornoz, F., Yu, C., Byrne, D.W., Vaughan, D.E., Brown, N.J. Differing effects of mineralocorticoid receptor-dependent and -independent potassium sparing diuretics on fibrinolytic balance. *Hypertension* 2005;46 (2): 313-320.
40. Takebayashi, K., Matsumoto, S., Aso, Y., Inukai, T. Aldosterone blockade attenuates urinary monocyte chemoattractant protein-1 and oxidative stress in patients with type 2 diabetes complicated by diabetic nephropathy. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2006;91 (6): 2214-2217.
41. Jaffe, I.Z., Newell, B.G., Aronovitz, M., Mohammad, N.N., McGraw, A.P., Perreault, R.E., Ehsan, A., Mendelsohn, M.E. Placental growth factor mediates aldosterone-dependent vascular injury in mice. *Journal of Clinical Investigation* 2010;120 (11): 3891-3900.
42. Newell BG, Iyer LK, Mohammad NN, McGraw AP, Ehsan A, Rosano G, Huang PL, Mendelsohn ME, Jaffe IZ. Aldosterone regulates vascular gene transcription via oxidative stress-dependent and -independent pathways. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2011;31: 1871-1880.

Δήμητρα Μπαχαράκη

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

Ο καρδιαγγειακός κίνδυνος σε ενήλικες ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο (ΧΝΝ) αυξάνεται εκθετικά όταν ο ρυθμός σπειραματικής διήθησης μειωθεί κάτω από 60 ml/min (3^ο στάδιο ΧΝΝ), φτάνοντας στο τελικό στάδιο (5^ο ΧΝΝ) να αποτελεί το 50% των θανάτων των ασθενών, 20 με 30 φορές μεγαλύτερος του γενικού πληθυσμού. Η παρουσία των παραδοσιακών παραγόντων κινδύνου, βάσει της μελέτης Framingham, όπως Αρτηριακή Υπέρταση, Σακχαρώδης Διαβήτης, που αποτελούν και τα κύρια αίτια ΧΝΝ, Δυσλιπιδαιμία, κλπ δεν επαρκούν για να ερμηνεύσουν αυτό το φαινόμενο. Τα τελευταία χρόνια μελετάται η συμμετοχή μη παραδοσιακών παραγόντων κινδύνου καρδιαγγειακής νόσου, οι οποίοι σχετίζονται με την νεφρική νόσο και στοχεύουν στο αγγείο προάγοντας την εξωσκελετική επασβέστωση, όπως το οξειδωτικό και καρβονικό στρές, οι φλεγμονώδεις κυτταροκίνες, προϊόντα μεταβολισμού γλυκόζης και η διαταραχή του οστικού μεταβολισμού με αποτέλεσμα την υπερφωσφαταιμία ή και την υπερασβεστιαίμια.

Το 40% των ασθενών με ΧΝΝ εμφανίζουν επασβέστωση αγγείων σε σχέση με το 13% μαρτύρων με φυσιολογική νεφρική λειτουργία και επιπλέον διαπιστώνεται θετική συσχέτιση μεταξύ της αγγειακής επασβέστωσης και την πρόοδο της νεφρικής νόσου, συσχέτιση η οποία επαυξάνεται σε διαβητικούς ασθενείς. Η επασβέστωση κατηγοριοποιείται σε τέσσερις κύριους τύπους, ανάλογα με την εντόπιση: Αθηροσκληρωτική (έσω χιτώνας), Αρτηριοσκληρωτική (μέσος χιτώνας, Monckeberg's sclerosis), Καρδιακών βαλβίδων και Ουραιμική Ασβεστοποίησης Αρτηριοπάθεια, ή Καλσιφύλαξη (Calciphylaxis, Calcific Uremic Arteriolopathy).

Η αγγειακή επασβέστωση έχει σημαντικές κλινικές επιπτώσεις και θεωρείται σοβαρός προγνωστικός παράγοντας για επακόλουθα καρδιαγγειακά συμβλήματα, όπως έμφραγμα μυοκαρδίου και Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο. Σχετίζεται παθογενετικά μεταξύ άλλων με την μείωση της αορτικής ευενδοτότητας, την καρδιακή υπερτροφία και ανεπάρκεια και την υπενδοκάρδια ισχαιμία.

Πρόσφατες μελέτες αναδεικνύουν ότι η αγγειακή επασβέστωση δεν αποτελεί μια παθητική διαδικασία εναπόθεσης ασβεστίου και φωσφόρου στο τοίχωμα των αγγείων και τις καρδιακές βαλβίδες, όπως εικαζόταν παλαιότερα. Αντιθέτως πρόκειται για μια κυτταρική διαδικασία, με υψηλή ρύθμιση, η οποία μοιράζεται πολλά κοινά χαρακτηριστικά με την διαμόρφωση οστίτη ιστού. Κυρίαρχο ρόλο φαίνεται να διαδραματίζει το αγγειακό μυϊκό κύτταρο (Vascular Smooth Muscle Cell), το οποίο ως απόγονος του αρχέγονου μεσεγχειματικού κυττάρου διαθέτει όλο τον γονιδιακό εξοπλισμό προκειμένου να μετατραπεί σε οστεοκύτταρο, υπό κατάλληλη διέγερση, με αποτέλεσμα τον σχηματισμό θεμέλιας ουσίας και την επακόλουθη μετάλλωση αυτής με υδροξυαπατίτη.

Το γεγονός ότι ένα ποσοστό της τάξης 20% των ασθενών ΤΣΧΝΑ προφυλάσσονται από την παρουσία αγγειακών επασβεστώσεων (μη ασβεστοποιητές), παρά την παρουσία των αναφερόμενων παραγόντων κινδύνου, τονίζει το γεγονός ότι στην παθογένεια της βλάβης διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο παράλληλα με τους προαγωγούς και οι ανασταλτές της ασβεστοποίησης, αναφέρονται ενδεικτικά στους δεύτερους οι Fetuin A, Matrix gla protein (MGP), Pyrophosphate (PPi), Bone Morphogenic Protein (BMP).

Η αγγειακή επασβέστωση διαπιστώνεται και ποσοτικοποιείται κλινικά με απεικονιστικές μεθόδους. Από την Αξονική Τομογραφία Καρδιάς υψηλής ευκρίνειας, (Electron Beam Computed Tomography EBCT, Multi-Slice Computed Tomography), η οποία αποτελεί μελέτη αναφοράς, αλλά είναι ακριβή και δύσχροστη, μέχρι απλούστερες μεθόδους οι οποίοι μπορεί να χρησιμοποιηθούν στην καθημερινή κλινική πράξη και οι οποίες εμφανίζουν συσχέτιση με την πρώτη και την καρδιαγγειακή θνησιμότητα και θνητότητα: Υπέρηχος καρδιάς με έλεγχο

ασβεστώσεων βαλβίδων, Υπέρηκος καρωτίδας, Απλή ακτινογραφία της κοιλιακής αορτής (Leena Kaupilla δείκτης επασβεστώσης), των άκρων χειρών (δακτυλικές και κερκιδικές αρτηρίες), της λεκάνης (λαγόνιες και μηριαίες αρτηρίες).

Θεραπευτικά υπάρχουν ενδείξεις ότι τα νεότερα φάρμακα τα οποία έχουν εισαχθεί στην θεραπευτική φαρέτρα του δευτεροπαθούς Υπερπαραθυρεοειδισμού, όπως σεβελαμέρη, καρβονικό λανθάνιο, σινακαλοσέτη και παρακαλσιπόλη, πιθανώς να αναχαιτίζουν ή και να αποτρέπουν την καταστροφική και προοδευτική αγγειακή επασβεστώση της νεφρικής νόσου.

Βιβλιογραφία

1. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *AmJKidney Dis* 1998, Nov; 32 (5 Suppl 3): S112-119.
2. Zhu D, Mackenzie NCW, Farquharson C, MacRae VE. Mechanisms and clinical consequences of vascular calcification. *Frontiers in Endocrinology* 2012;3: Article 95: 1-12
3. Kramer H, Toto R, Peshock R, Cooper R, Victor R. Association between chronic kidney disease and coronary artery calcification: the Dallas Heart study. *JAmSocNephrol* 2005;16: 507-513.
4. Yang H et al. *Kidney Int* 2004 Dec; 66(6): 2293-9.
5. Moe SM, Chen NX. Mechanisms of Vascular Calcification in chronic Kidney Disease. *J Am Soc nephrol* 2008; 19: 213-216.
6. Bellasi A, Ferramosca E, Ratti C, Block G, Raggi P. Cardiac valve calcification is a marker of vascular disease in prevalent hemodialysis patients. *JNephrol* 2012; 25(02): 211-218.
7. Kaupilla LI et al. Abdominal Aorta Calcification Score (AACS) in plain X-Ray. *Atherosclerosis* 1997; 132: 245-250.
8. Adragao T et al. A plain x-ray vascular calcification score is associated with arterial stiffness and mortality in dialysis patients. *Nephrol Dial Transpl* 2009; mar; 24 (3): 997-1002.
9. Chertow GM et al. Sevelamer attenuates the progression of coronary and aortic calcification in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2002; 62: 245-252.
10. Toussaint ND et al. Attenuation of aortic calcification with lanthanum carbonate versus calcium-based phosphate binders in hemodialysis: A pilot randomized controlled trial. *Nephrology* March 2011; 16 (3): 290-298.
11. Raggi P et al. The ADVANCE study: a randomized study to evaluate the effects of cinacalcet plus low-dose vitamin D on vascular calcification in patients on hemodialysis. *NDT* 2010; Dec 8: 1-13.
12. Mathew S et al. Vitamin D Receptor Activators Can Protect against Vascular Calcification. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19: 1509-1519.

Κωνσταντίνος Φουρτούνας

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

Η κολπική μαρμαρυγή αποτελεί τη συχνότερη αρρυθμία στην καθημερινή κλινική πρακτική και ο επιπολασμός της στο γενικό πληθυσμό αυξάνεται σχεδόν γεωμετρικά με την πάροδο της ηλικίας, ξεκινώντας από περίπου 2% στην ηλικία των εξήντα ετών και ξεπερνώντας στο 8% σε ηλικίες άνω των 80 ετών. Η ύπαρξη κολπικής μαρμαρυγής αυξάνει τη νοσηρότητα (πρώτη αιτία εισαγωγών για αρρυθμίες) και τη θνητότητα (40-90%) κύρια λόγω αυξημένου κινδύνου Αγγειακών Εγκεφαλικών Επεισοδίων (ΑΕΕ) και καρδιακής ανεπάρκειας και επηρεάζει την ποιότητα ζωής των ασθενών. Η αντιμετώπιση των ασθενών με κολπική μαρμαρυγή επικεντρώνεται στον έλεγχο της καρδιακής συχνότητας και στην πρόληψη πιθανών θρομβοεμβολικών επιπλοκών. Εδώ, κυρίαρχη θέση κατέχουν τα κουμαρινικά αντιπηκτικά με INR στόχο 2-3, ενώ τα τελευταία χρόνια χρησιμοποιούνται και νεώτερα από του στόματος αντιπηκτικά όπως οι αναστολείς της θρομβίνης (dabigatran, ximelagatran) και οι αναστολείς του παράγοντα Χα (rivaroxaban, apixaban, edoxaban) που δεν χρήζουν παρακολούθησης του INR.

Ταυτόχρονα, η Χρόνια Νεφρική Νόσος (ΧΝΝ) παρουσιάζει αυξημένη επίπτωση και επιπολασμό στις μεγαλύτερες ηλικίες έχοντας σαν αποτέλεσμα τη συνύπαρξη κολπικής μαρμαρυγής και ΧΝΝ σε ένα μεγάλο ποσοστό ασθενών. Η μέχρι σήμερα βιβλιογραφία σχετικά με την κολπική μαρμαρυγή στη ΧΝΝ κρίνεται ως μάλλον περιορισμένη, αφού οι περισσότερες μελέτες είναι μελέτες παρατήρησης (observational studies) που επικεντρώνονται στην επίπτωση και τον επιπολασμό της, τα χαρακτηριστικά των ασθενών, την εκάστοτε φαρμακευτική αγωγή και τις επιπλοκές της. Με βάση τις μελέτες αυτές, ο επιπολασμός της κολπικής μαρμαρυγής στους ασθενείς με ΧΝΝ 3-4 δεν είναι πλήρως καθορισμένος (~ 15%), αλλά φαίνεται ότι η συχνότητα της κολπικής μαρμαρυγής είναι τριπλάσια στους ασθενείς αυτούς σε σύγκριση με ασθενείς παρόμοιας ηλικίας και φύλου χωρίς ΧΝΝ. Αντίθετα, δεδομένα από διάφορες μελέτες σε ασθενείς με ΧΝΝ σταδίου 5 αναφέρουν επιπολασμό της τάξης του 11-27%. Οι διαφορές αυτές οφείλονται κύρια στα διαφορετικά χαρακτηριστικά των μελετώμενων πληθυσμών (νεοεισερχόμενοι στην αιμοκάθαρση ή και παλαιοί αιμοκαθαιρόμενοι ασθενείς, διαφορετικές μέσες ηλικίες) αλλά και στους διαφορετικούς ορισμούς της κολπικής μαρμαρυγής σε κάθε μελέτη (παροξυσμική, επίμονη, μόνιμη). Σύμφωνα με τις καλύτερα τεκμηριωμένες μελέτες πάντως, το ποσοστό της παραμένει αξιοσημείωτο (~ 8-10%) στους ασθενείς που υποβάλλονται σε χρόνια αιμοκάθαρση.

Οι κατευθυντήριες οδηγίες (guidelines) για την φαρμακευτική αντιμετώπιση της μη βαλβιδικής (non-valvular) κολπικής μαρμαρυγής στο γενικό πληθυσμό, βασίζονται σε αλγορίθμους (CHADS2, CHA2DS2-VASc) που λαμβάνουν υπόψη παράγοντες κινδύνου για αθηροεμβολικά συμβάματα (συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, υπέρταση, ηλικία > 75 έτη, σακχαρώδης διαβήτης, προηγούμενο ιστορικό Α.Ε.Ε για την κλίμακα CHADS2, ή επιπλέον το φύλο του ασθενούς (θήλυ), ηλικία μεταξύ 65-74 έτη και το ιστορικό αγγειακής νόσου για την κλίμακα CHA2DS2-VASc), αλλά και σε αλγορίθμους (OBRI, HEMORR2 HAGES, HAS-BLED) για πιθανούς κινδύνους από αιμορραγία.

Παρόλα αυτά, σε όλες τις μεγάλες παρεμβατικές μελέτες, η ύπαρξη ΧΝΝ αποτέλεσε κριτήριο αποκλεισμού, με αποτέλεσμα να μην υπάρχουν επαρκή δεδομένα, αλλά ούτε και σαφείς οδηγίες για την αντιμετώπιση της κολπικής μαρμαρυγής στους ασθενείς με ΧΝΝ σταδίου 3-5. Οι μέχρι σήμερα δημοσιευμένες μελέτες αναφορικά με την κολπική μαρμαρυγή στη αιμοκάθαρση δείχνουν ότι οι ασθενείς αυτοί παρουσιάζουν αυξημένη θνητότητα. Με βάση τις κλίμακες CHADS2 ή CHA2DS2-VASc για το γενικό πληθυσμό, η πλειοψηφία των ασθενών αυτών θα έπρεπε να λαμβάνει από του στόματος αντιπηκτική αγωγή. Παρόλα αυτά, αν και ο

κίνδυνος για ΑΕΕ αυξάνει κατά 9-10 φορές στους αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή, παγκοσμίως ένα σχετικά μικρό ποσοστό ασθενών (25-30%) λαμβάνει από του στόματος αντιπηκτικά.

Οι λόγοι που κάνουν τους νεφρολόγους να είναι μάλλον διστακτικοί είναι πολλοί:

- Δεν υπάρχουν προοπτικές μελέτες που να έχουν δείξει σαφή υπεροχή της από του στόματος αντιπηκτικής αγωγής στους ασθενείς με ΧΝΝ.
- Ο κίνδυνος αιμορραγίας είναι αυξημένος στους ασθενείς με ΧΝΝ
- Τα περισσότερα ΑΕΕ στους ασθενείς με ΧΝΝ είναι θρομβωτικά, αλλά τα αιμορραγικά ΑΕΕ σχετίζονται με αυξημένη θνητότητα.
- Δεν υπάρχουν βιβλιογραφικά δεδομένα για τους στόχους της θεραπείας (INR) με τα από του στόματος κουμαρινικά αντιπηκτικά στην αιμοκάθαρση.
- Υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις επιδείνωσης της αγγειακής επασβέστωσης αλλά και της εμφάνισης «καλσιφύλαξης» με τη χορήγηση των από του στόματος κουμαρινικών αντιπηκτικών.
- Δεν υπάρχουν επαρκή βιβλιογραφικά δεδομένα για τα νεώτερα από του στόματος αντιπηκτικά για τους ασθενείς με ΧΝΝ σταδίου 5, ενώ μόνον οι dabigatran και rivaroxaban έχουν εγκριθεί για χρήση σε ασθενείς με ΧΝΝ σταδίου 3-4 (eGFR > 15-30 ml/min).

Επίσης θα πρέπει να τονιστεί ότι «εναλλακτικές» θεραπείες της κολπικής μαρμαρυγής με ασπιρίνη ή κλοπιδογρέλη ή συνδυασμό αυτών, υπολείπονται της βαρφαρίνης και δεν έχουν δείξει ενθαρρυντικά αποτελέσματα αναφορικά με την πρόληψη των θρομβοεμβολικών επιπλοκών στο γενικό πληθυσμό, ενώ φαίνεται να σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγικών επιπλοκών στους ασθενείς με ΧΝΝ.

Σε μία πολύ πρόσφατη μελέτη 132.372 ασθενών, οι Olesen και συν αναφέρουν αυξημένο κίνδυνο ΑΕΕ και θρομβοεμβολικών συμβαμάτων καθώς και ευεργετική δράση της χορήγησης βαρφαρίνης στους ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή και ΧΝΝ σταδίου 3-5, σε σχέση με ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία, αλλά ταυτόχρονα και αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας από τη λήψη βαρφαρίνης ή/και ασπιρίνης. Τα αποτελέσματα της μελέτης αυτής υποδηλώνουν, για πρώτη φορά στη βιβλιογραφία, οφέλη από τη χρήση της βαρφαρίνης στους ασθενείς με ΧΝΝ.

Παρόλα αυτά, το συνολικό όφελος από την αντιπηκτική αγωγή στους ασθενείς με ΧΝΝ και κολπική μαρμαρυγή είναι δύσκολο να καθοριστεί πλήρως και η απόφαση για έναρξη ή όχι αντιπηκτικής αγωγής θα πρέπει να εξατομικεύεται. Οι πρόσφατες συστάσεις της ομάδας εργασίας KDIGO (non evidence-based) δεν συνιστούν τη χορήγηση κουμαρινικών αντιπηκτικών σε ασθενείς με ΧΝΝ σταδίου 5 ως πρωτογενή πρόληψη για ΑΕΕ, αλλά μόνο ως δευτερογενή πρόληψη. Μέχρι να υπάρχουν σαφή βιβλιογραφικά δεδομένα, θα συνεχίσουμε να πορευόμαστε, όπως ο αρχαίος Οδυσσέας, μεταξύ της Σκύλλας (αθηροεμβολικές επιπλοκές) και της Χάρυβδης (αιμορραγικές επιπλοκές).

Βιβλιογραφία

1. Abbott KC, Trespalacios F, Taylor A, et al. Atrial fibrillation in chronic dialysis patients in the United States: risk factors for hospitalization and mortality. BMC Nephrology 2003; 4:1-10.
2. Atar I, Konas D, Acikel S, et al. Frequency of atrial fibrillation and factors related to its development in dialysis patients. Int J Cardiol. 2006; 106: 47-51.
3. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2010; 31:2369-2429.
4. Chan KE, Lazarus JM, Thadhani R, et al. Warfarin use associates with increased risk for stroke in hemodialysis patients with atrial fibrillation. J Am Soc Nephrol 2009; 20:2223-2233.
5. Fuster V, Rydén LE, Asinger RW, et al. The ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with atrial fibrillation. Eur Heart J. 2001; 22:1852-1923.

6. Hart RG, Pearce LA, Asinger RW, et al. Warfarin in atrial fibrillation patients with moderate chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6:2599-2604.
7. Herzog CA, Asinger RW, Berger AK, et al. Cardiovascular disease in chronic kidney disease. A clinical update from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int.* 2011; 80:572-586.
8. Manolis AJ, Rosei EA, Coca A, et al. Hypertension and atrial fibrillation: diagnostic approach, prevention and treatment. Position paper of the Working Group "Hypertension Arrhythmias and Thrombosis" of the European Society of Hypertension. *J Hypertens* 2012; 30:239-252.
9. Olesen BJ, Lip GYH, Kamper AL, et al. Stroke and bleeding in atrial fibrillation with chronic kidney disease. *N. Engl J Med* 2012; 367:625-635.
10. Potpara TS, Lip GY, Apostolakis S. New anticoagulant treatments to protect against stroke in atrial fibrillation. *Heart.* 2012; 98:1341-1347
11. Power A, Chan K, Singh SK, et al. Appraising stroke risk in maintenance hemodialysis patients: a large single-center cohort study. *Am J Kidney Dis.* 2012; 59:249-257.
12. Quinn RR, Scott-Douglas N. Warfarin: safe in dialysis patients with atrial fibrillation? *Nat Rev Nephrol.* 2010; 6:17-18.
13. Reinecke H, Brand E, Mesters R, et al. Dilemmas in the management of atrial fibrillation in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20:705-711.
14. Soliman EZ, Prineas RJ, Go AS, et al. Chronic kidney disease and prevalent atrial fibrillation: the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC). *Am Heart J* 2010; 159:1102-1107.
15. Tsagalis G, Bakirtzi N, Manios E, et al. Atrial fibrillation in chronic hemodialysis patients: Prevalence, types, predictors, and treatment practices in Greece. *Art Org* 2011; 35:916-922.
16. Toyoda K, Fujii K, Fujimi S, et al. Stroke in patients on maintenance hemodialysis: A 22-year single-center study. *Am J Kidney Dis.* 2005; 45:1058-1066.
17. Vazquez E, Sanchez-Perales C, Borrego F, et al. Influence of atrial fibrillation on the morbido-mortality of patients on hemodialysis. *Am Heart J* 2000; 140:886-890.
18. Wetmore JB, Mahnken JD, Rigler SK, et al. The prevalence of and factors associated with chronic atrial fibrillation in Medicare/Medicaid-eligible dialysis patients. *Kidney Int.* 2012; 81:469-476.
19. Winkelmayer WC, Liu J, Setoguchi S, et al. Effectiveness and safety of warfarin initiation in older hemodialysis patients with atrial fibrillation. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6:2662-2668.
20. Winkelmayer WC, Patrick AR, Liu J, et al. The increasing prevalence of atrial fibrillation among hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol.* 2011; 22:349-357.
21. Wizemann V, Tong L, Satayathum S, et al. Atrial fibrillation in hemodialysis patients: clinical features and associations with anticoagulant therapy. *Kidney Int* 2010; 77:1098-1106.

ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΝΗ-ΣΤΟΧΟΣ ΣΤΟ ΝΕΦΡΟΠΑΘΗ ΚΑΤΑ ΤΗ ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΕΞΩΓΕΝΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΔΙΕΓΕΡΣΗΣ ΤΗΣ ΕΡΥΘΡΟΠΟΙΗΣΗΣ

Γαρυφαλιά Σ. Περυσινάκη

Νεφρολόγος, Επιμελήτρια Β΄, Γενικό Νομαρχιακό Νοσοκομείο Ρεθύμνου, Κρήτη

Η αναιμία στη χρόνια νεφρική νόσο (ΧΝΝ) είναι ορθόχρωμη, ορθοκυτταρική. Οφείλεται πρωταρχικώς στη μείωση της ενδογενούς ερυθροποιητίνης (ΕΡΟ) λόγω της μειωμένης ενεργού νεφρικής μάζας και δευτερευόντως στη μικρότερη διάρκεια ζωής των ερυθροκυττάρων. Εκδηλώνεται όταν $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ [1]. Η τεκμηρίωση της νεφρογενούς αναιμίας γίνεται αφού αποκλειστούν εξωνεφρικά αίτια όπως η απώλεια αίματος, η σιδηροπενία, η έλλειψη Β12 και φυλικού οξέος. Από το 1990, διορθώνεται η αναιμία στους ασθενείς με ΧΝΝ τελικού και προτελικού σταδίου, με τη χρήση παραγόντων διέγερσης της ερυθροποίησης (ΕSA). Τα θετικά αποτελέσματα είναι πολλαπλά και συντελούν σε καλύτερη ποιότητα ζωής των ασθενών [2]. Η ανασυνδυσασμένη ανθρώπινη ΕΡΟ και η δαρβοποετίνη είναι οι ΕSA που χρησιμοποιούνται σήμερα. Η δαρβοποετίνη διαθέτει πέντε και η ΕΡΟ τρεις αμινοτελικές ολιγοσακχαριδικές αλυσούρες οι οποίες προσδίδουν στην πρώτη μεγαλύτερο χρόνο ημίσειας ζωής και ως εκ τούτου δυνατότητα για αραιότερη χορήγηση. Με τα επίπεδα της αιμοσφαιρίνης (Hb) και όχι με τον αιματοκρίτη προσδιορίζεται το όριο έναρξης και ο στόχος της θεραπείας. Οι κατευθυντήριες οδηγίες που διέπουν τη θεραπεία με ΕSA διαφέρουν ανάλογα με τον οργανισμό - επιστημονική εταιρεία και τη χώρα που τις εκδίδει. Γενικά η έναρξη θεραπείας με ΕSA συνιστάται σε όλους στους ασθενείς με ΧΝΝ, σε ΠΚ και σε ΑΜΚ που (α) τα επίπεδα Hb είναι χαμηλότερα από 10mg/dL (ή 11mg/dL), (β) έχουν επαρκή αποθέματα σιδήρου και (γ) έχει αποκλειστεί κάθε άλλο αίτιο αναιμίας. Ο στόχος είναι να διατηρηθούν σταθερά επίπεδα Hb: 10mg/dL - 12mg/dL και ο ΕSA διακόπτεται ή μειώνεται όταν η Hb ξεπεράσει τα επίπεδα αυτά. Ωστόσο σε κάθε περίπτωση εξατομικεύεται η θεραπεία, λαμβάνοντας υπ' όψιν τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά κάθε ασθενούς, με κριτήρια να βελτιωθεί η ποιότητα ζωής, να μειωθούν οι μεταγίσεις, αλλά και οι παρενέργειες από τη χορήγηση των ΕSA. Η αρχική δόση ΕSA πρέπει να είναι η χαμηλότερη δυνατή και η τιτλοποίηση να είναι ομαλή ώστε να αποφεύγονται μεγάλες διακυμάνσεις των επιπέδων της Hb. Η χρήση των ΕSA δε δικαιολογείται για τιμές Hb υψηλότερες του 12mg/dL [3].

Βιβλιογραφία

1. Hsu, C.Y., C.E. McCulloch, and G.C. Curhan, Epidemiology of anemia associated with chronic renal insufficiency among adults in the United States: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *J Am Soc Nephrol*, 2002. **13**(2): p. 504-10.
2. Erslev, A.J., Erythropoietin. *N Engl J Med*, 1991. **324**(19): p. 1339-44.
3. Locatelli, F., et al., Target haemoglobin to aim for with erythropoiesis-stimulating agents: a position statement by ERBP following publication of the Trial to reduce cardiovascular events with Aranesp therapy (TREAT) study. *Nephrol Dial Transplant*, 2010. **25**(9): p. 2846-50.

Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΣΙΔΗΡΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΣΤΗΝ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΑΝΑΙΜΙΑΣ ΣΤΟΝ ΑΣΘΕΝΗ ΜΕ ΝΕΦΡΙΚΗ Η΄/ΚΑΙ ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΝΟΣΟ

Κωνσταντίνος Περάκης

Διευθυντής Νεφρολογικού Τμήματος, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ηρακλείου,
Κρήτη

Η αναιμία είναι μια συχνή εικόνα στη ΧΝΝ πριν την ένταξη σε κάθαρση, είναι συνήθως ορθόχρωμη και ορθοκυτταρική και εμφανίζεται όταν το $GFR < 60 \text{ mL/ min per } 1.73 \text{ m}^2$. Καθώς επιδεινώνεται η νεφρική λειτουργία αυξάνεται η συχνότητα εμφάνισης της.

Από τη μελέτη NHANES σε πάνω από 15000 ασθ. με αναιμία ($Hgb < 12 \text{ g/dLA}$, $Hgb < 11 \text{ g/dLG}$):

Σε $GFR = 60 \text{ mL/ min per } 1.73 \text{ m}^2$ είχε αναιμία το 1%, σε $GFR = 30 \text{ mL/ min per } 1.73 \text{ m}^2$ το 9% και σε $GFR = 15 \text{ mL/ min per } 1.73 \text{ m}^2$ το 33-67%.

Η διάγνωση της σιδηροπενίας τίθεται από τον απόλυτο αριθμό ερυθρών, τα ΔΕΚ, το σίδηρο ορού, την ολική δεσμευτική ικανότητα σιδήρου, το κορεσμό τρανσφερίνης και τη φερριτίνη ορού.

Η απόλυτη έλλειψη σιδήρου υπάρχει σε κορεσμό Τρανσφερίνης $< 20\%$ και Φερριτίνη ορού $< 100 \text{ ng/mL}$ σε ασθενείς πριν την ενταξη σε κάθαρση και περιτοναϊκή κάθαρση και $< 200 \text{ ng/mL}$ σε αιμοκάθαρση.

Επάρκεια αποθεμάτων σιδήρου αλλά αδυναμία επαρκούς μεταφοράς του σιδήρου από τις αποθήκες για ερυθροποίηση με τη χορήγηση Ερυθροποιητίνης χαρακτηρίζει τη λειτουργική έλλειψη σιδήρου.

Φλεγμονώδεις μπλόκ σιδήρου απαντά σε ασθενείς με ανθεκτική αναιμία που οφείλεται κύρια σε υποκείμενη φλεγμονώδη νόσο.

Η απώλεια αίματος αποτελεί τη κύρια αιτία σιδηροπενίας είτε είναι εμφανής όπως: τραυματική, αιματέμεση, μέλαινα, αιμόπτυση, μακροσκοπική αιματουρία, είτε τυφλή όπως: απώλεια από ΓΕΝ, αιμοδοτές, μετεγχειρητικά, επαναλαμβανόμενες αιμοληψίες και σε μνημοπυρροραγίες, μετά από τοκετό και τη γαλουχία σε γυναίκες.

Είναι συχνή επίσης σε χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια (ΚΑ) και κυμαίνεται σε επίπεδα 4-55%. Η επίπτωση της φαίνεται να αυξάνεται με την επιδείνωση της ΚΑ (από 9% σε κλάση κατά ΝΥΗΑ Ι σε 79 % σε ΙV).

Τα αυξημένα επίπεδα κυτταροκινών, αναιμία από αραίωση, σιδηροπενία, αναστολές μετατρεπτικού ενζύμου της ΑΙΙ και συνοδά νοσήματα όπως ΧΝΝ, MDS κα αποτελούν τις κύριες αιτίες αναιμίας σε ΚΑ. Η θεραπεία από το στόμα είναι απλή, φθηνή, μη τοξική και γενικά καλά ανεκτή και συνιστάται σε όλους τους ασθενείς με έλλειψη σιδήρου και αναιμία είτε είναι συμπτωματική είτε όχι.

Η ημερήσια δόση είναι 150 - 200 mg Fe στα διάφορα σκευάσματα, ενώ δεν υπάρχουν διαφορές όσον αφορά τη δραστηκότητα τους. 10-20% εμφανίζουν ναυτία, δυσκοιλιότητα, επιγαστραλγία, δυσφορία με η χωρίς εμετό μετά τη λήψη των σκευασμάτων σιδήρου.

Η παρεντερική χορήγηση είναι πολύπλοκη, ακριβότερη και μπορεί να συνοδεύεται από σοβαρές ανεπιθύμητες αντιδράσεις. Γι αυτό συνιστάται σε όσους έχουν σοβαρή δυσανεξία στην από του στόματος χορήγηση, σε ενεργό γαστρεντερική αιμορραγία, σε αιμοκάθαρση και σε ασθενείς με κακοήθεια. Μετάγγιση αίματος συνιστάται σε αιμοδυναμικά ασταθείς ασθενείς μετά από αιμορραγία και η σε ισχαιμία οργάνων. Εκτίμηση των αποθεμάτων σιδήρου με TSAT και ferritin θα πρέπει να γίνεται κάθε 3 Mo σε ασθενείς υπό θεραπεία με EPO, καθώς και λήψη απόφασης για έναρξη σιδηροθεραπείας.

Επίσης κατά την έναρξη θεραπείας η σε αύξηση της δόσης της EPO, όταν υπάρχει απώλεια αίματος, για έλεγχο της απάντησης μετά IV χορήγηση Fe η σε καταστάσεις με αναμενόμενη σιδηροπενία. (KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease).

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗΣ ΝΟΣΗΡΟΤΗΤΑΣ ΚΑΙ ΘΝΗΣΙΜΟΤΗΤΑΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΧΡΟΝΙΑ ΝΕΦΡΙΚΗ ΝΟΣΟ (ΧΝΝ)

Ευστάθιος Κουλουρίδης

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

Σύμφωνα με τα στοιχεία της NHANES III περίπου 20.000.000 Αμερικανοί πάσχουν από Χρόνια Νεφρική Νόσο (ΧΝΝ) ταυτόχρονα όμως είναι γνωστό ότι μόλις 344.000 Αμερικανοί υποβάλλονται σε υποκατάσταση της νεφρικής τους λειτουργίας⁽¹⁾, ποσοστό δηλαδή μικρότερο από 2 %. Το γεγονός αυτό υπαινίσσεται ότι ένας μεγάλος αριθμός ατόμων που πάσχουν από ΧΝΝ είτε δεν εξελίσσεται ποτέ σε τελικό στάδιο νεφρικής ανεπάρκειας είτε πεθαίνουν πρόωρα πριν χρειαστούν υποκατάσταση της νεφρικής τους λειτουργίας.

Είναι γνωστό ότι οι ασθενείς τελικού σταδίου νεφρικής ανεπάρκειας που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο θανάτου κατά 10-20 φορές, σε σχέση με το γενικό πληθυσμό⁽²⁾. Ασθενείς που πάσχουν από χρόνια νεφρική νόσο χωρίς υποκατάσταση της νεφρικής λειτουργίας παρουσιάζουν επίσης αυξημένη νοσηρότητα και θνησιμότητα οποιασδήποτε αιτιολογίας αλλά και αυξημένη καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνησιμότητα σε σχέση με το γενικό πληθυσμό.

Σε μια μελέτη των Keith et al⁽³⁾ η οποία περιέλαβε 27.998 ασφαλισμένους στον οργανισμό Kaiser Permanente Norwest Division με eGFR < 90 ml/min/1,73m², και τους παρακολούθησαν για 5,5 χρόνια διαπιστώθηκε ότι μόλις το 3,1% εξελίχθηκε σε τελικό στάδιο νεφρικής ανεπάρκειας ενώ το 24,9% πέθαναν. Οι ασθενείς που πέθαναν βρέθηκε ότι παρουσίαζαν σε μεγαλύτερη συχνότητα στεφανιαία νόσο, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, σακχαρώδη διαβήτη και αναιμία. Η παρουσία λευκωματουρίας διπλασίαζε τα ποσοστά θανάτου ακόμα και στο στάδιο II ΧΝΝ. Παραδόξως οι ασθενείς που επιβίωσαν μέχρι το τελικό στάδιο ΧΝΝ παρουσίαζαν σε υψηλότερο ποσοστό από τους θανόντες αρτηριακή υπέρταση και υπερλιπιδαιμία.

Σε μια meta-regression ανάλυση των Tonelli και συν⁽⁴⁾, η οποία περιέλαβε 39 μελέτες με σύνολο ασθενών 1.371.990, αποδείχθηκε ότι στο σύνολο των μελετών ο μη προσαρμοσμένος σχετικός κίνδυνος (Risk Ratio) θανάτου των ασθενών που παρουσίαζαν ΧΝΝ σε σχέση με αυτούς που δεν παρουσίαζαν κυμαινόταν από 0,94 έως 5,0. Το αποτέλεσμα βεβαίως υπαινίσσεται μεγάλη στατιστική ανομοιογένεια του πληθυσμού που μελετήθηκε αλλά δεν μπορεί να παραβλεφθεί το γεγονός ότι στο 93% των μελετών ο σχετικός κίνδυνος ήταν μεγαλύτερος της μονάδας (RR>1). Ο προβλεπόμενος κίνδυνος (predicted risk) θανάτου βρέθηκε ότι παρουσίαζε εκθετική σχέση με το ρυθμό μείωσης του GFR, έτσι για τιμές GFR=80ml/min/1,73m² ήταν 12%, για τιμές GFR=60ml/min/1,73m² ήταν 17% και για τιμές GFR=40ml/min/1,73m² ήταν 25%. Τα εν λόγω ευρήματα εκφραζόμενα σε σχετικό κίνδυνο θανάτου (relative odds for death) ήταν 1,9 φορές, 2,6 φορές και 4,4 φορές μεγαλύτερα για GFR: 80, 60 και 40ml/min/1,73m² συγκρινόμενα με τιμές GFR=100ml/min/1,73m². Στην ίδια μελέτη ο κίνδυνος θανάτου από καρδιαγγειακά επεισόδια βρέθηκε μεγαλύτερος στις νεαρότερες ηλικίες, έτσι για ηλικία 50 ετών ο σχετικός κίνδυνος (RR) θανάτου ήταν 3,4 (95% CI 2,1-5,5) ενώ για ηλικία 70 ετών ο σχετικός κίνδυνος (RR) θανάτου ήταν 1,5 (95% CI 0,96-2,3).

Εξ αιτίας της σύγχυσης και της αβεβαιότητας που επικρατούσε σχετικά με την πρόγνωση της ΧΝΝ το 2009 η KDIGO προχώρησε στην δημιουργία της Συνεργασίας για την πρόγνωση της ΧΝΝ (CKD Prognosis Collaboration) προκειμένου να προχωρήσει στην εμπειριστατωμένη ανάλυση της θνησιμότητας και της εξέλιξης της ΧΝΝ. Η εν λόγω συνεργατική ομάδα αποφάσισε να διενεργήσει μια μετά-ανάλυση βασισμένη στα στοιχεία 10 επιλεγμένων προοπτικών μελετών, οι οποίες πληρούσαν συγκεκριμένα κριτήρια, και περιλάμβαναν συνολικά 266.975 άτομα για τα οποία υπήρχαν στοιχεία σχετικά με την τελική έκβαση της

μελέτης που ήταν η θνησιμότητα από οποιαδήποτε αιτία και η καρδιαγγειακή θνησιμότητα. Συνολικά καταγράφηκαν 16.702 θάνατοι οποιασδήποτε αιτιολογίας και 5.656 θάνατοι καρδιαγγειακής αιτιολογίας.

Τα αποτελέσματα της μελέτης δημοσιεύθηκαν στο *Kidney International*⁽⁶⁾ και έδειξαν τα εξής: Η συσχέτιση μεταξύ eGFR και σχετικού κινδύνου (Relative Risk) θανάτου δεν ήταν σημαντική για τιμές eGFR μεταξύ 60 και 105 ml/min/1,73m² για τιμές μικρότερες των 60 ml/min/1,73m² η συσχέτιση διαμορφώθηκε ως εξής: eGFR=60 ml/min/1,73m², RR=1,03 (0,81-1,33), eGFR= 45 ml/min/1,73m², RR=1,38 (1,15-1,65) και eGFR=15 ml/min/1,73m², RR=3,11 (2,26-4,27). Η συσχέτιση μεταξύ eGFR και σχετικού κινδύνου (Relative Risk) καρδιαγγειακού θανάτου διαμορφώθηκε ως εξής: eGFR=60 ml/min/1,73m², RR=1,11 (0,93-1,32). eGFR= 45 ml/min/1,73m², RR=1,73 (1,49-2,00) και eGFR=15 ml/min/1,73m², RR=3,08 (1,89-5,01). Η συσχέτιση μεταξύ μικρολευκωματινουρίας (λόγος λευκωματίνης/κρεατινίνη ούρων: ACR=mg/gr) και σχετικού κινδύνου θανάτου ήταν πολύ περισσότερο ισχυρή από το eGFR και αφορούσε όλες τις μετρήσεις από τις χαμηλότερες τιμές έτσι σε σύγκριση με τιμή 5 mg/gr ο σχετικός κίνδυνος θανάτου διαμορφώθηκε ως εξής: ACR=10 mg/gr, RR=1,08 (1,01-1,16), ACR=30 mg/gr, RR=1,38 (1,23-1,56) και ACR=300 mg/gr, RR=2,16 (1,99-2,35). Τα αντίστοιχα αποτελέσματα για τον σχετικό κίνδυνο καρδιαγγειακού θανάτου ήταν ως εξής: ACR=10 mg/gr, RR=1,13 (1,07-1,20), ACR=30 mg/gr, RR=1,55 (1,30-1,86) και ACR=300 mg/gr, RR=2,59 (1,95-3,44).

Αντιθέτως τα αποτελέσματα της PREVEND Study⁽⁶⁾, τα οποία αφορούσαν δείγμα αμιγώς Ευρωπαϊκού πληθυσμού, χωρίς προηγούμενο ιστορικό νεφρικής νόσου έδειξαν ότι μόνον η λευκωματουρία αποτελούσε παράγοντα κινδύνου για καρδιακή νοσηρότητα και όχι το eGFR. Στην εν λόγω μελέτη διαπιστώθηκε ότι η λευκωματουρία αύξησε την καρδιακή νοσηρότητα και ολική θνησιμότητα [HR 1,08 (95% CI 1,04-1,12)] ανεξαρτητως τιμών eGFR.

Σύμφωνα με τα στοιχεία της τελευταίας καταγραφής του συστήματος δεδομένων νεφρικής νόσου της Αμερικής(1) (USRDS) η συχνότητα συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας μεταξύ ασθενών με ΧΝΝ ήταν 44% ενώ σε ασθενείς χωρίς ΧΝΝ ήταν 19,5%, η συχνότητα εμφραγμάτων μυοκαρδίου ήταν 12,8% και 5,8% αντίστοιχα και η συχνότητα αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων ή παροδικών ισχαιμικών επεισοδίων ήταν 20,2% και 26,5% αντίστοιχα. Από τα εν λόγω στοιχεία είναι προφανές ότι η συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια αποτελεί την κυρίαρχη αιτία καρδιαγγειακής νοσηρότητας μεταξύ των ασθενών με ΧΝΝ.

Σε μία παλαιότερη μελέτη των Foley et al⁽⁷⁾ η οποία περιέλαβε 433 ασθενείς, ηλικίας 51±17 ετών, σταδίου IV-V νεφρικής βλάβης, αμέσως πριν την ένταξή τους σε αιμοκάθαρση, παρουσίαζαν την εξής καρδιαγγειακή παθολογία: Το 14,1% παρουσίαζε στεφανιαία νόσο, 18,8% στηθάγχη, 30,8% καρδιακή ανεπάρκεια, 7,4% αρρυθμία και 8,4% περιφερική αγγειοπάθεια. Λεπτομερής υπερηχογραφικός έλεγχος καρδιάς έδειξε ότι το 44,3% παρουσίαζε υπερτροφία αριστερής κοιλίας, το 29,6% παρουσίαζε διάταση της αριστερής κοιλίας και το 14,8% παρουσίαζε συστολική δυσλειτουργία. Η στατιστική ανάλυση έδειξε ότι η υπερτροφία της αριστερής κοιλίας ήταν συχνότερη στην μεγάλη ηλικία, στις γυναίκες, σε άτομα με μεγάλο εύρος πίεσης, χαμηλή ουρία αίματος και υπολευκωματιναιμία. Η διάταση της αριστερής κοιλίας ήταν συχνότερη στους άνδρες, και σε άτομα με αναιμία, υπασβεστιαϊμία και υπερφωσφαταιμία. Η συστολική δυσλειτουργία ήταν συχνότερη στις μεγάλες ηλικίες και σε άτομα με στεφανιαία νόσο.

Η νοσηρότητα των ασθενών που πάσχουν από ΧΝΝ μελετήθηκε σε μία πρόσφατη επιδημιολογική έρευνα των Daratha KB et al⁽⁸⁾ η οποία περιέλαβε 650.000 ασθενείς από την πολιτεία της Ουάσιγκτον με μέσο χρόνο παρακολούθησης 29 μήνες. Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν ότι οι ασθενείς με ΧΝΝ παρουσίαζαν μεγαλύτερα ποσοστά νοσηλείας στο νοσοκομείο και μεγαλύτερη συχνότητα θανατηφόρων νοσηλείων. Συγκεκριμένα ενώ οι ασθενείς με ΧΝΝ αποτελούσαν μόνον το 4,1 % του πληθυσμού που μελετήθηκε ευθύνονταν για το 7,1% των νοσηλείων στο νοσοκομείο (923 νοσηλείες/1.000 ασθενείς/έτος) και για το 10,8% των θανατηφόρων νοσηλείων. Η συχνότητα νοσηλείας και θανάτου αύξησε παράλληλα

με την επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας. Οι κυριότερες αιτίες νοσηλείας ήταν η καρδιακή ανεπάρκεια, η ισχαιμική νόσος μυοκαρδίου και η οξεία νεφρική ανεπάρκεια.

Τα αίτια της αυξημένης καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνησιμότητας στην ΧΝΝ έχουν γίνει αντικείμενο εκτεταταμένης μελέτης τα τελευταία χρόνια και έχει γίνει πλέον αποδεκτό ότι εκτός από τους κλασικούς παράγοντες κινδύνους της Framingham Study οι οποίοι ανευρίσκονται σε μεγαλύτερη συχνότητα στους ασθενείς με ΧΝΝ υπάρχουν αφ' ενός μεν εξαιρέσεις παράδοξης απόκρισης των εν λόγω ασθενών (reverse epidemiology) αφ' ετέρου διαπιστώνονται ειδικοί παράγοντες κινδύνου που φαίνεται ότι ισχύουν μόνον για τη συγκεκριμένη ομάδα πληθυσμού⁽⁹⁾.

Σε ότι αφορά τους κλασικούς παράγοντες κινδύνου καρδιαγγειακής νόσου είναι γνωστό ότι οι ασθενείς με ΧΝΝ είναι στην πλειοψηφία τους άτομα μεγάλης ηλικίας με άλλα συμπαρομαρτούντα νοσήματα όπως αρτηριακή υπέρταση, σακχαρώδη διαβήτη, υπερλιπιδαιμία, παχυσαρκία αλλά και κάπνισμα. Παραδόξως όμως έχει βρεθεί ότι ασθενείς τελικού σταδίου νεφρικής ανεπάρκειας αλλά και ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια που παρουσιάζουν υψηλή χοληστερίνη, υψηλή αρτηριακή πίεση και αυξημένο BMI έχουν καλλίτερη επιβίωση συγκρινόμενοι με άλλους που παρουσιάζουν τα ακριβώς αντίθετα ευρήματα. Το φαινόμενο αυτό είναι γνωστό ως reverse epidemiology και το παθοφυσιολογικό υπόβαθρο της κακής πρόγνωσης εντοπίζεται στην παρουσία γενικευμένης αθηρωμάτωσης, υποθρεψίας και φλεγμονής^(10,11).

Οι ειδικοί παράγοντες κινδύνου που έχουν μέχρι τώρα συσχετιστεί με αυξημένη νοσηρότητα και θνησιμότητα στους ασθενείς με ΧΝΝ αφορούν την παρουσία υποθρεψίας, χαμηλής λευκωματίνης ορού, αναιμίας, αυξημένης ομοκυστεΐνης ορού, αυξημένα επίπεδα ινωδογόνου, διαταραχές ασβεστίου-φωσφόρου, αυξημένο οξειδωτικό stress και φλεγμονωδών παραγόντων (CRP, IL-6)⁽⁹⁾. Φαίνεται όμως ότι και ουραιμικές τοξίνες, πολλές από τις οποίες δεν έχουν μέχρι τώρα εντοπιστεί, και ευρίσκονται στον ορό αυτών των ασθενών όπως η ασύμμετρη διμεθύλ-αργινίνη⁽¹²⁾ (ADMA) και το θειικό ινδοξύλιο^(13,14) (Indoxyl Sulfate) παίζουν σημαντικό ρόλο στην δυσλειτουργία του ενδοθηλίου, την εξέλιξη της ΧΝΝ και την εμφάνιση καρδιακής ίνωσης που παρουσιάζουν οι ασθενείς με ΧΝΝ.

Συμπερασματικά η καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνησιμότητα σε ασθενείς με ΧΝΝ είναι αυξημένη σε σχέση με το γενικό πληθυσμό και καθορίζεται από δύο μετρήσιμα μεγέθη το ρυθμό σπειραματικής διήθησης (eGFR) και την παρουσία λευκωματουρίας ακόμα και σε επίπεδα μικρολευκωματινουργίας. Η παρουσία λευκωματουρίας αποτελεί ισχυρότερο επιβαρυντικό παράγοντα κινδύνου από ότι η παρουσία του eGFR. Η καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνησιμότητα είναι αντιστρόφως ανάλογη του eGFR και ευθέως ανάλογη της λευκωματινουργίας. Σύμφωνα με τα στοιχεία της KDIGO η καρδιαγγειακή θνησιμότητα επηρεάζονταν από τιμές eGFR<60 ml/min/1,73m² έτσι για τιμές 45 ml/min/1,73m² η θνησιμότητα 2-πλασιάζονταν και για τιμές 15 ml/min/1,73m², η θνησιμότητα 3-πλασιάζονταν. Σε ότι αφορά την παρουσία λευκωματουρίας η θνησιμότητα για τιμές αλβουμίνης/κρεατινίνη ούρων 30 mg/g ήταν 1,5 φορές μεγαλύτερη και για τιμές 300 mg/g ήταν 2,5 φορές μεγαλύτερη συγκρινόμενη με τιμές αλβουμίνης/κρεατινίνη 5 mg/g. Φαίνεται ότι τα αίτια της αυξημένης καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνησιμότητας είναι πολλαπλά και περιλαμβάνουν τους κλασικούς προδιαθεσικούς παράγοντες καρδιαγγειακής νόσου (μεγάλη ηλικία, σακχαρώδης διαβήτης, αρτηριακή υπέρταση, υπερλιπιδαιμία, αλλά και ειδικούς προδιαθεσικούς παράγοντες που εντοπίζονται στους ασθενείς με ΧΝΝ όπως υποθρεψία, χρόνια φλεγμονή, αυξημένο οξειδωτικό stress, αναιμία, διαταραχές ασβεστίου/φωσφόρου και παρουσία ουραιμικών τοξινών με αγγειακή και καρδιοτοξική δράση.

References

1. U S Renal Data System, USRDS 2011 Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD, 2011.
2. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. Am J Kidney Dis 1998; 32[Suppl 3]: S112-S119.

3. Keith DS, Nichols GA, Gullion CM, Betz Brawn J, Smith DH. Longitudinal follow-up and outcomes among a population with chronic kidney disease in a large managed care organization. *Arch Intern Med* 2004; 164: 659-663.
4. Tonelli M, Wiebe N, Culeton B, House A, Rabbat Ch, Fok M et al. Chronic kidney disease and mortality risk: a systematic review. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 2034-2047.
5. van der Velde M, Matsushita K, Coresh J, Astor BC, Woodward M, Levey AS et al. Lower estimated glomerular filtration rate and higher albuminuria are associated with all-cause and cardiovascular mortality. A collaborative meta-analysis of high-risk population cohorts. *Kidney Int.* 2011; 79: 1341-1352.
6. Smink PA, Lampers Heerspink HJ, Gansevoort RT, de Jong PE, Hillege HL, Bakker SJ, de Zeeuw D. Albuminuria, estimated GFR, traditional risk factors, and incident cardiovascular disease: the PREVEND (prevention of renal and vascular endstage disease) Study. *Am J Kidney Dis* 2012; Epub ahead of print.
7. Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD, Kent GM, Martin CJ, Murray DC and Barre PE. Clinical and echocardiographic disease in patients starting end-stage renal disease therapy. *Kidney Int* 1995; 47: 186-193.
8. Daratha KB, Short RA, Corbett CE, Ring ME, Alicic R, Choka R, Tuttle KR. Risks of subsequent hospitalization in patients with kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012; 7: 409-416.
9. Yamamoto S, Kon V. Mechanisms of increased cardiovascular disease in chronic kidney dysfunction. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2009; 18: 181-188.
10. Kalantar-Zadeh K, Block G, McAllister CJ, Humphreys MH, Kopple JD. Appetite and inflammation, nutrition, anemia, and clinical outcome in hemodialysis patients. *Am J Clin Nutr* 2004; 80: 299-307.
11. Kalantar-Zadeh K, Block G, Horwich T, Fonarow GC. Reverse epidemiology of conventional cardiovascular risk factors in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 1439-1444.
12. Lu TM, Chung MY, Lin CC, Hsu CP, Lin SJ. Asymmetric dimethylarginine and clinical outcomes in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6: 1566-1572.
13. Lekawanvijit S, Kompa AR, Manabe M, Wang BH, Langham RG, Nishijima F et al. Chronic kidney disease-induced cardiac fibrosis is ameliorated by reducing circulating levels of a non-dialysable uremic toxin, indoxyl sulfate. *Plos One* 2012; 7(7): e41281.
14. Niwa T. Uremic toxicity of indoxyl sulfate. *Nagoya J Med Sci.* 2010; 72: 1-11.

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 Χαλκίδας, Χαλκίδα

Βαρδάκη Ελευθερία

Νεφρολόγος, Διευθύντρια Ε.Σ.Υ.,
Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ηρακλείου,
Κρήτη

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

Γούδας Παύλος

Νεφρολόγος, Επιμελής Α΄ Νεφρολογικού
Τμήματος, Γενικό Νοσοκομείο Πατρών
«ΑΓΙΟΣ ΑΝΔΡΕΑΣ», Πάτρα

Γράψα Ειρήνη

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

Γρέκας Δημήτριος

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

Δαρδαμάνης Μάνθος

Διευθυντής Νεφρολογικού Τμήματος,
Γενικό Νοσοκομείο Πρέβεζας, Πρέβεζα

Δαφνής Ευγένιος

Επίκουρος Καθηγητής Νεφρολογίας,
Διευθυντής Νεφρολογικής Κλινικής,
Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ηρακλείου,
Κρήτη

Διαμαντόπουλος Αθανάσιος

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

Ζηρογιάννης Πάνος

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

Ηλιοδρομίτης Ευστάθιος

Καθηγητής Καρδιολογίας, Β΄ Καρδιολογική
Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών,
Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο «ΑΤΤΙΚΟΝ»,
Αθήνα

Καλεβρόσογλου Ιωάννης

Νεφρολόγος, Διευθυντής Νεφρολογίας Ε.Σ.Υ.,
Α΄ 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

Καραγιάννης Αστέριος

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

Καρβούνης Χρήστος

Διευθυντής Παθολογικού Τομέα,
Κλινική «ΚΥΑΝΟΥΣ ΣΤΑΥΡΟΣ», Αθήνα

Κατσούδας Σπυρίδων

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

Κορώνης Χρήστος

Διευθυντής Μονάδας Τεχνητού Νεφρού,
Γενικό Νοσοκομείο Λευκάδας, Λευκάδα

Κουλουριδης Ευστάθιος

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

Μακαρίτσης Κωνσταντίνος

Επίκουρος Καθηγητής Παθολογίας,
Παθολογική Κλινική Πανεπιστημίου Θεσσαλίας,
Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Λάρισας,
Λάρισα

Μακρής Θωμάς

Συντονιστής - Διευθυντής Καρδιολογικού
Τμήματος, Περιφερειακό Γενικό Νοσοκομείο -
Μαιευτήριο «ΕΛΕΝΑ ΒΕΝΙΖΕΛΟΥ», Αθήνα

Μαλλιάρα Μαρία

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

Μαραθιά Αικατερίνη

Πνευμονολόγος - Εντατικολόγος,
Αναπληρώτρια Διευθύντρια Καρδιοχειρουργικής
Μονάδας Εντατικής Θεραπείας,
«ΩΝΑΣΕΙΟ» Καρδιοχειρουργικό Κέντρο,
ERC Instructor, Αθήνα

Μαρκάκης Χαράλαμπος

Εντατικολόγος - Παθολόγος,
Διευθυντής Μονάδας Εντατικής Θεραπείας,
Γενικό Νομαρχιακό Νοσοκομείο Ρεθύμνου,
Κρήτη

Μαυρικάκης Γεώργιος

Νεφρολόγος, Διευθυντής Μονάδας Τεχνητού
Νεφρού, Γενικό Νοσοκομείο Αγίου Νικολάου,
Κρήτη

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 Ταισίρ

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

Νικολακάκης Νικόλαος

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

Νταουντάκη Ειρήνη

Νεφρολόγος, Επιμελήτρια Α΄,
Γενικό Νομαρχιακό Νοσοκομείο Ρεθύμνου,
Κρήτη

Παπαδάκη Αντωνία

Νεφρολόγος, Επιμελήτρια Α΄,
Γενικό Νοσοκομείο Χανίων
«Ο ΑΓΙΟΣ ΓΕΩΡΓΙΟΣ», Κρήτη

Παπαδάκη Παναγιώτα

Νεφρολόγος, Επικουρική Επιμελήτρια Β΄,
Γενικό Νομαρχιακό Νοσοκομείο Ρεθύμνου,
Κρήτη

Πάσσαμ Ανδρέας

Νεφρολόγος, Γενικό Νοσοκομείο
«ΑΓΙΟΣ ΠΑΝΤΕΛΗΜΩΝ», Σάμος

Περάκης Κωνσταντίνος

Διευθυντής Νεφρολογικού Τμήματος,
Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ηρακλείου,
Κρήτη

Περυσινάκη Γαρυφαλιά

Νεφρολόγος, Επιμελήτρια Β΄,
Γενικό Νομαρχιακό Νοσοκομείο Ρεθύμνου,
Κρήτη

Πιερίδης Άλκης

Διευθυντής Νεφρολογικού Τμήματος,
«ΙΠΠΟΚΡΑΤΕΙΟ» Νοσοκομείο Λευκωσίας,
Κύπρος

Σαββόπουλος Χρήστος

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

Σαμιώτης Ηλίας

Καρδιολόγος, Επιμελητής Α΄, Μονάδα Εντατικής
Θεραπείας, Γενικό Νομαρχιακό Νοσοκομείο
Ρεθύμνου, Κρήτη

Σταματέλου Κυριακή

Νεφρολόγος, MBA, Διευθύντρια Νεφρολογικής
Μονάδας, Κλινική «ΚΥΑΝΟΥΣ ΣΤΑΥΡΟΣ»,
Αθήνα

Στρατήγης Σπυρίδων

Νεφρολόγος, Διευθυντής Ε.Σ.Υ,
Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ηρακλείου,
Κρήτη

Στυλιανού Κωνσταντίνος

Νεφρολόγος, Επιμελητής Α΄, Πανεπιστημιακό
Γενικό Νοσοκομείο Ηρακλείου, Κρήτη

Τζανάκης Ιωάννης

Διευθυντής Νεφρολογικής Κλινικής,
Γενικό Νοσοκομείο Χανίων
«Ο ΑΓΙΟΣ ΓΕΩΡΓΙΟΣ», Κρήτη

Τριναφυλλίδη Ελένη

Διδάκτωρ Καρδιολογίας, Επιμελήτρια Α΄,
Β΄ Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική
Πανεπιστημίου Αθηνών, Πανεπιστημιακό Γενικό
Νοσοκομείο «ΑΤΤΙΚΟΝ», Αθήνα

Τρούλης Μιχάλης

Φιλόλογος - Ιστορικός, Επίτιμος Πρόεδρος της
Ιστορικής και Λαογραφικής Εταιρείας Ρεθύμνου,
Πρόεδρος του Εφορευτικού Συμβουλίου της
Δημόσιας Βιβλιοθήκης Ρεθύμνου, Κρήτη

Φουρτούνας Κωνσταντίνος

Αναπληρωτής Καθηγητής Παθολογίας -
Νεφρολογίας, Νεφρολογικό Κέντρο -
Τομέας Παθολογίας Πανεπιστημίου Πατρών,
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

Καθηγητής Παθολογίας,
Διευθυντής Α΄ Προπαιδευτικής Παθολογικής
Κλινικής 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

19^{ης} Επιστημονικής Εκδήλωσης του Ε.ΚΟ.Ν.Υ.

ευχαριστεί θερμά για τη συμμετοχή τους τις παρακάτω εταιρίες:

ASTELLAS PHARMACEUTICALS

BAXTER

DIOPHAR

ELPEN

GENESIS PHARMA

LEO

MEDICAL PRODUCTS

MEDIPRIME

MENARINI

NOVARTIS

PFIZER

PROTON PHARMA

ROCHE HELLAS

SHIRE

TEVA

VERMA DRUGS

WIN MEDICA

BIANEE



Λίγα λόγια για το Ρέθυμνο

Ο Νομός Ρεθύμνου είναι η καρδιά της Κρήτης και από τα πιο ωραία μέρη της Ελλάδας. Το Ρέθυμνο με τον Ψηλορείτη και την καταγάλανη θάλασσα, με ίχνη 4.500 χρόνων πολιτισμού, με πολυάριθμες βυζαντινές εκκλησίες και μοναστήρια, με μαγικά βενετσιάνικα μνημεία, με την πιο καλοδιατηρημένη Αναγεννησιακή πόλη στην Ελλάδα, με ατελείωτες παραλίες, σπήλαια, φαράγγια, μοναδικά είδη

κλωρίδας και πανίδας, σας περιμένει.

Το όνομά του προήλθε από την αρχαία Ρίθιμνα και Αρσιονή. Η παλαιά πόλη του Ρεθύμνου διατρεί σε μεγάλο βαθμό τον πολεοδομικό της ιστό, όπως αυτός διαμορφώθηκε κατά τη διάρκεια της βενετοκρατίας. Έχει κηρυχθεί ιστορικό διατηρητέο μνημείο και παραδοσιακός οικισμός. Κάποια από τα σημαντικότερα αξιοθέατα της ευρύτερης περιοχής του Ρεθύμνου είναι το Σπήλαιο του Μελιδονίου όπου αναφέρεται ως αρχαιότατος τόπος λατρείας του μυθικού χάλκινου γίγαντα Τάλω (έργο του Ηφαίστου), ενός είδους τοποτηρητή των Κρήτης των Μινωικών Χρόνων, το σπήλαιο Ιδαίο Άντρο (ή Ιδαίον Αντρον) όπου ο μύθος λέει πως ο Δίας, πατέρας και θεός των θεών γεννήθηκε και ανατράφηκε εδώ. Επίσης σε απόσταση 23 χιλιομέτρων από το Ρέθυμνο στη Βορειοδυτική πλευρά του Ψηλορείτη και σε υψόμετρο 500 μέτρων από τη θάλασσα, βρίσκεται η ιστορική Μονή Αρκαδίου, το ιερότερο σύμβολο της Κρητικής λευτεριάς. Η Μονή Αρκαδίου έγινε ένδοξη και παγκόσμια γνωστή με το ολοκαύτωμά της κατά την μεγάλη Επανάσταση του 1866-1869. Τέλος η Αρχαία Ελεύθερα είναι ο σημαντικότερος αρχαιολογικός χώρος του νομού Ρεθύμνου. Το Πανεπιστήμιο Κρήτης από το 1985 κάνει συστηματικές ανασκαφές κάθε καλοκαίρι και τα ευρήματα μέχρι τώρα είναι πάρα πολλά και εντυπωσιακά. Ο αρχαιολογικός χώρος έγινε επισκέψιμος για το κοινό το 2008, ενώ η ανασκαφή συνεχίζεται και σημαντικά ευρήματα διαρκώς έρχονται στο φως.

Το Ρέθυμνο είναι η πατρίδα του Δία, του θεού της φιλοξενίας. Η πληθώρα των επαναλαμβανόμενων επισκεπτών, επιβεβαιώνει τα λόγια του ποιητή: «Το Ρέθυμνο δεν είναι μέρος που πηγαίνεις αλλά που επιστρέφεις».

Ξενοδοχείο “Grecotel Creta Palace”

Το Κρητικό Παλάτι της Grecotel, με τη σφραγίδα των ανθρώπων του κάνει το ντεμπούτο του, υπέροχα ανανεωμένο. Κάτω από τις κορυφές του Ψηλορείτη, στην καστροπολιτεία του Ρεθύμνου, το Creta Palace αποπνέει πολυτέλεια και ζωντανεύει με απaráμιλλο σέρβις.

Μισσίρια 74100 Ρέθυμνο, Κρήτη, Τηλ.: 28310 55181 - Fax. 28310 54085



2012-2013
www.ekony.org



Ε.ΚΟ.Ν.Υ.

Οργάνωση:
ΕΛΛΗΝΙΚΟ
ΚΟΛΛΕΓΙΟ
ΝΕΦΡΟΛΟΓΙΑΣ
& ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ

Αισχίνου 9, 546 42 Θεσσαλονίκη
Τηλ/Fax: 2310 825750, E mail: ekony@otenet.gr

Γραμματεία Συνεδρίου



Θεσσαλονίκης 12, 153 44 Γέρακας
Τηλ.: 210 6048260, Fax: 210 6047457, E-mail: mschismenou@free-spirit.gr