

ΑΛΕΞΑΝΔΡΕΙΟ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΚΟ ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ ΙΔΡΥΜΑ ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΩΝ ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ ΠΡΟΝΟΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗΣ

**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ:
«ΦΡΟΝΤΙΔΑ ΣΤΟ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ»**

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

ΤΙΤΛΟΣ:

**«ΕΠΙΠΟΛΑΣΜΟΣ ΤΗΣ ΑΝΑΙΜΙΑΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ
ΚΑΙ ΧΩΡΙΣ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ ΑΝΑΛΟΓΑ ΜΕ ΤΟ
ΕΠΙΠΕΔΟ ΤΗΣ ΝΕΦΡΙΚΗΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ»**

Αλεξάνδρα Σκόδρα, Νοσηλεύτρια, Μεταπτυχιακή φοιτήτρια

Επιβλέπων: Σαραφίδης Παντελής

ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗ, ΣΕΠΤΕΜΒΡΙΟΣ 2014

ΑΛΕΞΑΝΔΡΕΙΟ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΚΟ ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ ΙΔΡΥΜΑ ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΩΝ ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ ΠΡΟΝΟΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗΣ

**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ:
«ΦΡΟΝΤΙΔΑ ΣΤΟ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ»**

ΤΙΤΛΟΣ:

**«ΕΠΠΟΛΑΣΜΟΣ ΤΗΣ ΑΝΑΙΜΙΑΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ
ΚΑΙ ΧΩΡΙΣ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ ΑΝΑΛΟΓΑ ΜΕ ΤΟ
ΕΠΙΠΕΔΟ ΤΗΣ ΝΕΦΡΙΚΗΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ»**

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Αλεξάνδρα Σκόδρα, Νοσηλεύτρια, Μεταπτυχιακή φοιτήτρια

Τριμελής εξεταστική επιτροπή:

Σαραφίδης Παντελής, Επιβλέπων,
Λέκτορας Νεφρολογίας Ιατρικής Σχολής Α.Π.Θ,

Καζάκος Κυριάκος,
Παθολόγος - Διαβητολόγος, Αναπληρωτής Καθηγητής Α.Τ.Ε.Ι.Θ.

Κώτσα Καλλιόπη
Επίκουρη Καθηγήτρια Ενδοκρινολογίας - Διαβητολογίας, Ιατρικής Σχολής Α.Π.Θ.

ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗ, ΣΕΠΤΕΜΒΡΙΟΣ 2014

ΣΕΛΙΔΑ ΕΓΚΡΙΣΗΣ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

«ΦΡΟΝΤΙΔΑ ΣΤΟ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ»

Εγκρίθηκε την:

ΒΑΘΜΟΣ :	ΑΡΙΣΤΗ :
	ΠΟΛΥ ΚΑΛΗ :
	ΚΑΛΗ:
	ΑΠΟΔΕΚΤΗ :

Εξεταστική επιτροπή :

Σαραφίδης Παντελής	Καζάκος Κυριάκος,	Κώτσα Καλλιόπη
(Υπογραφή)	(Υπογραφή)	(Υπογραφή)

Πίνακας περιεχομένων

ΠΕΡΙΛΗΨΗ	3
ABSTRACT	5
ΠΡΟΛΟΓΟΣ.....	7
A. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	9
1. ΧΡΟΝΙΑ ΝΕΦΡΙΚΗ ΝΟΣΟΣ.....	9
1.1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΧΡΟΝΙΑΣ ΝΕΦΡΙΚΗΣ ΝΟΣΟΥ	9
1.2 ΣΤΑΔΙΑ ΧΡΟΝΙΑΣ ΝΕΦΡΙΚΗΣ ΝΟΣΟΥ	10
1.3 ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ΧΝΝ.....	11
2. ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ	13
2.1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ	13
2.2 ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ	14
2.3 ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΣΔ.....	15
3. ΔΙΑΒΗΤΙΚΗ ΝΕΦΡΙΚΗ ΝΟΣΟΣ	16
3.1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ	16
3.2 ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ	17
3.3 ΦΥΣΙΚΗ ΠΟΡΕΙΑ.....	18
3.4 ΑΛΛΟΙΩΣΕΙΣ ΤΗΣ ΔΝΝ	19
4. ΑΝΑΙΜΙΑ ΤΗΣ ΧΡΟΝΙΑΣ ΝΕΦΡΙΚΗΣ ΝΟΣΟΥ.....	20
4.1 ΟΡΙΣΜΟΣ.....	20
4.2 ΑΙΤΙΑ ΤΗΣ ΑΝΑΙΜΙΑΣ ΤΗΣ ΧΝΝ.....	21
4.3 ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΝΑΙΜΙΑΣ ΤΗΣ ΧΝΝ	23
4.4 ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΑΝΑΙΜΙΑΣ ΤΗΣ ΧΝΝ	25
5. ΑΝΑΙΜΙΑ ΚΑΙ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΣΤΗ ΧΝΝ	30
5.1 ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ	30
5.2 ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΑΝΑΙΜΙΑΣ ΣΤΗ ΔΙΑΒΗΤΙΚΗ ΝΕΦΡΟΠΑΘΕΙΑ	31
B. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	38
1. ΣΚΟΠΟΣ.....	38
2. ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ.....	38
3. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	40
3.1 ΒΑΣΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ.....	40

3.2	ΑΝΤΙΔΙΑΒΗΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ	41
3.3	ΑΝΤΙΥΠΕΡΤΑΣΙΚΗ ΑΓΩΓΗ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ	42
3.4	ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΣΧΕΤΙΚΩΝ ΜΕ ΤΗΝ ΑΝΑΙΜΙΑ ΜΕΤΑΞΥ ΔΙΑΒΗΤΙΚΩΝ ΚΑΙ ΜΗ ΔΙΑΒΗΤΙΚΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΧΝΝ.....	43
4.	ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....	63
	ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	66

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Υπόβαθρο: Η αναιμία αποτελεί ένα κοινό χαρακτηριστικό της νεφρικής νόσου τελικού σταδίου (ESRD), αλλά επίσης χαρακτηρίζει και τα προωιότερα στάδια της χρόνιας νεφρικής νόσου (XNN). Η βαρύτητα της αναιμίας προσεγγίζει περίπου και τη σοβαρότητα της δυσλειτουργίας των νεφρών. Προηγηθείσες μελέτες κατέδειξαν ότι ασθενείς με XNN και ΣΔ εμφανίζουν σε υψηλότερα ποσοστά αναιμία από ότι ασθενείς με XNN χωρίς ΣΔ για το ίδιο επίπεδο νεφρικής λειτουργίας.

Σκοπός της μελέτης: Κύριος στόχος αυτής της μελέτης είναι η αξιολόγηση του επιπολασμού της αναιμίας σε ασθενείς με XNN, ανάλογα με την παρουσία ή όχι ΣΔ, για πρώτη φορά στον Ελλαδικό χώρο.

Υλικό και μέθοδοι : Η παρούσα μελέτη ακολουθεί σχεδιασμό μελέτης ασθενών μαρτύρων (nested case – control study) σε υλικό που έχει συλλεχτεί προοπτικά. Στη μελέτη συμπεριλήφθηκαν 151 ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 και με XNN και 151 μη διαβητικοί ασθενείς με XNN, σταθμισμένοι ως προς το φύλο, την ηλικία και το ρυθμό σπειραματικής διήθησης, οι οποίοι έχουν πρωτοεμφανιστεί στο Νεφρολογικό Τακτικό Εξωτερικό Ιατρείο του Γενικού Νοσοκομείου Γρεβενών από 1/1/2007 έως 1/4/2014. Η μέση ηλικία για τους διαβητικούς με XNN ασθενείς είναι τα 76 έτη, ενώ για τους μη διαβητικούς με XNN στα 76,5 έτη. Μελετήθηκαν ο επιπολασμός της αναιμίας, τα επίπεδα της αιμοσφαιρίνης και του αιματοκρίτη καθώς και τα επίπεδα σιδήρου και φερριτίνης ορού.

Στη μελέτη θα πραγματοποιηθεί καταγραφή σειρά βασικών χαρακτηριστικών των ασθενών, τα οποία μπορούν να ομαδοποιηθούν ως εξής:

1. Δημογραφικές παράμετροι (ηλικία, φύλο, βάρος, ύψος, BMI σύμφωνα με τον τύπο (βάρος σε kg)/(ύψος σε m)²).
2. Αίτιο XNN.
3. Συνυπάρχοντα νοσήματα και διάρκεια αυτών.
4. Φαρμακευτική αγωγή (είδος και ποσότητα φαρμάκων για τη θεραπεία και αντιμετώπιση του ΣΔ, της αρτηριακής υπέρτασης και της αναιμίας.
5. Άλλες εργαστηριακές παράμετροι ρουτίνας (ουρία, κρεατινίνη, κάλιο, νάτριο, ασβέστιο, φώσφορος, λευκώματα, χοληστερόλη, τριγλυκερίδια).

Αποτελέσματα: Στο συνολικό πληθυσμό της μελέτης δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στον επιπολασμό της αναιμίας (39.7% vs 33.1% $p=0.282$), καθώς και στα επίπεδα της αιμοσφαιρίνης (12.8 ± 1.6 vs 13.1 ± 1.3 $p=0.131$) και του αιματοκρίτη (38.9 ± 4.4 vs 39.9 ± 3.9 $p=0.064$) μεταξύ διαβητικών και μη διαβητικών ασθενών με ΧΝΝ. Τα επίπεδα σιδήρου ορού επίσης δεν διέφεραν σημαντικά (70.2 ± 32.2 vs 71.8 ± 28.5 $p=0.645$), ενώ η φερριτίνη ορού (111.0 ± 11.3 vs 100.5 ± 12.6 $p<0.001$) παρουσίασε διαφορά. Αντίστοιχα ευρήματα εμφανίστηκαν στους ασθενείς με ΧΝΝ 1^{ου} και 2^{ου} σταδίου και στους ασθενείς με ΧΝΝ σταδίου 4. Αντίθετα στους ασθενείς με ΧΝΝ 3^{ου} σταδίου ο επιπολασμός της αναιμίας (43.1% vs 30,8%, $p<0,05$), ο αιματοκρίτης ($38.8\pm 4.2\%$ vs $40.1\pm 3.9\%$, $p<0,05$) και η αιμοσφαιρίνη (12.8 ± 1.5 g/dl vs 13.2 ± 1.4 g/dl, $p<0,05$) παρουσίασαν στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των διαβητικών και μη διαβητικών ασθενών. Αξίζει να σημειωθεί ότι το ποσοστό των καπνιστών ήταν σημαντικά αυξημένο στους διαβητικούς σε σχέση με τους μη διαβητικούς (39.1% vs 17.9% $p<0.001$).

Συμπεράσματα: Η παρούσα μελέτη δεν έδειξε διαφορά μεταξύ διαβητικών και μη διαβητικών ασθενών με ΧΝΝ στα επίπεδα Ht και Hb στο σύνολο του πληθυσμού. Αντίθετα, στους ασθενείς με ΧΝΝ 3^{ου} σταδίου παρουσιάστηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στις τιμές του αιματοκρίτη και της αιμοσφαιρίνης μεταξύ των δύο ομάδων με $p<0.05$ και στις δύο ομάδες. Η φερριτίνη ορού ήταν σημαντικά υψηλότερη συνολικά στους διαβητικούς ασθενείς, σε σχέση με τους μη διαβητικούς με ΧΝΝ, αλλά αυτό μάλλον οφείλεται στη συχνότερη εμφάνιση χρόνιας φλεγμονής στους ασθενείς με ΣΔ.

ABSTRACT

Background: Anemia is a common feature of end-stage renal disease (ESRD), but also characterizes the earliest stages of chronic kidney disease (CKD). The severity of anemia approximates and severity of kidney malfunctions. Antecedent studies showed that patients with CKD and diabetes occur at higher rates of anemia than patients with CKD without diabetes for the same level of renal function.

Aim of the study: The main objective of this study is to assess the prevalence of anemia in patients with CKD according to the presence or not diabetes for the first time in Greece.

Material and Methods: The present study follows the design control study (nested case - control study) material that has been collected prospectively. The study included 151 patients with type 2 diabetes and CKD and 151 non-diabetic patients with CKD, weighted for gender, age and glomerular filtration rate, having first appeared in Nephrology outpatient clinic of the General Hospital of Grevena 1 / 1/2007 to 04/01/2014. The mean age for diabetics with CKD patients is 76 years, while for non-diabetics with CKD to 76.5 years. We studied the prevalence of anemia, hemoglobin and hematocrit and iron levels and serum ferritin.

The study will take place registration number of basic characteristics of the patient, which can be grouped as follows:

1. Demographic parameters (age, sex, weight, height, BMI according to formula (weight in kg) / (height in m)²).
2. Cause CKD.
3. Co morbid illness and duration.
4. Medication (type and quantity of drugs for the treatment and management of diabetes, hypertension and anemia).
5. Other routine laboratory parameters (urea, creatinine, potassium, sodium, calcium, phosphorus, protein, cholesterol, triglycerides).

Results: In the overall study population, no statistically significant differences in the prevalence of anemia (39.7% vs 33.1% p = 0.282), and hemoglobin levels (12.8 ± 1.6 vs 13.1 ± 1.3 p = 0.131) and hematocrit (38.9 ± 4.4 vs 39.9 ± 3.9 p = 0.064) between diabetic and non-diabetic patients with CKD. The serum iron levels also did not differ significantly (70.2 ± 32.2 vs 71.8 ± 28.5 p = 0.645), and serum ferritin (111.0 ± 11.3

vs 100.5 ± 12.6 p <0.001) showed a difference. Corresponding findings occurred in patients with CKD 1st and 2nd stage and patients with CKD stage 4 In contrast to patients with CKD Stage 3 prevalence of anemia (43.1% vs 30,8%, p <0,05), hematocrit ($38.8 \pm 4.2\%$ vs $40.1 \pm 3.9\%$, p <0,05) and hemoglobin (12.8 ± 1.5 g / dl vs 13.2 ± 1.4 g / dl, p <0,05) showed a statistically significant difference between diabetic and non-diabetic patients . It should be noted that the percentage of smokers were significantly elevated in diabetics than in non-diabetic (39.1% vs 17.9% p <0.001).

Conclusions: This study showed no difference between diabetic and non-diabetic patients with CKD in Ht and Hb levels in the total population. In contrast, patients with CKD Stage 3 indicated a statistically significant difference in the values of hematocrit and hemoglobin between the two groups with p <0.05 in both groups. Serum ferritin was significantly higher in diabetic patients in total, compared with nondiabetic CKD, but this is probably due to the frequent occurrence of chronic inflammation in patients with diabetes.

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Αφορμή για την εκπόνηση της παρούσας μελέτης αποτέλεσε το γεγονός ότι στην περιοχή της Μακεδονίας και ιδιαίτερα της Δυτικής Μακεδονίας, δεν υπάρχουν πολλά επιδημιολογικά δεδομένα για τον πληθυσμό των ασθενών με Σακχαρώδη Διαβήτη (ΣΔ) και Χρόνια Νεφρική Νόσο (ΧΝΝ). Η μελέτη αυτή περιγράφει την αναιμία της Χρόνιας νεφρικής νόσου και τις παραμέτρους της και κατά πόσο επηρεάζονται αυτές από την πορεία του Σακχαρώδη Διαβήτη.

Στο γενικό μέρος γίνεται μια λεπτομερής περιγραφή των παραγόντων της ΧΝΝ, της Διαβητικής νεφρικής νόσου, της αναιμίας στη ΧΝΝ, της αναιμίας και του ΣΔ στη ΧΝΝ.

Στο ειδικό μέρος παρουσιάζεται η ανάλυση ενός δείγματος 302 ατόμων (151 διαβητικοί ασθενείς με ΧΝΝ και 151 μη διαβητικοί ασθενείς με ΧΝΝ), όπου διερευνούμε τη συχνότητα της αναιμίας και των παραγόντων κινδύνου που επηρεάζουν και ενοχοποιούνται για το βαθμό εμφάνισης αναιμίας στους συγκεκριμένους ασθενείς.

Στο σημείο αυτό ολοκληρώνοντας την διπλωματική μου εργασία αισθάνομαι την ανάγκη να ευχαριστήσω όλους όσους συνέβαλαν πρακτικά, ηθικά και πνευματικά στη εκπόνηση της.

Κατ' αρχήν θα ήθελα να ευχαριστήσω τον επιβλέποντα καθηγητή μου κ. Σαραφίδη, Λέκτορα Νεφρολογίας Ιατρικής Σχολής Α.Π.Θ για την αμέριστη βοήθεια σε όλη τη διάρκεια εκπόνησης της διπλωματικής εργασίας. Με τη μεγάλη του εμπειρία και τις γνώσεις του στάθηκε δίπλα μου πολύτιμος καθοδηγητής στην προσπάθεια αυτή.

Στους καθηγητές και μέλη της τριμελούς μου επιτροπής κ. Καζάκο, Παθολόγο – Διαβητολόγο και Αναπληρωτή Καθηγητή Α.Τ.Ε.Ι.Θ, και κ. Κώτσα, Επίκουρη Καθηγήτρια Ενδοκρινολογίας-Διαβητολογίας Ιατρικής Σχολής ΑΠΘ για την τιμή και τη συμμετοχή τους στην εκπόνηση της διπλωματικής μου εργασίας.

Θεωρώ απαραίτητο να εκφράσω τη βαθύτατη ευγνωμοσύνη μου στην κ. Αβδελίδου, Νεφρολόγο του Γενικού Νοσοκομείου Γρεβενών, που από την πρώτη

στιγμή αφιερώνοντας προσωπικό πολύτιμο χρόνο, με στήριξε και με καθοδήγησε καταθέτοντας το προσωπικό της ήθος, το ενδιαφέρον και την ενθάρρυνση στην προσπάθειά μου αυτή.

Ένα μεγάλο ευχαριστώ στον κ. Γεωργιανό για την πολύτιμη βοήθειά του στη στατιστική ανάλυση της μελέτης, καθώς επίσης και στην κ. Κρασά για τη σημαντική της βοήθεια στη μορφοποίηση του κειμένου.

Χωρίς τη στήριξη των συναδέλφων μου των ΤΕΠ του Γενικού Νοσοκομείου Γρεβενών, και ιδιαίτερα της κ. Τολίκα κατά τη διάρκεια της εκπόνησης της διπλωματικής εργασίας θα παρουσιάζονταν ακόμη περισσότερα εμπόδια.

Τέλος, θα ήταν παράληψή μου να μην ευχαριστήσω από βάθους καρδιάς την οικογένειά μου και τους αγαπημένους μου ανθρώπους για την αμέριστη συμπαράστασή τους, καθώς και για την κατανόηση και την υπομονή που έδειξαν ιδιαίτερα αυτόν τον χρόνο.

A. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. ΧΡΟΝΙΑ ΝΕΦΡΙΚΗ ΝΟΣΟΣ

1.1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΧΡΟΝΙΑΣ ΝΕΦΡΙΚΗΣ ΝΟΣΟΥ

Η χρόνια νεφρική νόσος (XNN) είναι κλινικό σύνδρομο που χαρακτηρίζεται από βαθμιαία και προοδευτική μείωση της ικανότητας των νεφρών να αποβάλλουν ουσίες του μεταβολισμού και να ρυθμίζουν την ισορροπία υγρών, ηλεκτρολυτών καθώς επίσης και την οξεοβασική ισορροπία. Η μείωση της νεφρικής λειτουργίας εκφράζεται εργαστηριακά με τη μείωση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης (Glomerular Filtration Rate,GFR) ή πιο απλά με την αύξηση της τιμής της κρεατινίνης (Cr) και της ουρίας στον ορό του ασθενούς¹.

Η XNN είναι μια πολύπλοκη ασθένεια που επηρεάζει περισσότερο από είκοσι εκατομμύρια άτομα στις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής, όπου υπάρχουν τα πιο εκτενή επιδημιολογικά δεδομένα¹. Η XNN αποτελεί ένα από τα σημαντικότερα προβλήματα υγείας που επηρεάζει περίπου το 13% του πληθυσμού των ΗΠΑ⁴. Με βάση τα στατιστικά στοιχεία της Ευρωπαϊκής Νεφρολογικής Εταιρίας στα τέλη του 2001, 8.500 ασθενείς στην Ελλάδα υποβάλλονταν σε θεραπεία υποκατάστασης (χρόνια αιμοκάθαρση, περιτοναϊκή κάθαρση) της νεφρικής λειτουργίας ή έχουν μεταβληθεί σε μεταμόσχευση νεφρού, αριθμός που αντιστοιχεί σε 593 ασθενείς ανά εκατομμύριο πληθυσμού¹.

Ο αριθμός από τους ασθενείς με XNN θα συνεχίσει να αυξάνεται αντικατοπτρίζοντας τον αυξανόμενο ηλικιωμένο πληθυσμό και την αύξηση του αριθμού των ασθενών με ΣΔ και υπέρταση. Όπως θα αυξάνεται ο αριθμός των ασθενών με XNN, έτσι και οι επαγγελματίες πρωτοβάθμιας φροντίδας υγείας θα βρεθούν αντιμέτωποι με τη διαχείριση σύνθετων ιατρικών προβλημάτων, μοναδικά για ασθενείς με XNN².

Η εξέλιξη της XNN συνδέεται με πολλές σοβαρές επιπλοκές που συμπεριλαμβάνουν την αυξημένη συχνότητα εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου, την αναιμία και τη μεταβολική οστική νόσο². Δεδομένου του υψηλού κινδύνου της καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνησιμότητας σε ασθενείς με XNN είναι σημαντικό

να εντοπιστούν (και αντιμετωπιστούν) οι παράγοντες κινδύνου και να θεσπιστεί ένα πλάνο θεραπείας³.

1.2 ΣΤΑΔΙΑ ΧΡΟΝΙΑΣ ΝΕΦΡΙΚΗΣ ΝΟΣΟΥ

Για τον υπολογισμό του σταδίου της ΧΝΝ μετράται ή εκτιμάται ο ρυθμός σπειραματικής διήθησης (Glomerular Filtration Rate–GFR)^{4,5}. Καθώς ο GFR είναι δύσκολο να υπολογιστεί άμεσα μια πιο πρακτική προσέγγιση είναι να εκτιμηθεί ο GFR χρησιμοποιώντας την Modification of Diet in Renal Disease (MDRD).

Η κάθαρση κρεατινίνης μπορεί να υπολογιστεί από τη συγκέντρωση κρεατινίνης των ούρων σε μία συλλογή ούρων 24ώρου και ταυτόχρονη συγκέντρωση κρεατινίνης ορού. Η κάθαρση κρεατινίνης μπορεί να εκτιμηθεί με την εξίσωση Cockcroft – Gault. Αντίστοιχο, αλλά όχι ακριβώς όμοιο μέγεθος με το GFR είναι η κάθαρση της κρεατινίνης. Οι 3 εξισώσεις είναι διαθέσιμες στις παρακάτω διευθύνσεις:

EgfrMDRD: http://www.nkdep.nih.gov/professionals/gfr_calculators/index.htm

Cockcroft-GaultEgfr: <http://www.mdcalc.com/cockcroftgault> ⁶.

Η ΧΝΝ (Chronic Kidney Disease) ορίζεται είτε ως νεφρική βλάβη επιβεβαιωμένη με νεφρική βιοψία ή δείκτες βλάβης, είτε ως παρουσία $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ για μια περίοδο μεγαλύτερη των 3 μηνών⁷.

Ανάλογα με τα επίπεδα του ρυθμού σπειραματικής διήθησης και την παρουσία ή όχι νεφρικής βλάβης, η ΧΝΝ του ανθρώπου διακρίνεται στα παρακάτω στάδια σύμφωνα με το Εθνικό Ίδρυμα Νεφρού (National Kidney Foundation – NKF) των ΗΠΑ:

- ΧΝΝ 1^{ου} σταδίου: φυσιολογικό eGFR $\geq 90 \text{ ml/min/1,73m}^2$ και παρουσία νεφρικής βλάβης.
- ΧΝΝ 2^{ου} σταδίου: eGFR 60-89 ml/min/1,73m^2
- ΧΝΝ 3^{ου} σταδίου: eGFR 30-59 ml/min/1,73m^2
- ΧΝΝ 3α σταδίου: eGFR 45-59 ml/min/1,73m^2
- ΧΝΝ 3β σταδίου: eGFR 30-44 ml/min/1,73m^2

- ΧΝΝ 4^ο σταδίου: eGFR 15-29 ml/min/1,73m²
- ΧΝΝ ή Χρόνια νεφρική ανεπάρκεια 5^ο σταδίου: eGFR<15 ml/min/1,73m² ⁸.

1.3 ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ΧΝΝ

Κατά τη διάρκεια των τελευταίων δεκαετιών η ΧΝΝ και ιδιαίτερα η χρόνια νεφρική ανεπάρκεια (ΧΝΑ) τελικού σταδίου έχει εξελιχθεί σε ένα από τα μεγαλύτερα προβλήματα της υγείας στο δυτικό κόσμο και η συχνότητά της αυξάνεται συνεχώς⁹.

Οι σημαντικότερες αιτίες γι' αυτό είναι η αυξανόμενη συχνότητα του Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου2, η γήρανση του πληθυσμού και η παχυσαρκία¹⁰.

Επιδημιολογικές μελέτες έχουν δείξει αύξηση των παραγόντων κινδύνου για την εκδήλωση της ΧΝΝ, μεταξύ των ασθενών οι οποίοι εμφανίζουν ιδιαίτερα δημογραφικά χαρακτηριστικά. Η παρουσία ενός παράγοντα κινδύνου συνοδεύεται από αυξημένο κίνδυνο για τη δυσμενή έκβαση της νόσου.

Στα κλασικά συγγράμματα περιγράφεται μεγάλος αριθμός παραγόντων κινδύνου για τη ΧΝΝ. Η δυσκολία στη διαπίστωση της φάσης έναρξης της ΧΝΝ καθιστά εξαιρετικά δύσκολο τον προσδιορισμό του χρονικού σημείου που δρουν οι παράγοντες κινδύνου. Ορισμένοι ερευνητές διακρίνουν τους παράγοντες κινδύνου σε εκείνους που καθιστούν τους ασθενείς ευαίσθητους να αναπτύξουν τη νόσο, σε εκείνους που σχετίζονται με την έναρξη και σε εκείνους που σχετίζονται με την εξέλιξη της νόσου. Στον παρακάτω πίνακα (Πίν. 1) αναγράφονται οι βασικοί κλινικοί και κοινωνικοεπιδημιολογικοί παράγοντες της ΧΝΝ¹.

Πίνακας 1: Πιθανοί παράγοντες κινδύνου ΧΝΝ.

<u>Κλινικοί παράγοντες :</u>	<u>Κοινωνικοδημογραφικοί παράγοντες:</u>
Σακχαρώδης διαβήτης	Τρίτη ηλικία
Υπέρταση	Κατάσταση μειονοτήτων
Αυτοάνοσα νοσήματα	Αφρικανο - Αμερικάνοι
Συστηματικές λοιμώξεις	Αμερικάνοι
Λοιμώξεις ουροποιητικού	Ινδοί, Ισπανοί, Ασιάτες ή κάτοικοι νησιών Ειρηνικού
Νεφρολιθίαση	Έκθεση σε χημικούς και περιβαλλοντικούς παράγοντες
Απόφραξη ουροποιητικού	Χαμηλό εισόδημα / μόρφωση
Νεοπλασία	
Οικογενειακό ιστορικό ΧΝΝ	
Επεισόδια οξείας νεφρικής βλάβης	
Μείωση νεφρικής μάζας	
Έκθεση σε φάρμακα	
Χαμηλό βάρος γέννησης	

Σύμφωνα με τους Tomas et al η συχνότητα της ΧΝΝ στον πληθυσμό των ΗΠΑ έχει ως εξής:

- 1,8% για το στάδιο 1,
- 3,2% για το στάδιο 2,
- 7,7% για το στάδιο 3 και
- 0,35% για τα στάδια 4 και 5.

Η πρόοδος της νόσου των ασθενών 3^{ου} ή 4^{ου} σταδίου που καταλήγουν στο τελικό στάδιο ΧΝΝ (5^ο στάδιο) εξελίσσεται με ρυθμό 1,5% ετησίως, ενώ στους ασθενείς 1^{ου} ή 2^{ου} σταδίου ΧΝΝ, η νόσος εξελίσσεται στα πιο προχωρημένα στάδια με ρυθμό 0,5% το χρόνο¹¹.

Στις ΗΠΑ ο αριθμός των πασχόντων από ΧΝΝ ανέρχεται σε 20 εκατομμύρια, εκ των οποίων οι 430.000 πάσχουν από ΧΝΑ τελικού σταδίου. Η επίπτωση της ΧΝΑ

τελικού σταδίου ανερχόταν το 2008 σε 333 νέες περιπτώσεις ανά εκατομμύριο του γενικού πληθυσμού ανά έτος, αριθμός σχεδόν τετραπλάσιος αυτού του 1980, ενώ υπολογίζεται ότι το 2030 2,2 εκατομμύρια άνθρωποι θα χρειάζονται υποκατάσταση της νεφρικής λειτουργίας στις ΗΠΑ¹².

2. ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ

2.1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο Σακχαρώδης Διαβήτης (ΣΔ) αποτελεί ομάδα μεταβολικών παθήσεων που χαρακτηρίζονται από υπεργλυκαιμία λόγω διαταραχών στην έκκριση ινσουλίνης, στη δράση της ή και στα δύο. Η χρόνια υπεργλυκαιμία στον ΣΔ σχετίζεται με την πρόκληση μακροχρόνιων βλαβών, δυσλειτουργίας ή ανεπάρκειας διαφόρων οργάνων, όπως των οφθαλμών, των νεφρών, των νεύρων, της καρδιάς και των αγγείων¹³.

Ο ΣΔ αποτελεί μία από τις σημαντικότερες νόσους του σύγχρονου επιδημιολογικού προτύπου. Διακρίνεται στο ΣΔ τύπου 1 και το ΣΔ τύπου 2 (ή σύμφωνα με παλαιότερη κατάταξη σε ινσουλινοεξαρτώμενο και μη ινσουλινοεξαρτώμενο ΣΔ)¹⁴. Ο ΣΔ τύπου 1 χαρακτηρίζεται από οξεία έναρξη των συμπτωμάτων λόγω ινσουλινοπενίας και τάση κετοξέωσης, η οποία απαιτεί τη συνεχή χορήγηση ινσουλίνης. Στον ΣΔ τύπου 2 οι ασθενείς είναι συνήθως παχύσαρκα άτομα, οι οποίοι, στα αρχικά στάδια της νόσου παρουσιάζουν αντίσταση των σκελετικών μυών στη δράση της ινσουλίνης και φυσιολογική ή αυξημένη τιμή ινσουλίνης στο αίμα. Η εμφάνιση αντίστασης στην ινσουλίνη στα πλαίσια του μεταβολικού συνδρόμου μπορεί να προηγείται για πολλά χρόνια της εκδήλωσης του ΣΔ τύπου 2. Ο τελευταίος θα εμφανιστεί μόνο όταν η παραγόμενη από τα β- κύτταρα ινσουλίνη αδυνατεί να διατηρήσει τον γλυκαιμικό έλεγχο. Αντίσταση στην ινσουλίνη εμφανίζεται ακόμη και σε μη διαβητικούς απογόνους γονέων με ΣΔ τύπου 2¹⁵. Ο ΣΔ τύπου 1 και ο ΣΔ τύπου 2 αποτελούν δύο διακριτά σύνδρομα από άποψη αιτιοπαθογένειας, επιδημιολογίας και φυσικής ιστορίας, συνδέονται όμως με παρόμοιες επιπλοκές από τα διάφορα όργανα και εξίσου σημαντική νοσηρότητα και θνησιμότητα¹⁴.

2.2 ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ

Ο 21^{ος} αιώνας χαρακτηρίζεται από τα μεγαλύτερα ποσοστά εμφάνισης ΣΔ στην ανθρώπινη ιστορία^{16,17}. Τα τελευταία 25 χρόνια περίπου, ο επιπολασμός του ΣΔ τύπου2 στις ΗΠΑ έχει σχεδόν διπλασιαστεί, ενώ έχει αυξηθεί κατά 3-5 φορές σε χώρες όπως η Ινδία, η Ινδονησία, η Κίνα, η Κορέα και η Ταϊλάνδη¹⁸. Το 2007 υπήρχαν 246 εκατομμύρια με διαβήτη σε όλο τον κόσμο, αριθμός που εκτιμάται ότι θα φτάσει τα 380 εκατομμύρια το 2025. Παράλληλα με τα παραπάνω τα άτομα με διαταραγμένη ανοχή στη γλυκόζη, μία προδιαβητική κατάσταση, που το 2007 αριθμούσαν 308 εκατομμύρια, θα φτάσουν στα 418 εκατομμύρια το 2025¹⁹. Η αλματώδης αυτή αύξηση του ΣΔ οφείλεται στην αύξηση του επιπολασμού και της επίπτωσης του ΣΔ τύπου 2, καθώς αυτός είναι 15-20 φορές συχνότερος από τον ΣΔ τύπου 1, και ο τελευταίος δεν παρουσιάζει αυξητική τάση. Η αύξηση αυτή αναμένεται να είναι μεγαλύτερη στις αναπτυσσόμενες χώρες λόγω της αλλαγής του τρόπου ζωής. Η σημαντικότερη αιτία της αύξησης αυτής του ΣΔ τυπου2, δεν είναι άλλη από την παράλληλη αύξηση της συχνότητας της παχυσαρκίας²⁰. Άλλη αιτία είναι η αύξηση της επιβίωσης.

Η αύξηση αυτή του ΣΔ τύπου 2 αναμένεται να είναι υψηλότερη στις αναπτυσσόμενες χώρες, λόγω αλλαγής του τρόπου ζωής και υιοθέτηση των δυτικών προτύπων ζωής. Στο Μεξικό για παράδειγμα, το 18% του ενήλικου πληθυσμού θα πάσχει από ΣΔ τύπου 2 το 2025. Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (ΠΟΥ), η Κίνα και η Ινδία θα έχουν περίπου 130 εκατομμύρια διαβητικά άτομα μέχρι το 2025, που θα ξοδεύουν το 40% του προϋπολογισμού της υγειονομικής περίθαλψης της χώρας τους, χωρίς να υπολογίζεται το κόστος από τη μείωση της παραγωγικότητας, το οποίο θα εμποδίζει την οικονομική ανάπτυξη. Πάνω σε αυτό το πλαίσιο, τον Δεκέμβριο του 2006, η Γενική Συνέλευση των Ηνωμένων Εθνών ενέκρινε ομόφωνα το ψήφισμα 61/225, δηλώνοντας ότι ο ΣΔ αποτελεί ένα διεθνές δημόσιο θέμα υγείας. Για πρώτη φορά οι κυβερνήσεις αναγνώρισαν ότι μία μη μολυσματική ασθένεια θέτει σε σοβαρή απειλή την παγκόσμια υγεία, όπως είχαν κάνει στο παρελθόν οι μολυσματικές ασθένειες όπως HIV/AIDS, φυματίωση και ελονοσία²¹.

Ένας ακόμη λόγος που συμβάλλει στην αύξηση της αναλογίας των ασθενών στις μονάδες τεχνητού νεφρού, είναι ότι παλαιότερα κάποιες περιπτώσεις ασθενών

με διαβητική νεφρική νόσο αποκλείονταν από τα θεραπευτικά προγράμματα υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας, λόγω της συνολικά πολύ φτωχής τους πρόγνωσης, γεγονός που τώρα έχει αλλάξει²².

Στοιχεία δείχνουν ότι η πρόωμη θεραπευτική παρέμβαση σε ασθενείς με ΣΔ με ή χωρίς ΧΝΝ, μπορεί να καθυστερήσει την εμφάνιση ή την εξέλιξη της ΔΝΝ και να βελτιώσει στη επιβίωση. Για παράδειγμα στις μελέτες UKPDS^{23,24}, STENO-2 (Science technology and environment organization),²⁵ και ADVANCE²⁶⁻²⁸, φάνηκε ότι με τον αυστηρό έλεγχο του επιπέδου γλυκόζης στο αίμα, της αρτηριακής πίεσης και των λιπιδίων (STENO-2) μειώνεται σημαντικά η επίπτωση και η καλύτερη εξέλιξη της ΔΝΝ.

2.3 ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΣΔ

Οι επιπλοκές του ΣΔ, οι οποίες αποτελούν την αιτία της σημαντικής νοσηρότητας και θνησιμότητας που τον συνοδεύουν, διακρίνονται σε δύο μεγάλες κατηγορίες :

- α) Μακροαγγειακές επιπλοκές (στεφανιαία νόσος, αγγειακή εγκεφαλική νόσος, περιφερική αγγειακή νόσος)
- β) Μικροαγγειακές επιπλοκές (νεφροπάθεια, αμφιβληστροειδοπάθεια, νευροπάθεια)¹⁴. Μια ιδιαίτερη επιπλοκή από άποψη κατάταξης είναι το "διαβητικό πόδι", αφού αποτελεί συνδυασμό περιφερικής αγγειοπάθειας και νευροπάθειας.

Ο ΣΔ είναι ένας από τους ισχυρότερους ανεξάρτητους παράγοντες κινδύνου καρδιαγγειακής νόσου, της πρώτης αιτίας θανάτου στο δυτικό κόσμο σήμερα, καθώς η παρουσία του αυξάνει την πιθανότητα θανάτου από καρδιαγγειακές επιπλοκές κατά 2-4 φορές²⁹⁻³¹. Παράλληλα ο ΣΔ είναι ένας από τους σημαντικότερους παράγοντες κινδύνου χρόνιας νεφρικής νόσου, η οποία αποτελεί μία από τις πλέον σημαντικές αιτίες νοσηρότητας στο δυτικό κόσμο^{32,33}. Εκτός από τα παραπάνω ο μειωμένος ρυθμός σπειραματικής διήθησης και η λευκωματινουρία που οφείλονται στη ΔΝΝ είναι ανεξάρτητοι παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακά επεισόδια και θάνατο³⁴. Ως εκ τούτου, μια στρατηγική για την έγκαιρη διάγνωση της διαβητικής νεφρικής νόσου με κριτήρια αξιολόγησης τη λευκωματινουρία και το μειωμένο ρυθμό

σπειραματικής διήθησης, είναι άμεση προτεραιότητα για τη μείωση της εξέλιξης της ΧΝΝ και μέσω αυτής την πρόληψη της καρδιαγγειακής νόσου.

Ένα εμπόδιο για την έγκαιρη πρόληψη της ΔΝΝ είναι η αξιοσημείωτη έλλειψη επίγνωσης των ασθενών ότι έχουν τη συγκεκριμένη νόσο. Μελέτες δείχνουν ότι για κάθε έναν καταχωρημένο διαβητικό ασθενή, υπάρχει τουλάχιστον ακόμη ένας μη καταχωρημένος³⁵. Μόλις το 8,7 % του γενικού πληθυσμού ήταν σε θέση να προσδιορίσει τον διαβήτη ως παράγοντα κινδύνου για τη νεφρική νόσο³⁶.

Σύμφωνα με κάποιες έρευνες πολύ λίγοι ασθενείς με ΔΝΝ γνωρίζουν για την κατάστασή τους, υπολογίζοντας την επίγνωση της νόσου από τους ασθενείς όσον αφορά τη νόσο σε ποσοστό 9,4 %, ιδιαίτερα σε αυτούς με μικρότερη νεφρική βλάβη³⁷.

3. ΔΙΑΒΗΤΙΚΗ ΝΕΦΡΙΚΗ ΝΟΣΟΣ

3.1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Μια από τις σοβαρότερες επιπλοκές του σακχαρώδους διαβήτη (ΣΔ), η διαβητική νεφρική νόσος (ΔΝΝ), αποτελεί σήμερα την κύρια αιτία ΧΝΝ τελικού σταδίου³⁸⁻⁴⁰. Η ΧΝΝ που οφείλεται στο ΣΔ, αποτελεί μία από τις πιο συχνές επιπλοκές του ΣΔ, καθώς σύμφωνα με διάφορες μελέτες εμφανίζεται σε ποσοστό 20-30% των διαβητικών ασθενών²². Ο αριθμός των ασθενών με ΔΝΝ που υποβάλλονται σε χρόνια αιμοκάθαρση ή σε συνεχή φορητή περιτοναϊκή κάθαρση (ΣΦΠΚ) εμφανίζει σταθερή αύξηση, ιδιαίτερα τα τελευταία χρόνια. Το ποσοστό των νέων ασθενών με ΧΝΝ, που οφείλεται σε ΔΝΝ, και ξεκινάνε εξωνεφρική κάθαρση, αγγίζει το 20 % του συνολικού αριθμού των ασθενών στην Ευρώπη, ενώ στις ΗΠΑ αυτό το ποσοστό αποτελεί το 30-40% των ασθενών. Σύμφωνα με τους Ιωαννίδη και συν., στην Ελλάδα το αντίστοιχο ποσοστό νέων ασθενών έφτανε περίπου στο 26 % το 2001. Το 70-80 % των ασθενών αυτών έχουν ΣΔ τύπου 2, ενώ το 20-30 % ΣΔ τύπου 1¹⁵.

Συνολικά η ΔΝΝ είναι το σημαντικότερο πρόβλημα που αντιμετωπίζει σήμερα η νεφρολογία,⁴¹ καθώς αποτελεί τη πιο συχνή αιτία ΧΝΑ τελικού σταδίου, με

επιπολασμό που ξεπερνά το 40% του συνόλου σε εκτενείς επιδημιολογικές σειρές^{12,22}.

3.2 ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Όπως αναφέρθηκε ο σακχαρώδης διαβήτης είναι πλέον η κύρια αιτία τελικού σταδίου της νεφρικής νόσου (ESRD) σε όλες τις αναπτυγμένες χώρες^{21,42}. Σύμφωνα με έρευνες είναι η πρώτη αιτία με ποσοστό 30-40% μεταξύ των ατόμων που ξεκινάνε θεραπεία υποκατάστασης νεφρικής νόσου τελικού σταδίου¹². Στην Αυστραλία ο ΣΔ τύπου 2 ως αίτιο ΧΝΝ σε ασθενείς που ξεκινούν αιμοκάθαρση έχει αυξηθεί κατά 5 φορές από το 1993-2007⁴³. Στην Ιαπωνία υπήρξε το 2005 7 φορές αύξηση στον αριθμό των νέων ασθενών που ξεκίνησαν θεραπεία υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας, εξαιτίας του ΣΔ, αντιπροσωπεύοντας έτσι το 40% όλων των νέων ασθενών⁴⁴. Έτσι περίπου το 30% του προβλεπόμενου 1,1 τρισεκατομμυρίου δολαρίων για το κόστος της αιμοκάθαρσης σε παγκόσμιο επίπεδο θα δαπανηθεί λόγω της διαβητικής νεφροπάθειας κατά τη διάρκεια αυτής της δεκαετίας⁴⁵.

Από τους ασθενείς με ΔΝΝ που εντάσσονται σε πρόγραμμα υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας το 80-90% έχουν ΣΔ τύπου 2 και το 10-20% ΣΔ τύπου 1. Λόγω της μικρότερης διάρκειας του ΣΔ τύπου 2, μικρότερο ποσοστό των ασθενών αυτών εξελίσσεται σε ΧΝΝ τελικού σταδίου σε σχέση με τους ασθενείς με ΣΔ τύπου 1. Όμως λόγω του πολύ υψηλότερου επιπολασμού του ΣΔ τύπου 2, αυτοί οι ασθενείς αποτελούν την πλειοψηφία των διαβητικών που υποβάλλονται σε υποκατάσταση της νεφρικής λειτουργίας²².

Παράλληλα με την γενικότερη αύξηση του επιπολασμού και της επίπτωσης της χρόνιας νεφρικής νόσου, η σχετική συχνότητα της ΧΝΑ τελικού σταδίου μεταξύ των ασθενών με ΣΔ τύπου 2 έχει αυξηθεί παγκοσμίως τις τελευταίες δεκαετίες. Η αύξηση αυτή παρατηρήθηκε πρώτα στις ΗΠΑ και την Ιαπωνία και στη συνέχεια επεκτάθηκε σε όλες τις αναπτυγμένες χώρες^{46,47}. Ένας από τους βασικούς λόγους γι' αυτό είναι η μεγαλύτερη επιβίωση των ασθενών με ΣΔ τύπου 2 που παρατηρείται τα τελευταία χρόνια σε σχέση με τις παλαιότερες δεκαετίες, λόγω της καλύτερης θεραπείας που λαμβάνουν οι ασθενείς αυτοί για τα καρδιαγγειακά τους νοσήματα. Εξαιτίας της προόδου της ιατρικής επιστήμης, η οποία έχει επιτρέψει την παράταση του προσδόκιμου επιβίωσης των διαβητικών ασθενών, με αποτέλεσμα να ζουν αρκετά, αυξάνεται και το ποσοστό εμφάνισης διαβητικής νεφροπάθειας⁴⁷.

Στη μελέτη United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64) η οποία μελέτησε την εξέλιξη της νεφρικής νόσου σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 2, ο αριθμός των ασθενών ανά έτος που μετέβαινε από το στάδιο της νορμολευκωματινουρίας σε μικρολευκωματινουρία ήταν 2,0%, από μικρολευκωματινουρία σε μακρολευκωματινουρία σε 2,8% ετησίως, και από μακρολευκωματινουρίας στην αυξημένη κρεατινίνη του πλάσματος ($>$ ή $= 175 \text{ micromol / L}$) ή θεραπεία υποκατάστασης νεφρικής λειτουργίας σε 2,3% ετησίως. Δέκα χρόνια μετά τη διάγνωση του διαβήτη, ο επιπολασμός της μικρολευκωματινουρίας ήταν 24,9%, της λευκωματουρίας ήταν 5,3%, και τα αυξημένα επίπεδα κρεατινίνης στο πλάσμα άγγιζαν το 0,8%. Οι ασθενείς με αυξημένη κρεατινίνη ή RRT πλάσμα εμφάνιζαν ετήσιο ποσοστό θανάτου από 19,2% (95% διάστημα εμπιστοσύνης, CI, 14,0 - 24,4%). Υπήρχε μια τάση για αύξηση του κινδύνου καρδιαγγειακού θανάτου με την αύξηση του βαθμού νεφροπάθειας ($P < 0,0001$), με ετήσιο ρυθμό 0,7% για τα άτομα χωρίς νεφροπάθεια, 2,0% για τα άτομα με μικρολευκωματινουρία, 3,5% για τα άτομα με μακρολευκωματινουρία, και 12,1% με αυξημένη κρεατινίνη ή RRT πλάσμα. Τα άτομα με λευκωματουρία ήταν πιο πιθανό να πεθάνουν σε οποιοδήποτε έτος από το να αναπτύξουν νεφρική ανεπάρκεια⁴⁸.

Σε μια άλλη μελέτη 32.208 ατόμων από 33 χώρες με γνωστό ΣΔ τύπου 2, που παρακολουθούνται από τον οικογενειακό τους γιατρό, το 39 % παρουσίασε μικρολευκωματινουρία, ενώ η επικράτηση της νόσου αυξάνεται με την ηλικία, τη διάρκεια του διαβήτη και την παρουσία υπέρτασης⁴⁹. Περίπου το 30 % από UKPDS Cohort ανέπτυξε νεφρική νόσο, εκ των οποίων περίπου το 50 % δεν είχε προηγουμένως λευκωματινουρία⁵⁰.

3.3 ΦΥΣΙΚΗ ΠΟΡΕΙΑ

Συνήθως το πρώτο εργαστηριακό εύρημα της νεφρικής βλάβης σε ασθενείς με ΣΔ είναι η ανεύρεση μικρολευκωματινουρίας, δηλαδή ποσού λευκωματίνης στα ούρα μεταξύ 30 και 300mg/24h ή μεταξύ 30 και 300mg/g κρεατινίνης⁵¹ τουλάχιστον σε δύο από τρεις μετρήσεις, διάρκεια ΣΔ ≥ 10 ετών¹⁵. Στην πορεία της νόσου παράλληλα με την έκπτωση του GFR, εμφανίζεται μακρολευκωματινουρία ή πρωτεϊνουρία, δηλαδή επίπεδα λευκωματίνης ούρων $> 300\text{mg}/24\text{h}$ ή 300mg/g κρεατινίνης σε τυχαίο δείγμα, εύρημα χαρακτηριστικό της ύπαρξης κλινικής νεφροπάθειας^{7,41}. Η παραπάνω πορεία

είναι χαρακτηριστική της τυπικής διαβητικής νεφροπάθειας και εμφανίζεται σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 1 και νέους ασθενείς με ΣΔ τύπου 2. Στους ασθενείς όμως με ΣΔ τύπου 2, όπου η έναρξη του ΣΔ έγινε σε μεγάλη ηλικία, οι νεφροί μπορεί να ήταν επιβαρυνμένοι από άλλους παράγοντες. Για να συμπεριληφθούν και αυτοί οι ασθενείς, η διεθνής ορολογία έχει αλλάξει και έτσι σήμερα αντί του όρου Διαβητική νεφροπάθεια χρησιμοποιείται ο όρος Διαβητική Νεφρική Νόσος. Ο κίνδυνος εμφάνισης ΔΝ φαίνεται να επηρεάζεται από τη σωστή ρύθμιση του σακχάρου, από γενετικούς παράγοντες, ενώ η ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης (ΑΠ), φαίνεται να αποτελεί βασικό παράγοντα τόσο στην εμφάνιση, όσο και στην εξέλιξη της ΔΝ ¹⁵.

3.4 ΑΛΛΟΙΩΣΕΙΣ ΤΗΣ ΔΝΝ

Η διαβητική νεφρική νόσος συνοδεύεται από έναν μεγάλο αριθμό αλλαγών στη δομή και λειτουργία των νεφρών. Στα πρώτα στάδια παρατηρείται υπερτροφία των μεσαγγειακών κυττάρων του σπειράματος και των επιθηλιακών κυττάρων των σωληναρίων. Στην πορεία η μεσαγγειακή υπερτροφία μπορεί να πάρει τη μορφή των τυπικών όζων Kimmelstiel- Wilson. Σε βάθος χρόνου η παρατεταμένη βλάβη θα οδηγήσει σε ίνωση και καταστροφή του σπειράματος. Άλλες βλάβες, όπως είναι η προοδευτική σωλαναριοδιάμεση ίνωση και η νεφρική αρτηριοσκλήρυνση, συναντώνται και στους ασθενείς με ΣΔ τύπου 1 και 2.

Οι εξωσπειραματικές βλάβες είναι περισσότερο συχνές σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 2. Παράλληλα με την τυπική βλάβη του σπειράματος, συχνά σε ασθενείς με ΣΔ παρουσιάζονται και εξωσπειραματικές εκδηλώσεις.

Οι βλάβες αυτές στο σύνολό τους παρουσιάζονται στον παρακάτω πίνακα (Πιν.2) ¹⁵.

Πίνακας 2: Εκδηλώσεις του ΣΔ από τους νεφρούς εκτός της τυπικής σπειραματικής βλάβης

- Σωληναριακή λευκωματουρία
- Διαταραχές νερού και ηλεκτρολυτών
- Ωσμωτική διούρηση λόγω σακχαρουρίας
- Υποαλδοστερονισμός
- Υπερκαλιαιμική νεφροσωληναριακή οξέωση τύπου IV
- Υπερασβεστιουρία
- Αποφρακτική νεφροπάθεια συνέπεια νευρογενούς κύστης
- Οξεία νεφρική ανεπάρκεια (ΟΝΑ) από σκιαγραφικές ουσίες
- Νέκρωση νεφρικών θηλών
- Πυελονεφρίτιδα
- Βακτηριακή
- Μυκητησιακή
- Εμφυσηματική
- Ξανθοκοκκιωματώδης

4. ΑΝΑΙΜΙΑ ΤΗΣ ΧΡΟΝΙΑΣ ΝΕΦΡΙΚΗΣ ΝΟΣΟΥ

4.1 ΟΡΙΣΜΟΣ

Το Εθνικό Ίδρυμα Νεφρού (NKF) ορίζει ως αναιμία στη ΧΝΝ επίπεδο αιμοσφαιρίνης (Hb) < 13,5 g/dl σε άνδρες και εμμηνοπαυσιακές γυναίκες και <12,0 g/dl σε γυναίκες με εμμηνόρροια⁵². Σε ένα μεγάλο αριθμό ασθενών έχει παρατηρηθεί ότι η αναιμία εμφανίζεται από τα αρχικά στάδια της ΧΝΝ (Στάδιο 2) και εξελίσσεται παράλληλα με την έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας, όπως φαίνεται από την άμεση σχέση μεταξύ του βαθμού της αναιμίας (όπως ορίζεται από την τιμή του Ht και της Hb) και του σταδίου ΧΝΝ των ασθενών πριν την έναρξη αιμοκάθαρσης^{53,54}. Έχει παρατηρηθεί ότι στο τελικό στάδιο της ΧΝΝ η τιμή του Ht χωρίς θεραπεία

σταθεροποιείται σε ποσοστό 20-25 %, γεγονός που υποδηλώνει ότι η αναιμία στη ΧΝΝ είναι αυτοπεριοριζόμενη.

Ο βαθμός της αναιμίας δεν επηρεάζεται συνήθως από την αιτία της ΧΝΝ, με εξαίρεση τους ασθενείς με πολυκυστικούς νεφρούς, στους οποίους η αναιμία εκδηλώνεται σε πιο προχωρημένα στάδια ή και καθόλου. Η αναιμία είναι κοινή σε διαβητικούς ασθενείς με ΧΝΝ⁵⁵, διαταραχή η οποία γίνεται εμφανής όταν ο ρυθμός σπειραματικής διήθησης (GFR) μειωθεί σε τιμές < 40-50 mL/min και προοδευτικά επιτείνεται καθώς η νεφρική λειτουργία επιδεινώνεται⁵⁶. Σχεδόν το 70% των ασθενών που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση παρουσιάζουν αναιμία, σύμφωνα με τις συστάσεις του NKF, η οποία δεν αντιμετωπίζεται με ερυθροποιητίνη, ενώ πάνω από το 50% αυτών των ασθενών εμφανίζουν σοβαρή αναιμία (Ht <30%)^{57,58}.

4.2 ΑΙΤΙΑ ΤΗΣ ΑΝΑΙΜΙΑΣ ΤΗΣ ΧΝΝ

Οι αιτιολογικοί παράγοντες της αναιμίας στη ΧΝΝ είναι πολλοί. Με άλλα λόγια η παθογένεση της αναιμίας σε ασθενείς με ΧΝΝ είναι πολυπαραγοντική όπως φαίνεται στον πίνακα 3. Η κυριότερη αιτία είναι η ανεπάρκεια της ερυθροποιητίνης (Epo) αυξάνεται. Όσο η τιμή του GFR μειώνεται, το ποσοστό ανεπάρκειας της Epo ως αίτιο αναιμίας αυξάνεται⁵⁹. Άλλα αίτια αναιμίας μπορούν να συνυπάρχουν σε ασθενείς με ΧΝΝ, όπως η χρόνια λοίμωξη και η απώλεια αίματος.

Στην αναιμία της ΧΝΝ παρατηρούνται φυσιολογικές τιμές MCV και MCH, μία κατάσταση που ονομάζεται ορθόχρωμη ορθοκυτταρική αναιμία. Γενικά η παθογένεια της ορθόχρωμης ορθοκυτταρικής αναιμίας οφείλεται σε πολλούς μηχανισμούς οι οποίοι χωρίζονται σε πρωτογενείς και δευτερογενείς. Πρωτογενείς είναι η μειωμένη παραγωγή EPO, οι ουραιμικές τοξίνες, η μείωση του χρόνου ζωής των ερυθρών και η απώλεια αίματος. Στους δευτερογενείς ανήκουν η ανεπάρκεια σιδήρου, η ανεπάρκεια φυλλικού οξέος, ο δευτεροπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός και η τοξικότητα από αργίλιο. Τον σημαντικότερο όμως παθογενετικό παράγοντα της αναιμίας στη ΧΝΝ, αποτελεί η ανεπαρκής έκκριση ερυθροποιητίνης από τον πάσχοντα νεφρο⁵⁶.

Η Epo είναι μια όξινη γλυκοπρωτεΐνη μοριακού βάρους 30,4 kDa, η οποία παράγεται από διάμεσα κύτταρα προερχόμενα κυρίως από τους ινοβλάστες γύρω από τα νεφρικά σωληνάρια της φλοιώδους και της μυελώδους μοίρας του νεφρικού παρεγχύματος^{60,61}. Στη συνέχεια, εκκρίνεται στα περισωληναριακά τριχοειδή και τέλος, μέσω της νεφρικής φλέβας εισέρχεται στη συστηματική κυκλοφορία⁶¹. Άλλες θέσεις παραγωγής Epo είναι το ήπαρ, ο σπλήνας, ο εγκέφαλος, οι πνεύμονες και οι όρχεις, χωρίς ωστόσο η παραγωγή της Epo από τα συγκεκριμένα όργανα να μπορεί να υποκαταστήσει τη νεφρική παραγωγή της σε ασθενείς με ΧΝΝ. Η συγκέντρωση της Epo στο πλάσμα κυμαίνεται φυσιολογικά από 6-32 IU/L⁶².

Πίνακας 3: Αιτίες που συμβάλλουν στην εμφάνιση αναιμίας σε ασθενείς με ΧΝΝ

- Ανεπαρκής παραγωγή ενδογενούς ερυθροποιητίνης
- Σιδηροπενία
- Απώλεια αίματος
- Οξείες και χρόνιες φλεγμονώδεις καταστάσεις
- Σοβαρός υπερπαραθυρεοειδισμός
- Τοξικότητα από αργίλιο
- Ανεπάρκεια φυλλικού οξέος
- Μειωμένη επιβίωση των ερυθρών αιμοσφαιρίων

Η Epo ασκεί τη δράση της μέσω ενός υποδοχέα (erythropoietin receptor, EpoR), κυρίως στις θέσεις παραγωγής των ερυθροκυττάρων, ρυθμίζοντας έτσι την ερυθροποίηση, ενώ παράλληλα πιθανώς ασκεί και προστατευτική δράση σε μη αιμοποιητικούς ιστούς όπως η καρδιά, ο εγκέφαλος, τα αγγεία και οι νεφροί⁶³.

Ο παράγοντας που επάγεται από την υποξία (Hypoxia Inducible Factor, HIF), παράγεται στους νεφρούς και σε άλλους ιστούς. Πρόκειται για μια ουσία της οποίας η αυτόματη διάσπαση παρεμποδίζεται από την παρουσία ελαττωμένης παροχής οξυγόνου, λόγω της αναιμίας ή της υποξίας. Η παρατεταμένη παρουσία του HIF έχει ως αποτέλεσμα την ενεργοποίηση του σήματος για την σύνθεση της Epo, η οποία στους περισσότερους ασθενείς αυξάνεται δραματικά ως απάντηση στην αναιμία.

Εξαιτίας της απώλειας της λειτουργικής τους μάζας οι νεφροί σε ασθενείς με ΧΝΝ αδυνατούν να αυξήσουν την παραγωγή της ερυθροποιητίνης. Στους νεφρούς παράγεται περίπου το 90 % της κυκλοφορούσας ΕΡΟ, με αποτέλεσμα η έκπτωση της ικανότητας παραγωγής της στη ΧΝΝ να αποτελεί την κύρια αιτία της αναιμίας στους συγκεκριμένους ασθενείς⁶⁴.

Τα στοιχεία για την αναστολή της παραγωγής ερυθρών αιμοσφαιρίων λόγω της παρουσίας των ουραιμικών τοξινών σε ασθενείς με ΧΝΝ θεωρούνται σήμερα ανεπαρκή, για το λόγο ότι οι περισσότεροι από αυτούς τους ασθενείς παρουσιάζουν ικανοποιητική απάντηση ερυθροποίησης στην ενδογενώς παρεχόμενη ΕΡΟ, εφόσον δεν είναι σιδηροπενικοί ή δεν εμφανίζουν κάποια φλεγμονή ή λοίμωξη.

Από την άλλη πλευρά έχει τεκμηριωθεί με μελέτες ότι η επιβίωση των ερυθρών αιμοσφαιρίων σε ασθενείς με ΧΝΝ, μειώνεται από 90 έως 60 μέρες, συγκριτικά με τις 120 ημέρες ζωής σε φυσιολογικά άτομα. Αυτό μπορεί να οφείλεται στον τραυματισμό των ερυθρών αιμοσφαιρίων λόγω νόσου των μικρών αγγείων, καθώς και στη μειωμένη αντίσταση στο οξειδωτικό στρες. Τέλος, η έλλειψη ΕΡΟ σε ασθενείς με ΧΝΝ συμβάλλει και στη νέο-κυτταρόλυση, μια διαδικασία που οδηγεί στην αιμόλυση των νεότερων ερυθροκυττάρων στην κυκλοφορία⁵⁹.

4.3 ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΝΑΙΜΙΑΣ ΤΗΣ ΧΝΝ

4.3.1 Κλινικές εκδηλώσεις

Η μειωμένη προσφορά Ο₂ στους ιστούς, έχει ως αποτέλεσμα την εμφάνιση μιας σειράς διαταραχών στη λειτουργία διαφόρων συστημάτων, καθώς και την προσπάθεια του οργανισμού να αμβλύνει την υποξία με αντιρροπιστικούς μηχανισμούς (αύξηση καρδιακής παροχής, ανακατανομή του αίματος από το δέρμα στα εσωτερικά όργανα). Η κλινική έκφραση όλων αυτών των διαταραχών χαρακτηρίζει και την κλινική εικόνα της αναιμίας⁵².

Οι κύριες κλινικές εκδηλώσεις της αναιμίας σε ασθενείς με ή και χωρίς ΧΝΝ είναι η εύκολη κόπωση τόσο μετά τη σωματική άσκηση, όσο και σε ανάπαυση, το αίσθημα παλμών, η δύσπνοια, η αϋπνία, οι μειωμένες γνωσιακές δεξιότητες, η απώλεια της λίμπιντο η κακουχία κ.α. Τα πιο χαρακτηριστικά κλινικά σημεία είναι η

ωχρότητα δέρματος και επιπεφυκότων και η ταχυκαρδία. Τα συμπτώματα και τα σημεία αυτά συνήθως εμφανίζονται όταν η αιμοσφαιρίνη είναι <10g/dl, και γίνονται πιο σοβαρά στα χαμηλότερα επίπεδα αιμοσφαιρίνης⁵⁹. Κλινικές μελέτες δείχνουν ότι με την βελτίωση της αναιμίας, βελτιώνονται η σεξουαλική λειτουργία, η γνωστική λειτουργία, η ικανότητα για άσκηση⁵⁷.

Τα διάφορα συμπτώματα της αναιμίας (καταβολή δυνάμεων, μείωση σεξουαλικής επιθυμίας, δύσπνοια, ανορεξία, ατονία, ταχυκαρδία, ζάλη, ίλιγγος, κεφαλαλγία, αίσθημα ψύχους), εκδηλώνονται με διαφορετική συχνότητα και ένταση στους ασθενείς. Οι μεγαλύτεροι σε ηλικία ασθενείς εμφανίζουν καρδιακή ανεπάρκεια, μεγαλοκαρδία, στηθάγχη καθώς επίσης και μειωμένη ροή αίματος στον εγκέφαλο, συμπτώματα των οποίων η ένταση και η συχνότητα επηρεάζουν σε μεγάλο βαθμό την ποιότητα ζωής αυτών των ασθενών.

Κατά συνέπεια η ικανότητα για εργασία, η σωματική και ψυχική ευφορία επηρεάζονται σημαντικά από την εμφάνιση της αναιμίας⁵⁶.

4.3.2 Επίδραση της αναιμίας σε άλλα όργανα

Έχει δειχθεί επίσης ότι η αναιμία στον διαβήτη συμβάλλει στην εμφάνιση της αμφιβληστροειδοπάθειας, της νευροπάθειας, της υπέρτασης, του διαβητικού έλκους και στην εξέλιξη της νεφρικής νόσου και της καρδιαγγειακής νόσου⁵⁷.

4.3.2.1 Καρδιαγγειακή νόσος

Η χαμηλή συγκέντρωση Hb είναι ένας ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για υπερτροφία αριστερής κοιλίας, καρδιακή ανεπάρκεια, και καρδιαγγειακή θνησιμότητα. Η καρδιακή ανεπάρκεια είναι κοινή σε διαβητικούς ασθενείς με XNN και μπορεί να οδηγήσει στη μειωμένη ροή αίματος στα νεφρά, συμβάλλοντας έτσι στην περαιτέρω μείωση παραγωγής ερυθροποιητίνης και πτώση του GFR⁶⁵⁻⁷².

Η καρδιαγγειακή νόσος είναι η πιο κοινή αιτία θανάτου στους ασθενείς με διαβήτη και XNN, και η αναιμία δείχνει να πολλαπλασιάζει τον κίνδυνο θνησιμότητας μεταξύ αυτών των ασθενών^{73,65}. Ο επιπολασμός της αναιμίας είναι 10 φορές υψηλότερος μεταξύ των διαβητικών ασθενών με XNN και καρδιακή ανεπάρκεια σε σχέση με διαβητικούς ασθενείς χωρίς XNN και καρδιακή ανεπάρκεια

και αποτελεί έναν τροποποιήσιμο παράγοντα κινδύνου μεταξύ των διαβητικών ασθενών.

4.3.2.2 Εξέλιξη της νεφρικής νόσου

Σε γενικές γραμμές, η εξέλιξη της νεφρικής νόσου στο διαβήτη είναι προοδευτική και υπάρχουν υποθέσεις ότι η αναιμία μπορεί να συμβάλλει στην πρόοδο της ΧΝΝ⁷⁴⁻⁷⁷. Παθογενετικοί μηχανισμοί που έχουν περιγραφεί περιλαμβάνουν τη νεφρική ισχαιμία ως αιτία της μειωμένης παροχής οξυγόνου, εξαιτίας της χαμηλής τιμής Hb. Για παράδειγμα, η αναιμία μπορεί να επιδεινώσει τη νεφρική μυελική υποξία, οδηγώντας σε νεφρική διάμεση βλάβη και ίνωση^{78,79}. Η αναιμία μπορεί επίσης να αυξήσει τη νεφρική συμπαθητική δραστηριότητα, με αποτέλεσμα την αύξηση της σπειραματικής πίεσης και πρωτεϊνουρίας (η οποία με τη σειρά της μπορεί να επιταχύνει την εξέλιξη της νεφρικής νόσου) και να συμβάλλει στην επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας και της υποκείμενης καρδιακής ανεπάρκειας, κοινή επιπλοκή σε ασθενείς με διαβήτη και νεφρική νόσο⁷⁷.

Αντίθετα με τα παραπάνω πρόσφατες μελέτες σε ασθενείς με υπέρταση ή διαβήτη που είχαν υποστεί νεφρεκτομή, έδειξαν ότι η θεραπεία της αναιμίας επιδεινώνει τη συστηματική και σπειραματική υπέρταση, διαταράσσει τη δομή και τη λειτουργία του νεφρού, γεγονός που υποδηλώνει ότι η αναιμία μπορεί στην πραγματικότητα να δρα νεφροπροστατευτικά^{80,81}. Συνεπώς ο ακριβής ρόλος της αναιμίας στην εξέλιξη της ΧΝΝ δεν έχει ακόμη τεκμηριωθεί πλήρως.

4.4 ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΑΝΑΙΜΙΑΣ ΤΗΣ ΧΝΝ

Ως εκ τούτου η Αμερικανική Υπηρεσία Τροφίμων και Φαρμάκων (FDA), μαζί με το Εθνικό Ίδρυμα Νεφρού (NKF) έχουν τροποποιήσει τις συστάσεις τους σχετικά με τη θεραπεία της αναιμίας σε ασθενείς με ΧΝΝ, με στόχο α) την ενημέρωση των κλινικών ιατρών σχετικά με τον επιπολασμό, τις αιτίες και τις συνέπειες της αναιμίας, β) να συζητήσουν τα οφέλη και τους κινδύνους της θεραπείας και γ) να παρέχουν τη

διορατικότητα στη διαχείριση της αναιμίας στους ασθενείς με ΣΔ και ΧΝΝ που δεν υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση⁵⁷.

4.4.1 Διάγνωση της αναιμίας της ΧΝΝ

Οι κατευθυντήριες οδηγίες για την διάγνωση και αντιμετώπιση της αναιμίας που δίνονται από το ΝΚΦ για τους ασθενείς με ΧΝΝ, περιλαμβάνουν τη λήψη ενός ιστορικού ρουτίνας, φυσική εξέταση, μια γενική εξέταση αίματος, την αξιολόγηση του σιδήρου ορού και της φερριτίνης ορού και την εξέταση για την τιμή των δικτυοερυθροκυττάρων. Το επίπεδο της βιταμίνης Β₁₂, η δοκιμασία Coombs και η εξέταση του φολικού οξέος είναι κάποιες πρόσθετες δοκιμασίες για την αξιολόγηση της αναιμίας^{57,58}.

4.4.2 Γενικές κατευθύνσεις της θεραπείας της αναιμίας της ΧΝΝ

Το Εθνικό Ίδρυμα Νεφρού (ΝΚΦ) συνιστά ότι κατά τη θεραπεία της αναιμίας με παράγοντες διέγερσης ερυθροποίησης, το επίπεδο της αιμοσφαιρίνης θα πρέπει να είναι <13g/dl στους άνδρες και <12g/dl στις γυναίκες. Η θεραπεία θα πρέπει να εξατομικεύεται, λαμβάνοντας υπόψη τα χαρακτηριστικά του ασθενούς συμπεριλαμβανομένων των συμπτωμάτων, την τιμή της Hb, και την αξιολόγηση για άλλες αιτίες αναιμίας. Στην περίπτωση που η αρχική εκτίμηση δείξει ότι η απόλυτη έλλειψη σιδήρου είναι η αιτία της αναιμίας, τότε χρήζει θεραπείας με συμπλήρωμα σιδήρου, ενώ θα πρέπει να ερευνηθεί η αιτία της απώλειας σιδήρου. Εάν δεν υπάρχει έλλειψη σιδήρου και οι αιτίες από τη νεφρική νόσο αποκλείονται, τότε η θεραπεία με παράγοντες ερυθροποιητίνης θα πρέπει να χορηγείται σε μια δόση επαρκή για να αυξηθεί η τιμή της Hb στα 11-12g/dl. Το ΝΚΦ σημειώνει, ότι με λίγες εξαιρέσεις, οι δοκιμές θεραπείας της αναιμίας με ερυθροποιητίνη σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο, για την επίτευξη της τιμής της αιμοσφαιρίνης στο 11-13g/dl, σχετίζεται με βελτιωμένη ποιότητα ζωής⁵⁸.

4.4.3 Θεραπεία με Σίδηρο (Fe) στη ΧΝΝ

Η θεραπεία με σίδηρο στους ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο γίνεται με σκοπό την αύξηση των επιπέδων αιμοσφαιρίνης, ώστε να αποφευχθούν οι μεταγίσεις και να

μειωθούν τα συμπτώματα που σχετίζονται με την αναιμία. Βέβαια θα πρέπει να ληφθούν υπόψη και οι παρενέργειες από τη λήψη συμπληρωμάτων σιδήρου για να συνεχιστεί η συγκεκριμένη θεραπεία⁸².

Ο Fe λαμβάνεται είτε από το στόμα, είτε ενδοφλέβια, ενώ η ενδομυϊκή χορήγηση έχει καταργηθεί. Κάθε μέθοδος έχει τα πλεονεκτήματα και τα μειονεκτήματά της. Η λήψη από του στόματος είναι περισσότερο οικονομική, σε άμεση διαθεσιμότητα και δεν σχετίζεται με σοβαρές παρενέργειες. Ωστόσο τα συμπτώματα από το γαστρεντερικό σύστημα (επιγαστραλγία, διάρροια, δυσκοιλιότητα) είναι συχνά και περιορίζουν την πιστή τήρηση της θεραπείας. Επίσης η μικρή απορρόφηση σιδήρου από το γαστρεντερικό σύστημα μειώνει την αποτελεσματικότητα της από του στόματος λήψης. Από την άλλη, η ενδοφλέβια χορήγηση δεν παρουσιάζει τα παραπάνω μειονεκτήματα, ωστόσο έχουν παρατηρηθεί σε σπάνιες περιπτώσεις σοβαρές παρενέργειες, κυρίως αλλεργικές αντιδράσεις και αναφυλακτικό shock⁸².

Η συνταγογράφηση για την από του στόματος (PO) χορήγηση Fe, συνήθως καλύπτει περίπου 200mg στοιχειακού σιδήρου ημερησίως (για παράδειγμα στα 325 mg θειϊκού Fe τρεις φορές την ημέρα, κάθε ταμπλέτα παρέχει 65 mg στοιχειακού σιδήρου). Μικρότερες δοσολογίες πιθανόν να είναι ανεκτές σε κάποιους ασθενείς. Αν και ο θειϊκός σίδηρος είναι ευρέως διαθέσιμος και φθηνός, κάποιες άλλες μορφές σιδήρου PO μπορούν επίσης να χρησιμοποιηθούν, αν και δεν υπάρχουν σημαντικά στοιχεία πως άλλες μορφές σιδήρου είναι πιο δραστικές ή να σχετίζονται με λιγότερες παρενέργειες απ' ό,τι ο θειϊκός Fe. Σε περίπτωση που οι στόχοι για την κάλυψη του σιδήρου δεν επιτευχθούν σε διάρκεια 1-3 μηνών από του στόματος θεραπείας, τότε τα ενδοφλέβια συμπληρώματα σιδήρου θεωρούνται απαραίτητα⁸².

4.4.4 Θεραπεία με Ερυθροποιητίνη (EPO) στη ΧΝΝ

Η εισαγωγή της ανασυνδυσμένης ανθρώπινης ερυθροποιητίνης (rHuEPO) στην κλινική πρακτική κατά τη δεκαετία του '80, προκάλεσε επανάσταση στην αντιμετώπιση αναιμίας στους ασθενείς με ΧΝΝ. Η χρήση της rHuEPO στόχευε στην κάλυψη της ανεπαρκούς παραγωγής ενδογενούς ερυθροποιητίνης που σχετίζεται με τη ΧΝΝ⁸³.

Η χρήση της ανασυνδιασμένης ερυθροποιητίνης θεωρείται από τη νεφρολογική κοινότητα ως μια ευεργετική θεραπεία για μακροχρόνια ασθενείς των οποίων τα επίπεδα αιμοσφαιρίνης βρίσκονταν σε εξαιρετικά χαμηλά επίπεδα, και μέχρι την εισαγωγή της χρήσης της ήταν εξαρτημένοι από μεταγγίσεις αίματος. Η μείωση της ανάγκης για τακτικές μεταγγίσεις αίματος προκαλεί:

- Μείωση του κινδύνου μετάδοσης ασθενειών, όπως η ηπατίτιδα C
- Μείωση ενεργοποίησης του ανοσοποιητικού συστήματος έναντι του μεταγγιζόμενου αίματος
- Μείωση της πιθανότητας να μην γίνει δεκτό ή να απορριφθεί στη συνέχεια το μόσχευμα του νεφρού
- Μείωση αιμοσιδήρωσης που μπορεί να προκληθεί λόγω μεταγγίσεων⁸⁴.

Κατά τη χορήγηση της EPO θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη τα παρακάτω : α) η απάντηση στην EPO είναι δοσοεξαρτώμενη. Η δόση αυτή κυμαίνεται από 25-500 U/kg ΣΒ, ενώ μερικοί ασθενείς είναι δυνατό να έχουν ανάγκη μεγαλύτερων δόσεων⁸⁵. β) η υποδόρια (SC) χορήγηση απαιτεί το (15-30 %) μικρότερη δόση από την ενδοφλέβια (IV) χορήγηση. γ) η παρουσία Fe σε επαρκή ποσά είναι προϋπόθεση για την δράση της EPO. δ) οι ανεπιθύμητες ενέργειες όπως η υπέρταση, δεν σχετίζονται με τη δόση ή τη συχνότητα χορήγησής της^{86,87}.

Η EPO πρέπει να χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση της νορμόχρωμης νορμοκυτταρικής αναιμίας σε κάθε ασθενή με XNN, και να αρχίζει από τα αρχικά στάδια της συντηρητικής φάσης της αντιμετώπισης των ασθενών με νεφρική ανεπάρκεια. Παρόλα αυτά η χορήγηση της EPO κατά τη συντηρητική φάση της XNN, υπολείπεται κατά πολύ της απαιτούμενης, όπως φαίνεται από το γεγονός ότι η μέση τιμή του Ht αυτών των ασθενών κατά την έναρξη της αιμοκάθαρσης είναι 29,3%.

Οι οδηγίες για τη θεραπεία της αναιμίας με ερυθροποιητίνη είναι οι παρακάτω :

- Προτιμάται η SC χορήγηση
- Παροτρύνονται οι ασθενείς να χορηγούν μόνοι τους το φάρμακο
- Η αρχική δόση είναι 50-150 IU/Kg/εβδομάδα σε 2 ή 3 δόσεις

- Στους ασθενείς που έχουν ανάγκη IV χορήγησης η αρχική δόση είναι 150-200 IU/Kg/εβδομάδα
- Η χορήγηση άπαξ της εβδομάδας συνιστάται σε ασθενείς που έχουν ανάγκη μικρών δόσεων
- Πρέπει να χρησιμοποιείται η βελόνα με τη μικρότερη διάμετρο (29G)
- Οι θέσεις χορήγησης πρέπει να εναλλάσσονται⁵⁶

Σύμφωνα με τις Αμερικανικές κατευθυντήριες οδηγίες (NKF-KDOQI) για τη χρήση της EPO στους ασθενείς που αντιμετωπίζονται συντηρητικά ή που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση, η έναρξη αγωγής με ερυθροποιητίνη συνιστάται:

- Για ενήλικους ασθενείς με ΧΝΝ όταν η Hb \geq 10 g/dl, δεν προτείνεται η έναρξη αγωγής με ερυθροποιητίνη.
- Για ενήλικους ασθενείς με ΧΝΝ όταν η Hb<10 g/dl, προτείνεται ότι η απόφαση για έναρξη αγωγής με ερυθροποιητίνη θα πρέπει να εξατομικεύεται με βάση το ποσοστό πτώσης της συγκέντρωσης της αιμοσφαιρίνης, πριν από την ανταπόκριση στη θεραπεία σιδήρου, τον κίνδυνο της ανάγκης για μετάγγιση και τους κινδύνους που σχετίζονται με τη θεραπεία ερυθροποιητίνης και την παρουσία των συμπτωμάτων που οφείλονται στην αναιμία.
- Για ενήλικους ασθενείς με ΧΝΑ 5^{ου} σταδίου προτείνεται η έναρξη αγωγής με ερυθροποιητίνη για την αποφυγή πτώσης της αιμοσφαιρίνης κάτω από 9g/dl, ξεκινώντας όταν η Hb είναι μεταξύ 9.0-10.0g/dl.⁸⁸

Οι ευρωπαϊκές οδηγίες (EBPG 1999) συνιστούσαν την έναρξη της EPO όταν η Hb<11g/dL⁸⁹. Ελεγχόμενες κλινικές μελέτες για τη θεραπεία της αναιμίας με παράγοντες διέγερσης ερυθροποίησης είχαν ως αποτέλεσμα τη βελτίωση στο επίπεδο της ποιότητας της ζωής, αλλά όχι τη βελτίωση της έκβασης των ασθενών⁷⁴. Σε ορισμένες μελέτες η θεραπεία με ερυθροποιητίνη με σκοπό την αύξηση της Hb, συνδέεται με χειρότερα αποτελέσματα, όπως τον αυξημένο κίνδυνο θρόμβωσης.

5. ΑΝΑΙΜΙΑ ΚΑΙ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΣΤΗ ΧΝΝ

5.1 ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Όπως αναφέρθηκε ο ΣΔ είναι η κύρια αιτία ΧΝΝ, και συνδέεται σε μεγάλο βαθμό με την εμφάνιση καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνησιμότητας. Η αναιμία αποτελεί κοινό χαρακτηριστικό μεταξύ των ασθενών με ΣΔ και ΧΝΝ και συμβάλλει σε μεγάλο βαθμό στην έκβαση και την πορεία της νόσου.

Σύμφωνα με τον McClellam et al αν και η αναιμία μπορεί να διαγνωστεί σε ασθενείς που βρίσκονται σε οποιοδήποτε στάδιο ΧΝΝ, υπάρχει σημαντική συσχέτιση μεταξύ του επιπολασμού της αναιμίας και της σοβαρότητας της ΧΝΝ. Από το 1/4 των ασθενών του 1^{ου} σταδίου ΧΝΝ, οι μισοί από αυτούς θα εξελιχθούν σε 2^ο, 3^ο και 4^ο σταδίου ΧΝΝ, ενώ τα 3/4 των ασθενών που ξεκίνησαν αιμοκάθαρση, πάσχουν από αναιμία⁹⁰.

Εκτιμάται ότι ένας στους πέντε ασθενείς με ΣΔ και ΧΝΝ 3^{ου} σταδίου, έχει αναιμία, η οποία επιδεινώνεται σε αυτούς που βρίσκονται στα τελευταία στάδια ΧΝΝ και σε εκείνους που εμφανίζουν πρωτεϊνουρία^{74,91,92}. Για παράδειγμα σε μια 5ετή προοπτική μελέτη παρατήρησης που διεξήχθη σε μια διαβητολογική κλινική στην Αυστραλία, η αναιμία παρουσιάστηκε στην αρχή της νεφρικής νόσου, και η μείωση των επιπέδων αιμοσφαιρίνης ήταν πιο σημαντική μεταξύ εκείνων με τα υψηλότερα επίπεδα λευκωματινουρίας. Η κατανομή της Hb σε ασθενείς με ΣΔ και ΧΝΝ είναι παρόμοια με εκείνη των ασθενών χωρίς ΣΔ, αλλά κατά μέσο όρο τα επίπεδα της αιμοσφαιρίνης είναι χαμηλότερα⁷⁵.

Για αυτούς τους λόγους συνιστάται στους κλινικούς γιατρούς να μετράνε την τιμή κρεατινίνης στον ορό και την τιμή λευκωματίνης και κρεατινίνης στα ούρα, για να εκτιμηθεί ο ρυθμός σπειραματικής διήθησης (GFR), έτσι ώστε να υπολογιστεί ο ρυθμός σπειραματικής απέκκρισης λευκωματίνης στους ασθενείς με διαβήτη και στους ασθενείς με αναιμία.

5.2 ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΑΝΑΙΜΙΑΣ ΣΤΗ ΔΙΑΒΗΤΙΚΗ ΝΕΦΡΟΠΑΘΕΙΑ

Παράλληλα με όσα αναφέρθηκαν παραπάνω για την παθογένεια της αναιμίας στη ΧΝΝ γενικά, ένας σημαντικός αριθμός παραγόντων συμμετέχει στους παθογενετικούς μηχανισμούς που είναι υπεύθυνοι για την ανάπτυξη της αναιμίας στη ΧΝΝ, όπως φαίνεται στον παρακάτω πίνακα. Ορισμένοι από αυτούς παρατηρούνται στην κλασσική διαβητική νεφροπάθεια, γεγονός που μπορεί να ερμηνεύσει πρόωρη εμφάνιση αναιμίας στη ΔΝΝ.

Πίνακας 4: Κυριότεροι μηχανισμοί της αναιμίας στη διαβητική νεφροπάθεια
Υπερδιήθηση
Πρωτεϊνουρία
Χρόνια (συστηματική) φλεγμονή
Βλάβη του διαμέσου ιστού (μικροαγγειακή βλάβη)
Αυτόνομη νεφροπάθεια
Ουραιμικές τοξίνες
Σύστημα ρενίνης – αγγειοτενσίνης II
Αυξημένη σωληναριακή επαναρρόφηση νατρίου

Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι το τελικό αποτέλεσμα από τη δράση των διαφόρων παραγόντων είναι η μειωμένη παραγωγή Ερο, γεγονός το οποίο προκαλεί την εμφάνιση της αναιμίας στη διαβητική νεφροπάθεια, όπως αυτό συμβαίνει στη ΧΝΝ.

Στον πίνακα 5 αναφέρονται μερικοί ακόμη παράγοντες που συμμετέχουν και αυτοί στην εμφάνιση της αναιμίας στη διαβητική νεφροπάθεια, όπου παρακάτω θα γίνει μια προσπάθεια ανάλυσης των βασικότερων παθοφυσιολογικών μηχανισμών που αναφέρονται στους πίνακες 1 και 2^{93,94}.

Πίνακας 5: Επιπρόσθετοι παράγοντες που συμμετέχουν στην εμφάνιση της αναιμίας στη διαβητική νεφροπάθεια.
Απώλεια αίματος
Έλλειψη σιδήρου
Έλλειψη βιταμινών (B12, χαλκός κ.α.)
Διαταραχές των ερυθροκυττάρων
Κοιλιοκάκη
Φάρμακα

5.2.1 Υπερδιήθηση

Στο πρώτο υποκλινικό στάδιο της διαβητικής νεφροπάθειας, οι νεφροί εμφανίζονται υπερτροφικοί, με αυξημένη νεφρική αιμάτωση και με παράλληλη αύξηση του GFR, σε ποσοστό μεγαλύτερο του 20-40 % του "φυσιολογικού", ενώ η πρωτεϊνουρία είναι χαμηλότερου επιπέδου από εκείνο της μικρολευκωματινουρίας⁹⁵. Η συγκεκριμένη αιμοδυναμική διαταραχή οφείλεται στην υπεργλυκαιμία, που μέσα από κάποιους μηχανισμούς οδηγεί στην αύξηση της ενδοσπειραματικής πίεσης και τελικά ανάπτυξη υπερδιήθησης. Η υπερδιήθηση εμφανίζεται σε ποσοστό 25-75 % στο ΣΔ τύπου 1 και 5-40 % στο ΣΔ τύπου 2⁹⁶. Η αυξημένη αναλογικά αιμάτωση του νεφρού στις περιοχές που είναι υπεύθυνες για την παραγωγή της Epo έχει πιθανόν ως αποτέλεσμα τη χαμηλότερη παραγωγή Epo από το αναμενόμενο.

5.2.2 Πρωτεϊνουρία

Η δίοδος των πρωτεϊνών διά μέσου του σπειραματικού φραγμού εξαρτάται από το μοριακό βάρος, τη στερεοδομή και το ηλεκτρικό τους φορτίο. Ωστόσο σε μεγάλο βαθμό, η σωληναριακή επαναρόφηση των διηθούμενων πρωτεϊνών έχει ως αποτέλεσμα τη μικρή ημερήσια απώλεια πρωτεϊνών μέσω των ούρων, η οποία είναι μικρότερη των 150mg. Σε ασθενείς όμως με διαταραχή του σπειραματικού φραγμού, που προκαλείται από σπειραματοπάθεια, όπως συμβαίνει και στη ΔN, η πρωτεϊνουρία έχει ως αποτέλεσμα την απώλεια τμήματος της ενδογενούς παραγόμενης Epo (η οποία έχει μικρότερο μοριακό βάρος από τη λευκωματίνη). Όντως ασθενείς με σοβαρού βαθμού πρωτεϊνουρία εμφανίζουν σημαντική μείωση της ερυθροποιητίνης στο πλάσμα, εξαιτίας της απώλειας της με τα ούρα. Αξίζει να σημειωθεί ότι η εμφάνιση της αναιμίας σε ασθενείς με πρωτεϊνουρία είναι ανεξάρτητη του βαθμού έκπτωσης της νεφρικής λειτουργίας^{64,97}.

5.2.3 Χρόνια (συστηματική) φλεγμονή

Η υπεργλυκαιμία, η υπέρταση και η δυσλιπιδαιμία, ως επιπλοκές του ΣΔ, προκαλούν την ενεργοποίηση μιας διεργασίας που προάγει τη φλεγμονώδη δραστηριότητα του ενδοθηλίου μέσω μιας ποικιλίας μηχανισμών, στους οποίους συμπεριλαμβάνονται το οξειδωτικό stress, η διαταραχή της ομοιόστασης της

συνθετάσης του αζώτου, ο σχηματισμός των γλυκοζυλιωμένων προϊόντων (AGEs) και η ενεργοποίηση του μετατρεπτικού παράγοντα φλεγμονής NF-kappaB⁹⁸. Αναφέρεται ότι οι διάφοροι φλεγμονώδεις μεσολαβητές καταστέλλουν την παραγωγή της Epo, η οποία προάγεται μέσω της υποξίας⁹⁹, αν και άλλες μελέτες δεν επιβεβαιώνουν το παραπάνω γεγονός¹⁰⁰. Σε μια πρόσφατη μελέτη δεν διαπιστώθηκε κάποια συσχέτιση μεταξύ της C- αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP) και των επιπέδων της Epo σε διαβητικούς ασθενείς¹⁰¹, ενώ σε μια άλλη μελέτη βρέθηκε αντίστροφη συσχέτιση της CRP και της συγκέντρωσης της αιμοσφαιρίνης¹⁰². Ανεξάρτητα όμως με τα διαφορετικά αποτελέσματα που προαναφέρθηκαν, η χρόνια συστηματική φλεγμονή, η οποία συνοδεύεται από μικροαγγειακή νόσο σε διαβητικούς ασθενείς, είναι ικανή να προκαλέσει μείωση της δραστηριότητας της Epo στα όργανα.

Η σχετική ή απόλυτη έλλειψη σιδήρου αποτελεί παράγοντα αναιμίας σε ασθενείς με ΧΝΝ. Ένας από τους μηχανισμούς που έχει ενοχοποιηθεί είναι η ύπαρξη φλεγμονής και η συνακόλουθη έκκριση εψιδίνης στο ήπαρ. Η εψιδίνη είναι ένα πεπτίδιο 25 αμινοξέων το οποίο συντίθεται κυρίως στα ηπατοκύτταρα. εκτός από τις αντιμικροβιακές ιδιότητές της, πρόσφατες μελέτες δείχνουν ότι είναι ο κεντρικός ρυθμιστής της ομοιόστασης του σιδήρου. Η λειτουργία της είναι να συνδέεται με το κύτταρο σιδήρου και το κανάλι εξαγωγής φερροπορτίνης με σκοπό να προκαλέσει την εσωτερικοποίηση και αποικοδόμησή του, η οποία οδηγεί σε μειωμένη εκροή σιδήρου από τους ιστούς στο πλάσμα. Τα αυξημένα επίπεδα εψιδίνης οδηγούν σε μειωμένη απορρόφηση σιδήρου από τον εντερικό σωλήνα, εμποδίζουν την ανακύκλωσή του από τα μακροφάγα και ελαττώνουν τη διαθεσιμότητά του για ερυθροποίηση¹⁰³.

Τέλος είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι η Epo μπορεί να υποστεί γλυκοζυλίωση ανάλογη με αυτή των απολιποπρωτεϊνών, γεγονός το οποίο συμβάλλει στην εμφάνιση της αναιμίας στη ΔΝ. Ο βαθμός της υπεργλυκαιμίας φαίνεται να επηρεάζει την έκφραση των υποδοχέων της Epo, μέσω γλυκοζυλίωσης⁶³.

5.2.4 Βλάβη του διαμέσου ιστού (Μικροαγγειακή βλάβη)

Η πρόωμη βλάβη του διάμεσου ιστού που παρατηρείται σε ασθενείς με ΣΔ και η οποία είναι ανεξάρτητη από τη διαταραχή του GFR, συμμετέχει στην εμφάνιση της αναιμίας σε αυτούς τους ασθενείς⁶⁴. Η πάχυνση και ο διπλασιασμός της βασικής

μεμβράνης τόσο των νεφρικών σωληναρίων, όσο και του ενδοθηλίου των αγγείων συμπεριλαμβάνονται στις ανατομικές αλλοιώσεις ενός νεφρώνα, ακόμη και μεταξύ των ασθενών με ΣΔ χωρίς πρωτεϊνουρία. Σύμφωνα με τους Inomata et al, αναφέρεται ότι εκτός των αρχικών ανατομικών διαταραχών, που προαναφέρθηκαν, και η ίνωση του διάμεσου ιστού, η οποία ακολουθεί, συμβάλλει στην εμφάνιση της αναιμίας στους ασθενείς με ΣΔ¹⁰⁴.

5.2.5 Αυτόνομη νευροπάθεια

Η νευροπάθεια του αυτόνομου νευρικού συστήματος, (αν και δεν έχει αποσαφηνιστεί πλήρως ο ρόλος της), αναφέρεται ως μηχανισμός που συμμετέχει στην παθογένεια της αναιμίας στο ΔΝ. Σε κάποιες μελέτες διαπιστώθηκε θετική συσχέτιση μεταξύ πολυνευροπάθειας και αναιμίας σε ασθενείς με ΣΔ. Τα προαναφερθέντα ευρήματα ενισχύονται από τις παρατηρήσεις ότι ακόμη και οι ασθενείς με πολλαπλή ατροφία του νευρικού συστήματος, καθώς και με αμιγή αυτόνομη νευροπάθεια, εμφανίζουν έλλειψη Epo⁹³. Επιπλέον σε πειραματικές μελέτες, μετά από σπλαχνική απονεύρωση, παρατηρήθηκε αδυναμία παραγωγής Epo ως απάντηση στην υποξία. Τέλος, περαιτέρω ενίσχυση στο ρόλο της αυτόνομης νευροπάθειας στην εμφάνιση της αναιμίας στη ΔΝ, αποτελεί το γεγονός ότι ασθενείς με ΣΔ και διαταραχή της ημερήσιας διακύμανσης της αρτηριακής πίεσης (ως δείκτης της αυτόνομης νευροπάθειας), έχουν χαμηλότερα επίπεδα Epo σε σύγκριση με ασθενείς που διατηρούν τη φυσιολογική ημερήσια διακύμανση της αρτηριακής πίεσης, παρά το γεγονός ότι και οι δύο ομάδες των ασθενών είχαν την ίδια συγκέντρωση Hb¹⁰⁵.

5.2.6 Ουραιμικές τοξίνες

Η συσσώρευση στον οργανισμό διαφόρων ουραιμικών τοξινών, εξαιτίας της αδυναμίας του οργανισμού να τις απομακρύνει μέσω των νεφρών, μπορεί να προκαλέσει καταστολή της παραγωγής Epo. Οι ουραιμικές αυτές τοξίνες, των οποίων ο ακριβής μηχανισμός δράσης στην καταστολή της ερυθροποίησης δεν έχει διευκρινιστεί πλήρως, καλούνται «ουραιμικοί αναστολείς». Ορός ο οποίος προερχόταν από ουραιμικούς ασθενείς και προστέθηκε σε καλλιέργειες κυττάρων του

μυελού των οστών, ανέστειλε την ωρίμανση τους και η αναστολή αυτή ήταν δόσοεξαρτώμενη¹⁰⁶. Η παραθορμόνη θεωρείται σήμερα ουραιμική τοξίνη και η σχέση της με την ερυθροποίηση συμπεραίνεται επειδή αφενός προκαλεί ίνωση του μυελού των οστών και αφετέρου αναφέρεται ότι έχει άμεση κατασταλτική δράση στην ωρίμανση των αποικιών των ερυθροκυττάρων στο μυελό των οστών¹⁰⁷.

5.2.7 Σύστημα Ρενίνης – Αγγειοτενσίνης II

Το σύστημα ρενίνης – αγγειοτενσίνης (ΣΡΑ), εκτός του σημαντικού του ρόλου στη ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης, και στην καρδιαγγειακή ομοιόσταση, αναφέρεται ότι συμμετέχει και στην ερυθροποίηση. Ειδικότερα η αγγειοτενσίνη II διεγείρει την ερυθροποίηση με δύο μηχανισμούς : α) Προκαλεί αύξηση της παραγωγής Ερ α παρά την αύξηση του αιματοκρίτη και β) δρα ως αυξητικός παράγοντας στο μυελό των οστών¹⁰⁸. Έχει αποδειχθεί ότι οι ασθενείς με ΣΔ τύπου 1 εμφανίζουν υπορενιναιμικό υποαλδοστερονισμό, ο οποίος χαρακτηρίζεται από χαμηλή συγκέντρωση της Hb και δυσανάλογα χαμηλή συγκέντρωση Ερ α . Η μειωμένη αυτή δραστηριότητα της ρενίνης του πλάσματος παρατηρείται κυρίως σε διαβητικούς ασθενείς με επιπλοκές του ΣΔ, όπως υπέρταση, αμφιβληστροειδοπάθεια και νεφροπάθεια. Ως πιθανοί παθογενετικοί μηχανισμοί της υπορενιναιμίας και κατ' επέκταση της καταστολής του ΣΡΑ αναφέρονται η υαλίνωση του απαγωγού αρτηριολίου, η μείωση των κυκλοφορούντων κατεχολαμινών, η μη δραστική προρενίνη και η διαστολή του ενδαγγειακού όγκου. Αποτέλεσμα των παραπάνω μεταβολών είναι η καταστολή του ΣΡΑ και ως εκ τούτου η αναστολή του ευεργετικού ρόλου της αγγειοτασίνης II στην ερυθροποίηση, η οποία οδηγεί στην εμφάνιση της αναιμίας σε ασθενείς με ήπιου βαθμού ΧΝΝ^{109,110}.

5.2.8 Αυξημένη σωληναριακή επαναρρόφηση νατρίου

Στα αρχικά στάδια της Διαβητικής νεφροπάθειας οι λειτουργίες των επιθηλιακών κυττάρων είναι επηρεασμένες εξαιτίας: α) των μορφολογικών μεταβολών (υπερτροφία των επιθηλιακών κυττάρων, πάχυνση της βασικής μεμβράνης των νεφρικών σωληναρίων) και β) των λειτουργικών μεταβολών (αυξημένες μεταβολικές απαιτήσεις, π.χ. της κατανάλωσης του οξυγόνου) λόγω της

υπερδιήθησης. Το αποτέλεσμα των παραπάνω μεταβολών σε συνδυασμό με την αυξημένη προσφορά γλυκόζης στην περιοχή του εγγύς εσπειραμένου σωληναρίου, είναι η αυξημένη επαναρρόφηση νατρίου μέσω του συμμεταφορέα με τη γλυκόζη (Sodium – glucose Transport 1, SGLT1)¹¹¹. Το τελικό αποτέλεσμα των παραπάνω ενεργειών είναι η μειωμένη προσφορά οξυγόνου στο νεφρικό παρέγχυμα (το μεγαλύτερο μέρος καταναλώνεται στην επαναρρόφηση του νατρίου) και η υποξία των ιστών, ερέθισμα ικανό να προκαλέσει την αυξημένη παραγωγή Epo. Πράγματι η παραγωγή της Epo σχετίζεται θετικά με την επαναρρόφηση του Na⁺ σε ασθενείς με ΔΝ, ενώ αναστολή της επαναρρόφησης του Na⁺ με ακεταζολαμίδα έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση της συγκέντρωσης της Epo σε φυσιολογικά άτομα¹¹².

Με βάση τα παραπάνω, οι ασθενείς αυτοί δεν θα πρέπει να εκδήλωναν αναιμία. παρόλα αυτά σε ασθενείς με ΔΝ εμφανίζεται αναιμία ακόμη και από τα αρχικά στάδια της νόσου. Η μείωση της συγκέντρωσης της Epo και η αυξημένη επαναρρόφηση του Na⁺ θα μπορούσε ενδεχομένως να αντιπροσωπεύουν αντίθετα αποτελέσματα για την παραγωγή Epo στο διαβητικό νεφρώνα⁶⁴.

Όταν υπάρχει μείωση της νεφρικής λειτουργίας, δηλαδή ΧΝΝ, υπάρχει μειωμένη επαναρρόφηση του Na⁺ που μειώνει την κατανάλωση του οξυγόνου στα επιθηλιακά κύτταρα των νεφρικών σωληναρίων, με αποτέλεσμα την αύξηση της ιστικής οξυγόνωσης του νεφρικού παρεγχύματος και τελικά την καταστολή της παραγωγής της Epo. Στη ΧΝΝ η παραγωγή της ερυθροποιητίνης μειώνεται παράλληλα με την ελάττωση της κλασματικής επαναρρόφησης του Na⁺^{63,113}.

5.2.9 Διαταραχές των ερυθροκυττάρων

Αναφέρεται ότι οι ασθενείς με ΣΔ παρουσιάζουν σημαντικές μεταβολικές και λειτουργικές διαταραχές των ερυθροκυττάρων. Οι διαταραχές αυτές οφείλονται στην υφιστάμενη υπογλυκαιμία και περιλαμβάνουν α) τη διαταραχή στη σύσταση των λιπιδίων της κυτταρικής μεμβράνης¹¹⁴, β) την καταστολή της ικανότητας διήθησης, γ) τη μεταβολή ικανότητας παραμόρφωσης των ερυθροκυττάρων¹¹⁵ και δ) την αυξημένη προσκόλληση. Οι συγκεκριμένες διαταραχές των ερυθροκυττάρων έχουν ως αποτέλεσμα τη βράχυνση του χρόνου ζωής τους⁶³.

5.2.10 Φάρμακα

Υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις ότι μερικά από τα φάρμακα που χρησιμοποιούν οι ασθενείς με ΣΔ επιδεινώνουν την ήδη υφιστάμενη αναιμία, η οποία χαρακτηρίζεται ως ιατρογενής αναιμία για αυτό το λόγο. Μεταξύ αυτών περιλαμβάνονται οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου (αΜΕΑ) και οι αποκλειστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης (ARBs), τα υπογλυκαιμικά φαρμακευτικά προϊόντα, όπως οι φιβράτες και οι θειαζολιδινεδιόνες⁶³.

B. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. ΣΚΟΠΟΣ

Όπως έχει ήδη αναφερθεί, στην Μακεδονία δεν έχει γίνει παρόμοια μελέτη στην οποία να καταγράφονται λεπτομερώς τα επιδημιολογικά δεδομένα τόσο για τους διαβητικούς ασθενείς σε σχέση με το στάδιο της χρόνιας νεφρικής νόσου που βρίσκονται, όσο και η συσχέτισή τους με τον επιπολασμό και τις παραμέτρους της αναιμίας, και ιδιαίτερα στην περιοχή της Δυτικής Μακεδονίας, στο νομό Γρεβενών.

Με βάση τα προαναφερθέντα, σκοπός της παρούσας διπλωματικής εργασίας είναι:

- Να περιγράψει τα δημογραφικά χαρακτηριστικά και τις κλινικές παραμέτρους διαβητικών και μη διαβητικών ασθενών με ΧΝΝ που είναι εγγεγραμμένοι στα μητρώα του Νεφρολογικού Τακτικού Εξωτερικού Ιατρείου του Γενικού Νοσοκομείου Γρεβενών από 1/01/2007 έως 1/05/2014.
- Να αξιολογήσει τον επιπολασμό της αναιμίας των συγκεκριμένων ασθενών με ΧΝΝ, ανάλογα με την παρουσία ή όχι ΣΔ και το στάδιο της χρόνιας νεφρικής νόσου στο οποίο βρίσκονται.

2. ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Η παρούσα μελέτη αποτελεί μελέτη ασθενών- μαρτύρων σε υλικό αρχείου που συγκεντρώθηκε προοπτικά (nested case – control study). Έγινε σύγκριση μεταξύ ασθενών με ΧΝΝ με ΣΔ τύπου 2 και ασθενών με ΧΝΝ χωρίς ΣΔ. Συμπεριλήφθηκαν συνολικά 302 ασθενείς (151 διαβητικοί με ΧΝΝ, 151 μη διαβητικοί με ΧΝΝ), οι οποίοι είχαν πρωτοεμφανιστεί στο Νεφρολογικό Τακτικό Εξωτερικό Ιατρείο του Γενικού Νοσοκομείου Γρεβενών από 1/01/2007 έως 1/05/2014. Επιλέγησαν όλοι οι ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 που πληρούσαν τα κριτήρια εισόδου (cases). Για κάθε έναν από τους ασθενείς αυτούς επιλέχθηκε ένας σταθμισμένος μάρτυρας (control) για το φύλο, την ηλικία (± 5 έτη) και το eGFR (± 5 ml/min/1,73m²).

Τα κριτήρια εισόδου στην παρούσα μελέτη περιελάμβαναν: α) ασθενείς με ΧΝΝ σύμφωνα με τον ορισμό του National Kidney Foundation , β) ασθενείς με Σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 σύμφωνα με τον American Diabetes Association, που ορίζει ως εξής : γλυκόζη νηστείας >126mg/dl ή κατά την καμπύλη γλυκόζης μέτρηση >200mg/dl στις 2 ώρες, όπου η καμπύλη πρέπει να γίνει με ποσότητα γλυκόζης που

να ισοδυναμεί με 75gr άνυδρης γλυκόζης διαλυμένης στο νερό. γ) ασθενείς ηλικίας >40 και <90 ετών, και δ) ασθενείς με πλήρως καταγεγραμμένα δεδομένα όπως περιγράφονται στις μετρήσεις της μελέτης.

Τα δεδομένα που καταγράφηκαν αφορούσαν την πρώτη επίσκεψη του κάθε ασθενή, στην οποία ήταν καταχωρημένες όλες οι παράμετροι που μελετήθηκαν. Η αξιολόγηση των ασθενών περιελάμβανε τη λήψη πλήρους ιατρικού ιστορικού, φυσική εξέταση και εργαστηριακές εξετάσεις, ενώ όλοι οι ασθενείς που πήραν μέρος στη συγκεκριμένη έρευνα ήταν σταθμισμένοι ως προς το φύλο, την ηλικία και το GFR σε κάθε στάδιο της νεφρικής νόσου. Η καταγραφή των βασικών χαρακτηριστικών των ασθενών, που χρησιμοποιήθηκαν στη μελέτη μπορεί να ομαδοποιηθεί ως εξής:

1. Δημογραφικές παράμετροι (ηλικία, φύλο, βάρος, ύψος, BMI σύμφωνα με τον τύπο (βάρος σε kg) / (ύψος σε m)²).
2. Αίτιο XNN.
3. Συνυπάρχοντα νοσήματα και διάρκεια αυτών.
4. Φαρμακευτική αγωγή (είδος και ποσότητα φαρμάκων για τη θεραπεία και αντιμετώπιση του ΣΔ, της αρτηριακής υπέρτασης και της αναιμίας).
5. Άλλες εργαστηριακές παράμετροι ρουτίνας (ουρία, κρεατινίνη, κάλιο, νάτριο, ασβέστιο, φώσφορος, λευκώματα, χοληστερόλη, τριγλυκερίδια).

Η στατιστική ανάλυση πραγματοποιήθηκε με το πρόγραμμα Statistical Package for Social Sciences (SPSS) 17 (SPSS PC Inc, Chicago, Illinois, ΗΠΑ). Τα βασικά δημογραφικά στοιχεία καθώς και όλες οι παράμετροι υπό μελέτη εκφράζονται ως μέσος όρος ± τυπική απόκλιση ($m \pm SD$) για συνεχείς μεταβλητές και ως αναλογίες και ποσοστά για κατηγορικές μεταβλητές. Έλεγχος της κανονικότητας της κατανομής για κάθε μεταβλητή πραγματοποιήθηκε με τη δοκιμασία Kolmogorov-Smirnov (Kolmogorov-Smirnov test). Για τις συγκρίσεις μεταξύ των ομάδων των διαβητικών και μη-διαβητικών ασθενών χρησιμοποιήθηκε η δοκιμασία t του student για ανεξάρτητα δείγματα (independent samples Student's t test), ή η αντίστοιχη μη παραμετρική δοκιμασία Mann Whitney (Mann Whitney U-test), με βάση την κανονικότητα της κατανομής για κάθε μεταβλητή. Οι συγκρίσεις των κατηγορικών μεταβλητών μεταξύ των ομάδων πραγματοποιήθηκαν με τη δοκιμασία χ^2 (Chi-square test). Οι συγκρίσεις μεταξύ 3 ή περισσότερων ανεξάρτητων ομάδων πραγματοποιήθηκαν με τη δοκιμασία one-way analysis of variance (ANOVA).

Επίσης, πραγματοποιήθηκε μονοπαραγοντική και πολυπαραγοντική ανάλυση λογιστικής παλινδρόμησης (binary uni- and multivariate logistic regression analysis) για τον καθορισμό της σχέσης μιας σειράς δημογραφικών και κλινικών παραμέτρων με τον κίνδυνο εμφάνισης αναιμίας, χρησιμοποιώντας την τελευταία ως εξαρτημένη μεταβλητή. Οι μεταβλητές ελέγχονταν για το βαθμό αλληλεπίδρασης και περιλαμβάνονταν στο πολυπαραγοντικό μοντέλο μόνο εάν είχαν επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας $P < 0,20$ στη μονοπαραγοντική ανάλυση. Για όλες τις στατιστικές δοκιμασίες που εφαρμόστηκαν επίπεδο σημαντικότητας $P < 0,05$, ή μικρότερο θεωρήθηκε στατιστικά σημαντικό.

3. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

3.1 ΒΑΣΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ

Τα βασικά δημογραφικά στοιχεία, οι κλινικές παράμετροι καθώς και οι παράμετροι της σωματικής σύστασης απεικονίζονται στον Πίνακα 1.

Όπως φαίνεται στον Πίνακα 1, στη μελέτη έλαβαν μέρος 151 διαβητικοί ασθενείς με ΧΝΝ, με μέση ηλικία 76.0 ± 8.7 έτη, (73 γυναίκες και 78 άνδρες) και άλλοι 151 μη διαβητικοί ασθενείς με ΧΝΝ, με μέση ηλικία 76.5 ± 9.4 έτη και ίδιο αριθμό γυναικών και ανδρών. Στη μελέτη, δεν παρουσιάστηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές για την ηλικία, το φύλο, καθώς, οι ασθενείς ήταν σταθμισμένοι ως προς το φύλο, και την ηλικία. Το σωματικό βάρος (79.4 ± 13.8 vs 78.8 ± 12.7 kg $p = 0.673$), το ύψος (1.67 ± 0.1 vs 1.66 ± 0.1 $p = 0.807$) και το BMI (28.3 ± 3.9 vs 28.4 ± 4.3 kg/m² $p = 0.720$) μεταξύ διαβητικών και μη διαβητικών ασθενών με ΧΝΝ αντίστοιχα δεν παρουσίασαν κάποια στατιστικά σημαντικές διαφορές. Η υπέρταση παρατηρήθηκε σε ποσοστό 93.4% στους διαβητικούς ασθενείς με ΧΝΝ και 94.7% στους μη διαβητικούς, ενώ το 35.8% των διαβητικών με ΧΝΝ και το 36.4% μη διαβητικών με ΧΝΝ είχαν ιστορικό στεφανιαίας νόσου (ΣΝ). Ο επιπολασμός του καπνίσματος (39.1% vs 17.9%), ήταν σημαντικά υψηλότερος στους ασθενείς με ΣΔ και ΧΝΝ σε σχέση με τους ασθενείς χωρίς ΣΔ και ΧΝΝ ($p < 0.001$). Δεν παρατηρείται στατιστικά σημαντική διαφορά στις τιμές της ουρίας (66.1 ± 29.7 vs 66.1 ± 27.3 $p = 0.983$), της κρεατινίνης (1.5 ± 0.5 vs 1.6 ± 0.5 $p = 0.881$) και του eGFR (42.8 ± 14.3 vs

42.6±14.3 p=0.899), αφού οι δύο ομάδες ήταν σταθμισμένες ως προς το επίπεδο νεφρικής λειτουργίας.

Πίνακας 1: Σύγκριση των δημογραφικών και κλινικών παραμέτρων μεταξύ διαβητικών και μη διαβητικών ασθενών με XNN.

Παράμετρος	Διαβητικοί με XNN ασθενείς	Μη διαβητικοί με XNN ασθενείς	P
N	151	151	
Ηλικία (χρόνια)	76.0±8.7	76.5±9.4	0.649
Φύλο (%)			
γυναίκα	73 (48.3 %)	73 (48.3 %)	1.000
άνδρας	78 (51.7 %)	78 (51.7 %)	
Σωματικό βάρος (kg)	79.4±13.8	78.8±12.7	0.673
Ύψος (m)	1.67±0.1	1.66±0.1	0.807
BMI (kg/m ²)	28.3±3.9	28.4±4.3	0.720
Παρουσία υπέρτασης (%)	141 (93.4 %)	143 (94.7 %)	0.809
Κάπνισμα (%)	59 (39.1 %)	27 (17.9 %)	<0.001
Ιστορικό ΣΝ (%)	54 (35.8 %)	55 (36.4 %)	0.905
Ουρία ορού (mg/dl)	66.1±29.7	66.1±27.3	0.983
Κρεατινίνη ορού (mg/dl)	1.5±0.5	1.6±0.5	0.881
eGFR (ml/min/1.73m ²)	42.8±14.3	42.6±14.3	0.899

3.2 ΑΝΤΙΔΙΑΒΗΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ

Όπως φαίνεται στον Πίνακα 2, τα αντιδιαβητικά δισκία κατέχουν την πρώτη θέση στην αντιδιαβητική αγωγή των 151 ασθενών με XNN, με τη μετφορμίνη και στη συνέχεια τις σουλφονουλουρίες να είναι τα πρώτα φάρμακα εκλογής, σε ποσοστό 55% και 39.4% αντίστοιχα, ενώ ως τρίτη επιλογή φαίνεται να είναι η χορήγηση των DPP4 σε ποσοστό 25.2%. Τα ανάλογα ινσουλίνης σε ποσοστό 30.5% είναι η πρώτη επιλογή σε ενέσιμη μορφή για την αντιδιαβητική αγωγή, και ακολουθεί η χορήγηση ινσουλίνης σε ποσοστό 13.9%, ενώ το ποσοστό της χρήσης των γλινιδών(8.6%) και των θειαζολιδινεδιονών (TZDs) (7.9%) είναι σημαντικά χαμηλότερο.

Πίνακας 2: Ινσουλίνη και αντιδιαβητικά δισκία που χρησιμοποιούνται σε διαβητικούς ασθενείς με XNN.

Παράμετρος	Διαβητικοί με XNN ασθενείς
N	151
Ινσουλίνη (%)	21 (13.9 %)
Ανάλογα ινσουλίνης (%)	46 (30.5 %)
Σουλφονουλουρίες (%)	60 (39.7 %)
Μετφορμίνη (%)	83 (55.0 %)
DPP4 (%)	38 (25.2 %)

Παράμετρος	Διαβητικοί με ΧΝΝ ασθενείς
TZDs (%)	12 (7.9 %)
Γλινίδες (%)	13 (8.6 %)

3.3 ΑΝΤΙΥΠΕΡΤΑΣΙΚΗ ΑΓΩΓΗ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ

Όπως φαίνεται στον Πίνακα 3 στους συνολικά 151 ασθενείς με ΣΔ και ΧΝΝ και αντίστοιχα στους 151 μη διαβητικούς με ΧΝΝ, παρουσιάστηκε διαφορά στη χρήση των θειαζιδικών διουρητικών (9.9% vs 28.5%, $p < 0.001$). Αντίθετα η χρήση των αΜΕΑ (27.2% vs 29.1% $p = 0.798$) και των κεντρικώς δρώντων φαρμάκων (18.5% vs 16.6% $p = 0.762$) δεν διέφερε σημαντικά μεταξύ των δύο ομάδων. Το συχνότερο χρησιμοποιούμενο αντιυπερτασικό φάρμακο όπως φαίνεται στον Πίνακα 3 και για τους διαβητικούς ασθενείς, αλλά και για τους μη διαβητικούς ήταν οι αναστολείς ασβεστίου (CCBs), σε ποσοστό 43% και 57% αντίστοιχα ($p < 0.05$). Η χρήση των β -blockers (52.3% vs 45.09% $p = 0.250$), των ARBs (39.7% vs 43.7% $p = 0.560$) και των διουρητικών αγκύλης (43.7% vs 48.3% $p = 0.489$ αντίστοιχα) φαίνεται να είναι συχνή, ενώ τα Νιτρώδη (5.3% vs 6.0% $p = 0.803$) και οι α -blockers (4.6% vs 15.2% $p < 0.01$) φαίνεται να είναι λιγότερο συχνά χρησιμοποιούμενα στην αντιυπερτασική αγωγή των ασθενών.

Πίνακας 3: Σύγκριση της συχνότητας αντιυπερτασικών φαρμάκων μεταξύ διαβητικών και μη διαβητικών ασθενών με ΧΝΝ.

Παράμετρος	Διαβητικοί με ΧΝΝ ασθενείς	Μη διαβητικοί με ΧΝΝ ασθενείς	P
N	151	151	
αΜΕΑ (%)	41 (27.2 %)	44 (29.1 %)	0.798
ARBs (%)	60 (39.7 %)	66 (43.7 %)	0.560
Αναστολείς ασβεστίου(CCBs) (%)	65 (43.0 %)	86 (57.0 %)	<0.05
Διουρητικά αγκύλης (%)	66 (43.7 %)	73 (48.3 %)	0.489
Θειαζιδικά διουρητικά (%)	12 (9.9 %)	43 (28.5 %)	<0.001
β -blockers (%)	79 (52.3 %)	68 (45.0 %)	0.250
α -blocker (%)	7 (4.6 %)	23 (15.2 %)	<0.01
Νιτρώδη (%)	8 (5.3 %)	9 (6.0 %)	0.803
Κεντρικώς δρώντα (%)	28 (18.5 %)	25 (16.6 %)	0.762

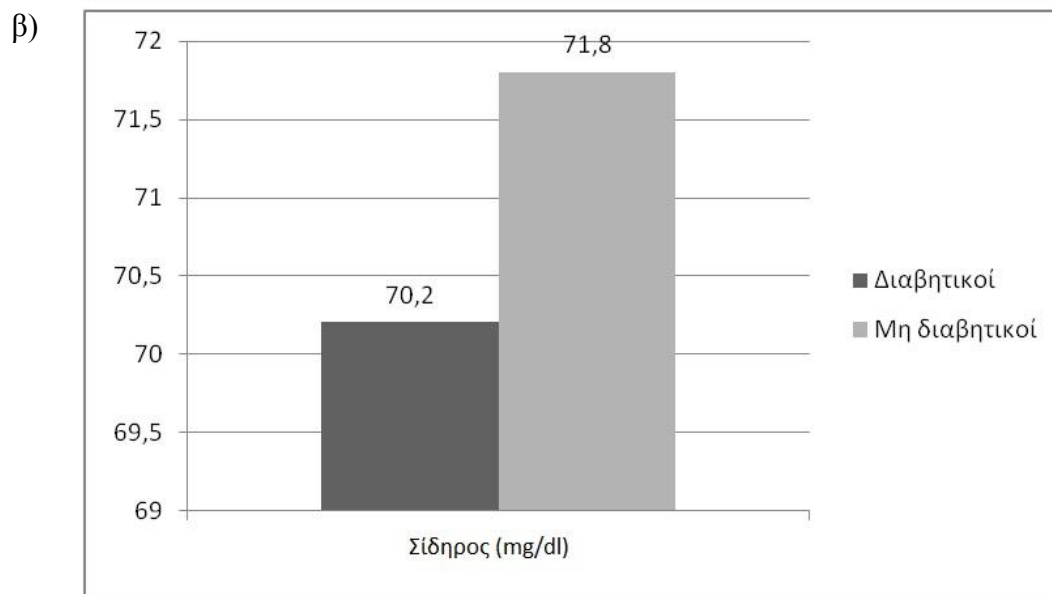
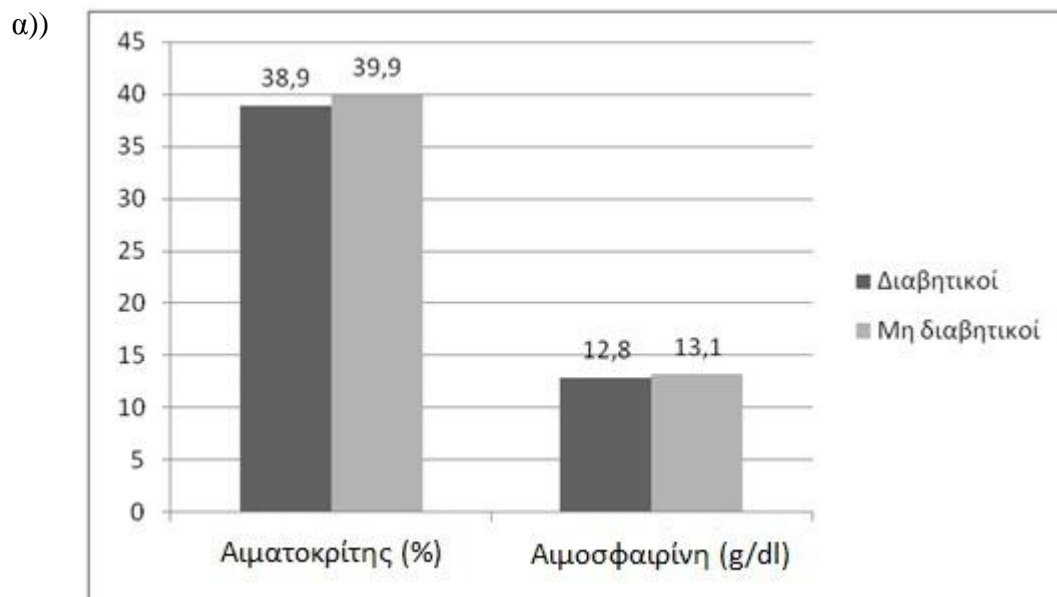
3.4 ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΣΧΕΤΙΚΩΝ ΜΕ ΤΗΝ ΑΝΑΙΜΙΑ ΜΕΤΑΞΥ ΔΙΑΒΗΤΙΚΩΝ ΚΑΙ ΜΗ ΔΙΑΒΗΤΙΚΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΧΝΝ.

Όπως φαίνεται στον Πίνακα 4, στο συνολικό πληθυσμό ο επιπολασμός της αναιμίας στους διαβητικούς και μη διαβητικούς ασθενείς με ΧΝΝ, είναι 39.7% και 33.1% ($p=0.282$) αντίστοιχα. Οι τιμές του αιματοκρίτη (38.9 ± 4.4 vs 39.9 ± 3.9 $p=0.064$) και της αιμοσφαιρίνης (12.8 ± 1.6 vs 13.1 ± 1.3 $p=0.131$) στους διαβητικούς ασθενείς είναι αριθμητικά χαμηλότερες σε σύγκριση με τους μη διαβητικούς, χωρίς ωστόσο η διαφορά αυτή να φτάνει στα όρια της στατιστικής σημαντικότητας (πίνακας 4, εικόνα 1α). Ομοίως οι τιμές των MCV ($87.7\pm 7.1\mu\text{m}^3$ vs $88.3\pm 8.5\mu\text{m}^3$ $p=0.506$), MCH ($30.0\pm 5.5\text{pg/cell}$ vs $29.7\pm 2.6\text{pg/cell}$ $p=0.658$) και MCHC ($32.4\pm 1.8\text{g/dl}$ vs $32.1\pm 2.0\text{g/dl}$ $p=0.139$) δεν παρουσίασαν σημαντική διαφορά ανάμεσα στις δύο ομάδες ασθενών.

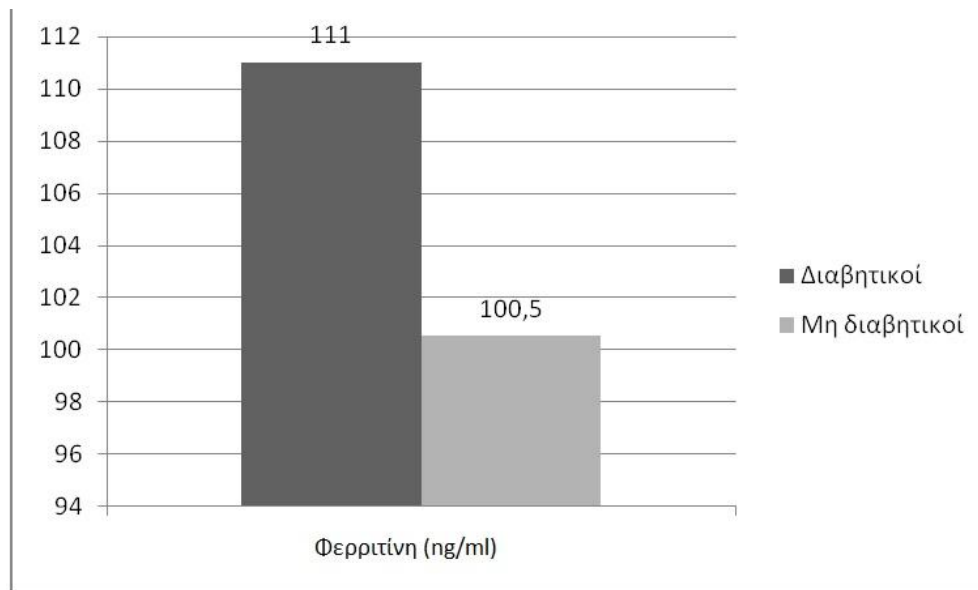
Πίνακας 4: Σύγκριση παραγόντων σχετικών με την αναιμία μεταξύ διαβητικών και μη διαβητικών ασθενών με ΧΝΝ.

Παράμετρος	Διαβητικοί με ΧΝΝ ασθενείς	Μη διαβητικοί με ΧΝΝ ασθενείς	P
Επιπολασμός αναιμίας (%)	60 (39.7 %)	50 (33.1 %)	0.282
Αιματοκρίτης (%)	38.9 ± 4.4	39.9 ± 3.9	0.064
Αιμοσφαιρίνη (g/dl)	12.8 ± 1.6	13.1 ± 1.3	0.131
MCV(μm^3)	87.7 ± 7.1	88.3 ± 8.5	0.506
MCH(pg/cell)	30.0 ± 5.5	29.7 ± 2.6	0.658
MCHC(g/dl)	32.4 ± 1.8	32.1 ± 2.0	0.139
Σίδηρος(mg/dl)	70.2 ± 32.2	71.8 ± 28.5	0.645
Φερριτίνη(ng/ml)	111.0 ± 11.3	100.5 ± 12.6	<0.001
Χορήγηση ερυθροποιητίνης (%)	9 (6.0 %)	16 (10.6 %)	0.210
Θεραπεία υποκατάστασης σιδήρου(%)	24 (15.9 %)	16 (10.6 %)	0.234

Εικόνα 1: Μέσοι όροι α) αιματοκρίτη (%) και αιμοσφαιρίνης (g/dl), β) σιδήρου (mg/dl) και γ) φερριτίνης (ng/dl) μεταξύ διαβητικών και μη διαβητικών ασθενών με ΧΝΝ.



γ)



Η τιμή του σιδήρου όπως φαίνεται στον Πίνακα 4 και στην εικόνα 1β είναι μικρότερη στους διαβητικούς σε σχέση με τους μη διαβητικούς ασθενείς (70.2 ± 32.2 mg/dl vs 71.8 ± 28.5 mg/dl $p=0.645$), σε αντίθεση με την τιμή της φερριτίνης που όπως φαίνεται στον Πίνακα 4 και στην εικόνα 1γ να είναι σημαντικά υψηλότερη στους διαβητικούς (111.0 ± 11.3 ng/ml vs 100.5 ± 12.6 ng/ml $p<0.001$). Συνολικά το 6.0% των διαβητικών με XNN και το 10.6% μη διαβητικών με XNN ελάμβαναν ερυθροποιητίνη ($p=0.210$), ενώ σίδηρο ελάμβανε το 15.9% διαβητικών και το 10.6% μη διαβητικών με XNN αντίστοιχα ($p=0.234$), χωρίς ωστόσο να παρουσιάζεται κάποια στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ τους.

3.4.1 Σύγκριση Παραγόντων Σχετικών με την Αναιμία μεταξύ Διαβητικών και Μη Διαβητικών Ασθενών με XNN 1^ο - 2^ο Σταδίου

Το σύνολο των ασθενών (εκ των οποίων περιλαμβάνονταν 10 γυναίκες και 8 άνδρες σε κάθε μία ομάδα $p=1.000$) που ανήκουν στο 1ο-2ο στάδιο XNN ήταν 18 διαβητικοί και 18 μη διαβητικοί αντίστοιχα. Η μέση ηλικία των ασθενών των συγκεκριμένων σταδίων ήταν τα 71.7 ± 9.6 έτη για τους διαβητικούς με XNN και τα 69.1 ± 8.4 έτη για τους μη διαβητικούς με XNN ($p=0.401$). Σε κανέναν ασθενή και από τις δύο ομάδες δεν είχε χορηγηθεί ερυθροποιητίνη, ενώ μόνο το 11.1% των

διαβητικών και το 5.6% μη διαβητικών με XNN ελάμβανε συστηματικά σίδηρο, χωρίς όμως να υπάρχει σημαντική διαφορά ($p=0.486$). Η παράμετρος του καπνίσματος δεν εμφανίζει διαφορά μεταξύ διαβητικών ασθενών και μη διαβητικών ασθενών με XNN (44.4% vs 41.2% $p=0.845$). Οι τιμές των MCV($87.9\pm 4.4 \mu\text{m}^3$ vs $87.8\pm 8.8\mu\text{m}^3$ $p=0.938$) και των MCH(29.3 ± 1.9 pg/cell vs 29.9 ± 3.5 pg/cell $p=0.532$) δεν παρουσιάζουν κάποια διαφορά.

Οι τιμές του αιματοκρίτη και της αιμοσφαιρίνης μεταξύ των διαβητικών και μη διαβητικών ασθενών όπως φαίνεται στην Εικόνα 2α δεν έφτασε για ακόμα μία φορά στα επίπεδα της στατιστικής σημαντικότητας(41.5 ± 5.0 vs 41.3 ± 2.7 , $p=0.881$ και 13.8 ± 1.9 vs 13.8 ± 1.1 , $p=0.860$ αντίστοιχα), όπως επίσης και ο επιπολασμός της αναιμίας που κυμαίνεται στα ίδια επίπεδα μεταξύ των δύο ομάδων.

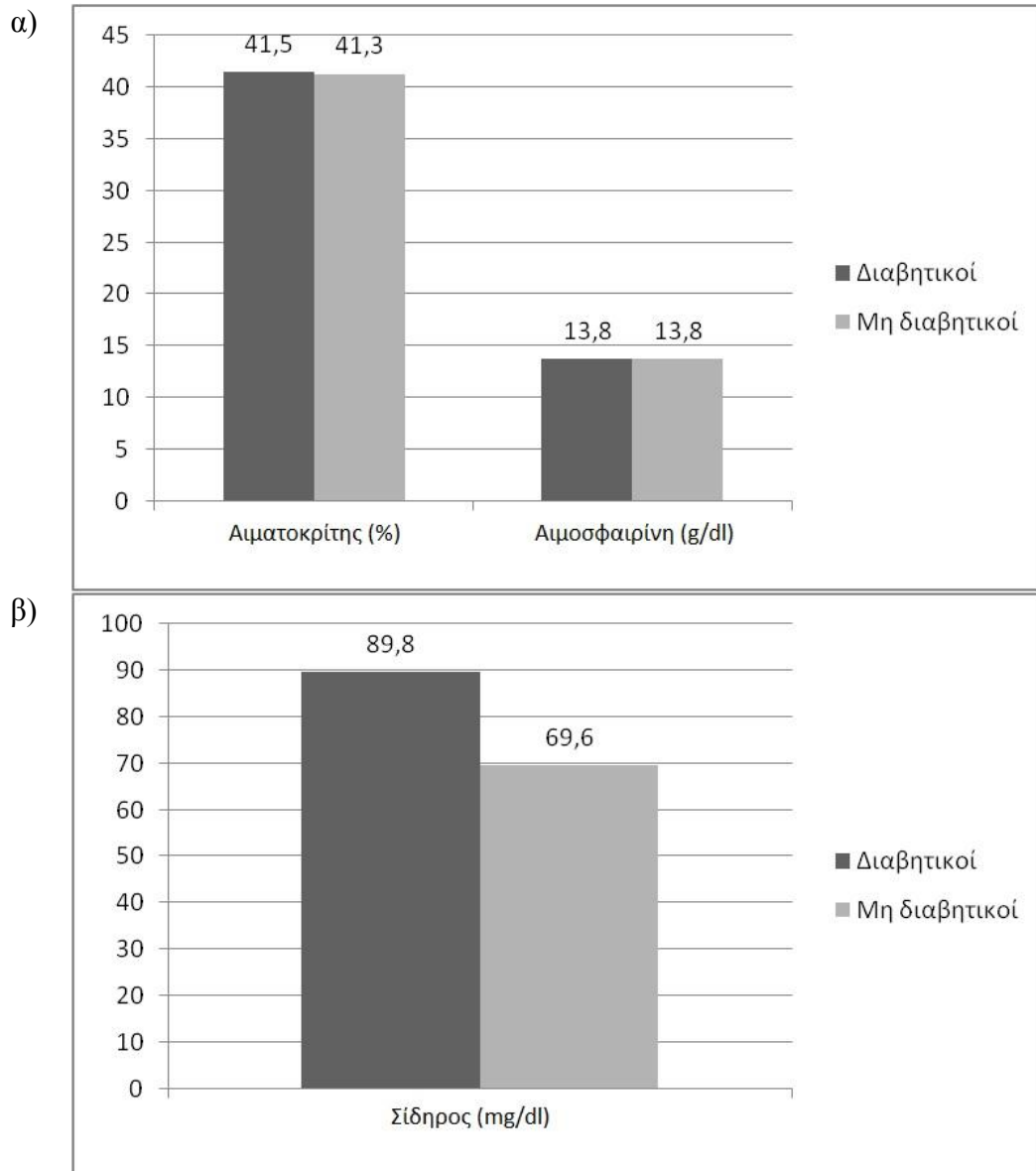
Πίνακας 5: Σύγκριση παραγόντων σχετικών με την αναιμία μεταξύ διαβητικών και μη διαβητικών ασθενών με XNN 1^{ου}-2^{ου} σταδίου

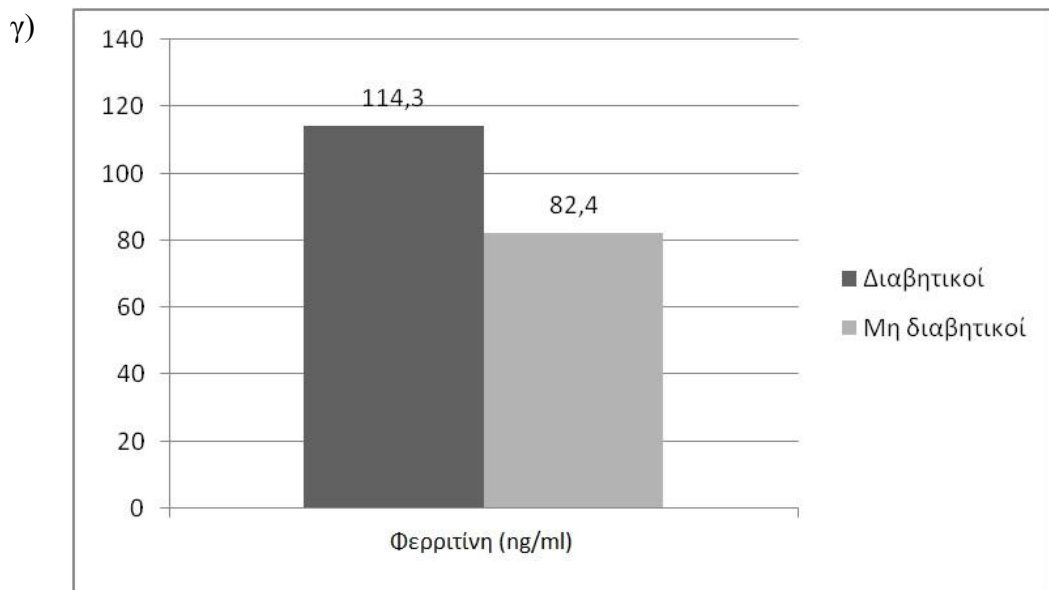
Παράμετρος	Διαβητικοί με XNN ασθενείς	Μη διαβητικοί με XNN ασθενείς	P
N	18	18	
Επιπολασμός αναιμίας (%)	2 (11.1 %)	2 (11.8 %)	1.000
Ηλικία (χρόνια)	71.7 \pm 9.6	69.1 \pm 8.4	0.401
Φύλο (%)			
γυναίκα	10 (55.6 %)	10 (55.6 %)	1.000
άνδρας	8 (44.4 %)	8 (44.4 %)	
eGFR (ml/min/1.73m ²)	69.7 \pm 11.4	69.8 \pm 9.4	0.970
Κάπνισμα(%)	8 (44.4 %)	7 (41.2 %)	0.845
Χορήγηση ερυθροποιητίνης (%)	-	-	-
Θεραπεία υποκατάστασης σιδήρου(%)	2 (11.1 %)	1 (5.6 %)	0.486
Αιματοκρίτης (%)	41.5 \pm 5.0	41.3 \pm 2.7	0.881
Αιμοσφαιρίνη (g/dl)	13.8 \pm 1.9	13.8 \pm 1.1	0.860
MCV (μm^3)	87.9 \pm 4.4	87.8 \pm 8.8	0.938
MCH (pg/cell)	29.3 \pm 1.9	29.9 \pm 3.5	0.532
MCHC (g/dl)	33.3 \pm 3.0	31.6 \pm 3.2	<0.05
Σίδηρος (mg/dl)	89.8 \pm 27.5	69.6 \pm 23.7	<0.05
Φερριτίνη (ng/ml)	114.3 \pm 35.7	82.4 \pm 37.4	0.080

Η τιμή του σιδήρου και της MCHC ήταν σημαντικά υψηλότερη στους διαβητικούς ασθενείς σε σχέση με τους μη διαβητικούς με XNN (89.8 ± 27.5 mg/dl vs 69.6 ± 23.7 mg/dl, $p< 0,05$ και 33.3 ± 3.0 g/dl vs 31.6 ± 3.2 , $p<0.05$ αντίστοιχα) , όπως φαίνεται στον Πίνακα 5 και στην Εικόνα 2β. Οι τιμές της φερριτίνης ήταν επίσης υψηλότερες, αλλά δεν διέφεραν σημαντικά μεταξύ των διαβητικών και μη

διαβητικών ασθενών με ΧΝΝ ($114.3 \pm 35.7 \text{ ng/ml}$ vs $82.4 \pm 37.4 \text{ ng/ml}$, $p=0.080$) όπως φαίνεται στον πίνακα και στην εικόνα 2γ πιθανώς λόγω του μικρού αριθμού ασθενών σε αυτό το στάδιο.

Εικόνα 2: Μέσοι όροι α) αιματοκρίτη και αιμοσφαιρίνης, β) σίδηρου και γ) φερριτίνης μεταξύ διαβητικών και μη διαβητικών ασθενών με ΧΝΝ 1ου-2ου σταδίου.





3.4.2 Σύγκριση Παραγόντων Σχετικών με την Αναιμία μεταξύ Διαβητικών και Μη Διαβητικών Ασθενών με ΧΝΝ 3^{ου} Σταδίου

Το σύνολο των ασθενών που βρίσκονται στο 3ο στάδιο ΧΝΝ, ήταν 109 διαβητικοί και 109 μη διαβητικοί αντίστοιχα (48 γυναίκες και 61 άνδρες σε κάθε ομάδα, Πίνακας 6). Η μέση ηλικία των ασθενών του 3ου σταδίου ήταν τα 76.0±8.6 έτη στους διαβητικούς και τα 76.6±9.1 έτη στους μη διαβητικούς με ΧΝΝ (p=0.605).

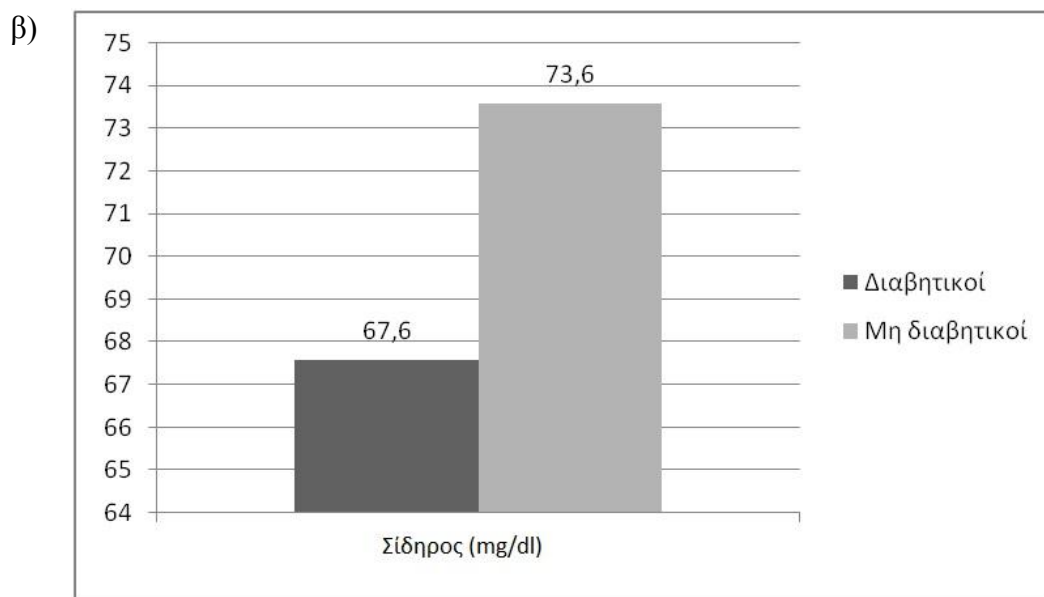
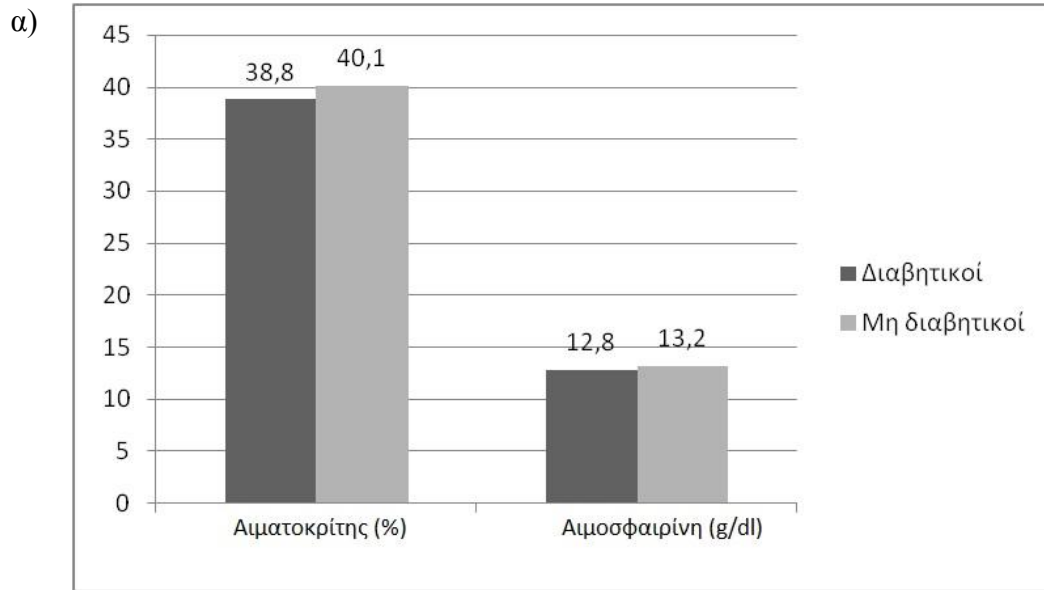
Στο στάδιο αυτό ο επιπολασμός της αναιμίας (43.1% vs 30,8%, p<0,05), ο αιματοκρίτης (38.8±4.2% vs 40.1±3.9%, p<0,05) και η αιμοσφαιρίνη (12.8±1.5 g/dl vs 13.2±1.4g/dl,p<0,05) παρουσιάζουν στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των διαβητικών και μη διαβητικών ασθενών όπως φαίνεται στον Πίνακα 6 και στην Εικόνα 3α. Αξίζει να σημειωθεί και η παράμετρος του καπνίσματος, η οποία παρουσιάζει στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ διαβητικών και μη διαβητικών αντίστοιχα, όπως φαίνεται στον Πίνακα 6 (41.3% vs 17,4%, p<0,01). Χορήγηση ερυθροποιητίνης έγινε στον ίδιο αριθμό διαβητικών και μη διαβητικών με ΧΝΝ (5.5% vs 5.5% p=1.000), ενώ η θεραπεία υποκατάστασης σιδήρου δεν εμφάνισε στατιστικά σημαντική διαφορά στις δύο ομάδες (16.5% vs 9.2% p=0.153). Και σε αυτό το στάδιο οι τιμές των MCV,MCH,MCHC, δεν εμφάνισαν διαφορές ανάμεσα στις δύο ομάδες ασθενών.

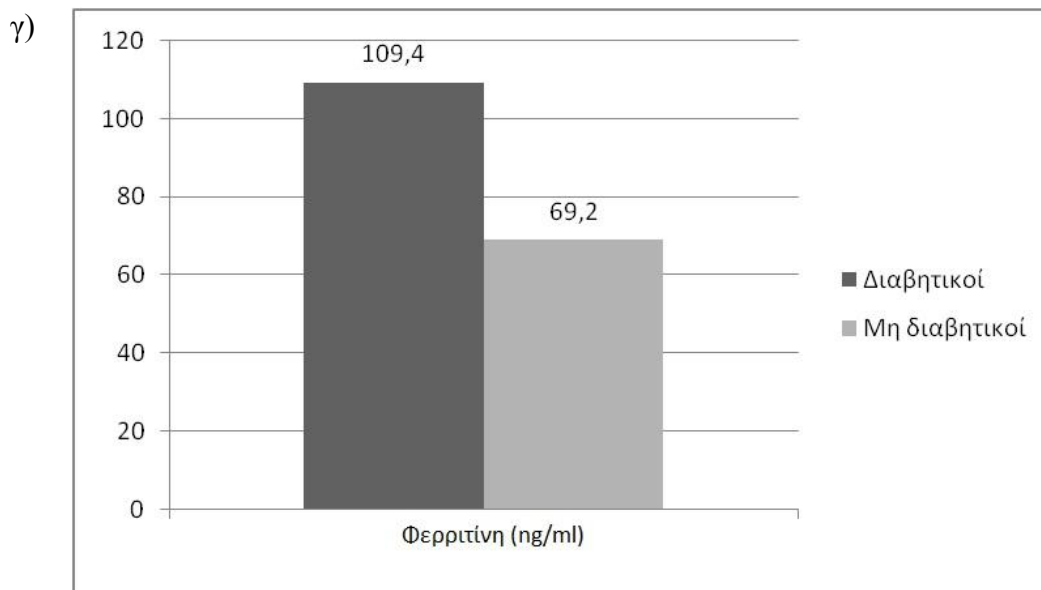
Πίνακας 6: Σύγκριση παραγόντων σχετικών με την αναιμία μεταξύ διαβητικών και μη διαβητικών ασθενών με XNN 3^{ου} σταδίου.

Παράμετρος	Διαβητικοί με XNN ασθενείς	Μη διαβητικοί με XNN ασθενείς	P
N	109	109	
Επιπολασμός αναιμίας (%)	47 (43.1 %)	33 (30.8 %)	<0.05
Ηλικία (χρόνια)	76.0±8.6	76.6±9.1	0.605
Φύλο			
γυναίκα	48 (44.0 %)	48 (44.0 %)	0.991
άνδρας	61 (56.0 %)	61 (56.0 %)	
eGFR (ml/min/1.73m ²)	42.6±7.8	42.7±7.7	0.827
Κάπνισμα	45 (41.3 %)	19 (17.4 %)	<0.001
Χορήγηση ερυθροποιητίνης (%)	6 (5.5 %)	6 (5.5 %)	1.000
Θεραπεία υποκατάστασης σιδήρου(%)	18 (16.5 %)	10 (9.2 %)	0.153
Αιματοκρίτης (%)	38.8±4.2	40.1±3.9	<0.05
Αιμοσφαιρίνη (g/dl)	12.8±1.5	13.2±1.4	<0.05
MCV (μm ³)	88.1±7.5	88.2±8.8	0.913
MCH (pg/cell)	30.5±3.2	29.9±2.5	0.362
MCHC (g/dl)	32.3±1.9	32.2±1.9	0.713
Σίδηρος (mg/dl)	67.6±32.9	73.6±29.4	0.164
Φερριτίνη (ng/ml)	109.4±35.9	69.2±34.5	<0.001

Όπως φαίνεται στον Πίνακα 6 και στην εικόνα 3β οι τιμές του σιδήρου δεν εμφάνισαν διαφορές (67.6±32.9 mg/dl vs 73.6±29.4 mg/dl, p=0.164), σε αντίθεση με τις τιμές της φερριτίνης, οι οποίες ήταν σημαντικά υψηλότερες στους διαβητικούς ασθενείς σε σχέση με τους μη διαβητικούς ασθενείς με XNN όπως φαίνεται και στην Εικόνα 3γ (109.4±35.9 ng/ml vs 69.2±34.5 ng/ml, p<0.001).

Εικόνα 3: Μέσοι όροι α) αιματοκρίτη και αιμοσφαιρίνης, β) σιδήρου και γ) φερριτίνης μεταξύ διαβητικών και μη διαβητικών ασθενών με ΧΝΝ 3ου σταδίου.





3.4.3 Σύγκριση Παραγόντων Σχετικών με την Αναιμία μεταξύ Διαβητικών και Μη Διαβητικών Ασθενών με ΧΝΝ 3α Σταδίου

Όπως φαίνεται στον Πίνακα 7, 43 διαβητικοί και 43 μη διαβητικοί με ΧΝΝ αντίστοιχα βρίσκονται στο 3α στάδιο της νεφρικής νόσου. Η μέση ηλικία των ασθενών σε αυτό το στάδιο ήταν τα 74.1 ± 8.2 έτη για τους διαβητικούς και τα 75.6 ± 8.4 έτη για τους μη διαβητικούς με ΧΝΝ ($p=0.394$), εκ των οποίων οι 11 ήταν γυναίκες και οι 32 άνδρες σε κάθε ομάδα αντίστοιχα. Το eGFR όπως σε όλα τα στάδια έτσι και εδώ είναι ένας από τους σταθμισμένους παράγοντες με αποτέλεσμα να μην εμφανίζει καμία διαφορά ανάμεσα στις δύο ομάδες.

Αναφορικά με τις παραμέτρους του αιματοκρίτη ($40.1 \pm 4.7\%$ vs $41.1 \pm 4.2\%$, $p=0,289$) και της αιμοσφαιρίνης ($13.2 \pm 1.7\text{g/dl}$ vs $13.5 \pm 1.4\text{g/dl}$, $p=0,466$), δεν διέφεραν σημαντικά μεταξύ των ασθενών όπως φαίνεται στον Πίνακα 7 και στην Εικόνα 4α, ενώ ο επιπολασμός της αναιμίας εμφανίζεται με το ίδιο ποσοστό (30,2%) και στις δυο ομάδες ασθενών (Πίνακας 7). Αξίζει να σημειωθεί η παράμετρος του καπνίσματος που έφτασε και σε αυτό το στάδιο στα επίπεδα της στατιστικής σημαντικότητας (55.8% vs 37.2% , $p<0,05$). Ενώ οι τιμές των MCV, MCH και MCHC παρέμειναν σταθερά αμετάβλητες, όπως και στο προηγούμενο στάδιο (Πίνακας 6, Πίνακας 7).

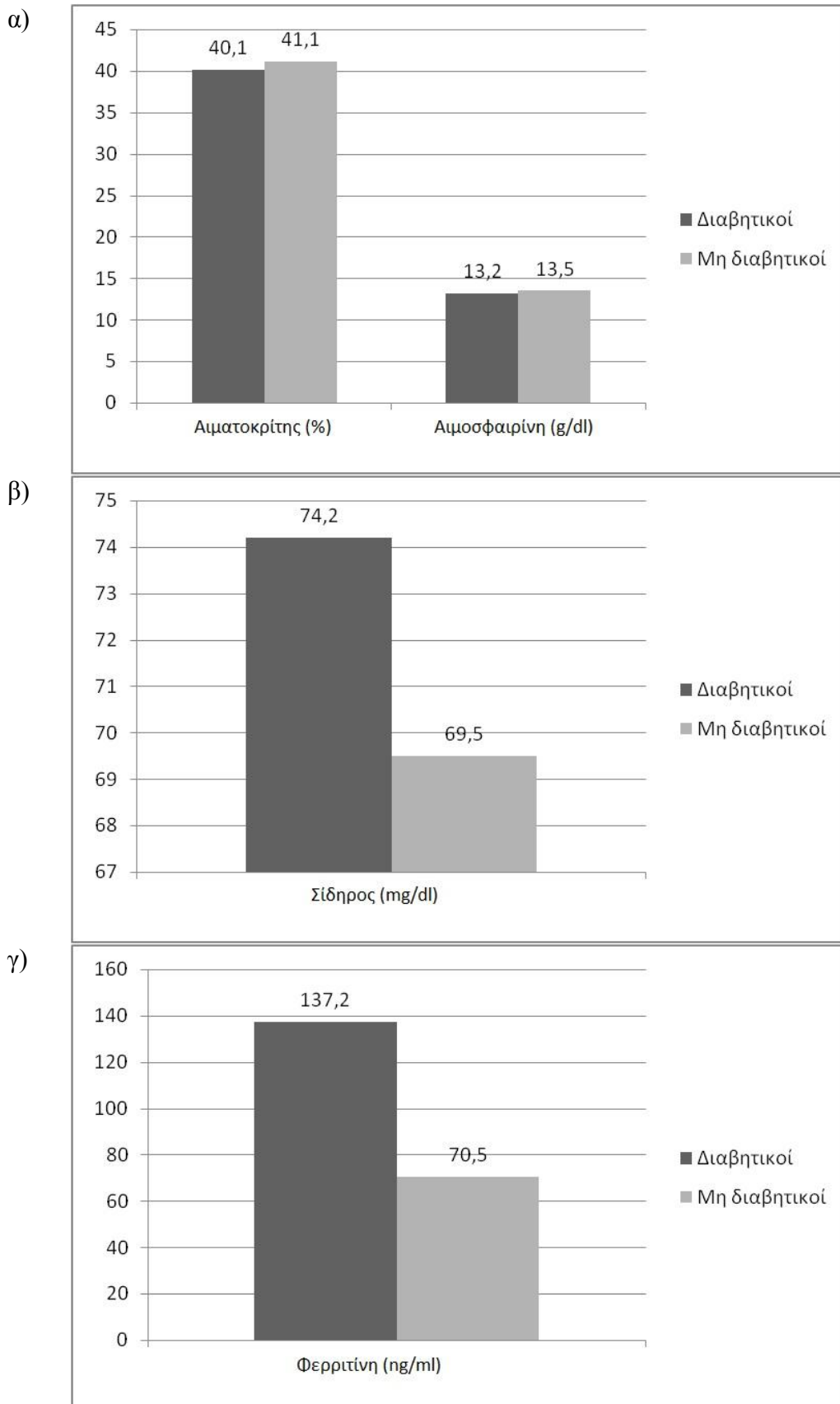
Πίνακας 7: Σύγκριση παραγόντων σχετικών με την αναιμία μεταξύ διαβητικών και μη διαβητικών ασθενών με XNN 3^{ου} α σταδίου

Παράμετρος	Διαβητικοί με XNN ασθενείς	Μη διαβητικοί με XNN ασθενείς	P
N	43	43	
Επιπολασμός αναιμίας	13 (30.2 %)	13 (30.2 %)	1.000
Ηλικία (χρόνια)	74.1±8.2	75.6±8.4	0.394
Φύλο			1.000
γυναίκα	11 (25.6 %)	11 (25.6 %)	
άνδρας	32 (74.4 %)	32 (74.4 %)	
eGFR (ml/min/1.73m ²)	50.9±4.4	50.7±4.0	0.863
Κάπνισμα	24 (55.8 %)	16 (37.2 %)	<0.05
Χορήγηση ερυθροποιητίνης(%)	2 (4.7 %)	-	<0.05
Θεραπεία υποκατάστασης σιδήρου (%)	5 (11.6 %)	4 (9.3 %)	0.733
Αιματοκρίτης (%)	40.1±4.7	41.1±4.2	0.289
Αιμοσφαιρίνη (g/dl)	13.2±1.7	13.5±1.4	0.466
MCV (μm ³)	88.4±6.5	88.2±8.0	0.924
MCH (pg/cell)	29.6±2.4	29.6±2.6	0.979
MCHC (g/dl)	32.6±2.3	32.0±2.2	0.163
Σίδηρος (mg/dl)	74.2±30.7	69.5±27.6	0.461
Φερριτίνη (ng/ml)	137.2±35.1	70.5±33.2	<0.001

Η τιμή του σιδήρου δεν διαφέρει σημαντικά και σε αυτό το στάδιο όπως φαίνεται στην Εικόνα 4β (74.2±30.7 vs 69.5±27.6, p=0.461).

Ωστόσο η χορήγηση της ερυθροποιητίνης όπως φαίνεται στο Πίνακα 7 διαφέρει σημαντικά μεταξύ διαβητικών και μη διαβητικών ασθενών με XNN (2/43 vs 0/43, p<0,05), ενώ οι τιμές της φερριτίνης ήταν στατιστικά υψηλότερες μεταξύ των δύο ομάδων όπως φαίνεται στον Πίνακα 7 και στην Εικόνα 4γ (137.2±35.1ng/ml vs 70.5±33.2ng/ml, p<0,001). Αντίθετα η παράμετρος της θεραπείας με σίδηρο δεν εμφανίζει σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων (11.6% vs 9.3% p=0.733).

Εικόνα 4: Μέσοι όροι α) αιματοκρίτη και αιμοσφαιρίνης, β) σιδήρου και γ) φερριτίνης μεταξύ διαβητικών και μη διαβητικών ασθενών με ΧΝΝ 3α σταδίου.



3.4.4 Σύγκριση Παραγόντων Σχετικών με την Αναιμία μεταξύ Διαβητικών και Μη Διαβητικών Ασθενών με ΧΝΝ 3β Σταδίου

Το σύνολο των ασθενών που βρίσκονται στο 3β στάδιο της ΧΝΝ ήταν 66 διαβητικοί και 66 μη διαβητικοί αντίστοιχα (37 γυναίκες και 29 άνδρες $p=1.000$), οι οποίοι ήταν σταθμισμένοι ανάλογα με το φύλο, την ηλικία και το GFR (Πίνακας 8). Η μέση ηλικία των ασθενών στο 3β στάδιο είναι τα 77.3 ± 8.5 έτη για τους διαβητικούς και τα 77.5 ± 9.6 έτη για τους μη διαβητικούς με ΧΝΝ ($p=0.899$). Όπως φαίνεται στον Πίνακα 8 και στις Εικόνες 5α, 5β, και 5γ, ο επιπολασμός της αναιμίας (53% vs 31,8%, $p<0,05$) και οι βασικότερες παράμετροι της αναιμίας (αιματοκρίτης: $38.0\pm 3.9\%$ vs $39.3\pm 3.5\%$, $p<0.05$, αιμοσφαιρίνη: $12.4\pm 1.4\text{g/dl}$ vs $12.9\pm 1.3\text{g/dl}$, $p<0.05$, σίδηρος και φερριτίνη) εμφάνισαν στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων. Αν και δεν φτάνει στα όρια της στατιστικής σημαντικότητας και οι δύο ομάδες ασθενών ήταν υπό τη θεραπεία σιδήρου (21.2% vs 9.6% $p=0.095$) και ερυθροποιητίνης (6.1% vs 9.1% $p=0.518$) αντίστοιχα.

Επιπλέον η παράμετρος του καπνίσματος εμφανίζει στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ των δύο ομάδων (33,3% vs 4,5%, $p<0.01$)

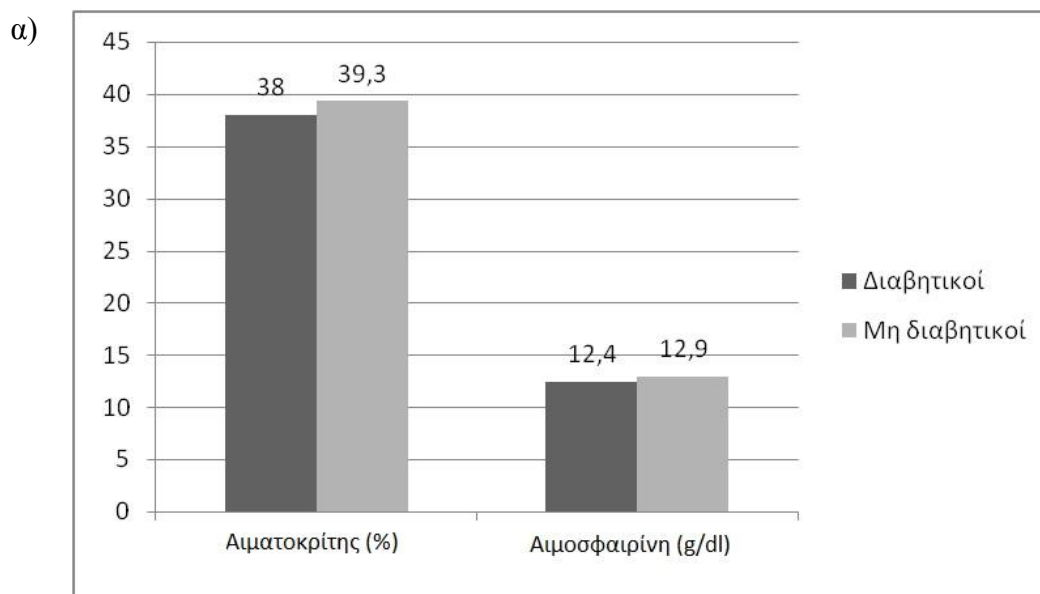
Αναφορικά με τις παραμέτρους των MCV, MCH και MCHC ($p=0.859$, $p=0.360$ και $p=0.403$ αντίστοιχα), παρέμειναν σταθερά αμετάβλητες και σε αυτό το στάδιο (Πίνακας 8).

Πίνακας 8: Σύγκριση παραγόντων σχετικών με την αναιμία μεταξύ διαβητικών και μη διαβητικών ασθενών με ΧΝΝ 3β σταδίου

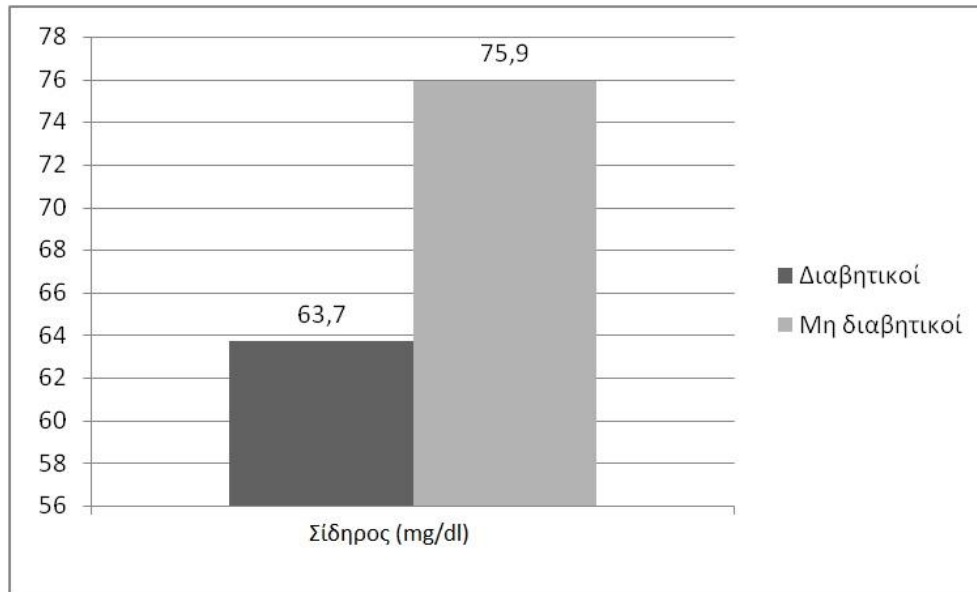
Παράμετρος	Διαβητικοί με ΧΝΝ ασθενείς	Μη διαβητικοί με ΧΝΝ ασθενείς	P
N	66	66	
Επιπολασμός αναιμίας	35 (53.0 %)	21 (31.8 %)	<0.05
Ηλικία (χρόνια)	77.3 ± 8.5	77.5 ± 9.6	0.899
Φύλο			
γυναίκα	37 (56.1 %)	37 (56.1 %)	1.000
άνδρας	29 (43.9 %)	29 (43.9 %)	
eGFR (ml/min/1.73m ²)	37.1 ± 4.0	37.4 ± 4.2	0.710
Κάπνισμα	22 (33.3 %)	3 (4.5 %)	<0.001
Χορήγηση ερυθροποιητίνης	4 (6.1 %)	6 (9.1 %)	0.518

Παράμετρος	Διαβητικοί με XNN ασθενείς	Μη διαβητικοί με XNN ασθενείς	P
Θεραπεία υποκατάστασης σιδήρου (%)	14 (21.2 %)	6 (9.1 %)	0.095
Αιματοκρίτης (%)	38.0±3.9	39.3±3.5	<0.05
Αιμοσφαιρίνη (g/dl)	12.4±1.4	12.9±1.3	<0.05
MCV (μm^3)	88.0±8.0	88.2±9.4	0.859
MCH (pg/cell)	31.0±2.6	30.1±2.4	0.360
MCHC (g/dl)	32.1±1.7	32.3±1.6	0.403
Σίδηρος (mg/dl)	63.7±33.5	75.9±30.5	<0.05
Φερριτίνη(ng/ml)	91.4±36.7	67.9±35.6	<0.04

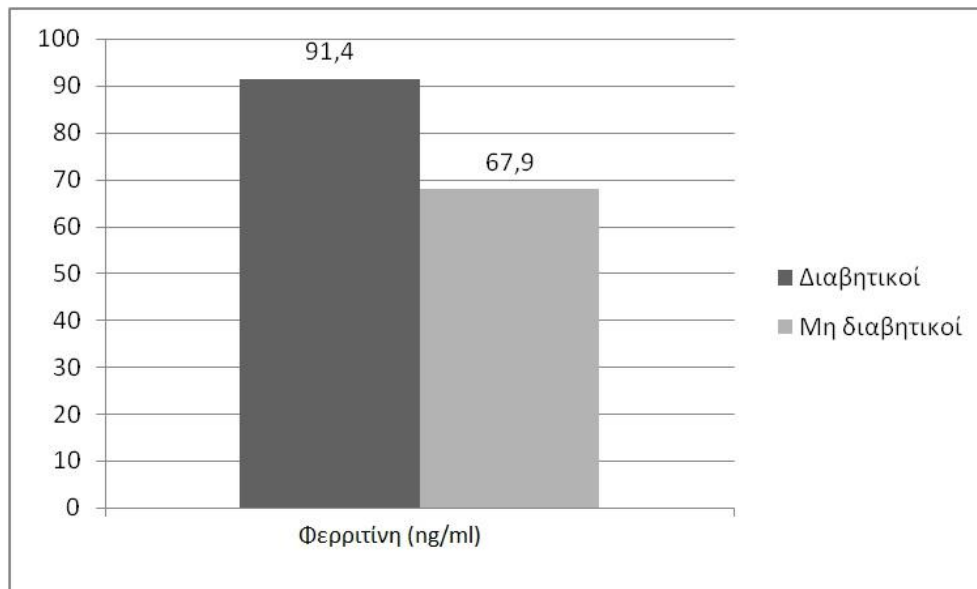
Εικόνα 5: Μέσοι όροι α) αιματοκρίτη και αιμοσφαιρίνης, β) σιδήρου και γ) φερριτίνης μεταξύ διαβητικών και μη διαβητικών ασθενών με XNN 3β σταδίου.



β)



γ)



3.4.5 Σύγκριση Παραγόντων Σχετικών με την Αναιμία μεταξύ Διαβητικών και Μη Διαβητικών Ασθενών με ΧΝΝ 4^ο Σταδίου

Το σύνολο των ασθενών είναι 24, εκ των οποίων 15 γυναίκες και 9 άνδρες σε κάθε ομάδα, με μέση ηλικία τα 79.0 ± 7.8 έτη για τους διαβητικούς με ΧΝΝ και τα 80.2 ± 9.0 έτη για τους μη διαβητικούς αντίστοιχα ($p=0.620$, Πίνακας 9).

Όπως φαίνεται στον Πίνακα 9 και στην Εικόνα 6α και 6β, αν και οι τιμές του αιματοκρίτη ($37.5 \pm 3.7\%$ vs $37.9 \pm 3.6\%$, $p=0.709$) της αιμοσφαιρίνης (12.3 ± 1.3 g/dl vs 12.5 ± 1.2 g/dl, $p=0.795$) και του σιδήρου (66.9 ± 28.1 mg/dl vs 67.1 ± 28.2 mg/dl,

p=0.985) είναι αριθμητικά μικρότερες σε σύγκριση με τους μη διαβητικούς, χωρίς ωστόσο η διαφορά αυτή να φτάνει στα όρια της στατιστικής σημαντικότητας.

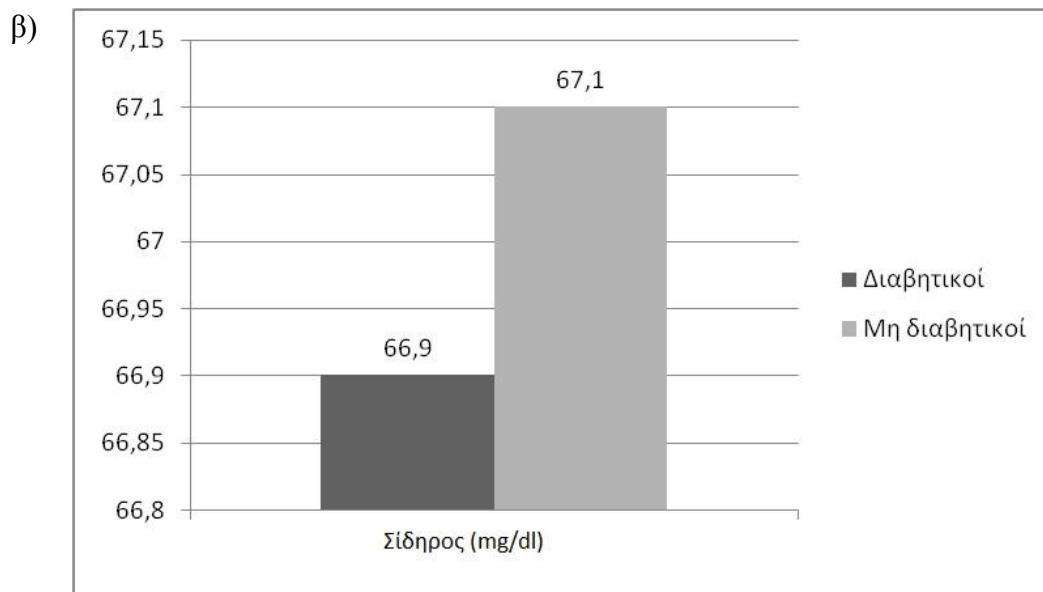
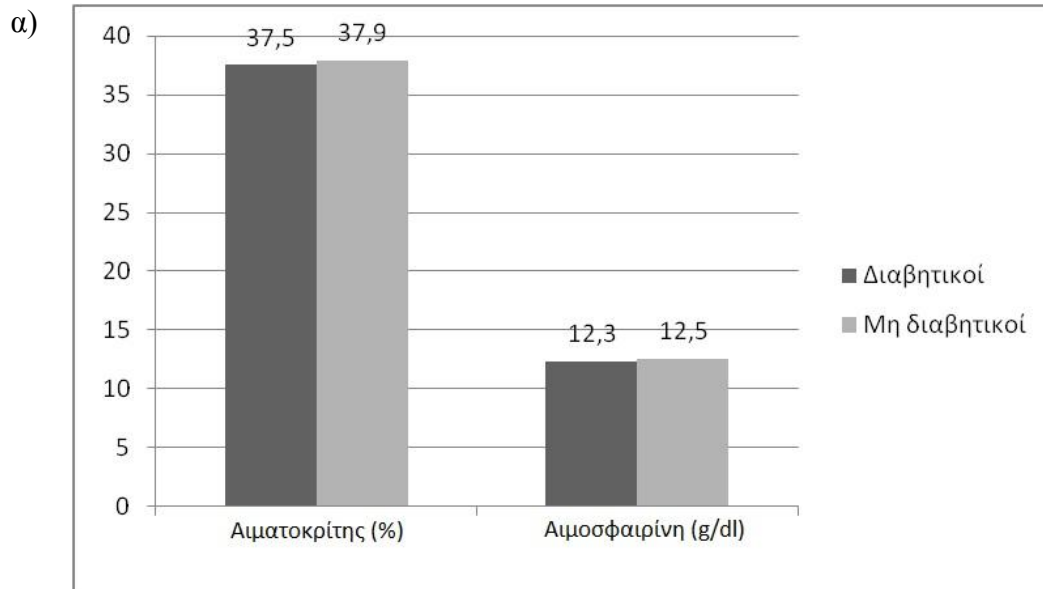
Η χορήγηση ερυθροποιητίνης (12.5% vs 41.7% p=0.076) και σιδήρου (12.5% vs 25.0% p=0.378) δεν εμφανίζει κάποια στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ των δύο ομάδων, ενώ οι τιμές των MCV ($85.6 \pm 7.3 \mu\text{m}^3$ vs $89.1 \pm 6.7 \mu\text{m}^3$ p=0.090), MCH (28.2 ± 2.6 pg/cell vs 29.3 ± 2.6 pg/cell p=0.154) και MCHC (32.4 ± 1.3 g/dl vs 32.2 ± 1.7 g/dl p=0.663) δεν φαίνεται να μεταβάλλονται σημαντικά. Ομοίως και η παράμετρος του καπνίσματος δεν φαίνεται να παρουσιάζει σημαντική συσχέτιση, συγκριτικά με τις δύο ομάδες των ασθενών (20.8% vs 4.2% p=0.081).

Πίνακας 9: Σύγκριση παραγόντων σχετικών με την αναιμία μεταξύ διαβητικών και μη διαβητικών ασθενών με XNN 4^{ου} σταδίου.

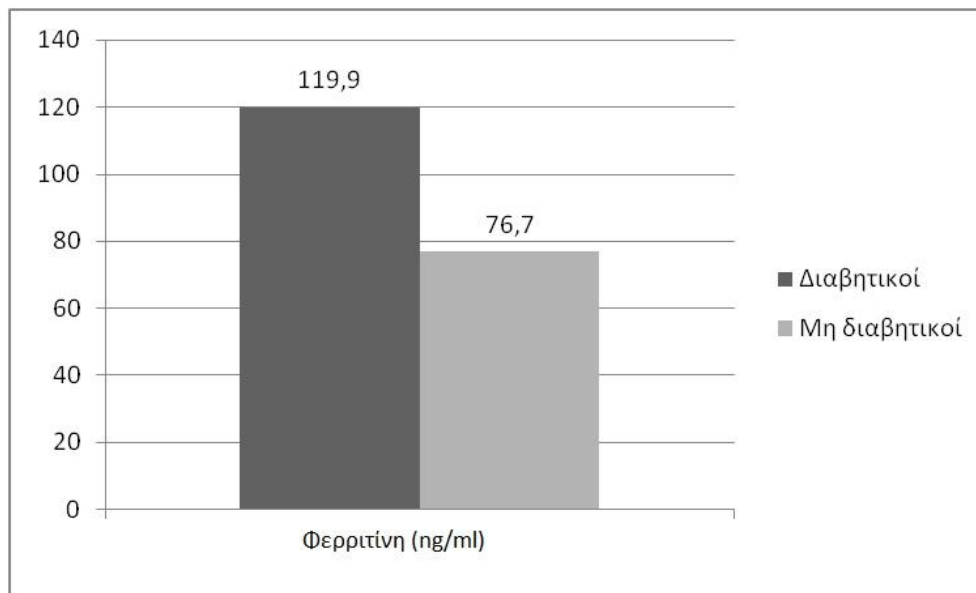
Παράμετρος	Διαβητικοί με XNN ασθενείς	Μη διαβητικοί με XNN ασθενείς	P
N	24	24	
Επιπολασμός αναιμίας	10 (41.7 %)	14 (58.3 %)	0.372
Ηλικία (χρόνια)	79.0±7.8	80.2±9.0	0.620
Φύλο			
γυναίκα	15 (62.5 %)	15 (62.5 %)	1.000
άνδρας	9 (37.5 %)	9 (37.5 %)	
eGFR (ml/min/1.73m ²)	23.3±4.4	23.4±5.4	0.939
Κάπνισμα	5 (20.8 %)	1 (4.2 %)	0.081
Χορήγηση ερυθροποιητίνης(%)	3 (12.5 %)	10 (41.7 %)	0.076
Θεραπεία υποκατάστασης σιδήρου(%)	3 (12.5 %)	6 (25.0 %)	0.378
Αιματοκρίτης(%)	37.5±3.7	37.9±3.6	0.709
Αιμοσφαιρίνη(g/dl)	12.3±1.3	12.5±1.2	0.795
MCV (μm^3)	85.6±7.3	89.1±6.7	0.090
MCH (pg/cell)	28.2±2.6	29.3±2.6	0.154
MCHC (g/dl)	32.4±1.3	32.2±1.7	0.663
Σίδηρος (mg/dl)	66.9±28.1	67.1±28.2	0.985
Φερριτίνη (ng/ml)	119.9±63.2	76.7±50.6	<0.05

Ωστόσο, όπως φαίνεται στον Πίνακα 9 και στην Εικόνα 6γ, οι τιμές της φερριτίνης είναι σημαντικά υψηλότερη στους διαβητικούς με ΧΝΝ, σε αντίθεση με τους μη διαβητικούς ($119.9 \pm 63.2 \text{ ng/ml}$ vs $76.7 \pm 50.6 \text{ ng/ml}$, $p < 0.05$).

Εικόνα 6: Μέσοι όροι α) αιματοκρίτη και αιμοσφαιρίνης, β) σιδήρου και γ) φερριτίνης μεταξύ διαβητικών και μη διαβητικών ασθενών με ΧΝΝ 4ου σταδίου.



γ)



3.4.6 Ανάλυση του επιπολασμού της αναιμίας και των επιπέδων αιμοσφαιρίνης με βάση τα δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά ασθενών με ΧΝΝ

Στον Πίνακα 10 παρουσιάζεται ο επιπολασμός της αναιμίας και τα επίπεδα αιμοσφαιρίνης ανάλογα με τα δημογραφικά και τα κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών. Ο επιπολασμός της αναιμίας ήταν σημαντικά υψηλότερος σε ασθενείς ηλικίας >75 ετών συγκριτικά με ασθενείς ηλικίας ≤75 ετών (40,4 vs 28,8%, $P<0,05$), ενώ αύξηση του επιπολασμού της αναιμίας παρατηρήθηκε, επίσης, στους ασθενείς με προχωρημένου σταδίου ΧΝΝ (50,0% vs 42,4% vs 29,9% vs 11,4%, $P<0,001$ για ΧΝΝ σταδίου 4, 3β, 3α και 1-2 αντίστοιχα). Όπως φαίνεται στον Πίνακα 10, το φύλο, η παχυσαρκία, το κάπνισμα, η παρουσία σακχαρώδους διαβήτη, και υπέρτασης, το ιστορικό στεφανιαίας νόσου και η λήψη φαρμάκων που αποκλείουν το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης δεν επηρέασαν σημαντικά τον επιπολασμό της αναιμίας.

Αντίστοιχα, χαμηλότερα επίπεδα αιμοσφαιρίνης παρατηρήθηκαν σε ηλικιωμένους ασθενείς ηλικίας >75 ετών ($12,8\pm 1,5$ vs $13,3\pm 1,5$ g/dl, $P<0,01$), στις γυναίκες έναντι των ανδρών ($12,5\pm 1,1$ vs $13,4\pm 1,6$ g/dl, $P<0,001$), στους μη καπνιστές σε σύγκριση με τους καπνιστές ($12,8\pm 1,3$ vs $13,5\pm 1,8$ g/dl, $P<0,001$), ενώ προοδευτική μείωση των επιπέδων της αιμοσφαιρίνης εμφανίστηκε, επίσης, με την επιδείνωση του σταδίου της ΧΝΝ. Όπως φαίνεται στον Πίνακα 10, τα επίπεδα του BMI, η παρουσία διαβήτη και υπέρτασης, το ιστορικό στεφανιαίας νόσου και η λήψη ανταγωνιστών

του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης δεν επηρέασαν σημαντικά τα επίπεδα αιμοσφαιρίνης.

Πίνακας 10: Επιπολασμός αναιμίας και επίπεδα αιμοσφαιρίνης στους ασθενείς με ΧΝΝ.

Παράμετρος	Επιπολασμός αναιμίας	P	Επίπεδα αιμοσφαιρίνης (g/dl)	P
Ηλικιακές ομάδες		<0.05		<0.01
>75 έτη	40.4 %		12.8±1.5	
≤ 75 έτη	28.8%		13.3±1.5	
Φύλο		0.120		<0.001
Γυναίκα (%)	31.7 %		12.5±1.1	
Άνδρας(%)	40.8 %		13.4±1.6	
BMI groups		0.891		0.088
>30 (kg/m ²)	35.1 %		12.7±1.5	
≤ 30 (kg/m ²)	36.9 %		13.1±1.5	
Παρουσία διαβήτη		0.282		0.131
Ναι(%)	39.7 %		12.8±1.6	
Όχι(%)	33.1 %		13.1±1.3	
Παρουσία υπέρτασης		0.461		0.952
Ναι(%)	35.9 %		12.9±1.5	
Όχι(%)	44.4 %		13.0±2.0	
Ιστορικό ΣΝ		0.320		0.887
Ναι (%)	40.4 %		12.9±1.5	
Όχι(%)	34.2 %		13.0±1.5	
Κάπνισμα		0.428		<0.001
Ναι (%)	32.6 %		13.5±1.8	
Όχι(%)	38.0 %		12.8±1.3	
ACEI/ARB χρήση		0.246		0.446
Ναι (%)	34.1 %		13.0±1.5	
Όχι(%)	41.5 %		12.9±1.5	
Στάδιο ΧΝΝ		<0.001		<0.001
1-2 (eGFR>60 ml/min/1.73m ²)	11.4 %		13.8±1.5	
3a (eGFR 45-60 ml/min/1.73m ²)	29.9 %		13.4±1.6	
3b (eGFR 30-45 ml/min/1.73m ²)	42.4 %		12.7±1.3	
4 (eGFR 15-30 ml/min/1.73m ²)	50.0 %		12.4±1.2	

Συντομογραφίες: BMI= δείκτης μάζας σώματος, ΣΝ= στεφανιαία νόσος, ACEI= αναστολέας ενζύμου μετατροπής αγγειοτενσίνης, ARB= αποκλειστής υποδοχέων αγγειοτενσίνης, ΧΝΝ= χρόνια νεφρική νόσος

3.4.6 Παράγοντες που Συνδέονται με την Αναιμία στους Ασθενείς με ΧΝΝ σε Μονοπαραγοντική και Πολυπαραγοντική Ανάλυση Λογιστικής Παλινδρόμησης

Στον Πίνακα 11 παρουσιάζεται η μονοπαραγοντική και πολυπαραγοντική ανάλυση λογιστικής παλινδρόμησης των παραμέτρων που σχετίζονται με την εμφάνιση αναιμίας σε ασθενείς με ΧΝΝ. Στη μονοπαραγοντική ανάλυση, σημαντικά υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης αναιμίας είχαν οι ασθενείς ηλικίας >75 ετών σε σύγκριση με ασθενείς ηλικίας ≤75 έτη (OR: 1,672, 95% CI: 1,004-2,786, P<0,05) και οι ασθενείς με ΧΝΝ σταδίου 3β και 4 σε σύγκριση με ασθενείς με ΧΝΝ σταδίου 1-2 (OR: 2,346, 95% CI: 1,132-4,862, P<0,05 για το στάδιο 3β και OR: 7,750, 95% CI: 2,369-25,350, P<0,001 για το στάδιο 4, αντίστοιχα). Σε αντίθεση, το φύλο, ο BMI, η παρουσία διαβήτη και υπέρτασης, το κάπνισμα, και το ιστορικό στεφανιαίας νόσου δε σχετίστηκαν με υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης αναιμίας. Στην πολυπαραγοντική ανάλυση, οι μόνοι παράγοντες που σχετίστηκαν ανεξάρτητα με την εμφάνιση αναιμίας ήταν το θήλυ φύλο (OR: 0,531, 95% CI: 0,317-0,892, P<0,05) και το στάδιο της ΧΝΝ (OR: 2,727, 95% CI: 1,255-5,923, P<0,05 για ΧΝΝ σταδίου 3β έναντι σταδίου 1-2 και OR: 7,891, 2,346-26,545, P<0,001 για ΧΝΝ σταδίου 4 έναντι ΧΝΝ σταδίου 1-2) (Πίνακας 11).

Πίνακας 11: Μονοπαραγοντική και πολυπαραγοντική ανάλυση λογιστικής παλινδρόμησης παραγόντων που σχετίζονται με την εμφάνιση αναιμίας σε ασθενείς με ΧΝΝ..

Παράμετρος	Μονοπαραγοντική ανάλυση				Πολυπαραγοντική ανάλυση			
	B	Μη-σταθμισμένο Odds Ratio	95% Confidence Interval	P	B	Σταθμισμένο Odds Ratio	95% Confidence Interval	P
Ηλικιακές ομάδες								
>75 έτη	0.514	1.672	1.004-2.786	<0.05	0.245	1.278	0.742-2.203	0.377
≤75 έτη	Παράμετρος αναφοράς				Παράμετρος αναφοράς			
Φύλο (γυναίκα vs άνδρας)	-0.393	0.675	0.421-1.083	0.104	-0.632	0.531	0.317-0.892	<0.05
BMI ομάδες								
≤30 (kg/m ²)	-0.079	0.924	0.538-1.587	0.774				
>30 (kg/m ²)	Παράμετρος αναφοράς							
Παρουσία διαβήτη (ναι vs όχι)	-0.287	0.751	0.469-1.202	0.232				
Παρουσία υπέρτασης (ναι vs όχι)	0.356	1.427	0.546-3.731	0.468				
Κάπνισμα (ναι vs όχι)	0.237	1.268	0.747-2.150	0.379				
Ιστορικό ΣΝ (ναι vs όχι)	-0.264	0.768	0.473-1.246	0.285				
ACEI/ARB χρήση (ναι vs όχι)	0.314	1.368	0.829-2.257	0.220				
Στάδιο ΧΝΝ								
Στάδιο 1-2	Παράμετρος αναφοράς				Παράμετρος αναφοράς			
Στάδιο 3α	0.305	1.357	0.700-2.633	0.366	0.288	1.334	0.681-2.615	0.401
Στάδιο 3β	0.853	2.346	1.132-4.862	<0.05	1.003	2.727	1.255-5.923	<0.05
Στάδιο 4	2.048	7.750	2.369-25.350	<0.001	2.066	7.891	2.346-26.545	<0.001

Συντομογραφίες: BMI= δείκτης μάζας σώματος, ΣΝ= στεφανιαία νόσος, ACEI= αναστολέας ενζύμου μετατροπής αγγειοτενσίνης, ARB= αποκλειστής υποδοχέων αγγειοτενσίνης, ΧΝΝ= χρόνια νεφρική νόσος.

4. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η διαβητική νεφροπάθεια αποτελεί τη συχνότερη αιτία ΧΝΝ ανεξαρτήτως σταδίου. Η αναιμία συνιστά μια συχνή επιπλοκή της ΧΝΝ, η οποία οφείλεται κατά κύριο λόγο στη μειωμένη παραγωγή ερυθροποιητίνης από τους νεφρούς και αποτελεί συχνό εύρημα και σε διαβητικούς ασθενείς με ΧΝΝ.

Στον συνολικό πληθυσμό της παρούσας μελέτης, δεν εμφανίστηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στον επιπολασμό της αναιμίας μεταξύ των ομάδων των ασθενών με και χωρίς ΣΔ. Πιο συγκεκριμένα διαπιστώθηκε ότι στα πρώιμα στάδια της χρόνιας νεφρικής νόσου δεν προκύπτει στατιστικά σημαντική διαφορά στον επιπολασμό της αναιμίας μεταξύ των ασθενών με και χωρίς ιστορικό ΣΔ. Αντίθετα με βάση τα αποτελέσματα της μελέτης διαπιστώθηκε ότι η εμφάνιση της αναιμίας (43.1% vs 30.8%), καθώς επίσης και οι τιμές των επιμέρους παραμέτρων της (αιματοκρίτης $38.8 \pm 4.2\%$ vs $40.1 \pm 3.9\%$, $p < 0,05$ και αιμοσφαιρίνη 12.8 ± 1.5 g/dl vs 13.2 ± 1.4 g/dl, $p < 0,05$) διαφέρουν μεταξύ διαβητικών και μη διαβητικών ασθενών με ΧΝΝ 3^{ου} σταδίου. Από την ανάλυση των δύο υποομάδων του Σταδίου 3, φαίνεται ότι στατιστικά σημαντική διαφορά δεν υπάρχει στο στάδιο 3α, αλλά εμφανίζεται στο στάδιο 3β στάδιο (επιπολασμός αναιμίας 53% vs 31,8%, $p < 0.05$, αιματοκρίτης $38.0 \pm 3.9\%$ vs $39.3 \pm 3.5\%$, $p < 0.05$ και αιμοσφαιρίνη 12.4 ± 1.4 g/dl vs 12.9 ± 1.3 g/dl, $p < 0.05$). Στο στάδιο 4, δεν υπήρξαν και πάλι διαφορές στον επιπολασμό της αναιμίας και τις τιμές των βασικών δεικτών της μεταξύ διαβητικών και μη διαβητικών ασθενών. Η πιθανότερη εξήγηση γι' αυτό είναι ότι οι ασθενείς εμφανίζουν πιο προχωρημένο στάδιο ΧΝΝ. Οι αμετάβλητες τιμές των MCV, MCH, MCHC, επιβεβαιώνουν τη γνώση ότι η ορθόχρωμη κυτταρική αναιμία εμφανίζεται τόσο σε διαβητικούς ασθενείς με ΧΝΝ, όσο και σε αυτούς χωρίς ιστορικό ΣΔ.

Η χορήγηση σιδήρου και η υποδόρια χορήγηση ερυθροποιητίνης παραμένει σε χαμηλά επίπεδα στο 3^ο και 4^ο στάδιο ΧΝΝ ανεξάρτητα από το ιστορικό του ΣΔ, πιθανώς εξαιτίας της αμέλειας και της υποβάθμισης των συμπτωμάτων από την πλευρά των ασθενών, αλλά και του μη τακτικού ελέγχου από το γιατρό. Στο 3β στάδιο η τιμή του σιδήρου μεταξύ των διαβητικών και μη διαβητικών ασθενών με ΧΝΝ, φτάνει στα επίπεδα της στατιστικής σημαντικότητας ($p < 0.05$), στοιχεία που επιβεβαιώνονται και από τη σύγχρονη βιβλιογραφία¹¹⁶. Στο συνολικό πληθυσμό οι

τιμές σιδήρου δεν εμφάνισαν σημαντική διαφορά μεταξύ διαβητικών και μη διαβητικών. Αντίθετα οι τιμές φερριτίνης εμφανίζουν διαφορά στο συνολικό πληθυσμό των δύο ομάδων ($p < 0.001$), αλλά και σε κάθε στάδιο ξεχωριστά, εκτός από τους ασθενείς του 1^{ου} - 2^{ου} σταδίου. Σύμφωνα πάλι με κάποιες άλλες έρευνες η χορήγηση ερυθροποιητίνης σε μεγάλες δόσεις στους ασθενείς με ΧΝΝ, αλλά και με ΣΔ, ενοχοποιείται για αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακών επιπλοκών και θνησιμότητας, χωρίς κάποιο αισθητό όφελος για την ποιότητα της ζωής. Έτσι η έκθεση σε υψηλές δόσεις ερυθροποιητίνης, παρά την αύξηση της συγκέντρωσης της αιμοσφαιρίνης, αυξάνει και τον κίνδυνο των παραπάνω συμβαμάτων¹¹⁷.

Το γεγονός ότι παρατηρούνται υψηλότερα επίπεδα φερριτίνης στην ομάδα των διαβητικών ασθενών σε σύγκριση με τους μη διαβητικούς, δεν ερμηνεύεται ως καλύτερη επάρκεια σιδήρου στην ομάδα αυτή των ασθενών, αφού η φερριτίνη αποτελεί πρωτεΐνη οξειάς φάσης και επηρεάζεται από κάθε λοίμωξη ή φλεγμονή. Πιθανότατα λοιπόν τα αυξημένα επίπεδα φερριτίνης αντανακλούν στο υπόβαθρο χρόνιας φλεγμονής στους ασθενείς με ΣΔ, το οποίο μπορεί να επηρεάσει τις τιμές της αιμοσφαιρίνης μέσω της εψιδίνης. Η λειτουργία της είναι να συνδέεται με το κύτταρο σιδήρου και το κανάλι εξαγωγής φερροπορτίνης με σκοπό να προκαλέσει την εσωτερικοποίηση και αποικοδόμησή του, η οποία οδηγεί σε μειωμένη εκροή σιδήρου από τους ιστούς στο πλάσμα. Τα αυξημένα επίπεδα εψιδίνης οδηγούν σε μειωμένη απορρόφηση σιδήρου από τον εντερικό σωλήνα, εμποδίζουν την ανακύκλωσή του από τα μακροφάγα και ελαττώνουν τη διαθεσιμότητά του για ερυθροποίηση.

Συνολικά σε ότι αφορά τη συνήθεια του καπνίσματος, παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά στο συνολικό πληθυσμό διαβητικών και μη διαβητικών με ΧΝΝ (39.1% vs 17.9% $p < 0.001$). Όπως είναι γνωστό, το κάπνισμα προκαλεί αύξηση των επιπέδων της αιμοσφαιρίνης και του αιματοκρίτη. Έτσι το υψηλότερο ποσοστό των καπνιστών μεταξύ των διαβητικών ασθενών είναι ένας πιθανός παράγοντας που οδήγησε την αιμοσφαιρίνη σε υψηλότερα επίπεδα και θα ελαττώσει τις διαφορές μεταξύ διαβητικών και μη διαβητικών ασθενών.

Η χρόνια φλεγμονή⁶⁴, η μειωμένη έκκριση ερυθροποιητίνης, η ελάττωση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης, η πρωτεϊνουρία, η αντίσταση στη δράση της ερυθροποιητίνης^{64,97} και οι μακροαγγειακές βλάβες έχουν αναγνωριστεί ως παράγοντες πρόκλησης της και επιδείνωσης της αναιμίας. Ο ρόλος της αναιμίας στην

εμφάνιση των μακροαγγειακών και μικροαγγειακών επιπλοκών του ΣΔ, τη διαταραχή της αιμοδυναμικής ισορροπίας^{93,94} καθώς και στην αύξηση της θνησιμότητας διαπιστώνεται από πολλές μελέτες, με βάση τα επιδημιολογικά δεδομένα και τις συνέπειες από τις συνθήκες υποξίας στους ιστούς⁶¹ και στο καρδιαγγειακό σύστημα.

Συμπερασματικά, η παρούσα μελέτη είναι η πρώτη στον Ελλαδικό χώρο που εξέτασε τις διαφορές της αναιμίας μεταξύ διαβητικών και μη διαβητικών ασθενών με ΧΝΝ. Το κύριο εύρημα της μελέτης ήταν ότι η εμφάνιση της αναιμίας (43.1% vs 30.8%), καθώς επίσης και οι τιμές των επιμέρους παραμέτρων της (αιματοκρίτης $38.8 \pm 4.2\%$ vs $40.1 \pm 3.9\%$, $p < 0.05$ και αιμοσφαιρίνη 12.8 ± 1.5 g/dl vs 13.2 ± 1.4 g/dl, $p < 0.05$) διαφέρουν μεταξύ διαβητικών και μη διαβητικών ασθενών με ΧΝΝ 3^{ου} σταδίου. Από την ανάλυση των δύο υποομάδων του Σταδίου 3, φαίνεται ότι στατιστικά σημαντική διαφορά δεν υπάρχει στο στάδιο 3α, αλλά εμφανίζεται στο στάδιο 3β στάδιο (επιπολασμός αναιμίας 53% vs 31,8%, $p < 0.05$, αιματοκρίτης $38.0 \pm 3.9\%$ vs $39.3 \pm 3.5\%$, $p < 0.05$ και αιμοσφαιρίνη 12.4 ± 1.4 g/dl vs 12.9 ± 1.3 g/dl, $p < 0.05$). Στον συνολικό πληθυσμό της παρούσας μελέτης, όπως επίσης και στα πρώιμα στάδια της χρόνιας νεφρικής νόσου δεν εμφανίστηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στον επιπολασμό της αναιμίας μεταξύ των ομάδων των ασθενών με και χωρίς ΣΔ.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Πάνος Ν. Ζηρογιάννης , Αλκης Μ. Πιερίδης , Αθανάσιος Α. Διαμαντόπουλος, Κλινική νεφρολογία τόμος ΙΙ, Ιατρικές εκδόσεις τεχνόγραμμα, Αθήνα 2005, 11.1 :1871-1918.
2. Robert Tomas et al , Chronic Kidney Disease and its Complications, NIH Public Access 2009 :1.
3. Josette A. Rivera, Ann M. O'Hare, G. Michael Harper, Update on the management of chronic kidney disease , www.aasfp.org/afp, 2012;86 (8):749 .
4. KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Anemia in Chronic Kidney Disease. Am J. Kidney Dis 2006 ; 47:S11-S145.
5. Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y, et al. Definition and Classification of Chronic Kidney Disease : a position statement from Kidney Disease : Improving Global Outcomes (KDIGO). Kidney Int 2005; 67:2089-2100.
6. Coresh J, Actor BC, Greene T, et al. Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population : Third National Health and Nutrition Examination Survey. American Journal of Kidney Diseases 2003; 41 :1-12.
7. Hsu CY, Vittinghoff E, Lin F, et al. The incidence of end- stage renal disease is increasing faster than the prevalence of chronic renal insufficiency . Ann. Intern. Med 2004; 141: 95-101.
8. www.kidney-international.org, Kidney International Supplements (2013)3,5-14;doi:10.1038/kisup.2012.77.
9. Sarafidis PA, Bakris GL. Kidney disease and hypertension. In: Lip GY, Hall JE, editors. Comprehensive Hypertension , New York : Elsevier Inc.; 2006.
10. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease : evaluation, classification, and stratification. Kidney Disease Outcome Quality Initiative, Am J Kidney Dis 2002; 39 (2 Suppl 2): S1-246.
11. Strippoli GF, Craig M, Deeks JJ, Schena FP, Craig JC. Effects of angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor antagonists on

- mortality and renal outcomes in diabetic nephropathy : systematic review. *BMJ* 2004 ; 329 (7470) :828.
12. U.S. Renal Data System : *USRDS 2003 Annual Data Report : Atlas of End – Stage Renal Disease in the United States*, Bethesda, MD : National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. 2003.
 13. http://www.ngda.gr/innet/UsersFiles/ngda/documents/Xronika/2010_1o/02_Kat_siki.pdf
 14. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of WHO consultation. *Diabet Med* 1998; 15(7) : 539-553.
 15. Πάνος Ν. Ζηρογιάννης, Άλκης Μ. Περίδης, Αθανάσιος Α. Διαμαντόπουλος, *Κλινική Νεφρολογία*, Τόμος ΙΙΙ, Ιατρικές εκδόσεις τεχνόγραμμα, Αθήνα 2005, 19.1:1871-1885.
 16. Zimmet P, Alberti K, Shaw J. Global and societal implications of the diabetes epidemic. *Nature* 2001;414:782-7.
 17. King H., Aubert R, Herman W. Global burden of diabetes, 1995-2025: Prevalence, numerical estimates, and projections. *Diabetes Care* 1998;21: 1414-31.
 18. Yoon KH, Lee JH, Kim JW, et al. Epidemic obesity and type 2 diabetes in Asia. *Lancet* 2006;368 (9548):1681-8.
 19. Sicree R, Shaw J, Zimmet P. Diabetes and impaired glucose tolerance. In *Diabetes Atlas*, 3rd edition, Gan D,(Ed) 2006, International Diabetes Federation: Brussels. p. 15-109.
 20. Mokdad AH, Ford ES, Bowman BA, et al. Prevalence of obesity, diabetes and obesity – related health risk factors, 2001.*JAMA* 2003; 289(1): 76-79.
 21. Robert C. Atkins, Paul Zimmet. *Diabetic Kidney Disease :Act now or Pay Later*. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2010;21:217-221.
 22. Molitch ME, DeFronzo RA, Franz MJ et al. Nephropathy in diabetes . *Diabetes Care* 2004 ; Suppl 1: S79-S83.

23. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;359(15):1577-89.
24. Bilous R. Microvascular disease: What does the UKPDS tell us about diabetic nephropathy? *Diabetes Med* 2008; 25(Suppl2):25-9.
25. Gaede P, Lund –Andersen H, Parving HH, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358 (6): 580-91.
26. Patel A; Advance Collaborative Group, MacMahon 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 randomized controlled trial. *Lancet* 2007;370 (9590): 829-40.
27. Advance Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358(24):2560-72.
28. Zoungas S, de Galan BE, Ninomiya T, et al. The combined effects of routine blood pressure lowering and intensive glucose control on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes: New results from ADVANCE. *Diabetes Care* 2009;32 (11):2068-74.
29. Abbott RD, Donahue RP, MacMahon SW, et al. Diabetes and the risk of stroke. The Honolulu Heart Program. *JAMA* 1987;257 (7) :949-952.
30. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, et al. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care* 1993; 16(2):434-444.
31. Nathan DM, Meigs J, Singer DE. The epidemiology of cardiovascular disease in type 2 diabetes mellitus: how sweet it is...or is it? *Lancet* 1997; 350(Suppl 1): SI4-SI9.
32. Fox CS, Larson MG, Leip EP, et al. Predictors of new-onset kidney disease in a community – based population. *JAMA* 2004; 291(7): 844-850.
33. Fox CS, Larson MG, Leip EP, et al. Glycemic status and development of kidney disease : the Framingham Heart Study. *Diabetes Care* 2005; 28(10) : 2436-2440.

34. Ninomiya T, Perkovic V, de Galan BE, et al. Albuminuria and kidney function independently predict cardiovascular and renal outcomes in diabetes. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20(8):1813-21.
35. Dunstan DW, Zimmet PZ, Welborn TA, et al. The rising prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance : the Australian Diabetes, Obesity and Lifestyle Study. *Diabetes Care* 2002; 25(5): 829-34.
36. White SL, Polkinghorne KR, Cass A, et al. Limited knowledge of kidney disease in a survey of Aus Diab study participants. *Med J Aust* 2008; 188(4):204-8.
37. Whaley-Connel A, Sowers JR, McCullough PA, et al. Diabetes mellitus and CKD awareness: the Kidney Early Evaluation Program (KEEP) and National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES). *Am J Kidney Dis* 2009;53(4 Suppl 4): S11-21.
38. Πάνος Ν. Ζηρογιάννης, Άλκης Μ. Περίδης, Αθανάσιος Α. Διαμαντόπουλος, Κλινική Νεφρολογία, Τόμος ΙΙΙ, Ιατρικές εκδόσεις τεχνόγραμμα, Αθήνα 2005,19.4:1918-1923.
39. Ruggenti P, Remuzzi G. Nephropathy of type-2 diabetes mellitus. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9:2157-2169.
40. Mogensen CE. Microalbuminuria, blood pressure and diabetic renal disease: origin and development of ideas. *Diabetologia* 1999; 42: 263-285.
41. Lasaridis AN, Sarafidis PA. Diabetic nephropathy and antihypertensive treatment : what are the lessons from clinical trials? *Am J Hypertens* 2003; 16:689-697.
42. Reutens AT, Prentice L, Atkins R. The Epidemiology of Diabetic Kidney Disease, in *The Epidemiology of Diabetes Mellitus*, 2nd Edition, Ekoe J. Ed. 2008, John Wiley & Sons Ltd: Chichester. p. 499-518.
43. Appendix II, in ANZDATA Registry Report 2008, McDonald S, Excell L, Livingston B, Eds. 2008, Australia and New Zealand Dialysis and Transplant Registry: Adelaide. p. 1-97.

44. Yamagata K, Iseki K, Nitta K, et al. Chronic kidney disease perspectives in Japan and the importance of urinalysis screening. *Clin Exp Nephrol* 2008; 12:1-8.
45. Lysaght M. Maintenance dialysis population dynamics: Current trends and long term implications. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:S37-40.
46. Ritz E, Stefanski A. Diabetic nephropathy in type II diabetes. *Am J Kidney Dis* 1996;27:167-194.
47. Ritz E, Rychlik I, Locatelli F, Halimi S. End-stage renal failure in type 2 diabetes: A medical catastrophe of worldwide dimensions. *Am J Kidney Dis* 1999;34:795-808.
48. Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358 (6): 580-91.
49. Parving HH, Lewis JB, Ravid M. et al. Prevalence and risk factors for microalbuminuria in a referred cohort of type 2 diabetic patients: A global perspective. *Kidney Int* 2006;69(11):2057-63.
50. Retnakar R, Cull CA, Thorne KI, et al. Risk factors for renal dysfunction in type 2 diabetes: UK Prospective Diabetes Study 74. *Diabetes* 2006; 55(6):1832-9.
51. Bakris GL. Clinical importance of microalbuminuria in diabetes and hypertension. *Curr Hypertens Rep* 2004 ;6:352-356.
52. Arthur Greenberg, MD, Βασικές γνώσεις σε Νεφρικές παθήσεις, Εκδόσεις Ποτόντα, Θεσσαλονίκη 2012, 60:728-739.
53. McGonigle RJ, Wallin JD, Shaddock RK, et al. Erythropoietin deficiency and inhibition of erythropoiesis in renal insufficiency. *Kidney Int* 1984, 25:437-444.
54. Howard AD, Moore JJR, Welch PG, et al. Analysis of the quantitative relationship between anemia and chronic renal failure. *Am J Med Sci* 1989, 297:309- 313.
55. Herzog CA, Mangrum JM, Passman R. Sudden cardiac death and dialysis patients. *Semin Dial* 2008; 21:300-307.

56. Πάνος Ν. Ζηρογιάννης, Άλκης Μ. Περίδης, Αθανάσιος Α. Διαμαντόπουλος, Κλινική Νεφρολογία, Ιατρικές εκδόσεις τεχνόγραμμα, Αθήνα 2005, 14.2:1261-1281.
57. Uzma Mehdi, Robert D. Toto. Anemia ,Diabetes and Chronic Kidney Disease. Diabetes Care. 2009; 32(7): 1320-1326.
58. KDOQI Clinical practice guideline and clinical practice recommendations for anemia in chronic kidney disease:2007 update of Hb target. Am J Kidney Dis 2007; 50: 471-530.
59. Arthur Greenberg, MD, Alfred K. Cheung, Tomas M. Coffman et al. Βασικές γνώσεις σε νεφρικές παθήσεις 5^η έκδοση. Επιμέλεια ελληνικής έκδοσης Δημήτριος Μ. Γρέκας. Εκδόσεις Ροτόντα 2012, 60: 728-729.
60. Schuster SJ, Koury ST, Bohrer M, et al. Cellular sites of extrarenal and renal erythropoietin production in anaemic rats. Br J Haematol 1992, 81:153-159.
61. Maxwell PH, Osmond MK, Pugh CW, et al. Identification of the renal erythropoietin- producing cells using transgenic mice. Kidney Int 1993, 44:1149-1162.
62. Jelkmann W. Regulation of erythropoietin production. J Physiol 2011, 589: 1251-1252.
63. Pappa MK, Dounousi E.C., Katopodis K.P. Pathophysiological mechanisms of anemia in diabetic nephropathy. Archives of Hellenic Medicine 2013, 30(5): 555-565.
64. Thomas M, Tsalamandris C, Maclsaar R, Jerums G. Anaemia in diabetes : An emergency complication of microvascular disease. Curr Diabetes Rev 2005, 1:107-126.
65. Collins AJ, Li s, Gilbertson DT, Liu J, et al. Chronic kidney disease and cardiovascular disease in the Medicare population. Kidney Int 2003. (Suppl): S24-S31.
66. Burrows L, Muller R. Chronic kidney disease and cardiovascular disease : pathophysiologic links. Nephrol Nurs J 2007; 34: 55-63.

67. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *J Am Soc Nephrol* 1998;9(Suppl.): S16-S23.
68. Levin A. Identification of patients and risk factors in chronic kidney disease – evaluating risk factors and therapeutic strategies. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16 (Suppl.): 57-60.
69. McClellan WM, Jurkovitz C, Abramson J. The epidemiology and control of anaemia among pre-ESRD patients with chronic kidney disease. *Eur J Clin Invest* 2005; 35(Suppl.3):58-65.
70. Silverberg DS, Wexler D, Iaina A, Schwartz D. The interaction between heart failure and other heart diseases, renal failure, and anemia. *Semin Nephrol* 2006; 26:296-306.
71. Astor BC, Arnett DK, Brown A, Coresh J. Association of kidney function and Hb with left ventricular morphology among Africans Americans: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Am J Kidney Dis* 2004; 43:836-845.
72. Joss N, Patel R, Paterson K, Simpson K, Perry C, Stirling C. Anaemia is common and predicts mortality in diabetic nephropathy. *Q J Med* 2007; 100:641-647.
73. Herzog CA, Puumala M, Collins AJ. NHANES III: the distribution of Hb levels related to chronic kidney disease (CKD), diabetes (DM), and congestive heart failure(CHF) (Abstract). *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 428A.
74. Mohanram A, Zhang Z, Shahinfar S, et al. Anemia and end- stage renal disease in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *Kidney Int* 2004; 66:1131-1138.
75. Thomas MC, Tsalamandris C, MacIsaac RG, Jerums G. The epidemiology of Hb levels in patients with type 2 diabetes. *Am J Kidney Dis* 2006; 48:537-545.
76. Rossert J, Froissart M. Role of anemia in progression of chronic kidney disease. *Semin Nephrol* 2006; 26: 283-289.
77. Mohanram A, Toto RD. Outcome studies in diabetic nephropathy. *Semin Nephrol* 2003; 23: 255-271.

78. Norman JT, Fine LG. Intrarenal oxygenation in chronic renal failure. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2006;33: 989-996.
79. Iwano M, Neilson EG. Mechanisms of tubulointerstitial fibrosis. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2004; 13:279-284.
80. Garcia DL, Anderson S, Rennke HG, et al. Anemia lessens and its prevention with recombinant human erythropoietin worsens glomerular injury and hypertension in rats with reduced renal mass. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988; 85:6142-6146.
81. Lafferty HM, Anderson S, Brenner BM. Anemia: a potent modulator of renal hemodynamics in models of progressive renal disease. *Am J Kidney Dis* 1991; 17(Suppl.1): 2-7.
82. *Kidney International Supplements* (2012) ; 2:292-298.
83. Bernhardt WM, Wiesener MS, Scigalla P et al. Inhibition of prolyl hydroxylases increases erythropoietin production in ESRD. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21:2151-2156.
84. Goodnough LT, Brecher ME, Kanter MH et al. Transfusion medicine. First of two parts- blood transfusion. *N Engl J Med* 1999; 340: 438-447.
85. Eschbach JW, Egrie JC, Downing MR, et al. Correction of the anemia of - end stage renal disease with recombinant human erythropoietin : Results of a combined phase I and II clinical trial. *N Engl J Med* 1987; 316:73-8.
86. Eschbach J, DeOreo P, Adamson J, et al. NKF-DOQI Clinical Practice Guidelines for the Treatment of Anemia of Chronic Renal Failure. *Am J Kidney Dis*. 2001,37(suppl1): S182-S238.
87. Besarab A, Bolton WK, Browne JK, et al. The effects of normal versus low treated hematocrit values in hemodialysis patients with cardiac disease with erythropoietin. *N Engl J Med* 1998; 339:584-590.
88. *Kidney International Supplements* (2012), 283-287.
89. Eschbach JW. NKF-DOQI clinical practice guidelines for the treatment of anemia of chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 1997, 30:192-240.

90. McClellam W, Aronoff SL, Bolton WK, et al. The prevalence of anemia in patients with chronic kidney disease. *Curr.Med.Res.Opin* 2004; 20:1501-1510.
91. Astor BC, Muntner P, Levin A, Eustace JA, Coresh J. Association of kidney function with anemia : the Third National Health and Nutrition Examination Survey (1988-1994). *Arch Intern Med* 2002; 162: 1401-1408.
92. Thomas MC. Anemia in diabetes: marker or mediator of microvascular disease? *Nat Clin Pract Nephrol* 2007; 3:20-30.
93. Winkler AS, Marsden J, Chaudhuri KR, Hambley H, Watkins PJ. Erythropoietin depletion and anaemia in diabetes mellitus. *Diabet Med* 1999, 16:813-819.
94. Ishimura E, Nishizawa Y, Okuno S, et al. Diabetes mellitus increases the severity of anemia in non- dialyzed patients with renal failure. *J Nephrol* 1998, 11: 83-86.
95. Jerums G, Premaratne E, Panagiotopoulos S, et al. The clinical significance of hyperfiltration in diabetes. *Diabetologia* 2010, 53:2093-2104.
96. Sasson AN, Cherney DZ. Renal hyperfiltration related to diabetes mellitus and obesity in human disease. *World J Diabetes* 2012, 3:1-6.
97. Vaziri ND, Kaupke CJ, Barton CH, Gonzales E. Plasma concentration and urinary excretion of erythropoietin in adult nephrotic syndrome. *Am J Med* 1992, 92:35-40.
98. Thomas MC, Tsalamandris C, Maclsaar R, et al. Low- molecular- weight AGEs are associated with GFR and anemia in patients with type 2 diabetes. *Kidney Int* 2004, 66:1167-1172.
99. Faquin WC, Schneider TJ,Goldberg MA. Effect of inflammatory cytokines on hypoxia- induced erythropoietin production. *Blood* 1992, 79:1987-1994.
100. Leng HM, Folb PI. Erythropoiesis and erythropoietin synthesis during aseptic acute inflammation. *Inflamm Res* 1996,45: 541-545.
101. Thomas MC, Tsalamandris C, Macisaac RJ, et al. Functional erythropoietin deficiency in patients with type 2 diabetes and anaemia. *Diabet Med* 2006, 23:502-509.

102. Bhata V, Chaudhuri A, Tomar R, et al. Low testosterone and high C-reactive protein concentrations predict low hematocrit in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2006, 29:2289-2294.
103. www.ene.gr/PANELLHNTIA_SYNEDRIA/18/PDF/P26.pdf
104. Inomata S, Itoh M, Imai H, et al. Serum levels of erythropoietin as a novel marker reflecting the severity of diabetic nephropathy. *Nephron* 1997, 75:426-430.
105. Finne PH, Skoglund RW. Erythropoietin production in the rat following splanchnic neurectomy. *J Lab Clin Med* 1970, 76: 103-106.
106. Eschbach JW. The anemia of chronic renal failure: Pathophysiology and the effects of recombinant erythropoietin. *Kidney Int* 1989, 35:134-148.
107. Fujita Y, Inoue S, Horiguchi S, Kuki A. Excessive level of parathyroid hormone may induce the reduction of recombinant human erythropoietin effect on renal anemia. *Miner Electrolyte Metab* 1995, 21:50-54.
108. Vlachakos DV, Marathias KP, Madias NE. The role of the renin-angiotensin system in the regulation of erythropoiesis. *Am J Kidney Dis* 2010, 56:558-565.
109. Christlieb AR, Munichoodappa C, Braaten JT. Decreased response of plasma renin activity to orthostasis in diabetic patients with orthostatic hypotension. *Diabetes* 1974, 23:835-840.
110. Donnelly S, Shah BR. Erythropoietin deficiency in hyporeninemia. *Am J Kidney Dis* 1999, 33: 947-953.
111. Vallon V, Thomson SC. Renal function in diabetic disease models: The tubular system in the pathophysiology of the diabetic kidney. *Annu Rev Physiol* 2012, 74:351-375.
112. Eckardt KU, Kurtz A, Bauer C. Regulation of erythropoietin production is related to proximal tubular function. *Am J Physiol* 1989, 256:F942-F947.
113. Donnelly S, Shah BR. Erythropoietin deficiency in type 1 diabetic patients is associated with decrease in fractional sodium reabsorption. *J Am Soc Nephrol* 1996, 7:1356.

114. Baldini P, Incerpi S, Lambert- Gardini S, et al. Membrane lipid alterations and Na⁺ - pumping activity in erythrocytes from IDDM and NIDDM subjects. *Diabetes* 1989, 38: 825-831.
115. Brown CD, Ghali HS, Zhao Z, et al. Association of reduced red blood cell deformability and diabetic nephropathy. *Kidney Int* 2005, 67:295-300.
116. Alireza Khoshdel, Shane Carney, Alastair Gillies et al. Potential roles of erythropoietin in the management of anaemia and other complication diabetes. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2008, Volume 10, issue1:1-9.
117. Hjay K Singh. Is there a deleterious effect of erythropoietin in end-stage renal disease? *Kidney International* 80,569-571 (September(2)2011), doi: 10.1038/ki.2011.190.