



Τεχνολογικό Εκπαιδευτικό Ίδρυμα Κρήτης (Τ.Ε.Ι.)

Σχολή Επαγγελμάτων Υγείας και Πρόνοιας (Σ.Ε.Υ.Π.)

Τμήμα Διατροφής και Διαιτολογίας, Παράρτημα Σητείας

Η ΑΝΤΙΣΤΡΟΦΗ ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ΣΕ ΑΙΜΟΚΑΘΑΙΡΟΜΕΝΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ



ΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Φοιτητής: Λάσκαρης Αλέξανδρος

Επιβλέπων Καθηγητής: κος Κυριακίδης Γρηγόρης



Technological Educational Institute of Crete

School of Health and Care Profession (S.H.C.P.)

Department of Human Nutrition & Dietetics Branch of Sitia

ΤΕΙ ΚΡΗΤΗΣ

REVERSE EPIDIMIOLOGY IN HEMODIALYSIS PATIENTS



Graduate Thesis

Student: Laskaris Alexandros

Supervision: Mr Kiriakidis Grigoris



Πίνακας περιεχομένων

ΕΥΡΕΤΗΡΙΟ.....	5
ΠΕΡΙΛΗΨΗ	6
ABSTRACT	7
Κεφάλαιο 1ο.....	8
Εμφάνιση και εξέλιξη της Χρόνιας Νεφρικής Ανεπάρκειας	8
1.1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ	9
1.2 Φυσιολογία Νεφρών.....	11
1.3 Επίδραση του βάρους στην εξέλιξη της νόσου.....	23
Κεφάλαιο 2ο.....	29
Επίδραση των ανθρωπομετρικών δεικτών στη θνητότητα των αιμοκαθαιρόμενων.....	29
2.1 Επίδραση του Δείκτη Μάζας Σώματος στη θνητότητα αιμοκαθαιρόμενων ασθενών. 30	
2.2 Επίδραση της περιφέρειας μέσης και του λόγου μέσης προς περιφέρειας στη θνητότητα αιμοκαθαιρόμενων ασθενών.....	47
2.3 Επίδραση λιπώδους και άλιπης μάζας στην θνητότητα αιμοκαθαιρόμενων ασθενών.....	61
Κεφάλαιο 3 ^ο	75
Επίδραση κλασικών παραγόντων κινδύνου στη θνητότητα των αιμοκαθαιρόμενων	75
3.1 Επίδραση της χοληστερόλης στην θνητότητα αιμοκαθαιρόμενων ασθενών	76
3.2 Επίδραση της αρτηριακής πίεσης στην θνητότητα αιμοκαθαιρόμενων ασθενών	91
Κεφάλαιο 4 ^ο	102
Υποθέσεις για τη δράση της αντίστροφης επιδημιολογίας.....	102
4.1 Υποθέσεις για την ισχύ της αντίστροφης επιδημιολογίας.	103
Θεωρία του συμπλέγματος φλεγμονής δυσθρεψίας.....	104
Θεωρία του χρόνου δράσης των παραγόντων κινδύνου	106
Θεωρία του επιλεγμένου Δείγματος.....	106
Θεωρία των πιο αιμοδυναμικά σταθερών.....	106



Θεωρία λιποπρωτεϊνών- ενδοτοξινών	107
4.2 Αντί επιλόγου	108
Βιβλιογραφία	109



ΕΥΡΕΤΗΡΙΟ

Δείκτης Μάζας Σώματος: ΔΜΣ, κιλιά/μέτρο² (kg/m²)

Περίμετρος Μέσης: Waist Circumference (WC)

Λόγος μέσης προς περιφέρεια: Waist to Hip Ratio (WHR)

Περίμετρος στο μέσο του βραχίονα : Mid Arm Circumference (MAC)

Περίμετρος μυός στο μέσο του βραχίονα: Mid Arm Muscle Circumference (MAMC)

Ρυθμός Σπειραματικής Διήθησης: Glomerular Filtration Rate (GFR)

Χρόνια Νεφρική Ανεπάρκεια: ΧΝΑ



ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Υπόβαθρο: Οι κλασικοί παράγοντες κινδύνου όπως παχυσαρκία, υψηλή αρτηριακή πίεση, δυσλιπιδαιμία, φαίνεται να μην ισχύουν σε άτομα που μπορεί να αναπτύξουν φλεγμονή και δυσθρεψία λόγω μιας πάθησης. Παρόμοια φαίνεται να είναι και η σχέση αυτή στους αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς

Μεθοδολογία - Σκοπός: Αναζήτηση βιβλιογραφίας και διερεύνηση της πραγματικής επίδρασης των παραγόντων αυτών και της βιολογικής εξήγησής τους.

Συμπεράσματα: Στο σύνολο της ανασκόπησης φαίνεται ότι η αντίστροφη επιδημιολογία ισχύει, αλλά όχι καθολικά. Η ηλικία, η ύπαρξη φλεγμονής και δυσθρεψίας, ήταν οι κυριότεροι τροποποιητικοί παράγοντες του φαινομένου. Μεγαλύτερη σημασία για την επιβίωση των ασθενών έχει η διατήρηση καλής θρέψης, βάρους, λιπώδη και μυϊκού ιστού, χοληστερόλης, και αρτηριακής πίεσης. Η μείωση τους επιβαρύνει ή δεν επηρεάζει την επιβίωση των ασθενών. Η αδυναμία δημιουργίας ή ο μικρός αριθμός κλινικών δοκιμών καθιστά δύσκολο την εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων ποιοι είναι τελικά σε κίνδυνο και ποιοι όχι.



ABSTRACT

Background: *The classical risk factors such as obesity, hypertension, dyslipidemia, appear not to apply to individuals who develop inflammation and malnutrition. Similar seems to be the relationship in hemodialysis patients*

Methodology - Purpose: *A literature research of the real impact of these factors and their biological explanation.*

Conclusion: *In general, throughout the review seems that the reverse epidemiology exists, but no in all cases. Age , the presence of inflammation and malnutrition were the main factors modifying the phenomenon. maintaining good nutrition , weight , fat and muscle tissue , cholesterol , and blood pressure are of great importance for the patients' survival. The reduction of those factors either burden or do not affect their survival. The impossibility to start or the small number of clinical trials makes it difficult to draw firm conclusions what is ultimately at stake and what not.*



Κεφάλαιο 1ο

Εμφάνιση και εξέλιξη της Χρόνιας Νεφρικής Ανεπάρκειας



1.1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η παχυσαρκία σήμερα είναι μία από τις κυριότερες μεταβολικές παθήσεις και αποτελεί ένα παγκόσμιο πρόβλημα υγείας. Το 2005 υπολόγιζαν ότι οι υπέρβαροι (Δείκτης Μάζας Σώματος ή ΔΜΣ $\geq 25\text{kg/m}^2$) σε όλο τον πλανήτη ήταν πάνω από ένα δισεκατομμύριο και ότι οι παχύσαρκοι ($\Delta\text{M}\Sigma \geq 30\text{kg/m}^2$) ήταν πάνω από 300 εκατομμύρια. Μέχρι το 2015 περιμένουν ότι οι υπέρβαροι θα αυξηθούν πάνω από 1.5 δις (WHO 2009). Στην Ελλάδα συγκεκριμένα σύμφωνα με τη μελέτη ΑΤΤΙΣΑ (Παναγιωτάκος και συν, 2004) το 2002 υπολόγισαν ότι το ποσοστό των υπέρβαρων και παχύσαρκων ενήλικων άντρων ήταν 53% και 20% αντίστοιχα σε σχέση με το γενικό πληθυσμό, ενώ για τις ενήλικες γυναίκες ήταν 31% και 15% αντίστοιχα.

Η ύπαρξη παχυσαρκίας συσχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ποικίλων μη μεταδιδόμενων παθολογικών καταστάσεων, όπως ο σακχαρώδης διαβήτης 2, καρδιαγγειακές παθήσεις, καρκίνος, αρτηριακή υπέρταση, νεφρολιθίαση και η υπερλιπιδαιμία. Πλέον υπάρχουν στοιχεία που συνδέουν την παχυσαρκία με την ανάπτυξη νεφρικής νόσου, είτε έμμεσα μέσω της ανάπτυξης μεταβολικού συνδρόμου (Wahba & Mak 2007, Stolic 2010), είτε άμεσα (Hsu et al 2006), όπως θα αναλυθεί παρακάτω. Είναι αναμφισβήτητο ότι ο σακχαρώδης διαβήτης καθώς και η υπέρταση αποτελούν κύριες αιτίες ανάπτυξης χρόνιας νεφρικής νόσου (Weil et al 2010, National Kidney Foundation 2007) αλλά οι παθήσεις αυτές έχουν σχετίσει την παχυσαρκία με αρνητικό αποτέλεσμα στην εξέλιξη τους, και κυρίως με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο ή θάνατο. Ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια (ΧΝΑ) είναι ομάδα υψηλού κινδύνου ανάπτυξης καρδιαγγειακών νοσημάτων (Sarnak et al, 2003).

Παράγοντες κινδύνου όπως η υπερλιπιδαιμία, η υψηλή αρτηριακή πίεση, ο αυξημένος ΔΜΣ, η υψηλή ομοκυστεΐνη, η υψηλή κρεατινίνη αίματος, σχετίζονται με μεγαλύτερο κίνδυνο για εμφάνιση καρδιαγγειακού θανάτου και συνολικής θνητότητας στο γενικό πληθυσμό. Σε αρκετές έρευνες παρουσιάζουν μια αντίστροφη σχέση σε ασθενείς σε αιμοδιάλυση με τεχνητό νεφρό ή και σε περιτοναϊκή κάθαρση. Το φαινόμενο αυτό έχει ονομαστεί ως αντίστροφη επιδημιολογία (Kalantar-Zadeh et al, 2003).



Σκοπός αυτής της βιβλιογραφικής εργασίας είναι η διερεύνηση του φαινομένου της αντίστροφης επιδημιολογίας σε αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς για επιλεγμένους δείκτες, οι οποίοι ονομαστικά είναι ο ΔΜΣ, η περίμετρος μέσης, ο λιπώδης ιστός, η χοληστερόλη αίματος, η αρτηριακή πίεση. Ο σκοπός της εργασίας είναι να δώσει σε επιστήμονες υγείας, και κατά επέκταση και σε διαιτολόγους, πιθανούς προβληματισμούς αν η παχυσαρκία, ως θρεπτική κατάσταση, η υπερλιπιδαιμία και η υπέρταση, σε κάποιες περιπτώσεις αποτελούν παράγοντες κινδύνου και πρέπει να αντιμετωπίζονται ή όχι.



1.2 Φυσιολογία Νεφρών

Δομή των Νεφρών και του Ουροποιητικού Συστήματος

Οι δύο νεφροί κείνται στο πίσω μέρος του κοιλιακού τοιχώματος, αλλά πραγματικά δεν εμπεριέχονται μέσα στην κοιλιακή χώρα. Είναι οπισθοπεριτοναϊκά στοιχεία, δηλαδή βρίσκονται μόλις πίσω από το περιτόναιο, τον υμένα ο οποίος επενδύει την κοιλιακή χώρα. τα ούρα ρέουν, μέσω του ουρητήρα, από τους νεφρούς στην ουροδόχο κύστη, από την οποία αποβάλλονται μέσω της ουρήθρας.

Καθένας νεφρός περιέχει περίπου ένα εκατομμύριο όμοιες μονάδες που ονομάζονται νεφρώνες. Καθένας νεφρώνας αποτελείται από : (1) ένα αρχικό διηθητικό οργανίδιο το οποίο ονομάζεται νεφρικό σωματίο, και (2) ένα σωληνάριο το οποίο αποτελεί φυσική προέκταση του νεφρικού σωματίου. Το νεφρικό σωματίο σχηματίζει, από το αίμα, ένα διήθημα το οποίο δεν περιέχει ούτε κύτταρα ούτε πρωτεΐνες. Το διήθημα αυτό εγκαταλείπει το νεφρικό σωματίο και εισέρχεται στο σωληνάριο. Καθώς αυτό ρέει μέσα στο σωληνάριο διάφορες ουσίες προστίθενται ή αφαιρούνται. Τελικά, το υγρό από όλους τους νεφρώνες συλλέγεται και εξέρχεται ως ούρα.

Το νεφρικό σπείραμα θηλυκώνει μέσα σε μια κάψουλα γεμάτη υγρό, γνωστή ως κάψα του Bowman. Ο συνδυασμός ενός σπειράματος και μιας κάψας αποτελεί το νεφρικό σωματίο. Καθώς το αίμα ρέει μέσα στο σπείραμα ένα μέρος του πλάσματος διηθείται μέσα στην κάψα του Bowman. Το υπόλοιπο του αίματος εξέρχεται από το σπείραμα με ένα άλλο αρτηρίδιο, το απαγωγό αρτηρίδιο.

Το νεφρικό σωληνάριο αποτελεί συνέχεια του έξω πετάλου της κάψας του Bowman και είναι ένας στενός κοιλώδης κύλινδρος φτιαγμένος από μια στιβάδα επιθηλιακών κυττάρων τα οποία στηρίζονται πάνω σε μια βασική μεμβράνη. Έτσι, το τμήμα του σωληναρίου στο οποίο εισρέει το υγρό από την κάψα του Bowman ονομάζεται εγγύς σωληνάριο και αποτελείται από τα σωληνάρια, εγγύς εσπειραμένο και το εγγύς ευθύ. Το επόμενο τμήμα του σωληναρίου είναι η αγκύλη του Henle, η οποία είναι μια οξεία φουρκετοειδής αγκύλη αποτελούμενη από ένα κατιόν σκέλος, το οποίο προέρχεται από το εγγύς σωληνάριο και ένα ανιόν σκέλος το οποίο οδηγεί



στο επόμενο μέρος του νεφρώνα, το άπω εσπειραμένο σωληνάριο. Από το άπω εσπειραμένο σωληνάριο τα ενδοσωληναριακά υγρά ρέουν μέσα στο σύστημα των αθροιστικών πόρων, το πρώτο μέρος των οποίων αποτελεί το συνδετικό σωληνάριο, ακολουθούμενο από το φλοιώδη και το μυελώδη αθροιστικό πόρο. Από την κάψα του Bowman μέχρι το σύστημα των αθροιστικών πόρων, ο καθένας νεφρώνας είναι εντελώς ξεχωριστός από τον άλλο.

Το εξωτερικό μέρος του νεφρού είναι ο νεφρικός φλοιός και αντίστοιχα, το εσωτερικό του μέρος ονομάζεται νεφρικός μυελός. Ο φλοιός περιέχει όλα τα νεφρικά σωμάτια. Οι αγκύλες του Henle εκτείνονται σε κυμαινόμενη απόσταση από το φλοιό προς τα κάτω και μέσα στο μυελό. Οι μυελώδεις αθροιστικοί πόροι διέρχονται το μυελό καθώς οδεύουν προς τη νεφρική πύελο.

Κοντά στο πέρας του, το ανιόν σκέλος κάθε μιας αγκύλης του Henle έρχεται σε επαφή με το προσαγωγό και το απαγωγό αρτηρίδιο του δικού του νεφρώνα, καθώς διέρχεται ανάμεσα τους. Σε αυτό το σημείο επαφής του ανιόντος σκέλους υπάρχει μια πλάκα κυττάρων η οποία ονομάζεται πυκνή κηλίδα. Ακριβώς πάνω στο σημείο επαφής το τοίχωμα των προσαγωγών αρτηριδίων περιέχει εκκριτικά κύτταρα, γνωστά ως παρασπειραματικά κύτταρα (JG). Η ενότητα της πυκνής κηλίδας και των παρασπειραματικών κυττάρων είναι γνωστή ως παρασπειραματική συσκευή (JGA). Τα παρασπειραματικά κύτταρα εκκρίνουν την ορμόνη ρενίνη. (Vander et al., 2011)

Νεφρικές Λειτουργίες

Οι νεφροί επεξεργάζονται το πλάσμα του αίματος από το οποίο κατακρατούν διάφορες ουσίες και σε ελάχιστες περιπτώσεις προσθέτουν σε αυτό κάποιες άλλες. Πρώτα και κύρια, οι νεφροί παίζουν καθοριστικό ρόλο στην ρύθμιση της συγκέντρωσης του ύδατος, των ανόργανων ιόντων και του όγκου του εσωτερικού περιβάλλοντος. Κατά δεύτερο λόγο, οι νεφροί απεκκρίνουν μεταβολικά παραπροϊόντα μέσα στα ούρα μόλις αυτά παραχθούν. Τα μεταβολικά αυτά υπολείμματα περιλαμβάνουν την ουρία που προέρχεται από τον καταβολισμό των πρωτεϊνών, το ουρικό οξύ από τα νουκλεϊκά οξέα, κρεατινίνη από τη μυϊκή κρεατίνη και παραπροϊόντα της αιμοσφαιρινικής αποδόμησης (η οποία προσδίδει, κυρίως στα ούρα το χρώμα τους) όπως επίσης και άλλα υπολείμματα. Μια τρίτη λειτουργία των νεφρών είναι η απέκκριση στα ούρα κάποιων εξωγενών χημικών ουσιών, όπως είναι



τα φάρμακα, τα φυτοφάρμακα, τα συντηρητικά τροφών και οι μεταβολίτες τους. Η γλυκονεογένεση αποτελεί μια τέταρτη νεφρική λειτουργία. Κατά τη διάρκεια παρατεταμένης νηστείας, οι νεφροί παράγουν γλυκόζη από αμινοξέα και άλλες προδρομικές ουσίες και την απελευθερώνουν στην αιματική ροή που τους διαποτίζει. Οι νεφροί μπορούν να απελευθερώσουν γλυκόζη που ανέρχεται μέχρι και το 20% της συνολικής γλυκόζης που παράγει το ήπαρ σε τέτοιες καταστάσεις. Τελικά, οι νεφροί λειτουργούν ως ενδοκρινείς αδένες εκκρίνοντας τελικά τρεις ορμόνες: την ερυθροποιητίνη, τη ρενίνη, και την 1,25-διϋδροξυβιταμίνη D3. (Vander et al., 2011)

Μια από τις σημαντικότερες λειτουργίες του νεφρού είναι η ρύθμιση του μηχανισμού ρενίνης-αγγειοτενσίνης, του κυριότερου ρυθμιστικού μηχανισμού της αρτηριακής πίεσης. Η μείωση του όγκου του αίματος της κυκλοφορίας έχει ως αποτέλεσμα την παραγωγή ρενίνης στην παρασπειραματική συσκευή και δρα τοπικά και συστηματικά. Είναι ένζυμο το οποίο μετατρέπει το αγγειοτενσινογόνο σε αγγειοτενσίνη II που είναι αγγειοσυσπαστική ουσία. Η παραγωγή αγγειοτενσίνης II έχει ως αποτέλεσμα την επαναρρόφηση Na και την επαναφορά της αρτηριακής πίεσης σε φυσιολογικά επίπεδα.

Στους νεφρούς τέλος παράγονται οι προσταγλαδίνες, προστακυκλίνη και PGE2, που έχουν αγγειοδιασταλτική δράση. (Ζαμπέλας, 2007)

Δείκτες Νεφρικής Λειτουργίας

Η αξιολόγηση της νεφρικής λειτουργίας πραγματοποιείται με την αξιολόγηση διαφόρων δεικτών που προκύπτουν είτε από βιοχημικές αναλύσεις είτε από απευθείας τεστ αξιολόγησης της νεφρικής λειτουργίας.

Όταν οι νεφροί υπολειτουργούν ουσίες οι οποίες υπό φυσιολογικές συνθήκες θα αποβάλλονταν συσσωρεύονται στο αίμα. Πρέπει όμως να τονιστεί ότι ο νεφρός έχει τη δυνατότητα να διατηρεί φυσιολογικές τιμές των βιοχημικών αυτών δεικτών ακόμη και όταν έχει χάσει περίπου το 50% της λειτουργικότητας του.

Κρεατινίνη ορού: Φυσιολογικές τιμές στον ορό θεωρούνται από 0,61 – 1,5 mg/dl. Αν οι νεφροί δεν είναι σε θέση να αποβάλλουν τα αζωτούχα παραπροϊόντα του μεταβολισμού, η κρεατινίνη θα βρεθεί αυξημένη στον ορό.

Αζωτο ουρίας ορού (serum urea nitrogen SUN) ή άζωτο ουρίας αίματος (blood urea nitrogen BUN): Το φυσιολογικό εύρος τιμών για το SUN είναι από 6-



20mg/dl και για το BUN από 5-20 mg/dl . Όταν οι νεφροί δεν έχουν τη δυνατότητα να αποβάλλουν επαρκώς τα αζωτούχα παραπροϊόντα του μεταβολισμού η ουρία αυξάνεται στο αίμα.

Ουρικό οξύ πλάσματος: Φυσιολογικά βρίσκεται στον ορό σε συγκεντρώσεις 3-7 mg/dl για τους άνδρες και 2-6 mg/dl στις γυναίκες. Το ουρικό οξύ αυξάνεται στον ορό σε περίπτωση νεφρικής δυσλειτουργίας ή ανεπάρκειας.

Οι δοκιμασίες αξιολόγησης της νεφρικής λειτουργίας: Η κάθαρση της κρεατινίνης (Creatinine Clearance, Clcr) είναι μια διαγνωστική δοκιμασία ευρέως χρησιμοποιούμενη στην κλινική πράξη. Ουσιαστικά υπολογίζει την ποσότητα του αίματος που μπορεί να καθαρθεί από την κρεατινίνη ανά λεπτό. Η Clcr υπολογίζεται από την παρακάτω εξίσωση:

$$\text{Clcr (ml/min)} = [(140 - \text{Ηλικία σε έτη}) (\text{Βάρος σε κιλά}) / 72 * \text{Κρεατινίνη ορού σε mg/dl}] * 0,85 \text{ όταν πρόκειται για } \text{♀}$$

Ως φυσιολογικές τιμές Clcr θεωρούνται αυτές που είναι >90 ml/min. (Ζαμπέλας, 2007)

Η Έννοια της Νεφρικής Κάθαρσης

Ένας χρήσιμος τρόπος ποσοτικοποίησης της νεφρικής λειτουργίας είναι η μέτρηση της νεφρικής κάθαρσης. Η νεφρική κάθαρση οποιασδήποτε ουσίας είναι ο όγκος του πλάσματος από τον οποίο η ουσία αυτή απομακρύνεται εντελώς («καθαρίζεται») από τους νεφρούς στη μονάδα του χρόνου. Κάθε μια ουσία έχει τη δικιά της ξεχωριστή τιμή κάθαρσης, αλλά οι μονάδες τους εκφράζονται πάντα σε όγκο πλάσματος στη μονάδα του χρόνου. Η βασική εξίσωση κάθαρσης για κάποια ουσία S είναι :

$$\text{Κάθαρση της S} = \text{Απεκκρινόμενη μάζα της S στη μονάδα του χρόνου} / \text{Συγκέντρωση της S στο πλάσμα.}$$

Επειδή όμως η απεκκρινόμενη μάζα της S στη μονάδα του χρόνου είναι ίση με τη συγκέντρωση της S στα ούρα επί τον όγκο των ούρων κατά τη διάρκεια αυτής της χρονικής περιόδου, η εξίσωση της κάθαρσης για την ουσία S μετατρέπεται σε :

$$C_s = U_s V / P_s$$

όπου: C_s = κάθαρση της ουσίας S, U_s = συγκέντρωση στα ούρα της S, V = όγκος των ούρων στη μονάδα του χρόνου, P_s = συγκέντρωση της S στο πλάσμα.



Για κλινικούς σκοπούς, χρησιμοποιείται συνήθως η κάθαρση της κρεατινίνης (Ccr) για να προσεγγισθεί ο GFR με την εξής λογική: το παραπροϊόν κρεατινίνη, το οποίο παράγεται από το μυ, διηθείται στα νεφρικά σωμάτια και δεν υπόκειται σε σωληναριακή επαναρρόφηση. Μια μικρή όμως ποσότητα του υπόκειται σε έκκριση με αποτέλεσμα, κάποια ποσότητα πλάσματος να καθαρίζεται από την κρεατινίνη που εμπεριέχει, μέσω έκκρισης. Συνεπώς, η Ccr υπερεκτιμά τον GFR αλλά τον υπολογίζει με τέτοια υψηλή προσέγγιση ώστε να αποτελεί ένα χρήσιμο κλινικό εργαλείο. (Vander et al,2011)

Βασικές Νεφρικές Διεργασίες

Ο σχηματισμός των ούρων άρχεται με τη διήθηση του πλάσματος από τα πειραματικά τριχοειδή στην κάψα του Bowman. Η διαδικασία αυτή ονομάζεται πειραματική διήθηση και το παραγωγό της πειραματικό διήθημα. Το υγρό αυτό είναι ακύτταρο και περιέχει όλες τις ουσίες του πλάσματος, εκτός φυσικά από τις πρωτεΐνες, σε ισόποση συγκέντρωση. Ο τύπος αυτός διηθήματος ονομάζεται και υπερδιήθημα, ενώ όλη η διαδικασία υπερδιήθησης.

Κατά τη διάρκεια διέλευσης του υπερδιηθήματος μέσα από τα σωληνάκια η σύνθεση του μεταβάλλεται με μετακίνηση των ουσιών από τα σωληνάκια προς τα περισωληναρικά τριχοειδή και τανάπαλιν. Όταν η διεύθυνση μετακίνησης είναι από το σωληναριακό αυλό προς το πλάσμα των περισωληναριακών τριχοειδών, η διαδικασία αυτή τότε ονομάζεται σωληναριακή επαναρρόφηση ή απλά επαναρρόφηση. Η κίνηση ουσιών κατά αντίθετη διεύθυνση, δηλαδή από το σωληναριακό αυλό, ονομάζεται σωληναριακή έκκριση απλά έκκριση. Ο όρος σωληναριακή έκκριση χρησιμοποιείται επίσης και στην περίπτωση όπου μια ουσία παράγεται από το νεφρικά σωληναριακά κύτταρα και μετακινείται προς το εσωτερικό χώρο του αυλού. (Vander et al., 2011)

Σπειραματική Διήθηση

Η πειραματική διήθηση είναι μια ροή όγκου κατά την οποία ύδωρ και όλες οι ουσίες χαμηλού μοριακού βάρους κινούνται μαζί. Η συντριπτική πλειοψηφία των πρωτεϊνών του πλάσματος, οι λευκοματίνες και οι σφαιρίνες, αποκλείονται σχεδόν εντελώς από το προκύπτον υπερδιήθημα.

**Ρυθμός Σπειραματικής Διήθησης (ΡΣΔ, Glomerular Filtration Rate, GFR):**

Ο όγκος των υγρών τα οποία διηθούνται από το σπείραμα στην καψική κοιλότητα εκφρασμένος ανά χρονική μονάδα είναι γνωστός ως ρυθμός σπειραματικής διήθησης (GFR). Σε ένα άτομο 70 κιλών, ο GFR ανέρχεται κατά μέσο όρο σε 180 L ημερησίως (125ml/min).

Υπογραμμίζεται ότι ο GFR δεν έχει σταθερή τιμή αλλά υπόκειται σε φυσιολογική ρύθμιση. Αυτό επιτυγχάνεται με νευρικά και ορμονικά εισερχόμενα σήματα στα προσαγωγά και απαγωγά αρτηρίδια, τα οποία επιφέρουν αλλαγές στην «καθαρή» πίεση διήθησης. (Vander et al., 2011)

Στάδιο XNA	Ορισμός
1	Κανονικός ή αυξημένος GFR, κάποιες ενδείξεις νεφρικής βλάβης αντικατοπτρίζονται από μικροαλβουμιναιμία, πρωτεϊνουρία, και αιματουρία, καθώς και αλλαγές ακτινολογικές ή ιστολογικές.
2	Ήπια μείωση στο GFR (89-60 ml/min per 1,73 m ²) με κάποιες ενδείξεις βλάβης της νεφρικής λειτουργίας αντικατοπτρίζονται από μικροαλβουμιναιμία, πρωτεϊνουρία, και αιματουρία, καθώς και αλλαγές ακτινολογικές ή ιστολογικές.
3 3A 3B	GFR 59-30 ml/min per 1,73 m ² GFR 59-45 ml/min per 1,73 m ² GFR 44-30 ml/min per 1,73 m ²
4	GFR 29-15 ml/min per 1,73 m ²
5 (Τελικού σταδίου)	GFR <15 ml/min per 1,73 m ² , όταν η θεραπεία αποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας στη μορφή της διάλυσης ή της μεταμόσχευσης πρέπει να λαμβάνεται υπόψη για τη διατήρηση της ζωής
Το επίθεμα p προστίθεται στο κάθε στάδιο των πρωτεϊνουρικών ασθενών (πρωτεϊνουρία < 0,5g/ 24h)	



Πίνακας 1.2.1 Κατηγοριοποίηση σταδίων Χρόνιας Νεφρικής Ανεπάρκειας (Pouliá,2012)

Νεφρικές Ασθένειες

Ο όρος νεφρική ασθένεια δεν είναι πιο ακριβής από τον όρο «μηχανική βλάβη αυτοκινήτου» αφού η λειτουργία των νεφρών μπορεί να επηρεασθεί από πάμπολλες ασθένειες. Μικρόβια, αλλεργίες, συγγενή ελαττώματα, νεφρικοί λίθοι, όγκοι και τοξικά χημικά είναι κάποιες πιθανές αιτίες, οι οποίες μπορούν να προκαλέσουν βλάβη στους νεφρούς. Απόφραξη της ουρήθρας ή του ουρητήρα μπορεί να προκαλέσει τραυματισμό και μπορεί να προδιαθέσει τους νεφρούς σε μικροβιακή μόλυνση. Μια συνηθισμένη ένδειξη νεφρικής ασθένειας είναι η παρουσία πρωτεϊνών στα ούρα.

Τα συμπτώματα ευρείας νεφρικής δυσλειτουργίας είναι σχετικά ανεξάρτητα από την αιτία που τα προκαλεί και είναι γνωστά ως ουραιμία, η οποία κατά κυριολεξία σημαίνει ούρα στο αίμα. Το μέγεθος της ουραιμίας εξαρτάται από την ικανότητα του νοσούντος νεφρού να διατηρεί το εσωτερικό περιβάλλον του σώματος σταθερό.

Το πρόβλημα με τη ρενίνη, την τρίτη νεφρική ορμόνη, συνήθως εντοπίζεται σε υπερέκκριση και όχι σε υποέκκριση από τα περισπειραματικά κύτταρα του κατεστραμμένου νεφρού. Έτσι, επέρχεται η αύξηση της συγκέντρωσης της αγγιοτενσίνης II στο πλάσμα και αναπτύσσεται νεφρική υπέρταση. (Vander et al., 2011)

Αιμοδιάλυση, Περιτοναϊκή Διάλυση και Μεταμόσχευση

Οι ανεπαρκείς νεφροί καταλήγουν σε ένα σημείο όπου δεν μπορούν πια να απεκκρίνουν νερό και ιόντα σε ικανοποιητικό ρυθμό έτσι ώστε να διατηρηθεί το ισοζύγιο αυτών των ουσιών, ούτε επίσης μπορούν να απεκκρίνουν άχρηστα προϊόντα με την ταχύτητα την οποία παράγονται. Οι διατροφικές τροποποιήσεις μπορούν να σμικρύνουν το πρόβλημα, αλλά όχι και να το λύσουν. Οι τεχνικές οι οποίες χρησιμοποιούνται για να εκτελέσουν τις απεκκριτικές λειτουργίες των νεφρών είναι η αιμοκάθαρση και η περιτοναϊκή κάθαρση. Ο όρος κάθαρση αναφέρεται στη χρησιμοποιούμενη μεμβράνη για να ξεχωρίζονται οι διάφορες ουσίες.



Ο τεχνητός νεφρός είναι μια συσκευή που χρησιμοποιεί μια διαδικασία, ονομάζεται αιμοκάθαρση, για την απομάκρυνση των περίσσιων ουσιών από το αίμα. Κατά την αιμοκάθαρση, το αρτηριακό αίμα αντλείται και διασωληνώνεται μέσα σε ένα σύστημα αγωγών το οποίο περιβάλλεται από ένα μεγάλο όγκο υγρών. Ακολούθως το διασωληνωμένο αίμα επιστρέφει, μέσω μιας φλέβας, στον ασθενή. Το σωληναριακό, εξωγενές αυτό σύστημα είναι συνήθως κατασκευασμένο από κυτταρίνη (σελοφάν), ένα υλικό το οποίο είναι διαπερατό στις περισσότερες ουσίες διαλύματος αλλά είναι σχετικά αδιαπέραστο από τις πρωτεΐνες και απόλυτα αδιαπέραστο από τα κύτταρα του αίματος, δηλαδή το σελοφάν φέρει χαρακτηριστικά τα οποία είναι αρκετά παρόμοια με τα αντίστοιχα των τριχοειδών. Το υγρό του λουτρού το οποίο περιβάλλει το σωληναριακό σύστημα είναι ένα αλατώδες διάλυμα με ιοντική συγκέντρωση παρόμοια ή χαμηλότερη με εκείνη του φυσιολογικού πλάσματος. Καθώς το αίμα ρέει εντός των σωληνώσεων, η συγκέντρωση των μη πρωτεϊνικών ουσιών τείνει να φθάσει σε διαχυτική ισορροπία με την αντίστοιχη συγκέντρωση των ουσιών οι οποίες περιέχονται στο υγρό λουτρού.

Κάποιοι ασθενείς με οξεία αναστρέψιμη νεφρική ανεπάρκεια μπορεί να χρειάζονται αιμοκάθαρση μόνο για κάποιες ημέρες ή εβδομάδες. Ασθενείς με χρόνια, μη αναστρέψιμη, νεφρική ασθένεια χρειάζονται αιμοκάθαρση για το υπόλοιπο της ζωής τους εκτός και εάν υποβληθούν σε μεταμόσχευση νεφρού. Αυτοί οι ασθενείς υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση αρκετές φορές την εβδομάδα, συνήθως στο σπίτι τους.

Ένας άλλος τρόπος απομάκρυνσης περίσσιων ουσιών από το σώμα είναι η περιτοναϊκή κάθαρση, η οποία χρησιμοποιεί το περίβλημα της κοιλιακής χώρας (περιτόναιο) του ίδιου του ασθενούς ως τη μεμβράνη κάθαρσης. Το υγρό εκχύνεται, μέσω μιας βελόνας η οποία έχει εισχωρήσει στο κοιλιακό τοίχωμα, μέσα σε αυτήν την κοιλότητα και αφήνεται σε αυτή τη θέση για αρκετές ώρες, κατά τις οποίες ουσίες από το αίμα του ασθενούς διαχέονται μέσα σε αυτό το υγρό. Ακολούθως, το υγρό κάθαρσης απομακρύνεται χρησιμοποιώντας μια άλλη βελόνα και η παραπάνω διαδικασία επαναλαμβάνεται παρέχοντας νέο υγρό. Αυτό μπορεί να εκτελεσθεί αρκετές φορές ημερησίως καθώς ο ασθενής επιτελεί τις καθημερινές του δραστηριότητες. Η θεραπευτική επιλογή των περισσότερων ασθενών με νεφρική



ασθένεια, είναι η μεταμόσχευση νεφρού, βέβαια με πιθανό αποτέλεσμα την απόρριψη του μεταμοσχευμένου νεφρού από το σώμα του λήπτη. (Vander et al., 2011)

Νεφρική Ρύθμιση Νατρίου

Σε φυσιολογικά άτομα, έκκριση νατρίου με τα ούρα αυξάνεται αντανακλαστικά όταν υπάρχει υπερβολικό νάτριο στο σώμα και μειώνεται αντανακλαστικά όταν υπάρχει έλλειψη του στοιχείου αυτού. Τα αντανακλαστικά αυτά λειτουργούν με τέτοια ακρίβεια ώστε το συνολικό νάτριο του σώματος κυμαίνεται κατά ένα μικρό ποσοστό παρά το μεγάλο εύρος πρόσληψης νατρίου και τη sporadική μεγάλη απώλεια τούτου μέσω της επιδερμίδας και του γαστρεντερικού σωλήνα. (Vander et al., 2011)

Το νάτριο διηθείται ελεύθερα από τα πειραματικά τριχοειδή μέσα στην καψική κοιλότητα και επαναρροφάται ενεργητικά, αλλά δεν εκκρίνεται. Τα σωληνάρια επαναρροφούν το 99% του διηθημένου νατρίου, έτσι ώστε η αποβολή του στα ούρα σε κατάσταση ισορροπίας του οργανισμού να ισούται με την ημερήσια πρόσληψη δηλαδή περίπου 150 mEq (3450 mg). (Ζαμπέλας, 2007)

Έτσι:

Απεκρινόμενο νάτριο = Διηθημένο νάτριο – Επαναρροφούμενο νάτριο

Συνοψίζοντας, η ποσότητα νατρίου στον οργανισμό καθορίζει τον εξωκυττάριο όγκο υγρών. Τμήμα αυτού είναι ο όγκος πλάσματος, ο οποίος βοηθά στον καθορισμό των καρδιαγγειακών πιέσεων, πιέσεις που εκκινούν τα αντανακλαστικά που ελέγχουν την αποβολή νατρίου. (Vander et al., 2011)

Νεφρική Ρύθμιση Καλίου

Το κάλιο είναι το πιο άφθονο ενδοκυττάριο ιόν. Το κάλιο στον ορό διατηρείται μεταξύ 3,5- 5,0 mEq/L. Όταν μειώνεται το κάλιο στη διατροφή ο οργανισμός μειώνει ανάλογα την αποβολή του, δεν μπορεί όμως να την μηδενίσει. Η υποχρεωτική ημερήσια αποβολή καλίου από τους νεφρούς είναι 5-15 mEq. Σε αυτήν πρέπει να προστεθεί η ημερήσια αποβολή 5-10 mEq από το έντερο και τον ιδρώτα, οπότε η ελάχιστη απαραίτητη ημερήσια πρόσληψη είναι περίπου 20 mEq (~800 mg). (Ζαμπέλας, 2007)



Σε αυτό το σωληναριακό τμήμα το K^+ , το οποίο αντλείται εντός των κυττάρων, διασχίζοντας την πλαγιοβασική μεμβράνη μέσω της $Na, K-ATPάσης$, διαχέεται εντός του σωληναριακού αυλού μέσω των διαύλων K^+ της κορυφαίας μεμβράνης του αυλού. Έτσι, η επαναρρόφηση του νατρίου από τους φλοιώδεις αθροιστικούς πόρους σχετίζεται με την έκκριση του καλίου σε αυτό το σωληναριακό τμήμα. Έκκριση καλίου σε άλλα σωληναριακά τμήματα επαναρρόφησης νατρίου δεν παρατηρείται διότι υπάρχουν ελάχιστοι διάυλοι καλίου στις μεμβράνες των κυττάρων σε αυτά τα τμήματα. Σε αυτά τα σωληναριακά κύτταρα, το κάλιο το οποίο αντλείται εντός των κυττάρων μέσω της $Na, K-ATPάσης$, μάλλον, διαχέεται απλά προς τα πίσω μέσω διαμέσου της πλαγιοβασικής μεμβράνης διασχίζοντας διαύλους K^+ , οι οποίοι βρίσκονται εκεί.

Ένας δεύτερος σημαντικός παράγοντας, ο οποίος συνδέει την έκκριση του καλίου με το ισοζύγιο καλίου, είναι η ορμόνη αλδοστερόνη. Εκτός από την αύξηση της επαναρρόφησης του νατρίου από τους φλοιώδεις αθροιστικούς πόρους, η αλδοστερόνη εντείνει ταυτόχρονα την έκκριση του καλίου από αυτό το σωληναριακό τμήμα. Υπενθυμίζεται, ότι η αλδοστερόνη ερεθίζει τη σύνθεση της αντλίας $Na, K-ATPάσης$ της πλαγιοβασικής μεμβράνης των φλοιωδών αθροιστικών πόρων. Αυτός είναι ένας από τους μηχανισμούς με τον οποίο η αλδοστερόνη διεγείρει την έκκριση καλίου. (Vander et al., 2011)

Νεφρική Ρύθμιση Ύδατος

Το απεκκρινόμενο νερό ισούται με τον όγκο του διηθημένου ύδατος (δηλαδή το GFR) μείον τον επαναρροφούμενο όγκο του. Συνεπώς, τα αντανακλαστικά τα οποία άρχονται από ερεθισμό των τασεοαισθητήρων και ελέγχουν το GFR, τείνουν να έχουν την ίδια επίδραση στην απέκκριση ύδατος όπως είχαν στην απέκκριση νατρίου. Όμως, όπως στην περίπτωση του νατρίου, ο κύριος ρυθμιστικός παράγοντας έκκρισης ύδατος δεν είναι ο GFR αλλά είναι μάλλον ο ρυθμός επαναρρόφησης του. Αυτός ο μηχανισμός αυτός καθορίζεται από την αγγειοπιεσίνη και έτσι το συνολικό σωματικό νερό εξαρτάται βασικά από αντανακλαστικά τα οποία μεταβάλλουν την έκκριση αυτής της ορμόνης.

Η αγγειοπιεσίνη παράγεται από μια συγκεκριμένη ομάδα υποθαλαμικών νευρών των οποίων οι άξονες καταλήγουν στην οπίσθια υπόφυση, από την οποία η



ορμόνη αυτή ελευθερώνεται στην κυκλοφορία του αίματος. Σε αυτά δε τα νεύρα καταλήγουν διάφορα εισερχόμενα σήματα από τα οποία τα πιο σπουδαία προέρχονται από τους τασεοαισθητήρες και τους ωσμωαισθητήρες. (Vander et al., 2011)

Νεφρική Ρύθμιση Ασβεστίου

Περίπου το 60% του ασβεστίου του πλάσματος διηθείται στα νεφρικά σωμάτια και το περισσότερο από αυτό επαναρροφάται, ενώ το υπόλοιπο ποσοστό είναι προσδεμένο σε πρωτεΐνες. Δεν παρατηρείται σωληναριακή έκκριση ασβεστίου. Συνεπώς, η απέκκριση ασβεστίου στα ούρα προκύπτει από τη διαφορά μεταξύ της διηθημένης και της απορροφούμενης ποσότητας. Όπως και με το νάτριο, ο έλεγχος της απέκκρισης του ασβεστίου εξασκείται κύρια από την επαναρροφητική διαδικασία, δηλαδή, η επαναρρόφηση μειώνεται αντανακλαστικά όταν η συγκέντρωση ασβεστίου αυξάνεται, για οποιοδήποτε λόγο, και αντανακλαστικά επίσης αυξάνεται όταν το ασβέστιο του πλάσματος μειώνεται

Επιπρόσθετα, ο νεφρικός χειρισμός των φωσφορικών ιόντων παίζει επίσης ρόλο στη ρύθμιση του εξωκυττάριου ασβεστίου. Τα φωσφορικά ιόντα ρυθμίζονται από τους νεφρούς με συνδυασμό διήθησης και επαναρρόφησης, με το δεύτερο να ελέγχεται ορμονικά. (Vander et al., 2011)

Οι δύο κύριες ορμόνες οι οποίες ρυθμίζουν ομοιοστατικά το ασβέστιο του πλάσματος είναι η παραθορμόνη και η 1,25-διϋδροξυβιταμίνη D3. Μια άλλη ορμόνη η καλσιτονίνη παίζει πολύ μικρό ρόλο στην ομοίωση του ασβεστίου.

Ομοίωση Οξέων – Βάσεων

Η συγκέντρωση ιόντων υδρογόνου [H⁺] (οξύ) στο πλάσμα είναι 40 nmol/ L και εκφράζεται συνήθως ως λογάριθμος pH=7,40.

Κάθε μέρα 40-60 mEq οξέων προστίθενται στον οργανισμό προερχόμενα από την διατροφή και τον ενδογενή μεταβολισμό. Τα οξέα αυτά πρέπει να εξουδετερωθούν και εν συνεχεία να αποβληθούν από τους νεφρούς.

Τα διττανθρακικά (βάση) που υπάρχουν στο πλάσμα χρησιμεύουν για την προσωρινή, μέχρι να αποβληθούν από τους νεφρούς, εξουδετέρωση των οξέων. Διηθούνται στο σπείραμα και επαναρροφώνται κατά 80-85% στο εγγύς σωληνάριο, ενώ το υπόλοιπο επαναρροφάται στην αγκύλη του Henle κατά 5%, στο άπω

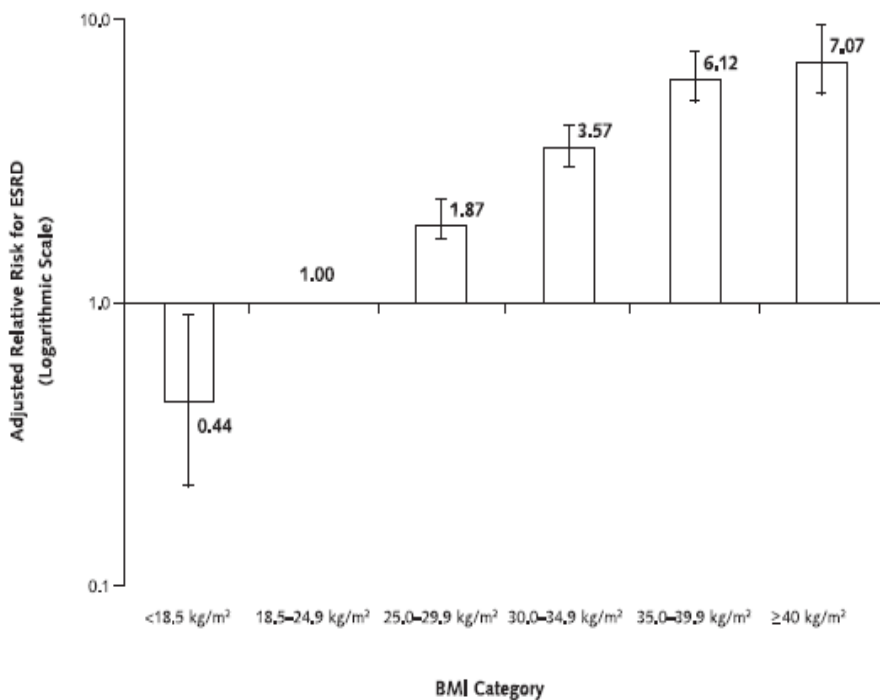


εσπειραμένο 5% και στο αθροιστικό σωληνάριο 5%. Ελάχιστα διτανθρακικά αποβάλλονται στα ούρα.

Η απέκκριση ιόντων υδρογόνου γίνεται και στο εγγύς εσπειραμένο, αλλά κυρίως στο αθροιστικό σωληνάριο υπό την επίδραση της αλδοστερόνης. (Ζαμπέλας, 2007)

1.3 Επίδραση του βάρους στην εξέλιξη της νόσου

Το βάρος, έχει παρατηρηθεί ότι επιδρά στην εξέλιξη τελικού σταδίου νεφρική ανεπάρκεια. Σε μια μελέτη των Hsu και των συνεργατών της (2006) παρατηρήθηκε ότι από δείγμα 320.252 ενηλίκων, τελικού σταδίου νεφρική ανεπάρκεια ανέπτυξαν 1471 άτομα στα 20 χρόνια παρακολούθησης. Ο ΔΜΣ ήταν ένας ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για την εμφάνιση τελικού σταδίου, καθώς με την αύξηση του υπήρχε και αύξηση του σχετικού κινδύνου. Πιο συγκεκριμένα, σε σύγκριση με άτομα με φυσιολογικό ΔΜΣ ($18.5-24.9 \text{ kg/m}^2$), οι υπέρβαροι (ΔΜΣ $25-29.9 \text{ kg/m}^2$) είχαν 89% μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης τελικού σταδίου νεφρική ανεπάρκεια, οι παχύσαρκοι κατηγορίας I (ΔΜΣ $30-34.9 \text{ kg/m}^2$) είχαν 357%, οι παχύσαρκοι κατηγορίας II (ΔΜΣ $35-39.9 \text{ kg/m}^2$) είχαν 612%, και οι παχύσαρκοι κατηγορίας III (ΔΜΣ $\geq 40 \text{ kg/m}^2$) είχαν 700% (εικόνα 1.3.1).



Εικόνα 1.3.1 Μοντέλο διορθωμένο για ηλικία, φύλο, φυλή, μορφωτικό επίπεδο, καπνιστικές συνήθειες, ιστορικό εμφράγματος μυοκαρδίου, χοληστερόλη ορού, κρεατινίνη ορού, πρωτεϊνουρία, αιματοουρία (Hsu et al., 2006)

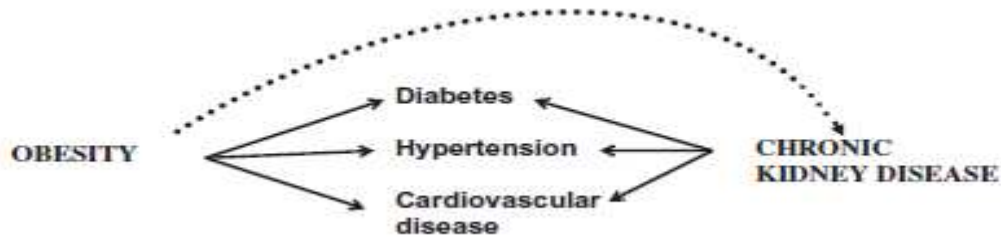


Αντίστοιχα μια μελέτη ασθενών μαρτύρων από τη Σουηδία, εξέτασε, σε 926 άτομα με νεφρική ανεπάρκεια, τη σχέση του βάρους με την πιθανότητα εμφάνισης της νόσου. Η ομάδα ελέγχου αποτελούταν από 998 άτομα, τυχαία επιλεγμένα από μια εθνική βάση δεδομένων 5.000.000 ατόμων. Παρατηρήθηκε ότι τα άτομα που ήταν υπέρβαρα μέχρι και το εικοστό έτος ζωής τους είχαν τριπλάσια πιθανότητα εμφάνισης χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας. Η εμφάνιση παχυσαρκίας για άντρες ($\Delta\text{ΜΣ} \geq 30\text{kg/m}^2$), και νοσογόνου παχυσαρκίας για γυναίκες ($\Delta\text{ΜΣ} \geq 35\text{kg/m}^2$), σε οποιαδήποτε στιγμή στη διάρκεια της ζωής τους, σχετίστηκε με τριπλάσια επίσης πιθανότητα εμφάνισης χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας (Ejerblad et al, 2006).

Αντίστοιχα, η μελέτη των Munkhaugen και συνεργατών (2009) εξέτασε τη συνδυαστική δράση τόσο του αυξημένου βάρους και της αυξημένης αρτηριακής πίεσης. Και οι δύο μεταβλητές, ξεχωριστά, είχαν μια θετική συσχέτιση χωρίς να παρουσιάζεται κάποιο κατώφλι για κάποια τιμή τους. Συνδυαστικά, παρατηρήθηκε ότι για φυσιολογική πίεση ($<120/80\text{mmHg}$), ο $\Delta\text{ΜΣ}$ δεν σχετιζόταν θετικά με την εμφάνιση της νόσου, ανεξαρτήτως της τιμής του. Σε άτομα με οριακά υψηλή πίεση ($<140/90\text{mmHg}$) και με $\Delta\text{ΜΣ} > 30\text{kg/m}^2$ ο κίνδυνος αυξανόταν στατιστικά σημαντικά. Αντίθετα σε υπέρτασικούς όλες οι κατηγορίες του $\Delta\text{ΜΣ}$ είχαν μια θετική γραμμική σχέση με την εμφάνιση της τελικού σταδίου νεφρικής ανεπάρκειας.

Παρόλα αυτά, έχει φανεί ότι η και ύπαρξη μεταβολικού συνδρόμου οδηγεί τα άτομα στην ανάπτυξη νεφρικής ανεπάρκειας. Εκτός της ανάπτυξης, και οι δύο παράγοντες, και η παχυσαρκία και το μεταβολικό σύνδρομο, επιβαρύνουν και την εξέλιξη της νεφρικής ανεπάρκειας. Πιο συγκεκριμένα για αύξηση του $\Delta\text{ΜΣ}$ μιας τυπικής απόκλισης αυξάνεται ο κίνδυνος κατά 23%, καθώς άτομα με $\Delta\text{ΜΣ} > 40\text{kg/m}^2$ είχαν δεκαπλάσια πιθανότητα για εμφάνιση νεφρικής ανεπάρκειας σε σύγκριση με νορμοβαρή άτομα (Stolic, 2010).

Οι μηχανισμοί της νεφρικής βλάβης σε παχύσαρκους ασθενείς έχουν γίνει στόχος πολλών ερευνών οι οποίες δείχνουν ότι αναπτύσσονται λόγω αιμοδυναμικών, μεταβολικών και φλεγμονωδών διαταραχών οι οποίες είναι παρενέργειες της παχυσαρκίας (εικόνα 1.3.2). Αυτές οι διαταραχές προκαλούν λειτουργικές και δομικές αλλαγές στα νεφρά. Κυρίως νέες ανοσοϊστολογικές και τεχνικές στη μοριακή βιολογία φαίνεται να συμβάλουν στην καλύτερη εξήγηση των αλλαγών αυτών (Stolic, 2010).



Εικόνα 1.3.2 Παχυσαρκία ως παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη διαβήτη, υπέρτασης, καρδιαγγειακών παθήσεων, και ως ένας ανεξάρτητος παράγοντας για την εμφάνιση και πρόοδο νεφρικής ανεπάρκειας.(Stolic , 2010)

Όσον αφορά τις ιστολογικές βλάβες που αναπτύσσονται σε παχύσαρκα άτομα είναι βλάβες που ονομάζονται σπειραματοπάθειες λόγω παχυσαρκίας με ή χωρίς εστιακή τμηματική σπειραματοσκλήρυνση. Οι βιοψίες δείχνουν σπειρατομεγαλία, αυξημένο μεσαγγειακό δίκτυο και πολλαπλασιασμό του, τμηματικές αλλοιώσεις σκλήρυνσης και πάχυνσης της σπειραματικής βασικής μεμβράνης με διάμεση ίνωση (Kalaitzidis και Siamopoulos, 2011)

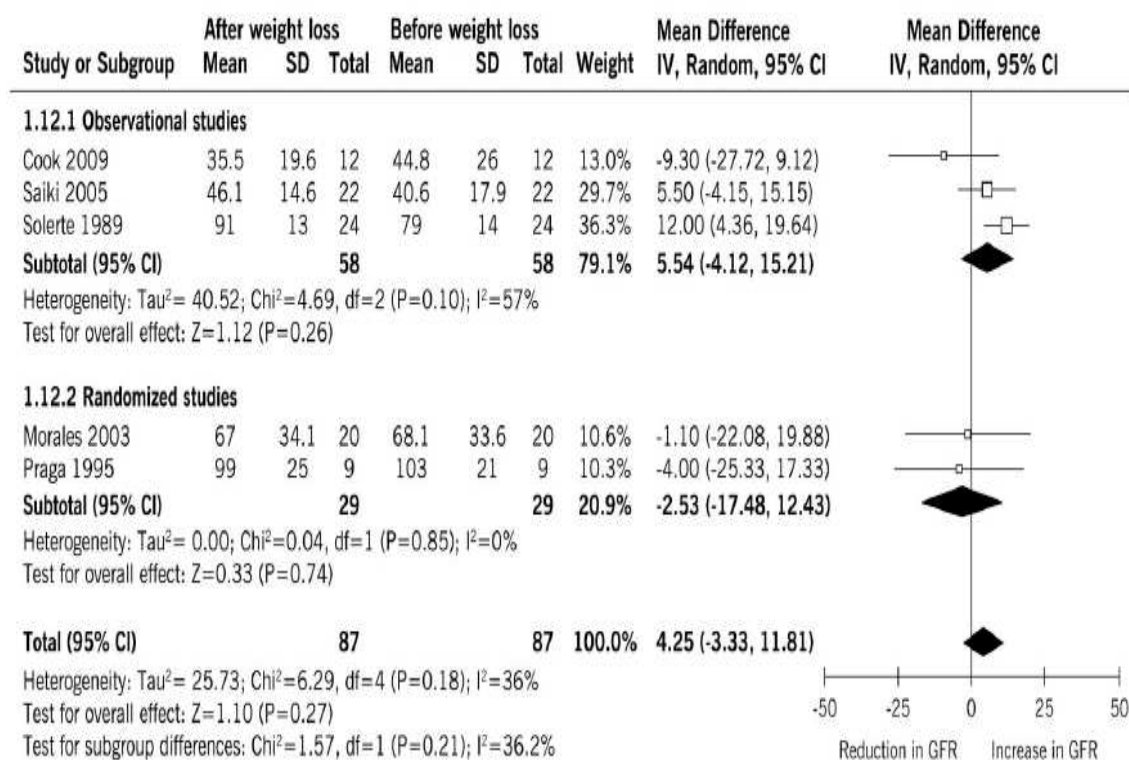
Όσον αφορά τους βιολογικούς μηχανισμούς, για την ανάπτυξη νεφρικής ανεπάρκειας σε παχύσαρκους ασθενείς, χωρίζονται σε 2 κύριους μηχανισμούς. Το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόλης, το οποίο είναι ένα πολύ καλά συγχρονισμένο σύστημα, ελέγχει συνοπτικά αδρενεργικές, καρδιαγγειακές, και νεφρικές λειτουργίες μέσω της ρύθμισης της ομοιόστασης υγρών και ηλεκτρολυτών. Η μείωση του βάρους έχει φανεί να μειώνει τη λειτουργία αυτού του μηχανισμού με ταυτόχρονη πτώση της αρτηριακής πίεσης (Kalaitzidis και Siamopoulos, 2011).

Ο δεύτερος μηχανισμός ανάπτυξης νεφρικής ανεπάρκειας στους αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς οφείλεται κυρίως στον λιπώδη ιστό. Ο λιπώδη ιστός είναι ένας αρκετά ενεργός εκκριτικός ιστός. Συγκεκριμένα σε υπερέκκριση λεπτίνης φαίνεται να υπάρχουν αλλαγές στη δομή των νεφρών. Επίσης η χαμηλή αδιπονεκτίνη έχει σχετιστεί με φλεγμονή, ανάπτυξη διαβήτη, αθηροσκλήρωση, και αυξημένη απώλεια αλβουμίνης από τα ούρα. (Kalaitzidis και Siamopoulos, 2011).



Από όσο φάνηκε το παραπάνω βάρος επιβαρύνει τη νεφρική λειτουργία. Σημασία έχει αν η μείωση αυτού του βάρους βελτιώνει ή εξαλείφει αυτή την ανεπάρκεια. Σε μετα-ανάλυση εξετάστηκε η επίδραση της απώλειας βάρους, είτε συντηρητικά (δίαιτα ή άσκηση) είτε με βαριατρική, στο ρυθμό σπειραματικής διήθησης, και στη πρωτεϊνουρία σε μη αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς. Οι μελέτες χρησιμοποιήθηκαν ήταν προοπτικές μελέτες και παρεμβάσεις που είχαν διάρκεια μεγαλύτερη από 4 εβδομάδες (Navaneethan et al,2009).

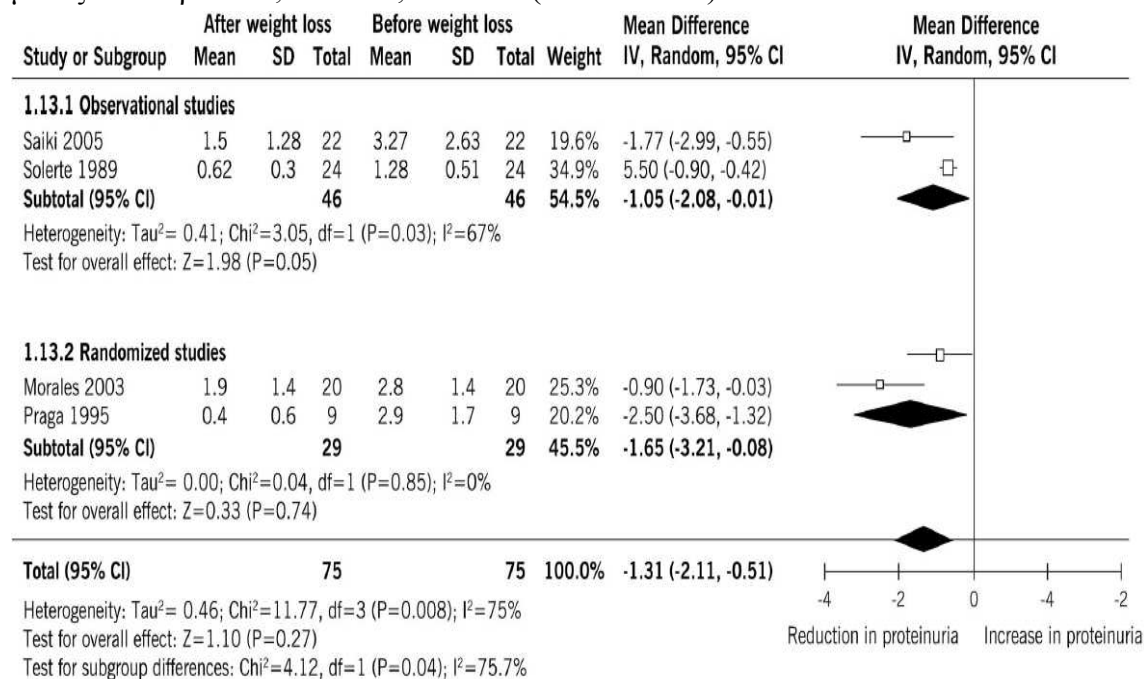
Η συντηρητική παρέμβαση (4 μελέτες παρατήρησης και 2 τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές εκ των οποίων η μία χρησιμοποιούσε ορλεστάτη) δεν παρουσίασε επίδραση στο GFR (εικόνα 1.3.3). Παρόλα αυτά,



Εικόνα 1.3.3 Επίδραση της συντηρητικής απώλειας βάρους στο ρυθμό Σπειραματικής Διήθησης σε ασθενείς με Χρόνια Νεφρικής Ανεπάρκεια(Navaneethan et al,2009).



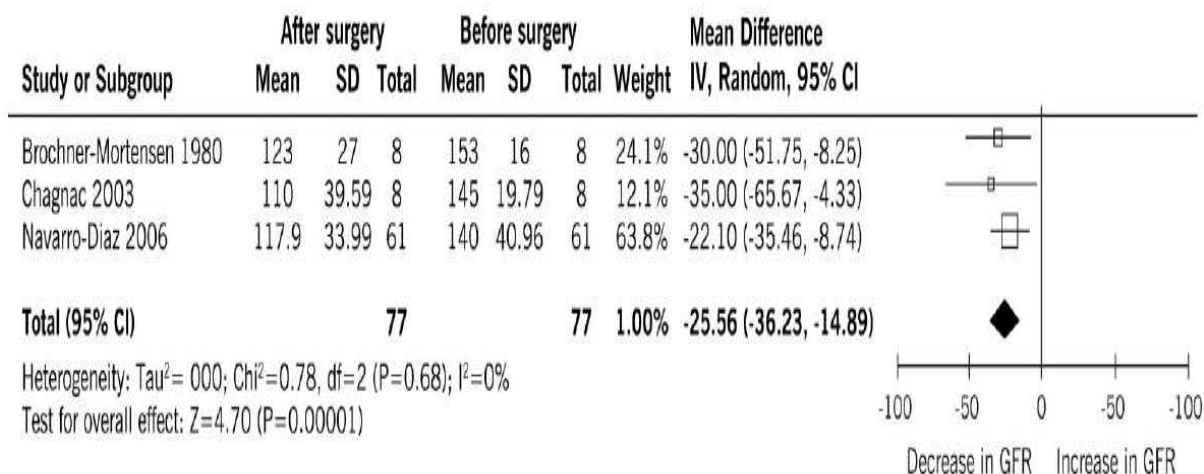
παρατηρήθηκε μείωση της πρωτεϊνουρίας, αν και υπήρχε σημαντική ετερογένεια μεταξύ των ερευνών, $I^2=75\%$; $P=0.04$ (εικόνα 1.3.4).



Εικόνα 1.3.4 Επίδραση των συντηρητικής απώλειας στην έκκριση πρωτεϊνών στα ούρα σε ασθενείς με Χρόνια Νεφρική Ανεπάρκεια (Navaneethan et al,2009).

Με τη συντηρητική απώλεια βάρους υπήρχε σημαντική μείωση του ΔΜΣ αν και πάλι παρατηρήθηκε σημαντική, ετερογένεια μεταξύ των αποτελεσμάτων, $I^2=90\%$; $P<0.001$. Επίσης υπήρχε μείωση της συστολικής πίεσης 95% CI -14.23 με -3.74 ($P<0.001$) με χαμηλή ετερογένεια ($I^2=29\%$, $P=0.24$). όπως και στην ολική χοληστερόλη υπήρχε στατιστικά σημαντική μείωση 95% CI -31.83 με -1.38mg/dl. Αντιθέτως, για τα τριγλυκερίδια ή την HDL χοληστερόλη δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές μειώσεις (Navaneethan et al,2009).

Η ειδοποιός διαφορά που παρουσιάζεται από την απώλεια βάρους με βαριατρική (7 προοπτικές μελέτες) είναι ότι η αύξηση του GFR, έφτασε σε φυσιολογικά επίπεδα, χωρίς να παρουσιάζεται ετερογένεια $I^2=0\%$, $P=0.68$ (εικόνα 1.3.5). Και οι δύο τρόποι απώλειας είχαν μείωση τη πρωτεϊνουρίας, και της συστολικής πίεσης (Navaneethan et al,2009).



Εικόνα 1.3.5 Επίδραση της απώλειας βάρους με βαριατρική στο ρυθμό Σπειραματικής Διήθησης σε ασθενείς με Χρόνια Νεφρικής Ανεπάρκεια (Navaneethan et al, 2009).

Το συμπέρασμα των ερευνητών είναι ότι η οικιοθελής απώλεια βάρους μπορεί να μειώσει τόσο παράγοντες κινδύνου, σχετιζόμενους με θνητότητα, όσο και να βελτιώσει τη νεφρική λειτουργία σε ασθενείς με ήπιου ή μέτριου βαθμού νεφρική ανεπάρκεια. Καλύτερα αποτελέσματα παρουσιάζονται κυρίως σε ασθενείς που έχασαν βάρος λόγω βαριατρικών επεμβάσεων τόσο σε παράγοντες κινδύνου για θνητότητα όσο και στη βελτίωση της νεφρικής λειτουργίας (Navaneethan et al, 2009).

Αυτά που αναφέρθηκαν ισχύουν κυρίως για τα μη αιμοκαθαιρόμενα άτομα με νεφρική ανεπάρκεια. Στις επόμενες ενότητες θα γίνει ανάλυση αν η παχυσαρκία, εκτιμώμενη από τους ανθρωπομετρικούς δείκτες, η απώλεια βάρους, και οι υψηλοί βιολογικοί δείκτες, η χοληστερόλη και η αρτηριακή υπέρταση συγκεκριμένα, επιδρούν στην επιβίωση των ασθενών τελικού σταδίου νεφρικής ανεπάρκειας σε αιμοκάθαρση.

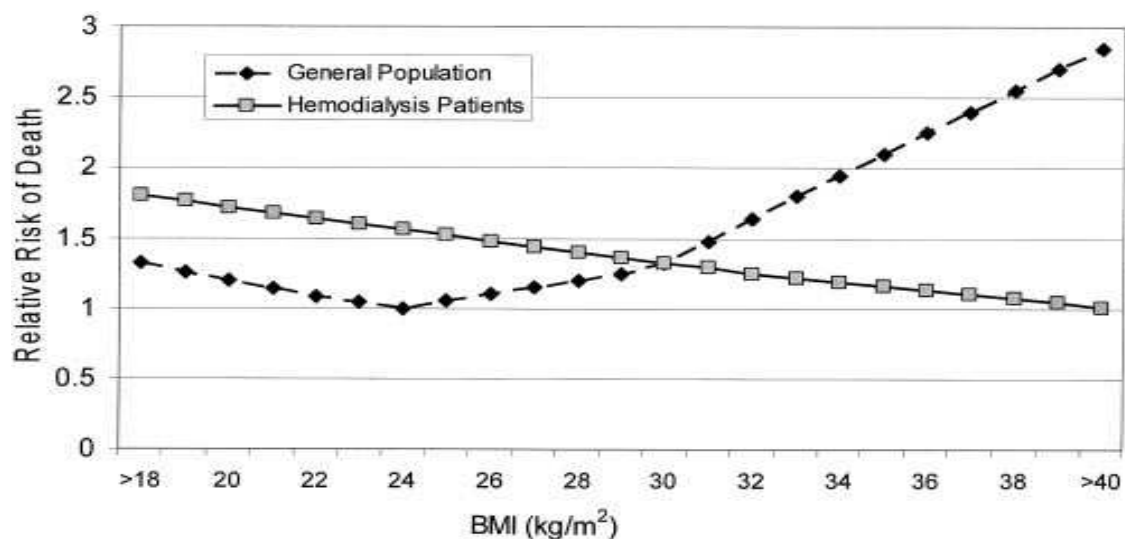


Κεφάλαιο 2ο

Επίδραση των ανθρωπομετρικών δεικτών στη θνητότητα των αιμοκαθαιρόμενων

2.1 Επίδραση του Δείκτη Μάζας Σώματος στη θνητότητα αιμοκαθαιρόμενων ασθενών

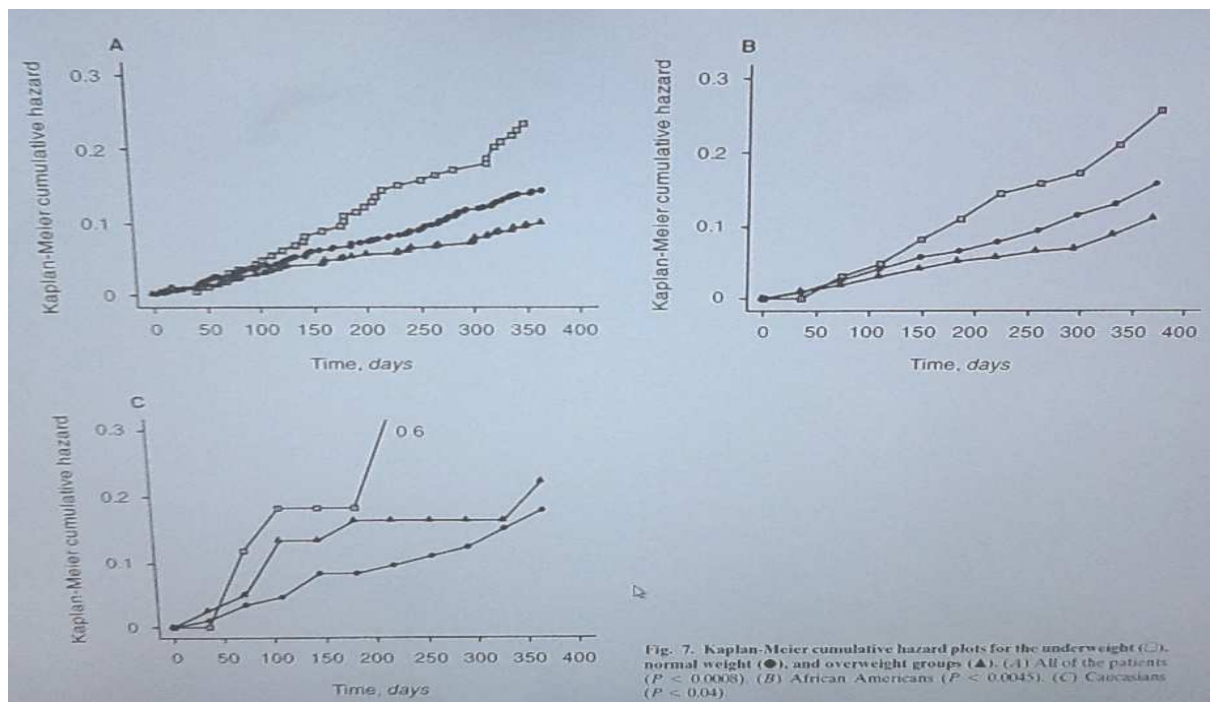
Η σχέση μεταξύ βάρους και θνητότητας είναι στις περισσότερες έρευνες παρατήρησης μια καμπυλόγραμμη U ή J σχέση στην οποία τα πολύ αδύνατα και πολύ βαριά άτομα παρουσιάζουν αυξημένη θνητότητα. Στη μελέτη της Calle και των συνεργατών της (1999) παρατήρησαν ότι στο γενικό Αμερικάνικο πληθυσμό αυτή η σχέση επικρατούσε ανεξάρτητα, της ηλικίας, και της φυλής με εξαίρεση άτομα αφρικανικής καταγωγής και κυρίως γυναίκες. Παρόλα αυτά υπάρχουν ομάδες ατόμων και κυρίως ασθενών που δεν ακολουθούν αυτή τη καμπυλόγραμμη σχέση και παρουσιάζουν μια πιο γραμμική σχέση μεταξύ βάρους και θνητότητας (εικόνα 2.1.1). Μια τέτοια κατηγορία ατόμων είναι και οι αιμοκαθαιρόμενοι ασθενείς (Kalantar-Zadeh et al, 2005).



Εικόνα 2.1.1 Η αντίστροφη επιδημιολογία της παχυσαρκίας σε ασθενείς με διάλυση συγκρινόμενη με το γενικό πληθυσμό. Η σύγκριση μεταξύ της επίδρασης του Δείκτη Μάζας Σώματος στην ολική θνητότητα στο γενικό πληθυσμό, και σε αιμοκαθαιρόμενο πληθυσμό. Σημείωση ο κάθε πληθυσμός έχει διαφορετικό χρόνο παρακολούθησης: 14 χρόνια για το γενικό πληθυσμό σε σύγκριση με 4 χρόνια για τον αιμοκαθαιρόμενο πληθυσμό (Kalantar-Zadeh et al, 2005).



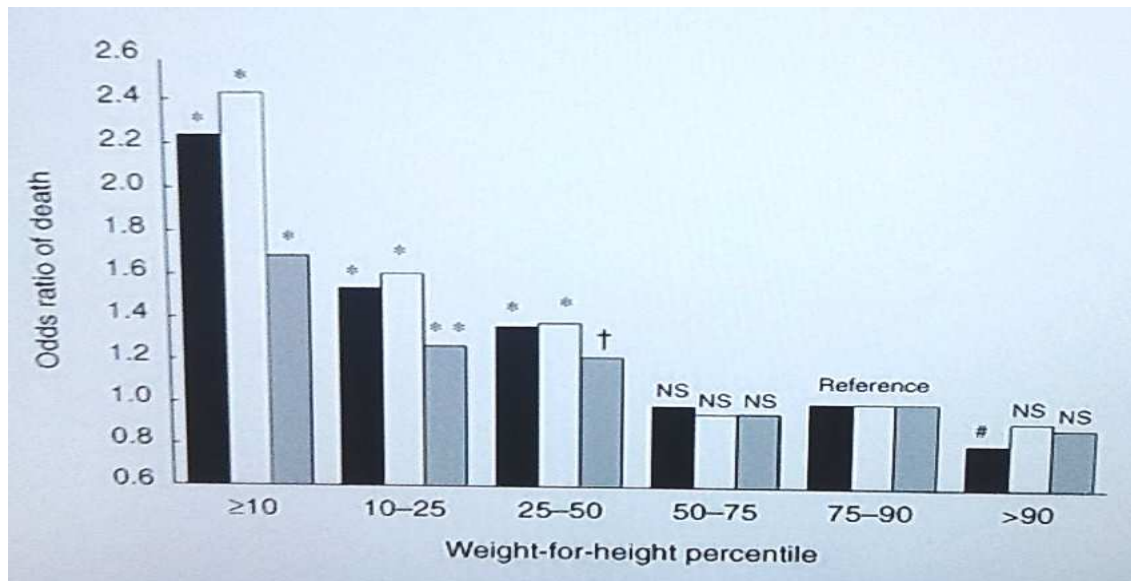
Η πρώτη έρευνα που έδειξε τον μικρότερο κίνδυνο θνησιμότητας με αυξημένο ΔΜΣ ήταν του Fleischmann και των συνεργατών του το 1999, αν και βρήκε ότι αυτή τη συσχέτιση μόνο για τους μαύρους ασθενείς. Η συγκεκριμένη έρευνα ήταν μια προοπτική, μη παρεμβατική, μελέτη που διήρκησε ένα χρόνο και εξέτασε 1346 άτομα από το οποίο το 89% ήταν μαύροι και το υπόλοιπο λευκοί. Η κατηγοριοποίηση των ασθενών έγινε βάση του ΔΜΣ, η οποία ήταν η εξής: για ΔΜΣ μικρότερο από 20 kg/m² ήταν ελλιποβαρείς, ΔΜΣ από 20-27,5 kg/m² κανονικοί, ή νορμοβαρείς, και για ΔΜΣ >27,5 kg/m² υπέρβαροι. Συγκρινόμενοι οι υπέρβαροι ασθενείς με τους νορμοβαρείς είχαν καλύτερη ετήσια επιβίωση (εικόνα 2.1.2). Η μείωση 1 μονάδας κάτω από ΔΜΣ 20 kg/m² έδειχνε αύξηση του σχετικού κινδύνου θνητότητας RR=1,6 P<0.01. Σε αντίθεση για αύξηση 1 μονάδας του ΔΜΣ πάνω από 27.5 kg/m² παρατηρήθηκε μείωση του σχετικού κινδύνου κατά 30% P<0.04. Το πλεονέκτημα του αυξημένου βάρους ήταν κυρίως για τους μαύρους ασθενείς και όχι για τους λευκούς (Fleischmann et al, 1999).



Εικόνα 2.1.2 Καμπύλες επιβίωσης Kaplan- Meier για ελλιποβαρείς (τετράγωνο), για νορμοβαρείς(κύκλος), για υπέρβαρους (τρίγωνο). (A) για όλους τους ασθενείς (B) για Αφρο-Αμερικάνους (C) για Καυκάσιους (Fleischmann et al, 1999).



Ο Kopple και οι συνεργάτες του το 1999 επίσης διαπίστωσαν ότι άτομα με αυξημένο λόγο βάρους προς ύψος είχαν μειωμένο κίνδυνο θανάτου. Τα δεδομένα τα πήραν από την Fresenius Medical Care τα οποία ήταν δεδομένα παρακολούθησης ενός χρόνου. Το δείγμα των ατόμων που εξέτασαν ήταν 12965 άτομα, τα οποία κατηγοριοποιήθηκαν ανάλογα με το φύλο, τη καταγωγή (Καυκάσια, Αφρικανική ή Ασιατική) και το λόγο βάρους προς ύψος σε εκατοστιαίες θέσεις. Τόσο στους άντρες όσο και στις γυναίκες, τα άτομα που είχαν αυξημένο ρυθμό θανάτου για λόγο βάρους προς ύψος κάτω από την πεντηκοστή εκατοστιαία θέση η θνητότητα ήταν αυξημένη. Στους άντρες παρατηρείται σημαντική μείωση του θανάτου καθώς αύξανε ο λόγος του βάρους προς ύψος με εξαίρεση στις ομάδες της 50-75^{ης}, και 75-90^{ης} εκατοστιαίας θέσης. Σε αντίθεση στις γυναίκες παρατηρείται μείωση της πιθανότητας για θάνατο καθώς αυξάνει ο λόγος αλλά δεν υπάρχει στατιστική σημαντικότητα από τη πεντηκοστή εκατοστιαία θέση και μετά. Σε περαιτέρω διερεύνηση δημιούργησαν 2 πολυπαραγοντικά μοντέλα, διορθωμένα είτε για κλινικά χαρακτηριστικά όπως ηλικία, φυλή, και την ύπαρξη ή όχι σακχαρώδη διαβήτη, στο πρώτο μοντέλο, και για βιοχημικούς δείκτες σχετιζόμενους με πρωτεϊνική-ενεργειακή δυσθρεψία, όπως αλβουμίνη ορού και κρεατινίνη (τιμές πριν της αιμοκάθαρσης), ολική χοληστερόλης και ουρία, στο δεύτερο μοντέλο (εικόνα 2.1.3). Η ηλικία, η αλβουμίνη ορού και η κρεατινίνη ήταν οι ισχυρότεροι παράγοντες στο κίνδυνο για θνησιμότητα. Με την αύξηση της ηλικίας παρατηρήθηκε αύξηση του κινδύνου σε αντίθεση με τη αλβουμίνη ορού και με τη κρεατινίνη που ενίσχυαν την αντιστροφή της σχέσης. Στο μοντέλο που σύγκρινε το μη διορθωμένο με τα άλλα δύο μοντέλα είδαν ότι υπήρχε μείωση της πιθανότητας θανάτου για εκατοστιαίες θέσεις βάρους ύψους κάτω από τη 50^η (Kopple et al, 1999).



Εικόνα 2.1.3 Λόγος πιθανοτήτων για θάνατο σε ασθενείς κατηγοριοποιημένους σε εκατοστιαίες θέσεις βάρους-ύψους. Μαύρη μπάρα το μη διορθωμένο μοντέλο, η λευκή μπάρα το διορθωμένο μοντέλο για ηλικία, φυλή και διαβήτη και με γκρι η μπάρα για αλβουμίνη ορού, κρεατινίνης, χοληστερόλης και ουρίας. το * $P < 0.001$, ** $P = 0.11$, † $P = 0.21$, # $P = 0.038$ (Korpple et al, 1999).

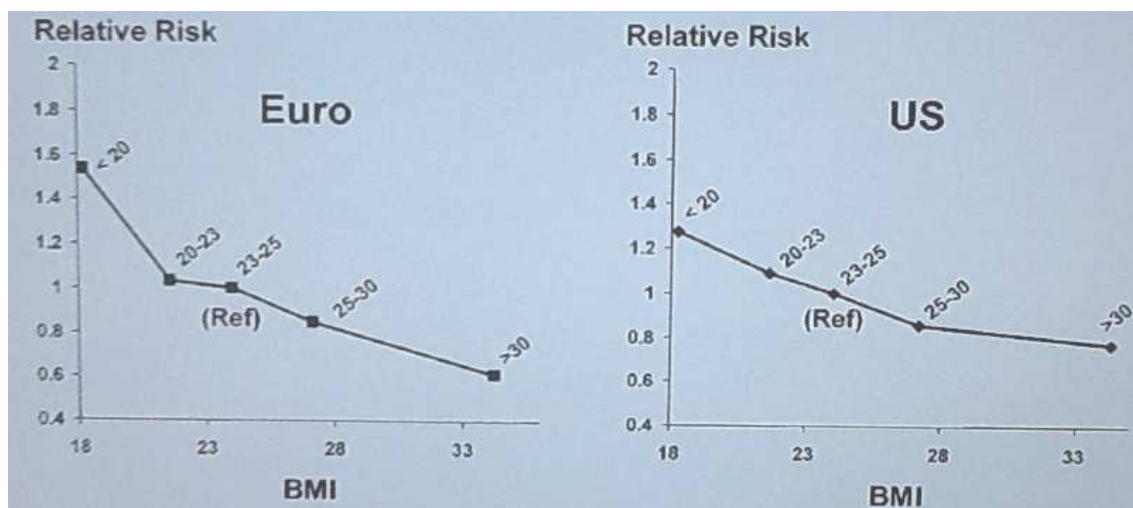
Την ίδια χρονολογία (1999) η Wong και οι συνεργάτες της δημοσίευσαν μια μελέτη για την εξέταση της ισχύος της αντίστροφης επιδημιολογίας στις διαφορετικές φυλές. Το δείγμα που επιλέχτηκε ήταν από την Αμερικάνικη βάση δεδομένων για νεφροπαθείς από το 1995 ως το 1997, οι οποίοι ξεκίνησαν αιμοδιάλυση στην αρχή του έτους 1995. Το τελικό ενήλικο δείγμα της μελέτης ήταν 79.721 άτομα λευκοί (94.7%) και 4.471 ασιατικής καταγωγής (5.3%). Μείον της μελέτης είναι ότι δεν υπήρχε καλή κατανομή είτε στο ΔΜΣ, ηλικία, συνοσηρότητα, όλα ήταν πιο αυξημένα στην ομάδα των λευκών, με εξαίρεση στο διαβήτη όπου η επιπολασμός ήταν πιο αυξημένος στους Ασιάτες.

Ο σχετικός κίνδυνος για θάνατο στους Ασιάτες ήταν $RR = 0.62$, $P = 0.0001$. Ακόμα και σε διορθωμένο μοντέλο για την ηλικία, το φύλο και διαβήτη, ως πρωταρχική αιτία για την ανάπτυξη Χρόνιας Νεφρικής Ανεπάρκειας, ο σχετικός κίνδυνος για τους Ασιάτες παρέμενε χαμηλός $RR = 0.66$, $P = 0.0001$. Όταν εξέτασαν το ΔΜΣ και για τις δύο κατηγορίες, παρατήρησαν ότι οι λευκοί σε όλες τις κατηγορίες



του ΔΜΣ είχαν υψηλότερο σχετικό κίνδυνο αλλά οι Ασιάτες είχαν τη συνήθη U καμπύλη του γενικού πληθυσμού(Wong et al, 1999).

Το 2001 ο Leavey και οι συνεργάτες του, χρησιμοποιώντας τα δεδομένα της μελέτης DOPPS (μια μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε 7 χώρες, με δείγμα 10.332 ατόμων και μεγάλης διάρκειας >4 χρόνια ,Young et al, 2000), εξέτασαν την υπόθεση αν ο αυξημένος κίνδυνος για θνησιμότητα σχετίζεται με αυξημένο ΔΜΣ σε ασθενείς από την Αμερική (5982 άτομα) και την Ευρώπη (3732 άτομα). Οι ασθενείς από την Ιαπωνία δεν τους συμπεριέλαβαν καθώς έχουν διαφορετική σχέση ΔΜΣ-θνησιμότητας (Wong et al, 1999). Σε πολυπαραγοντικό μοντέλο ανάλυσης που συνυπολόγισαν παράγοντες όπως καρδιαγγειακή νόσο, καρδιακή ανεπάρκεια, κάπνισμα, ύπαρξη υπέρτασης, διαβήτη, δύσπνοιας, καρκίνο, νευρολογική πάθηση, ψυχιατρική διαταραχή, είδαν ότι με αύξηση του ΔΜΣ μειωνόταν ο κίνδυνος της θνησιμότητας τόσο στον Ευρωπαϊκό πληθυσμό όσο και στον Αμερικάνικο. Κατηγοριοποίησαν το ΔΜΣ σε ομάδες: $\Delta\text{ΜΣ} < 20 \text{ kg/m}^2$, $\Delta\text{ΜΣ} 20\text{-}22.9 \text{ kg/m}^2$, $\Delta\text{ΜΣ} 23\text{-}24.9 \text{ kg/m}^2$ (ομάδα αναφοράς), $\Delta\text{ΜΣ} = 25\text{-}29.9 \text{ kg/m}^2$ και $\Delta\text{ΜΣ} \geq 30 \text{ kg/m}^2$. Μια στατιστικά σημαντική αντίστροφη γραμμική συσχέτιση του σχετικού κινδύνου για θνησιμότητα και του ΔΜΣ (εικόνα 2.1.4) βρέθηκε και στα δύο δείγματα ($P < 0.0001$). Και στις 2 Ηπείρους ο συνολικός κίνδυνος για θνησιμότητα ήταν σημαντικά μικρότερος για $\Delta\text{ΜΣ} \geq 30$ συγκρινόμενος με το γκρουπ αναφοράς, με $\Delta\text{ΜΣ} = 23\text{-}24,9 \text{ kg/m}^2$. Συγκεκριμένα, στην Αμερική ο σχετικός κίνδυνος ήταν $\text{RR } 0.77$ $P=0.0002$ και για στην Ευρώπη ο σχετικός κίνδυνος ήταν $\text{RR } 0.61$ $P=0.01$. Οι διαφορές μεταξύ των ατόμων από τους 2 Ηπείρους δεν ήταν σημαντικές (Leavey et al, 2001).



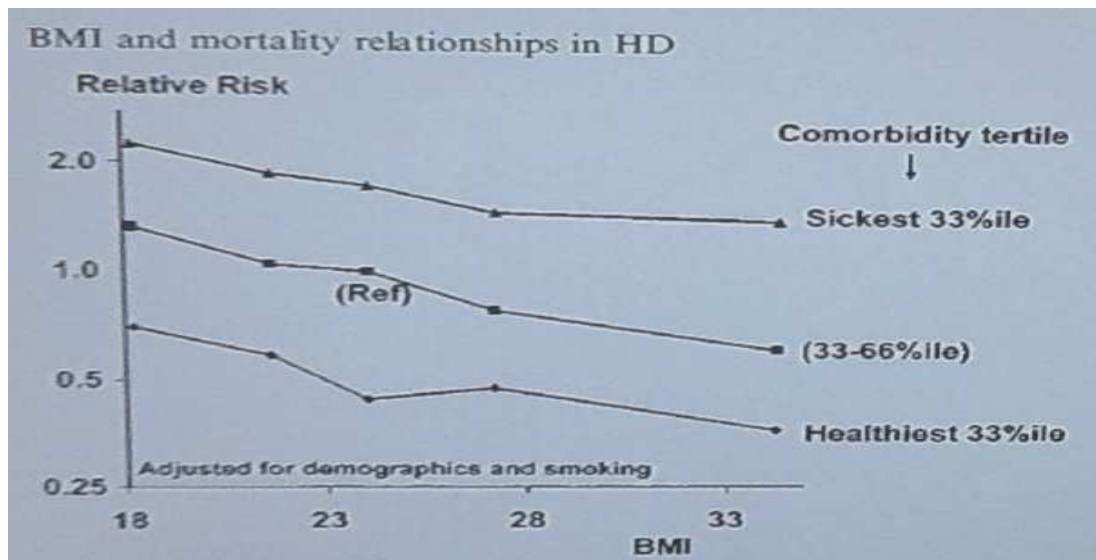
Εικόνα 2.1.4 Ο σχετικός Κίνδυνος θνησιμότητας σε σχέση με το Δείκτη Μάζας Σώματος, σε ΗΠΑ και Ευρώπη. Τα σημεία του Δείκτη Μάζας Σώματος από τη κατηγορική ανάλυση είναι ως μέσος όρος του Δείκτη Μάζας Σώματος για κάθε ομάδα. Η θνησιμότητα μειώνεται με αύξηση του Δείκτη Μάζας Σώματος. Μια αντίστροφη σχέση μεταξύ Δείκτη Μάζας Σώματος και θνησιμότητας για ΗΠΑ και Ευρώπη παρατηρείτε. Τα δεδομένα έχουν διορθωθεί για δημογραφικά, και συνοδά νοσήματα και αλβουμίνη ορού. (Leavey et al, 2001)

Η αντίστροφη σχέση διατηρήθηκε επίσης όταν εξέτασαν διαφορετικά τα άτομα σε υποκατηγορίες όπως φυλή, σοβαρότητα της υγείας, ηλικία, καπνιστής ή όχι, διαβήτης, ως κατηγορικές μεταβλητές. Τέλος, δημιούργησαν κατηγορίες ανάλογα με τη σοβαρότητα της κατάστασης υγείας του ασθενούς σε υγιέστερος, μέτριος και πιο άρρωστος και επανεξέτασαν τον κίνδυνο για θνησιμότητα σε σχέση με το ΔΜΣ. Ο κίνδυνος για θνησιμότητα παρατηρήθηκε ότι αύξανε από τους πιο υγιείς στους πιο άρρωστους. Παρόλα αυτά η σχέση του ΔΜΣ με τη θνητότητα φαίνεται να διατηρείται η αντίστροφη σχέση σε όλες τις κατηγορίες (εικόνα 2.1.5).

Η σχέση μεταξύ μειωμένης θνησιμότητας με την αύξηση του ΔΜΣ υπήρχε στους υπέρβαρους ασθενείς ($\Delta\text{Μ}\Sigma=25-29.9 \text{ kg/m}^2$) σε σύγκριση με την ομάδα αναφοράς αλλά δε ήταν στατιστικά σημαντική. Αντίστοιχα στατιστικά σημαντική δεν ήταν η μείωση για τους παχύσαρκους καπνιστές ασθενείς (Leavey et al, 2001).

Αντίστοιχα για ασθενείς με $\Delta\text{Μ}\Sigma < 20 \text{ kg/m}^2$ ο κίνδυνος ήταν σημαντικά πιο αυξημένος, σε σύγκριση με τους νορμοβαρείς αλλά και τους παχύσαρκους ασθενείς,

ανεξαρτήτως φυλής, σοβαρότητας της υγείας, ηλικίας, καπνιστικών συνηθειών, και διαβήτη. Όλες οι αναλύσεις που έγιναν δεν επηρεάστηκαν στο διορθωμένο μοντέλο όταν συνυπολόγισαν τη δόση της αιμοκάθαρσης ή την τιμή της κρεατινίνης πριν την αιμοκάθαρση (Leavey et al, 2001).



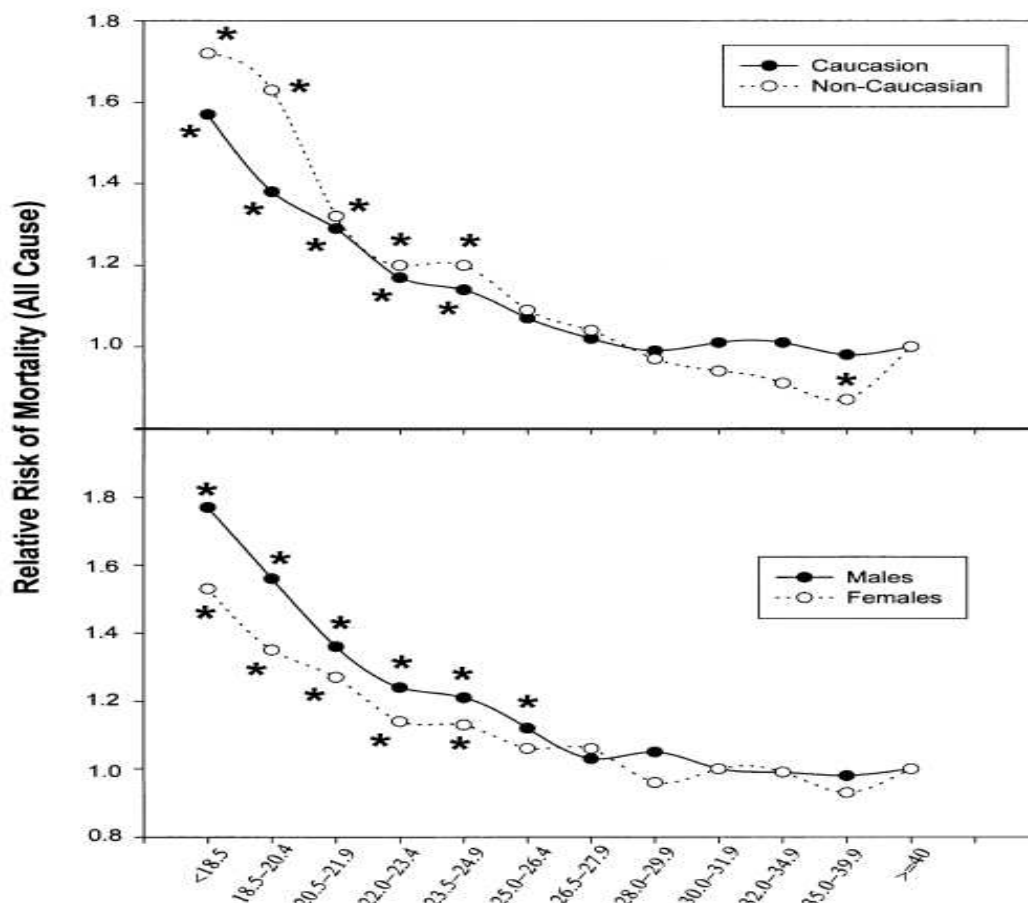
Εικόνα 1.1.5 Ο σχετικός Κίνδυνος για θνησιμότητα σε σχέση με το Δείκτη Μάζας Σώματος, για πιο άρρωστους, μέτρια άρρωστους και υγιέστερους ασθενείς σε αιμοδιάλυση σε Ευρώπη και ΗΠΑ. Σε κάθε κατηγορία διατηρείται η αντίστροφη γραμμική σχέση με πιο αυξημένο κίνδυνο για ασθενείς με Δείκτη Μάζας Σώματος <20 και με μικρότερο κίνδυνο για ασθενείς με Δείκτη Μάζας Σώματος >30 $P < 0,00001$. (Leavey et al, 2001)

Ο Glanton και οι συνεργάτες του το 2003 εξέτασαν 151027 ασθενείς από τη βάση δεδομένων για νεφροπαθείς των Η.Π.Α., οι οποίοι είχαν διάρκεια παρακολούθησης για 2 έτη, και είχαν δεδομένα για να υπολογίσουν το ΔΜΣ, και δεν είχαν δεχτεί μεταμόσχευση νεφρού. Σε ανάλυση αυτών των δεδομένων παρατήρησαν ότι η παχυσαρκία αποτελούσε ένα ανεξάρτητο προστατευτικό παράγοντα στο κίνδυνο για θάνατο σε ασθενείς σε χρόνια αιμοκάθαρση. (προσαρμοσμένος κίνδυνος 0,75, 95% CI 0,72-0,78). Ασθενείς με μειωμένο δείκτη επιβίωσης ήταν οι Καυκάσιοι άντρες, ασθενείς με αλβουμίνη όρου <3,2gm/dl, αιματοκρίτη <36%, και ασθενείς με καρδιαγγειακή συνοσηρότητα (ισχαιμική καρδιακή ασθένεια, έμφραγμα μυοκαρδίου,



καρδιακή ανεπάρκεια, περιφερική αγγειοπάθεια). Επίσης παρατήρησαν ότι σε ασθενείς με υψηλά επίπεδα κρεατινίνης υπήρχε μείωση του κινδύνου για θνησιμότητα.

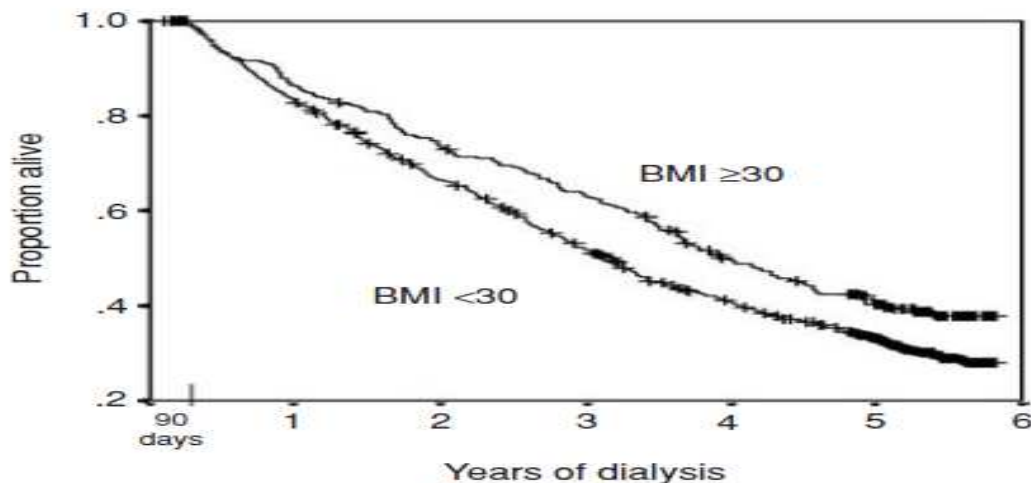
Όταν εξέτασαν την επίδραση του διαβήτη και της υπέρτασης δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική αύξηση του κινδύνου. Συνυπολογίζοντας και αυτούς του δύο συμπαράγοντες είδαν ότι ασθενείς με ΔΜΣ ≥ 30 kg/m² είχαν σημαντικά μειωμένο κίνδυνο συγκρινόμενοι με ασθενείς με ΔΜΣ μεταξύ 23-30 kg/m² (σχετικός κίνδυνος 0,90CI05%, 0.88-0.92). Η παχυσαρκία είχε σημαντική προστατευτική δράση κυρίως σε λευκές γυναίκες, όσον αφορά τη συνολική θνησιμότητα αλλά και τη θνητότητα από συγκεκριμένες αιτίες. Η σχέση μεταξύ της συνολικής θνητότητας με την παχυσαρκία σε λευκούς άντρες και γυναίκες καθώς και σε έγχρωμους φαίνεται στην εικόνα 2.1.6



Εικόνα 2.1.6. Διορθωμένος σχετικός κίνδυνος για την θνητότητα από όλες τις αιτίες σε λευκούς, έγχρωμους άντρες, και γυναίκες στις ΗΠΑ αιμοκαθαριζόμενους. 1995-1998, σύμφωνα με το Δείκτη Μάζας Σώματος. Ο

σχετικός κίνδυνος συγκρίθηκε με ομάδα αναφοράς τα άτομα με Δείκτη Μάζας Σώματος ≥ 40 . * Στατιστικά σημαντικό (Glanton et al,2003).

Το 2004 ο Abbott και οι συνεργάτες του εξέτασαν αν το φαινόμενο της αντίστροφης επιδημιολογίας διέφερε μεταξύ των διαφορετικών μορφών αιμοδιάλυσης, αιμοκάθαρσης με τεχνητό νεφρό ή περιτοναϊκής κάθαρσης. Επιπροσθέτως ήθελαν να εξετάσουν αν η αντίστροφη επιδημιολογία διατηρούνταν σε μεγαλύτερο χρόνο παρακολούθησης από 2 χρόνια. Εξετάστηκαν 1675 ασθενείς σε αιμοδιάλυση. Στη διάρκεια της μελέτης 1100 πέθαναν. Οι ασθενείς στα 2 υψηλότερα τεταρτημόρια του βάρους είχαν πολύ καλύτερη επιβίωση και μετά τα 2 έτη. Διαφορά μεταξύ των δύο κατηγοριών δεν υπήρχε. Παρόλα αυτά σε όλη τη διάρκεια της παρακολούθησης οι ασθενείς με $\Delta\text{ΜΣ} \geq 30 \text{ kg/m}^2$ είχαν συνεχώς καλύτερη επιβίωση (εικόνα 2.1.7)



Εικόνα 2.1.7 Καμπύλες επιβίωσης Kaplan-Meier για Δείκτη Μάζας Σώματος $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ ή μικρότερο (Abbott et al,2004).

Την ίδια χρονολογία δημοσιεύθηκε άλλη μια εργασία από το Johansen και τους συνεργάτες του (2004), οι οποίοι προσπάθησαν να εξετάσουν αν ισχύει το παράδοξο της αντίστροφης επιδημιολογίας και επίσης, αν η άλιπη μάζα μπορεί να ευθύνεται για τη μείωση της θνησιμότητας σε ασθενείς σε αιμοκάθαρση. Το συνολικό μέγεθος που τελικά εξετάστηκε ήταν 418 055. Οι ομάδες που κατηγοριοποιήθηκαν σε σχέση με το $\Delta\text{ΜΣ}$ ήταν οι εξής: $< 19 \text{ kg/m}^2$, $19\text{--}37 \text{ kg/m}^2$ (διαχωρισμός ανά 3 μονάδες), και $> 37 \text{ kg/m}^2$. Για τον υπολογισμό της άλιπης μάζας χρησιμοποίησαν μια εξίσωση η

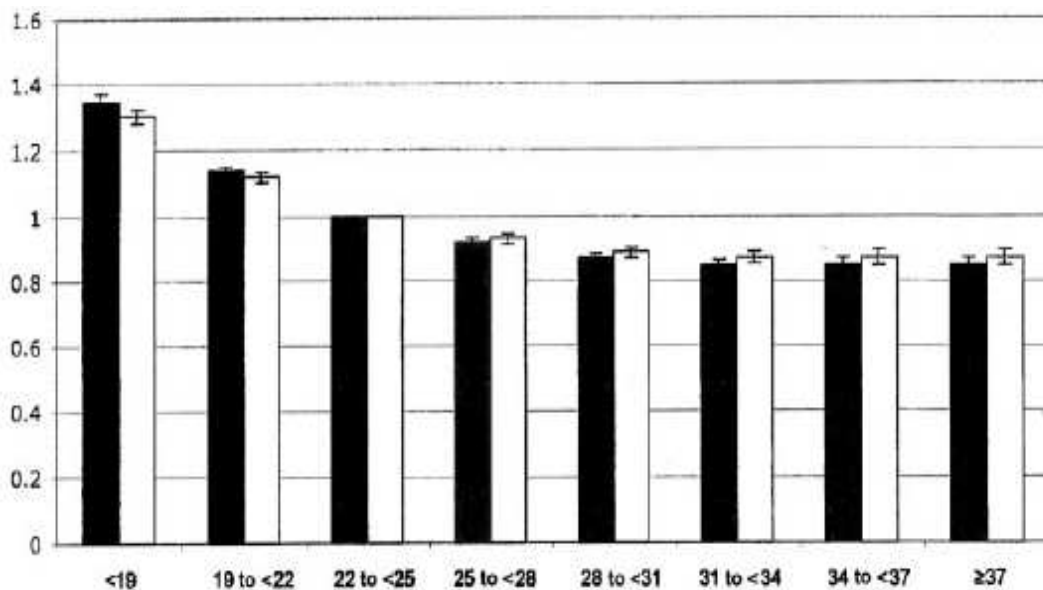


οποία υπολόγιζε σε ασθενείς τελικού σταδίου νεφρικής ανεπάρκειας το συνολικό όκο των υγρών του σώματος (εικόνα 2.1.8)

$$V = [-0.0749 (\text{age}) - 1.0178 (\text{male}) + 0.127 (\text{height}) - 0.0401 (\text{weight}) + 0.579 (\text{diabetes}) - 0.000672 (\text{weight}^2) - 0.0349 (\text{age} \times \text{male}) + 0.1126 (\text{male} \times \text{weight}) + 0.00104 (\text{age} \times \text{weight}) + 0.00186 (\text{height} \times \text{weight})] / 0.73$$

Εικόνα 2.1.8. Εξίσωση για τον υπολογισμό του συνολικού όγκου ύδατος σε νεφροπαθείς τελικού σταδίου νεφροπαθείς τελικού σταδίου.

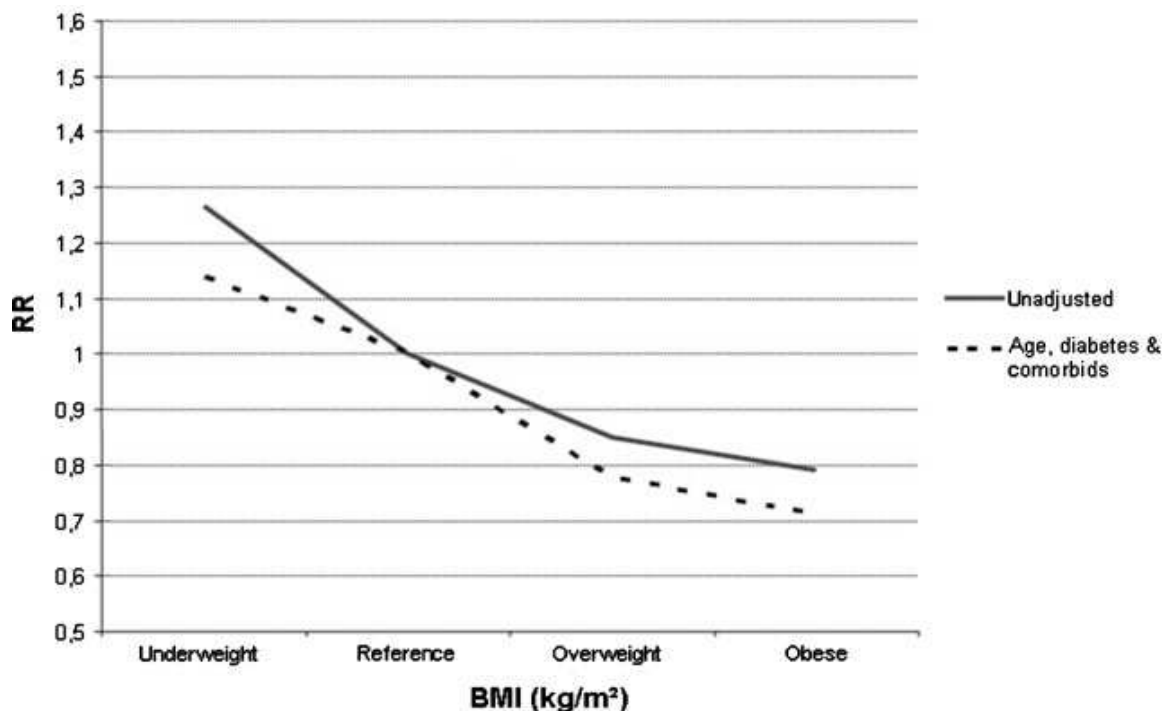
Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν ότι για κάθε μονάδα αύξηση στο ΔΜΣ υπήρχε μια μείωση της θνητότητας κατά 8% για όλους, εκτός των Αφρο-Αμερικάνων. Τα ποσοστά επιβίωσης που έδειξε και η προσαρμογή για την άλιπη μάζα εξασθενούσαν, αν και οι ομάδες με αυξημένο ΔΜΣ είχαν πάλι καλύτερη επιβίωση (εικόνα 2.1.9).



Εικόνα 2.1.9. Τα δεδομένα παρουσιάζονται για το σύνολο της προοπτικής μελέτης (n=418 055). Αποτελέσματα της επίδρασης του ΔΜΣ στον κίνδυνο για θνητότητα. Χωρίς προσαρμογή για την εκτιμώμενη άλιπη μάζα σώματος με μαύρο. Με προσαρμογή με λευκό. (Johansen et al, 2004).



Ο Chazot και οι συνεργάτες του (2009) εξέτασαν για μια πολύ μεγάλη περίοδο, από 1 Ιανουαρίου 2000 ως το Σεπτέμβριο του 2005, ασθενείς από τη Βόρεια και Δυτική Ευρώπη, καθώς η επιδημιολογία των καρδιαγγειακών, και κυρίως της Στεφανιαίας νόσου είναι διαφορετική από ότι στην Αμερική. Σκοπός της εργασίας τους δεν ήταν να εξετάσουν μόνο τον Ευρωπαϊκό πληθυσμό αλλά να εξετάσουν και αν η απώλεια βάρους επηρεάζει τη θνητότητα των ασθενών αυτών. Σε αυτή την περίοδο εξέτασαν 5592 ασθενείς. Οι κατηγοριοποιήσεις των ασθενών σύμφωνα με το ΔΜΣ ήταν <20, 20–24.99, 25–29.99 και >30 kg/m², και σύμφωνα με την ηλικία αν ήταν πάνω από των 65 ή κάτω. Η επιβίωση των υπέρβαρων και παχύσαρκων ασθενών εμφανίστηκε να είναι σημαντικά καλύτερη ακόμα και στο προσαρμοσμένο μοντέλο για ηλικία, διαβήτη και συννοσηρότητα (εικόνα 2.1.10). Επίσης, παρατήρησαν ότι σε ασθενείς που τον πρώτο χρόνο της αιμοκάθαρσης είχαν απώλεια βάρους μεγαλύτερη από 5,8% η θνητότητα αυξανόταν, ενώ αυτή δεν επηρεαζόταν, για απώλεια λιγότερου ή διατήρηση ή αύξηση του βάρους.

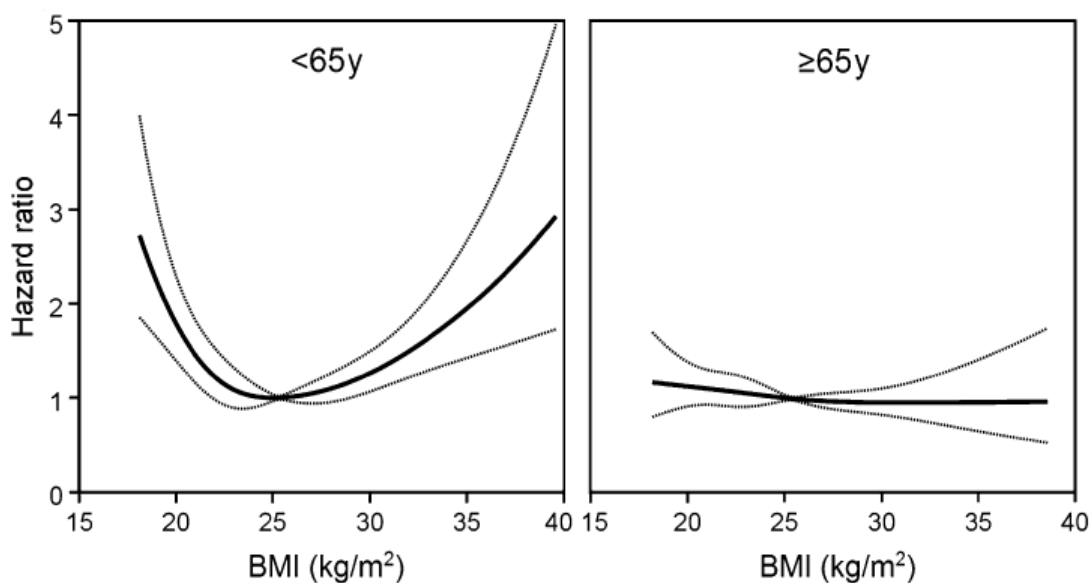


Εικόνα 2.1.10 Ο σχετικός κίνδυνος σύμφωνα με τις κατηγορίες του Δείκτη Μάζας Σώματος. Σε προσαρμοσμένο μοντέλο ανάλυσης που περιλαμβάνει, ηλικία, διαβήτη, Στεφανιαία νόσο, νεοπλαστική πάθηση, εγκεφαλο-αιματική πάθηση, καρδιακή ανεπάρκεια, ηπατοπάθεια, αθηροσκλήρωση και βαλβιδοπάθεια. P<0.05 (Chazot et al, 2009)



Η Hoogveen και οι συνεργάτες της (2012) ανέλυσαν δεδομένα μιας Ολλανδικής έρευνας The Netherlands Cooperative Study on the Adequacy of Dialysis-2 (NECOSAD) , που είχε μέγιστο χρόνο παρακολούθησης 7 χρόνια. Σημεία τερματισμού της μελέτης ήταν θάνατος, αδυναμία παρακολούθησης, ή μεταμόσχευση νεφρού. Στη τελική ανάλυση των δεδομένων συμπεριλήφθησαν 1749 άτομα, στα οποία υπήρχαν τα πλήρη στοιχεία. Κατηγοριοποίησαν τα άτομα σε διχότομη μεταβλητή για άτομα μικρότερα από 65 χρονών, και για άτομα μεγαλύτερα από 65. Ο απόλυτος κίνδυνος όπως ήταν αναμενόμενο ήταν μεγαλύτερος για τους ηλικιωμένους. Το προσαρμοσμένο για την ηλικία μοντέλο σύγκρισης για το ποσοστό της θνησιμότητας ήταν 1,7 φορές μεγαλύτερο στους νεότερους παχύσαρκους από ότι σε νεότερους αιμοκαθαιρόμενους με φυσιολογικό ΔΜΣ, το οποίο αντιστοιχούσε σε ένα επιπλέον ποσοστό 5,2 θανάτοι/100ασθενο-έτη. Αντίστοιχα για μικρό ΔΜΣ για νεότερους ηλικιακά ασθενείς το ποσοστό ήταν 2,2 φορές υψηλότερο, δηλαδή επιπλέον 8,7 θανάτους/ 100ασθενο-έτη. Αντίθετα στους ηλικιωμένους τα ποσοστά θανάτου ήταν τα ίδια ανεξάρτητα του ΔΜΣ (εικόνα 2.1.11).

Το σημαντικό εύρημα αυτής της έρευνας οφείλεται σε καλύτερη μεθοδολογία, σε αντίθεση με αυτήν του Leavey και των συνεργατών του (2001). Ο Hoogveen και οι συνεργάτες του κατηγοριοποίησαν για διαφορετικές φυλές, έκαναν καλύτερη σύγκριση νεότερων με μεγαλύτερων ασθενών, αλλά και στις ομάδες του ΔΜΣ (όσοι είχαν ΔΜΣ<20 kg/m² ήταν και στην ομάδα των ελλιποβαρών), καθώς συνυπολόγισαν καλύτερα τη συννοσηρότητα των ασθενών και τις καπνιστικές συνήθειες τους. Για παράδειγμα η αντίστροφη αιτιολογία λόγω ανεπαρκούς ελέγχου για το κάπνισμα και την προϋπάρχουσα χρόνια ασθένεια μπορεί να νοθεύσουν την πραγματική σχέση μεταξύ ΔΜΣ και του κινδύνου για θάνατο επειδή το κάπνισμα και οι χρόνιες ασθένειες σχετίζονται με μειωμένο ΔΜΣ και αυξημένο κίνδυνο για θάνατο.



Εικόνα 2.1.11 Σχέση μεταξύ του δείκτη μάζας σώματος (Δείκτη Μάζας Σώματος) και τα ποσοστά θνησιμότητας κατά 95% διαστήματα εμπιστοσύνης (διακεκομμένες καμπύλες) για τους νεότερους (<65ετών) και των ηλικιωμένων (65 ετών) ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση. Οι αναλογίες κινδύνου για τη θνησιμότητα ανάλογα με το Δείκτη Μάζας Σώματος ήταν ξεχωριστές κλειστές για νεότερους και ηλικιωμένους ασθενείς σε αιμοκάθαρση σε ένα μοντέλο παλινδρόμησης κατά Cox. Η ομάδα αναφοράς ήταν με Δείκτη Μάζας Σώματος 25 kg/m². Το μοντέλο είχε προσαρμοστεί για την ηλικία, το φύλο, το κάπνισμα, συννοσηρότητα (ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου, χρόνια πνευμονική νόσο, αλλά και της κακοήθειας), μορφή θεραπείας (αιμοκάθαρση ή περιτοναϊκή κάθαρση), και η διάρκεια των προϊόντων μεταξύ της ηλικίας και Δείκτη Μάζας Σώματος (Hogveen et al, 2012)

Συνολικά, από την ανασκόπηση της βιβλιογραφίας παρουσιάζεται μια αντίστροφη σχέση θνητότητας και βάρους, με όσο μεγαλύτερη παχυσαρκία τόσο μεγαλύτερη η προστατευτική δράση από θάνατο από όλες τις αιτίες. Η σχέση αυτή είναι πιο ισχυρή στις φυλές των Καυκάσιων και των Αφρο-Αμερικάνων. Παρόλα η ηλικία διαδραμάτιζε σημαντικό ρόλο, καθώς η αντίστροφη σχέση ήταν πιο επιρρεπής στους ηλικιωμένους ασθενείς. Το πρόβλημα των περισσότερων ερευνών που αναφέρθηκαν για τον Αμερικάνικο πληθυσμό είναι, ανεξαρτήτως χρονολογίας των άρθρων αναφέρονται σε μια συγκεκριμένη χρονολογική περίοδο, 1997 μέχρι



συνήθως 2001, και κυρίως από τις ίδιες βάσεις δεδομένων, τη βάση δεδομένων του Αμερικάνικου πληθυσμού για νεφρικές νόσους, οπότε δεν είναι ακόμα και τώρα εύκολο να εξαχθούν ασφαλή συμπεράσματα για την ισχύ της αντίστροφης επιδημιολογίας.

Περίληψη των ερευνών που παρατήρησαν αντίστροφη σχέση μεταξύ κινδύνου για θνητότητα και Δείκτη Μάζας Σώματος σε αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς.

Βιβλιογραφία	Μέγεθος Δείγματος	Χρόνια παρακολούθησης	Αποτελέσματα των μελετών
Fleischmann et al, 1999	1346	1	Καλύτερη επιβίωση σε μαύρους υπέρβαρους ασθενείς
Kopple et al, 1999.	12965	1	Καλύτερη επιβίωση σε ασθενείς σε αιμοκάθαρση με αυξημένο λόγο βάρους-ύψους
Wong et al, 1999	84192	2	Μικρότερος ο κίνδυνος θνητότητας για τους Ασιάτες αν και δε υπάρχει αντίστροφη σχέση Δείκτη Μάζας Σώματος και θανάτου.



Leavey et al, 2001	9417	4	Μείωση της θνησιμότητας με αύξηση του Δείκτη Μάζας Σώματος σε Ευρώπη και ΗΠΑ. ανεξαρτήτως του βαθμού ασθένειας.
Glanton et al, 2003	151027	2	Η νοσογόνος Παχυσαρκία μειώνει το κίνδυνο θανάτου στον αιμοκαθαιρόμενο Αμερικάνικο πληθυσμό.
Abbott et al. 2004	1675	5	Οι ασθενείς με Δείκτη Μάζας Σώματος $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ είχαν συνεχώς καλύτερη επιβίωση σε όλη τη διάρκεια της παρακολούθησης.
Johansen et al, 2004	418055	2	Για κάθε μονάδα αύξηση του Δείκτη Μάζας Σώματος υπάρχει μια μείωση της θνησιμότητας κατά 8%. Αντίστοιχα Αποτελέσματα και για την άλιπη μάζα.



Chazot et al, 2009	5592	5,5	Η Αντίστροφη επιδημιολογία ισχύει και για της Δυτικής Ευρώπης αιμοκαθαιρούμενους και η απώλεια βάρους τον πρώτο χρόνο αυξάνει τη θνητότητα τους.
Hoogeveen et al, 2012	1749	7	Η Αντίστροφη επιδημιολογία ισχύει μόνο για ηλικιωμένους ασθενείς άνω των 65 ετών.

Πίνακας 2.1.1

Βιβλιογραφία

Abbott KC, Glanton CW, Trespalacios FC, Oliver DK, Ortiz MI, Agodoa LY, Cruess DF, Kimmel PL. Body mass index, dialysis modality, and survival: analysis of the United States Renal Data System Dialysis Morbidity and Mortality Wave II Study. *Kidney Int.* 2004 Feb;65(2):597-605

Chazot C, Gassia JP, Di Benedetto A, Cesare S, Ponce P, Marcelli D. Is there any survival advantage of obesity in Southern European haemodialysis patients? *Nephrol Dial Transplant.* 2009 Sep;24(9):2871-6.

Fleischmann E, Teal N, Dudley J, May W, Bower JD, Salahudeen AK. Influence of excess weight on mortality and hospital stay in 1346 hemodialysis patients. *Kidney Int.* 1999 Apr;55(4):1560-7



Glanton CW, Hypolite IO, Hshieh PB, Agodoa LY, Yuan CM, Abbott KC. Factors associated with improved short term survival in obese end stage renal disease patients. *Ann Epidemiol.* 2003 Feb;13(2):136-43

Hoogeveen EK, Halbesma N, Rothman KJ, Stijnen T, van Dijk S, Dekker FW, Boeschoten EW, de Mutsert R; Netherlands Cooperative Study on the Adequacy of Dialysis-2 (NECOSAD) Study Group. Obesity and mortality risk among younger dialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012 Feb;7(2):280-8

Johansen KL, Young B, Kaysen GA, Chertow GM. Association of body size with outcomes among patients beginning dialysis. *Am J Clin Nutr.* 2004 Aug;80(2):324-32

Kopple JD, Zhu X, Lew NL, Lowrie EG. Body weight-for-height relationships predict mortality in maintenance hemodialysis patients. *Kidney Int.* 1999 Sep;56(3):1136-48

Leavey SF, McCullough K, Hecking E, Goodkin D, Port FK, Young EW. Body mass index and mortality in 'healthier' as compared with 'sicker' haemodialysis patients: results from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Nephrol Dial Transplant.* 2001 Dec;16(12):2386-94

Wong JS, Port FK, Hulbert-Shearon TE, Carroll CE, Wolfe RA, Agodoa LY, Daugirdas JT. Survival advantage in Asian American end-stage renal disease patients. *Kidney Int.* 1999 Jun;55(6):2515-23

Young EW, Goodkin DA, Mapes DL, Port FK, Keen ML, Chen K, Maroni BL, Wolfe RA, Held P. The Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS): An international hemodialysis study. *Kidney International* 2000;57 (Suppl. 74): S-74–S-81



2.2 Επίδραση της περιφέρειας μέσης και του λόγου μέσης προς περιφέρειας στη θνητότητα αιμοκαθαιρόμενων ασθενών

Η περίμετρος της μέσης και ο λόγος των περιμέτρων μέσης προς γοφών αποτελούν επίσης αδροί δείκτες εκτίμησης της κοιλιακής παχυσαρκίας, και του σπλαχνικού λίπους. Αυτοί οι δείκτες έχουν συνήθως συσχετιστεί με την καρδιαγγειακή θνητότητα στο γενικό πληθυσμό και κυρίως με το έμφραγμα του μυοκαρδίου (Yusuf et al, 2005). Η κύρια αιτία θανάτου σε αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς είναι τα καρδιαγγειακά, και για αυτό θεωρούνται άτομα υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου (Huang et al. 2008). Επίσης σε αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς έχει φανεί ότι το σπλαχνικό λίπος έχει θετική συσχέτιση με προφλεγμονώδεις δείκτες, και καρδιαγγειακές παθήσεις(Kahraman et al, 2005). Παρόλα αυτά δεν είναι γνωστό αν η περίμετρος της μέσης και ο λόγος των περιμέτρων μέσης προς γοφών έχει κάποια σημαντική αξία στην πρόβλεψη του καρδιαγγειακού κινδύνου σε αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς.

Σκοπός αυτής της βιβλιογραφικής ανασκόπησης σε αυτή την ενότητα είναι η εξέταση αν υπάρχει σχέση μεταξύ αυξημένου ΔΜΣ, περιφέρειας μέσης και λόγου μέσης προς περιφέρεια, με τη θνητότητα στους ασθενείς σε αιμοκάθαρση.

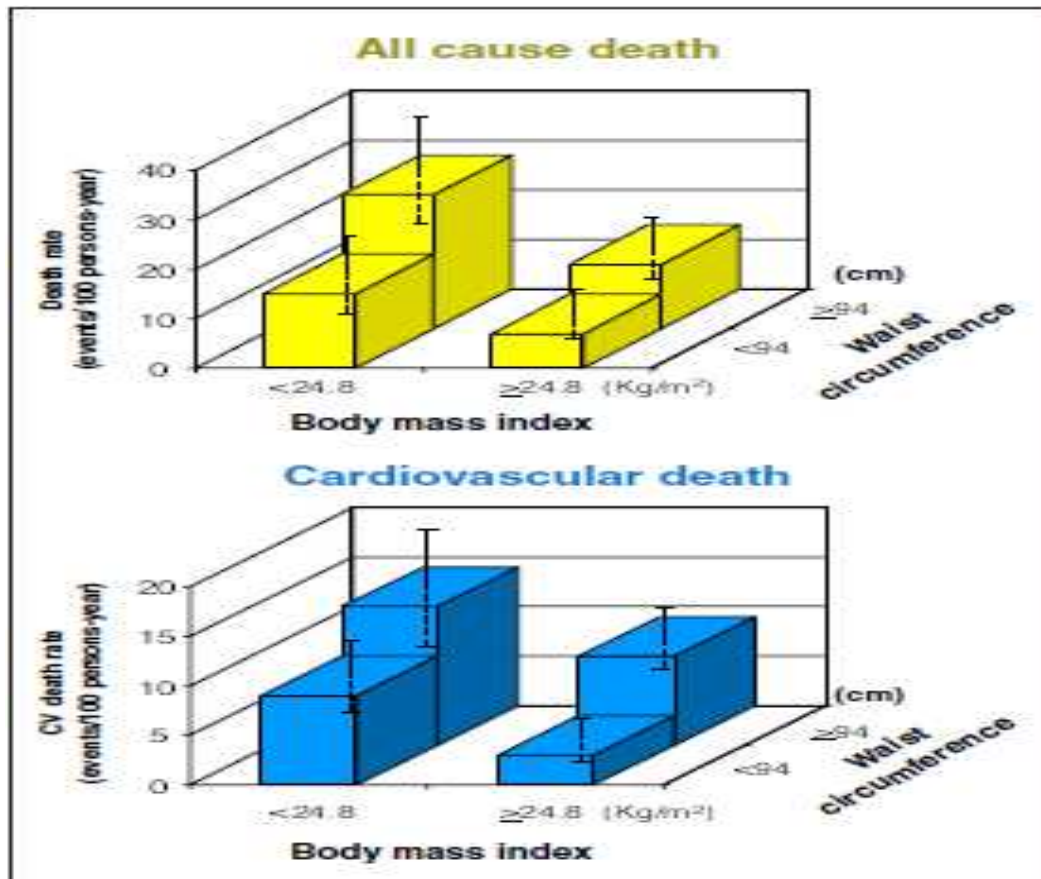
Με σκοπό αυτή την ερώτηση το 2009, στην Ιταλία, ο Postorino και οι συνεργάτες του συγκέντρωσαν δεδομένα από κέντρα αιμοκάθαρσης για 537 ασθενείς. Για 3 συναπτά έτη γινόταν ο έλεγχος των ασθενών και η συλλογή δεδομένων. Η περιφέρεια μέσης ήταν υψηλότερη από το φυσιολογικό όριο για κάθε φύλο, σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (άντρες=102 και γυναίκες=88 εκατοστά). Ο λόγος μέσης προς περιφέρεια επίσης ήταν στην πλειοψηφία των ασθενών (56%) μεγαλύτερο από το ανώτατο φυσιολογικό όριο για κάθε φύλο (άντρες=0.97 και γυναίκες=0,85). Η περιφέρεια μέσης και γοφών ήταν ευθέως ανάλογες με το ΔΜΣ. Ο ΔΜΣ ήταν φυσιολογικός σε 126 άτομα, ελλιποβαρείς ήταν 127 άτομα, υπέρβαροι ήταν 186, και 64 ήταν παχύσαρκοι. Σε μη προσαρμοσμένο μοντέλο ανάλυσης οι περιφέρειες μέσης και γοφών δεν σχετιζόντουσαν με τη συνολική θνητότητα και καρδιαγγειακή θνητότητα. Αντίθετα, ο λόγος μέσης προς περιφέρεια είχε μια άμεση σχέση με τη συνολική θνητότητα, για κάθε αύξηση 0,1 του λόγου υπήρχε μια



αντίστοιχη αύξηση 25% του συνολικού κινδύνου. Σε αντίθεση στο μη διορθωμένο μοντέλο ο ΔΜΣ ήταν αντίστροφα ανάλογος και με τη συνολική θνητότητα και με τη καρδιαγγειακή θνητότητα.

Σε προσαρμοσμένο μοντέλο για το ΔΜΣ, η περιφέρεια των γοφών παρέμενε μη σχετιζόμενη με τη θνητότητα στους ασθενείς. Παρόλα αυτά μετά από αυτή την προσαρμογή η προγνωστική αξία της περιφέρειας μέσης βελτιώθηκε τόσο για τη συνολική θνητότητα, όπου για κάθε αύξηση 10 εκατοστών στην περιφέρεια υπήρχε αύξηση του κινδύνου κατά 49%, όσο και για την καρδιαγγειακή θνητότητα, όπου για κάθε αύξηση 10 εκατοστών της περιφέρειας μέσης υπήρχε αύξηση του κινδύνου κατά 55%. Όντως, η σχέση μεταξύ περιφέρειας μέσης και ο ρυθμός εμφάνισης είτε καρδιαγγειακών θανάτων είτε θανάτων από όλες τις αιτίες ήταν στενά συνδεδεμένος με τις κατηγορίες του ΔΜΣ (πάνω και κάτω από το μέσο όρο του δείγματος= 24kg/m^2). Ο ρυθμός εμφάνισης θανάτων ήταν μέγιστος για ασθενείς με σχετικά χαμηλό ΔΜΣ και μεγαλύτερη περιφέρεια μέσης, και ελάχιστος σε ασθενείς με μεγάλο ΔΜΣ και μικρότερη περιφέρεια μέσης (Postorino et al., 2009, εικόνα 2.2.1).

Αντίστοιχα σε πολυπαραγοντικό μοντέλο ανάλυσης ο λόγος μέσης προς περιφέρεια διατηρούσε καλή προγνωστική αξία τόσο για καρδιαγγειακό θάνατο, όπου για κάθε αύξηση 0,1 εκατοστών του λόγου ο κίνδυνος αυξανόταν κατά 21%, όσο και για τη συνολική θνητότητα, όπου για κάθε αύξηση 0,1 εκατοστών του λόγου ο κίνδυνος αυξανόταν κατά 24% (Postorino et al., 2009).



Εικόνα 2.2.2. Σχέση μεταξύ συνολικής θνητότητας, καρδιαγγειακής θνητότητας και περιφέρειας μέσης με το Δείκτη μάζας σώματος σε διχότομη κατηγορία (Postorino et al., 2009).

Το 2010 σε συνέχεια της αρχικής διερεύνησης και την παρατήρηση της θετικής συσχέτισης της περιφέρειας μέσης και του λόγου μέσης προς περιφέρεια γοφών, ο Cordeiro και οι συνεργάτες του μελέτησαν αν η κεντρική εναπόθεση λίπους σχετίζεται αναλόγως με φλεγμονή, και ενεργειακή-πρωτεϊνική δυσθρεψία σε ασθενείς σε αιμοκάθαρση, και κατά επέκταση με μειωμένη επιβίωση αυτών. Γίνεται σιγά σιγά ξεκάθαρο, ότι μεγάλο ρόλο τόσο στην εμφάνιση μεταβολικών νοσημάτων, όσο και στη συνολική θνητότητα δεν διαδραματίζει ρόλο μόνο η συσσώρευση λίπους αλλά και ο τύπος συσσώρευσης, πιο συγκεκριμένα περιφερικά ή κεντρικά. Ακόμα και σε νεφροπαθείς ασθενείς έχει παρατηρηθεί ότι η κεντρική εναπόθεση λίπους, ή αλλιώς η κεντρική παχυσαρκία είναι πιο στενά συνδεδεμένη με αυξημένη θνητότητα (Elsayed et al, 2008). Σε τελικού σταδίου νεφροπαθείς η κεντρική εναπόθεση λίπους συσχετίζεται με ινσουλινοαντίσταση, δυσλιπιδαιμία, οξειδωτικό στρες, φλεγμονή

(Axelsson et al, 2004). Έχοντας υπόψη, ότι οι παχύσαρκοι ασθενείς θεωρούνται σε καλύτερη θρεπτική κατάσταση τότε θα μπορούσαν να δώσουν οι ερευνητές μια εξήγηση για το φαινόμενο της αντίστροφης επιδημιολογίας. Σε 173 άτομα έλεγξαν την κοιλιακή εναπόθεση λίπους με το δείκτη της κωνικότητας (Ci), ένα ανθρωπομετρικό δείκτη που εκτιμά τη συσσώρευση κοιλιακού λίπους, ως την απόκλιση του σχήματος του σώματος από ένα κυλινδρικό σχήμα προς ένα σχήμα διπλού κώνου (δηλαδή δύο κώνους με μια κοινή βάση στο επίπεδο της μέσης, εικόνα 2.2.2).

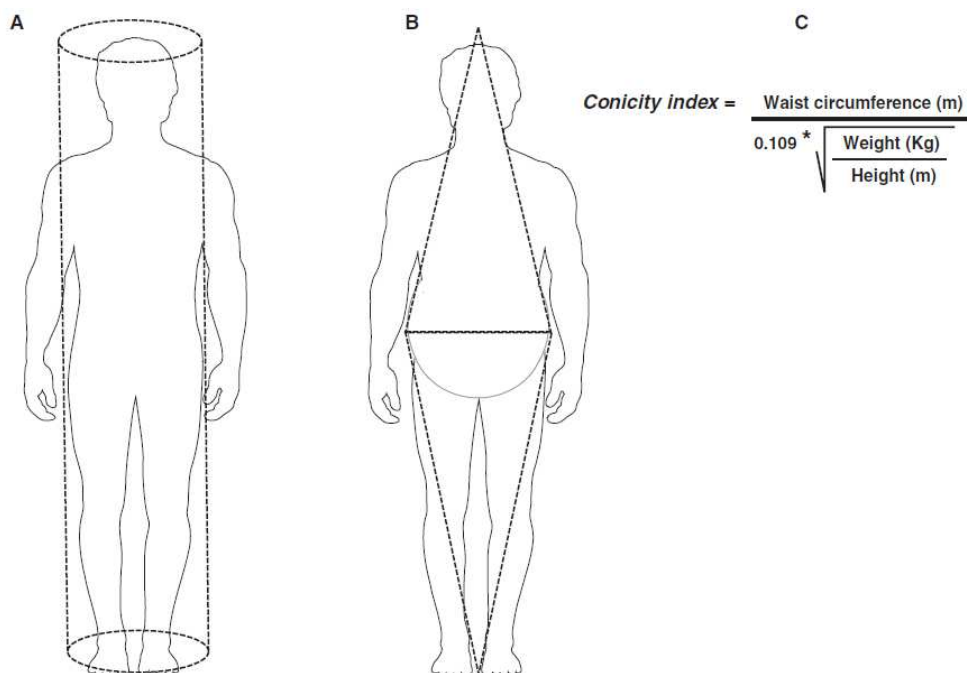


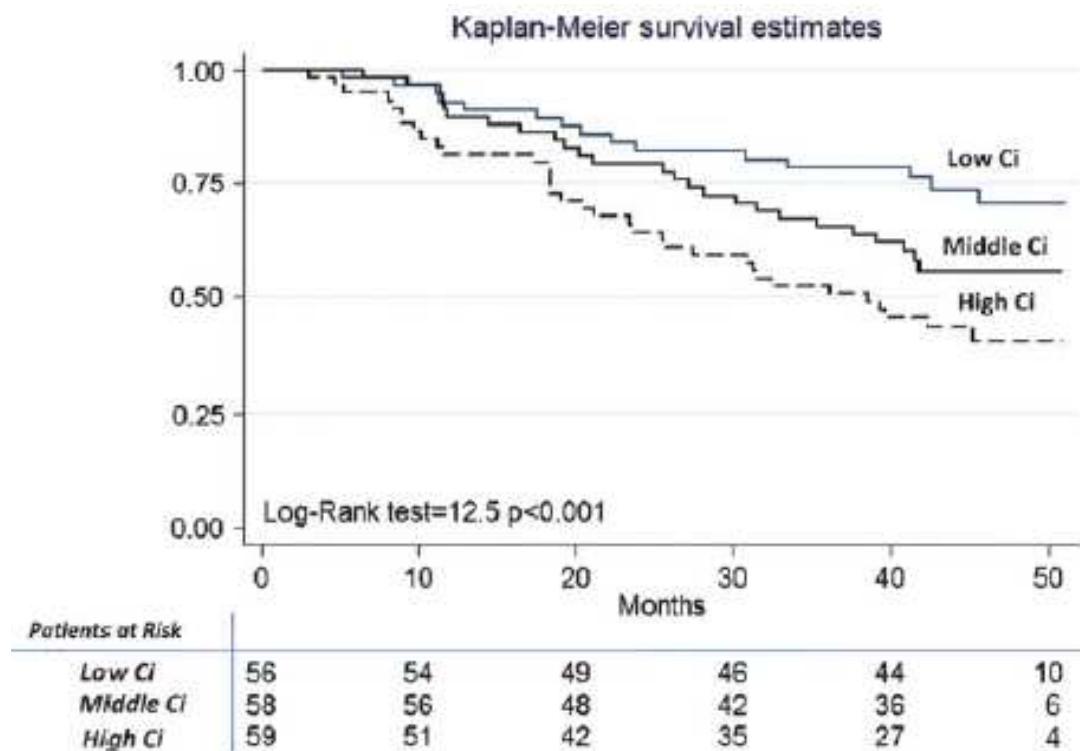
Fig. 1. Theoretical description of the concept of conicity index (Ci). Ci models the accumulation of fat in the abdominal area as progression of the body from a cylindrical (A) to a biconical shape (B). This anthropometric estimate is derived (C) from the waist circumference, the weight and the height [33].

Εικόνα 2.2.2 (Cordeiro et al, 2010).

Στη μελέτη συγκεντρώθηκαν τελικώς 173 άτομα όπου παρακολουθήθηκαν για 3,5 χρόνια. Σε αυτά τα χρόνια εξετάζαν σε κάθε επανέλεγχο, τη θρεπτική κατάσταση μέσω ερωτηματολογίου (Subjective Global Assessment), ανθρωπομετρικών αξιολογήσεων δηλαδή, ΔΜΣ, περιφέρεια μέσης, δείκτη κωνικότητας, χειροδύναμη, καθώς και αιματολογικές εξετάσεις για φλεγμονώδεις και μεταβολικούς παράγοντες σχετιζόμενους με τη φλεγμονή (π.χ. λιπίδια ινσουλίνη, κρεατινίνη, λεπτίνη, CRP, ιντερλευκίνη κ.α.). Τα άτομα κατηγοριοποιήθηκαν σύμφωνα με το δείκτη κωνικότητας σε τριτημόρια όπου σχετίστηκε η επιβίωση αυτών. Ο δείκτης



κωνικότητας εμφάνισε καλύτερο προγνωστικό δείκτη από ότι η περιφέρεια μέσης. Τα άτομα με υψηλότερα αποτελέσματα στο δείκτη κωνικότητας, δηλαδή με μεγαλύτερη κοιλιακή παχυσαρκία, εμφάνιζαν μεγαλύτερο κίνδυνο θνητότητας (εικόνα 2.2.3). Επιπροσθέτως τα ίδια άτομα ήταν μεγαλύτερης ηλικίας και εμφάνιζαν μεγαλύτερο ποσοστό συνοσηρότητας, συνήθως είχαν και μικρότερα επίπεδα S-κρεατινίνης και χειροδύναμη. Παρόλα αυτά δεν κατάφεραν να βρουν μια στατιστικά σημαντική σχέση μεταξύ του δείκτη κωνικότητας και αυξημένων φλεγμονωδών δεικτών καθώς και καχεξίας (Cordeiro et al, 2010).



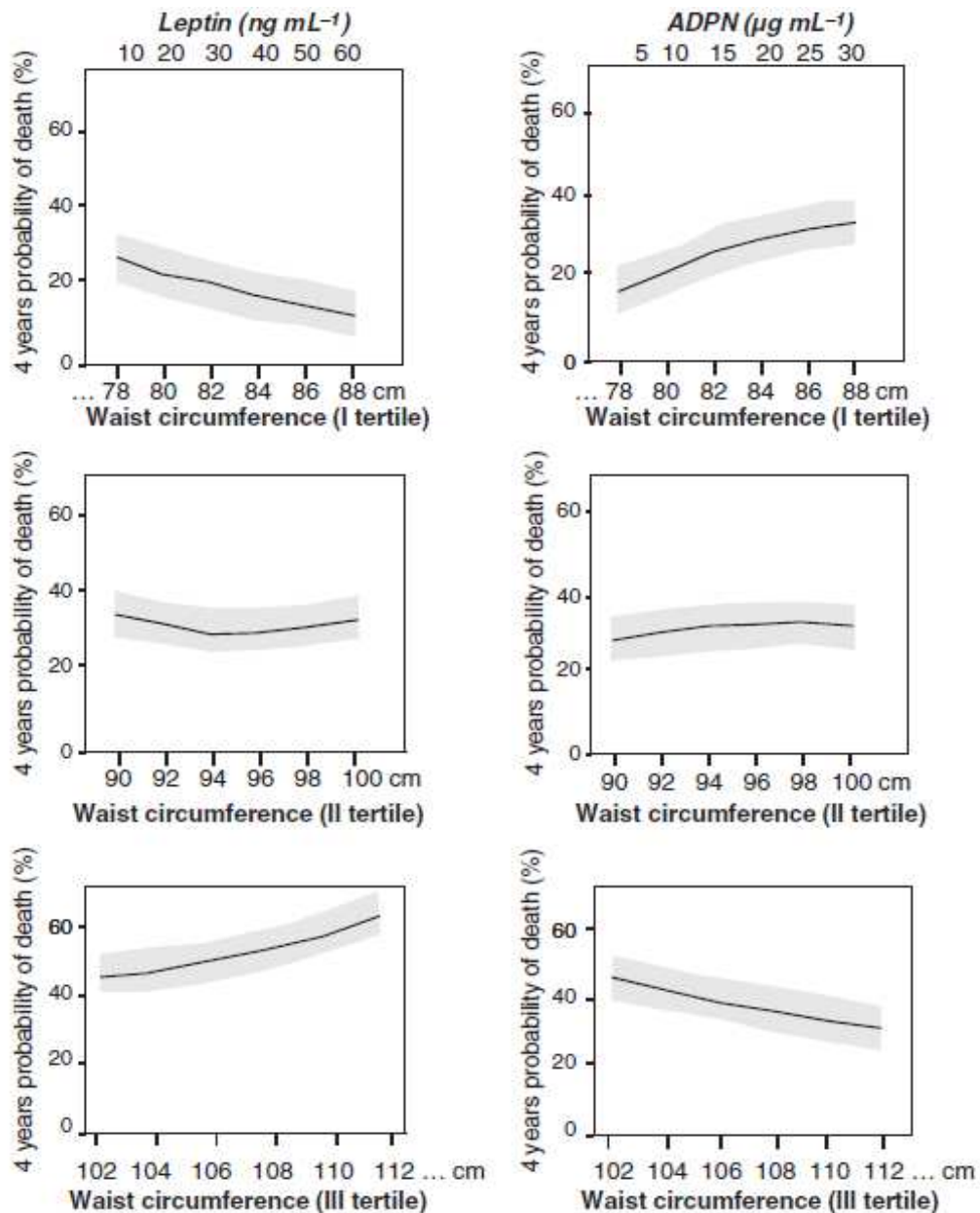
Εικόνα 2.2.3 καμπύλες επιβίωσης Kaplan-Meier για τη συνολική θνητότητα σύμφωνα με τα τριτημόρια του δείκτη κωνικότητας. (Cordeiro et al, 2010).

Μια άλλη μελέτη προσπάθησε να βρει μια εξήγηση μεταξύ της παχυσαρκίας και της αντίστροφης επιδημιολογίας τον ίδιο χρόνο (Zoccali et al, 2010). Ο Scholze και οι συνεργάτες του (2007) παρατήρησαν ότι χαμηλά επίπεδα λεπτίνης στον ορό του αίματος σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο για θνητότητα από όλα τα αίτια σε αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς ενώ ο Mallamaci και οι συνεργάτες του το 2005



παρατήρησαν ότι τα ψηλά επίπεδα λεπτίνης συσχετίζονται με καρδιαγγειακή θνητότητα. Αντίστοιχα παρατήρησαν ότι και τα χαμηλά επίπεδα αδιπονεκτίνης σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο για καρδιαγγειακή θνητότητα. Επίσης, ενδείξεις για τη σχέση κοιλιακής παχυσαρκίας, είτε με τη χρήση της περιφέρειας της μέσης, είτε με τη χρήση του λόγου μέσης προς γοφών, και θνητότητας έκανε τους ερευνητές να κάνουν την υπόθεση ότι η περιφέρεια μέσης μπορεί να σχετίζεται με τα επίπεδα των αδιποκινών καθώς και με τη θνητότητα που εμφανίζεται σε αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς.

Σε αυτή τη μελέτη μπόρεσαν να συγκεντρώσουν από 24 κέντρα αιμοκάθαρσης στην Ιταλία 536 ασθενείς (το ίδιο δείγμα με την μελέτη των Postorino et al. 2009). Υπήρχε συσχέτιση των επιπέδων λεπτίνης με την περιφέρεια μέσης, ($r = 0.42$, $P < 0.001$) και αντίστροφα με την αδιπονεκτίνη ($r = -0.26$, $P < 0.001$). Οι ερευνητές δημιούργησαν ένα πιθανολογικό μοντέλο όπου τα αυξημένα επίπεδα λεπτίνης αύξαναν την πιθανότητα για θνητότητα σε ασθενείς με μικρή περιφέρεια μέσης ενώ αντίθετα η αδιπονεκτίνη αύξανε τον κίνδυνο για θνητότητα σε ασθενείς με μεγάλη περιφέρεια μέσης (εικόνα 2.2.4). Για περιφέρεια μέσης μεταξύ των 90-100 εκατοστών τόσο η λεπτίνη όσο κι η αδιπονεκτίνη δεν επηρέασαν τη θνητότητα. Το συμπέρασμα των ερευνητών είναι ότι πιθανόν η περιφέρεια μέσης να αποτελεί συγχυτικό παράγοντα για τη σχέση μεταξύ των αδιποκινών και της συνολικής θνητότητας σε αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς (Zoccali et al, 2010).



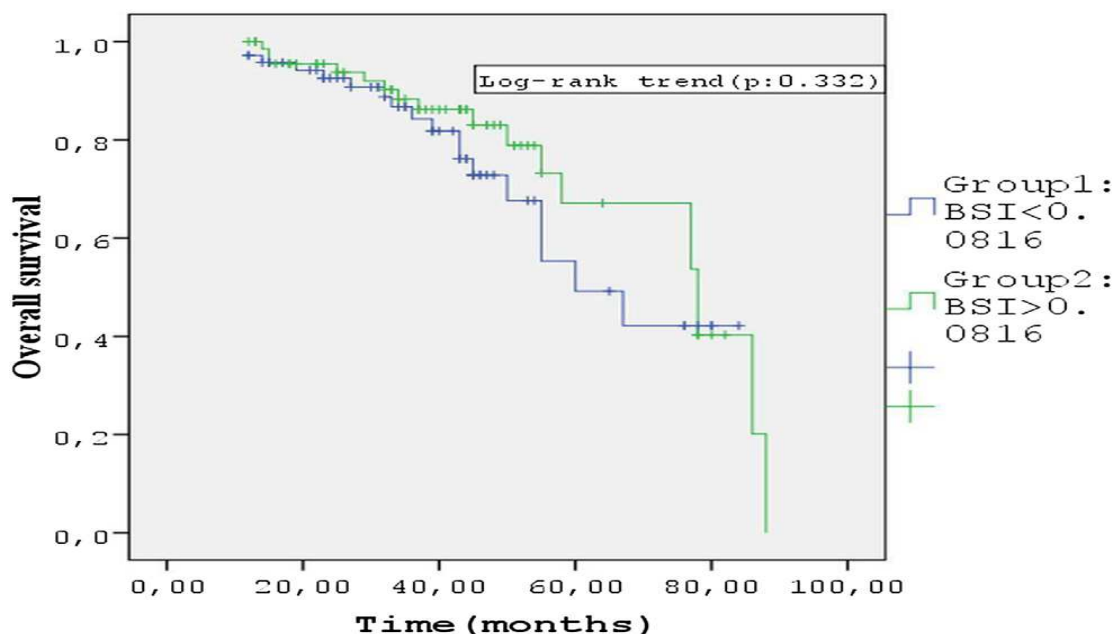
Εικόνα 2.2.4 Μοντέλο πιθανοτήτων για τη συνολική θνητότητα συσχετιζόμενη με σταδιακά αυξανόμενα επίπεδα λετίνη και αδιπονεκτίνης σε κατηγορίες για την περιφέρεια μέσης (Zoccali et al, 2010).

Μια πρωτότυπη έρευνα προσπάθησε να μελετήσει με ένα καινούριο δείκτη, το δείκτη σχήματος του σώματος, ο οποίος εξαρτάται από την περιφέρεια μέσης αλλά είναι ανεξάρτητος από το ύψος και το βάρος του ατόμου, τη σχέση θνητότητας και αυξημένης κοιλιακής παχυσαρκίας. Αυτό έχει ένα πλεονέκτημα καθώς παρουσιάζονται διαφορές μεταξύ ατόμων διαφορετικής εθνικότητας όσο αφορά τα όρια του ΔΜΣ και της περιφέρειας μέσης. Τόσο ο ΔΜΣ, όσο και περιφέρεια μέσης



δεν εκτιμούν την εναπόθεση λίπους σε όλο το σώμα. (Camhi et al, 2013). Με τον καινούριο δείκτη προσπάθησαν ο Afsar και οι συνεργάτες του (2013) να λύσουν αυτό το πρόβλημα. Βέβαια το μειονέκτημα κάθε καινούριου δείκτη είναι ότι δεν έχουν γίνει εκτεταμένες έρευνες ώστε να μπορέσουν να τεθούν φυσιολογικά όρια, και όρια που σηματοδοτούν αυξημένες πιθανότητες για την εμφάνιση νόσου ή θνητότητας. Οι ερευνητές έκαναν την υπόθεση ότι ο κίνδυνος για θνητότητα επηρεάζεται εκτός από το ΔΜΣ και από την εναπόθεση του λίπους, και κυρίως από την κεντρική εναπόθεση λίπους, όπως έχει παρατηρηθεί μέχρι στιγμής.

Στα πλαίσια μιας αναδρομικής μελέτης, απλά συλλέχτηκαν τα στοιχεία 142 ασθενών από κέντρο αιμοκάθαρσης για 5 χρόνια. Από την ανάλυση που έγινε είδαν ότι ο δείκτης του σχήματος του σώματος συσχετίζεται με το ΔΜΣ ($r = -0.442$; $P < 0.0001$), περιφέρεια μέσης ($r = 0.406$; $P < 0.0001$), λόγος μέσης προς περιφέρειας γοφών ($r = 0.221$; $P < 0.0001$). Ο μέσος του Δείκτη σχήματος του σώματος ήταν 0.0816. Επειδή όπως αναφέρθηκε δεν έχουν θεσπιστεί όρια ακόμα για αυτό το δείκτη τα άτομα κατηγοριοποιήθηκαν σε 2 ομάδες πάνω και κάτω από το μέσο. Στα 5 χρόνια παρακολούθησης δεν παρατηρήθηκε καμία στατιστικά σημαντική συσχέτιση της θνητότητας με τους ανθρωπομετρικούς δείκτες. Αντίστοιχα ο δείκτης του σχήματος του σώματος δεν φάνηκε να συσχετίζεται με τη θνητότητα και στις δύο κατηγορίες (εικόνα 2.2.5, Afsar et al, 2013).



Εικόνα 2.2.5 πιθανότητα επιβίωσης των αιμοκαθαιρόμενων ασθενών με υψηλό ή χαμηλό δείκτη σχήματος σώματος σε σχέση με το μέσο του δείγματος (Afsar et al, 2013).

Τέλος, η Parsons και οι συνεργάτες της (2013) εξέτασαν εκτός από τη χρηστικότητα της περιφέρειας μέσης, ποια είναι η κατάλληλη στιγμή για τη μέτρηση. Όπως και οι ίδιοι αναφέρουν στην εργασία τους, σε ασθενείς σε αιμοκάθαρση το σπλαχνικό λίπος έχει συσχετιστεί με αυξημένους προ-φλεγμονώδεις δείκτες, καρδιαγγειακή πάθηση (Kahraman et al. 2005), και υπνική άπνοια (Sakkas et al. 2007). Το ερώτημα των ερευνητών είναι ποια είναι η κατάλληλη στιγμή μέτρησης της περιφέρειας μέσης, δηλαδή πριν ή μετά την αιμοδιάλυση καθώς υπάρχουν μεταβολές τόσο στο βάρος όσο και στη περιφέρεια της μέσης. Δεδομένου του αρχικού ερωτήματος δεν είναι γνωστό ποιος είναι πιο αντιπροσωπευτικός δείκτης κινδύνου για θνητότητα των ασθενών η πριν ή μετά την αιμοκάθαρση περιφέρεια μέσης. Το τελευταίο ερώτημα ίσως απαντηθεί σε μια μελλοντική μελέτη.

Οι ερευνητές συνέλεξαν δεδομένα από 27 άτομα όπου σύγκριναν κυρίως την περιφέρειας μέσης πριν και μετά από την αιμοκάθαρση. Η μέση μείωση που παρατηρούταν ήταν 3 εκατοστά. Συγκεκριμένα όλες οι γυναίκες (n=9) είχαν περιφέρεια μέσης πριν και μετά την αιμοκάθαρση πάνω από το ανώτατο όριο που έχει θεσπιστεί από τον Παγκόσμιο Οργανισμό υγείας το 2011 (περιφέρεια μέσης



γυναικών <88 εκατοστά). Η μέση περιφέρεια των γυναικών πριν την αιμοκάθαρση ήταν 91.4 ± 5.0 εκατοστά, και μετά την αιμοκάθαρση 87.8 ± 4.8 . Αντίστοιχα 13 από τους 18 άντρες της μελέτης είχαν πάνω από το ανώτατο όριο περιφέρειας μέσης, όπου κανένας από αυτούς μετά την αιμοκάθαρση δεν έπεσε κάτω από αυτό το όριο. Η μέση τιμή για άντρες πριν την αιμοκάθαρση ήταν 98.2 ± 4.0 , και μετά την αιμοκάθαρση ήταν 95.1 ± 3.9 . Επιπρόσθετα ο λόγος μέσης προς περιφέρεια ήταν επίσης για όλους τους ασθενείς πάνω από τα ανώτερα φυσιολογικά όρια που έχουν θεσπιστεί (άντρες =0.9 και γυναίκες =0.83, Yusuf et al. 2005). Ο περιορισμός της έρευνας αυτής είναι ότι είχε μικρό δείγμα και απευθυνόταν κυρίως σε καυκάσιους μη ισπανικής καταγωγής.

Συμπερασματικά από την ανασκόπηση της βιβλιογραφίας παρατηρήθηκε ότι εν αντιθέσει με το ΔΜΣ η αυξημένη περιφέρεια μέσης και ο λόγος μέσης προς περιφέρεια σχετίζονται θετικά με θνητότητα σε αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς, αν και αυτή η σχέση δεν είναι εμφανής σε όλες τις έρευνες. Η περιφέρεια μέσης αντικατοπτρίζει τα επίπεδα ορεξινογόνων ορμονών, οι οποίες επιδρούν στη θνητότητα. Τέλος, η χρήση άλλων δεικτών, όπως αυτού του σχήματος του σώματος, ή της μέτρησης της περιφέρειας της μέσης μετά από την αιμοκάθαρση, δεν έχουν καταφέρει να δείξουν κάποια θετική συσχέτιση με τη θνητότητα. Συνολικά, χρειάζεται μεγαλύτερη διερεύνηση της σχέσης της τοποθεσίας εναπόθεσης λίπους και την επίδραση στη θνητότητα σε αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς, και ίσως με πιο πρότυπες μεθόδους.

Περίληψη των μελετών που συσχέτισαν την περιφέρεια μέσης ή με τη θνητότητα ή με δείκτες κινδύνου σε αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς.

Βιβλιογραφία	Μέγεθος Δείγματος	Χρόνια παρακολούθησης	Αποτελέσματα των μελετών
Postorino et al. 2009	537	3	Προοπτική μελέτη. Η περιφέρεια μέσης σε σχέση με το Δείκτη Μάζας



			Σώματος , και ο λόγος μέσης προς περιφέρεια αποτελούν ένα προγνωστικό δείκτη για τη συνολική και καρδιαγγειακή θνητότητα.
Cordeiro et, 2010	173	3,5	Προοπτική. Μελέτη. Ασθενείς με μεγαλύτερη κοιλιακή παχυσαρκία είχαν μικρότερη επιβίωση. Δεν βρέθηκε συσχέτιση μεταξύ καχεξίας και κοιλιακής εναπόθεσης λίπους .
Zoccali et al, 2010	536	3	Προοπτική μελέτη. Η περιφέρεια μέσης να αποτελεί μεσολαβητή για την σχέση μεταξύ των αδιποκινών και της συνολικής θνητότητας σε αιμοκαθαιρόμενους



			ασθενείς.
Afsar et al, 2013	142	5	Αναδρομική μελέτη. Δεν παρατηρήθηκε συσχέτιση της θνητότητας με κανένα ανθρωπομετρικό δείκτη καθώς και με το δείκτη σχήματος του σώματος
Parsons et al, 2013	27	1	Προοπτική μελέτη. Η περιφέρεια μέσης πριν και μετά την αιμοκάθαρση μειώνεται κατά 3 εκατοστά.

Πίνακας 2.2.1

Βιβλιογραφία

Afsar B, Elsurer R, Kirkpantur A. Body shape index and mortality in hemodialysis patients. *Nutrition*. 2013 Oct;29(10):1214-8

Axelsson J, Rashid Qureshi A, Suliman ME, Honda H, Pecoits-Filho R, Heimbürger O, Lindholm B, Cederholm T, Stenvinkel P. Truncal fat mass as a contributor to inflammation in end-stage renal disease. *Am J Clin Nutr*. 2004 Nov;80(5):1222-9



Camhi SM, Bray GA, Bouchard C, Greenway FL, Johnson WD, Newton RL, et al. The relationship of waist circumference and BMI to visceral, subcutaneous, and total body fat: sex and race differences. *Obesity* 2011;19:402–8.

Cordeiro AC, Qureshi AR, Stenvinkel P, Heimbürger O, Axelsson J, Bárány P, Lindholm B, Carrero JJ. Abdominal fat deposition is associated with increased inflammation, protein-energy wasting and worse outcome in patients undergoing haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2010 Feb;25(2):562-8

Elsayed EF, Sarnak MJ, Tighiouart H, Griffith JL, Kurth T, Salem DN, Levey AS, Weiner DE. Waist-to-hip ratio, body mass index, and subsequent kidney disease and death. *Am J Kidney Dis*. 2008 Jul;52(1):29-38

Huang CY, Zhang R, Culler SD, Kutner NG. Costs and effectiveness of cardiac rehabilitation for dialysis patients following coronary bypass. *Kidney Int*. 2008 Oct;74(8):1079-84

Kahraman S, Yilmaz R, Akinci D, Arici M, Altun B, Erdem Y, Yasavul U, Turgan C. U-shaped association of body mass index with inflammation and atherosclerosis in hemodialysis patients. *J Ren Nutr*. 2005 Oct;15(4):377-86

Mallamaci F, Tripepi G, Zoccali C. Leptin in end stage renal disease (ESRD): a link between fat mass, bone and the cardiovascular system. *J Nephrol*. 2005 Jul-Aug;18(4):464- National Kidney Foundation. KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Diabetes and Chronic Kidney Disease. *AJKD* 2007, 49 (suppl 2): 1-180

Parsons TL, Rombough RE, King-Vanvlack CE, Toffelmire EB. Changes in waist circumference following haemodialysis: a brief report. *J Ren Care*. 2013Sep;39(3):166-71

Postorino M, Marino C, Tripepi G, Zoccali C; CREDIT (Calabria Registry of Dialysis and Transplantation) Working Group. Abdominal obesity and all-cause and cardiovascular mortality in end-stage renal disease. *J Am Coll Cardiol*. 2009 Apr 14;53(15):1265-72

Sakkas GK, Karatzaferi C, Liakopoulos V, Maridaki MD, Lavdas E, Giannaki CD, Gourgoulisanis KI, Stefanidis I. Polysomnographic evidence of sleep



apnoea disorders in lean and overweight haemodialysis patients. *J Ren Care*. 2007 Oct-Dec;33(4):159-64

Scholze A, Rattensperger D, Zidek W, Tepel M. Low serum leptin predicts mortality in patients with chronic kidney disease stage 5. *Obesity (SilverSpring)*. 2007 Jun;15(6):1617-22

Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Bautista L, Franzosi MG, Commerford P, Lang CC, Rumboldt Z, Onen CL, Lisheng L, Tanomsup S, Wangai P Jr, Razak F, Sharma AM, Anand SS; INTERHEART Study Investigators. Obesity and the risk of myocardial infarction in 27,000 participants from 52 countries: a case-control study. *Lancet*. 2005 Nov 5;366(9497):1640-9

Zoccali C, Postorino M, Marino C, Pizzini P, Cutrupi S, Tripepi G; CREDIT Working Group. Waist circumference modifies the relationship between the adipose tissue cytokines leptin and adiponectin and all-cause and cardiovascular mortality in haemodialysis patients. *J Intern Med*. 2011 Feb;269(2):172-81



2.3 Επίδραση λιπώδους και άλιπης μάζας στην θνητότητα αιμοκαθαιρόμενων ασθενών

Από ότι έχει παρουσιαστεί μέχρι στιγμής φαίνεται πως οι παχύσαρκοι αιμοκαθαιρόμενοι ασθενείς, σύμφωνα με το ΔΜΣ, να έχουν καλύτερη επιβίωση αλλά φαίνεται πως η κοιλιακή παχυσαρκία, σύμφωνα με την περιφέρεια μέσης, επηρεάζει αρνητικά την επιβίωση. Οπότε φαίνεται ότι η κατανομή του λίπους επηρεάζει τη συνολική επιβίωση των ασθενών, αλλά το συνολικό λίπος καθώς και ο μυϊκός ιστός ο καθένας χωριστά δεν είναι γνωστό ποιος ευθύνεται για την καλύτερη επιβίωση των ασθενών αυτών. Σκοπός αυτής της βιβλιογραφικής ενότητας είναι η ανασκόπηση της βιβλιογραφίας ώστε να διερευνηθεί η ερώτηση και να δοθούν μελλοντικές κατευθύνσεις για αναζήτηση.

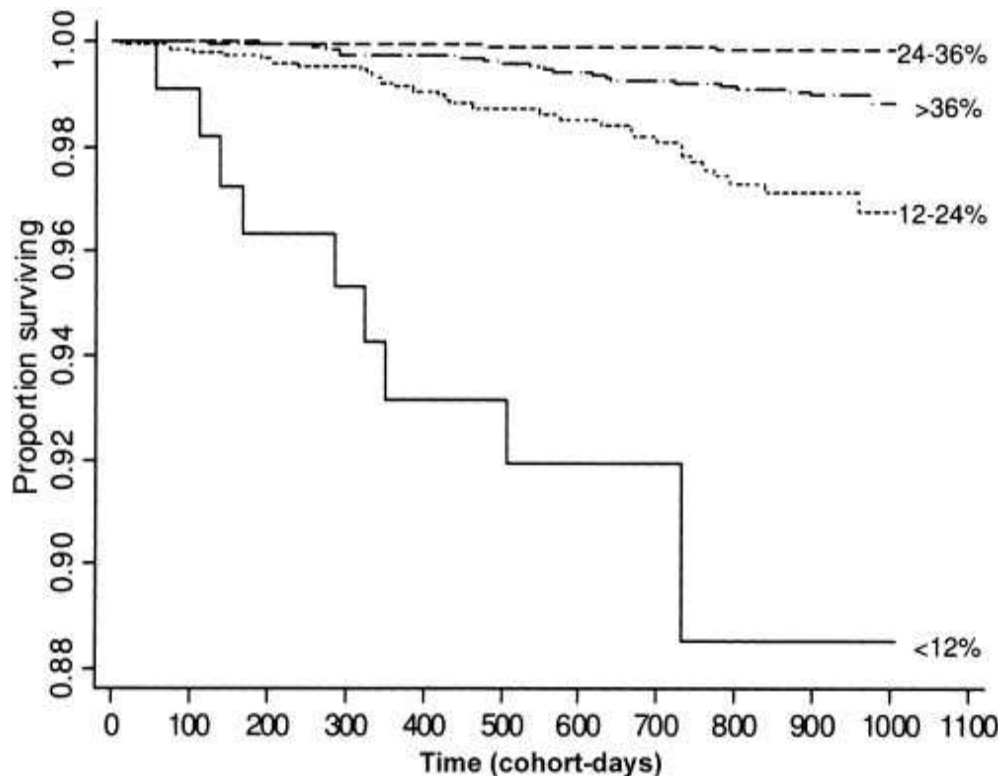
Σε μια προοπτική μελέτη του Kalantar-Zadeh και των συνεργατών του το 2006 προσπάθησαν να δώσουν μια απάντηση στο ερώτημα αυτό. Πιο συγκεκριμένα, βασιζόμενοι σε παρελθοντικές μελέτες από τη χρονολογία της μελέτης παρατήρησαν ότι υπήρχαν αντικρουόμενα αποτελέσματα. Μια ανάλυση δεδομένων 70028 ασθενών σε αιμοκάθαρση, έδειξε ότι η αυξημένη άλιπη μάζα ευθύνεται για την καλύτερη επιβίωση (Beddhu et al, 2003) ενώ σε μια μεγαλύτερη ανάλυση δεδομένων 418055 ασθενών φάνηκε να συμβάλει και το μέγεθος του ατόμου αλλά και ο λιπώδης ιστός στη καλύτερη επιβίωση στους παχύσαρκους ασθενείς (Johansen et al, 2004). Έκαναν λοιπόν οι ερευνητές την υπόθεση αν ο χαμηλός λιπώδης ιστός και η απώλεια του με τον καιρό συνδέονται ανεξάρτητα με υψηλότερα ποσοστά θνησιμότητας αλλά και με καλύτερη ποιότητα ζωής.

Συνολικά στη μελέτη συμμετείχαν για 2,5 χρόνια παρακολούθησης 535 ασθενείς. Οι ανθρωπομετρικές αναλύσεις που έγιναν στους ασθενείς ήταν δερματοπτυχομέτρηση δικεφάλου και τρικεφάλου, MAC, MAMC, ποσοστό % του λίπους, όπου το λίπος υπολογίστηκε με εξίσωση που χρησιμοποιούσε τη δερματική πτυχή του τρικεφάλου, καθώς και με λιπομέτρηση με τεχνική φασματοσκοπίας στο κοντινό υπέρυθρο (NIR). Επίσης έγιναν και βιοχημικές αναλύσεις για την εύρεση



διακύμανσης φλεγμονωδών δεικτών. (Kalantar-Zadeh et al, 2006).

Τα αποτελέσματα τη μελέτης ήταν ότι οι γυναίκες είχαν μεγαλύτερο ποσοστό λίπους (NIR ποσοστό λίπους=34%±7,5%) από τους άντρες (NIR ποσοστό λίπους=19,8%±8%) και με τους δύο τρόπους λιπομέτρησης, ενώ οι άντρες είχαν μεγαλύτερη MAC. Βάσει της λιπομέτρησης, κατηγοριοποίησαν τα άτομα ανάλογα με το ποσοστό λίπους σε 4 κατηγορίες >36%, 24-36%, 12-24% και <12%. Παρατήρησαν ότι η αύξηση του λιπώδους ιστού συσχετιζόταν με χειρότερη κατάσταση υγείας, ενώ υψηλότερες συγκεντρώσεις κρεατινίνης με καλύτερη φυσική και πνευματική κατάσταση. Επίσης, αύξηση στο ποσοστό λίπους και στη κρεατινίνη ορού συσχετιζόταν με καλύτερη επιβίωση. Σε ξεχωριστή εξέταση της σχέσης του λιπώδη ιστού και θνητότητας στα 2,5 χρόνια, χρησιμοποίησαν αυθαίρετα την κατηγορία του λίπους με διακύμανση 24-36% ως ομάδα αναφοράς, και μετά από προσαρμογή για τη δοσολογία διάλυσης και τα δημογραφικά στοιχεία, βρέθηκε ότι οι ομάδες με χαμηλό λίπος είχαν μικρότερο ποσοστό επιβίωσης (εικόνα 2.3.1) σε σύγκριση με την ομάδα αναφοράς. Σε πλήρως προσαρμοσμένο μοντέλο για όλος του φλεγμονώδεις δείκτες και του δείκτες μυϊκής μάζας, για κάθε αύξηση 1% στο λιπώδη ιστό συσχετιζόταν με 3% μικρότερο κίνδυνο θανάτου. Τέλος, στην τελική υπόθεση που έκαναν ότι η αύξηση του λιπώδους ιστού στο χρόνο προσφέρει καλύτερη επιβίωση ενώ η απώλεια λίπους τη μειώνει, σε 411 άτομα, για τα οποία είχαν όλες τις μετρήσεις, δημιούργησαν τρεις ομάδες, αυτή που διατήρησαν το ίδιο ποσοστό λίπους, την ομάδα που έχασαν λίπος (-1% μέσα σε 6 μήνες), και την ομάδα με αύξηση του λίπους (+1% μέσα σε 6 μήνες), όπου και ήταν η ομάδα αναφοράς. Η ομάδα που διατήρησε το λίπος είχε μια πολύ μικρή αύξηση του κινδύνου, ενώ η ομάδα που έχασε λίπος είχε το διπλάσιο κίνδυνο για θάνατο ακόμα και σε προσαρμοσμένο μοντέλο για δημογραφικά στοιχεία, μυϊκή μάζα, φλεγμονώδεις και θρεπτικούς δείκτες στην αρχή της έρευνας (Kalantar-Zadeh et al, 2006).

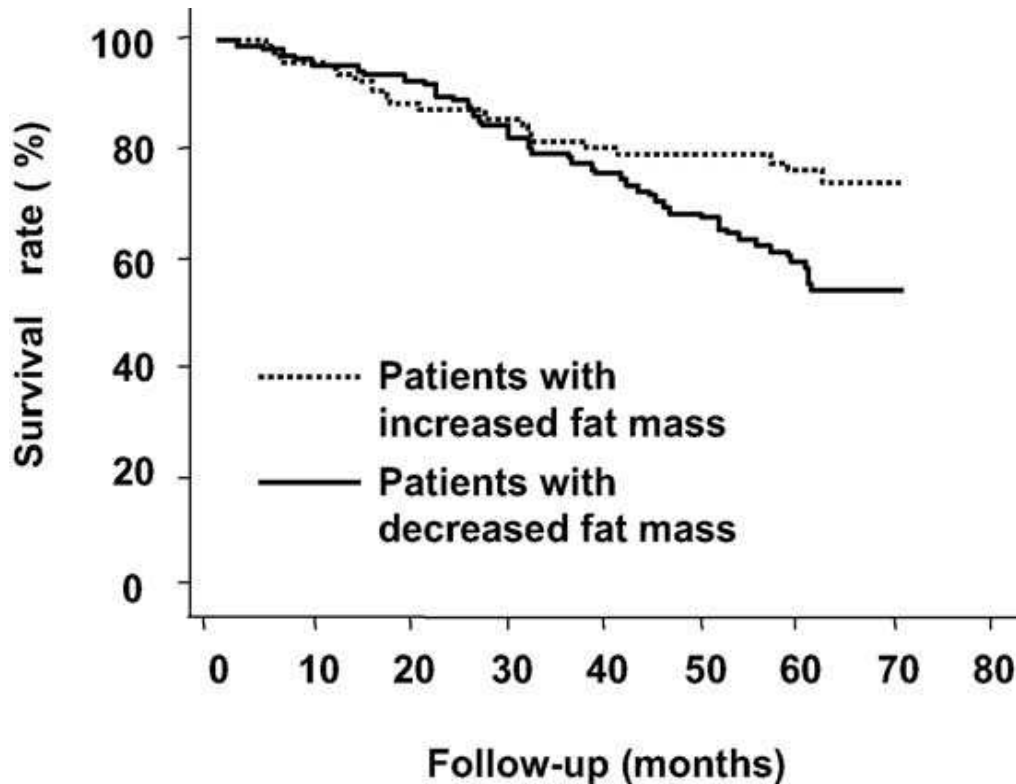


Εικόνα2.3.1 Πολυπαραγοντικό μοντέλο επιβίωσης για ασθενείς σε 4 ομάδες ανάλογα με το ποσοστό λίπους, προσαρμοσμένο για ηλικία, φύλο, φυλή, εθνικότητα, διαβήτη, χρόνος αιμοκάθαρσης, δοσολογία αιμοκάθαρσης, συνοσηρότητα (Kalantar-Zadeh et al, 2006).

Την ίδια χρονολογία, μια ακόμη έρευνα στην Ιαπωνία έρχεται να συμφωνήσει με την προηγούμενη, ότι η απώλεια του λίπους μειώνει την επιβίωση σε αιμοκαθαιρόμενες γυναίκες. Σε αυτή τη μελέτη εξέτασαν σε 190 γυναίκες τη σχέση μεταξύ της θνητότητας και του λιπώδους ιστού, στην αρχή της έρευνας, ή την ετήσια αλλαγή του λίπους, προσαρμοσμένο για θρεπτικούς δείκτες. Η μέτρηση του λίπους έγινε με μέτρηση της απορρόφησης ακτινών X (DEXA) στην αρχή και μετά από 12 μήνες. Ύστερα παρακολουθούσαν τις γυναίκες για 5 χρόνια (Fujino et al, 2006).

Τα αποτελέσματα αυτής της έρευνας έδειξαν ότι από τις 190 γυναίκες, οι 110 γυναίκες έχασαν λίπος και οι 80 είχαν αύξηση. Μετά από ανάλυση της επιβίωσης παρατήρησαν ότι οι γυναίκες που έχασαν λίπος είχαν μειωμένη επιβίωση σε σύγκριση με τις υπόλοιπες γυναίκες (εικόνα 2.3.2). Σε πολυπαραγοντική ανάλυση, μετά από προσαρμογή για ηλικία, διαβήτη, ΔΜΣ, τριγλυκερίδια και άλλες

μεταβλητές, η ετήσια μείωση του λίπους παρέμενε ένας ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για θνητότητα (Fujino et al, 2006).



Εικόνα2.3.2 Ετήσια αλλαγή της λιπώδη μάζας και η πενταετής επιβίωση των γυναικών ασθενών. Ο γυναίκες με απώλεια λίπους είχαν στατιστικά μικρότερη επιβίωση σε όλο το χρόνο παρακολούθησης, σε σύγκριση με τις γυναίκες που είχαν αύξηση του λιπώδους ιστού. (P=0,0210 Kaplan Meier ανάλυση(Fujino et al, 2006).

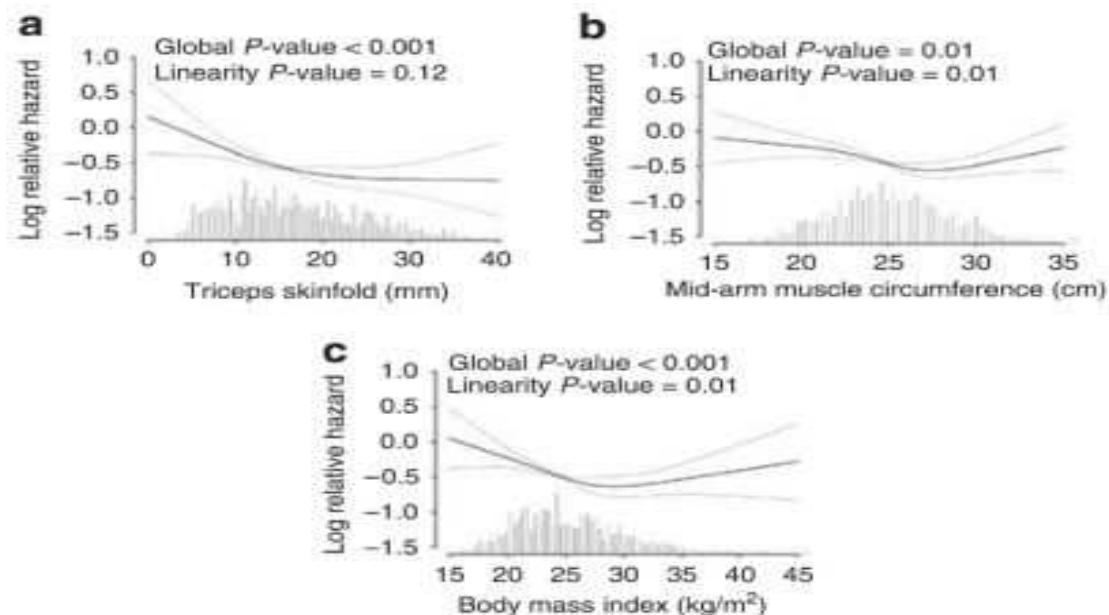
Μια αντίστοιχη μελέτη με τη πρώτη δημοσιεύθηκε το 2010 από τη Huang και τους συνεργάτες της, προσπαθώντας να δώσουν απάντηση στο ερώτημα αν όντως ο αυξημένος ΔΜΣ σχετίζεται με μειωμένη θνητότητα σε αιμοκαθαρόμενους ασθενείς τότε μήπως ο λιπώδης ιστός ή η μυϊκή μάζα είναι τροποποιητικοί παράγοντες ή μεσολαβητές της σχέσης αυτής. Στη ανάλυση της μελέτη αυτής, γνωστή ως «HEMO», συμμετείχαν 1709 ασθενείς όπου συλλέχτηκαν στοιχεία για τη δερματική πτυχή του τρικέφαλου, για MAMC, και το ΔΜΣ.

Τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης έδειξαν ότι τα άτομα με τη μεγαλύτερη δερματική πτυχή ήταν ηλικιωμένοι ασθενείς, κυρίως Αφρο-Αμερικάνοι, διαβητικοί,



με μεγαλύτερο ΔΜΣ και ΜΑΜC. Ο συντελεστής συσχέτισης ήταν 0,62 για δερματική πτυχή και ΔΜΣ, 0,63 για ΜΑΜC και ΔΜΣ, και 0,17 μεταξύ δερματικής πτυχής τρικέφαλου και ΜΑΜC. Μεταξύ συνολικής θνητότητας και δερματικής πτυχής τρικέφαλου υπήρξε μια γραμμική σχέση, ενώ για το ΔΜΣ υπήρξε μια U σχέση με την ελάχιστη θνητότητα να παρουσιάζεται στα 30 kg/m² (εικόνα 2.3.3). Σε πολυπαραγοντική ανάλυση της σχέσης της συνολικής θνητότητας και δερματικής πτυχής το τρικέφαλου, η αρνητική συσχέτιση έγινε ισχυρότερη μετά από προσαρμογή για δημογραφικά στοιχεία, συνοσηρότητα, θρεπτική κατάσταση, εργαστηριακές εξετάσεις, και χαρακτηριστικά της αιμοκάθαρσης (Huang et al, 2010).

Τόσο και για το ΔΜΣ όσο και στη δερματική πτυχή, όσο μεγαλύτερα τα αποτελέσματα ήταν τόσο μικρότερη ήταν η θνητότητα. Συγκεκριμένα για αύξηση μιας τυπικής απόκλισης ο κίνδυνος ήταν 0.83, 0,90 και 0,85 για τη δερματική πτυχή του τρικέφαλου, για ΜΑΜC, και για το ΔΜΣ. Τέλος, η συνολική θνητότητα ήταν σε χαμηλότερη τιμή όταν έφτιαζαν ένα μοντέλο με τη δερματική πτυχή και ΜΑC όπου οι κίνδυνοι τους δεν άλλαξαν, που σημαίνει ότι και οι δύο αποτελούν ανεξάρτητους προστατευτικούς παράγοντες μεταξύ τους για τη θνητότητα αλλά επίσης δεν υπήρχε συνεργεία μεταξύ τους (Huang et al, 2010).



Εικόνα 2.3.3 Σχέση μεταξύ συνολικής θνητότητας και σύνθεσης σώματος. (Huang et al, 2010).



Την ίδια χρονολογία η Noori και οι συνεργάτες της (2010) δημοσίευσαν μια παρόμοια έρευνα με τη προηγούμενη με τη διαφορά ότι έγινε κατηγοριοποίηση μεταξύ των φύλων για την εξαγωγή πιο ειδικών συμπερασμάτων, όπου θα δώσουν καλύτερες κατευθύνσεις στη μελλοντική περίθαλψη των ασθενών σε αιμοκάθαρση. Ο τρόπος λιπομέτρησης έγινε με μέτρηση φασματοσκοπίας στο κοντινό υπέρυθρο. Βάση των αποτελεσμάτων, χώρισε με ισοκατανομή (στους κύριους συγχυτικούς παράγοντες ηλικία, φυλή, εθνικότητα και διαβήτη), τους ασθενείς σε 4 κατηγορίες, ανάλογα με το ποσό της λιπώδους μάζας και της άλιπης μάζας, αντίστοιχα.

Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν ότι τόσο οι άντρες αλλά και οι γυναίκες με μεγαλύτερη άλιπη μάζα είχαν και υψηλότερο ΔΜΣ, μεγαλύτερο ποσοστό λίπους, και MAMC, και αντίστροφα, οι άντρες και οι γυναίκες με μεγαλύτερη λιπώδη μάζα είχαν μεγαλύτερο ΔΜΣ, MAMC, και μεγαλύτερο ποσοστό διαβήτη. Στους άντρες, μεγαλύτερα ποσοστά λιπώδους ιστού σχετίστηκαν με καλύτερη επιβίωση σε μικτά προσαρμοσμένο μοντέλο ανάλυσης [0.45 (0.23, 0.88)]. Στις γυναίκες και η άλιπη μάζα αλλά και ο λιπώδης είχαν προστατευτική δράση μετά από προσαρμογή. Για την κατηγορία με τη μεγαλύτερη άλιπη μάζα, λιπώδη μάζα και ποσοστό του λίπους ο κίνδυνος ήταν 0.34 (0.17, 0.67) 0.38 (0.20, 0.71) και 0.57 (0.32, 1.03), αντίστοιχα σε σύγκριση με την πρώτη κατηγορία. Σε περαιτέρω ανάλυση στα δύο φύλα οι γυναίκες με αυξημένη άλιπη μάζα και λιπώδη μάζα είχαν καλύτερη επιβίωση ενώ οι άντρες φάνηκε να έχουν μια αντίστροφη J σχέση με το ποσοστό του λίπους (Noori et al, 2010).

Το 2011 μια άλλη ομάδα ερευνητών προσπάθησε να εξετάσει τη σχέση της λιπώδης και άλιπης μάζας με τη δυσθρεψία των ασθενών σε αιμοκάθαρση (Kadiri et al, 2011). Η δυσθρεψία στην πλειοψηφία των ασθενειών συνδέεται με τη θνητότητα καθώς δυσθρεπτικοί ασθενείς έχουν φτωχή πρόγνωση ίασης και επιβίωσης. Πιο συγκεκριμένα, αναφέρεται ότι οι ασθενείς σε αιμοκάθαρση εμφανίζουν δυσθρεψία σε ένα ποσοστό 23-76%, και αυτή η διακύμανση οφείλεται κυρίως λόγω ηλικίας, συνοσηρότητας, και στη ποιότητα της διάλυσης (Kalantar-Zadeh et al, 2003). Συνήθως η αθηροσκλήρωση συνυπάρχει στους ασθενείς σε αιμοδιάλυση και κυρίως στους δυσθρεπτικούς ασθενείς. Σκοπός λοιπόν της εργασίας των ερευνητών ήταν να δουν σε ποιο βαθμό οι ανθρωπομετρικοί δείκτες και βιοχημικοί μπορεί να προσδιορίσουν τη θρεπτική κατάσταση των ασθενών σε αιμοκάθαρση. Για το σκοπό



αυτό συγκέντρωσαν 37 άτομα. Η μέτρηση του λίπους έγινε με μέτρηση της απορρόφησης ακτινών X (DEXA) καθώς συγκεντρώθηκαν και βιοχημικοί δείκτες θρεπτικής κατάστασης όπως S-κρεατινίνη, προαλβουμίνη, αλβουμίνη, τρανσφερίνη και χοληστερόλη. Σύμφωνα με το ΔΜΣ κατηγοριοποιήθηκαν οι ασθενείς σε δύο ομάδες, $<18,5 \text{ kg/m}^2$, και $\geq 18,5 \text{ kg/m}^2$. Ο επιπολασμός των καρδιαγγειακών ήταν μεγαλύτερος στη δεύτερη ομάδα καθώς και εμφάνιση διαβητικής νεφροπάθειας. Ο ΔΜΣ συσχετιζόταν θετικά με τη λιπώδη μάζα των ασθενών ($r= 0,493$, $P=0,002$) παρόλο που η άλιπη μάζα δεν είχε στατιστικά σημαντική συσχέτιση ($r= 0,278$, $P=0,085$). Η λιπώδης μάζα των ασθενών συσχετίστηκε θετικά με την αλβουμίνη ορού, την αναιμία, και τα καρδιαγγειακά. Η άλιπη μάζα συσχετίστηκε αρνητικά στους άντρες με τη συγκέντρωση χοληστερόλης και τα καρδιαγγειακά ενώ ο ΔΜΣ σχετίστηκε θετικά με την αλβουμίνη ορού, και την αναιμία.

Μια αντίστοιχη μελέτη (Gallar-Ruiz et al, 2012) έρχεται να προσθέσει την προηγούμενη έρευνα. Η λιπώδη μάζα των ασθενών υπολογίστηκε με τη μέθοδο της βιοηλεκτρικής εμπέδησης. Από 77 άτομα που συμμετείχαν στην μελέτη παρατήρησαν τα εξής: ότι για κάθε μονάδα αύξηση επί τοις εκατό άλιπης μάζας η πιθανότητα για ΔΜΣ $\geq 25,0 \text{ kg/m}^2$ μειωνόταν κατά 11%, αντίστοιχα για κάθε μονάδα αύξησης επί τοις εκατό για την αδιπνεκτίνη η πιθανότητα για ΔΜΣ $\geq 25,0 \text{ kg/m}^2$ μειωνόταν κατά 12%. Σε ανάλυση της σύνθεσης του σώματος οι υπέρβαροι ασθενείς είχαν μεγαλύτερη ποσότητα λίπους, περισσότερο εξωκυττάριο υγρό και μικρότερη άλιπη μάζα. Οι ασθενείς που είχαν αυξημένη συγκέντρωση ύδατος είχαν μεγαλύτερη συνοσηρότητα, χαμηλότερη πίεση, και μεγαλύτερη συγκέντρωση εξωκυττάρων υγρών, όπου και ο λόγος εξωκυττάρου προς ενδοκυττάρου υγρού ήταν πιο διαταραγμένος. Αυτά τα αποτελέσματα δείχνουν πως τα υπέρβαρα άτομα της μελέτης είχαν μεγαλύτερη φλεγμονή και πιθανότατα μικρότερο προσδόκιμο επιβίωσης. Επίσης είχαν υψηλότερα επίπεδα λεπτίνης καθώς και χαμηλότερα επίπεδα αδιπνεκτίνης.

Τέλος μια πρωτότυπη μελέτη δημοσιεύθηκε το 2013, αναλύοντας τα δεδομένα της «HEMO» μελέτης, όπου παρατήρησαν τις αλλαγές στις ανθρωπομετρικές μετρήσεις και πως αυτές επηρεάζουν τη θνητότητα των αιμοκαθαιρόμενων ασθενών (Su et al, 2013). Οι συμμετέχοντες στη μελέτη αυτή ήταν 1800 αιμοκαθαιρόμενοι



ασθενείς. Οι μετρήσεις που χρησιμοποιήθηκαν για τη μελέτη αυτή ήταν ο ΔΜΣ, οι δερματικές πτυχές τρικέφαλου, δικέφαλου, και υποωμοπλατιαίας, καθώς και MAC. Η διαιτητική και πρωτεϊνική πρόσληψη προσδιοριζόταν ετησίως με δύο ανακλήσεις εικοσιτετραώρου. Τα πρωταρχικά σημεία τερματισμού της παρακολούθησης ήταν ο θάνατος από όλα τα αίτια, ενώ τα δευτερεύοντα ήταν η εισαγωγή σε νοσοκομείο, καρδιαγγειακός θάνατος-συμβάν ή θάνατος από λοίμωξη.

Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν ότι η κατά μέσο όρο πτώση της MAC ήταν 0,26 εκατοστά ανά χρόνο. Για κάθε μείωση 2 εκατοστών στη MAC, από τα εναρκτήρια δεδομένα της έρευνας, ο κίνδυνος θνητότητας αυξανόταν κατά 14%. Για απότομη πτώση της MAC ο κίνδυνος αυξανόταν 58%. Σε πιο αναλυτικό μοντέλο στο οποίο είχε γίνει κατηγοριοποίηση σε ομάδες πάνω και κάτω από ΔΜΣ=25 kg/m² παρατήρησαν τα εξής: τα άτομα που είχαν ΔΜΣ χαμηλό καθώς και χαμηλή MAC ή απότομη πτώση του, διέτρεχαν μεγαλύτερο κίνδυνο θανάτου. Αυτές οι συσχετίσεις δεν ήταν στατιστικά σημαντικές για αυξημένο ΔΜΣ (εικόνα 2.3.4).

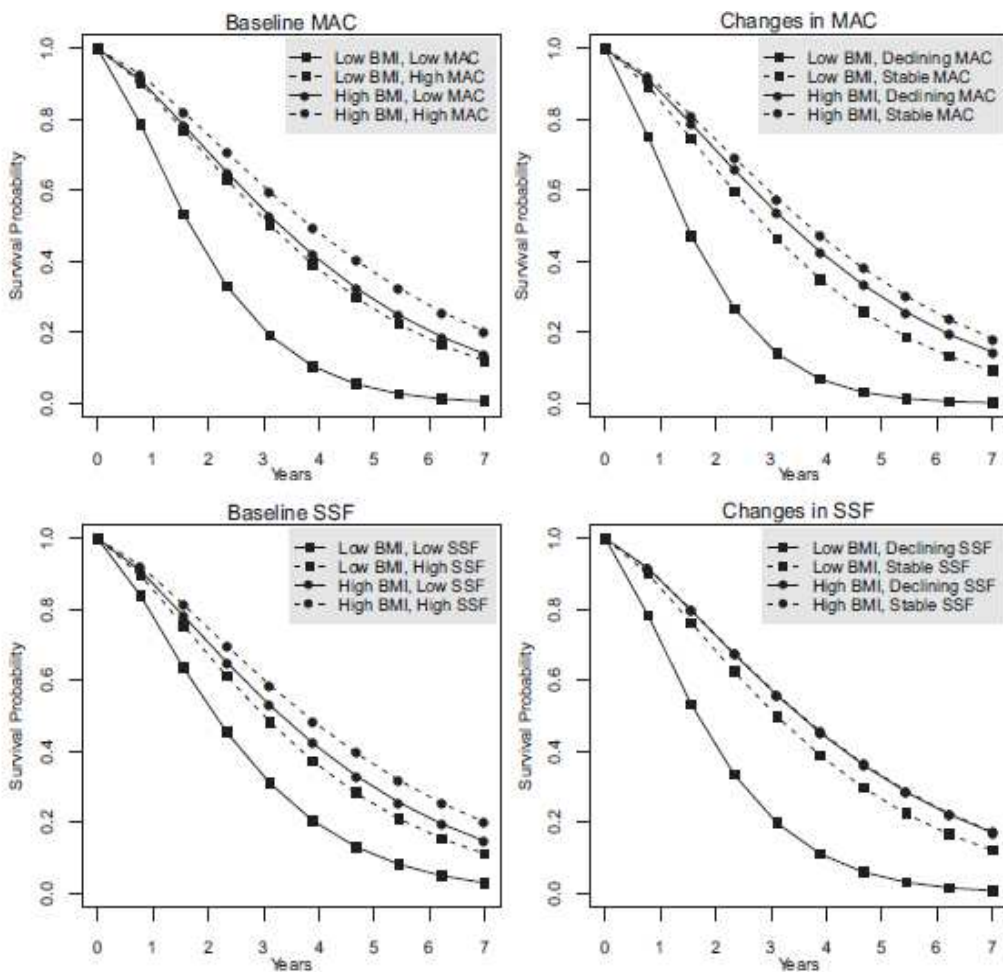
Αντίστοιχα για το άθροισμα των τριών δερματικών πτυχών παρατήρησαν ότι για κάθε μείωση 5 χιλιοστών υπήρχε 4% καλύτερη επιβίωση των ασθενών. Σε πιο αναλυτικό μοντέλο που είχε γίνει η κατηγοριοποίηση σε ομάδες με το ΔΜΣ παρατήρησαν στην ομάδα με χαμηλό ΔΜΣ η μείωση του αθροίσματος των πτυχών μείωναν την επιβίωση κατά 22%, μια σχέση που δεν ήταν στατιστικά σημαντική για την άλλη ομάδα (εικόνα 2.1.4, Su et al, 2013).

Όσον αφορά τα καρδιαγγειακά συμβάντα σε προσαρμοσμένο μοντέλο, η απότομη πτώση της MAC σχετίστηκε με αύξηση του καρδιαγγειακού θανάτου ή εισαγωγής στο νοσοκομείο κατά 49%. Το άθροισμα των πτυχών δεν ήταν στατιστικά σημαντικό. Το 47,1% όλων των καρδιαγγειακών περιστατικών είχαν χαμηλό ΔΜΣ και το υπόλοιπο 42,9% είχε υψηλό. Τη μεγαλύτερη συσχέτιση με τη πτώση της MAC είχε ο θάνατος από λοίμωξη με 2,5 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο. Μια παρόμοια σχέση παρατηρήθηκε και για την πτώση στο άθροισμα των πτυχών (Su et al, 2013)

Συμπερασματικά, από την ανασκόπησης της βιβλιογραφίας παρατηρήθηκε ότι τα άτομα με αυξημένο ΔΜΣ, είχαν αυξημένη λιπώδη μάζα, και συνήθως αυξημένη άλιπη μάζα,. Τα αυξημένα ποσοστά του λίπους και της άλιπης μάζας βρέθηκαν να



βελτιώνουν ανεξάρτητα την επιβίωση (Noori et al, 2010, Huang et al, 2010). Στους άντρες η σχέση μεταξύ αυξημένου ποσοστού λίπους και επιβίωσης είναι προστατευτική ενώ στις γυναίκες σημαντικό ρόλο παίζει και η άλιπη μάζα ανεξάρτητα του λίπους του σώματος (Noori et al, 2010). Το πρώτο διάστημα, μέχρι ενός έτους, πιθανώς η απώλεια λίπους να επηρεάζει αρνητικά την θνητότητα (Kalantar et al, 2006, Fujino et al, 2006), ενώ ανεξαρτήτου χρόνου η απώλεια λίπους επηρεάζει άτομα με $\Delta\text{ΜΣ} < 25 \text{ kg/m}^2$ (Su et al, 2013). Αντίστοιχα, πιθανώς η απώλεια μυϊκής μάζας, ανεξαρτήτως $\Delta\text{ΜΣ}$, να αυξάνει τη θνητότητα (Su et al, 2013). Περισσότερη μελέτη χρειάζεται για να γίνει ξεκάθαρο αν υπάρχει κάποιο κατώφλι ποσοστού λίπους που να επηρεάζει αρνητικά ή θετικά τη θνητότητα ή πότε η απώλεια λίπους δεν επηρεάζει τη θνητότητα, καθώς το ποσοστό λίπους σχετίζεται με αυξημένους προφλεγμονώδεις δείκτες (Gallar-Ruiz et al, 2012) και την πιθανή εμφάνιση καρδιαγγειακών σε αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς (Kadiri et al, 2011).





Εικόνα 2.3.4 Προσαρμοσμένο μοντέλο καμπύλων επιβίωσης για όλες τις αιτίες θανάτου σε σχέση με την περίμετρο στο μέσο του βραχίονα και του αθροίσματος τριών δερματικών πτυχών (τρικέφαλου, δικέφαλου, υποωμοπλαταιαία). Το μοντέλο είναι προσαρμοσμένο , για ηλικία , φύλο, φυλή, αλβουμίνη, διαβήτη, συνοσηρότητα, και δοσολογία διάλυσης. Δείκτης Μάζας Σώματος <math><25 \text{ kg/m}^2</math> χαμηλό, Δείκτη Μάζας Σώματος $\geq 25 \text{ kg/m}^2</math> υψηλό. Χαμηλό περίμετρος μέσο του βραχίονα και του αθροίσματος τριών δερματικών πτυχών= μια τυπική απόκλιση κάτω από τη . Υψηλό περίμετρος στο μέσο του βραχίονα και του αθροίσματος τριών δερματικών πτυχών= μια τυπική απόκλιση πάνω από τη μέση τιμή. Απότομη πτώση σε περίμετρο στο μέσο του βραχίονα και του αθροίσματος τριών δερματικών πτυχών= πτώση μιας τυπικής απόκλισης από τις μέσες τιμές (Su et al, 2013)$

Περίληψη των μελετών που συσχέτισαν την λιπώδη ή τη άλιπη μάζα με τη θνητότητα ή με δείκτες κινδύνου σε αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς.

Βιβλιογραφία	Μέγεθος Δείγματος	Χρόνια παρακολούθησης	Αποτελέσματα των μελετών
--------------	-------------------	-----------------------	--------------------------



Kalantar-Zadeh et al, 2006.	535	2,5	Προοπτική μελέτη. Ο λιπώδης ιστός μειώνει την ποιότητα ζωής, αλλά αυξάνει την επιβίωση. Για κάθε αύξηση 1% του λιπώδους ιστού μειώνεται 3% ο κίνδυνος θνητότητας. Η απώλεια λίπους διπλασιάζει το κίνδυνο θνητότητας.
Fujino et al, 2006	190	5	Προοπτική μελέτη. Η μείωση του λίπους αποτελεί ένα ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για συνολική θνητότητα στον αιμοκαθαιρόμενο γυναικείο πληθυσμό
Huang et al,2010	1709	6,6	Προοπτική μελέτη. Τόσο η λιπώδης αλλά και η άλιπη μάζα αποτελούν



			,ανεξάρτητα προστατευτικό παράγοντα για θνητότητα από όλες τις αιτίες.
Noori et al, 2010	742	5	Προοπτική μελέτη. Μεγαλύτερη λιπώδης και άλιπη μάζα ευνοεί την επιβίωση στις αιμοκαθαρόμενες γυναίκες ενώ στους άντρες το ποσοστό του λίπους.
Kadiri et al, 2011	37		Διασταυρούμενη μελέτη παρατήρησης. Η λιπώδης μάζα σχετίζεται θετικά με τα καρδιαγγειακά ενώ η άλιπη όχι.
Gallar-Ruiz et al, 2012	77		Διασταυρούμενη μελέτη παρατήρησης. Τα υπέρβαρα άτομα είχαν μεγαλύτερη φλεγμονή υψηλότερα επίπεδα λεπτίνης καθώς και



			χαμηλότερα επίπεδα αδιπνεκτικής και πιθανότατα μικρότερο προσδόκιμο επιβίωσης.
Su et al, 2013	1800	6,6	Οι πτώσεις κυρίως της Περιμέτρου στο μέσο του βραχίονα σχετίζονται με αυξημένη θνητότητα. Οι δερματικές πτυχές δεν είχαν τις ίδιες ισχυρές συσχετίσεις.

Πίνακας2.3.1

Βιβλιογραφία

Beddhu S, Pappas LM, Ramkumar N, Samore M. Effects of body size and body composition on survival in hemodialysis patients. J Am Soc Nephrol. 2003 Sep;14(9):2366-72

Fujino Y, Ishimura E, Okuno S, Tsuboniwa N, Maekawa K, Izumotani T, Yamakawa T, Inaba M, Nishizawa Y. Annual fat mass change is a significant predictor of mortality in female hemodialysis patients. Biomed Pharmacother. 2006 Jun;60(5):253-7

Gallar-Ruiz P, Digioia C, Lacalle C, Rodríguez-Villareal I, Laso-Laso N, Hinostroza-Yanahuaya J, Oliet-Pala A, Herrero-Berron JC, Ortega-Marcos O, Ortiz-Libreros M, Mon-Mon C, Cobo-Jaramillo G, Vigil-Medina A. Body composition in



patients on haemodialysis: relationship between the type of haemodialysis and inflammatory and nutritional parameters. *Nefrologia*. 2012 Jul 17;32(4):467-76

Huang CX, Tighiouart H, Beddhu S, Cheung AK, Dwyer JT, Eknoyan G, Beck GJ, Levey AS, Sarnak MJ. Both low muscle mass and low fat are associated with higher all-cause mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int*. 2010 Apr;77(7):624-9

Johansen KL, Young B, Kaysen GA, Chertow GM. Association of body size with outcomes among patients beginning dialysis. *Am J Clin Nutr*. 2004 Aug;80(2):324-32

Kadiri Mel M, Nechba RB, Oualim Z. Factors predicting malnutrition in hemodialysis patients. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2011 Jul;22(4):695-704

Kalantar-Zadeh K, Block G, Humphreys MH, Kopple JD. Reverse epidemiology of cardiovascular risk factors in maintenance dialysis patients. *Kidney Int*. 2003 Mar;63(3):793-808

Kalantar-Zadeh K, Kuwae N, Wu DY, Shantouf RS, Fouque D, Anker SD, Block G, Kopple JD. Associations of body fat and its changes over time with quality of life and prospective mortality in hemodialysis patients. *Am J Clin Nutr*. 2006 Feb;83(2):202-10

Noori N, Kovesdy CP, Dukkipati R, Kim Y, Duong U, Bross R, Oreopoulos A, Luna A, Benner D, Kopple JD, Kalantar-Zadeh K. Survival predictability of lean and fat mass in men and women undergoing maintenance hemodialysis. *Am J Clin Nutr*. 2010 Nov;92(5):1060-70

Su CT, Yabes J, Pike F, Weiner DE, Beddhu S, Burrowes JD, Rocco MV, Unruh ML. Changes in Anthropometry and Mortality in Maintenance Hemodialysis Patients in the HEMO Study. *Am J Kidney Dis*. 2013 Jul 13



Κεφάλαιο 3^ο

Επίδραση κλασικών παραγόντων κινδύνου στη θνητότητα των αιμοκαθαιρόμενων



3.1 Επίδραση της χοληστερόλης στην θνητότητα αιμοκαθαιρόμενων ασθενών

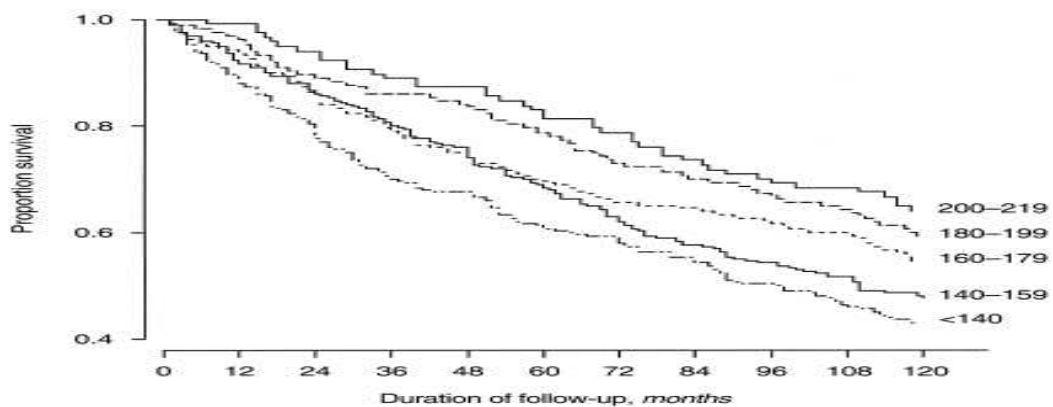
Στο προηγούμενο κεφάλαιο παρατηρήθηκε ότι οι παχύσαρκοι ασθενείς, αυτοί με αυξημένο ΔΜΣ, μεγαλύτερη λιπώδη μάζα, MAC, MAMC, έχουν μικρότερο κίνδυνο θανάτου. Αντίστοιχα οι ασθενείς που δεν έχουν μείωση στους προηγούμενους δείκτες με τα χρόνια, έχουν επίσης καλύτερη επιβίωση. Γενικά οι ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια έχουν ένα από τους μεγαλύτερους κινδύνους για την εμφάνιση καρδιαγγειακού θανάτου που φτάνει τις 10-20 φορές παραπάνω από ότι στο γενικό πληθυσμό (Foley et al, 1998). Παρόλα αυτά παρουσιάζεται μια αντίστροφη σχέση και για βιοχημικούς παράγοντες κινδύνου όπως είναι η χοληστερόλη, η αρτηριακή πίεση, κρεατίνη, παραθορμόνη κ.α. (Kalantar-Zadeh et al, 2005).

Πιο συγκεκριμένα, για τη χοληστερόλη έχει παρατηρηθεί ότι συνήθως τα χαμηλότερα επίπεδα σε αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς συνδέονται με μεγαλύτερη φλεγμονή και δυσθρεψία. Τα υψηλότερα επίπεδα στη χοληστερόλη συνδέονται με καλύτερη θρεπτική κατάσταση των ασθενών, και καλύτερη επιβίωση (Liu et al, 2004). Σκοπός αυτής της ενότητας είναι η ανασκόπηση της βιβλιογραφίας και η διερεύνηση της σχέσης της χοληστερόλης με τη θνητότητα των αιμοκαθαιρόμενων ασθενών.

Το 2002 δημοσιεύθηκε μια μελέτη από τον Iseki και τους συνεργάτες του οι οποίοι εξέτασαν τη σχέση μεταξύ χοληστερόλης και την πρόγνωση της επιβίωσης των αιμοκαθαιρόμενων ασθενών μετά από προσαρμογή για φύλο, ηλικία, διαβήτη, αλβουμίνη ορού, και ΔΜΣ. Με σκοπό την ανάλυση αυτή συγκέντρωσαν 1167 άτομα όπου τα παρακολουθούσαν για δέκα χρόνια. Η ανάλυση των δεδομένων έδειξε ότι η μέση αρχική χοληστερόλη ήταν $171,0 \pm 40,8$ mg/dl με διακύμανση τιμών από 76-378 mg/dl.

Όσον αφορά την επίδραση της χοληστερόλης στη θνητότητα, φαίνεται η θνητότητα να είναι χαμηλότερη (35,7%) για επίπεδα χοληστερόλης 200-219 mg/dl, και υψηλότερη (57,2%) για χοληστερόλη κάτω από 140 mg/dl, αντίστοιχα και ο

ρυθμός επιβίωσης (εικόνα 3.1.1). Παρόλα αυτά τα άτομα με μεγαλύτερη από 220 mg/dl χοληστερόλη είχαν το μεγαλύτερο ποσοστό καρδιαγγειακών και ξαφνικών θανάτων από όλους τους υπόλοιπους. Τέλος, σε προσαρμοσμένο μοντέλο για τους προαναφερθέντες συγχυτικούς παράγοντες, παρατηρήθηκε ότι για κάθε μονάδα αύξησης στη χοληστερόλη ο κίνδυνος μειωνόταν κατά 0.3 %. Οι παράγοντες που επηρέαζαν τα επίπεδα της χοληστερόλης ήταν η ηλικία, ο ΔΜΣ και η αλβουμίνη ορού (Iseki et al, 2002).



Εικόνα 3.1.1 Καμπύλες επιβίωσης για ομάδες ατόμων χωρισμένοι βάση της χοληστερόλης στην αρχή της μελέτης (Iseki et al, 2002).

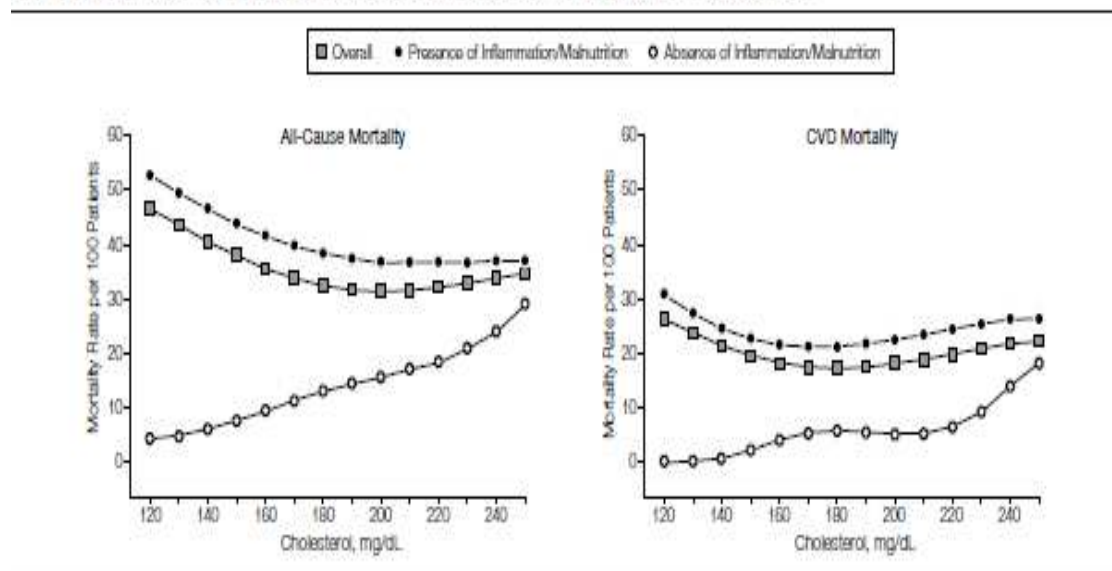
Μια αντίστοιχη έρευνα έρχεται να ενισχύσει την προηγούμενη μελέτη, εξετάζοντας τη σχέση χοληστερόλης και θνητότητας και την ύπαρξη δυσθρεψίας ή φλεγμονής (Liu et al, 2004). Συνήθως ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια, η φλεγμονή και/ή δυσθρεψία συχνά συνυπάρχουν γιατί η χαμηλή αλβουμίνη ορού, ένας δείκτης δυσθρεψίας, επηρεάζεται και αυτή από την ύπαρξη φλεγμονής (Kaysen, 2013). Και η φλεγμονή και η δυσθρεψία έχουν ενοχοποιηθεί για αντίστροφη σχέση με την επιβίωση των αιμοκαθαιρόμενων ασθενών (Pecoits-Filho et al, 2002).

Για τη διερεύνηση της υπόθεσης των ερευνητών συγκέντρωσαν δεδομένα από 1041 ασθενείς, από 81 διαφορετικά κέντρα αιμοκάθαρσης. Η διάρκεια παρακολούθησης των ασθενών ήταν 3 χρόνια. Τα δεδομένα που χρησιμοποίησαν κυρίως ήταν η αλβουμίνη ορού, η ολική χοληστερόλη, η HDL-χοληστερόλη, και τα τριγλυκερίδια. Η ανάλυση των αποτελεσμάτων της μελέτης έδειξε ότι το 77% των ασθενών είχαν φλεγμονή-δυσθρεψία. Η παρουσία της φλεγμονής-δυσθρεψίας ήταν



κυρίως σε μεγαλύτερης ηλικίας ασθενείς, με μεγαλύτερη συνοσηρότητα, παρουσία καρδιαγγειακής νόσου, διαβήτη, και υψηλότερου ΔΜΣ και χαμηλότερης χοληστερόλης. Τα χαμηλότερα επίπεδα χοληστερόλης σχετιζόντουσαν με υψηλότερη θνητότητα σε όλο το δείγμα της μελέτης και σε όσους είχαν φλεγμονή-δυσθρεψία. Σε όσους δεν είχαν, η σχέση χοληστερόλης και θνητότητας ήταν η αντίθετη. Σε προσαρμοσμένο μοντέλο επιβίωσης των ασθενών για ηλικία, φύλο, φυλή η πρώτη σχέση που αναφέρθηκε παρέμενε, αλλά χανόταν όταν γινόταν προσθήκη στο μοντέλο της αλβουμίνη ορού, συνοσηρότητας και φλεγμονωδών παραγόντων. Σε απουσία φλεγμονής-δυσθρεψία η χοληστερόλη σε προσαρμοσμένο μοντέλο είχε πιο ισχυρή θετική σχέση με τη θνητότητα. Ο σχετικός κίνδυνος, στην ίδια κατηγορία, ήταν για κάθε 40mg/dl αύξηση της χοληστερόλης 51% του ολικού κινδύνου. Συνολικά, εκτός του καρδιαγγειακού κινδύνου η αντίστροφη σχέση υπήρχε για ασθενείς σε φλεγμονή-δυσθρεψία, ενώ σε απουσία της τότε υπήρχε μια θετική γραμμική σχέση(εικόνα 3.1.2).Οι ερευνητές από την μελέτη τους συμπέραναν ότι η αντίστροφη σχέση που παρουσιάζεται είναι λόγω της φλεγμονής των ασθενών, οι οποίοι είναι σε πλειοψηφία, και όχι λόγω της προστατευτικής δράσης της χοληστερόλης(Liu et al, 2004).

Figure 3. Estimated 3-Year All-Cause and Cardiovascular Disease (CVD) Mortality by Cholesterol Level

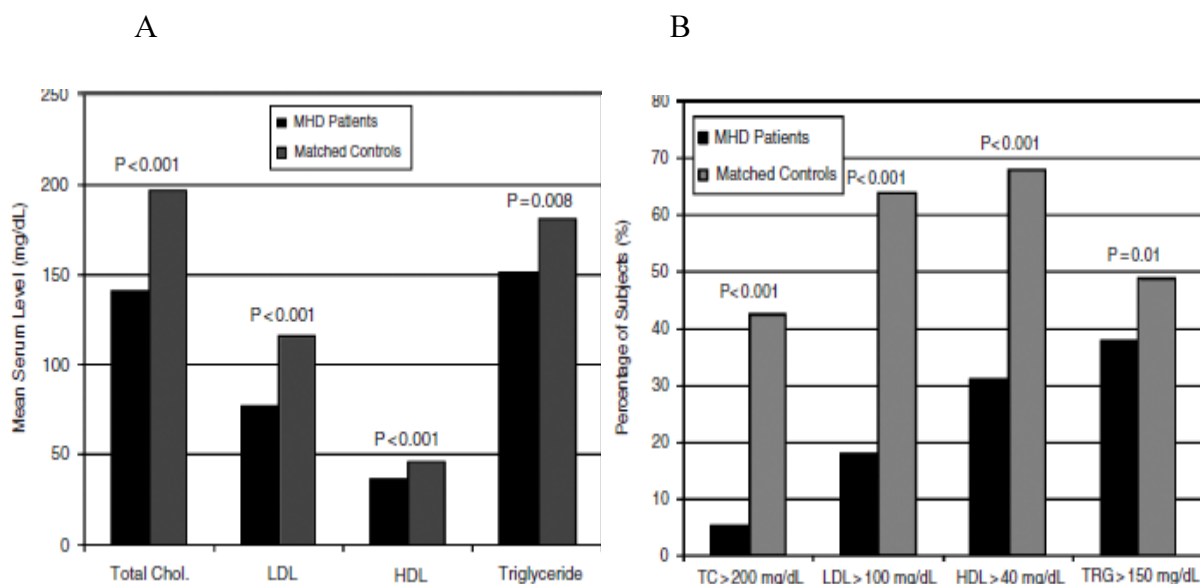


Serum cholesterol is modeled as a fifth-order polynomial, and all values are predicted from Cox models adjusted to age, sex, race, modality, and smoking status of the entire study group at each cholesterol level. To convert cholesterol from mg/dL to mmol/L, multiply values by 0.0259.

Εικόνα 3.1.2 (Liu et al, 2004).



Μια ενδιαφέρουσα μελέτη δημοσιεύθηκε το 2005 από τον Kalantar-Zadeh . και τους συνεργάτες του με σκοπό την εξέταση των επιπέδων των λιπιδίων στους αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς σε σύγκριση με ασθενείς, μη αιμοκαθαιρόμενους, με μεγάλη θνησιμότητα. Σκοπός της εργασίας είναι ότι παρόλο που τα επίπεδα χοληστερόλης δεν είναι συνήθως αυξημένα σε αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς σε σύγκριση με αντίστοιχους ασθενείς σε στα κύρια χαρακτηριστικά (ηλικία, βάρος ύψος, φύλο, εθνικότητα, διαβήτη) αν τελικά η υπερλιπιδαιμία είναι επικρατών παράγοντας κινδύνου σε αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς. Μετά από σύγκριση 285 αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς με τους αντίστοιχους 285 μη αιμοκαθαιρόμενους, σταθμισμένους για ηλικία, φύλο, εθνικότητα και διαβήτη παρατήρησαν ότι οι αιμοκαθαυόμενοι είχαν πολύ χαμηλότερα επίπεδα λιπιδίων καθώς και ο επιπολασμός τους ήταν πολύ χαμηλότερος (εικόνα 3.1.3.A και B). Ο λόγος των πιθανοτήτων για την εμφάνιση υπερλιπιδαιμίας είναι πολύ μικρότερος στους αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς.



Εικόνα 3.1.3. Α. μέσες τιμές των λιπιδίων αιμοκαθαιρούμενων και μη, ασθενών, Β. επιπολασμός εμφάνιση υπερλιπιδαιμίας στις δύο ομάδες (Kalantar-Zadeh et al,2005)

Μια αντίστοιχη ελληνική μελέτη με της Liu δημοσιεύθηκε από τους Tsiiranlis και τους συνεργάτες του το 2009. Ο σκοπός της μελέτης τους ήταν να εξετάσουν σε ελληνικό πληθυσμό τη σχέση υπερλιπιδαιμίας και θνητότητας καθώς και το ρόλο των

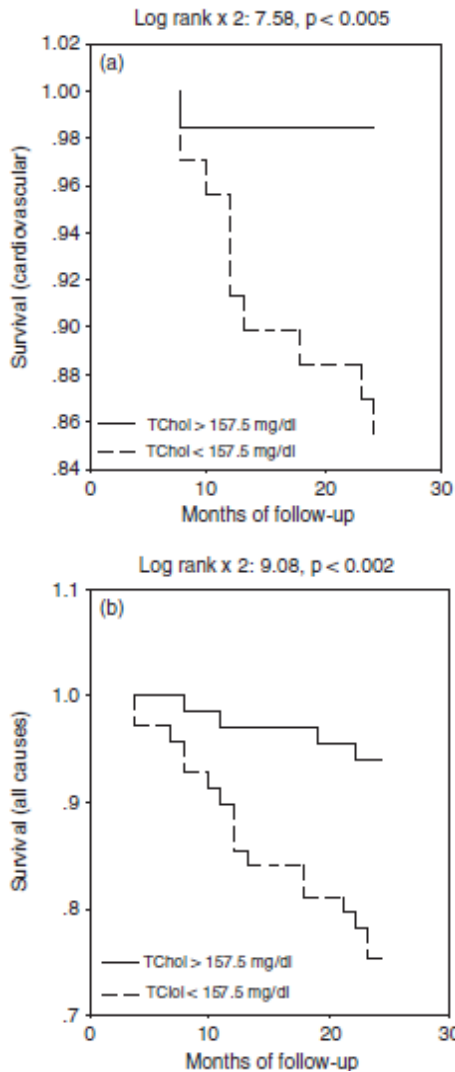


φλεγμονωδών παραγόντων στη σχέση αυτή. Για το σκοπό αυτό συγκέντρωσαν 139 ασθενείς, οι οποίοι δεν είχαν κλινικά διαγνωσμένη φλεγμονή, τους οποίους χώρισαν σε 2 κατηγορίες ανάλογα με το ποσό της ολικής χοληστερόλης, πάνω από 200 mg/dl και κάτω από το κατώφλι αυτό. Η διάρκεια της μελέτης ήταν 2 χρόνια. Στη διάρκεια των 2 χρόνων 21 ασθενείς πέθαναν, εκ των οποίων το 52,4% ήταν λόγω καρδιαγγειακού επεισοδίου, και 38 νοσηλεύτηκαν, εκ των οποίων το 55,3% ήταν για το ίδιο λόγο.

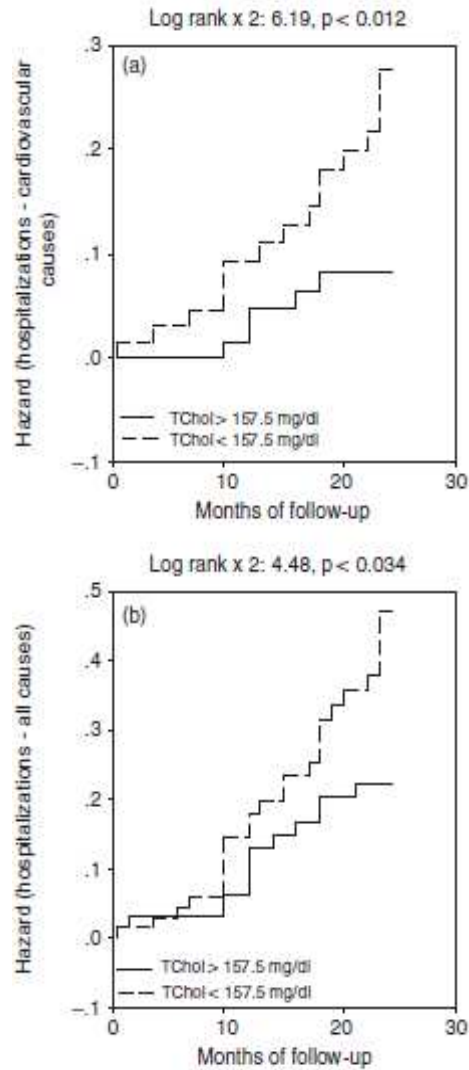
Από την ανάλυση της επιβίωσης παρατηρήθηκε ότι η καρδιαγγειακή θνητότητα ήταν 14,5% όταν η χοληστερόλη ήταν κάτω από 157mg/dl (157 mg/dl ήταν ο διάμεσος στη μελέτη) ενώ μόλις 1,5% για χοληστερόλη πάνω από το διάμεσο. Αντίστοιχα, η ολική θνητότητα ήταν 24,6% όταν ήταν κάτω από το διάμεσο και 6% όταν η χοληστερόλη ήταν πάνω από το διάμεσο (εικόνα 3.1.4 Α). Το ποσοστό εισαγωγής λόγω καρδιαγγειακών ή για όλες τις αιτίες ήταν 24,9%, 37,3% αντίστοιχα όταν η χοληστερόλη ήταν κάτω από το διάμεσο, και 7,7%, 20% για τιμές πάνω από το διάμεσο αντίστοιχα (εικόνα 3.1.4 Β. Tsirpanlis et al, 2009).



A.



B.



Εικόνα 3.1.4 Kaplan-Meier καμπύλες επιβίωσης σύμφωνα με το διάμεσο της χοληστερόλης 157mg/dl: A(a) επιβίωση για θανατηφόρα καρδιαγγειακά A(b) επιβίωση από όλες τις αιτίες θανάτου. B(a) κίνδυνος νοσηλείας λόγω καρδιαγγειακού B(b) κίνδυνος νοσηλείας από κάθε αίτιο (Tsirpanlis et al, 2009).

Μια από τις εξηγήσεις για την εμφάνιση αντίστροφης επιδημιολογίας είναι η θεωρία της απόκλισης του χρόνου δράσης των παραγόντων κινδύνου για καρδιαγγειακό ή την ολική θνητότητα. Παρόλο που οι αυξημένες τιμές στη χοληστερόλη αποτελούν παράγοντα κινδύνου, η δυσθρεψία, η καχεξία, η σαρκοπενία καθώς και η φλεγμονή θεωρούνται παράγοντες κινδύνου «πιο γρήγοροι» για τη



θνητότητα των αιμοκαθαιρόμενων ασθενών. Η χοληστερόλη θεωρείται «πιο αργός» παράγοντας κινδύνου (Kalantar-Zadeh et al, 2011). Με αφορμή αυτή την υπόθεση, η οποία θα αναλυθεί στο 4^ο κεφάλαιο, εξέτασαν αν η σχέση της χοληστερόλης με τη θνητότητα έχει μια αιτιολογική σχέση ή αποτελεί ένα ακόμη παράγοντα κινδύνου ή προστατευτικό παράγοντα.

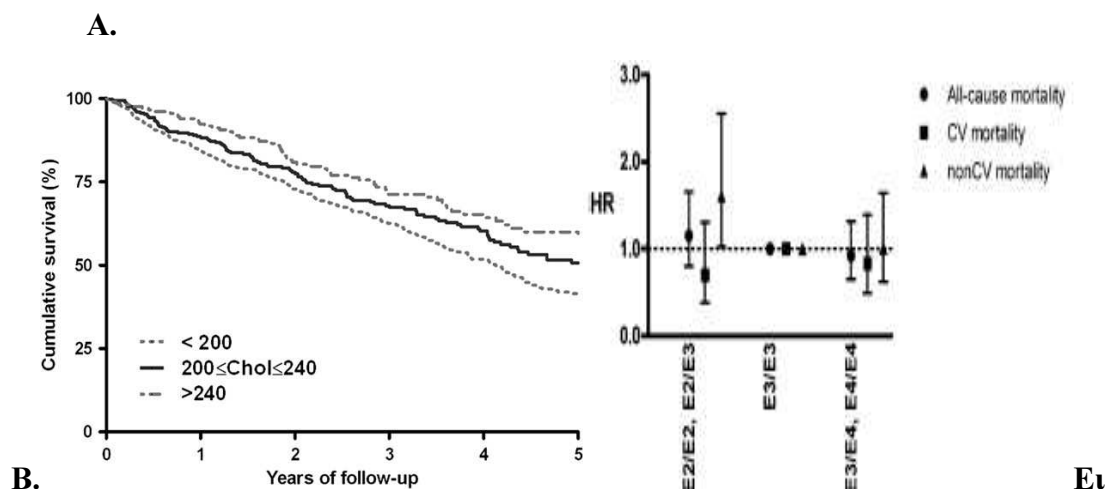
Είτε η χαμηλή χοληστερόλη προσφέρει ένα βιολογικό μηχανισμό εξήγησης του φαινομένου, ή είναι απλά ένας παράγοντας κινδύνου σε αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς είναι δύσκολο να διευκρινιστεί, βάσει μόνο των μελετών παρατήρησης. Υπάρχει, ωστόσο, ένας τρόπος για να τεκμηριώσει ένα πιθανό βιολογικό μηχανισμό για τη επίδραση της χαμηλής χοληστερόλης, με τη χρήση ενός γενετικών αλληλόμορφων. Το γονίδιο για απολιποπρωτεΐνης E (apoE), το οποίο είναι πολυμορφικό με τρία κοινά αλληλόμορφα (e2, e3 και e4), επηρεάζει την συγκέντρωση χοληστερόλης, με το e2 να συνδέεται με τα χαμηλότερα και e4 με το υψηλότερα επίπεδο χοληστερόλης. Λόγω τυχαίας κατάταξης των γονιδίων κατά τη διάρκεια του σχηματισμού των γαμετών, ανεξάρτητα από περιβαλλοντικούς παράγοντες, με τη χρήση των apoE αλληλόμορφων, η συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων χοληστερόλης με τη θνησιμότητα μπορεί να εκτιμηθεί απαλλαγμένη από συγχυτικούς παράγοντες. Έτσι, χαμηλή χοληστερόλη θα μπορούσε να θεωρηθεί ως αιτιολογικός παράγοντας κινδύνου θνητότητας, εάν η γενετική παραλλαγή κωδικοποίησης για χαμηλή χοληστερόλη (e2) συνδέεται με χειρότερη έκβαση. Στο δεύτερο κομμάτι της ανάλυσης, οι ομάδες χωριστήκαν σε apoE2 e2 φορείς (e2 / 2 και e2 / 3), σε apoE4 e4 φορείς (E3 / 4 και E4 / 4), ενώ η ομάδα αναφοράς (apoE3) αποτελούνταν από e3 / 3 ομοζυγώτες.

Για τις ανάγκες της μελέτης συγκεντρώθηκαν 1191 άτομα για πενταετή έλεγχο. Ο ApoE γονότυπος αναλύθηκε σε 434 άτομα. Τα αποτελέσματα των αναλύσεων έδειξαν ότι το 55% των ασθενών είχαν φυσιολογική (κάτω από 200mg/dl) χοληστερόλη, τιμές στο όριο βρέθηκαν για το 27%, και 18% είχαν υψηλή χοληστερόλη (πάνω από 240mg/dl). Οι ασθενείς με τη μικρότερη χοληστερόλη ήταν κυρίως ηλικιωμένοι, με υψηλότερο επιπολασμό καρδιαγγειακών παθήσεων, φλεγμονής, και καχεξίας. Οι θάνατοι ήταν 438, εκ των οποίων οι 208 ήταν λόγω καρδιαγγειακού. Τα άτομα με υπερχοληστερολαιμία είχαν μικρότερο κίνδυνο για θνητότητα από όλες τις αιτίες HR : 0.62 (0.47–0.82), P < 0.001 (εικόνα 3.1.5). Σε



περαιτέρω ανάλυση, συμπεριλαμβάνοντας στην ανάλυση παράγοντες όπως ηλικία, φύλο, διαβήτης, τρόπο διάλυσης, φλεγμονή, πρωτεϊνική-ενεργειακή δυσθρεψία, παρατήρησαν ότι η προστατευτική δράση της χοληστερόλης υπήρχε μόνο για το πρώτο χρόνο της μελέτης, HR: 0.47 (0.18–1.23), $P = 0.12$, τα επόμενα χρόνια εξασθενούσε προοδευτικά. Σε ανάλυση της επίδρασης της χοληστερόλης σε θανάτους λόγω καρδιαγγειακής ή μη καρδιαγγειακής αιτίας, πάλι μόνο τον πρώτο χρόνο η χοληστερόλη είχε προστατευτική δράση για τη θνητότητα από μη καρδιαγγειακό αίτιο. Σε προσαρμογή με παράγοντες όπως ηλικία, φύλο, διαβήτης, τρόπο διάλυσης, φλεγμονή, πρωτεϊνική-ενεργειακή δυσθρεψία αυτή η στατιστική σημαντικότητα χανόταν (Chmielewski et al, 2011).

Οι ασθενείς με το e2 αλληλόμορφο, δηλαδή συνήθως χαμηλότερη χοληστερόλη, ήταν πιο ηλικιωμένοι, ενώ με το e4, δηλαδή με συνήθως υψηλότερη χοληστερόλη, είχαν μικρότερη φλεγμονή, και ήταν λιγότερο απισχασμένοι. Όντως το e2 αλληλόμορφο ήταν πιο στενά συνδεδεμένο με τη θνητότητα. Αν και καμία διαφορά δεν παρατηρήθηκε στην ολική θνησιμότητα μεταξύ των ομάδων apoE, το αλληλόμορφο e2 σχετίστηκε με ουσιαστικά αυξημένο κίνδυνο με τη θνητότητα από μη καρδιαγγειακό αίτιο HR: 1,61 (1,02 - 2,55), $P = 0,04$, ενώ ο κίνδυνος της καρδιαγγειακής θνητότητας μειώθηκε σε αυτή την ομάδα ασθενών HR: 0,70 (0,38 - 1,30) $P = 0.26$ (εικόνα 3.1.5.B). Η προσαρμογή για την ηλικία οδήγησε σε ελαφρά μείωση του κινδύνου τόσο για τη μη καρδιαγγειακή και καρδιαγγειακή θνητότητα, με HRs είναι 1,38 και 0,60 (Chmielewski et al, 2011)





κόνα 3.1.5 Α. 5ετήξεπιβίωση για διαφορετική συγκέντρωση χοληστερόλης Β. 5ετήσκίνδυνος σε σχέση με το γονότυπο apoE (Chmielewski et al, 2011).

Μια πρωτότυπη έρευνα δημοσιεύθηκε το 2012, η οποία εξέταζε την επίδραση τόσο της οξειδωμένης LDL χοληστερόλης όσο και των αντισωμάτων αντι-οξειδωμένη LDL στη πρόοδο της καρωτιδικής αρτηρίας και της θνητότητας σε ασθενείς σε αιμοκάθαρση (Sevinc et al, 2012). Η λογική για την εξέταση αυτής της υπόθεσης είναι ότι η οξειδωμένη μορφή της LDL χοληστερόλης, έχει δράση χημοτακτική και κατά επέκταση προφλεγμονώδη. Επίσης, φαγοκυτταρώνεται από τα μακροφάγα, σχηματίζοντας έτσι αφρώδη κύτταρα και είναι πιο εύκολη μετά η προσκόλληση των τελευταίων στα τοιχώματα των αγγείων. (Steinberg et al, 1989). Μηχανισμοί επίσης έχουν προταθεί για τα αντισώματα της οξειδωμένης LDL και είναι αντίστροφα σχετισμένα με τα επίπεδα των οξειδωμένων LDL και με την πάχυνση της καρωτιδικής και μηριαίας αρτηρίας (Shoji et al, 2000).

Για το σκοπό της μελέτης συγκέντρωσαν δεδομένα από 124 άτομα σε αιμοκάθαρση για 3 χρόνια. Η μέση τιμή της οξειδωμένης LDL ήταν $8,11 \pm 3,16$ mU/L και για την αντι-οξειδωμένη LDL $1,30 \pm 0,31$. Το μέσο πάχος της καρωτιδικής αρτηρίας ήταν $0,82 \pm 0,20$ mm. Το 50,8% είχαν καρωτιδικές πλάκες και το 32% των ασθενών είχαν αύξηση του πάχους του τοιχώματος. Παρόλο που η αρχική μέτρηση του πάχους της καρωτιδικής αρτηρίας σχετίστηκε με την οξειδωμένη LDL, καθώς και με άλλους παράγοντες όπως διαβήτη, ύπαρξη καρδιαγγειακής νόσου, η πρόοδος της πάχυνσης όταν εξέτασαν τα άτομα με αύξηση του πάχους ($>0,10$ mm), δεν βρήκαν κάποια διαφορά είτε στην οξειδωμένη LDL, και την αντι-οξειδωμένη LDL (Sevinc et al, 2012).

Στη συνολική θνητότητα επίσης η οξειδωμένη LDL και η αντι-οξειδωμένη LDL δεν επέδρασαν. Ακόμα και σε κατηγοριοποίηση των ατόμων πάνω και κάτω από 0.82mm πάχους καρωτιδικής αρτηρίας δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική σχέση. Τέλος, δεν υπήρχε διαφορά στην επιβίωση σε διαχωρισμό των ατόμων σε υψηλά και χαμηλά επίπεδα οξειδωμένης LDL, και αντι-οξειδωμένης LDL (Sevinc et al, 2012).

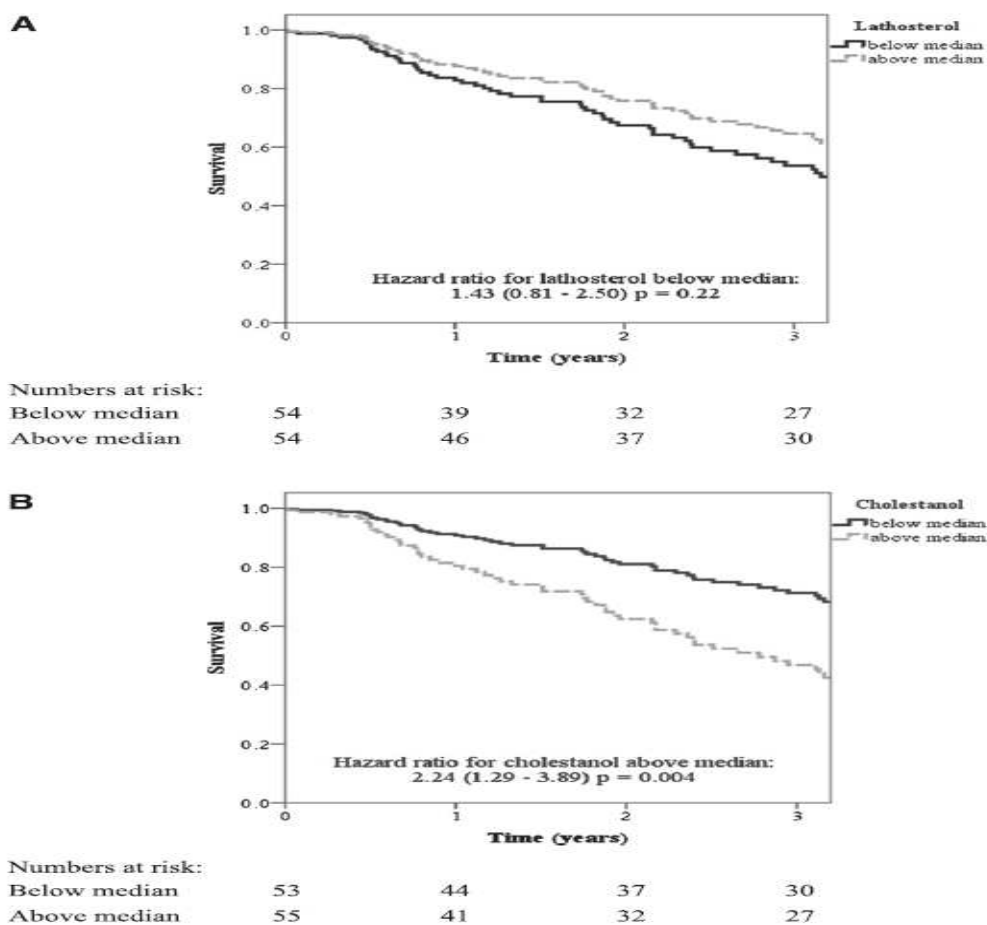
Μια ακόμη έρευνα δημοσιεύθηκε το 2012, η οποία ήθελε να διαπιστώσει που οφείλονται τα επίπεδα της χοληστερόλης στους αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς, δηλαδή



αν ευθύνεται η de novo σύνθεση χοληστερόλης ή η εξωγενής απορρόφηση χοληστερόλης. Η απάντηση σε αυτή την ερώτηση δίνει πρακτικές οδηγίες για το που πρέπει να στραφεί η αγωγή διαιτητική ή φαρμακευτική, στη μείωση της απορρόφησης από τον εντερικό αυλό ή στη μείωση παραγωγής χοληστερόλης ενδογενώς (Rogacev et al, 2012).

Για τους σκοπούς αυτής της μελέτης εξετάστηκαν 113 αιμοκαθαιρόμενοι ασθενείς και συγκρίθηκαν 229 υγιείς ασθενείς για 3 χρόνια. Τα αποτελέσματα της έρευνας έδειξαν ότι είχαν υψηλότερα επίπεδα απορρόφησης χοληστερόλης στους αιμοκαθαιρόμενους (υψηλότερα επίπεδα χολεστανόλης), ενώ τα επίπεδα της σύνθεσης ήταν χαμηλότερα (χαμηλότερα επίπεδα λαθοστερόλης), σε σύγκριση με την ομάδα έλεγχου. Η χολεστανόλη σχετιζόταν με χαμηλότερο ΔΜΣ ενώ η λαθοστερόλη με υψηλότερο ΔΜΣ. Όσον αφορά τη θνητότητα, σε προσαρμοσμένο μοντέλο για αλβουμίνη, ΔΜΣ, διαβήτη, ηλικία, και αρτηριακή πίεση, η χολεστανόλη πάνω από το διάμεσο αποτελούσε ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για θνητότητα, κίνδυνος=1,98 για P=0.03, ενώ η λαθοστερόλη δεν την επηρέαζε (εικόνα 3.1.6)

Συνοψίζοντας, παρατηρήθηκε ότι η αντίστροφη σχέση που παρουσιάζει η υψηλή χοληστερόλη σε σχέση με την θνητότητα είναι υπαρκτή σε άτομα με φλεγμονή. Η προστατευτική δράση της είναι για μικρό χρονικό διάστημα, ύστερα ή αποτελεί κλασσικό παράγοντα κινδύνου για καρδιαγγειακό επεισόδιο, ή δεν επηρεάζει την ολική θνητότητα. Είναι πιθανόν η διαιτητική πρόσληψη χοληστερόλης να επηρεάζει την θνητότητα μακροπρόθεσμα σε αιμοκαθαιρούμενους ασθενείς. Σύμφωνα με τους ερευνητές δεν υπάρχει λόγος να μην αντιμετωπίζεται η υπερλιπιδαιμία, αν και προτεραιότητα έχει η δυσθρεψία και η φλεγμονή που αποτελούν τους πιο γρήγορους παράγοντες κινδύνου, σε σύγκριση με την υπερχοληστερολαιμία. Παρόλα αυτά σε άτομα που η χοληστερόλη έφτασε στα επιθυμητά όρια με φαρμακευτική αγωγή δεν βελτιώθηκε η επιβίωση (Fellstrom et al, 2009). Η περαιτέρω έρευνα στο μεταβολισμό των λιπιδίων των αιμοκαθαιρόμενων ασθενών θα δείξει στη διαφορετική έκφραση ενζύμων που προάγουν την φλεγμονή και θνητότητα. (Huang et al, 2012).



Εικόνα 3.1.6 Μεταβολισμός χοληστερόλης και ολική θνητότητα μετά από προσαρμογή για ηλικία, αλβουμίνη, και αρτηριακή πίεση. Οι ασθενείς χωρίστηκαν σύμφωνα με τη Α.λαθοστερόλη. Β χολεστανόλη. (Rogacev et al, 2012).

Περίληψη των μελετών που συσχέτισαν την χοληστερόλη ή με τη θνητότητα ή με δείκτες κινδύνου σε αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς.

Βιβλιογραφία	Μέγεθος Δείγματος	Χρόνια παρακολούθησης	Αποτελέσματα των μελετών
Iseki et al, 2002	1167	10	Υψηλότερη χοληστερόλη ήταν προστατευτική από τη



			συνολική θνητότητα. Για κάθε μονάδα αύξηση της χοληστερόλης υπήρχε μείωση του κινδύνου κατά 0,3%
Liu et al, 2004	1041	3	Η αντίστροφη σχέση που παρουσιάζεται είναι λόγω της φλεγμονής των ασθενών, και όχι λόγω της προσατευτικής δράσης της χοληστερόλης.
Kalantar-Zadeh et al, 2005	285	2	Τα αιμοκαθαιρόμενα άτομα έχουν μικρότερη δυσλιπιδαιμία, σε σύγκριση με αντίστοιχους, μη αιμοκαθαιρούμενους ασθενείς.
Tsirpanlis et al, 2009	139	2	Η αυξημένες τιμές χοληστερόλης μειώνουν την καρδιαγγειακή και ολική θνητότητα, καθώς και το κίνδυνο



			για νοσηλεία σε αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς.
Chmielewski et al, 2011	1191	5	Η χοληστερόλη προστατεύει για σύντομο χρονικό διάστημα και κυρίως σε μη καρδιαγγειακά αίτια.
Sevinc et al, 2012	124	3	Στη συνολική θνητότητα επίσης η οξειδωμένη LDL, και η αντι-οξειδωμένη LDL δεν επιδρούν και δεν επηρεάζουν την πρόοδο της πάχυνσης της καρωτιδικής αρτηρίας.
Rogacev et al, 2012	113		Η πρόσληψη χοληστερόλης είναι μεγαλύτερη στα αιμοκαθαιρόμενα άτομα από ότι στο φυσιολογικό ενώ η σύνθεση μικρότερη.

Πίνακας 3.1.1

Βιβλιογραφία

Chmielewski M, Verduijn M, Drechsler C, Lindholm B, Stenvinkel P, Rutkowski B, Boeschoten EW, Krediet RT, Dekker FW. Low cholesterol in



dialysis patients--causal factor for mortality or an effect of confounding? *Nephrol Dial Transplant*. 2011 Oct;26(10):3325-31

Dekker FW, de Mutsert R, van Dijk PC, Zoccali C, Jager KJ. Survival analysis: time-dependent effects and time-varying risk factors. *Kidney Int*. 2008 Oct;74(8):994-7

Duman S, Ozkahya M, Toz H, Ok E. Neither oxidized nor anti-oxidized low-density lipoprotein level is associated with atherosclerosis or mortality in hemodialysis patients. *Hemodial Int*. 2012 Jul;16(3):334-41

Fellström BC, Jardine AG, Schmieder RE, Holdaas H, Bannister K, Beutler J, Chae DW, Chevaile A, Cobbe SM, Grönhagen-Riska C, De Lima JJ, Lins R, Mayer G, McMahon AW, Parving HH, Remuzzi G, Samuelsson O, Sonkodi S, Sci D, Süleymanlar G, Tsakiris D, Tesar V, Todorov V, Wiecek A, Wüthrich RP, Gottlow M, Johnsson E, Zannad F; AURORA Study Group. Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med*. 2009 Apr 2;360(14):1395-407

Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD, Kent GM, Murray DC, Barre PE. Impact of hypertension on cardiomyopathy, morbidity and mortality in end-stage renal disease. *Kidney Int*. 1996 May;49(5):1379-85

Huang JC, Chen SC, Su HM, Chang JM, Hwang SJ, Chen HC. Performance of the Framingham risk score in patients receiving hemodialysis. *Nephrology (Carlton)*. 2013 Jul;18(7):510-5

Iseki K, Yamazato M, Tozawa M, Takishita S. Hypcholesterolemia is a significant predictor of death in a cohort of chronic hemodialysis patients. *Kidney Int*. 2002 May;61(5):1887-93

Kalantar-Zadeh K, Kilpatrick RD, Kopple JD, Stringer WW. A matched comparison of serum lipids between hemodialysis patients and nondialysis morbid controls. *Hemodial Int*. 2005 Jul;9(3):314-24

Kimak E, Solski J. ApoA- and apoB-containing lipoproteins and Lp(a) concentration in non-dialyzed patients with chronic renal failure. *Ren Fail*. 2002 Jul;24(4):485-92

Liu Y, Coresh J, Eustace JA, Longenecker JC, Jaar B, Fink NE, Tracy RP, Powe NR, Klag MJ. Association between cholesterol level and mortality in



dialysis patients: role of inflammation and malnutrition. *JAMA*. 2004 Jan 28;291(4):451-9

Pecoits-Filho R, Lindholm B, Stenvinkel P. The malnutrition, inflammation, and atherosclerosis (MIA) syndrome -- the heart of the matter. *Nephrol Dial Transplant*. 2002;17 Suppl 11:28-31

Rogacev KS, Pinsdorf T, Weingärtner O, Gerhart MK, Welzel E, van Bentum K, Popp J, Menzner A, Fliser D, Lütjohann D, Heine GH. Cholesterol synthesis, cholesterol absorption, and mortality in hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012 Jun;7(6):943-8

Sevinc Ok E, Kircelli F, Asci G, Altunel E, Ertlav M, Sipahi S, Bozkurt D, Shoji T, Nishizawa Y, Fukumoto M, Shimamura K, Kimura J, Kanda H, Emoto M, Kawagishi T, Morii H. Inverse relationship between circulating oxidized low density lipoprotein (oxLDL) and anti-oxLDL antibody levels in healthy subjects. *Atherosclerosis*. 2000 Jan;148(1):171-7

Steinberg D, Parthasarathy S, Carew TE, Khoo JC, Witztum JL. Beyond cholesterol. Modifications of low-density lipoprotein that increase its atherogenicity. *N Engl J Med*. 1989 Apr 6;320(14):915-24
Stolic R. Obesity in renal failure – Health or disease? *Medical Hypotheses* 2010;75:497–500

Su CT, Yabes J, Pike F, Weiner DE, Beddhu S, Burrowes JD, Rocco MV, Unruh ML. Changes in Anthropometry and Mortality in Maintenance Hemodialysis Patients in the HEMO Study. *Am J Kidney Dis*. 2013 Jul 13

Tsirpanlis G, Boufidou F, Zoga M, Triantafyllis G, Fatourou A, Stamatelou K, Bleta A, Petrihou C, Chatzipanagiotou S, Nicolaou C. Low cholesterol along with inflammation predicts morbidity and mortality in hemodialysis patients. *Hemodial Int*. 2009 Apr;13(2):197-204



3.2 Επίδραση της αρτηριακής πίεσης στην θνητότητα αιμοκαθαιρόμενων ασθενών

Εκτός της χοληστερόλης, παρόμοια σχέση έχει βρεθεί για τη θνητότητα και για την αρτηριακή πίεση. Πιο συγκεκριμένα, στο γενικό πληθυσμό έχει φανεί ότι ακόμα και φυσιολογική υψηλή πίεση σχετίζεται με μεγαλύτερη εμφάνιση καρδιαγγειακών καθώς υπάρχει μια θετική γραμμική σχέση (Vasan et al, 2001). Παρόλα αυτά σε αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς είχαν παρατηρήσει ότι δεν ίσχυε αυτό το μοτίβο για τη θνητότητα αλλά μια αντίστροφη σχέση J (Foley et al, 1996). Σκοπός σε αυτή την ενότητα είναι η ανασκόπηση της βιβλιογραφίας και η ανάλυση της επίδρασης της αρτηριακής πίεσης στη θνητότητα αιμοκαθαιρόμενων ασθενών.

Με σκοπό τη διερεύνηση της επίδρασης της αρτηριακής υπέρτασης σε αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς στη θνητότητα ο Salem πραγματοποίησε μια μελέτη. Για το σκοπό αυτό έλεγξε από μια βάση δεδομένων 649 άτομα για 2 χρόνια. Από τα 649 άτομα τα 191 είχαν φυσιολογική πίεση, και τα 458 είχαν υπέρταση. Μετά από 2 χρόνια πέθαναν 157 άτομα, εκ των οποίων 57 ήταν νορμοτασικοί και 100 είχαν υπέρταση. Το φύλο δεν φάνηκε να επηρεάζει την επιβίωση των ασθενών. Η ηλικία ήταν ο πιο σημαντικός παράγοντας κινδύνου, όπου για κάθε χρόνο αύξησης της ηλικίας ο κίνδυνος αυξανόταν 3%. Ο διετής σχετικός κίνδυνος για τους υπερτασικούς ήταν $RR=0,64$. Ύστερα, οι ασθενείς κατηγοριοποιήθηκαν σε 5 κατηγορίες, ανάλογα με την πίεση στην αρχή της μελέτης, με ομάδα αναφοράς την ομάδα με έντονη υπέρταση, οι οποίοι είχαν τη καλύτερη επιβίωση. Οι σχετικοί κίνδυνοι για τις κατηγορίες ήταν για υψηλή, μέτρια, ήπια, φυσιολογική, 2,46, 1,52, 1,72, 2,59 αντίστοιχα (Salem, 1999).

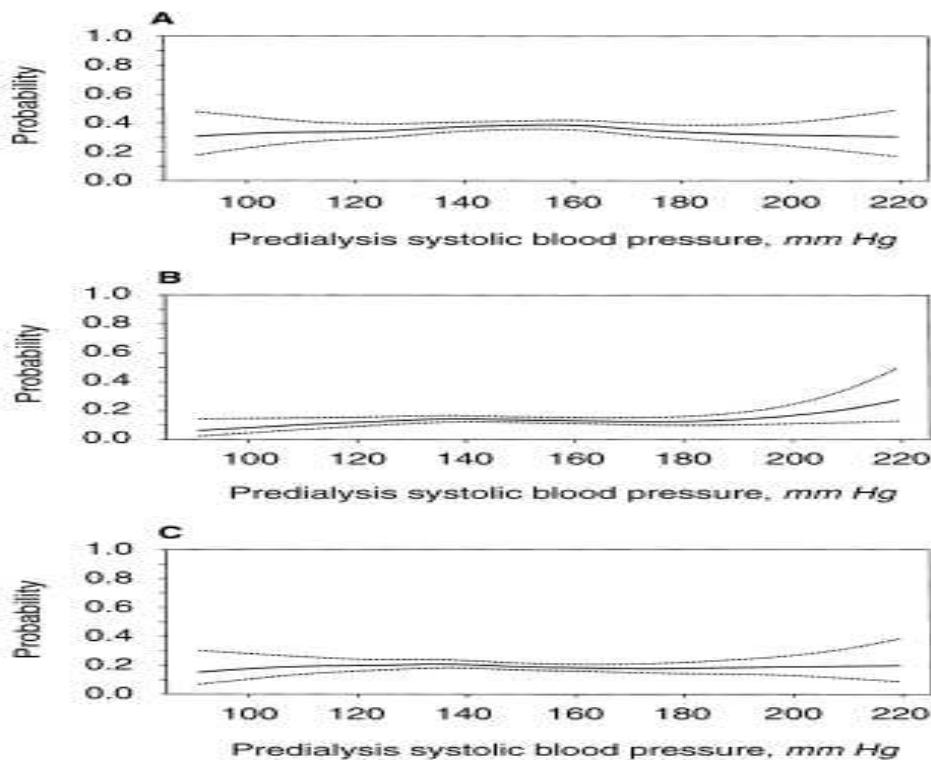
Τον επόμενο χρόνο δημοσιεύθηκε μια μελέτη από τον Cheung και τους συνεργάτες του που είχε ως σκοπό την διερεύνηση της επίπτωσης, και της σοβαρότητας των καρδιαγγειακών παθήσεων, και των πιο επιβαρυντικών παραγόντων κινδύνου για την εμφάνιση καρδιαγγειακών σε αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς (Cheung et al, 2000). Για τους σκοπούς της μελέτης συγκέντρωσαν 936 ασθενείς. Το 40% των ασθενών είχε στεφανιαίο νόσο, το 19% είχε αγγειακό εγκεφαλικό και το 23% είχε περιφερική αγγειοπάθεια. Η μέση προ διάλυσης



συστολική και διαστολική πίεση ήταν 152 ± 25 και 82 ± 15 mmHg αντίστοιχα. Σε ανάλυση των δεδομένων η ηλικία και η ύπαρξη του διαβήτη αποτελούσαν τους ισχυρότερους προγνωστικούς παράγοντες για την εμφάνιση και των τριών προαναφερθέντων κατηγοριών παθήσεων. Η προ διάλυσης συστολική πίεση δεν σχετιζόταν με καμία από τις τρεις παθήσεις. Σε αντίθεση η προ διάλυσης διαστολική πίεση και η διάρκεια της διάλυσης σχετίστηκαν αντίστροφα με τη στεφανιαία νόσο. Σε πολυπαραγοντικό μοντέλο για την ηλικία, κάπνισμα, διαβήτη, δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική γραμμική σχέση μεταξύ προ διάλυσης συστολικής πίεσης με την εμφάνιση των τριών κατηγοριών παθήσεων (εικόνα 3.2.1)

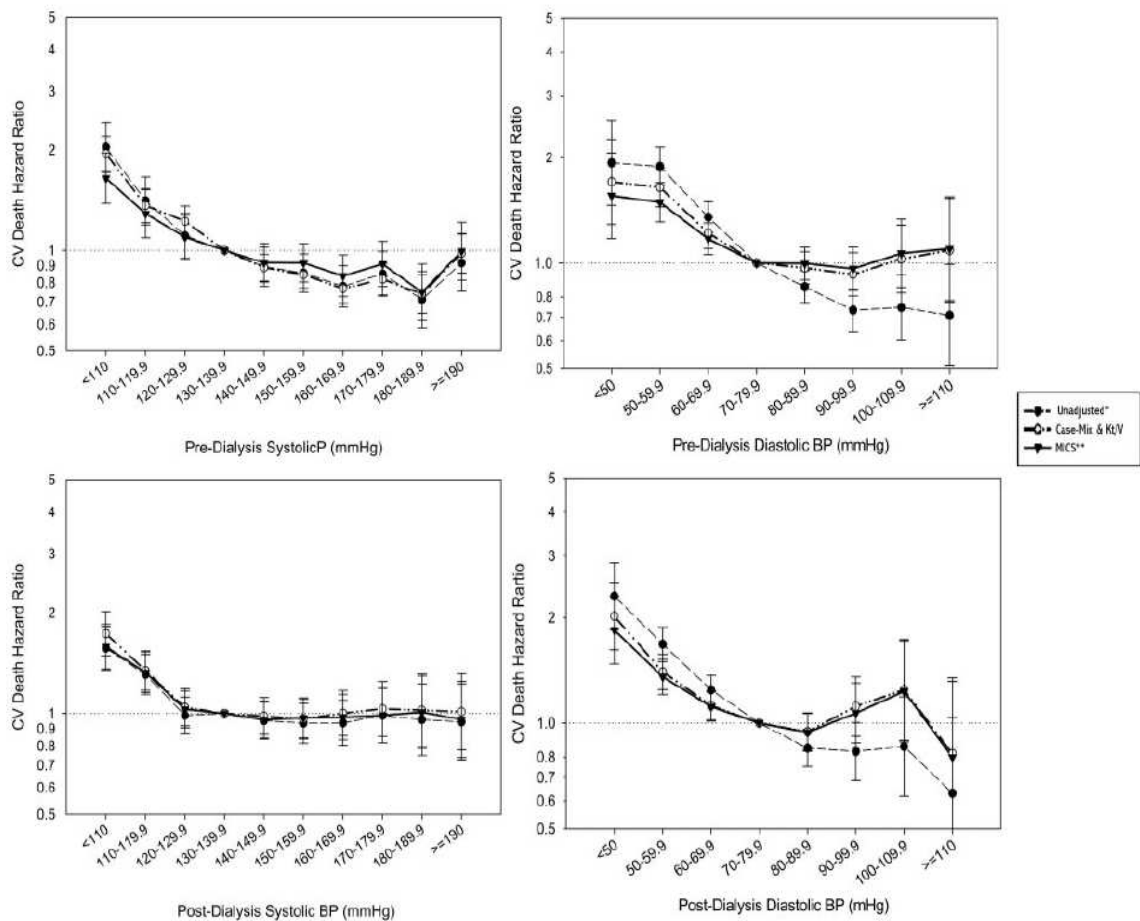
Αρκετές έρευνες έχουν βρει ότι και η υπέρταση και η παχυσαρκία έχουν προστατευτική δράση στους αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς και ίσως υπάρχει μια σχέση μεταξύ των δυο μεταβλητών. Αντίθετα, η δυσθρεψία λόγω φλεγμονής και ενδοθηλιακών μηχανισμών μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένη πίεση (Fleischmann et al, 1999). Οι Salahudeen και οι συνεργάτες του διερεύνησαν την υπόθεση (2004), αν Ο ΔΜΣ έχει επίδραση στην αρτηριακή πίεση των αιμοκαθαιρόμενων ασθενών και στη θνητότητα.

Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν ότι οι ελλιποβαρείς ήταν ομάδα με το μεγαλύτερο ποσοστό υπέρτασης. Μια αδύναμη αντίστροφη σχέση παρατηρήθηκε μεταξύ του ΔΜΣ, πριν και μετά τη διάλυση και της συστολικής πίεσης πριν και μετά τη διάλυση ($r=-0,13$, $P=0.0005$ και $r=-0,11$ $P=0,05$, αντίστοιχα). Σε πολυπαραγοντικό μοντέλο ανάλυσης προσαρμοσμένο για την ηλικία, διάρκεια αιμοδιάλυσης, διαβήτη, φύλο, φυλή και αντιυπερτασική αγωγή, υπήρχε στατιστικά σημαντική σχέση μεταξύ προ διάλυσης συστολικής πίεση και θνητότητας ($r=-0,03$, $P<0.001$) για νορμοβαρείς και υπέρβαρους ασθενείς. (Salahudeen et al, 2004)



Εικόνα 3.2.1 Σχέση μεταξύ προ διάλυσης συστολική αρτηριακής πίεσης και πιθανότητας να εμφανιστεί (A) στεφανιαία νόσος (B) αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (C) περιφερική αγγειοπάθεια. Οι πιθανότητες είναι προσαρμοσμένες και για το χρόνο διάλυσης και για το κέντρο αιμοκάθαρσης. Δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική γραμμική ή μη σχέση. (Cheung et al, 2000)

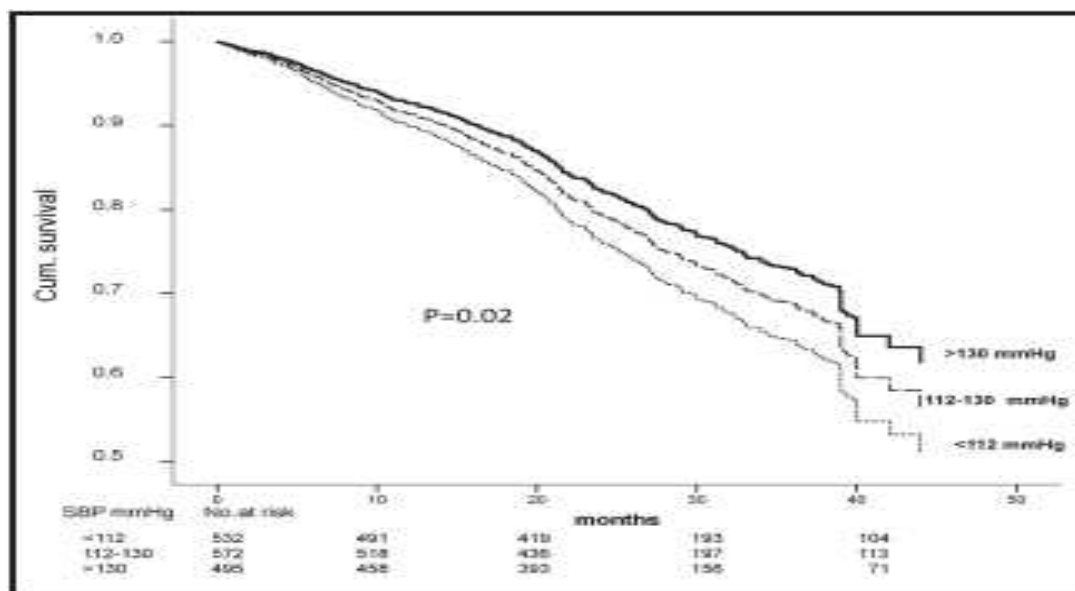
Μια μελέτη δημοσιεύθηκε το 2005 από τους Kalantar-Zadeh και τους συνεργάτες του με σκοπό την εξέταση της επίδρασης της ύπαρξης φλεγμονής-δυσθρεψίας στη θνητότητα και το ρόλο της υπέρτασης σε αυτή. Για το σκοπό αυτό συγκέντρωσαν από μια βάση δεδομένων 40998 άτομα που είχαν δεδομένα για 15 μήνες. Το 8% των θανάτων που παρατηρήθηκαν σε αυτό το διάστημα ήταν από καρδιαγγειακά. Τα άτομα που είχαν προ διάλυσης συστολική πίεση 18-189 mmHg σχετίστηκε με τη μικρότερη προσαρμοσμένη θνητότητα. Αντίστοιχα για προ διάλυσης πίεση 70-99mmHg είχε επίσης τα χαμηλότερα ποσοστά θανάτων. Παρόμοια ήταν και τα αποτελέσματα για την καρδιαγγειακή θνητότητα (εικόνα 3.2.2).



Εικόνα 3.2.2 συσχέτιση μεταξύ αρτηριακής πίεσης και 15μηνιας καρδιαγγειακής θνητότητας σε 40933 άτομα (Kalantar-Zadeh et al,2005).

Μια πρωτότυπη έρευνα δημοσιεύθηκε το 2012 από Ιταλούς μελετητές οι οποίοι εξέτασαν τη σχέση της συστολικής πίεσης, αντιυπερτασικής αγωγής, και της θνητότητας, σε εθνικό επίπεδο, σε αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς (Losito et al, 2012). Η αρτηριακή υπέρταση επηρεάζει την πλειοψηφία των ασθενών τελικού σταδίου νεφρικής ανεπάρκειας. Σημασία έχει ότι σε αυτούς τους ασθενείς η ιδανική αρτηριακή πίεση δεν έχει οριστεί καθώς τα αποτελέσματα των ερευνών δεν είναι όμοια. Οι περισσότερες έρευνες δείχνουν μια περίπλοκη σχέση αρτηριακής πίεσης και θνητότητας (Port et al, 1999). Δεδομένου ότι οι κυριότερες έρευνες έχουν γίνει σε Αμερικάνικο και Ασιατικό πληθυσμό οι ερευνητές δεν γνώριζαν τι ισχύει στον Ιταλικό αιμοκαθαιρόμενο πληθυσμό.

Για τους σκοπούς της μελέτης εξέτασαν για τρία χρόνια 3674 άτομα από 73 κέντρα αιμοδιάλυσης σε όλη τη χώρα. Από τα 3674 άτομα, στα 1532 (41,7%) η αρτηριακή πίεση ήταν καλά ελεγχόμενη. Αντιυπερτασική αγωγή έπαιρναν 2061 (56,1%) άτομα. Για την ανάλυση της συνολικής θνητότητας δημιούργησαν ένα μοντέλο με τους εξής συγχυτικούς παράγοντες: ηλικία, φύλο, αλβουμίνη ορού, χαμηλό ΔΜΣ, διαβήτης, και τεχνική διάλυσης. Η αρτηριακή πίεση, είτε πριν ή μετά την αιμοκάθαρση, δεν έδειξε στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα. Σε περαιτέρω κατηγοριοποίηση των ασθενών, ανάλογα με το αν έπαιρναν αντιυπερτασική αγωγή ή όχι, στους ασθενείς με φαρμακευτική αγωγή η θνητότητα δεν σχετιζόταν με την αρτηριακή πίεση τους. Σε αντίθεση στους ασθενείς χωρίς φαρμακευτική αγωγή, η θνητότητα σχετιζόταν με τη συστολική πίεση μετά την αιμοκάθαρση. Σε κατηγοριοποίηση αυτών των ασθενών, ανάλογα με την αρτηριακή πίεση (<112 mmHg, 112–130 mmHg, >130 mmHg) έδειξε ότι τα άτομα με μεγαλύτερη συστολική πίεση είχαν καλύτερη επιβίωση (εικόνα 3.2.3). Παρόλα αυτά σε πολυπαραγοντικό μοντέλο μόνο η ηλικία και η αλβουμίνη ορού είχαν προγνωστική αξία για την επιβίωση. Η υπέρταση δεν έδειξε στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα στην επιβίωση των ασθενών (Losito et al, 2012).

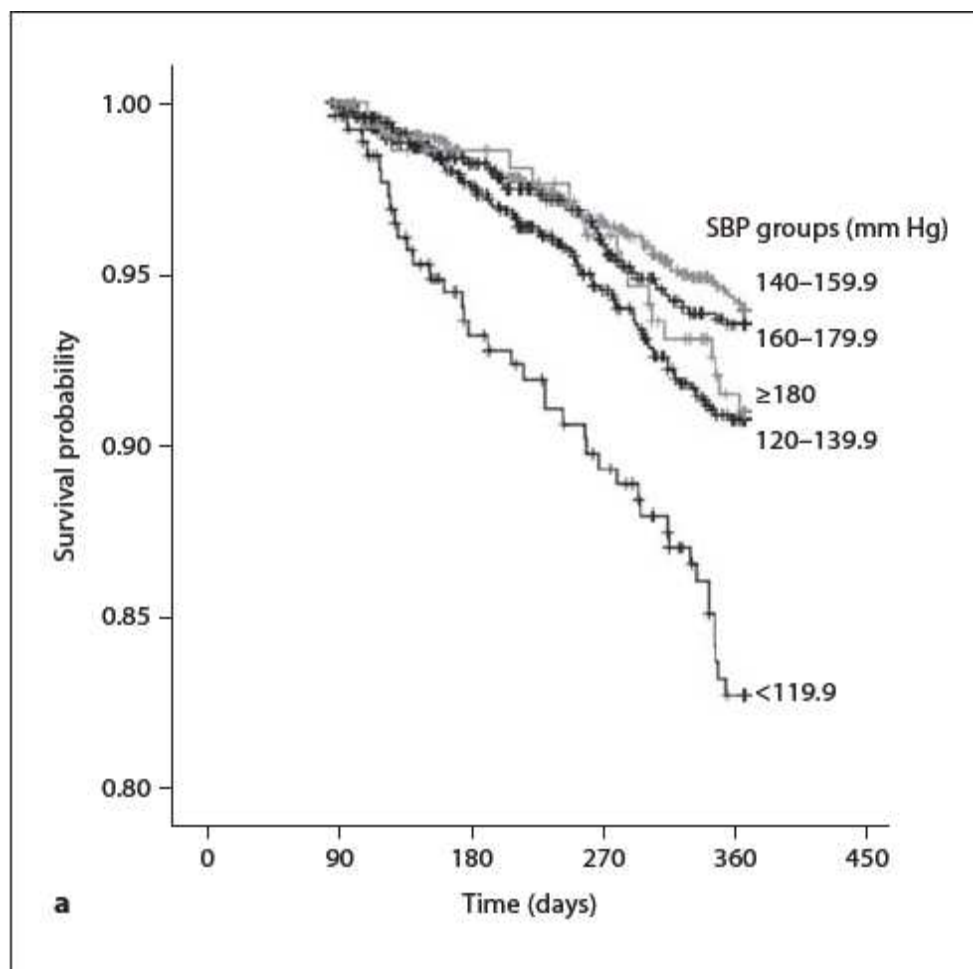


Εικόνα 3.2.3 Cox καμπύλες επιβίωσης για την ολική θνητότητα σε 1613 αιμοκαθαιρόμενα άτομα χωρίς φαρμακευτική αγωγή. Τα άτομα είναι κατηγοριοποιημένα σε ομάδες για την συστολική, μετά την αιμοκάθαρση, πίεση (Losito et al, 2012).



Τον ίδιο χρόνο δημοσιεύθηκε επίσης μια πρωτότυπη έρευνα, η οποία εξέτασε τη σχέση μεταξύ μεταβολών της αρτηριακής πίεσης και της θνητότητας σε αιμοκαθιρόμενους ασθενείς τον πρώτο χρόνο της αιμοκάθαρσης. Οι ερευνητές μελέτησαν τις μεταβολές της αρτηριακής πίεσης στην έναρξη της αιμοκάθαρσης μέχρι και ένα χρόνο μετά σε 3446 ασθενείς. Την πρώτη εβδομάδα της αιμοκάθαρσης υπήρχε μια πτώση της συστολικής, προ αιμοδιάλυσης, αρτηριακής πίεσης κατά 2,8 mmHg. Μετά την 1^η εβδομάδα, η συστολική πίεση, αυξανόταν σταδιακά μέχρι να φτάσει ένα πλατό στη 12^η εβδομάδα. Οι δυναμικές των συστολικών πιέσεων διέφεραν μεταξύ των 5 κατηγοριών. Για τις κατηγορίες με κατώτερο όριο συστολικής πίεσης, κατηγορίες πίεσης 1 και 2 (<120 και 120–140mmHg), η συστολική αρτηριακή πίεση μειώθηκε παροδικά και ακολούθησε άνοδος της. Σε αντίθεση, στις κατηγορίες 4 και 5 (160–180 και >180mmHg), η συστολική πίεση αυξήθηκε παροδικά και ακολουθήθηκε από μια πτώση, ενώ η συστολική αρτηριακή πίεση στους ασθενείς στην κατηγορία 3 (140-160 mmHg) παρέμειναν σταθερές οι τιμές όλο το χρόνο (Sipahioglu et al, 2012).

Όσον αφορά τη θνητότητα, οι θάνατοι ήταν 74 και 244 στο εξάμηνο και στο χρόνο αντίστοιχα. Οι καμπύλες επιβίωσης στην πρώτη κατηγορία ήταν σημαντικά πιο μειωμένη από τις άλλες κατηγορίες. Στο εξάμηνο η θνητότητα της πρώτης κατηγορίας ήταν 4,8 φορές πιο αυξημένη, και στο πρώτο χρόνο 89% πιο αυξημένη (Sipahioglu et al, 2012, εικόνα 3.2.5)



Εικόνα 3.2.5 Kaplan-Meier καμπύλες επιβίωσης κατηγοριοποιημένες για την αρχική συστολική πίεση (Sipahioglu et al, 2012).

Τέλος, μια ακόμη πρωτότυπη έρευνα το 2013 εξέτασε τις μεταβολές στην συστολική αρτηριακή πίεση κατά τη διάρκεια της αιμοκάθαρσης, και πως αυτές σχετίζονται με την ολική και καρδιαγγειακή θνητότητα (Flythe et al, 2013). Οι ασθενείς σε αιμοκάθαρση εκτίθενται σε μη φυσιολογικά υγρά κι οσμωτικές αλλαγές κατά τη διάρκεια της διάλυσης, οι οποίες συνδυασμένες με διαταραγμένες ρυθμιστικές αντιδράσεις, προάγουν σημαντικές αλλαγές στην αρτηριακή πίεση. Σε μη αιμοκαθαιρόμενους έχει παρατηρηθεί ότι μεταβολές της αρτηριακής πίεσης αποτελούν παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση καρδιαγγειακών (Pringle et al, 2003).

Για τις ανάγκες της μελέτης, συγκέντρωσαν 6393 άτομα από 1026 μονάδες αιμοκάθαρσης. Άτομα με τις μεγαλύτερες μεταβολές είχαν μεγαλύτερο κίνδυνο



ολικής θνητότητας 26%. Αντίστοιχα για τη καρδιαγγειακή θνητότητα, ο κίνδυνος ήταν 32% μεγαλύτερος για άτομα με μεγάλες μεταβολές της συστολικής πίεσης (Flythe et al, 2013).

Συνολικά, παρατηρήθηκε ότι αντίστροφη σχέση υπάρχει για την αρτηριακή πίεση και τη θνητότητα μόνο σε άτομα που δεν παίρνουν φαρμακευτική αγωγή. Τέλος, ομαλές μεταβολές της πίεσης κατά τη διάρκεια της αιμοκάθαρσης καθώς και οι μεταβολές τον πρώτο χρόνο της αιμοκάθαρσης αποτελούν παράγοντα κινδύνου.

Περίληψη των ερευνών που παρατήρησαν αντίστροφη σχέση μεταξύ κινδύνου για θνητότητα και αρτηριακής πίεσης σε αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς			
Βιβλιογραφία	Μέγεθος Δείγματος	Χρόνια παρακολούθησης	Αποτελέσματα των μελετών
Salem , 1999	649	2	Προοπτική. Η υπέρταση δεν είχε επίδραση στην επιβίωση των ασθενών.
Cheung et al, 2000	946		Αναδρομική. Δεν υπάρχει συσχέτιση συστολικής πίεσης και της εμφάνισης στεφανιαίας νόσου, εγκεφαλικού, και περιφερικής αγγειακής νόσου.
Salahudeen et al, 2004	1010	1	Δεν υπήρχε σχέση μεταξύ ΔΜΣ και υπέρτασης. Επίσης



			η προγνωστική αξία της συστολικής πίεσης ήταν μικρή.
Kalantar-Zadeh et al, 2005	40 933	1,25	Η αρτηριακή πίεση αποτέλεσε ένα προγνωστικό δείκτη για την ολική και καρδιαγγειακή θνητότητα.
Losito et al, 2012	3674	3	Προοπτική. Αντίστροφη σχέση θνητότητας και συστολικής , μετά από την αιμοκάθαρση, πίεσης σε ασθενείς χωρίς φαρμακευτική αγωγή.
Sipahioglu et al, 2012	3446	1	Προοπτική. Σε άτομα χωρίς φαρμακευτική αγωγή υπάρχει αντίστροφη J σχέση με τη θνητότητα.
Flythe et al, 2013	6393	2	Προοπτική. Μεγάλες



			μεταβολές της διαστολικής πίεσης κατά την αιμοκάθαρση σχετίζονται με την ολική και καρδιαγγειακή θνητότητα.
--	--	--	---

Πίνακας 3.2.1

Βιβλιογραφία

Cheung AK, Sarnak MJ, Yan G, Dwyer JT, Heyka RJ, Rocco MV, Teehan BP, Levey AS. Atherosclerotic cardiovascular disease risks in chronic hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2000 Jul;58(1):353-62

Fleischmann E, Teal N, Dudley J, May W, Bower JD, Salahudeen AK. Influence of excess weight on mortality and hospital stay in 1346 hemodialysis patients. *Kidney Int.* 1999 Apr;55(4):1560-7

Flythe JE, Inrig JK, Shafi T, Chang TI, Cape K, Dinesh K, Kunaparaju S, Brunelli SM. Association of intradialytic blood pressure variability with increased all-cause and cardiovascular mortality in patients treated with long-term hemodialysis. *Am J Kidney Dis.* 2013 Jun;61(6):966-74

Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD, Kent GM, Murray DC, Barre PE. Impact of hypertension on cardiomyopathy, morbidity and mortality in end-stage renal disease. *Kidney Int.* 1996 May;49(5):1379-85

Kalantar-Zadeh K, Abbott KC, Salahudeen AK, Kilpatrick RD, Horwich TB. Survival advantages of obesity in dialysis patients. *Am J Clin Nutr.* 2005 Mar;81(3):543-54

Losito A, Del Vecchio L, Lusenti T, Del Rosso G, Malandra R, Sturani A; Gruppo di Studio Dell'Ipertensione Arteriosa Società Italiana Nefrologia. Systolic blood pressure and mortality in chronic hemodialysis patients: results of a nationwide italian study. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2013 May;15(5):328-32



Pringle E, Phillips C, Thijs L, Davidson C, Staessen JA, de Leeuw PW, Jaaskivi M, Nachev C, Parati G, O'Brien ET, Tuomilehto J, Webster J, Bulpitt CJ, Fagard RH; Syst-Eur investigators. Systolic blood pressure variability as a risk factor for stroke and cardiovascular mortality in the elderly hypertensive population. *J Hypertens*. 2003 Dec;21(12):2251-7

Salahudeen AK, Fleischmann EH, Bower JD, Hall JE. Underweight rather than overweight is associated with higher prevalence of hypertension: BP vs BMI in haemodialysis population. *Nephrol Dial Transplant*. 2004 Feb;19(2):427-32
Salem M. Hypertension in the haemodialysis population any relationship to 2-years survival? *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:125-128

Salem MM. Hypertension in the haemodialysis population: any relationship to 2-years survival? *Nephrol Dial Transplant*. 1999 Jan;14(1):125-8

Sipahioglu MH, Usvyat L, Liu L, Abbas SR, Raimann JG, Rosales L, Levin NW, Kotanko P. Early systolic blood pressure changes in incident hemodialysis patients are associated with mortality in the first year. *Kidney Blood Press Res*. 2012;35(6):663-70

Vasan RS, Larson MG, Leip EP, Evans JC, O'Donnell CJ, Kannel WB, Levy D. Impact of high-normal blood pressure on the risk of cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2001 Nov 1;345(18):1291-7



Κεφάλαιο 4^ο

Υποθέσεις για τη δράση της αντίστροφης επιδημιολογίας



4.1 Υποθέσεις για την ισχύ της αντίστροφης επιδημιολογίας.

Η μελέτη Framingham, η οποία είναι επιδημιολογική μελέτη παρατήρησης, έχει διαδραματίσει ένα σημαντικό ρόλο για τον εντοπισμό παραγόντων κινδύνου καθώς και τη δημιουργία αλγορίθμου για τον υπολογισμό του κινδύνου εμφάνισης καρδιαγγειακών στο γενικό πληθυσμό (D'Agostino et al, 2008). Αντίστοιχα και η Ευρωπαϊκή Καρδιολογική Εταιρεία έχει δημιουργήσει οδηγίες και αλγορίθμους για τον καλύτερο εντοπισμό, αντιμετώπιση και πρόληψη των καρδιαγγειακών. Η παχυσαρκία, η υπερλιπιδαιμία και η υπέρταση αποτελούν κλασσικούς παράγοντες κινδύνου για το γενικό πληθυσμό και πρέπει να αντιμετωπίζονται με σκοπό τόσο τη μείωση του κινδύνου εμφάνισης καρδιαγγειακών επεισοδίων, όσο και για θνητότητα από αυτά (Catapano et al, 2011, Perk et al 2012) . Παρόλα αυτά υπάρχουν ασθενείς και μη, στους οποίους αυτοί οι παράγοντες κινδύνου δεν προβλέπουν τη θνητότητα ή την εμφάνιση καρδιαγγειακών, αντίθετα φαίνεται να παρουσιάζουν μια προστατευτική δράση (Kalantar-Zadeh , 2007).

Προς υπεράσπιση των ανωτέρω φαίνεται ο αλγόριθμος υπολογισμού του κινδύνου με τη Framingham βαθμολογία να μην είναι χρήσιμος σε αιμοκαθαιρούμενους ασθενείς <<υψηλού κινδύνου>>, σύμφωνα μια μελέτη του Huang και των συνεργατών του (2013). Σε αυτή τη μελέτη εξέτασαν 201 αιμοκαθαιρόμενα άτομα χωρισμένα σύμφωνα με τη Framingham βαθμολογία, σε χαμηλού κινδύνου (<6% για καρδιαγγειακό επεισόδιο), μέτριου κινδύνου (6-10% για καρδιαγγειακό επεισόδιο), και υψηλού κινδύνου (>10% για καρδιαγγειακό επεισόδιο). Στα 4,5 χρόνια παρακολούθησης , κατά μέσο όρο, το σκορ του Framingham μπορούσε να προβλέψει την ολική και καρδιαγγειακή θνητότητα στα άτομα μέτριου βαθμού ενώ σε τα άτομα υψηλού κινδύνου όχι. Αυτό οδηγεί σε μια επιβεβαίωση της αντίστροφης επιδημιολογίας και την ανάγκη για δημιουργία ενός καλύτερου τρόπου υπολογισμού του κινδύνου σε αιμοκαθαιρούμενους ασθενείς.

Για την ισχύ όμως κάθε φαινομένου πρέπει να υπάρχει η βιολογική του εξήγηση. Πολλά μοντέλα έχουν προταθεί για το πώς δρα το αντίστροφο φαινόμενο σε



αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς. Σκοπός αυτής της ενότητας είναι η παρουσίαση των βιολογικών υποθέσεων για την παρατηρούμενη αντιστροφή σχέση.

Θεωρία του συμπλέγματος φλεγμονής δυσθρεψίας

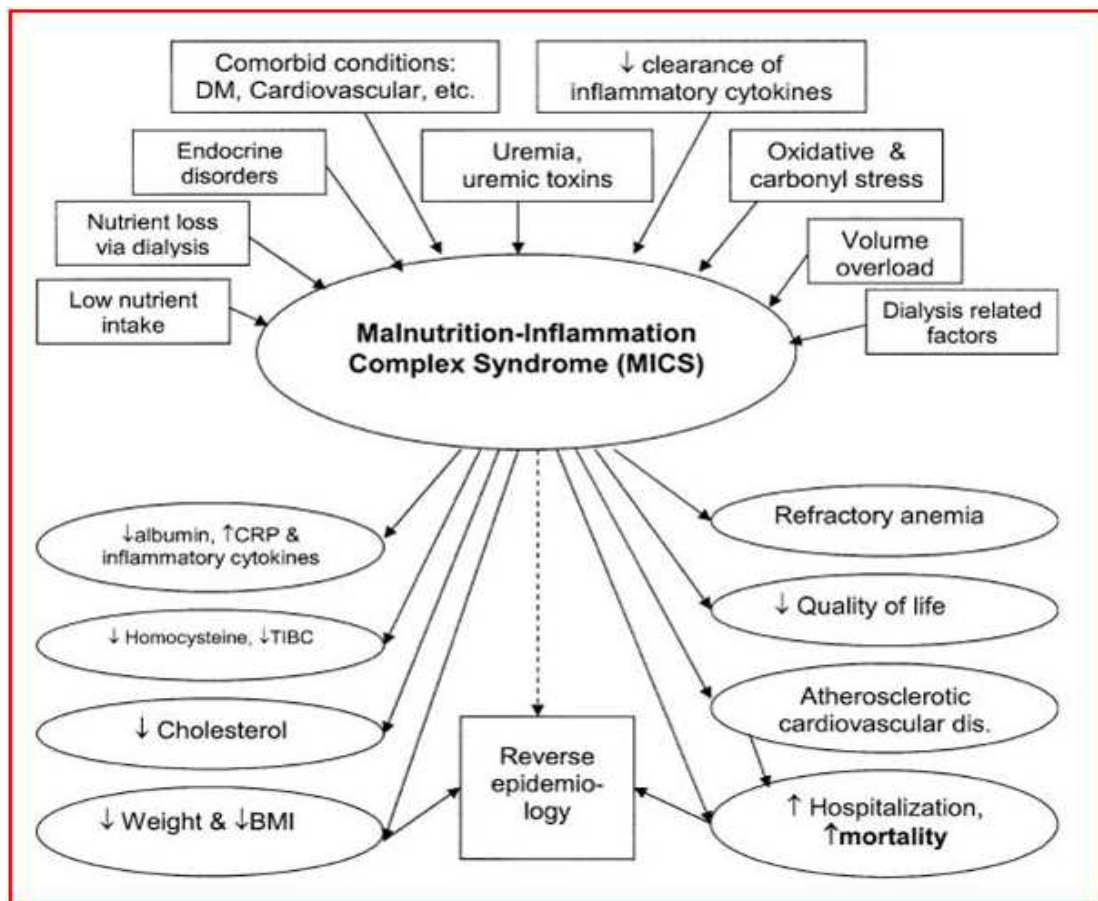
Η επικρατέστερη θεωρία για την εμφάνιση της αντίστροφης επιδημιολογίας είναι το σύμπλεγμα φλεγμονής-δυσθρεψίας. Η πρωτεϊνική-ενεργειακή δυσθρεψία είναι η κατάσταση των μειωμένων πρωτεϊνικών αποθηκών του σώματος, με ή χωρίς απώλεια λίπους ή σε μια κατάσταση μειωμένης λειτουργικής ικανότητας, η οποία προκαλείται, τουλάχιστον εν μέρει από την ανεπαρκή πρόσληψη θρεπτικών ουσιών που είναι σχετική με τη ζήτηση θρεπτικών στοιχείων (Kalantar zadeh, 2003). Η πρωτεϊνική- ενεργειακή δυσθρεψία, είναι ένα σύνθετο φαινόμενο σε ασθενείς σε αιμοκάθαρση και ένας προγνωστικός παράγοντας για την επιβίωση τους. Ο επιπολασμός της είναι 18%-75% των ασθενών αυτών. Οι λόγοι για την εμφάνιση της δυσθρεψίας είναι οι εξής:

- Ουραιμική τοξικότητα
- Διαταραγμένη γαστρική κένωση
- Φλεγμονή με ή χωρίς συνοσηρότητα
- Ψυχολογικές και φυσιολογικές διαταραχές
- Διαιτητικοί περιορισμοί
- Κοινωνικό-οικονομικό επίπεδο
- Υπερκαταβολισμός λόγω φλεγμονής και κάθαρσης

Η δυσθρεψία και η φλεγμονή συχνά εμφανίζονται σε αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς, και πολύ συχνά μπορεί να συνυπάρχουν. Δεν είναι σίγουρο πιο έπεται του άλλου, όποτε ο όρος σύμπλεγμα δυσθρεψίας-φλεγμονής είναι πιο σωστός. Το σύμπλεγμα αυτό μπορεί να οδηγήσει είτε σε καχεξία είτε σε σαρκοπενία. Σύμφωνα με το πρόσφατο ορισμό της καχεξίας είναι η μεγάλη απώλεια βάρους, και λιπώδη και μυϊκού ιστού, με αυξημένο πρωτεϊνικό καταβολισμό λόγω πάθησης (συνήθως χρόνια φλεγμονώδη πάθηση), με αποτέλεσμα και απώλεια της δύναμης. Μια από τις συνήθεις παθήσεις που αναφέρεται ως παράδειγμα είναι κα η ΧΝΑ (Evans et al

,2008). Αντίστοιχα σαρκοπενία έχει οριστεί ως η μεγάλη απώλεια μυϊκού ιστού και μυϊκής δύναμης, χωρίς να υπάρχει απαραίτητα μεταβολή στο βάρος (Muscaritoli et al, 2010). Η ύπαρξη αυτών αν δεν υπάρχει κάποια θεραπευτική παρέμβαση, οδηγεί σε χειρότερη κατάσταση των ασθενών και επιβάρυνση της ίδιας της νεφρικής πάθησης και των συνοδών νοσημάτων (Anand et al, 2013).

Λόγω του συμπλέγματος, είναι σύνηθες, η απώλεια βάρους, η μείωση της αλβουμίνης του ορού, η μείωση της χοληστερόλης, η μειωμένη απόκριση της ερυθροποιητίνης και η αυξημένη πιθανότητα καρδιαγγειακού(εικόνα 4.1.1). Αντίθετα ίσως οι αυξημένες τιμές των ανωτέρω να προστατεύουν. Συνήθως οι παχύσαρκοι εμφανίζουν καλύτερη επιβίωση, πιθανώς γιατί έχουν προσαρμοστεί σε φλεγμονώδεις καταστάσεις, λόγω παχυσαρκίας, ή γιατί έχουν περισσότερα αποθέματα ενέργειας και ως αποτέλεσμα καλύτερη επιβίωση.



Εικόνα 4.1.1 αιτίες πρόκλησης συμπλέγματος φλεγμονής-δυσθρεψίας και συνέπειες του (Anand et al, 2013).



Θεωρία του χρόνου δράσης των παραγόντων κινδύνου

Μια επίσης πολύ επικρατής θεωρία είναι η θεωρία του χρόνου δράσης των παραγόντων κινδύνου. Οι κλασικοί παράγοντες κινδύνου όπως υπερλιπιδαιμία, υπέρταση, παχυσαρκία, δεν προλαβαίνουν να δράσουν στη θνητότητα των αιμοκαθαιρόμενων ασθενών όπως στο γενικό πληθυσμό, και παράγοντες που σχετίζονται με τη φλεγμονή και τη δυσθρεψία υπερτερούν στη θνητότητα αυτών. Δεδομένου ότι οι περισσότεροι ασθενείς σε αιμοκάθαρση έχουν μέση επιβίωση 5 χρόνια δεν προλαβαίνουν οι μακροχρόνιοι παράγοντες κινδύνου, που ισχύουν στο γενικό πληθυσμό, να δράσουν σε αντίθεση με πιο γρήγορους παράγοντες κινδύνου, που συνοδεύουν συνήθως τη φλεγμονή και τη δυσθρεψία (Kalantar-Zadeh et al, 2005).

Θεωρία του επιλεγμένου δείγματος

Μια θεωρία είναι ότι σε όλη την πορεία της εξέλιξης της νεφρικής ανεπάρκειας, σε αιμοκάθαρση φτάνει ένα επιλεγμένο δείγμα ατόμων στους οποίους οι κλασικοί παράγοντες κινδύνου δεν τους επιβαρύνουν. Πιο συγκεκριμένα, αυτά τα άτομα είναι γενετικά και φαινοτυπικά διαφορετικά άτομα όπου οι παράγοντες κινδύνου είναι διαφορετικοί από το γενικό πληθυσμό (Kalantar-Zadeh et al, 2005).

Θεωρία των πιο αιμοδυναμικά σταθερών

Όσον αφορά τους παχύσαρκους ασθενείς, υπάρχουν υποθέσεις γιατί ευνοούνται από τη θνητότητα όταν βρίσκονται σε αιμοκάθαρση. Υπάρχει η θεωρία ότι είναι πιο αιμοδυναμικά σταθεροί. Πολλοί ασθενείς σε διάλυση έχουν ένα βαθμό καρδιακής ανεπάρκειας ή βρίσκονται σε μια κατάσταση υπερφόρτωσης υγρών. Συνήθως, οι παχύσαρκοι έχουν μεγαλύτερη αρτηριακή πίεση συγκρινόμενοι με τους αντίστοιχους νορμοβαρείς και έτσι επιδεικνύουν καλύτερη αιμοδυναμική αντοχή σε παράγοντες που μειώνουν την πίεση (Kalantar-Zadeh et al, 2005).

Η παχυσαρκία συνδέεται επίσης με μεταβολές στο συμπαθητικό νευρικό σύστημα και το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης. Αυξημένες συμπαθητικές και ρενίνης-αγγειοτενσίνης δραστηριότητες, στις οποίες οι παχύσαρκοι ασθενείς έχουν μειωμένη απόκριση σε περιόδους στρες, σχετίζονται με κακή πρόγνωση στην καρδιακή ανεπάρκεια (Kalantar-Zadeh et al, 2005).



Θεωρία λιποπρωτεϊνών- ενδοτοξινών

Οι παχύσαρκοι ασθενείς έχουν γενικά υψηλότερες συγκεντρώσεις λιπιδίων και λιποπρωτεϊνών. Χαμηλότερες τιμές της ολικής χοληστερόλης και λιποπρωτεΐνης συνδέονται έντονα και ανεξάρτητα συνδέονται με διαταραγμένη επιβίωση σε αιμοκαθαρόμενους ασθενείς . Σε παχύσαρκους ασθενείς έχει υποτεθεί ότι οι υψηλότερες συγκεντρώσεις της ολικής χοληστερόλης είναι ωφέλιμες, επειδή αντανακλούν μια πιο πλούσια ομάδα εσωτερικών λιποπρωτεϊνών που μπορούν να συνδεθούν ενεργά και να αφαιρέσουν ενδοτοξίνες της κυκλοφορίας, με αποτέλεσμα την αποτελεσματική επιβράδυνση της επιβλαβής δράσης τους, δηλαδή, φλεγμονή και επακόλουθη αθηροσκλήρωση (Kalantar-Zadeh et al, 2005).

Συνολικά υπάρχουν μια πλειάδα υποθέσεων οι οποίες μπορούν να συνυπάρχουν και να αποτελούν το λόγο της εμφάνισης της αντίστροφης επιδημιολογίας σε αιμοκαθαίρομενους ασθενείς.



4.2 Αντί επιλόγου

Στο σύνολο της ανασκόπησης παρατηρήθηκε ότι μεγαλύτερη σημασία σε όλη τη διάρκεια της αιμοκάθαρσης ήταν ότι η καλύτερη θρέψη, είτε έχοντας αναλυθεί ως βάρος είτε ως χοληστερόλη, φαίνεται να ευνοεί την επιβίωση. Η μείωση του βάρους δεν επιμηκύνει την επιβίωση των ασθενών, όπως παρατηρήθηκε για μη αιμοκαθαιρόμενους, αλλά την επιβαρύνει. Συγκεντρωτικά, φαίνεται ότι η αντιστάθμιση της φλεγμονής και η διατήρηση όλων των δεικτών, ανθρωπομετρικών και βιοχημικών δεικτών, έχει την καλύτερη επιβίωση.

Το μείον της ανασκόπησης είναι ότι βασίζεται κυρίως σε μελέτες παρατήρησης και όχι σε κλινικές δοκιμές. Βέβαια, η δημιουργία κλινικής δοκιμής και η υποβολή των ασθενών σε ένα πείραμα υποθρεψίας ίσως να είναι αντιδεοντολογικό, οπότε είναι δύσκολη η εξαγωγή σίγουρων αποτελεσμάτων.

Αντίθετα το δυνατό σημείο της ανασκόπησης είναι η αντιπροσωπευτική εκπροσώπηση της επίδρασης κλασικών παραγόντων κινδύνου σε αιμοκάθαρση στη θνητότητα. Όλα τα άρθρα ήταν από έγκριτα περιοδικά, με υψηλή μεθοδολογική αξιολόγηση των σχέσεων τους όπου οδηγούσαν σε ένα ενιαίο αποτέλεσμα, επιτρέποντας έτσι σε επιστήμονες υγείας να εκτιμήσουν καλύτερα το κίνδυνο και που μπορούν να επέμβουν και που δεν πρέπει.

Περισσότερη μελέτη και με πιο σύνθετες αναζητήσεις θα δείξουν ποιοι είναι οι κυριότεροι παράγοντες κινδύνου ώστε να διευκολυνθούν οι επιστήμονες υγείας στην καλύτερη εκτίμηση του κινδύνου για τον αιμοκαθαιρόμενο πληθυσμό.



Βιβλιογραφία

Abbott KC, Glanton CW, Trespalacios FC, Oliver DK, Ortiz MI, Agodoa LY, Cruess DF, Kimmel PL. Body mass index, dialysis modality, and survival: analysis of the United States Renal Data System Dialysis Morbidity and Mortality Wave II Study. *Kidney Int.* 2004 Feb;65(2):597-605

Afsar B, Elsurer R, Kirkpantur A. Body shape index and mortality in hemodialysis patients. *Nutrition.* 2013 Oct;29(10):1214-8

Anand N, S C C, Alam MN. The malnutrition inflammation complex syndrome-the missing factor in the perio-chronic kidney disease interlink. *J Clin Diagn Res.* 2013 Apr;7(4):763-7

Axelsson J, Rashid Qureshi A, Suliman ME, Honda H, Pecoits-Filho R, Heimbürger O, Lindholm B, Cederholm T, Stenvinkel P. Truncal fat mass as a contributor to inflammation in end-stage renal disease. *Am J Clin Nutr.* 2004 Nov;80(5):1222-9

Beddhu S, Pappas LM, Ramkumar N, Samore M. Effects of body size and body composition on survival in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol.* 2003 Sep;14(9):2366-72.

Bevc S, Potočnik A, Hojs R. Lipids, waist circumference and body mass index in haemodialysis patients. *J Int Med Res.* 2011;39(3):1063-74

Camhi SM, Bray GA, Bouchard C, Greenway FL, Johnson WD, Newton RL, Ravussin E, Ryan DH, Smith SR, Katzmarzyk PT. The relationship of waist circumference and BMI to visceral, subcutaneous, and total body fat: sex and race differences. *Obesity (Silver Spring).* 2011 Feb;19(2):402-8.

Catapano AL, Reiner Z, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, Agewall S, Alegria E, Chapman M, Durrington P, Erdine S, Halcox J, Hobbs R, Kjekshus J, Filardi PP, Riccardi G, Storey RF, Wood D; European Society of Cardiology (ESC); European Atherosclerosis Society (EAS). ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and



the European Atherosclerosis Society (EAS). *Atherosclerosis*. 2011 Jul;217(1):3-46.

Chazot C, Gassia JP, Di Benedetto A, Cesare S, Ponce P, Marcelli D. Is there any survival advantage of obesity in Southern European haemodialysis patients? *Nephrol Dial Transplant*. 2009 Sep;24(9):2871-6.

Cheung AK, Sarnak MJ, Yan G, Dwyer JT, Heyka RJ, Rocco MV, Teehan BP, Levey AS. Atherosclerotic cardiovascular disease risks in chronic hemodialysis patients. *Kidney Int*. 2000 Jul;58(1):353-62

Chmielewski M, Verduijn M, Drechsler C, Lindholm B, Stenvinkel P, Rutkowski B, Boeschoten EW, Krediet RT, Dekker FW. Low cholesterol in dialysis patients--causal factor for mortality or an effect of confounding? *Nephrol Dial Transplant*. 2011 Oct;26(10):3325-31

Cordeiro AC, Qureshi AR, Stenvinkel P, Heimbürger O, Axelsson J, Bárány P, Lindholm B, Carrero JJ. Abdominal fat deposition is associated with increased inflammation, protein-energy wasting and worse outcome in patients undergoing haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2010 Feb;25(2):562-8

D'Agostino RB Sr, Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro JM, Kannel WB. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2008 Feb 12;117(6):743-53

Dekker FW, de Mutsert R, van Dijk PC, Zoccali C, Jager KJ. Survival analysis: time-dependent effects and time-varying risk factors. *Kidney Int*. 2008 Oct;74(8):994-7

Ejerblad E, Fored CM, Lindblad P, Fryzek J, McLaughlin JK, Nyrén O. Obesity and risk for chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol*. 2006 Jun;17(6):1695-702.

Elsayed EF, Sarnak MJ, Tighiouart H, Griffith JL, Kurth T, Salem DN, Levey AS, Weiner DE. Waist-to-hip ratio, body mass index, and subsequent kidney disease and death. *Am J Kidney Dis*. 2008 Jul;52(1):29-38

Evans WJ, Morley JE, Argilés J, Bales C, Baracos V, Guttridge D, Jatoi A, Kalantar-Zadeh K, Lochs H, Mantovani G, Marks D, Mitch WE, Muscaritoli M, Najand A, Ponikowski P, Rossi Fanelli F, Schambelan M, Schols A, Schuster M,



Thomas D, Wolfe R, Anker SD. Cachexia: a new definition. *Clin Nutr.* 2008 Dec;27(6):793-9,

Fellström BC, Jardine AG, Schmieider RE, Holdaas H, Bannister K, Beutler J, Chae DW, Chevaile A, Cobbe SM, Grönhagen-Riska C, De Lima JJ, Lins R, Mayer G, McMahon AW, Parving HH, Remuzzi G, Samuelsson O, Sonkodi S, Sci D, Süleymanlar G, Tsakiris D, Tesar V, Todorov V, Wiecek A, Wüthrich RP, Gottlow M, Johnsson E, Zannad F; AURORA Study Group. Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med.* 2009 Apr 2;360(14):1395-407

Fleischmann E, Teal N, Dudley J, May W, Bower JD, Salahudeen AK. Influence of excess weight on mortality and hospital stay in 1346 hemodialysis patients. *Kidney Int.* 1999 Apr;55(4):1560-7

Flythe JE, Inrig JK, Shafi T, Chang TI, Cape K, Dinesh K, Kunaparaju S, Brunelli SM. Association of intradialytic blood pressure variability with increased all-cause and cardiovascular mortality in patients treated with long-term hemodialysis. *Am J Kidney Dis.* 2013 Jun;61(6):966-74

Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD, Kent GM, Murray DC, Barre PE. Impact of hypertension on cardiomyopathy, morbidity and mortality in end-stage renal disease. *Kidney Int.* 1996 May;49(5):1379-85

Fujino Y, Ishimura E, Okuno S, Tsuboniwa N, Maekawa K, Izumotani T, Yamakawa T, Inaba M, Nishizawa Y. Annual fat mass change is a significant predictor of mortality in female hemodialysis patients. *Biomed Pharmacother.* 2006 Jun;60(5):253-7

Gallar-Ruiz P, Digiolia C, Lacalle C, Rodríguez-Villareal I, Laso-Laso N, Hinostroza-Yanahuaya J, Oliet-Pala A, Herrero-Berron JC, Ortega-Marcos O, Ortiz-Libreros M, Mon-Mon C, Cobo-Jaramillo G, Vigil-Medina A. Body composition in patients on haemodialysis: relationship between the type of haemodialysis and inflammatory and nutritional parameters. *Nefrologia.* 2012 Jul 17;32(4):467-76

Glanton CW, Hypolite IO, Hshieh PB, Agodoa LY, Yuan CM, Abbott KC. Factors associated with improved short term survival in obese end stage renal disease patients. *Ann Epidemiol.* 2003 Feb;13(2):136-43



Hoogeveen EK, Halbesma N, Rothman KJ, Stijnen T, van Dijk S, Dekker FW, Boeschoten EW, de Mutsert R; Netherlands Cooperative Study on the Adequacy of Dialysis-2 (NECOSAD) Study Group. Obesity and mortality risk among younger dialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012 Feb;7(2):280-8

Hsu CY, McCulloch CE, Iribarren C, Darbinian J, Go AS. Body mass index and risk for end-stage renal disease. *Ann Intern Med*. 2006 Jan 3;144(1):21-8

Huang CX, Tighiouart H, Beddhu S, Cheung AK, Dwyer JT, Eknoyan G, Beck GJ, Levey AS, Sarnak MJ. Both low muscle mass and low fat are associated with higher all-cause mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int*. 2010 Apr;77(7):624-9

Huang JC, Chen SC, Su HM, Chang JM, Hwang SJ, Chen HC. Performance of the Framingham risk score in patients receiving hemodialysis. *Nephrology (Carlton)*. 2013 Jul;18(7):510-5

Iseki K, Ikemiya Y, Fukiyama K. Predictors of end-stage renal disease and body mass index in a screened cohort. *Kidney Int Suppl* 1997;63:S169-70

Iseki K, Tokashiki K, Iseki C, Kohagura K, Kinjo K, Takishita S. Proteinuria and decreased body mass index as a significant risk factor in developing end-stage renal disease. *Clin Exp Nephrol*. 2008 Oct;12(5):363-9

Iseki K, Yamazato M, Tozawa M, Takishita S. Hypcholesterolemia is a significant predictor of death in a cohort of chronic hemodialysis patients. *Kidney Int*. 2002 May;61(5):1887-93

Johansen KL, Young B, Kaysen GA, Chertow GM. Association of body size with outcomes among patients beginning dialysis. *Am J Clin Nutr*. 2004 Aug;80(2):324-32

Kadiri Mel M, Nechba RB, Oualim Z. Factors predicting malnutrition in hemodialysis patients. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2011 Jul;22(4):695-704

Kahraman S, Yilmaz R, Akinci D, Arici M, Altun B, Erdem Y, Yasavul U, Turgan C. U-shaped association of body mass index with inflammation and atherosclerosis in hemodialysis patients. *J Ren Nutr*. 2005 Oct;15(4):377-86



Kalaitzidis RG, Siamopoulos KC. The role of obesity in kidney disease: recent findings and potential mechanisms. *Int Urol Nephrol*. 2011 Sep;43(3):771-84

Kalantar-Zadeh K, Abbott KC, Salahudeen AK, Kilpatrick RD, Horwich TB. Survival advantages of obesity in dialysis patients. *Am J Clin Nutr*. 2005 Mar;81(3):543-54

Kalantar-Zadeh K, Block G, Humphreys MH, Kopple JD. Reverse epidemiology of cardiovascular risk factors in maintenance dialysis patients. *Kidney Int*. 2003 Mar;63(3):793-808

Kalantar-Zadeh K, Ikizler TA, Block G, Avram MM, Kopple JD. Malnutrition-inflammation complex syndrome in dialysis patients: causes and consequences. *Am J Kidney Dis*. 2003 Nov;42(5):864-81

Kalantar-Zadeh K, Kilpatrick RD, Kopple JD, Stringer WW. A matched comparison of serum lipids between hemodialysis patients and nondialysis morbid controls. *Hemodial Int*. 2005 Jul;9(3):314-24

Kalantar-Zadeh K, Kuwae N, Wu DY, Shantouf RS, Fouque D, Anker SD, Block G, Kopple JD. Associations of body fat and its changes over time with quality of life and prospective mortality in hemodialysis patients. *Am J Clin Nutr*. 2006 Feb;83(2):202-10

Kalantar-Zadeh K, Lochs H, Mantovani G, Marks D, Mitch WE, Muscaritoli M, Najand A, Ponikowski P, Rossi Fanelli F, Schambelan M, Schols A, Schuster M, Thomas D, Wolfe R, Anker SD. Cachexia: a new definition. *Clin Nutr*. 2008 Dec;27(6):793-9

Kalantar-Zadeh K. What is so bad about reverse epidemiology anyway? *Semin Dial*. 2007 Nov-Dec;20(6):593-601

Kaysen GA. The microinflammatory state in uremia: causes and potential consequences. *J Am Soc Nephrol*. 2001 Jul;12(7):1549-57

Kimak E, Solski J. ApoA- and apoB-containing lipoproteins and Lp(a) concentration in non-dialyzed patients with chronic renal failure. *Ren Fail*. 2002 Jul;24(4):485-92



Kopple JD, Zhu X, Lew NL, Lowrie EG. Body weight-for-height relationships predict mortality in maintenance hemodialysis patients. *Kidney Int.* 1999 Sep;56(3):1136-48

Kovesdy CP, Czira ME, Rudas A, Ujszaszi A, Rosivall L, Novak M, Kalantar-Zadeh K, Molnar MZ, Mucsi I. Body mass index, waist circumference and mortality in kidney transplant recipients. *Am J Transplant.* 2010 Dec;10(12):2644-51

Kronenberg F, Ikewaki K, Schaefer JR, König P, Dieplinger H. Kinetic studies of atherogenic lipoproteins in hemodialysis patients: do they tell us more about their pathology? *Semin Dial.* 2007 Nov-Dec;20(6):554-60

Kwan BC, Beddhu S. A story half untold: adiposity, adipokines and outcomes in dialysis population. *Semin Dial.* 2007 Nov-Dec;20(6):493-7

Leavey SF, McCullough K, Hecking E, Goodkin D, Port FK, Young EW. Body mass index and mortality in 'healthier' as compared with 'sicker' haemodialysis patients: results from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Nephrol Dial Transplant.* 2001 Dec;16(12):2386-94

Losito A, Del Vecchio L, Lusenti T, Del Rosso G, Malandra R, Sturani A; Gruppo di Studio Dell'Ipertensione Arteriosa Società Italiana Nefrologia. Systolic blood pressure and mortality in chronic hemodialysis patients: results of a nationwide italian study. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2013 May;15(5):328-32

Mallamaci F, Tripepi G, Zoccali C. Leptin in end stage renal disease (ESRD): a link between fat mass, bone and the cardiovascular system. *J Nephrol.* 2005 Jul-Aug;18(4):464- National Kidney Foundation. KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Diabetes and Chronic Kidney Disease. *AJKD* 2007, 49 (suppl 2): 1-180

Munkhaugen J, Lydersen S, Widerøe TE, Hallan S. Prehypertension, obesity, and risk of kidney disease: 20-year follow-up of the HUNT I study in Norway. *Am J Kidney Dis.* 2009 Oct;54(4):638-46

Muscaritoli M, Anker SD, Argilés J, Aversa Z, Bauer JM, Biolo G, Boirie Y, Bosaeus I, Cederholm T, Costelli P, Fearon KC, Laviano A, Maggio M, Rossi Fanelli F, Schneider SM, Schols A, Sieber CC. Consensus definition of



sarcopenia, cachexia and pre-cachexia: joint document elaborated by Special Interest Groups (SIG) "cachexia-anorexia in chronic wasting diseases" and "nutrition in geriatrics". *Clin Nutr.* 2010 Apr;29(2):154-9

Navaneethan SD, Yehnert H, Moustarah F, Schreiber MJ, Schauer PR, Beddhu S. Weight loss interventions in chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009 Oct;4(10):1565-74

Noori N, Kovesdy CP, Dukkipati R, Kim Y, Duong U, Bross R, Oreopoulos A, Luna A, Benner D, Kopple JD, Kalantar-Zadeh K. Survival predictability of lean and fat mass in men and women undergoing maintenance hemodialysis. *Am J Clin Nutr.* 2010 Nov;92(5):1060-70

Panagiotakos DB, Chrysohoou C, Pitsavos C, Stefanadis C. Association between the prevalence of obesity and adherence to the Mediterranean diet: the ATTICA study. *Nutrition.* 2006 May;22(5):449-56

Parsons TL, Rombough RE, King-Vanvlack CE, Toffelmire EB. Changes in waist circumference following haemodialysis: a brief report. *J Ren Care.* 2013 Sep;39(3):166-71

Pecoits-Filho R, Lindholm B, Stenvinkel P. The malnutrition, inflammation, and atherosclerosis (MIA) syndrome -- the heart of the matter. *Nephrol Dial Transplant.* 2002;17 Suppl 11:28-31

Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren WM, Albus C, Benlian P, Boysen G, Cifkova R, Deaton C, Ebrahim S, Fisher M, Germano G, Hobbs R, Hoes A, Karadeniz S, Mezzani A, Prescott E, Ryden L, Scherer M, Syväne M, Op Reimer WJ, Vrints C, Wood D, Zamorano JL, Zannad F; European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012) : the fifth joint task force of the European society of cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Int J Behav Med.* 2012 Dec;19(4):403-88

Postorino M, Marino C, Tripepi G, Zoccali C; CREDIT (Calabria Registry of Dialysis and Transplantation) Working Group. Abdominal obesity and all-



cause and cardiovascular mortality in end-stage renal disease. *J Am Coll Cardiol.* 2009 Apr 14;53(15):1265-72

Poulia Kalliopi-Anna. Nutritional Care For Adults with Chronic Kidney Disease. copyright European Dialysis and Transplant Nurses Association/ European Renal Care Association,2012, first edition: pp 19

Pringle E, Phillips C, Thijs L, Davidson C, Staessen JA, de Leeuw PW, Jaaskivi M, Nachev C, Parati G, O'Brien ET, Tuomilehto J, Webster J, Bulpitt CJ, Fagard RH; Syst-Eur investigators. Systolic blood pressure variability as a risk factor for stroke and cardiovascular mortality in the elderly hypertensive population. *J Hypertens.* 2003 Dec;21(12):2251-7

Rauchhaus M, Coats AJ, Anker SD. The endotoxin-lipoprotein hypothesis. *Lancet.* 2000 Sep 9;356(9233):930-3

Rogacev KS, Pinsdorf T, Weingärtner O, Gerhart MK, Welzel E, van Bentum K, Popp J, Menzner A, Fliser D, Lütjohann D, Heine GH. Cholesterol synthesis, cholesterol absorption, and mortality in hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012 Jun;7(6):943-8

Sakkas GK, Karatzaferi C, Liakopoulos V, Maridaki MD, Lavdas E, Giannaki CD, Gourgoulisanis KI, Stefanidis I. Polysomnographic evidence of sleep apnoea disorders in lean and overweight haemodialysis patients. *J Ren Care.* 2007

Salahudeen AK, Fleischmann EH, Bower JD, Hall JE. Underweight rather than overweight is associated with higher prevalence of hypertension: BP vs BMI in haemodialysis population. *Nephrol Dial Transplant.* 2004 Feb;19(2):427-32
Salem M. Hypertension in the haemodialysis population any relationship to 2-years survival? *Nephrol Dial Tansplant* 1999;14:125-128

Salem MM. Hypertension in the haemodialysis population: any relationship to 2-years survival? *Nephrol Dial Transplant.* 1999 Jan;14(1):125-8

Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, Coresh J, Culleton B, Hamm LL, McCullough PA, Kasiske BL, Kelepouris E, Klag MJ, Parfrey P, Pfeffer M, Raij L, Spinosa DJ, Wilson PW; American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association



Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. Hypertension. 2003 Nov;42(5):1050-65

Scholze A, Rattensperger D, Zidek W, Tepel M. Low serum leptin predicts mortality in patients with chronic kidney disease stage 5. Obesity (SilverSpring). 2007 Jun;15(6):1617-22

Sevinc Ok E, Kircelli F, Asci G, Altunel E, Ertlav M, Sipahi S, Bozkurt D, Duman S, Ozkahya M, Toz H, Ok E. Neither oxidized nor anti-oxidized low-density lipoprotein level is associated with atherosclerosis or mortality in hemodialysis patients. Hemodial Int. 2012 Jul;16(3):334-41

Shoji T, Nishizawa Y, Fukumoto M, Shimamura K, Kimura J, Kanda H, Emoto M, Kawagishi T, Morii H. Inverse relationship between circulating oxidized low density lipoprotein (oxLDL) and anti-oxLDL antibody levels in healthy subjects. Atherosclerosis. 2000 Jan;148(1):171-7

Sipahioglu MH, Usvyat L, Liu L, Abbas SR, Raimann JG, Rosales L, Levin NW, Kotanko P. Early systolic blood pressure changes in incident hemodialysis patients are associated with mortality in the first year. Kidney Blood Press Res. 2012;35(6):663-70

Steinberg D, Parthasarathy S, Carew TE, Khoo JC, Witztum JL. Beyond cholesterol. Modifications of low-density lipoprotein that increase its atherogenicity. N Engl J Med. 1989 Apr 6;320(14):915-24
Stolic R. Obesity in renal failure – Health or disease? Medical Hypotheses 2010;75:497–500

Stolic R. Obesity in renal failure--health or disease? Med Hypotheses. 2010 Dec;75(6):497-500

Su CT, Yabes J, Pike F, Weiner DE, Beddhu S, Burrowes JD, Rocco MV, Unruh ML. Changes in Anthropometry and Mortality in Maintenance Hemodialysis Patients in the HEMO Study. Am J Kidney Dis. 2013 Jul 13

Tsirpanlis G, Boufidou F, Zoga M, Triantafyllis G, Fatourou A, Stamatelou K, Bleta A, Petrihou C, Chatzipanagiotou S, Nicolaou C. Low cholesterol along with inflammation predicts morbidity and mortality in hemodialysis patients. Hemodial Int. 2009 Apr;13(2):197-204



Vasan RS, Larson MG, Leip EP, Evans JC, O'Donnell CJ, Kannel WB, Levy D. Impact of high-normal blood pressure on the risk of cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2001 Nov 1;345(18):1291-7

Vender A, Sherman J, Luciano D, Τσακαλόπουλος Μ. Φυσιολογία του ανθρώπου - Μηχανισμοί της Λειτουργίας του Οργανισμού. Εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδης, 2011, 8^η Έκδοση: σελ 677-684,688-689,699-700,706,710-712,716-720

Wahba IM, Mak RH. Obesity and obesity-initiated metabolic syndrome: mechanistic links to chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2007 May;2(3):550-62

Weil EJ, Curtis JM, Hanson RL, Knowler WC, Nelson RG. The impact of disadvantage on the development and progression of diabetic kidney disease. *Clin Nephrol*. 2010 Nov;74 Suppl 1:S32-8

Wong JS, Port FK, Hulbert-Shearon TE, Carroll CE, Wolfe RA, Agodoa LY, Daugirdas JT. Survival advantage in Asian American end-stage renal disease patients. *Kidney Int*. 1999 Jun;55(6):2515-23

World Health Organization. (2009). GLOBAL HEALTH RISKS Mortality and burden of disease attributable to selected major risks. http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/GlobalHealthRisks_report_full.pdf

Young EW, Goodkin DA, Mapes DL, Port FK, Keen ML, Chen K, Maroni BL, Wolfe RA, Held P. The Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS): An international hemodialysis study. *Kidney International* 2000;57 (Suppl. 74): S-74–S-81

Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Bautista L, Franzosi MG, Commerford P, Lang CC, Rumboldt Z, Onen CL, Lisheng L, Tanomsup S, Wangai P Jr, Razak F, Sharma AM, Anand SS; INTERHEART Study Investigators. Obesity and the risk of myocardial infarction in 27,000 participants from 52 countries: a case-control study. *Lancet*. 2005 Nov 5;366(9497):1640-9

Zager PG, Nikolic J, Brown RH, Campbell MA, Hunt WC, Peterson D, Van Stone J, Levey A, Meyer KB, Klag MJ, Johnson HK, Clark E, Sadler JH,



Teredesai P. "U" curve association of blood pressure and mortality in hemodialysis patients. Medical Directors of Dialysis Clinic, Inc. *Kidney Int.* 1998 Aug;54(2):561-9. Erratum in: *Kidney Int* 1998 Oct;54(4):1417

Zoccali C, Postorino M, Marino C, Pizzini P, Cutrupi S, Tripepi G; CREDIT Working Group. Waist circumference modifies the relationship between the adipose tissue cytokines leptin and adiponectin and all-cause and cardiovascular mortality in haemodialysis patients. *J Intern Med.* 2011 Feb;269(2):172-81

Ζαμπέλας Αντώνιος. Κλινική Διαιτολογία και Διατροφή, τόμος 1. Ιατρικές Εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδης, 2007, 1^η Έκδοση : σελ 388-391