

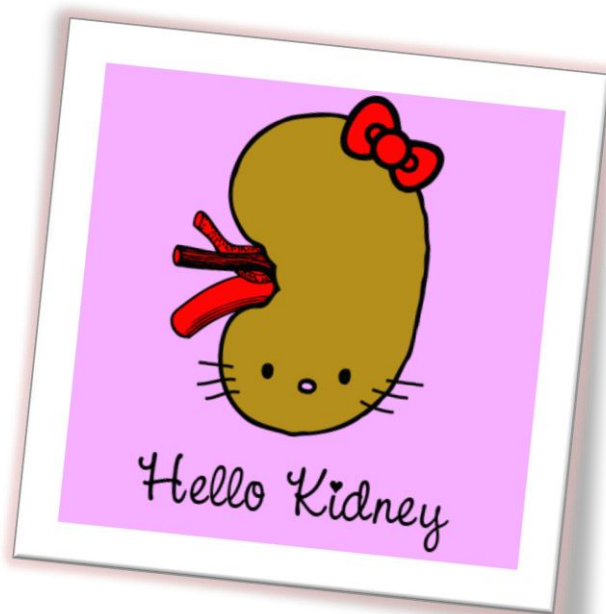


ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ – ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

***ΠΡΟΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΤΙΚΗ ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΤΗΣ ΚΑΤΑΣΤΑΣΗΣ ΘΡΕΨΗΣ ΑΣΘΕΝΩΝ ΥΠΟΨΗΦΙΩΝ
ΓΙΑ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ ΝΕΦΡΟΥ ΚΑΙ ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΤΗΣ ΜΕ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΚΑΙ ΣΥΝ-ΝΟΣΗΡΟΤΗΤΑ
ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΠΡΩΤΗ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΤΙΚΗ ΠΕΡΙΟΔΟ***

ΒΑΣΙΛΙΚΗ ΙΑΤΡΙΔΗ Α.Μ.: 4291006



ΕΠΙΒΛΕΠΟΥΣΑ ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ: ΚΟΝΤΟΓΙΑΝΝΗ ΜΕΡΟΠΗ, ΛΕΚΤΟΡΑΣ

ΜΕΛΗ: ΣΚΟΠΟΥΛΗ ΦΩΤΕΙΝΗ, ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ

ΓΙΑΝΝΑΚΟΥΛΙΑ ΜΑΡΙΑ, ΕΠΙΚΟΥΡΗ ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ

ΑΘΗΝΑ 2011

“There are two possible outcomes: if the result confirms the hypothesis, then you have made a measurement. If the result is contrary to the hypothesis, then you have made a discovery.”

–Enrico Fermi

ΠΕΡΙΛΗΨΗ	6
SUMMARY	8
1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ	
1.1. ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΝΕΦΡΩΝ	
1.1.1. Ανατομία	10
1.1.2. Λειτουργίες	11
1.1.3. Εργαστηριακή Εκτίμηση Νεφρικής Λειτουργίας	12
1.2. ΧΡΟΝΙΑ ΝΕΦΡΙΚΗ ΝΟΣΟΣ (ΧΝΝ)	
1.2.1. Ορισμός – Κατηγοριοποίηση Σταδίων	14
1.2.2. Αιτιολογία	16
1.3. ΧΝΝ ΣΤΑΔΙΩΝ 4 ΚΑΙ 5	
1.3.1. Αντιμετώπιση	18
- Συντηρητική	20
- Αιμοκάθαρση με Τεχνητό Νεφρό	20
- Συνεχής Φορητή Περιτοναϊκή Κάθαρση	21
- Μεταμόσχευση Νεφρού	21
1.3.2. Διατροφικές Συστάσεις	22
1.4. ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ ΝΕΦΡΟΥ	
1.4.1. Δωρεά Νεφρικών Μοσχευμάτων	27
1.4.2. Ανοσοκατασταλτική Αγωγή	30
1.4.3. Άμεση & Μακροπρόθεσμη Παρακολούθηση – Επιπλοκές	31
1.5. ΔΥΣΘΡΕΨΙΑ ΣΤΗ ΧΝΝ ΣΤΑΔΙΩΝ 4 ΚΑΙ 5	
1.5.1. Ορισμός Δυσθρεψίας	44
1.5.2. Αιτιολογία	46
1.5.3. Αξιολόγηση δυσθρεψίας υποψήφιων για μεταμόσχευση νεφροπαθών	50
1.5.4. Επιπτώσεις δυσθρεψίας υποψήφιων για μεταμόσχευση νεφροπαθών	53

2.	ΣΚΟΠΟΣ	57
3.	ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ	
3.1.	ΠΛΗΘΥΣΜΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	58
3.2.	ΑΤΟΜΙΚΑ/ΔΗΜΟΓΡΑΦΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ	58
3.3.	ΑΝΘΡΩΠΟΜΕΤΡΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ	
3.3.1.	Σωματικό Βάρος – Ύψος	59
3.3.2.	Περιφέρειες	59
3.3.3.	Δερματική πτυχή τρικέφαλου	59
3.4.	ΧΕΙΡΟΔΥΝΑΜΟΜΕΤΡΗΣΗ	60
3.5.	ΣΥΣΤΑΣΗ ΣΩΜΑΤΟΣ	61
3.6.	ΔΙΑΙΤΗΤΙΚΗ ΠΡΟΣΛΗΨΗ	61
3.7.	ΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΘΡΕΨΗΣ	62
3.8.	ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΣΩΜΑΤΙΚΗΣ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑΣ	63
3.9.	ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΠΟΙΟΤΗΤΑΣ ΖΩΗΣ	64
3.10.	ΙΑΤΡΙΚΟ ΙΣΤΟΡΙΚΟ – ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ	64
3.11.	ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΕΣ ΕΞΕΤΑΣΕΙΣ	65
3.12.	ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΤΙΚΕΣ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ	66
3.13.	ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ	67
4.	ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	68
5.	ΣΥΖΗΤΗΣΗ	82
6.	ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	95
7.	ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ	104

ΣΥΝΤΗΜΗΣΕΙΣ**ΜΕΤΑΦΡΑΣΗ**

ΣΔ		Σακχαρώδης Διαβήτης
XNN		Χρόνια Νεφρική Νόσος
(e)GFR	estimated Glomerular Filtration Rate	(εκτιμώμενος) ρυθμός σπειραματικής διήθησης
AR	Acute Rejection	οξεία απόρριψη
ASPEN	American Society for Parenteral and Enteral Nutrition	Αμερικανική εταιρεία παρεντερικής και εντερικής διατροφής
CAI	Chronic Allograft Injury	χρόνια βλάβη του μοσχεύματος
CNI	Calcineurin Inhibitors	αναστολείς καλσινευρίνης
CRP	C-Reactive Protein	C-αντιδρώσα πρωτεΐνη
CVD	Cardiovascular Disease	Καρδιαγγειακή Νόσος
DEXA	Dual Energy X-ray Absorptiometry	απορροφησιομετρία ακτίνων Χ διπλής ενέργειας
DGF	Delayed Graft Function	καθυστερημένη λειτουργία μοσχεύματος
DMS	Dialysis Malnutrition Score	σκορ υποθρεψίας στην εξωνεφρική κάθαρση
ESPEN	European Society for Clinical Nutrition and Metabolism	Ευρωπαϊκή εταιρεία κλινικής διατροφής και μεταβολισμού
HLA	Human Leukocyte Antigen	αντιγόνα των λευκοκυττάρων
KDIGO	Kidney Disease: Improving Global Outcomes	
KDOQI	Kidney Disease Outcomes Quality Initiative	
MAC	Mid Arm Circumference	περιφέρεια μέσου βραχίονα
MAMA	Mid-Arm Muscle Area	περιφέρεια μέσου βραχίονα
MAMC	Mid-Arm Muscle Circumference	μυϊκή επιφάνεια μέσου βραχίονα
MICS	Malnutrition-Inflammation Complex Syndrome	σύνδρομο υποθρεψίας-φλεγμονής
MIS	Malnutrition-Inflammation Score	σκορ υποθρεψίας-φλεγμονής
MMF	Mycophenolate Mofetil	μυκοφαινόλη mofetil
mTORi	mammalian Target Of Rapamycin inhibitor	αναστολείς του στόχου της ραπαμυκίνης
NODAT	New Onset Diabetes After Transplantation	νεοεμφανιζόμενος διαβήτης μετά τη μεταμόσχευση
PTDM	Post-Transplant Diabetes Mellitus	μεταμοσχευτικός ΣΔ
PEW	Protein-Energy Wasting	πρωτεϊνοθερμική απίσχναση
SGA	Subjective Global Assessment	εργαλείο υποκειμενικής σφαιρικής εκτίμησης
TIBC	Total Iron Binding Capacity	ολική σιδηροδεσμευτική ικανότητα
TSF	Triceps Skinfold	δερματική πτυχή τρικέφαλου

ΕΙΣΑΓΩΓΗ: Ο επιπολασμός της χρόνιας νεφρικής νόσου άρα και η ζήτηση για νεφρικά μοσχεύματα διαρκώς αυξάνονται, καθιστώντας πιο επιτακτική από ποτέ τη βέλτιστη δυνατή διανομή τους. Κατά συνέπεια, η λεπτομερής και πολυδιάστατη αξιολόγηση της προμεταμοσχευτικής κατάστασης των υποψήφιων ληπτών νεφρικών μοσχευμάτων είναι πλέον κριτικής σημασίας, με κάποια πρώτα ευρήματα να αναδεικνύουν τη διατροφική αξιολόγηση ως σημαντικό κομμάτι αυτής.

ΣΚΟΠΟΣ: Η λεπτομερής διατροφική αξιολόγηση υποψήφιων ληπτών νεφρικού μοσχεύματος από ζώντα δότη και η αντίστοιχη αναδρομική συλλογή στοιχείων πρόσφατα μεταμοσχευμένων νεφροπαθών με μόσχευμα πτωματικής προέλευσης, για τον εντοπισμό των δεικτών δυσθρεψίας που αποτελούν προγνωστικούς δείκτες της μεταμοσχευτικής πορείας αυτών των ασθενών, έως και το εξιτήριό τους από το νοσοκομείο.

ΥΛΙΚΟ-ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ: Είκοσι εννέα νεφροπαθείς σε εξωνεφρική κάθαρση (51,7% λήπτες μοσχεύματος πτωματικής προέλευσης) συμμετείχαν στη μελέτη. Για την αξιολόγηση της κατάστασης θρέψης τους προμεταμοσχευτικά, εκτιμήθηκαν ανθρωπομετρικοί (δείκτης μάζας σώματος –ΔΜΣ, δερματική πτυχή τρικεφάλου –TSF, περιφέρεια μυός μέσου βραχίονα –MAMC, διορθωμένη επιφάνεια μυός μέσου βραχίονα –cMAMA, περιφέρειες μέσης και ισχίων), βιοχημικοί (αλβουμίνη, ολικές πρωτεΐνες, ολική χοληστερόλη, αριθμός λεμφοκυττάρων), διατροφικοί (ενεργειακή και πρωτεϊνική πρόσληψη) και δείκτες φυσικής κατάστασης (επίπεδο σωματικής δραστηριότητας –PAL, χειροδυναμομέτρηση). Εφαρμόστηκαν επίσης το σκορ υποθρεψίας στην εξωνεφρική κάθαρση (DMS) και το σκορ υποθρεψίας-φλεγμονής (MIS). Μεταμοσχευτικά, κατεγράφησαν παράμετροι της λειτουργίας του μοσχεύματος (καθυστερημένη λειτουργία –DGF, συνεδρίες αιμοκάθαρσης, ρυθμός σπειραματικής διήθησης –GFR, πρωτεϊνουρία) και η εμφάνιση περιεγχειρητικών επιπλοκών (χειρουργικές επιπλοκές, λοιμώξεις, χρόνος παραμονής παροχέτευσης), επεισοδίων οξείας απόρριψης και διαταραχών του μεταβολισμού της γλυκόζης.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Η μέση ηλικία των ασθενών του δείγματος υπολογίστηκε στα $46 \pm 16,2$ έτη, με το 69% αυτών να είναι άνδρες. Όσον αφορά τα ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά, το 37,9% του συνόλου των ασθενών ήταν υπέρβαροι, έναντι μόλις ενός 10,3% και 6,9% παχύσαρκων και λιποβαρών αντίστοιχα. Ταυτοχρόνως, το 78,6% εκείνων με υπερβάλλον ΣΒ παρουσίαζε και σαρκοπενία, δηλαδή τιμές cMAMA $<5^{ου}$ εκατοστημορίου των τιμών αναφοράς. Από τους βιοχημικούς δείκτες, μόνο ο αριθμός των λεμφοκυττάρων βρέθηκε σε παθολογικά επίπεδα ($1.460 \text{ κύτταρα}/\text{mm}^3$). Ο ΔΜΣ και η TSF ως δείκτες υπέρβαρου, συσχετίστηκαν θετικά με την εμφάνιση DGF ($r=0,494$, $p=0,006$ και $r=0,624$, $p<0,001$, αντίστοιχα) και τις συνεδρίες

αιμοκάθαρσης ($r=0,427$, $p=0,021$ και $r=0,532$, $p=0,003$, αντίστοιχα) και αρνητικά με τις τιμές του GFR στο εξιτήριο ($r=-0,363$, $p=0,058$ και $r=-0,395$, $p=0,037$, αντίστοιχα). Παρομοίως, οι δείκτες υποθρεψίας MAMC και cMAMA συσχετίστηκαν αρνητικά με την εμφάνιση DGF ($r=-0,577$, $p=0,001$ και $r=-0,574$, $p=0,001$, αντίστοιχα) και τον αριθμό των απαιτούμενων συνεδριών αιμοκάθαρσης ($r=-0,411$, $p=0,027$ και $r=-0,451$, $p=0,014$, αντίστοιχα), ενώ τα σκορ των DMS και MIS θετικά με την εμφάνιση της DGF ($r=0,449$, $p=0,014$ και $r=0,410$, $p=0,042$, αντίστοιχα). Αξιοσημείωτο είναι πως οι σαρκοπενικοί παχύσαρκοι ασθενείς παρουσίαζαν τάση για αυξημένη συχνότητα τόσο συνεδριών αιμοκάθαρσης ($p=0,088$) όσο και DGF ($p=0,089$). Όσον αφορά το επίπεδο λειτουργίας του μοσχεύματος, βρέθηκαν θετικές συσχετίσεις με τις MAMC και cMAMA και αρνητικές με το σκορ του DMS ($r=0,417$, $p=0,027$ για τη MAMC, $r=0,443$, $p=0,018$ για τη cMAMA, $r=-0,387$, $p=0,042$ για το DMS), ενώ η ανεπάρκεια λεμφοκυττάρων (<1500 κύτταρα/ mm^3) και το PAL έτειναν να συσχετίζονται αρνητικά και θετικά αντίστοιχα με τις τιμές GFR στο εξιτήριο ($r=-0,340$, $p=0,083$ και $r=0,329$, $p=0,087$, αντίστοιχα). Τέλος, η περιφέρεια μέσης και ο λόγος περιφέρειας μέσης προς ισχίων, συσχετίστηκαν θετικά με τις χειρουργικές επιπλοκές ($r=0,624$, $p<0,001$ και $r=0,624$, $p<0,001$, αντίστοιχα), ενώ η παχυσαρκία και η δύναμη χειρός θετικά και αρνητικά αντίστοιχα με το χρόνο παραμονής της παροχέτευσης του τραύματος ($r=0,345$, $p=0,072$ και $r=-0,615$, $p=0,044$, αντίστοιχα).

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Υπάρχουν ενδείξεις ότι η προμεταμοσχευτική δυσθρεψία, τόσο ως υπέρβαρο όσο και ως υποθρεψία, επηρεάζει δυσμενώς τη μεταμοσχευτική πορεία, πρωτίστως τη σχετιζόμενη με τη λειτουργία του μοσχεύματος. Απαιτείται ωστόσο περεταίρω έρευνα προκειμένου να επιβεβαιωθούν αυτά τα πρώτα ευρήματα περί ανάγκης έγκαιρης ανίχνευσης και αποτελεσματικής διόρθωσης των δύο σκελών της δυσθρεψίας στους υποψήφιους λήπτες νεφρικού μοσχεύματος.

SUMMARY

INTRODUCTION: The prevalence of chronic kidney disease and hence the demand for kidney grafts are increasing, making their best possible distribution more urgent than ever. Therefore, a thorough pretransplant evaluation of renal transplant candidates is of great importance and the nutritional assessment seems to be an integral part of it.

OBJECTIVE: A thorough evaluation of the nutritional status of kidney recipients was carried out. For those that received transplant from living donor the evaluation was implemented before the transplantation and for those that received transplant from a deceased donor, data were collected retrospectively. The assessment of the nutritional status aimed at identifying indicators of malnutrition that might be potential predictors of transplant outcomes until patients' discharge from the hospital.

MATERIAL - METHODS: Twenty-nine patients undergoing renal replacement therapy (51,7% deceased donor transplant recipients) participated in the study. The pretransplant nutritional status was assessed through anthropometric (body mass index –BMI, triceps skinfold –TSF, mid arm muscle circumference –MAMC, corrected mid arm muscle area –cMAMA, waist and hip circumference), biochemical (albumin, total protein, total cholesterol, lymphocyte count), nutritional (energy and protein intake) and functional capacity indices (physical activity level –PAL, handgrip strength). In addition, the dialysis malnutrition score (DMS) and the malnutrition-inflammation score (MIS) were implemented. After the transplantation medical records were repeatedly reviewed and data were collected with regard to aspects of graft function (delayed graft function –DGF, dialysis sessions, glomerular filtration rate –GFR, proteinuria), occurrence of perioperative complications (surgical complications, infections, time drainage), acute rejection episodes and the development of glucose metabolism disorders.

RESULTS: Mean age was $46 \pm 16,2$ years with a male to female ratio of 2,2:1. With regard to participants body weight status, 37,9% of patients were overweight, compared with 10,3% and 6,9% being obese and underweight, respectively. Meanwhile, 78,6% of patients having excess body weight, suffered from sarcopenia as well, i.e. cMAMA $<5^{\text{th}}$ percentile of reference values. Concerning biochemical indices, merely the number of lymphocytes was outside the normal range (1460 cells/mm³). BMI and TSF as indicators of overweight, were positively correlated with the onset of DGF ($r=0,494$, $p=0,006$ and $r=0,624$, $p<0,001$, respectively) and the number of dialysis sessions ($r=0,427$, $p=0,021$ and $r=0,532$, $p=0,003$, respectively). Additionally, they were negatively correlated with the GFR at discharge ($r=-0,363$, $p=0,058$ for BMI and $r=-0,395$, $p=0,037$ for TSF, respectively). Regarding indicators of malnutrition, MAMC and cMAMA were negatively correlated with the onset of DGF ($r=-0,577$, $p=0,001$ and $r=-0,574$, $p=0,001$, respectively) and the

number of dialysis sessions ($r=-0,411$, $p=0,027$ and $r=-0,451$, $p=0,014$, respectively), whereas DMS and MIS scores were positively correlated with the onset of DGF ($r=0,449$, $p=0,014$ and $r=0,410$, $p=0,042$, respectively). Noteworthy, sarcopenic obese patients tended to have higher rates of both dialysis sessions ($p=0,088$) and DGF ($p=0,089$). Concerning GFR, there were found positive correlations with MAMC and cMAMA and negative with DMS score ($r=0,417$, $p=0,027$ for MAMC, $r=0,443$, $p=0,018$ for cMAMA, $r=-0,387$, $p=0,042$ for DMS). Moreover, lymphocyte deficiency (<1500 cells/mm³) and PAL tended to be negatively and positively correlated with the level of graft function at discharge respectively ($r=-0,340$, $p=0,083$ and $r=0,329$, $p=0,087$, respectively). Finally, waist circumference and waist to hip ratio were positively correlated with surgical complications ($r=0,624$, $p<0,001$ and $r=0,624$, $p<0,001$, respectively), whereas obesity and handgrip strength were positively and negatively correlated with the duration of wound drainage respectively ($r=0,345$, $p=0,072$ and $r=-0,615$, $p=0,044$, respectively).

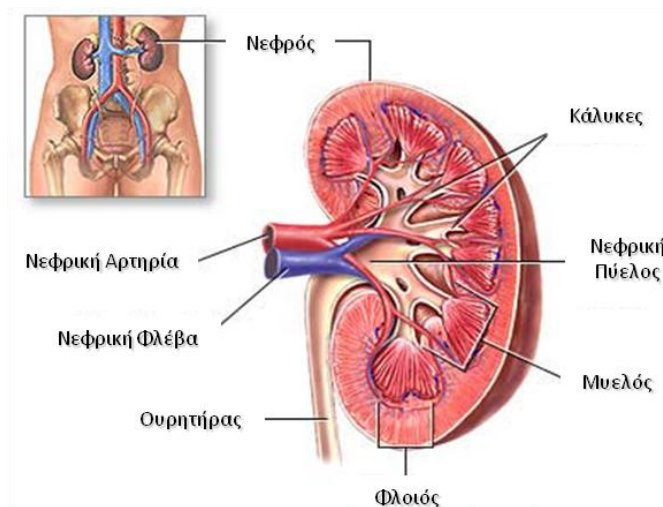
CONCLUSIONS: Pretransplant malnutrition, both as overweight and poor nutritional status, seems to adversely affect kidney transplant outcomes, predominately those related to graft function. However, further research is required to provide evidence of the need for malnutrition's early detection as well as its effective correction in kidney transplant recipient candidates.

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

1.1. ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΝΕΦΡΩΝ

1.1.1. Ανατομία

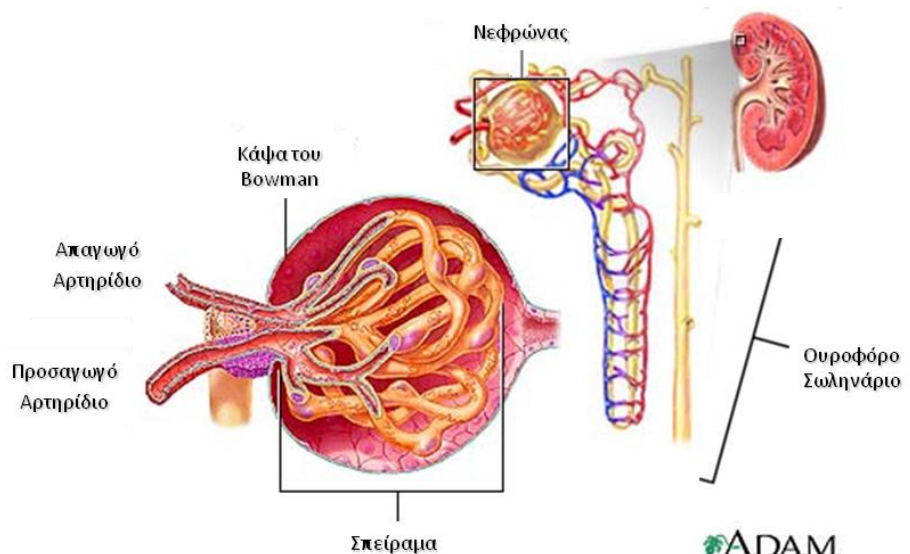
Οι νεφροί βρίσκονται στον οπισθοπεριτοναϊκό χώρο περιβαλλόμενοι από μία μεμβράνη ανελαστικού συνδετικού ιστού (κάψα). Από την πύλη κάθε νεφρού εισέρχεται η νεφρική αρτηρία και εξέρχονται η νεφρική φλέβα, η πύελος και τα λεμφαγγεία, με τους νεφρούς να δέχονται κατά προσέγγιση το 25% της καρδιακής παροχής. Μέσα στο νεφρό, η νεφρική αρτηρία και φλέβα διακλαδίζονται σε μικρότερα αγγεία και η πύελος διαιρείται στους κάλυκες. (Εικόνα 1.1α)



ΕΙΚΟΝΑ 1.1α Ανατομία Νεφρού

Από λειτουργικής άποψης το ουροφόρο σωληνάριο μπορεί να διακριθεί (i) στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο όπου επαναρροφάται η μεγαλύτερη ποσότητα του υπερδιηθήματος συμπεριλαμβανομένης της γλυκόζης, της ουρίας και σημαντικής ποσότητας ύδατος και ηλεκτρολυτών

Ανατομική μονάδα της νεφρικής λειτουργίας είναι ο νεφρώνας, με κάθε υγιή νεφρό να περιέχει περίπου 1 εκατομμύριο τέτοιες μονάδες. Ο νεφρώνας αποτελείται από το σπείραμα -ένα θύσανο τριχοειδών αγγείων όπου διηθείται το αίμα- και το ουροφόρο σωληνάριο όπου λαμβάνουν χώρα διαδικασίες προσθαφαίρεσης ουσιών στο εξερχόμενο από το σπείραμα υπερδιήθημα, το οποίο τελικά καταλήγει στην πύελο και από εκεί μέσω των ουρητήρων στην ουροδόχο κύστη για αποβολή από τον οργανισμό. (Εικόνα 1.1β)



ΕΙΚΟΝΑ 1.1β Ανατομία Νεφρώνα

(ii) στην αγκύλη του Henle όπου λαμβάνει χώρα η ωσμωτική (μέσω μετακίνησης νατρίου) ρύθμιση της επαναρρόφησης του ύδατος και του καλίου (iii) στο άπω εσπειραμένο σωληνάριο και τέλος (iv) στο αθροιστικό σωληνάριο, περιοχή της ορμονικά ρυθμιζόμενης επαναρρόφησης του νατρίου και του ύδατος και έκκρισης του καλίου και κατ' επέκταση περιοχή της τελικής συμπίκνωσης των ούρων.^{1, 2}

1.1.2. Λειτουργίες

Πρώτα και κύρια οι νεφροί παίζουν καθοριστικό ρόλο στη ρύθμιση της συγκέντρωσης του ύδατος και των ηλεκτρολυτών, άρα κατ' επέκταση και του όγκου του εσωτερικού περιβάλλοντος, λειτουργία που πραγματώνεται με τους μηχανισμούς της σπειραματικής διήθησης και σωληναριακής έκκρισης και επαναρρόφησης. Παρομοίως οι νεφροί απομακρύνουν από τον οργανισμό μέσω των ούρων μεταβολικά παραπροϊόντα όπως η ουρία, η κρεατινίνη και διάφορες άλλες αζωτούχες ενώσεις, καθώς και εξωγενείς χημικές ουσίες (φάρμακα, συντηρητικά τροφίμων κ.α.).

Οι νεφροί επιτελούν επίσης σημαντικές ενδοκρινικές λειτουργίες. Εκκρίνουν τη ρενίνη, ένα ένζυμο το οποίο παρουσία μειωμένου όγκου πλάσματος -που μεταξύ άλλων οδηγεί σε πτώση της αρτηριακής πίεσης και του ρυθμού σπειραματικής διήθησης- αυξάνει τα επίπεδα της αγγειοτενσίνης I, άρα και εμμέσως του προϊόντος διάσπασής της, της αγγειοτενσίνης II. Η αγγειοτενσίνη II με τη σειρά της διεγείρει την επινεφριδιακή έκκριση αλδοστερόνης, μίας ορμόνης που επιδρώντας στα νεφρικά αθροιστικά σωληνάρια επιφέρει τελικά μείωση της αποβολής νατρίου από τα ούρα. Οι νεφροί -σε άρρηκτη συνεργασία με την παραθορμόνη (parathormone –PTH)- συμβάλλουν επίσης στη διατήρηση των φυσιολογικών επιπέδων ασβεστίου στο αίμα, με τον ενδοκρινικό τους ρόλο να εστιάζει στο τελικό στάδιο παραγωγής της δραστικής μορφής της βιταμίνης D [1,25-διυδροξυβιταμίνη D₃, 1,25-(OH)₂D₃] η οποία αυξάνει την εντερική απορρόφηση ασβεστίου. Από τους νεφρούς εκκρίνεται τέλος και η ορμόνη ερυθροποιητίνη, που δρώντας στο μυελό των οστών διεγείρει τον πολλαπλασιασμό των προγονικών ερυθροκυττάρων και τη διαφοροποίησή τους σε ώριμα, αποτελώντας έτσι κύριο ελεγκτικό μηχανισμό της ερυθροποίησης.

Στις νεφρικές λειτουργίες συγκαταλέγεται τέλος και η συνεισφορά τους τόσο στη διατήρηση της οξεοβασικής ισορροπίας, μέσω ρύθμισης της συγκέντρωσης των διττανθρακικών στο πλάσμα άρα και συντήρησης της εκεί συγκέντρωσης των ιόντων υδρογόνου, όσο και στον ενεργειακό μεταβολισμό και συγκεκριμένα στη διαδικασία της γλυκονεογένεσης υπό συνθήκες παρατεταμένης νηστείας.¹

1.1.3. Εργαστηριακή Εκτίμηση Νεφρικής Λειτουργίας

Εκτός των απεικονιστικών (υπέρηχος, πυελογραφία, ακτινογραφία, αξονική/μαγνητική τομογραφία) και επεμβατικών (βιοψία) εξετάσεων που δίνουν εκτεταμένες πληροφορίες σε υποψία νεφρικής βλάβης, εκτίμηση ρουτίνας της νεφρικής λειτουργίας μπορεί να γίνει εύκολα και γρήγορα με μία εξέταση στο αίμα των επιπέδων κρεατινίνης, ουρίας και ουρικού οξέος, ουσίες που ως αζωτούχα παραπροϊόντα του μεταβολισμού αναμένεται φυσιολογικά να αποβάλλονται από τα ούρα, αλλά σε συνθήκες υπο/δυσλειτουργίας των νεφρών συσσωρεύονται στο αίμα. Παρομοίως, από μία γενική εξέταση ούρων μπορεί να αξιολογηθεί η συγκέντρωση κάποιων ουσιών, όπως για παράδειγμα των πρωτεϊνών, οι οποίες στον υγιή νεφρό δε διηθούνται άρα φυσιολογικά απουσιάζουν από τα ούρα.

Μία πιο σύνθετη υπολογιστικά, αλλά βασιζόμενη στην προαναφερόμενη μέτρηση της κρεατινίνης διαγνωστική δοκιμή, είναι η εκτίμηση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης (Glomerular Filtration Rate –GFR), ο οποίος δεδομένου ότι προκύπτει από το άθροισμα των ρυθμών διήθησης των επιμέρους νεφρώνων αντικατοπτρίζει τη λειτουργική νεφρική μάζα, άρα και το συνολικό επίπεδο της νεφρικής λειτουργίας. Για τον υπολογισμό του εκτιμώμενου GFR (estimated GFR –eGFR) έχουν αναπτυχθεί διάφορες εξισώσεις που λαμβάνουν υπόψη τους - εκτός της συγκέντρωσης κρεατινίνης στον ορό- και μεταβλητές όπως η ηλικία, το φύλο, η φυλή, το σωματικό βάρος (ΣΒ), τα επίπεδα αλβουμίνης και αζώτου ουρίας ορού. Εξειδικευμένες εξισώσεις έχουν προταθεί και για τον παιδιατρικό πληθυσμό, όπου ο eGFR αποτελεί συνάρτηση της συγκέντρωσης κρεατινίνης και κατά περίπτωση και του ΣΒ, μήκους, εμβαδού επιφάνειας σώματος ή/και ηλικίας του παιδιού.³

Αν και μεγάλος όγκος βιβλιογραφίας πραγματεύεται το θέμα της αξιοπιστίας των διάφορων αυτών εξισώσεων υπολογισμού του eGFR, τα αποτελέσματα δεν είναι ιδιαίτερα συγκρίσιμα εξαιτίας διαφοροποιήσεων πρωτίστως στις χρησιμοποιούμενες μεθόδους αναφοράς μέτρησης του GFR και στα στατιστικά εργαλεία αξιολόγησης των εξισώσεων^{3, 4}. Η πιο κοινά πάντως και με διαφορά αποδεκτή εξίσωση σε επίπεδο οδηγιών επίσημων οργανισμών και κατ' επέκταση κλινικής πρακτικής, είναι εκείνη που προέκυψε από τη “Modification of Diet in Renal Disease” (MDRD) Study και ακολουθεί η εξίσωση των Cockcroft-Gault, ενώ κατά αντιστοιχία για τα παιδιά προτιμάται η εξίσωση του Schwartz και έπειτα εκείνη των Counahan-Barratt^{3, 5}. Αξίζει τέλος να σημειωθεί, πως τα τελευταία χρόνια αρκετό έδαφος έχει αρχίσει να κερδίζει η πρωτεΐνη κυστατίνη C ως ένας εν δυνάμει αντικαταστάτης της κρεατινίνης στις εξισώσεις υπολογισμού του eGFR, καθώς και διαθέτει την ίδια συμπεριφορά σε επίπεδο νεφρού και είναι λιγότερο ευαίσθητη σε παράγοντες όπως η μυϊκή μάζα, κάτι που σημαίνει μικρότερη υποεκτίμηση του πραγματικού GFR συγκριτικά με τη δημοφιλή εξίσωση της MDRD Study, ιδιαίτερα στο κομμάτι των νεφρολογικών εξετάσεων ρουτίνας που αφορούν το γενικό πληθυσμό⁶.

$$\text{eGFR} = 186 \times \text{Cr [mg/dL]}^{-1,154} \times \text{Ηλικία[έτη]}^{-0,203} \times (0,742 \text{ για } \text{♀}) \times (1,210 \text{ για Αφροαμερικανούς})$$

Levey AS και συν. for the MDRD Study Group. J Am Soc Nephrol 2000.

$$\text{eGFR} = \frac{(140 - \text{Ηλικία [έτη]}) \times \text{Σωματικό Βάρος [kg]} \times (0,85 \text{ για } \text{♀})}{72 \times \text{Cr [mg/dL]}}$$

Cockcroft DW, Gault MH. Nephron 1976.

Για την ιδιαίτερη κατηγορία των μεταμοσχευμένων νεφροπαθών υπάρχουν πολύ εντονότερες ενστάσεις αναφορικά με τον υπολογισμό του eGFR με τη χρήση των κλασσικών εξισώσεων, καθώς -εκτός των περιορισμών που αφορούν το γενικό πληθυσμό- υπάρχουν και επιπλέον παράγοντες που μειώνουν την ακρίβεια της εκτίμησης και οι οποίοι αφορούν αλλαγές στη μυϊκή τους μάζα, που κατά κανόνα δεν μεταφράζονται σε αντίστοιχες αλλαγές του ΣΒ και θέματα σχετιζόμενα με το μόσχευμα⁷. Ανεξάρτητα λοιπόν της χρησιμοποιούμενης εξίσωσης, προκύπτει μία ξεκάθαρη υπερεκτίμηση του πραγματικού GFR των μεταμοσχευμένων νεφροπαθών, ιδιαίτερα μεταξύ εκείνων με καλύτερη νεφρική λειτουργία καθώς και εκείνων που βρίσκονται στον 1^ο χρόνο μεταμοσχευτικά⁷⁻⁹. Ωστόσο, δεδομένης της από κάθε άποψη ευκολίας στην καθημερινή πρακτική υπολογισμού του eGFR με τις “συμβατικές” εξισώσεις¹⁰, ένα προβάδισμα αναγνωρίζεται στις προαναφερόμενες εξισώσεις της MDRD Study και των Cockcroft-Gault^{9, 11, 12} ενώ για την ειδική για μεταμοσχευμένους νεφροπαθείς εξίσωση του Walser, τα αποτελέσματα είναι ακόμα αντικρουόμενα αν και δε φαίνεται να πλεονεκτεί έναντι των δύο προηγούμενων^{7, 13}.

1.2. ΧΡΟΝΙΑ ΝΕΦΡΙΚΗ ΝΟΣΟΣ

Η χρόνια νεφρική νόσος (ΧΝΝ) έχει εύστοχα χαρακτηριστεί ως μια “σιωπηλή” νόσος, καθώς πολλοί πάσχοντες δε γνωρίζουν ότι έχουν προσβληθεί παρά μόνο όταν βρίσκονται στα τελευταία στάδιά της^{14, 15}. Ωστόσο, ο έλεγχος του GFR και της συγκέντρωσης πρωτεΐνης στα ούρα φαίνεται να μπορεί τις περισσότερες φορές να δώσει μία έγκαιρη διάγνωση^{3, 15, 16}. Αξίζει πάντως να σημειωθεί, πως δεδομένης της μεγάλης αποθηκευτικής ικανότητας των νεφρών, ακόμα και η εύρεση τέτοιων παθολογικών εργαστηριακών τιμών σημαίνει συνήθως πως έχει ήδη χαθεί περισσότερο από το 50% της λειτουργικότητας των δύο νεφρών.

Εξαιτίας του προοδευτικά αυξανόμενου τα τελευταία χρόνια επιπολασμού της, των σημαντικών της επιπτώσεων στη νοσηρότητα, τη θνητότητα και την ποιότητα ζωής γενικότερα, καθώς και του υψηλού “κοινωνικοοικονομικού” κόστους που αυτή συνεπάγεται, η ΧΝΝ αναγνωρίζεται πλέον ως πρόβλημα δημόσιας υγείας^{15, 17-19}. Πιο συγκεκριμένα, σύμφωνα με

δεδομένα των 2 τελευταίων ετών, ένα 10-13% του πληθυσμού των ΗΠΑ, του Καναδά και χωρών της Άπω Ανατολής (Ιαπωνία, Ταιβάν, Κίνα, Ινδία) εμφανίζει ΧΝΝ, ποσοστό αυξημένο κατά περίπου 50% συγκριτικά με την περασμένη δεκαετία¹⁸. Επιπροσθέτως, μία συστηματική ανασκόπηση του 2008 που συμπεριέλαβε και μελέτες από ευρωπαϊκές χώρες (Νορβηγία, Φινλανδία, Ισλανδία, Ολλανδία, Ελβετία, Ισπανία, Ιταλία) αναφέρει ένα μέσο επιπολασμό για τη ΧΝΝ της τάξης του 7.2% για άτομα άνω των 30 ετών και μεταξύ 23.4-35.8% για άτομα άνω των 64 ετών²⁰. Αναφορικά με την επιβάρυνση των συστημάτων υγείας, στοιχεία από τις ΗΠΑ δείχνουν πως αν και οι ασθενείς με ΧΝΝ αποτελούν μόλις το 9.8% του αριθμού των περιθαλπόμενων άνω των 65 ετών, αντιπροσωπεύουν το 27.6% των εξόδων για ιατροφαρμακευτική περίθαλψη¹⁸. Παρόμοια είναι η κατάσταση και στο Ηνωμένο Βασίλειο, με τα προαναφερόμενα ποσοστά για το σύνολο των ηλικιακών ομάδων να εκτιμώνται σε 0.05% και 1-2% αντίστοιχα²¹.

1.2.1. Ορισμός – Κατηγοριοποίηση Σταδίων

Πριν από μία περίπου δεκαετία η KDOQI δημοσίευσε κάποια κριτήρια για τον ορισμό και την κατηγοριοποίηση της ΧΝΝ³, τα οποία -με κάποιες μικρές τροποποιήσεις τους λίγο αργότερα από το KDIGO²²- είναι αυτά που χρησιμοποιούνται έως σήμερα τόσο σε ερευνητικό επίπεδο όσο και στην κλινική πράξη (Πίνακας 1.2α, Πίνακας 1.2β). Ωστόσο, σε συνέχεια μίας από κοινού θέσης των δύο οργανισμών αναφορικά με την ανάγκη ο ορισμός της ΧΝΝ και η κατηγοριοποίηση των σταδίων της να αντανakλούν την πρόγνωση των ασθενών, το KDIGO διοργάνωσε τον Οκτώβριο του 2009 ένα συνέδριο για την εις βάθος αξιολόγηση των έως τώρα ευρέως αποδεκτών αυτών οδηγιών και κατ' επέκταση τη σύγκλιση μίας ομάδας εργασίας για την αναθεώρησή τους²³.

Σύμφωνα λοιπόν με μία πολύ πρόσφατη δημοσίευση κάποιων πρώτων συμπερασμάτων της προαναφερόμενης ομάδας εργασίας, προτείνεται η διατήρηση του ορισμού της ΧΝΝ ως έχει, με προσθήκη όμως 3 σταδίων αλβουμινουρίας (<30 mg αλβουμίνης/g κρεατινίνης, 30-299 mg αλβουμίνης/g κρεατινίνης, >300 mg αλβουμίνης/g κρεατινίνης) σε κάθε στάδιό της με βάση τον eGFR, υποδιαίρεση του 3^{ου} σταδίου της ΧΝΝ στα 45 mL/min/1.73m², καθώς και έμφαση στη

Η Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI™) του National Kidney Foundation (NKF) παρέχει επιστημονικά τεκμηριωμένες οδηγίες κλινικής πρακτικής οι οποίες συντάσσονται από μία ομάδα εθελοντών ιατρών και επιστημόνων υγείας και αφορούν όλα τα στάδια της ΧΝΝ καθώς και των σχετιζόμενων με αυτή επιπλοκών, από τη διάγνωση έως την παρακολούθηση και γενικότερα τη διαχείριση των ασθενών.

Το Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO®) είναι ένας διεθνής μη κερδοσκοπικός οργανισμός υπό την αιγίδα του NKF, που σκοπό έχει τη βελτίωση της πορείας των ασθενών με ΧΝΝ και των πρακτικών φροντίδας τους, μέσω συντονισμού και προώθησης της συνεργασίας και σύμπνοιας αναφορικά με την ανάπτυξη και εφαρμογή των επίσημων οδηγιών.

διαγνωσμένη πρωτοπαθή νόσο.¹⁷ Η υποδιαίρεση του 3^{ου} σταδίου της ΧΝΝ σε 2 στάδια όπως αυτά ορίζονται από τιμές eGFR 45-59 mL/min/1.73m² και 30-44 mL/min/1.73m², είναι σύμφωνη και με τις τελευταίες οδηγίες του National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) για την κατηγοριοποίηση της ΧΝΝ στο Ηνωμένο Βασίλειο. Στις ίδιες οδηγίες προτείνεται επίσης η προσθήκη του προθέματος “p” στις περιπτώσεις έκδηλης πρωτεϊνουρίας (απέκκριση πρωτεΐνης στα ούρα ≥0.5 g/24h).⁵

ΠΙΝΑΚΑΣ 1.2α | Ορισμός ΧΝΝ

Δομικές ή λειτουργικές διαταραχές των νεφρών για ≥3 μήνες, όπως αυτές δηλώνονται από...

1. Νεφρική βλάβη με ή χωρίς μείωση του GFR όπως αυτή καθορίζεται από:

Παθολογικές διαταραχές

Δείκτες νεφρικής βλάβης

- διαταραχές στη σύσταση των ούρων (πρωτεϊνουρία)[†]
- διαταραχές στη σύσταση του αίματος (νεφρικά σωληναριακά σύνδρομα)
- διαταραχές στις απεικονιστικές εξετάσεις

Μεταμόσχευση νεφρού

2. GFR < 60 mL/min/1.73m² με ή χωρίς νεφρική βλάβη

ΧΝΝ: Χρόνια Νεφρική Νόσος, GFR: Ρυθμός Σπειραματικής Διήθησης

[†]Αλβουμίνη ούρων/Κρεατινίνη ούρων >30 mg/g

ΠΙΝΑΚΑΣ 1.2β | Κατηγοριοποίηση ΧΝΝ κατά KDOQI/KDIGO

Στάδιο	Περιγραφή	Σοβαρότητα	Είδος Θεραπείας
		eGFR (mL/min/1.73m ²)	
1	Νεφρική βλάβη με φυσιολογικό ή ↑ GFR	≥ 90	Μεταμόσχευση Νεφρού
2	Νεφρική βλάβη με ήπια ↓ GFR	60-89	
3	Μέτρια ↓ GFR	30-59	
4	Σοβαρά ↓ GFR	15-29	
5	Νεφρική Ανεπάρκεια	<15 (ή εξωνεφρική κάθαρση)	
			Εξωνεφρική Κάθαρση

GFR: Ρυθμός Σπειραματικής Διήθησης

1.2.2. Αιτιολογία

Η μη αναστρέψιμη βλάβη των νεφρών ή/και έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας που συνιστούν τη ΧΝΝ, μπορεί να είναι αποτέλεσμα είτε πρωτοπαθών νοσογόνων καταστάσεων που επηρεάζουν το νεφρικό-ουροποιητικό σύστημα αυτό καθ' εαυτό, είτε δευτεροπαθούς αιτιολογίας που αποτελούν και τα συχνότερα αίτια εμφάνισης ΧΝΝ (Πίνακας 1.2γ).^{2, 24}

Πιο συγκεκριμένα, ο σακχαρώδης διαβήτης (ΣΔ) στον οποίο αποδίδεται το 40% της αιτιολογίας της νόσου, στο πλαίσιο των μικροαγγειακών του επιπλοκών προκαλεί βλάβες στους νεφρούς μέσω μηχανισμών που απορρέουν από την προκαλούμενη υπεργλυκαιμία (συσσώρευση προϊόντων προχωρημένης γλυκοζυλίωσης, ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, απώλεια ενδοσπειραματικής ρύθμισης της αρτηριακής πίεσης). Παρομοίως, η συστηματική αρτηριακή υπέρταση - η 2^η συχνότερη αιτία της ΧΝΝ που μαζί με το ΣΔ ευθύνονται σχεδόν για τα 2/3 των περιπτώσεων ΧΝΝ²⁵ - προκαλεί βλάβες στα αγγεία των νεφρών. Οι βλάβες αυτές επιτείνουν το πρόβλημα της αρτηριακής υπέρτασης (φαύλος κύκλος) και οδηγούν σε υπερδιήθηση και τελικά προσβολή των νεφρικών σωληναρίων και εκδηλώνονται με αποβολή πρωτεϊνών από τα ούρα.²⁶ Στις παθήσεις που επηρεάζουν δευτερογενώς τους νεφρούς συγκαταλέγονται επίσης και αυτοάνοσες νόσοι όπως ο συστηματικός ερυθηματώδης λύκος²⁵.

ΠΙΝΑΚΑΣ 1.2γ | Αίτια ΧΝΝ

Σακχαρώδης διαβήτης
Αρτηριακή υπέρταση
Σπειραματονεφρίτιδες
Κληρονομούμενες νεφροπάθειες (πολυκυστικοί νεφροί)
Απόφραξη ουροφόρων οδών (νεφρολιθίαση, καρκίνος)
Συγγενείς παθήσεις (παλινδρόμηση ούρων)
Λοιμώξεις ουροφόρων οδών
Φάρμακα & τοξίνες
Αυτοάνοσα νοσήματα (ΣΕΛ)

ΣΕΛ: Συστηματικός Ερυθηματώδης Λύκος

Στα νοσήματα που εντοπίζονται πρωτίστως στους νεφρούς ξεχωρίζουν οι σπειραματονεφρίτιδες, όπου η προκαλούμενη φλεγμονή του σπειράματος οδηγεί συνήθως σε μία προοδευτική καταστροφή του και οι πολυκυστικοί νεφροί, η πιο συχνή κληρονομούμενη νεφρική νόσος στην οποία οι δημιουργούμενες κύστες καταστρέφουν τον παρακείμενο ιστό. Άλλες σπανιότερες κληρονομούμενες διαταραχές που μπορούν να οδηγήσουν σε μόνιμη βλάβη των νεφρών είναι το σύνδρομο Alport (κληρονομούμενη νεφρίτιδα), η πρωτοπαθής υπεροξαλουρία και η κυστινουρία. ΧΝΝ μπορεί επίσης να εμφανιστεί ως αποτέλεσμα απόφραξης των ουροφόρων οδών -όπως συμβαίνει στη νεφρολιθίαση και επί παρουσία

καρκινικών όγκων- όπου εμπόδια στη φυσική ροή των ούρων ασκούν μία αντίστροφη ροή της πίεσης στο νεφρό βλάπτοντας τελικά τους νεφρώνες. Άλλα σπανιότερα αίτια ΧΝΝ είναι οι επαναλαμβανόμενες λοιμώξεις -κυρίως των ουροφόρων οδών- όπως συμβαίνει στην περίπτωση των συγγενών παθήσεων του ουροποιητικού συστήματος με κύριο εκπρόσωπο την παλινδρόμηση των ούρων, κατά την οποία οι συχνές λοιμώξεις μπορούν να οδηγήσουν σε σταδιακή ουλοποίηση του νεφρικού παρεγχύματος και τελικά ΧΝΝ. Τέλος, φαρμακευτικές ουσίες όπως κάποια παυσίπονα, τοξίνες και ναρκωτικές ουσίες (ηρωίνη, κρακ) μπορούν επίσης να προκαλέσουν μη αναστρέψιμη νεφρική βλάβη.^{24, 25}

1.3. ΧΡΟΝΙΑ ΝΕΦΡΙΚΗ ΝΟΣΟΣ ΣΤΑΔΙΩΝ 4 ΚΑΙ 5

Αν και έχουν γίνει αξιόλογα βήματα για την πρόωπη διάγνωση και αντιμετώπιση της ΧΝΝ με την εισαγωγή των κατευθυντήριων συστάσεων κλινικής πρακτικής²⁷, παραμένει σε μεγάλο βαθμό μία “σιωπηλή” νόσος στα αρχικά στάδιά της^{14, 15}. Ενδεικτικό είναι πως στο Ηνωμένο Βασίλειο, αν και από το 2003 και μετά υπάρχει μία βελτίωση, ένα 22% των ατόμων που ξεκινούν κάποιας μορφής υποκατάσταση της νεφρικής τους λειτουργίας εξακολουθεί να παραπέμπεται για πρώτη φορά ≤ 3 μήνες πριν την έναρξη της θεραπείας²⁸. Η καθυστερημένη λοιπόν διάγνωση της ΧΝΝ έχει ως αποτέλεσμα όταν αυτή συντελεστεί, ο σημαντικός αριθμός των ήδη απολεσθέντων νεφρώνων να πυροδοτεί ένα φαύλο κύκλο και τελικά μία ταχεία πτώση του GFR²⁹. Αυτό, σε συνδυασμό με τη σταδιακή γήρανση του πληθυσμού, τις επιδημικές διαστάσεις παραγόντων κινδύνου για εμφάνιση ΧΝΝ, όπως ο ΣΔ και τα καρδιαγγειακά νοσήματα, αλλά και παραγόντων εξέλιξης της απώλειας της νεφρικής λειτουργίας, όπως η υπέρταση και η παχυσαρκία, έχουν οδηγήσει σε σημαντική αύξηση του επιπολασμού των τελευταίων σταδίων της ΧΝΝ^{16, 29, 30}. Προς την κατεύθυνση αυτή φαίνεται να συνεισφέρουν και η μειωμένη καρδιαγγειακή θνησιμότητα των νεφροπαθών που τους επιτρέπει να ζουν αρκετά ώστε να φτάνουν στα τελικά αυτά στάδια, καθώς και η βελτιωμένη διαθεσιμότητα και ποιότητα των μεθόδων υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας³⁰.

Πιο συγκεκριμένα ο επιπολασμός της σταδίου 5 ή τελικού σταδίου όπως ονομάζεται ΧΝΝ, κυμαίνεται σύμφωνα με τα πιο πρόσφατα δεδομένα από 110 άτομα/εκατομμύριο πληθυσμού (per million population –pmr) στις Φιλιππίνες έως 2311 και 2126 pmr στην Ταϊβάν και την Ιαπωνία αντίστοιχα. Ακολουθούν οι ΗΠΑ με 535166 (1752 pmr) νεφροπαθείς με τελικού σταδίου ΧΝΝ, ενώ η Ελλάδα παρουσιάζεται με τον 3^ο υψηλότερο επιπολασμό μεταξύ των Ευρωπαϊκών χωρών (1033 pmr).³¹ Αναφορικά με την Ευρώπη στο σύνολό της, την τελευταία δεκαετία ο επιπολασμός της ΧΝΝ τελικού σταδίου έχει αυξηθεί κατά 7%³², με το αντίστοιχο ποσοστό για τις ΗΠΑ να ανέρχεται στο 20%³¹.

Σε αντίθεση πάντως με 50 χρόνια πριν, όταν η εγκατάσταση μη αναστρέψιμης έκπτωσης της νεφρικής λειτουργίας ισοδυναμούσε με θάνατο²¹, σήμερα οι επαγγελματίες υγείας είναι σε θέση να αντιμετωπίσουν αρκετά ικανοποιητικά τον αυξανόμενο αυτό αριθμό νεφροπαθών που χρήζουν κάποιας μορφής θεραπεία υποκατάστασης της νεφρικής τους λειτουργίας. Οι στρατηγικές αντιμετώπισης συνίστανται στην συντηρητική αγωγή, την αιμοκάθαρση, την περιτοναϊκή διάλυση, καθώς και τη θεραπεία εκλογής για τη ΧΝΝ προ τελικού και τελικού σταδίου που είναι η μεταμόσχευση νεφρού.

1.3.1. Αντιμετώπιση

Ανεξαρτήτως του τρόπου αντιμετώπισης, η διαχείριση των ασθενών με σταδίου 4 ή προ τελικού σταδίου όπως ονομάζεται ΧΝΝ και εκείνων με τελικού σταδίου ΧΝΝ διέπεται από κάποιες βασικές αρχές τις οποίες έχουν συμπεριλάβει στα εγχειρίδιά τους οι σημαντικότεροι επίσημοι οργανισμοί όπως το KDOQI³³, φορείς από το Ηνωμένο Βασίλειο (Renal Association – RA³⁴, NICE⁵, National Service Framework for Renal Services –NSF²¹) και ο European Dialysis and Transplant Nurses Association/European Renal Care Association (EDTNA/ERCA)²⁷.

Οι αρχές αυτές συνίστανται στην παροχή στον ασθενή και τους οικείους του εξατομικευμένης ενημέρωσης και εκπαίδευσης προκειμένου να ληφθεί από κοινού μία έγκαιρη και υπεύθυνη απόφαση για το ποια θεραπεία υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας θα ακολουθηθεί και να εξασφαλιστεί η ενεργή συμμετοχή τους σε όλες τις παραμέτρους της θεραπείας, συμπεριλαμβανομένων των αλλαγών στη δίαιτα και τον τρόπο ζωής. Η έγκαιρη αυτή προσέγγιση δίνει επιπλέον τη δυνατότητα επιλογής του ιδανικού χρόνου έναρξης της θεραπείας υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας μέσω μόνιμης οδού προσπέλασης στην περίπτωση της αιμοκάθαρσης και περιτοναϊκής κάθαρσης ή εύρεσης του κατάλληλου μοσχεύματος πριν τη εισαγωγή του ασθενούς σε κάποιας μορφής εξωνεφρική κάθαρση, όλες πρακτικές που ελαχιστοποιούν την έκθεση των ασθενών στις επιπλοκές της ΧΝΝ και το κόστος περίθαλψης και μεγιστοποιούν την επιβίωση και ποιότητα ζωής. Ταυτοχρόνως, εκτός της έγκαιρης κλινικής προετοιμασίας, δίνεται η δυνατότητα για την εξίσου σημαντική ψυχολογική προετοιμασία, μιας και η διαδικασία της διάγνωσης για πολλούς ασθενείς με ΧΝΝ μπορεί να είναι τραυματική και αυτό συχνά τους εμποδίζει να ακούσουν ή να κατανοήσουν συμβουλές, οδηγίες ή πληροφορίες για την φροντίδα της υγείας τους. Ένα ακόμα σημείο στο οποίο γίνεται αναφορά, είναι η σύσταση της θεραπευτικής ομάδας, όπου προτείνεται μία διεπιστημονική προσέγγιση (νεφρολόγος, χειρουργός, διαιτολόγος, νοσηλεύτης, φαρμακοποιός, ψυχολόγος, κοινωνικός λειτουργός, τεχνολόγος, συντονιστικό & διοικητικό προσωπικό) δεδομένης της πολυπλοκότητας της φροντίδας αυτών των ασθενών.

Αναφορικά με το χρόνο έναρξης της αιμοκάθαρσης ή περιτοναϊκής κάθαρσης, τα τελευταία χρόνια παρατηρείται μία τάση να πραγματοποιείται όλο και νωρίτερα ως απόρροια της κοινής αντίληψης πως μία τέτοια πρακτική σχετίζεται θετικά με την επιβίωση^{33, 34}. Για παράδειγμα, στο Ηνωμένο Βασίλειο η μέση τιμή του eGFR κατά την έναρξη της εξωνεφρικής κάθαρσης αυξήθηκε γραμμικά από τα 6.2 ml/min/1.73m² το 1997 στα 8.6 ml/min/1.73m² το 2008³⁵. Ωστόσο αξίζει να σημειωθεί πως μία πολύ μεγάλη πρόσφατη αναδρομική μελέτη στις ΗΠΑ δεν κατάφερε να επιβεβαιώσει τα οφέλη αυτά στην επιβίωση για τους νεφροπαθείς που υποβάλλονται πρόωρα (eGFR >15 ml/min/1.73m²) σε αιμοκάθαρση³⁶. Παρομοίως, και τα πολυαναμενόμενα αποτελέσματα από την IDEAL Study³⁷, την πρώτη σχετική αξιολογή τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή, έδειξαν πως η καθυστερημένη (GFR 5-7 ml/min/1.73m²) έναρξη αιμοκάθαρσης ή περιτοναϊκής κάθαρσης σε νεφροπαθείς σε γενικά καλή κατάσταση και χωρίς συμπτώματα ουραιμίας δεν επιδείνωσε τη νοσηρότητα, θνησιμότητα και ποιότητα ζωής τους, ενώ έναρξή τους σε επίπεδα GFR 10-14 ml/min/1.73m² συνοδεύτηκε από υψηλότερο κόστος, χωρίς αντίστοιχη βελτίωση στις επιπλοκές, τη θνησιμότητα και την ποιότητα ζωής^{38, 39}. Σαφές είναι πάντως ότι η απόφαση για έναρξη κάποιας μορφής θεραπείας υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας θα πρέπει να σταθμίζει το σύνολο των κινδύνων και οφελών, όπως αυτά προκύπτουν λαμβάνοντας υπόψη εκτός του GFR και άλλων παραμέτρων που επηρεάζονται είτε άμεσα είτε έμμεσα από την έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας. Σε αυτά συμπεριλαμβάνονται μεταξύ άλλων τα συμπτώματα ουραιμίας, τα διάφορα συνοδά νοσήματα, η διατροφική ή/και λειτουργική κατάσταση, αλλά και άλλα χαρακτηριστικά του ασθενούς και του περιβάλλοντός του, όπως οι ψυχολογικές και κοινωνικές επιπτώσεις που μπορεί να έχει μία τέτοια θεραπευτική προσέγγιση, οι πιθανότητες συμμόρφωσης σε αυτή κλπ.^{33, 34} Στην κατεύθυνση αυτή το KDOQI³³ δίνει μία λίστα επιπλοκών παρουσία των οποίων η θεραπευτική ομάδα οφείλει να εξετάσει την πιθανότητα έναρξης κάποιας θεραπείας υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας ακόμα και σε τιμές eGFR >15 ml/min/1.73m², κάτι που σε μεγάλο βαθμό υιοθέτησε πρόσφατα και η ομάδα του European Renal Best Practice (ERBP) στη δημοσίευση των αναθεωρημένων οδηγιών για λογαριασμό της European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (ERA-EDTA)⁴⁰.

Όσο τώρα αφορά τη μεταμόσχευση νεφρού, η απευθείας μεταμόσχευση (pre-emptive transplant) -δηλαδή μεταμόσχευση πριν τη εισαγωγή του ασθενούς σε κάποιας μορφής εξωνεφρική κάθαρση- προτείνεται καθώς έχει συσχετιστεί με βελτιωμένη επιβίωση ασθενών και μοσχευμάτων^{27, 34, 41, 42}. Παρ' όλα αυτά, μία σύντομη περίοδος εφαρμογής εξωνεφρικής κάθαρσης (<6 μήνες) δε φαίνεται να ασκεί δυσμενείς επιδράσεις³⁴.

- Συντηρητική Θεραπεία

Κατά την παραπομπή των ασθενών με προ τελικού σταδίου ΧΝΝ ή σύμφωνα με τον Renal Association³⁴ και εκείνων με ταχέως επιδεινούμενη σταδίου 3 ΧΝΝ για την προαναφερόμενη προετοιμασία και εκπαίδευση εν όψει RRT, προτείνεται μία συντηρητική διαχείριση μέχρι την πτώση του eGFR <15 ml/min/1.73m², εκτός φυσικά αν υπάρχουν ενδείξεις για πρόωρη έναρξη της³³. Αλλά και σε ασθενείς με τελικού σταδίου ΧΝΝ, αποφυγή έναρξης κάποιας μορφής θεραπείας υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας για χάρη μίας πιο συντηρητικής προσέγγισης θα πρέπει να θεωρείται ως αποδεκτή εναλλακτική, πρωτίστως όταν πρόκειται για ασθενείς προχωρημένης ηλικίας με πολλά σημαντικά συνοδά νοσήματα και μειωμένη λειτουργικότητα. Το συντηρητικό θεραπευτικό πλάνο θα πρέπει να περιλαμβάνει με εξαίρεση την εξωνεφρική κάθαρση, όλες τις άλλες στρατηγικές διαχείρισης των επιπλοκών της ΧΝΝ.^{21, 27, 33, 34} Στη δεύτερη περίπτωση όπου η συντηρητική αγωγή έχει ουσιαστικά τη μορφή παρηγορητικής θεραπείας, βασικός στόχος είναι η ανακούφιση των συμπτωμάτων και η ενίσχυση της φυσικής κατάστασης του ασθενούς για το υπόλοιπο της ζωής του, κάτι που συνεπάγεται την υιοθέτηση ίσως και κάποιων πιο “ελαστικών” πρακτικών²⁷.

- Αιμοκάθαρση με Τεχνητό Νεφρό

Η αιμοκάθαρση είναι μία διαδικασία κατά την οποία χάρη στη διαφορά συγκεντρώσεων που παρέχεται μέσω ειδικού διαλύματος, άχρηστες ουσίες του μεταβολισμού (π.χ. ουρία) διηθούνται εκλεκτικά και μαζί με κάποια ποσότητα ηλεκτρολυτών και τα κατακρατούμενα υγρά απομακρύνονται από το αίμα διαμέσου μίας ημιδιαπερατής μεμβράνης (φίλτρο), ενώ ταυτοχρόνως υπάρχει κι η δυνατότητα εισαγωγής χρησιμων ουσιών όπως φαρμακευτικά σκεύσματα, διττανθρακικά και θρεπτικά συστατικά²⁷. Η διαδικασία της αιμοκάθαρσης γίνεται με τη βοήθεια κατάλληλου μηχανήματος το οποίο ονομάζεται τεχνητός νεφρός (TN) και προβλέπει συνήθως 3 συνεδρίες/εβδομάδα διάρκειας 3-5 ωρών η καθεμία⁴³. Ο TN απαρτίζεται από ένα σύστημα εξωσωματικής αιματικής κυκλοφορίας με σωλήνες και αντλίες, όπου η ροή του αίματος από και προς τον αιμοκαθαιρόμενο ασθενή συντελείται μέσω ειδικά διαμορφωμένης αγγειακής προσπέλασης^{43, 44}. Σύμφωνα με το KDOQI⁴⁵, η οδός που εξασφαλίζει συνήθως το βέλτιστο συνδυασμό επάρκειας κάθαρσης, ανθεκτικότητας/“διάρκειας ζωής” και λιγότερων επιπλοκών είναι η αρτηριοφλεβική αναστόμωση (fistula). Εναλλακτικές μέθοδοι που επίσης εφαρμόζονται κατά περίπτωση είναι η τοποθέτηση συνθετικού μοσχεύματος για την επίτευξη της επιθυμητής αρτηριοφλεβικής επικοινωνίας ή η απευθείας διασωλήνωση του νεφροπαθούς μέσω καθετηριασμού κεντρικής φλέβας.^{27, 46}

Η μέθοδος η οποία περιγράφηκε είναι η κλασσική αιμοκάθαρση και είναι η κυρίως χρησιμοποιούμενη θεραπεία με κύκλωμα εξωσωματικής κυκλοφορίας. Υπάρχουν πάντως και παραλλαγές της όπως η αιμοδιήθηση, η αιμοδιαδιήθηση και άλλες λιγότερο διαδεδομένες⁴⁴.

- Συνεχής Φορητή Περιτοναϊκή Κάθαρση

Η συνεχής φορητή περιτοναϊκή κάθαρση (Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis – CAPD) είναι μία διαδικασία κατά την οποία χάρη στη διαφορά συγκεντρώσεων που παρέχεται μέσω ειδικού διαλύματος, άχρηστες ουσίες του μεταβολισμού διηθούνται εκλεκτικά και μαζί με κάποια ποσότητα ηλεκτρολυτών και τα κατακρατούμενα υγρά απομακρύνονται από το αίμα διαμέσου όμως όχι κάποιου φίλτρου, αλλά της περιτοναϊκής μεμβράνης του ίδιου του ασθενούς^{27, 47}. Στη διαδικασία κάθαρσης συμβάλλει και η περιεχόμενη στο διάλυμα δεξτρόζη, σε συγκεντρώσεις που ποικίλουν ανάλογα των ιδιαίτερων χαρακτηριστικών του κάθε ασθενή⁴⁷. Στην περίπτωση της CAPD επομένως δεν υπάρχει κάποιο σύστημα εξωσωματικής κυκλοφορίας, αλλά με τη βοήθεια της βαρύτητας το περιτόναιο γεμίζει αρχικά με το ειδικό διάλυμα και αποστραγγίζει εν συνεχεία το περιεχόμενό του σε ειδικό σάκο. Η προσπέλαση μέσα στην περιτοναϊκή κοιλότητα γίνεται μέσω μόνιμης εισαγωγής εύκαμπτου καθετήρα υπομφαλίσως.⁴⁴ Η διαδικασία πλήρωσης και αποστράγγισης της περιτοναϊκής κοιλότητας διαρκεί 30-40 λεπτά και λαμβάνει χώρα 4 φορές/24h⁴⁷. Με διαφορετική συχνότητα αλλά τις ίδιες βασικές αρχές εφαρμόζονται κατά περίπτωση κι άλλοι τύποι περιτοναϊκής κάθαρσης όπως η αυτοματοποιημένη, η διαλείπουσα και η παλινδρομική²⁷.

- Μεταμόσχευση Νεφρού

Η μεταμόσχευση νεφρού είναι μία χειρουργική διαδικασία κατά την οποία τοποθετείται στον υποψήφιο λήπτη ένας λειτουργικός νεφρός από κάποιο δότη (ζων ή αποβιώσαντα) με τρόπο τέτοιο ώστε να καταστεί δυνατή η επαναφορά της νεφρικής λειτουργίας, με τους υπάρχοντες νεφρούς να παραμένουν στο σώμα, εκτός αν αποτελούν αιτία λοιμώξεων ή υπέρτασης ή δημιουργηθούν κύστες στο εσωτερικό τους^{27, 42, 48}.

Η μεταμόσχευση νεφρού αποτελεί τη θεραπεία εκλογής για τους ασθενείς με προ τελικού σταδίου ΧΝΝ^{10, 42} ή και εκείνους που εκτιμάται ότι θα χρειαστούν εξωνεφρική κάθαρση μέσα στους επόμενους μήνες²⁷, ενώ θα πρέπει να εξετάζεται ως θεραπευτική επιλογή και υπό παρουσία συγκεκριμένων επιπλοκών σε ασθενείς με προ τελικού σταδίου ΧΝΝ, οι οποίες θα υπαγόρευαν πρόωρη έναρξη κάποιας μορφής εξωνεφρικής κάθαρσης³³. Ο κίνδυνος θανάτου υπολογίζεται μειωμένος περίπου κατά 50% στους μεταμοσχευμένους νεφροπαθείς συγκριτικά με εκείνους που υποβάλλονται σε κάθαρση¹⁰, ενώ μία σχετικά παλαιότερη ανάλυση σε ένα πολύ μεγάλο δείγμα ασθενών στις ΗΠΑ έδειξε ένα μεγαλύτερο μέσο προσδόκιμο επιβίωσης κατά 10 έτη στους μεταμοσχευμένους νεφροπαθείς συγκριτικά με εκείνους στη λίστα αναμονής για λήψη μοσχεύματος⁴⁹. Τα οφέλη που έπονται μίας επιτυχημένης μεταμόσχευσης επεκτείνονται όμως εκτός της επιβίωσης αυτής καθ' εαυτής και στην ποιότητα ζωής τόσο του ασθενούς όσο και των οικείων του^{21, 42}. Αναφορικά με την επιβάρυνση των συστημάτων υγείας, αν και κατά το πρώτο μεταμοσχευτικό έτος το κόστος είναι παρόμοιο αυτού της αιμοκάθαρσης (χειρουργική

επέμβαση, υψηλές δόσεις ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων, διαγνωστικές εξετάσεις & θεραπεία διαφόρων επιπλοκών, τακτική παρακολούθηση), τα χρόνια που ακολουθούν η παρακολούθηση του νεφρικού μοσχεύματος αντιστοιχεί περίπου στο 1/5 του ετήσιου κόστους της εξωνεφρικής κάθαρσης, αναδεικνύοντας έτσι τη μεταμόσχευση νεφρού ως την RRT με το βέλτιστο συνδυασμό κόστους-αποτελεσματικότητας^{21, 27}. Τέλος, σε αντίθεση με παλαιότερα δεδομένα, τα πολλαπλά οφέλη της μεταμόσχευσης φαίνεται να απολαμβάνουν πλέον ως ένα βαθμό και οι νεφροπαθείς προχωρημένης ηλικίας, καθώς και εκείνοι με ΣΔ ή/και διαγνωσμένη καρδιαγγειακή νόσο προμεταμοσχευτικά⁵⁰.

Δεδομένου του στόχου της παρούσας μεταπτυχιακής διατριβής, το θέμα της μεταμόσχευσης νεφρού ως μέθοδος αντιμετώπισης της pre-ESRD και ESRD αναπτύσσεται διεξοδικά παρακάτω ως ξεχωριστή ενότητα.

1.3.2. Διατροφικές Συστάσεις

Η δίαιτα αποτελεί αδιαμφισβήτητα ακρογωνιαίο λίθο στη διαχείριση των ασθενών με ΧΝΝ, ιδιαίτερα των προχωρημένων σταδίων. Καθώς λοιπόν η νεφρική λειτουργία επιδεινώνεται, απαιτούνται τροποποιήσεις σε διάφορες παραμέτρους της δίαιτας του νεφροπαθούς με κύριο γνώμονα την πρόληψη της δυσθρεψίας και τον περιορισμό της συσσώρευσης στο αίμα άχρηστων/τοξικών προϊόντων του μεταβολισμού. Οι τροποποιήσεις αυτές εξαρτώνται από παράγοντες όπως η τρέχουσα διατροφική κατάσταση, το στάδιο της ΧΝΝ, τα επίπεδα βιοχημικών δεικτών, τα συνοδά νοσήματα, το είδος της RRT, η φαρμακευτική αγωγή κ.α. Οι παράμετροι της δίαιτας που οφείλει να επικεντρώνεται περισσότερο η διατροφική συμβουλευτική περιλαμβάνουν τη συνολική ημερήσια προσλαμβανόμενη ενέργεια, την ποσότητα και είδος των προσλαμβανόμενων πρωτεϊνών, την περιεκτικότητα της δίαιτας σε φωσφόρο, κάλιο και νάτριο και τον όγκο των προσλαμβανόμενων υγρών, συνδυαστικά βέβαια με την κατά περίπτωση συμπληρωματική χορήγηση άλλων μικροθρεπτικών συστατικών (Πίνακες 1.3α και 1.3β).

Σε περίπτωση που συνυπάρχει ΣΔ, εκτός του γλυκαιμικού ελέγχου και της ρύθμισης της αρτηριακής πίεσης, προς την κατεύθυνση επιβράδυνσης της εξέλιξης της ΧΝΝ, η Αμερικανική Διαβητολογική Εταιρεία⁵¹ προτείνει και έναν πρωτεϊνικό περιορισμό της τάξης των 0.8-1.0 g/kg ΣΒ στα αρχικά στάδια της ΧΝΝ και μετατόπιση στο κατώτερο όριο με την περεταίρω πτώση του GFR. Στις ίδιες γραμμές κινούνται και οι τελευταίες οδηγίες της Αμερικανικής Διαβητολογικής Εταιρείας⁵², που κάνουν λόγο για συνταγογράφηση σε μη καθαιρόμενους διαβητικούς νεφροπαθείς διαιτών με 0.8-0.9 g πρωτεΐνης/kg ΣΒ αλλά όχι χαμηλότερα για αποφυγή υποαλβουμιναιμίας. Τέλος, ο KDOQI⁵³ προτείνει για τη διαβητική νεφροπάθεια σταδίων 1-4 μία πρωτεϊνική πρόσληψη στα 0.6-0.8 g/kg ιδανικού ΣΒ, με την υπόλοιπη ενέργεια να καλύπτεται από μονοακόρεστα και ω3 λιπαρά οξέα και υδατάνθρακες κατά προτίμηση χαμηλού γλυκαιμικού

δείκτη ή/και με αρκετές φυτικές ίνες, έχοντας πάντα ως βασικό στόχο τη διατήρηση του Δείκτη Μάζας Σώματος (Body Mass Index –BMI) εντός των κλασσικών φυσιολογικών ορίων (18.5-24.9 kg/m²). Υπέρ των πολυακόρεστων λιπαρών και των σύνθετων υδατανθράκων είναι και ο EDTNA/ERCA²⁷, επισημαίνοντας ωστόσο την ανάγκη άρσης των πολύ αυστηρών διαιτητικών περιορισμών που συνεπάγεται ο ΣΔ, πρωτίστως για τους νεφροπαθείς σε εξωνεφρική κάθαρση, δεδομένου του συνδυασμού αυξημένων ενεργειακών αναγκών και μείωσης στην πρόσληψη τροφής που συχνά παρατηρείται στην υποομάδα αυτή ασθενών. Αναφορικά με τα μικροθρεπτικά συστατικά, ο KDOQI⁵³ συστήνει την υιοθέτηση κοινών περιορισμών με τους μη διαβητικούς νεφροπαθείς, με ίσως μία πιο πρώιμη εισαγωγή δεσμευτών φωσφόρου προκειμένου να είναι ευκολότερη η κατανάλωση γαλακτοκομικών προϊόντων και τροφίμων πλούσιων σε φυτικές ίνες.

ΠΙΝΑΚΑΣ 1.3α | Διατροφικές Συστάσεις για μη αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς με ΧΝΝ

	KDOQI ⁵⁴	ADA ⁵²	ESPEN ⁵⁵	EDTNA/ERCA ^{27, 56}	RA ⁵⁷	BDA (RNG) ⁴⁴
Ενέργεια (kcal/kg ΣΒ)	35 (<60γ) 30-35 (>60γ)	23-35	≥30-35	35 (<60γ) 30-35 (>60γ)	30-35	Εξισώσεις
Πρωτεΐνη (g/kg ΣΒ)	0.6-0.75	0.6-0.8 ή 0.3-0.5 +ανάλογα κετοξέων (eGFR<20)	0.55-0.60 ή 0.3-0.4 +ανάλογα κετοξέων (eGFR<25)	0.6-1.0	0.75	0.6-1.0
Πρωτεΐνη HBV	≥50%	-	2/3	>50%	-	-
Φωσφόρος (mg)	800-1000	800-1000	600-1000	600-1000	-	800-1200
Κάλιο (g)	2.4	<2.4	1.5-2.0	2.0-3.0	-	Εξατομικεύεται
Νάτριο (g)	<2.3	<2.4	1.8-2.5	1.8-2.5	-	1.8-2.3
Υγρά (mL)	-	-	Δεν περιορίζονται	Περιορισμός αν απαιτείται	-	Δεν περιορίζονται

KDOQI: Kidney Disease Outcomes Quality Initiative, ADA: American Dietetic Association, ESPEN: European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (European Society of Parenteral and Enteral Nutrition), EDTNA/ERCA: European Dialysis and Transplant Nurses Association/European Renal Care Association, RA: Renal Association, BDA (RNG): British Dietetic Association

HBV: υψηλής βιολογικής αξίας, ΣΒ: Σωματικό Βάρος, eGFR: εκτιμώμενος Ρυθμός Σπειραματικής Διήθησης

ΠΙΝΑΚΑΣ 1.3β | Διατροφικές Συστάσεις για ασθενείς με ΧΝΝ σε εξωνεφρική κάθαρση

Αιμοκάθαρση με TN								Συνεχής Φορητή Περιτοναϊκή Κάθαρση						
	KDOQI ⁵⁴	ADA (RPG) ⁴⁴	ESPEN ⁵⁵	EDTNA/ERCA ²⁷	ERA-EDTA ⁵⁸	RA ⁵⁷	BDA (RNG) ⁴⁴	KDOQI ⁵⁴	ADA (RPG) ⁴⁴	ESPEN ⁵⁵	EDTNA/ERCA ²⁷	ERA-EDTA ⁵⁹	RA ⁵⁷	BDA (RNG) ⁴⁴
Ενέργεια (kcal/kg ΣΒ)	35 (<60y) 30-35 (>60y)	30-35	30-40	35 (<60y) 30-35 (>60y)	30-40	30-35	Εξισώσεις	Όπως στην αιμοκάθαρση με TN συνυπολογίζοντας την απορροφούμενη ενέργεια από τη γλυκόζη του διαλύματος						
Πρωτεΐνη (g/kg ΣΒ)	1.2	1.1-1.4	1.1-1.5	≥1.1	≥1.1	1.2	1.0-1.2	1.2-1.3	1.2-1.5	1.1-1.5	1.0-1.5	≥1.2	1.2	1.0-1.5
Πρωτεΐνη HBV (%)	≥50	50	>50	(κυρίως)	-	-	60	≥50	50	>50	-	-	-	60
Φωσφόρος (mg)	-	≥17†	800-1000	800-1000	800-1000	-	-	-	≥17†	800-1000	800- 1000	-	-	-
Κάλιο (g)	-	40†	2.0-2.5	1.95-2.73	1.95-2.73	-	39†	-	-	2.0-2.5	1.95-2.73	-	-	-
Νάτριο (g)	-	2.0-3.0	1.8-2.5	2.0-2.3	2.0-2.3	-	1.8-2.3	-	2.0-4.0	1.8-2.5	2.0-2.3	-	-	1.8-2.3
Υγρά (mL)	-	500-700 + όγκος ούρων	1000 + όγκος ούρων	<1000 + όγκος ούρων	500-1000 + όγκος ούρων	-	500-700 + όγκος ούρων	-	Ποσότητα για διατήρηση ισοζυγίου	1000 + όγκος ούρων	800 + όγκος ούρων & υπερδ/τος	-	-	500-700 + όγκος ούρων & υπερδ/τος

KDOQI: Kidney Disease Outcomes Quality Initiative, ADA (RPG): American Dietetic Association (Renal Practice Group), ESPEN: European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (European Society of Parenteral and Enteral Nutrition), EDTNA/ERCA: European Dialysis and Transplant Nurses Association/European Renal Care Association, ERA-EDTA: European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association, RA: Renal Association, BDA (RNG): British Dietetic Association

HBV: υψηλής βιολογικής αξίας, ΣΒ: Σωματικό Βάρος, eGFR: εκτιμώμενος Ρυθμός Σπειραματικής Διήθησης

†mg/kg ΣΒ

1.4. ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ ΝΕΦΡΟΥ

Από την πρώτη επιτυχή μεταμόσχευση νεφρού το 1954, έχει συντελεστεί σημαντική πρόοδος στη διαχείριση των μεταμοσχευμένων νεφροπαθών,¹⁰ με βελτιώσεις στην περιεγχειρητική και άμεση μετεγχειρητική επιβίωση ασθενών και μοσχευμάτων, αλλά και πρακτικές για την εξασφάλιση ενός συνδυασμού παρατεταμένης επιβίωσης με τις λιγότερες δυνατές επιπλοκές τόσο για τον ίδιο τον νεφροπαθή όσο και για το μόσχευμα.

Σύμφωνα με τα πιο πρόσφατα δημοσιευμένα στοιχεία, σχεδόν 160.000 μεταμοσχευμένοι νεφροπαθείς ζουν στις ΗΠΑ³¹, με τον αντίστοιχο πληθυσμό στο Ηνωμένο Βασίλειο να ανέρχεται σε 22.300, έχοντας μάλιστα σχεδόν διπλασιαστεί μέσα σε μία 5ετία⁶⁰. Αναφορικά με τον ετήσιο απολογισμό των μεταμοσχεύσεων νεφρού, 17.413 πραγματοποιήθηκαν στις ΗΠΑ εν έτει 2008, ελάχιστα μειωμένες συγκριτικά με το 2006 πιθανόν λόγω της ταυτόχρονης μικρής πτώσης και στην επίπτωση της ΧΝΝ τελικού σταδίου³¹, ενώ αντιθέτως στο Ηνωμένο Βασίλειο παρατηρήθηκε μία αύξηση της τάξης του 17% μέσα στο ίδιο χρονικό διάστημα, κάτι που αποδόθηκε στην αύξηση των δωρεών νεφρικών μοσχευμάτων στη χώρα⁶⁰.

Είναι σημαντικό οι νεφροπαθείς να προετοιμάζονται τόσο σωματικά (Πίνακας 1.4α) όσο και ψυχολογικά για τη μεταμόσχευση και το τι πρόκειται να ακολουθήσει. Αν και συνήθως στην αρχή είναι ενθουσιασμένοι, στη συνέχεια μπορεί να τους κατακλίσει ο φόβος για τις πιθανές επιπλοκές ή/και έντονες σκέψεις για την οικογένεια του δότη στην περίπτωση μοσχεύματος πτωματικής προέλευσης. Μάλιστα, ανεξαρτήτως πόσο συνεπής είναι ο ασθενής με τη φροντίδα της υγείας του μεταμοσχευτικά, ένα 10% των μοσχευμάτων παύει να είναι λειτουργικό εντός 12 μηνών από τη μεταμόσχευση και οι ασθενείς πρέπει να είναι προετοιμασμένοι και για ένα τέτοιο ενδεχόμενο.⁴²

ΠΙΝΑΚΑΣ 1.4α | Προμεταμοσχευτικός Ιατρικός Έλεγχος

ΗΛΑ συμβατότητα & έλεγχος αντισωμάτων	Ηλεκτροκαρδιογράφημα
Ολικός αριθμός ερυθρών αιμοσφαιρίων	Αναισθησιολογική εκτίμηση
Αιμοστατικός έλεγχος	Ακτινογραφία θώρακος και κοιλιακής χώρας
Ηλεκτρολύτες	Παραθυρεοειδής αδένας
Ca, PO ₄ , ALP, PTH	Υπέρηχος κοιλιακής χώρας
Λιπιδαιμικό προφίλ	Ακτινογραφία ουροδόχου κύστεως & ουρήθρας
CRP	Οφθαλμολογικός έλεγχος
Ορολογικός έλεγχος (HBV, HCV, HIV, EBV, CMV, VZV κ.α.)	Ωτορινολαρυγγολογικός έλεγχος
Πρωτεΐνη ούρων & Ουροκαλλιέργεια	Οδοντιατρικός έλεγχος
Έλεγχος ηπατικής λειτουργίας	Γυναικολογικός/Ουρολογικός έλεγχος (για ♀/♂)

ΗΛΑ: αντιγόνα λευκοκυττάρων, Ca: ασβέστιο, PO₄: φωσφορικά, ALP: αλκαλική φωσφατάση, PTH: παραθορμόνη, CRP: C-αντιδρώσα πρωτεΐνη, HBV: ιός της ηπατίτιδας Β, HCV: ιός της ηπατίτιδας C, HIV: ιός της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας, EBV: Epstein-Barr ιός, CMV: κυτταρομεγαλοϊός, VZV: ιός της ανεμοβλογιάς

Κατά κανόνα πάντως ένας συμμορφωμένος ασθενής απολαμβάνει σημαντικά οφέλη σε επίπεδο λειτουργίας και μακροχρόνιας επιβίωσης του μοσχεύματος^{10, 27}. Στις παραμέτρους συμμόρφωσης περιλαμβάνονται η ανοσοκατασταλτική αγωγή -που αποτελεί και τη σημαντικότερη πηγή μη συμμόρφωσης παρατηρούμενη περίπου στο 1/3 του πληθυσμού των μεταμοσχευμένων νεφροπαθών- η δίαιτα, η άσκηση, το κάπνισμα, η κατανάλωση αλκοόλ, η αυτοπαρακολούθηση των ζωτικών σημείων (αρτηριακή πίεση, ΣΒ κ.α.) και το παρόν στα ραντεβού του μεταμοσχευτικού ελέγχου^{10, 42}. Δεδομένης λοιπόν της πολυδιάστατης φύσης της συμμόρφωσης των μεταμοσχευμένων νεφροπαθών, προτείνεται και στη φάση αυτή μία διεπιστημονική προσέγγιση (νεφρολόγος, διαιτολόγος, φαρμακοποιός, κοινωνικός λειτουργός, ψυχολόγος), όπου θα παρέχεται ένας συνδυασμός εκπαίδευσης με την κατάλληλη συμπεριφορική και κοινωνική υποστήριξη^{10, 61}. Είναι εξάλλου πλέον αρκετά ξεκάθαρο πως μια επιτυχημένη μεταμόσχευση απαιτεί τη μακροχρόνια αφοσίωση του ασθενούς, με υπεύθυνη στάση, τακτική παρακολούθηση στο μεταμοσχευτικό κέντρο και συμμόρφωση στα θεραπευτικά σχήματα⁴².

1.4.1. Δωρεά νεφρικών μοσχευμάτων

Η αυξανόμενη επιτυχία των μεταμοσχεύσεων νεφρού έχει συνοδευτεί και από τη σημαντική αύξηση στον επιπολασμό της ESRD, άρα κατ' επέκταση και από μία διαρκώς αυξανόμενη ανάγκη για μοσχεύματα.⁴² Από την άλλη, η προσφορά νεφρικών μοσχευμάτων από αποβιώσαντες δότες είναι πολύ μικρότερη της ζήτησης, αλλά και το 1/3 περίπου των περιπτώσεων διαθέσιμων μοσχευμάτων από ζώντες δότες εκτιμάται πως δε μπορεί να αξιοποιηθεί λόγω ασυμβατότητας στην ομάδα αίματος ή/και τα αντιγόνα των λευκοκυττάρων (Human Leukocyte Antigen –HLA).⁶² Όλα τα παραπάνω μεταφράζονται σε μακρές λίστες αναμονής για μεταμόσχευση που φτάνουν τα 77.000 άτομα στις ΗΠΑ³¹ και τα 9.586 και 903 σε Ηνωμένο Βασίλειο⁶⁰ και Ελλάδα⁴² αντίστοιχα, με το μέσο χρόνο αναμονής για τη λήψη νεφρικού μοσχεύματος στις ΗΠΑ να εκτιμάται πως αυξήθηκε από τα 3.0 στα 3.6 έτη μέσα στην τελευταία 5ετία³¹.

Ένας τρόπος για τη διαχείριση αυτής της δυσαναλογίας μεταξύ προσφοράς και ζήτησης νεφρικών μοσχευμάτων ήταν και η διεύρυνση των κριτηρίων δωρεάς, με εξαίρεση βέβαια κάποια απόλυτα κριτήρια αποκλεισμού τα οποία σε μεγάλο βαθμό είναι και κοινά με εκείνα άλλων οργάνων (Πίνακας 1.4β). Για παράδειγμα, καταστάσεις όπως η αρτηριακή υπέρταση και ο ΣΔ υπό κάποιες προϋποθέσεις, έχουν πάψει πλέον να θεωρούνται αντένδειξη για δωρεά νεφρού. Επίσης, αν και στην περίπτωση δοτών μεγαλύτερης ηλικίας φαίνεται πως η επιβίωση και το επίπεδο λειτουργίας του μοσχεύματος είναι κάπως μικρότερα, και η ηλικία του δότη δεν αποτελεί πλέον σοβαρή αντένδειξη. Μάλιστα, η χρήση μοσχευμάτων από ηλικιωμένους δότες φαίνεται να αποτελεί και μία “ενδιαφέρουσα” λύση μπροστά στο πρόβλημα της διαρκώς αυξανόμενης ηλικίας και των υποψήφιων ληπτών, καθώς πλέον περισσότεροι από τους μισούς νεφροπαθείς στις λίστες

αναμονής είναι >50 ετών. Έτσι, ακολουθείται συχνά η τακτική τα πτωματικά μοσχεύματα από ηλικιωμένους δότες να παραχωρούνται στους πιο ηλικιωμένους λήπτες, σύμφωνα με την κοινή λογική πως τα μοσχεύματα με μικρότερη προοπτική επιβίωσης είναι προτιμότερο να δίνονται σε άτομα με μικρότερο προσδόκιμο επιβίωσης. Στην ίδια κατεύθυνση, έχει επιτυχώς δοκιμαστεί σε κάποια κέντρα και η πρακτική της μεταμόσχευσης και των 2 νεφρών του δότη σε έναν υποψήφιο λήπτη με κριτήρια την προχωρημένη ηλικία ή/και το βαθμό της σπειραματοσκλήρυνσης του δότη.⁴²

ΠΙΝΑΚΑΣ 1.4β | Στοιχεία Ακαταλληλότητας Δότη Νεφρικού Μοσχεύματος

Απόλυτα Κριτήρια Αποκλεισμού	Αντενδείξεις
HIV ή ομάδα υψηλού κινδύνου για HIV	Ηλικία
Σήψη ή μη ελεγχόμενη μεταδοτική λοίμωξη	Αρτηριακή Υπέρταση
Πολυοργανική Ανεπάρκεια	Σακχαρώδης Διαβήτης
Κακοήθης νόσος με μεταστατική ικανότητα	Παρατεταμένη θερμή ισχαιμία
Θεραπεία με πτωματική υποφυσιακή ορμόνη	Θετικές ενδείξεις στον ορό για HVB, HVC
Εγκεφαλοπάθειες (Creutzfeldt–Jakob, Σύνδρομο Gerstmann–Sträussler–Scheinker, Kuru, θανατηφόρος οικογενής αϋπνία)	Σπειραματονεφρίτιδες & άλλες νεφροπάθειες σε φάση φυσιολογικής νεφρικής λειτουργίας
XNN	ONN (υπό εξέλιξη με νέκρωση νεφρικού φλοιού)

HIV: ιός της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας, XNN: Χρόνια Νεφρική Νόσος, HVB: ιός της ηπατίτιδας Β, HVC: ιός της ηπατίτιδας C, ONN: Οξεία Νεφρική Νόσος

Τα τελευταία επίσης χρόνια, η δωρεά νεφρού από ζώντα δότη αποτελεί ένα μεγάλο μέρος των μεταμοσχευτικών προγραμμάτων και συγκεκριμένα το 2008 έφτασε το 37% στο Ηνωμένο Βασίλειο⁶⁰, ενώ σε μερικές χώρες μεταξύ των οποίων και η Ελλάδα, ο αριθμός τους είναι σχεδόν παραπλήσιος με αυτό των δωρεών νεφρού από αποβιώσαντες δότες⁴². Η αυξανόμενη αυτή τάση δεν παρατηρείται μόνο εξαιτίας της έλλειψης οργάνων, αλλά και επειδή η έκβαση των μεταμοσχεύσεων από ζώντες δότες είναι καλύτερη τόσο σε επίπεδο επιπλοκών, όσο και επιβίωσης και μακροπρόθεσμης λειτουργικότητας των μοσχευμάτων. Αξιοσημείωτο μάλιστα είναι πως μεταμόσχευση νεφρού από ζώντα δότη ακόμα και με μερική ασυμβατότητα, έχει καλύτερα αποτελέσματα από τη μεταμόσχευση πτωματικού μοσχεύματος με πλήρη συμβατότητα. Οι λόγοι για αυτά τα πλεονεκτήματα φαίνεται να σχετίζονται με παράγοντες όπως ο χρόνος που το μόσχευμα διατηρείται εκτός του σώματος του δότη (χρόνος ψυχρής ισχαιμίας), η ποσότητα και το είδος των ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων, η μεγαλύτερη δυνατότητα απευθείας μεταμόσχευσης, αλλά και με θέματα ιστοσυμβατότητας.^{27, 42}

Ο ζώντας δότης νεφρικού μοσχεύματος είναι συνήθως συγγενικό πρόσωπο του υποψήφιου λήπτη, αλλά τα τελευταία χρόνια εφαρμόζεται και ένα άλλο πολλά υποσχόμενο σύστημα, αυτό της ανταλλαγής νεφρικών μοσχευμάτων μεταξύ δοτών. Συγκεκριμένα, ένας δότης ο οποίος έχει ασυμβατότητα ομάδας αίματος ή αρνητικές διασταυρώσεις με το συγγενικό του λήπτη, θα δωρίσει νεφρό σε έναν άλλο λήπτη και θα λάβει το νεφρό του δικού του δότη.²⁷

Ωστόσο δε μπορεί να μην αναφερθεί πως η δωρεά οργάνου παρουσιάζει κάποιους φυσικούς κινδύνους για το ζώντα δότη, όπως αναπνευστικές λοιμώξεις, εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση, λοίμωξη του τραύματος, κατάθλιψη στην άμεση μετεγχειρητική περίοδο και πόνο ή δυσφορία και εμφάνιση κήλης πιο μακροπρόθεσμα. Παρ' όλα αυτά, η θνητότητα της επέμβασης είναι χαμηλή, με αναφερόμενη συχνότητα περίπου 1 στις 3.000 περιπτώσεις στις ΗΠΑ⁶³ και το Ηνωμένο Βασίλειο. Επιπροσθέτως, αναλύσεις έχουν δείξει πως το προσδόκιμο επιβίωσής των δοτών νεφρικού μοσχεύματος είναι παραπλήσιο αυτού των μη δοτών, ωστόσο τα περισσότερα κέντρα συνιστούν να ελέγχουν τακτικά την αρτηριακή τους πίεση και το επίπεδο της νεφρικής τους λειτουργίας (π.χ. κρεατινίνη, ουρία ορού).^{27, 42}

Τέλος, υπάρχουν και χαρακτηριστικά του υποψήφιου λήπτη (Πίνακας 1.4.γ) τα οποία πρέπει να διερευνώνται προκειμένου να ληφθεί η απόφαση αρχικά για το αν είναι ή όχι κατάλληλος για μεταμόσχευση νεφρού και στη συνέχεια για την επιλογή του μοσχεύματος, τις παραμέτρους και το χρονικό πλάνο της προετοιμασίας για τη μεταμόσχευση κλπ. Εκτός όμως από τα καθαρά ιατρικά θέματα, πρέπει να ελέγχεται και το θέμα της ικανότητας συμμόρφωσης του ασθενούς πρωτίστως στη μεταμοσχευτική περίοδο, ενώ -όπως αναπτύσσεται εκτενώς σε επόμενη ενότητα- έχει αρχίσει πλέον να αναδεικνύεται και ο ρόλος της προμεταμοσχευτικής κατάστασης θρέψης του υποψήφιου λήπτη, τόσο σε επίπεδο υποθρεψίας όσο και υπερβάλλοντος σωματικού βάρους.^{27, 42}

ΠΙΝΑΚΑΣ 1.4γ | Εκτιμώμενα Σημεία Καταλληλότητας Λήπτη Νεφρικού Μοσχεύματος

Καρδιαγγειακό Σύστημα	Ουροποιητικό Σύστημα	Αντί-HLA Αντισώματα
Αναπνευστική Λειτουργία	Πρωτοπαθής Νεφρική Νόσος	Ηλικία
Κίνδυνοι κατά την αναισθησία	Ατομικό ιστορικό μεταμόσχευσης νεφρού	Ψυχοκοινωνικά – Ψυχιατρικά ζητήματα
Ενδοκρινική Λειτουργία	ΣΔ ή προδιάθεση	Συμμόρφωση
ΓΕΣ – Κοιλιακή Χώρα	Ηπατικές Νόσοι	Παχυσαρκία/Θρέψη
Λοιμώξεις	Ατομικό ιστορικό κακοήθειας	Κάπνισμα

ΣΔ: Σακχαρώδης Διαβήτης, ΓΕΣ: Γαστρεντερικό Σύστημα

1.4.2. Ανοσοκατασταλτική Αγωγή

Με εξαίρεση ίσως τους μονοζυγωτικούς δίδυμους, κάθε άλλης προέλευσης μόσχευμα αναμένεται να εγείρει μία έντονη ανοσολογική αντίδραση στο λήπτη, με συνέπεια την καταστροφή του μεταμοσχευμένου νεφρικού ιστού⁶¹. Αναγκαία είναι λοιπόν η χορήγηση ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων, με τα θεραπευτικά σχήματα να απαρτίζονται κατά κανόνα από ένα συνδυασμό ουσιών διάφορων κατηγοριών, όπως αυτός προκύπτει ιδανικά από τη στάθμιση μεταξύ οφελών και παρενεργειών στην κάθε μεταμοσχευτική περίοδο, αλλά και τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά δότη και λήπτη¹⁰.

Τα τελευταία χρόνια στη φαρέτρα των ειδικών υπάρχει μία ευρεία γκάμα ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων (Πίνακα 1.4δ), χάρη στα οποία έχει συντελεστεί σημαντική πρόοδος στη μεταμοσχευτική πορεία ασθενών και μοσχευμάτων⁴². Κατά αντιστοιχία μπορούν να διακριθούν 3 περίοδοι διαφοροποίησης στα χορηγούμενα ανοσοκατασταλτικά. Η πρώτη, που είναι και προαιρετική, ονομάζεται θεραπεία έναρξης-επαγωγής και ξεκινά πριν τη μεταμόσχευση με σκοπό τη βελτιστοποίηση των επιδράσεων της μετέπειτα αντι-απορριπτικής αγωγής. Ακολουθεί η αρχική θεραπεία συντήρησης (<3-6/2-4 μήνες μεταμοσχευτικά), οπότε και χορηγούνται υψηλές δόσεις διαφορετικών ανοσοκατασταλτικών ουσιών για την αποτελεσματικότερη δυνατή πρόληψη της ανοσολογικής αντίδρασης του λήπτη ενάντια στο μόσχευμα. Η τελευταία, και μεγαλύτερη χρονικά περίοδος, είναι η μακροπρόθεσμη θεραπεία συντήρησης (>3-6/2-4 μήνες μεταμοσχευτικά) στην οποία κατά κανόνα ελαχιστοποιούνται οι δόσεις των ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων, καθώς πλέον πρωτεύον στόχος είναι ο περιορισμός των παρενεργειών των φαρμάκων που απειλούν έμμεσα πλέον τη λειτουργικότητα και επιβίωση των μοσχευμάτων^{10, 61}.

ΠΙΝΑΚΑΣ 1.4δ | Ανοσοκατασταλτικά Φάρμακα

Κορτικοστεροειδή

Αναστολείς καλσινευρίνης (Calcineurin Inhibitors –CNI): tacrolimus, κυκλοσπορίνη Α (cyclosporine Α –CsA)

Αντιυπερπλαστικοί παράγοντες: αζαθιοπρίνη, μυκοφαινολικό νάτριο, mofetil μυκοφαινολάτη (MMF)

Αναστολείς του στόχου της ραπαμυκίνης (mTORi): sirolimus, everolimus

Μονοκλωνικά αντισώματα (ανταγωνιστές των υποδοχέων της ιντερλευκίνης 2 –IL2-RA): Basiliximab, Daclizumab

Πολυκλωνικά αντισώματα (παράγοντες ελάττωσης των λεμφοκυττάρων): αντιθυμοκυτταρική σφαιρίνη (ATG), αντιλεμφοκυτταρική σφαιρίνη (ALG), Muromonab-CD3 (OKT3)

Εκλεκτικοί αναστολείς συν-διέγερσης: belatacept

Η ανοσοκατασταλτική θεραπεία που χρησιμοποιείται σήμερα συχνότερα αποτελείται από κορτικοστεροειδή, CNI και αντιυπερπλαστικούς παράγοντες με προσθήκη ή όχι βιολογικών παραγόντων (μονοκλωνικά & πολυκλωνικά αντισώματα). Ωστόσο, δεδομένων των πολλαπλών βλαπτικών επιδράσεων των κορτικοστεροειδών, υπάρχει μία τάση για αποφυγή ή σταδιακή

αφαίρεσή τους έναντι μίας ευρύτερης χρήσης της MMF και του tacrolimus.^{10, 42} Αξίζει πάντως να σημειωθεί πως οι μελέτες που εξετάζουν τις συνέπειες μία τέτοιας πρακτικής είναι λίγες συγκριτικά με το πλήθος των βιβλιογραφικών δεδομένων για τα οφέλη των κορτικοστεροειδών στην πρόληψη απόρριψης μοσχευμάτων, ενώ δεν είναι ακόμα ξεκάθαρο και το κατά πόσο οι σχετικά χαμηλές δόσεις κορτικοστεροειδών που χορηγούνται συνήθως στη φάση της μακροπρόθεσμης συντήρησης είναι όντως βλαπτικές για τον οργανισμό. Σε κάθε πάντως περίπτωση, τα ανοσοκατασταλτικά φάρμακα είναι περισσότερο ή λιγότερο τοξικά κι έτσι συστήνεται τακτικός έλεγχος των επιπέδων τους στο αίμα των μεταμοσχευμένων νεφροπαθών^{10, 42, 61}. Στον Πίνακα 1.4ε παρουσιάζονται οι κύριες παρενέργειες/τοξικές επιδράσεις των διάφορων τάξεων ανοσοκατασταλτικών ουσιών, τα οποία οφείλει η θεραπευτική ομάδα να λαμβάνει υπόψη της προκειμένου να σχεδιάσει το κατά δύναμη εξατομικευμένα θεραπευτικά πρωτόκολλα¹⁰.

ΠΙΝΑΚΑΣ 1.4ε | Παρενέργειες Ανοσοκατασταλτικών Φαρμάκων

	Στεροειδή	CsA	Tacrolimus	mTORi	MMF	AZA
NODAT	↑	↑	↑↑	↑		
Δυσλιπιδαιμία	↑	↑		↑↑		
Υπέρταση	↑↑	↑↑	↑			
Οστεοπενία	↑↑	↑	(↑)			
Αναιμία & Λευκοπενία				↑	↑	↑
Καθυστερημένη Επούλωση Τραύματος				↑		
Διάρροια, Ναυτία, Έμετος			↑		↑↑	
Πρωτεϊνουρία				↑↑		
Μείωση GFR		↑	↑			

NODAT: Νεοεμφανιζόμενος διαβήτης μετά τη μεταμόσχευση, GFR: Ρυθμός Σπειραματικής Διήθησης, CsA: κυκλοσπορίνη A, mTORi: αναστολέας του στόχου της ραπαμυκίνης, MMF: mofetil μυκοφαινολάτη, AZA: αζαθειοπρίνη

↑: ήπια-μέτρια επίδραση, ↑↑: μέτρια-σοβαρή επίδραση, (↑): πιθανή επίδραση

1.4.3. Άμεση & Μακροπρόθεσμη Παρακολούθηση – Επιπλοκές

- Περιεγχειρητικές/Άμεσες Μεταμοσχευτικές Επιπλοκές

Η μεταμόσχευση νεφρού αποτελεί σήμερα μία αρκετά κοινή χειρουργική διαδικασία, με χιλιάδες να πραγματοποιούνται με επιτυχία κάθε χρόνο. Χάρη στην πρόοδο που έχει λοιπόν συντελεστεί, οι διάφορες επιπλοκές που σχετίζονται με τη χειρουργική διαδικασία αυτή καθ' εαυτή έχουν πλέον περιοριστεί σημαντικά, ιδιαίτερα συγκριτικά με μεταμοσχεύσεις άλλων οργάνων στην κοιλιακή χώρα (ήπαρ, πάγκρεας), με την αναφερόμενη επίπτωσή τους να κυμαίνεται μεταξύ 5-10%. Ωστόσο, παραμένουν ένα πρόβλημα της άμεσης μεταμοσχευτικής περιόδου, το οποίο αν δε διαγνωστεί έγκαιρα και δεν αντιμετωπιστεί αποτελεσματικά, αυξάνει τον

κίνδυνο απώλειας του μοσχεύματος, νοσηρότητας ή ακόμα και θνητότητας για το μεταμοσχευμένο νεφροπαθή, ενώ παράλληλα παρατείνει τη νοσηλεία και αυξάνει τα κόστη περίθαλψης.^{42, 64}

Οι βασικές περιεγχειρητικές επιπλοκές θα μπορούσαν να διακριθούν σε αγγειακής φύσεως (θρόμβωση/στένωση νεφρικής αρτηρίας και θρόμβωση νεφρικής φλέβας του μοσχεύματος, θρόμβωση/απόφραξη λαγόνιας αρτηρίας, αρτηριοφλεβικά συρίγγια, ψευδοανεύρυσμα, εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση και πνευμονική εμβολή στο λήπτη), ουρολογικές (απόφραξη ουρητήρων, διαρροή ούρων στην περιοχή της αναστόμωσης, αιματοουρία), αιμορραγικής φύσεως (αιματώματα) και επιπλοκές σχετιζόμενες με το χειρουργικό τραύμα (λοίμωξη ή διάνοιξη τραύματος, καθυστερημένη επούλωση, αυξημένος χρόνος παραμονής παροχέτευσης, λεμφοκήλη, χειρουργικές κήλες). Αξίζει πάντως να σημειωθεί πως οι τελευταίες, αν και είναι εκείνες που εμφανίζονται με τη μεγαλύτερη συχνότητα, είναι ταυτοχρόνως και οι λιγότερο επιβλαβείς.⁶⁴

Η αιτιολογία του συνόλου των περιεγχειρητικών επιπλοκών έχει σαφέστατα τις ρίζες της στα διάφορα στάδια της χειρουργικής διαδικασίας της μεταμόσχευσης. Υπάρχουν όμως πλέον και μελέτες που εμπλέκουν και άλλους παράγοντες μεταξύ των οποίων είναι η προχωρημένη ηλικία του δότη, οι αθηρωματικές αγγειακές αλλοιώσεις ή/και η καρδιαγγειακή νόσος στο λήπτη, το ατομικό ιστορικό ινσουλινοεξαρτώμενου ΣΔ, το προμεταμοσχευτικό BMI, τα επεισόδια οξείας απόρριψης, η καθυστερημένη λειτουργία του μοσχεύματος, καθώς και η φαρμακευτική χορήγηση αντιαιμοπεταλιακών/αντιπηκτικών παραγόντων, αλλά και μίας νέας γενιάς ανοσοκατασταλτικών με αντι-υπερπλαστικές ιδιότητες (MMF, sirolimus, mTORi).^{27, 64, 65}

Εκτός όμως των καθαρά χειρουργικών επιπλοκών, κατά την άμεση μεταμοσχευτική περίοδο οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά και για τη διόρθωση πιθανών διαταραχών των υγρών και ηλεκτρολυτών στο αίμα τους (π.χ. υποφωσφαταιμία, υπομαγνησιαιμία, υπερασβεστιαίμία), οι οποίες εξαρτώνται από το επίπεδο λειτουργίας του κάθε μοσχεύματος^{42, 66, 67}. Σημαντική είναι επίσης την περίοδο αυτή και η επίπτωση της υπεργλυκαιμίας, ως αποτέλεσμα του χειρουργικού στρες, των υψηλών κατά κανόνα δόσεων των ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων, της πιθανής χρήσης ενδοφλέβιων ορών δεξτρόζης και εμφάνισης λοιμώξεων ή/και του προϋπάρχοντος ΣΔ. Αποτελεσματική αντιμετώπισή της με κατάλληλους διαιτητικούς χειρισμούς και ταυτόχρονη -αν απαιτείται- χορήγηση υπογλυκαιμικών δισκίων ή/και ινσουλίνης, συστήνονται ως στρατηγικές για την επίτευξη ικανοποιητικού γλυκαιμικού ελέγχου.⁶⁷ Φαίνεται μάλιστα πως αυτή η άμεση υπεργλυκαιμία ίσως εμπλέκεται στην εμφάνιση κι άλλων μεταμοσχευτικών επιπλοκών όπως του νεοεμφανιζόμενου ΣΔ⁶⁸⁻⁷⁰. Επιπροσθέτως, τα αυξημένα επίπεδα γλυκόζης στην περιεγχειρητική/πολύ άμεση μεταμοσχευτική περίοδο συσχετίστηκαν σε μία σειρά μελετών με τον κίνδυνο οξείας απόρριψης^{71, 72}, ενώ η πρόωγη υπεργλυκαιμία ίσως προδιαθέτει και για χειρότερη λειτουργία του νεφρικού μοσχεύματος και μεγαλύτερη πρωτεϊνουρία⁶⁸.

- Δυσλειτουργία του Μοσχεύματος

Θεωρητικά, αν οι μέθοδοι διατήρησης του μοσχεύματος είναι επαρκείς και η χειρουργική διαδικασία σωστή, κάθε όργανο που λειτουργεί στο δότη θα πρέπει να μπορεί να αναπαραγάγει τη λειτουργία του και στο λήπτη⁴². Ωστόσο συχνά παρατηρείται κάποιου βαθμού δυσλειτουργία του μοσχεύματος, η έγκαιρη ανίχνευση της οποίας δίνει τη δυνατότητα περεταίρω διερεύνησης των αιτιών της (υπέρηχος, βιοψία), άρα και έγκαιρης αντιμετώπισης των αντίστοιχων επιπλοκών, όποτε αυτό είναι εφικτό. Οι δοκιμές ρουτίνας για την ανίχνευση μία τέτοιας δυσλειτουργίας περιλαμβάνουν τη μέτρηση της κρεατινίνης ορού και τον υπολογισμό του eGFR, καθώς και τη μέτρηση του όγκου των ούρων και της περιεκτικότητας αυτών σε πρωτεΐνες. Απουσία άλλων επιστημονικών στοιχείων, η συχνότητα διενέργειας αυτών των εξετάσεων έχει καθοριστεί με βάση την αναμενόμενη συχνότητα εμφάνισης των διάφορων επιπλοκών ανά χρονική περίοδο μεταμοσχευτικά.^{10, 73}

Πιο συγκεκριμένα, η μέτρηση της συγκέντρωσης κρεατινίνης ορού είναι μία απλή, χαμηλού κόστους και ευρέως διαθέσιμη μέθοδος εκτίμησης του επιπέδου λειτουργίας του νεφρικού μοσχεύματος, όντας ιδιαίτερα αξιόπιστη στην ανίχνευση οξέων αλλαγών, ενώ η πορεία των επιπέδων της μπορεί να αποτελέσει κι έναν πολύ καλό οδηγό για το σχεδιασμό ενός εξατομικευμένου θεραπευτικού πλάνου για τον κάθε ασθενή^{10, 73}. Αυξημένα επίπεδα κρεατινίνης ορού τα οποία δεν οφείλονται σε αφυδάτωση, ουρητηρική απόφραξη, υψηλά επίπεδα CNI ή άλλες προφανείς αιτίες, παραπέμπουν σε κάποια διαταραχή του νεφρικού παρεγχύματος (οξεία απόρριψη, χρόνια βλάβη του μοσχεύματος, τοξικότητα από φάρμακα, υποτροπιάζουσα ή de novo νεφρική νόσος, λοίμωξη κλπ)⁴². Επιπροσθέτως, οι τιμές της κρεατινίνης ορού ή/και του ρυθμού κάθαρσής της στη σχετικά άμεση μεταμοσχευτική περίοδο, φαίνεται να είναι σημαντικοί προγνωστικοί δείκτες και της μακροπρόθεσμης επιβίωσης του μοσχεύματος⁷⁴. Αναφορικά με τον eGFR, αν και όπως έχει συζητηθεί και σε προηγούμενη ενότητα καμία από τις υπάρχουσες εξισώσεις δε φαίνεται να είναι αρκετά αξιόπιστη για τον πληθυσμό των μεταμοσχευμένων νεφροπαθών, φαίνεται πως τα επίπεδά του σχετίζονται με την επιβίωση ασθενών και μοσχευμάτων¹⁰. Δεδομένου επίσης πως η ΧΝΝ και οι επιπλοκές της συνοδεύουν σε μεγάλο ποσοστό και τους μεταμοσχευμένους νεφροπαθείς, η ταξινόμησή τους σε κάποιο από τα στάδια της νόσου μπορεί να συμβάλλει στην επιλογή της κατάλληλης θεραπείας άρα και τη βελτίωση της έκβασής τους²⁷. Παρ' όλα αυτά αξίζει να σημειωθεί πως η πρόοδος της ΧΝΝ είναι πολύ πιο αργή στους μεταμοσχευμένους συγκριτικά με τους υπόλοιπους νεφροπαθείς, με το χρόνο ημίσειας ζωής του νεφρικού μοσχεύματος να υπολογίζεται μεγαλύτερος σε κάθε στάδιό της⁷³.

Αναφορικά με τον όγκο των ούρων, πρόκειται για μία σχετικά απλή παράμετρο αξιολόγησης της νεφρικής λειτουργίας και κατά κανόνα η αύξησή του προηγείται της μείωσης της κρεατινίνης και ουρίας ορού στη φάση της επανάκτησης της νεφρικής λειτουργίας. Όγκος ούρων χαμηλότερος του αναμενόμενου ή σε σπανιότερες περιπτώσεις υπέρμετρα αυξημένος, αποτελεί

ένδειξη δυσλειτουργίας του μοσχεύματος και απαιτεί περεταίρω διερεύνηση. Μία μείωση του όγκου των ούρων όμως μπορεί απλά να οφείλεται σε αφυδάτωση του ασθενούς ή απόφραξη του καθετήρα. Συνεπώς η ακριβής μέτρηση των ούρων ιδιαίτερα τις πρώτες μέρες μεταμοσχευτικά μέσω τοποθέτησης μόνιμου ουροκαθετήρα, συμβάλλει τόσο στην έγκαιρη ανίχνευση κάποιας δυσλειτουργίας στο μόσχευμα, όσο και στην παρακολούθηση της ισορροπίας των υγρών και ηλεκτρολυτών του μεταμοσχευμένου νεφροπαθούς, ενώ ταυτοχρόνως προστατεύει και την αναστόμωση ουρητήρα-ουροδόχου κύστης από την κατακράτηση ούρων. Τα επίπεδα πρωτεϊνών στα ούρα είναι επίσης ενδεικτικά της λειτουργίας του μοσχεύματος, είτε με τη μορφή νεοεμφανιζόμενης πρωτεϊνουρίας είτε αύξησης του βαθμού της υπάρχουσας πάνω από κάποιο όριο (π.χ. ≥ 0.3 g/24h ή ≥ 3.0 g/24 h αντίστοιχα). Η πρωτεϊνουρία μάλιστα μεταμοσχευτικά έχει συσχετιστεί με τα καρδιαγγειακά επεισόδια και τη θνησιμότητα σε αυτούς τους ασθενείς. Οι αιτίες της μπορεί να είναι κάποιου τύπου απόρριψη του μοσχεύματος, de novo ή υποτροπιάζουσα σπειραματική πάθηση, κάποιο επίμονο πρόβλημα στους υπάρχοντες νεφρούς του λήπτη ή τοξικότητα από τη φαρμακευτική αγωγή, αρκετές από τις οποίες είναι αναστρέψιμες αν διαγνωστούν εγκαίρως.^{10, 42}

Οι κυριότερες λοιπόν μεταμοσχευτικές επιπλοκές που μπορούν να οδηγήσουν από παράταση της νοσηλείας και αύξηση του άμεσου και μακροπρόθεσμου κόστους της ιατροφαρμακευτικής περίθαλψης, έως και απώλεια του μοσχεύματος ή και κατάληξη του ίδιου του ασθενούς είναι οι εξής:

✓ **Οξεία Απόρριψη (Acute Rejection –AR)**

Τα επεισόδια οξείας απόρριψης είναι συνέπεια μίας ανοσολογικής αντίδρασης του λήπτη στο “εχθρικό” μόσχευμα και μπορεί να είναι είτε κυτταρικής (μέσω T-λεμφοκυττάρων) είτε χυμικής (μέσω αντι-HLA) προέλευσης. Η οξεία απόρριψη ορίζεται από την απότομη αύξηση της κρεατινίνης ορού ή/και τη μείωση του όγκου των ούρων μετά από αποκλεισμό μέσω βιοψίας άλλων πιθανών αιτιών νεφρικής δυσλειτουργίας, καθώς στην περίπτωση για παράδειγμα δυσλειτουργίας από τοξικότητα από τα φάρμακα, η αύξηση των ανοσοκατασταλτικών στα πλαίσια της αντι-απορριπτικής αγωγής θα ήταν μοιραία. Κάποια άλλα συμπτώματα μπορεί να είναι πυρετός, αυξημένη τιμή C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP), αύξηση σωματικού βάρους, συμπτώματα παρόμοια αυτών της γρίπης (ρίγος, μυϊκοί πόνοι), οίδημα σφυρών, πρήξιμο και πόνος από το χειρουργείο και ευαισθησία στην ψηλάφηση του μοσχεύματος.

Μέσα από διάφορες αναδρομικές μελέτες έχουν αναγνωριστεί κάποιοι παράγοντες κινδύνου για εκδήλωση οξείας απόρριψης μετά από μεταμόσχευση νεφρού, στους οποίους συγκαταλέγονται η νεαρή ηλικία του λήπτη και η προχωρημένη ηλικία του δότη, η αфро-αμερικανική εθνικότητα, ο παρατεταμένος χρόνος ψυχρής ισχαιμίας (>24h), η καθυστερημένη λειτουργία του μοσχεύματος, η ασυμβατότητα της ομάδας αίματος ή/και των HLA, η παρουσία

ειδικών για το δότη κυτταροτοξικών αντισωμάτων κ.α.^{10, 27, 42, 61, 73} Η παρουσία επίσης υπεργλυκαιμίας στην πολύ άμεση μεταμοσχευτική περίοδο έχει αναφερθεί ως παράγοντας κινδύνου για οξεία απόρριψη ακόμα και μεταξύ νεφροπαθών χωρίς ατομικό ιστορικό ΣΔ^{71, 72}.

Δεδομένου πως μη θεραπεία των επεισοδίων οξείας απόρριψης ισοδυναμεί με καταστροφή του μοσχεύματος, συστήνεται επιθετική φαρμακευτική αντιμετώπισή τους και ως ένα βαθμό και στις περιπτώσεις διάγνωσης υποκλινικής ή οριακής απόρριψης, εκτός βέβαια από την περίπτωση που η θεραπεία αναμένεται να είναι απειλητική για τη ζωή του ασθενούς ή να προκαλέσει σημαντικές βλάβες (π.χ. σοβαρές λοιμώξεις ή σήψη). Στη σπάνια περίπτωση που η βλάβη στα νεφρικά σωληνάκια ή/και το σπείραμα είναι πολύ σοβαρή, ο νεφρός μπορεί να μην καταφέρει να επανέλθει. Ένα τέτοιο παράδειγμα είναι αυτό της υπεροξείας απόρριψης, η οποία είναι χυμικής συνήθως προέλευσης και λαμβάνει χώρα μέσα σε λεπτά ή ώρες μεταμοσχευτικά. Η βλάβη που προκαλείται στο νεφρό είναι σχεδόν πάντα μη αναστρέψιμη.^{10, 27, 42, 61, 73}

Κατά κανόνα πάντως η οξεία απόρριψη λαμβάνει χώρα μεταξύ 4 ημερών-3 μηνών μεταμοσχευτικά, με το 10-20% των ασθενών να βιώνει ένα τέτοιο επεισόδιο μέσα στο χρονικό αυτό διάστημα. Υποκλινική απόρριψη διαγιγνώσκεται έως και στο 50% των μεταμοσχευμένων νεφροπαθών στον 1^ο χρόνο μεταμοσχευτικά, ενώ αν δε συμβεί κάποια οξεία απόρριψη μέσα σε αυτό το χρόνο, είναι αρκετά απίθανο να συμβεί στο μέλλον αν ο ασθενής λαμβάνει κανονικά την ανοσοκατασταλτική του αγωγή. Αξίζει επίσης να σημειωθεί πως δεδομένα από την Collaborative Transplant Study δείχνουν ότι ο χρόνος που μεσολαβεί της μεταμόσχευσης και της εκδήλωσης της απόρριψης σχετίζεται αντιστρόφως με τη μακροπρόθεσμη επιβίωση του μοσχεύματος, ενώ ο βαθμός επαναφοράς της νεφρικής λειτουργίας μετά από το επεισόδιο της οξείας απόρριψης έχει θετική επίδραση⁷⁵.

✓ Καθυστερημένη Λειτουργία Μοσχεύματος (Delayed Graft Function –DGF)

Η DGF θα μπορούσε να οριστεί ως λειτουργία του μοσχεύματος αρκετά χαμηλή ώστε να απαιτείται εξωνεφρική κάθαρση εντός της 1ης εβδομάδας μεταμοσχευτικά, ενώ συχνά χρησιμοποιούνται και ορισμοί βασιζόμενοι στα επίπεδα ή/και τη μεταμοσχευτική πορεία της κρεατινίνης ορού ή/και του όγκου των ούρων χωρίς την προϋπόθεση της κάθαρσης. Παρατηρείται κυρίως σε περιπτώσεις μοσχεύματος από αποβιώσαντα δότες, εξαιτίας πρωτίστως του μεγαλύτερου χρόνου ψυχρής ισχαιμίας (12-24h) που μεσολαβεί μέχρι την τοποθέτηση του νεφρού στο σώμα του λήπτη. Πρόσφατα δεδομένα από τις ΗΠΑ μάλιστα αναφέρουν έναν επιπολασμό της DGF της τάξης του 3,6% για μοσχεύματα από ζώντες δότες έναντι έως και του 40,2% για τις περιπτώσεις αποβιωσάντων δοτών³¹. Η οξεία σωληναριακή νέκρωση από την άλλη (Acute Tubular Necrosis –ATN), αν και συχνά ταυτίζεται με τη DGF, ουσιαστικά αντιπροσωπεύει ένα σύνολο ιστοπαθολογικών βλαβών που χαρακτηρίζουν μεγάλο ποσοστό των περιπτώσεων διάγνωσης DGF. Άλλοι παράγοντες κινδύνου είναι επίσης η τοξικότητα από ανοσοκατασταλτικά φάρμακα

(κυκλοσπρίνη κ.α.), επιπλοκές των ουρητήρων, χαρακτηριστικά του δότη (προχωρημένη ηλικία, υπέρταση, ΣΔ, υπερβάλλον ΣΒ) κ.ά.

Σημαντική αύξηση του όγκου των ούρων και πτώση των επιπέδων κρεατινίνης ορού αποτελούν ενδείξεις σταδιακής υποχώρησης της DGF. Γεγονός είναι πάντως ότι όσο νωρίτερα ξεκινήσει η φυσιολογική νεφρική λειτουργία, τόσο καλύτερη θα είναι κι η μετέπειτα επιβίωση του μοσχεύματος. Μελέτες παρατήρησης έχουν επίσης δείξει υψηλότερη επίπτωση επεισοδίων οξείας απόρριψης κατά τη διάρκεια DGF συγκριτικά με μεταμοσχευμένους νεφροπαθείς στους οποίους η έναρξη λειτουργίας του μοσχεύματος ήταν η αναμενόμενη.^{10, 41, 42, 76}

✓ Υποτροπιάζουσα Νεφρική Νόσος (Recurrent Kidney Disease)

Ορισμένα πρωτοπαθή νεφρικά νοσήματα του λήπτη είναι δυνατό να υποτροπιάσουν, προκαλώντας συχνά μη αναστρέψιμες βλάβες στο νεφρικό μόσχευμα. Κατά συνέπεια, αν και θεωρητικά οι παθήσεις αυτές έχουν ένδειξη για μεταμόσχευση εφόσον έχει προηγηθεί συζήτηση και ενημέρωση των ασθενών για τους κινδύνους που ελλοχεύουν, αρκετά μεταμοσχευτικά κέντρα τις θεωρούν ως αντένδειξη. Η υποτροπή εκδηλώνεται αρχικά ως αυξημένη κρεατινίνη ορού και νεοεμφανιζόμενη ή αυξημένη πρωτεϊνουρία ή/και αιματουρία, ενώ η διάγνωση τίθεται μετά από επιβεβαίωση μέσω βιοψίας της συμμετοχής του νεφρικού μοσχεύματος στην πρωτοπαθή νεφρική νόσο η οποία υπήρξε η αιτία της ΧΝΝ.

Οι απειλητικές για την επιβίωση του μοσχεύματος πρωτοπαθείς παθήσεις με τα μεγαλύτερα ποσοστά υποτροπής, είναι η εστιακή τμηματική σπειραματοσκλήρυνση (Focal Segmental Glomerulosclerosis), η IgA νεφροπάθεια, η μεμβρανοϋπερπλαστική (ή μεσαγγειοτριχοειδική) σπειραματονεφρίτιδα (Membranoproliferative Glomerulonephritis), το αιμολυτικό-ουραιμικό σύνδρομο (Hemolytic-Uremic Syndrome), η οξάλωση και η νόσος Fabry's, ενώ σε μικρότερο βαθμό η νεφρίτιδα του λύκου, η νόσος αντι-σπειραματικής βασικής μεμβράνης (anti-Glomerular Basement Membrane disease) και οι αγγειίτιδες. Η χρονική στιγμή της υποτροπής και ο τρόπος εκδήλωσής της επίσης διαφοροποιούνται μεταξύ των διάφορων νοσημάτων. Για παράδειγμα, η εστιακή τμηματική σπειραματοσκλήρυνση, το αιμολυτικό-ουραιμικό σύνδρομο και η οξάλωση μπορεί να υποτροπιάσουν μέσα στις πρώτες μέρες ή και εβδομάδες μεταμοσχευτικά.

Παρ' όλα αυτά αξίζει να σημειωθεί πως, αν και η υποτροπιάζουσα νεφρική νόσος κατατάσσεται μεταξύ των πρώτων σε συχνότητα αιτιών απώλειας μοσχεύματος σε λήπτες που είναι εν ζωή, δεν είναι ίδιας κρισιμότητας οι επιπτώσεις από την υποτροπή όλων των πρωτοπαθών νοσημάτων. Για παράδειγμα πολλά νοσήματα όπως ο ΣΔ, μπορούν να προκαλέσουν μικροσκοπικές αλλοιώσεις στο νεφρό μετά από πολλά χρόνια, αλλά σπάνια οδηγούν σε απώλεια μοσχεύματος. Επιπροσθέτως φαίνεται πως αν καταστεί εφικτό να αντιμετωπιστεί επιτυχώς η υποτροπιάζουσα νεφρική νόσος, ίσως αποτραπεί ή έστω καθυστερήσει μετέπειτα απώλεια του μοσχεύματος.^{10, 42, 73}

✓ Χρόνια Βλάβη του Μοσχεύματος (Chronic Allograft Injury –CAI)

Ο όρος χρόνια βλάβη του μοσχεύματος που έρχεται να αντικαταστήσει τους παλαιότερους “Χρόνια Απόρριψη” και “Χρόνια Νεφροπάθεια του Μοσχεύματος”, αφορά μία κατάσταση σταδιακής επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας μετά από μία περίοδο σταθερότητας, απουσία οξείας αιτίας. Ιστολογικά χαρακτηρίζεται από διάμεση ίνωση που προοδευτικά αποφράσσει τις νεφρικές αρτηρίες και σωληναριακή ατροφία, ενώ οι ενδείξεις που οδηγούν σε διενέργεια βιοψίας είναι συνήθως η αύξηση των τιμών κρεατινίνης ορού και πρωτεϊνών στα ούρα.

Δεδομένου πως η CAI είναι μία ετερογενής οντότητα πολλαπλής αιτιολογίας (ανοσολογικής και μη), συνιστάται βιοψία του μοσχεύματος σε όλους τους ασθενείς με προοδευτικά επιδεινούμενη νεφρική λειτουργία αδιευκρίνιστης αιτιολογίας, προκειμένου να εντοπιστούν δυνητικά αναστρέψιμα αίτια, όπως οξεία απόρριψη, νεφροπάθεια ιού BK, τοξικότητα από CNI ή υποτροπιάζουσα νεφρική νόσος. Άλλοι παράγοντες που συμμετέχουν στην παθοφυσιολογία της CAI είναι διάφορες προηγηθείσες επιπλοκές όπως τα επεισόδια οξείας απόρριψης, η DGF και λοιμώξεις.^{10, 27, 42, 61, 73} Επιπροσθέτως, δεδομένου του φαύλου κύκλου που δημιουργείται ως αποτέλεσμα της μειωμένης λειτουργικής νεφρικής μάζας ενός μεταμοσχευμένου νεφροπαθούς, συγκριτικά με εκείνη ενός υγιούς ατόμου με δύο διαθέσιμους νεφρούς, “κλασσικοί” επιβαρυντικοί παράγοντες της νεφρικής λειτουργίας όπως η υπέρταση, η πρωτεϊνουρία, η δυσλιπιδαιμία, ο ΣΔ και η παχυσαρκία μεταμοσχευτικά, μπορούν να συμβάλλουν επίσης στην ανάπτυξη της CAI^{77, 78}.

Η CAI συνήθως εμφανίζεται μετά από κάποιους μήνες ή χρόνια μεταμοσχευτικά, και συγκεκριμένα είναι παρούσα περίπου στο 25% των μεταμοσχευμένων νεφροπαθών μέσα στον 1^ο χρόνο και στο 90% αυτών μετά από μία 10ετία. Αποτελεί -με εξαίρεση το θάνατο στον οποίο αποδίδονται έως και οι μισές απώλειες μοσχευμάτων- την πιο κοινή αιτία επιστροφής του μεταμοσχευμένου νεφροπαθούς στην εξωνεφρική κάθαρση ή ανάγκης για νέα μεταμόσχευση.

Εκτός όμως των επιπλοκών που αφορούν αυτό καθ’ εαυτό το μόσχευμα, η μεταμοσχευτική περίοδος χαρακτηρίζεται και από καταστάσεις που απειλούν έμμεσα τη λειτουργικότητα και επιβίωσή του, κάποιες από τις οποίες μπορούν να οδηγήσουν μέχρι και σε θάνατο του μεταμοσχευμένου νεφροπαθούς παρουσία λειτουργικού μοσχεύματος.^{10, 27, 42, 61, 73} Χαρακτηριστικό είναι πάντως ότι σήμερα χάρη στα βελτιωμένα ανοσοκατασταλτικά φάρμακα άρα και τον περιορισμό του κινδύνου οξείας απόρριψης, ο θάνατος του ασθενούς “συναγωνίζεται” την CAI μεταξύ των βασικών αιτιών απώλειας του μοσχεύματος μακροπρόθεσμα⁷³.

- Καρδιαγγειακή Νόσος (Cardiovascular Disease, CVD)

Οι μεταμοσχευμένοι νεφροπαθείς, αν και βιώνουν σημαντικά μικρότερο καρδιαγγειακό κίνδυνο συγκριτικά με την περίοδο που υποβάλλονταν σε εξωνεφρική κάθαρση, το ποσοστό των θανατηφόρων και μη θανατηφόρων καρδιαγγειακών επεισοδίων σε αυτή την ομάδα ασθενών υπολογίζεται σε 3,5-5,0% ετησίως, 50 φορές υψηλότερο από αυτό του γενικού πληθυσμού. Εντός της 1^{ης} 3ετίας μεταμοσχευτικά, περίοδος κατά την οποία στις περισσότερες των περιπτώσεων το μόσχευμα παραμένει κατά μεγάλο βαθμό λειτουργικό, σχεδόν 40% των μεταμοσχευμένων νεφροπαθών έχει βιώσει ένα τέτοιο συμβάν.¹⁰ Στοιχεία από τις ΗΠΑ κατατάσσουν μάλιστα τη CVD ως την πρώτη αιτία θανάτου (30%) παρουσία λειτουργικού μοσχεύματος³¹, ενώ και τα πιο πρόσφατα δεδομένα από το Ηνωμένο Βασίλειο αναφέρουν πως η CVD και οι διάφορες κακοήθειες ευθύνονται για το μεγαλύτερο ποσοστό θανάτων μεταξύ των μεταμοσχευμένων νεφροπαθών αγγίζοντας το 21% έκαστη⁶⁰.

Οι περισσότεροι “παραδοσιακοί” καρδιαγγειακοί παράγοντες κινδύνου του γενικού πληθυσμού όπως το υπερβάλλον σωματικό βάρος, το κάπνισμα, ο ΣΔ, η υπέρταση και η δυσλιπιδαιμία, συναντώνται και στην ομάδα των μεταμοσχευμένων νεφροπαθών¹⁰ και συγκεκριμένα το 75-80% φέρει τουλάχιστον έναν εξ αυτών⁷⁹. Η de novo ανάπτυξη τέτοιων παραγόντων μεταμοσχευτικά ή/και η επιδείνωση ήδη υπαρχόντων από την προμεταμοσχευτική ακόμα περίοδο, αποδίδονται σε μεγάλο βαθμό στις αθηρογόνες και διαβητογόνες ιδιότητες των ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων. Επιπροσθέτως, η αναπόφευκτη σταδιακή πτώση της λειτουργίας του νεφρικού μοσχεύματος που υφίσταται κατά τη μεταμοσχευτική περίοδο, συμβάλλει τόσο άμεσα όσο και έμμεσα στην περεταίρω αύξηση του καρδιαγγειακού κινδύνου. Άλλοι παράγοντες που επίσης εμπλέκονται είναι η πρωτεϊνουρία, η αναιμία, τα αυξημένα επίπεδα ομοκυστεΐνης και CRP στο αίμα, η υπερτροφία της αριστερής κοιλίας της καρδιάς κ.α.^{79, 80}

Συνεπώς, οι διάφοροι επίσημοι φορείς υπογραμμίζουν την ανάγκη υιοθέτησης έγκαιρων και πολυπαραγοντικών στρατηγικών μείωσης του καρδιαγγειακού κινδύνου στην ομάδα των μεταμοσχευμένων νεφροπαθών. Συγκεκριμένα, συστήνεται τακτικός έλεγχος για την εμφάνιση ΣΔ στους μη διαβητικούς και επίτευξη καλού γλυκαιμικού ελέγχου στους ήδη διαβητικούς, ρύθμιση των λιπιδίων και της αρτηριακής πίεσης, καθώς και προώθηση ενός υγιεινού τρόπου ζωής μέσω ρύθμισης του σωματικού βάρους, άσκησης και αποφυγής/διακοπής του καπνίσματος^{10, 73}, όλες πρακτικές που βελτιστοποιούν τη μακροπρόθεσμη επιβίωση ασθενών και μοσχευμάτων⁸⁰.

✓ **Νεοεμφανιζόμενος Διαβήτης μετά τη Μεταμόσχευση/Μεταμοσχευτικός ΣΔ (New Onset Diabetes after Transplantation/Post-transplant Diabetes Mellitus –NODAT/PTDM)**

Ως NODAT ορίζεται ο ΣΔ -σύμφωνα με τα κριτήρια της Αμερικανικής Διαβητολογικής Εταιρείας- που εκδηλώνεται για πρώτη φορά στη μεταμοσχευτική περίοδο^{10, 61, 73}. Η αναφερόμενη επίπτωσή του διαφοροποιείται σημαντικά μεταξύ των μελετών κυμαινόμενη από 2-53%, καθώς μέχρι πρόσφατα δεν υπήρχε ομοφωνία ως προς τα κριτήρια ορισμού του⁸¹. Στις ΗΠΑ, τα τελευταία δημοσιευμένα στοιχεία κάνουν λόγο για >40% των μεταμοσχευμένων νεφροπαθών με διαγνωσμένο NODAT μέχρι και τον 3^ο χρόνο μεταμοσχευτικά³¹. Δεδομένο είναι πάντως πως η επίπτωσή του είναι η μέγιστη μέσα στον 1^ο χρόνο και ιδιαίτερα το 1^ο 3μηνο, ως αποτέλεσμα πρωτίστως των υψηλών δόσεων των ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων και κυρίτερα των κορτικοστεροειδών και των CNI.^{10, 61}. Συγκεκριμένα έχει δειχθεί πως υπάρχει μία δόσοεξαρτώμενη σχέση μεταξύ των χορηγούμενων CNI και της επαγόμενης καταστροφής των β-παγκρεατικών κυττάρων⁴², ενώ μία παλαιότερη ανασκόπηση απέδωσε στα ανοσοκατασταλτικά φάρμακα το 74% της διακύμανσης στη συχνότητα εμφάνισης του NODAT⁸². Άλλοι παράγοντες που φαίνεται να εμπλέκονται στην παθογένειά του είναι η προχωρημένη ηλικία του λήπτη, η φυλή, το υπερβάλλον σωματικό βάρος ή/και η αύξηση αυτού, ο προϋπάρχων διαταραγμένος μεταβολισμός της γλυκόζης, τα επεισόδια οξείας απόρριψης και η λοίμωξη από HCV, ενώ αμφιλεγόμενος είναι ακόμα ο ρόλος παραγόντων όπως το φύλο, η υπερτριγλυκεριδαμία, το οικογενειακό ιστορικό ΣΔ, η λοίμωξη από CMV και τα πτωματικής προέλευσης μοσχεύματα^{10, 83}.

Οι τιμές γλυκόζης νηστείας, το τεστ ανοχής γλυκόζης, τα επίπεδα γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (HbA1c)¹⁰ ή/και δείκτες του ΣΔ στα ούρα⁶¹ προτείνονται ως εργαλεία για την ανίχνευση του NODAT στους μεταμοσχευμένους νεφροπαθείς. Αναφορικά με τη συχνότητα του προσυμπτωματικού ελέγχου, αυτή καθορίζεται εμπειρικά με βάση την αναμενόμενη επίπτωση του NODAT στην κάθε μεταμοσχευτική περίοδο. Αλλαγές στις χορηγούμενες δόσεις ή/και τον τύπο των ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων, υποδεικνύουν επίσης την ανάγκη ελέγχου, ενώ η παρουσία κάποιων από τους υπόλοιπους προαναφερόμενους προδιαθεσικούς παράγοντες θα μπορούσε να εντατικοποιήσει τα πρωτόκολλα προσυμπτωματικού ελέγχου σε μεταμοσχευμένους νεφροπαθείς αυξημένου κινδύνου. Αναφορικά με τις συνέπειες του NODAT, η επαγόμενη αύξηση του κινδύνου για CVD και λοιμώξεις επιβαρύνει την επιβίωση ασθενών και μοσχευμάτων, ενώ μη θεραπεία του αυξάνει τον κίνδυνο μεταβολικών επιπλοκών όπως η υπερκαλιαιμία και η κετοξέωση.¹⁰ Τέλος σύμφωνα με το KDOQI, αντίστοιχη προσοχή επιβάλλεται να δοθεί και στην ανίχνευση προδιαβητικών καταστάσεων στη μεταμοσχευτική περίοδο, καταστάσεις πολύ συχνότερες από τον έκδηλο ΣΔ και οι οποίες εκτός της γνωστής συσχέτισής τους με το μεταβολικό σύνδρομο και την καρδιαγγειακή θνησιμότητα⁷³, όπως συζητήθηκε σε προηγούμενη ενότητα, προδιαθέτουν και για τη μετέπειτα εμφάνιση NODAT, αλλά πιθανώς και άλλων επιπλοκών επιβλαβών για το μόσχευμα⁶⁸⁻

✓ Υπέρταση

Η υπέρταση, δηλαδή επιμένουσες τιμές συστολικής ή/και διαστολικής αρτηριακής πίεσης $\geq 140/90$ mmHg (ή $\geq 95^\circ$ εκατοστημορίου για την ηλικία και το φύλο για τους παιδιατρικούς ασθενείς), παρατηρείται με συχνότητα 50-90% στον πληθυσμό των μεταμοσχευμένων νεφροπαθών. Είναι συνεπώς ξεκάθαρο, ακόμα και σύμφωνα με τις πιο συντηρητικές εκτιμήσεις, πως επιβάλλεται στενή παρακολούθηση της πορείας της αρτηριακής πίεσης μεταμοσχευτικά, ενώ ταυτόχρονη αυτοπαρακολούθησή της από τον ίδιο τον ασθενή φαίνεται να δίνει ακόμα καλύτερα αποτελέσματα^{10, 61, 73}. Παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη υπέρτασης στη μεταμοσχευτική περίοδο είναι πρωτίστως η χρήση CNI ή/και κορτικοστεροειδών ως μέρος της ανοσοκατασταλτικής αγωγής, καθώς και καταστάσεις όπως η δυσλειτουργία του μοσχεύματος, αγγειακές μετεγχειρητικές επιπλοκές και παράγοντες που σχετίζονται με τους εναπομείναντες μη λειτουργικούς νεφρούς του λήπτη¹⁰. Αναφορικά με την υπέρταση στην πολύ άμεση μεταμοσχευτική περίοδο, αυτή μπορεί να οφείλεται εκτός των υψηλών δόσεων των ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων, στην κατακράτηση υγρών ή/και την προϋπάρχουσα υπέρταση⁶⁷.

Χορήγηση ενός συνδυασμού αντι-υπερτασικών φαρμάκων, πιθανές προσαρμογές στην τρέχουσα ανοσοκατασταλτική φαρμακευτική αγωγή, αλλά και πρακτικές όπως η ρύθμιση του σωματικού βάρους, η αύξηση του επιπέδου σωματικής δραστηριότητας και ο περιορισμός του νατρίου της δίαιτας προτείνονται για τη διαχείριση της υπέρτασης στους μεταμοσχευμένους νεφροπαθείς^{10, 42, 61, 73}. Κύριος στόχος είναι η μείωση των καρδιαγγειακών επιπλοκών και η επιβράδυνση της πτώσης της λειτουργίας του νεφρικού μοσχεύματος, άρα κατ' επέκταση η βελτίωση της επιβίωσης ασθενούς και μοσχεύματος^{10, 61}.

✓ Δυσλιπιδαιμία

Ο επιπολασμός της δυσλιπιδαιμίας ($\uparrow$ ολική/LDL χοληστερόλη, $\downarrow$ HDL χοληστερόλη, $\uparrow$ τριγλυκερίδια) είναι αρκετά υψηλός στους μεταμοσχευμένους νεφροπαθείς, ξεπερνώντας το 50% στον 1^ο χρόνο μεταμοσχευτικά. Ωστόσο η συχνότητά της μπορεί να διαφοροποιηθεί σημαντικά ως αποτέλεσμα της σύστασης της ανοσοκατασταλτικής αγωγής, με τα mTORi πρωτίστως αλλά και τα κορτικοστεροειδή και την CsA να ενοχοποιούνται περισσότερο.^{10, 61} Άλλοι παράγοντες που μπορεί να ευθύνονται για τη διαταραχή των λιπιδίων στο αίμα είναι η υπάρχουσα πρωτεϊνουρία ή/και η δυσλειτουργία του μοσχεύματος, τα επεισόδια οξείας απόρριψης, ο μη ρυθμισμένος ΣΔ και σπανιότερα ο σοβαρός υποθυρεοειδισμός.¹⁰ Αναφορικά με την αντιμετώπισή της, η χρήση στατινών έχει δείχθει αρκετά ωφέλιμη και στον πληθυσμό των μεταμοσχευμένων νεφροπαθών^{10, 61}, ενώ και οι κατάλληλοι διαιτητικοί χειρισμοί μπορούν επίσης να βοηθήσουν⁴².

✓ Αύξηση σωματικού βάρους – Υπερβάλλον σωματικό βάρος

Η αύξηση του ΣΒ είναι πολύ κοινή κατά τη μεταμοσχευτική περίοδο⁷³, αφορώντας τόσο τους παχύσαρκους νεφροπαθείς όσο και τους εκείνους με φυσιολογικό προμεταμοσχευτικό ΣΒ⁸⁴. Παρατηρείται σχεδόν σε 1 στους 2 μεταμοσχευμένους, αγγίζοντας περί το 10% μέσα τον 1^ο χρόνο⁸⁵. Μέσα μάλιστα στη δεκαετία του '90 καταγράφηκε στις ΗΠΑ μία αύξηση της τάξης του 116% στον επιπολασμό της παχυσαρκίας στη μεταμοσχευτική περίοδο⁸⁶. Η αιτιολογία είναι πολυπαραγοντική, με την προϋπάρχουσα παχυσαρκία και τις επιπτώσεις των χορηγούμενων κορτικοστεροειδών να ξεχωρίζουν. Προς την ίδια κατεύθυνση φαίνεται να συμβάλλει και η παρατηρούμενη αυξημένη πρόσληψη τροφής ως αποτέλεσμα -εκτός των υψηλών δόσεων των κορτικοστεροειδών- της βελτιωμένης διάθεσης και ποιότητας ζωής αυτών των ασθενών, της μείωσης των επιβαλλόμενων διαιτητικών περιορισμών (ιδιαίτερα συγκριτικά με την περίοδο της εξωνεφρικής κάθαρσης), καθώς και της αναστροφής της προϋπάρχουσας ουραιμίας. Το θετικό ενεργειακό ισοζύγιο έρχεται να ενισχύσει περεταίρω και το συχνά μειωμένο επίπεδο σωματικής δραστηριότητας, το οποίο μπορεί αρχικά να υπαγορεύεται από το απαιτούμενο χρονικό διάστημα για την αποκατάσταση από το χειρουργείο και εν συνεχεία από την πιθανή ανάπτυξη οστικής νόσου. Τέλος διάφορες μελέτες έχουν αναδείξει και την εμπλοκή παραγόντων όπως η ηλικία, το φύλο, η φυλή και το κοινωνικοοικονομικό επίπεδο.^{61, 66, 84, 85, 87}

Αν και το υπερβάλλον ΣΒ έχει θεωρηθεί από πολλούς ως προστατευτικό για τους αιμοκαθαιρόμενους νεφροπαθείς, η παχυσαρκία στη μεταμοσχευτική περίοδο φαίνεται να συνδέεται με δυσμενή έκβαση ασθενών και μοσχευμάτων⁷³. Συγκεκριμένα, εκτός της αυξημένου κινδύνου για καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνησιμότητα και των αντίστοιχων παραγόντων κινδύνου (υπέρταση, δυσλιπιδαιμία, NODAT)^{73, 84, 85}, έχει επίσης συσχετιστεί με επιπλοκές όπως εκείνες του χειρουργικού τραύματος, η DGF, η οξεία απόρριψη, η CAI και η απώλεια του μοσχεύματος^{73, 85}. Συνεπώς προτείνεται η πρόσβαση των μεταμοσχευμένων νεφροπαθών στην κατάλληλη διαιτητική υποστήριξη, με στόχο τη διατήρηση/επίτευξη ενός υγιούς ΣΒ (π.χ. BMI ≤ 25 kg/m²) μέσα από ένα συνδυασμό δίαιτας, άσκησης και συμπεριφορικών αλλαγών^{10, 61}.

- Λοιμώξεις

Δεδομένης της εκούσιας καταστολής της λειτουργίας των Τ-λεμφοκυττάρων για λόγους προστασίας του μοσχεύματος, οι λοιμώξεις αποτελούν ένα αρκετά συχνό πρόβλημα για τους μεταμοσχευμένους νεφροπαθείς. Μάλιστα, όσο μεγαλύτερη είναι η συνολική (προ- και μετεγχειρητική) έκθεσή τους σε ανοσοκατασταλτικά φάρμακα, τόσο μεγαλύτερος και ο κίνδυνος λοιμωδών επιπλοκών μεταμοσχευτικά. Οι λοιμώξεις μπορεί να είναι από ασυμπτωματικές έως και απειλητικές για τη ζωή των ασθενών.^{10, 61, 73} Για παράδειγμα, σύμφωνα με τα πιο πρόσφατα δημοσιευμένα δεδομένα, οι λοιμώξεις αποτελούν τη 2^η (20,7%) και 3^η (16%) συχνότερη αιτία

θανάτου μεταξύ των μεταμοσχευμένων νεφροπαθών, παρουσία λειτουργικού μοσχεύματος σε ΗΠΑ³¹ και Ηνωμένο Βασίλειο⁶⁰ αντίστοιχα.

Κατά συνέπεια, στα περισσότερα εγχειρίδια διαχείρισης μεταμοσχευμένων νεφροπαθών γίνεται μνεία για διάφορες λοιμώξεις προκαλούμενες πρωτίτως από ιούς, όπως ο ΒΚ, ο κυτταρομεγαλοϊός (Cytomegalovirus –CMV), ο Epstein-Barr (EBV), του απλού έρπητα (Herpes Simplex Virus –HSV), του έρπητα ζωστήρα, της ανεμοβλογιάς (Varicella Zoster Virus –VZV), της ηπατίτιδας Β και C (Hepatitis Virus B/C –HVB/HVC), αλλά και άλλης προέλευσης (βακτήρια, μύκητες), όπως λοιμώξεις του ουροποιητικού, πνευμονία από *Pneumocystis Jirovecii*, φυματίωση, καντιντίαση κ.α. Η έγκαιρη ανίχνευσή των διαφόρων αυτών λοιμωδών παραγόντων και η έναρξη της κατάλληλης κατά περίπτωση θεραπείας, προτείνονται από όλους τους αρμόδιους οργανισμούς ως η καλύτερη τακτική για την αποτελεσματικότερη δυνατή αντιμετώπισή τους. Αναφορικά με την πρόληψη, αν και δεν υπάρχει απόλυτη συμφωνία ως προς όλους τους ιούς, ο εμβολιασμός των μεταμοσχευμένων νεφροπαθών αποτελεί πρακτική ρουτίνας, υπό την προϋπόθεση βέβαια ότι δεν περιέχονται ζωντανοί ή εξασθενημένοι ιοί. Προκειμένου επίσης να μεγιστοποιηθούν τα οφέλη, συστήνεται ο εμβολιασμός να πραγματοποιείται όταν οι δόσεις των ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων βρίσκονται στα χαμηλότερα δυνατά επίπεδα, όπως για παράδειγμα 3 ή ακόμα καλύτερα 6 μήνες μεταμοσχευτικά.^{10, 61, 73}

- Οστική Νόσος

Η Διαταραχή του Μεταβολισμού των Οστών και των Μεταλλικών Στοιχείων στη ΧΝΝ (Chronic kidney disease-mineral and bone disorder –CKD-MBD) που έρχεται να αντικαταστήσει τον παλαιότερο όρο “νεφρική οστεοδυστροφία”, αποτελεί μία συχνή επιπλοκή και στους μεταμοσχευμένους νεφροπαθείς. Σύμφωνα με τον ορισμό του KDIGO, η CKD-MBD χαρακτηρίζεται από διαταραχές στο μεταβολισμό του ασβεστίου, του φωσφόρου, της PTH ή της βιταμίνης D ή/και διαταραχές στο ισοζύγιο, την ασβεστοποίηση, τον όγκο, τη γραμμική ανάπτυξη ή την ισχύ των οστών ή/και επασβεστώσεις στα αγγεία ή σε άλλους μαλακούς ιστούς.⁸⁸ Συνεπώς, προτείνεται διενέργεια των αντίστοιχων βιοχημικών εξετάσεων τακτικά στην άμεση μεταμοσχευτική περίοδο και εν συνεχεία σε χρονικά διαστήματα που καθορίζονται βάσει του επιπέδου λειτουργίας του μοσχεύματος και των αποτελεσμάτων των προηγούμενων διαγνωστικών δοκιμασιών. Αναφορικά με τη μέτρηση της οστικής πυκνότητας με την μέθοδο της απορροφησιμετρίας ακτινών Χ διπλής ενέργειας (Dual Energy X-ray Absorptiometry –DEXA) που θεωρείται μέθοδος αναφοράς για το γενικό πληθυσμό, προϋπόθεση αποτελεί η ύπαρξη ικανοποιητικής λειτουργίας του μοσχεύματος, καθώς σε τιμές eGFR <30 ml/min/1.73m², όπου είναι πιθανότερο ως συνέπεια της CKD-MBD να κυριαρχεί διαταραχή στην ποιότητα έναντι της πυκνότητας των οστών, η προγνωστική αξία του DEXA για κατάγματα δεν έχει επαρκώς μελετηθεί. Αλλά ακόμα κι όταν πληρείται αυτή η

προϋπόθεση, η μέτρηση του DEXA είναι καλύτερο να περιορίζεται στους μεταμοσχευμένους νεφροπαθείς που λαμβάνουν υψηλές δόσεις κορτικοστεροειδών ή/και σε εκείνους που ανήκουν στις “κλασσικές” ομάδες υψηλού κινδύνου για μειωμένη οστική πυκνότητα.^{61, 88}

Η αιτιολογία της CKD-MBD στους μεταμοσχευμένους νεφροπαθείς είναι αρκετά πολύπλοκη, καθώς οι βλαπτικές για τα οστά επιδράσεις των ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων (πρωτίστως των κορτικοστεροειδών) δρουν συνήθως σε έδαφος προϋπάρχουσας CKD-MBD από την προμεταμοσχευτική ακόμα περίοδο. Παράλληλα, η προοδευτικά επιδεινούμενη λειτουργία του μοσχεύματος άρα και επανεγκατάσταση ΧΝΝ στη διάρκεια της μεταμοσχευτικής περιόδου, μαζί με χαρακτηριστικά του κάθε ασθενούς όπως η εμμηνόπαυση, ο ΣΔ, το κάπνισμα, το επίπεδο σωματικής δραστηριότητας, το χρονικό διάστημα παραμονής σε εξωνεφρική κάθαρση και εκείνο από την πραγματοποίηση της μεταμόσχευσης, φαίνεται να επιτείνουν το πρόβλημα.^{61, 73, 88} Σε γενικές πάντως γραμμές, η συμπληρωματική χορήγηση ασβεστίου ή/και βιταμίνης D, τα διφωσφονικά και η ρύθμιση του υπερπαραθυρεοειδισμού ωφελούν ως ένα βαθμό τους μεταμοσχευμένους νεφροπαθείς τουλάχιστον στην άμεση (1^ο έτος) μεταμοσχευτική περίοδο, ενώ στη κατεύθυνση βελτίωσης της οστικής τους πυκνότητας μπορούν επίσης να συμβάλλουν οι ασκήσεις με μεταφορά βάρους^{42, 88}.

1.5. ΔΥΣΘΡΕΨΙΑ ΣΤΗ ΧΝΝ ΣΤΑΔΙΩΝ 4 ΚΑΙ 5

1.5.1. Ορισμός δυσθρεψίας

Ο όρος δυσθρεψία αν και συχνά ταυτίζεται στη βιβλιογραφία με την υποθρεψία, στην πραγματικότητα περιλαμβάνει και τις καταστάσεις υπερσίτισης, δηλαδή αναφέρεται και σε άτομα με υπερβάλλον σωματικό βάρος^{89, 90}. Εξάλλου οι φλεγμονώδεις διαδικασίες που εμπλέκονται στην παθοφυσιολογία της υποθρεψίας αναγνωρίζονται πλέον και ως κομμάτι της παχυσαρκίας, η οποία εύστοχα έχει χαρακτηριστεί ως μία κατάσταση χρόνιας υποκλινικής φλεγμονής⁸⁹. Δεδομένου πως μέχρι πρότινος δεν υπήρχε κάποιος ευρέως αποδεκτός ορισμός που να περιγράφει ικανοποιητικά όλες τις συνιστώσες της δυσθρεψίας, η European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN) και η American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (ASPEN) συνεργάστηκαν για την ανάπτυξη ενός ορισμού βασιζόμενου στο αιτιολογικό υπόβαθρο των διάφορων επιμέρους καταστάσεων της. Πιο συγκεκριμένα, για τη διατροφική διάγνωση των ενηλίκων στην κλινική πρακτική προτείνουν τη χρήση των όρων⁹¹:

- “σχετιζόμενη με την ασιτία δυσθρεψία” για τις καταστάσεις χρόνιας ασιτίας απουσία φλεγμονής (π.χ. ψυχογενής ανορεξία)
- “σχετιζόμενη με χρόνια νοσήματα δυσθρεψία” για τις νοσογόνες καταστάσεις που συνυπάρχει χρόνια ήπια-μέτρια φλεγμονή (π.χ. ανεπάρκεια οργάνων, καρκίνος παγκρέατος, ρευματοειδής αρθρίτιδα, σαρκοπενική παχυσαρκία)
- “σχετιζόμενη με οξεία νόσο/τραύμα δυσθρεψία” για τις καταστάσεις που η συνυπάρχουσα φλεγμονή είναι οξεία και σοβαρή (σοβαρή λοίμωξη, έγκαυμα, τραύμα, ενδοκράνιος τραυματισμός)

Όπως σημειώνεται, τα υπέρβαρα και παχύσαρκα άτομα μπορούν να κατατάσσονται κατά περίπτωση σε κάποια από τις παραπάνω κατηγορίες. Ανεξάρτητα πάντως προέλευσης, η δυσθρεψία συνδυαστικά με τη φλεγμονή οδηγούν σε αλλαγές στη σύσταση σώματος (κυρίως μείωση της άλιπης μάζας) και περιορισμό της λειτουργικότητας του ατόμου (μυϊκή δύναμη & αντοχή, γνωσιακές ικανότητες, ανοσοποιητική λειτουργία)^{89, 91}. Αυτό που διαφοροποιείται στην περίπτωση των χρόνιων νοσημάτων στα οποία ανήκει και η ΧΝΝ, είναι ότι οι διαδικασίες αυτές συντελούνται “ύπουλα” και για χρόνια, με το βαθμό της φλεγμονής να εξαρτάται από την έκταση και την πρόοδο της υποκείμενης νόσου⁹¹.

Συγκεκριμένα τώρα για τη ΧΝΝ και το σκέλος της που αφορά την υποθρεψία, η συνύπαρξη αυτής με τη φλεγμονή αναφέρεται συχνά στη βιβλιογραφία ως σύνδρομο υποθρεψίας-φλεγμονής (Malnutrition-Inflammation Complex Syndrome –MICS)⁹², ενώ και μία πολύ πρόσφατη ανασκόπηση επισημαίνει πως ο συνδυασμός φλεγμονής και υποσιτισμού στους νεφροπαθείς οδηγεί σε μία κατάσταση καχεξίας/απίσχυσης παρά υποθρεψίας με τη στενή έννοια της ανεπαρκούς πρόσληψης θρεπτικών συστατικών. Αυτό άλλωστε αποδεικνύεται από την

επιμένουσα ανορεξία, τις αυξημένες ενεργειακές ανάγκες, τον καταβολισμό των αποθεμάτων των σωματικών πρωτεϊνών αλλά και την αδυναμία πλήρους αναστροφής της υποθρεψίας μετά από διατροφική παρέμβαση, καταστάσεις που ο οργανισμός φυσιολογικά θα ρύθμιζε υπέρ του σε περιπτώσεις απλής ένδειας ενεργειακών υποστρωμάτων από την τροφή.⁹³ Η International Society of Renal Nutrition and Metabolism (ISRNM) μάλιστα προτείνει τη χρήση του όρου “πρωτεϊνοθερμιδική απίσχναση” (protein-energy wasting –PEW) για την περιγραφή των καταστάσεων μείωσης της λιπώδους και μυϊκής μάζας σώματος στη χρόνια και οξεία νεφρική νόσο (Πίνακας 1.5α), ενώ θεωρεί πως ο κλασσικός όρος “καχεξία” θα πρέπει να περιορίζεται στις πολύ σοβαρές μόνο περιπτώσεις⁹⁴. Σύμφωνα πάντως με τα πρόσφατα προτεινόμενα διαγνωστικά κριτήρια από τη Society for Cachexia and Wasting Disorders (SCWD) για τον ορισμό της καχεξίας σε διάφορες νοσογόνες καταστάσεις μεταξύ των οποίων και στη ΧΝΝ (Πίνακας 1.5β)⁹⁵, PEW και καχεξία μοιράζονται ένα κοινό παθοφυσιολογικό υπόβαθρο και κατά συνέπεια ένας τέτοιος διαχωρισμός ίσως να μην είναι απόλυτα σωστός⁹³.

ΠΙΝΑΚΑΣ 1.5α | Διαγνωστικά Κριτήρια Πρωτεϊνοθερμιδικής Απίσχνασης στη ΧΝΝ⁹⁴

Δείκτες Ορού Αίματος†

- αλβουμίνη <3.8 g/dL
- προαλβουμίνη <30 mg/dL‡
- ολική χοληστερόλη <100 mg/dL

Σωματική Μάζα

- BMI <23 kg/m² (ελεύθερο οιδήματος ΣΒ π.χ. ξηρό ΣΒ μετά αιμοκάθαρσης)
- ακούσια απώλεια βάρους: 5% σε 3 μήνες ή 10% σε 6 μήνες
- ποσοστό σωματικού λίπους <10%

Μυϊκή Μάζα

- μυϊκή απίσχναση: ↓ 5% σε 3 μήνες ή 10% σε 6 μήνες
- ↓ περιφέρεια μυός μέσου βραχίονα (↓ >10% συγκριτικά με το 50ο εκατοστημόριο του πληθυσμού αναφοράς)
- εμφάνιση κρεατινίνης στα ούρα 24h*

Διαιτητική Πρόσληψη**

- ακούσια χαμηλή ημερήσια πρωτεϊνική πρόσληψη <0.8 g/kg ΣΒ ή <0.6 g/kg ΣΒ για ≥2 μήνες για νεφροπαθείς σε εξωνεφρική κάθαρση ή ΧΝΝ σταδίων 2-5 αντίστοιχα
- ακούσια χαμηλή ημερήσια ενεργειακή πρόσληψη <25 kcal/kg ΣΒ για ≥2 μήνες

†Μη αξιόπιστα σε περίπτωση υψηλής απώλειας πρωτεϊνών από το ούρα/ΓΕΣ, ηπατοπάθειας ή υπολιπιδαιμικής φαρμακευτικής αγωγής

‡Διαφορετικά όρια σε ΧΝΝ σταδίων 2-5 εκτός εξωνεφρικής κάθαρσης

*Μεταβολές ανάλογα της μυϊκής μάζας και του επιπέδου πρωτεϊνικής πρόσληψης

**Αξιολόγηση με ημερολόγια/συνεντεύξεις ή/και μέσω υπολογισμού της διορθωμένης απέκκρισης αζώτου/διορθωμένου πρωτεϊνικού καταβολισμού (normalized Protein Nitrogen Appearance –nPNA/ normalized Protein Catabolic Rate –nPCR) για το επίπεδο πρωτεϊνικής πρόσληψης

ΧΝΝ: Χρόνια Νεφρική Νόσος, BMI:Δείκτης Μάζας Σώματος

Απώλεια ξηρού βάρους $\geq 5\%$ σε διάστημα ανάλογο της υποκείμενης νόσου[†] ή BMI $< 20 \text{ kg/m}^2$

+ 3 από τα παρακάτω:

- ✓ ↓ Μυϊκή δύναμη (χαμηλότερο τεταρτημόριο)
- ✓ Αίσθημα κόπωσης[‡]
- ✓ Ανορεξία (↓ όρεξη ή ημερήσια ενεργειακή πρόσληψη $< 20 \text{ kcal/kg ΣΒ}$ ή $< 70\%$ της συνήθους πρόσληψης τροφής)
- ✓ ↓ Άλιπτη μάζα σώματος (MAMC $< 10^\circ$ εκατοστημόριο για ηλικία και φύλο ή σκελετικοί μύες άνω & κάτω άκρων & λεκάνης ♀: $< 5.45 \text{ kg/m}^2$ /♂: $< 7.25 \text{ kg/m}^2$ από DEXA)
- ✓ Διαταραγμένα εργαστηριακά ευρήματα
 - ↑ Φλεγμονώδεις δείκτες (CRP $> 5 \text{ mg/L}$, IL-6 $> 4 \text{ pg/mL}$)
 - Αναιμία (Hb $< 12 \text{ g/dL}$)
 - ↓ Αλβουμίνη ($< 3.2 \text{ g/dL}$)

[†]12 μήνες για χρόνιες νόσους (π.χ. ΧΝΝ, ΧΑΠ, καρδιακή ανεπάρκεια), 3-6 μήνες για οξείες νόσους (π.χ. καρκίνος)

[‡]Κόπωση ορίζεται η φυσική ή/και διανοητική κόπωση που προκύπτει μετά από προσπάθεια/αδυναμία συνέχισης της άσκησης με την ίδια ένταση με επακόλουθη επιδείνωση της επίδοσης

MAMC: περιφέρεια μυός μέσου βραχίονα, DEXA: μέθοδος απορροφησιομετρίας ακτίνων Χ διπλής ενέργειας, CRP: C-αντιδρώσα πρωτεΐνη, IL-6: ιντερλευκίνη-6, Hb: αιμοσφαιρίνη, ΧΝΝ: Χρόνια Νεφρική Νόσος, ΧΑΠ: Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια

1.5.2. Αιτιολογία

Για τη διερεύνηση της αιτιολογίας της υποθρεψίας στη ΧΝΝ ή ορθότερα του MICS ή κατά άλλους της PEW, είναι σαφές πως πρέπει να εξεταστούν δύο οντότητες, αυτή του υποσιτισμού και εκείνη της φλεγμονής, χωρίς βέβαια αυτό να σημαίνει πως δεν υπάρχουν και κοινά σημεία που εμπλέκονται στο αιτιολογικό υπόβαθρο και των δύο, ενώ και η ουραιμία που βιώνουν αυτοί οι ασθενείς κατέχει εξέχοντα ρόλο. Όπως παρουσιάζεται αναλυτικά στον Πίνακα 1.5γ, οι βασικοί άξονες πίσω από την ανάπτυξη της υποθρεψίας είναι η μειωμένη πρόσληψη θρεπτικών συστατικών, οι αυξημένες ανάγκες και απώλειες αυτών ιδιαίτερα στην περίπτωση νεφροπαθών σε εξωνεφρική κάθαρση, καθώς και οι ενδοκρινικές διαταραχές που συνοδεύουν την ουραιμία. Αναφορικά με τη φλεγμονή η οποία ευθύνεται ως ένα βαθμό και για την προαναφερόμενη ανορεξία και τον υπερκαταβολισμό αυτών των ασθενών, η ΧΝΝ όπως αυτή δηλώνεται από το επίπεδο του GFR, τα συνοδά νοσήματα αλλά και οι συνεδρίες εξωνεφρικής κάθαρσης φαίνεται να συμβάλλουν στην ανάπτυξή της (Πίνακας 1.5δ).^{54, 92, 93}

Ανεπαρκής πρόσληψη θρεπτικών συστατικών

- ✓ **Ανορεξία†**
 - ουραιμία
 - διαταραγμένη γαστρική κένωση
 - φλεγμονή με ή χωρίς συνυπάρχοντα νοσήματα
 - συναισθηματικές ή ψυχολογικές διαταραχές
- ✓ **Διαιτητικοί περιορισμοί**
 - συνταγογραφούμενοι περιορισμοί (κάλιο, φωσφόρος)
 - κοινωνικοί περιορισμοί (πτώχεια, ανεπαρκής διατροφική υποστήριξη)
 - σωματική ανικανότητα (δυσκολία απόκτησης/προετοιμασίας τροφής ή/και σίτισης)

Απώλειες θρεπτικών συστατικών

- ✓ **Διαλύματα εξωνεφρικής κάθαρσης**
- ✓ **Συχνές απώλειες αίματος**

Υπερκαταβολισμός

- ✓ **Συνυπάρχοντα νοσήματα (CVD, ΣΔ, λοιμώξεις, σήψη κ.α.)†**
- ✓ **Εξωνεφρική κάθαρση**
 - αρνητικό ισοζύγιο αζώτου
 - αρνητικό ενεργειακό ισοζύγιο

Ενδοκρινικές διαταραχές ουραιμίας

- ✓ **Ινσουλινοαντίσταση**
- ✓ **Αντίσταση στην αυξητική ορμόνη ή/και τον IGF-1**
- ✓ **Αυξημένη ευαισθησία στη γλυκαγόνη ή/και επίπεδα γλυκαγόνης στον ορό**
- ✓ **Υπερπαραθυρεοειδισμός**

Μεταβολική οξέωση

†Οι παράγοντες αυτοί σχετίζονται και με τη φλεγμονή

CVD: καρδιαγγειακά νοσήματα, ΣΔ: Σακχαρώδης Διαβήτης, IGF-1: ινσουλινομιμητικός αυξητικός παράγοντας-1

- ✓ ΧΝΝ ή ↓ GFR
 - ↓ κάθαρση προφλεγμονωδών κυτοκινών
 - κατακράτηση υγρών[†]
 - οξειδωτικό στρες[†]
 - καρβοξειδωτικό στρες (π.χ. πεντοζιδίνη, AGEs)
 - ↓ επίπεδα αντιοξειδωτικών (π.χ. βιταμίνες Ε & C, καροτενοειδή, σελήνιο, γλουταθειόνη)[†]
 - επιδεινούμενη πρωτεϊνική & ενεργειακή πρόσληψη/πρωτεϊνικά & ενεργειακά υποστρώματα[†]
- ✓ Προϋπάρχουσα νοσηρότητα
 - ↑ επιπολασμός συνυπαρχόντων νοσημάτων[†]
 - φλεγμονώδεις νόσοι με εμπλοκή των νεφρών (π.χ. SLE, HIV)
- ✓ Αιμοκάθαρση
 - έκθεση στο δίκτυο της αιμοκάθαρσης
 - μεμβράνες ↓ ιστοσυμβατότητας
 - ανεπιθύμητοι παράγοντες στο νερό/διάλυμα της αιμοκάθαρσης ή το αρτηριοφλεβικό μόσχευμα
 - διήθηση προς τα πίσω μολυσματικών παραγόντων
- ✓ Περιτοναϊκή Διάλυση
 - επεισόδια περιτονίτιδας[†]
 - λοιμώξεις από τον καθετήρα
 - συνεχής έκθεση στο διάλυμα

[†]Οι παράγοντες αυτοί σχετίζονται και με την υποθρεψία

ΧΝΝ: Χρόνια Νεφρική Νόσος, GFR: ρυθμός σπειραματικής διήθησης, AGEs: προϊόντα εκτεταμένης γλυκοζυλίωσης, SLE: συστηματικός ερυθηματώδης λύκος, HIV: ιός της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας

Για το άλλο σκέλος της δυσθρεψίας αυτό του υπερβάλλοντος σωματικού βάρους, αν και ίσως έχει δοθεί μικρότερη προσοχή⁹⁶, τα βιβλιογραφικά δεδομένα παρουσιάζουν ξεχωριστό ενδιαφέρον. Καταρχάς, λαμβάνοντας υπόψη ότι η υπέρταση κι ο ΣΔ αποτελούν τις δύο πιο κοινές αιτίες ανάπτυξης ΧΝΝ, καθώς και ότι το -όπως έχει ήδη αναφερθεί- η ΧΝΝ διαγιγνώσκεται συνήθως σε προχωρημένο στάδιο, είναι αναμενόμενο αρκετοί ασθενείς με προ τελικού και τελικού σταδίου ΧΝΝ να έχουν αυξημένο σωματικό βάρος^{85, 97}. Και όντως, στις ΗΠΑ υπολογίστηκε πως ήδη πριν από μία δεκαετία το μέσο BMI κατά την έναρξη της αιμοκάθαρσης ανερχόταν στα 27,5 kg/m²,⁹⁸ ενώ ένα 60% των νεφροπαθών που τελικά λάμβανε μόσχευμα ήταν υπέρβαροι ή παχύσαρκοι⁸⁶. Οι αριθμοί αυτοί μάλιστα φαίνεται πως ακολουθούν και ίσως ακόμα ξεπερνούν τις επιδημικές τάσεις της παχυσαρκίας του γενικού πληθυσμού^{96, 99}. Αλλά και η συχνότητα της ΧΝΝ είναι μεγαλύτερη μεταξύ των υπέρβαρων και παχύσαρκων ατόμων, με το υπερβάλλον ΣΒ να έχει συσχετιστεί τόσο με την εμφάνιση όσο και την πρόοδο της νόσου^{99, 100}. Οι μηχανισμοί που έχουν προταθεί αφορούν εκτός των μεταβολικών και λοιπών επιπτώσεων του στην υγεία (π.χ. ΣΔ, υπέρταση) και δυσμενείς επιδράσεις αυτής καθ' εαυτής της παχυσαρκίας στη νεφρική λειτουργία. Πιο συγκεκριμένα, τα παχύσαρκα άτομα μπορεί ως αποτέλεσμα των αυξημένων μεταβολικών απαιτήσεων στο νεφρό να αναπτύξουν ένα είδος σπειραματοπάθειας με ή χωρίς ιστολογικές

ενδείξεις σπειραματοσκλήρυνσης που χαρακτηρίζεται από υπερτροφία και υπερδιήθηση του νεφρικού σπειράματος. Επίσης, τα υψηλά επίπεδα λεπτίνης και τα χαμηλά αδιπονεκτίνης στο αίμα που παρατηρούνται σε καταστάσεις υπερβάλλοντος ΣΒ στο γενικό πληθυσμό, έχουν συσχετιστεί και με δομικές και λειτουργικές διαταραχές των νεφρών. Τέλος, υπάρχουν στοιχεία που υποδεικνύουν μία διαφορετική ρύθμιση του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης μεταξύ υποδόριου και σπλαχνικού λίπους, με την κεντρικού τύπου παχυσαρκία να αναδεικνύεται ως η πιο επιβαρυντική. Παρομοίως, και η παραγωγή προφλεγμονωδών μορίων (Tumor Necrosis factor-alpha –TNF-α, Interleukin-6 –IL-6) είναι εντονότερη στην περίπτωση του σπλαχνικού λίπους, μόρια που μπορούν να οδηγήσουν σε ίνωση του νεφρικού σπειράματος και του διάμεσου νεφρικού ιστού.^{99, 101, 102}

Ειδικότερα τώρα για τον αυξημένο επιπολασμό του υπέρβαρου/παχυσαρκίας σε νεφροπαθείς σε εξωνεφρική κάθαρση, μπορεί εμμέσως να αποδοθεί και στο συνδυασμό της συχνής, από πολλά κέντρα, πρακτικής αποκλεισμού από τη μεταμόσχευση νεφρού ασθενών με υψηλό BMI και του παράδοξου οφέλους επιβίωσης που φαίνεται να απολαμβάνουν συγκριτικά με τους νεφροπαθείς φυσιολογικού ή/και χαμηλού BMI¹⁰³. Αναφορικά με το δεύτερο, πρόκειται για την περίφημη και από κάποιους αμφισβητούμενη¹⁰⁴ θεωρία της “αντίστροφης επιδημιολογίας”, σύμφωνα με την οποία οι επιπτώσεις της υποθρεψίας-φλεγμονής στον πληθυσμό αυτό είναι τόσο καταλυτικές, όπου εκείνοι με αυξημένο ΣΒ παρουσιάζονται με μικρότερη καρδιαγγειακή και ολική θνησιμότητα⁹². Αυτό φυσικά δεν οφείλεται σε προστατευτικές επιδράσεις των κλασικών παραγόντων κινδύνου για CVD (↑ BMI/ολική χοληστερόλη/ αρτηριακή πίεση κοκ), αλλά πρωτίστως στο ότι οι νεφροπαθείς με χαμηλό BMI δυσκολεύονται να ανταπεξέλθουν στις καταστάσεις που η ΧΝΝ και η εξωνεφρική κάθαρση συνεπάγονται (ανεπάρκεια θρεπτικών συστατικών, φλεγμονή, συχνές νοσηλείες, επιπλοκές μεθόδου κάθαρσης κ.α.)^{101, 105}. Πάντως αξίζει να σημειωθεί πως τα στοιχεία αυτά περί οφέλους του υπερβάλλοντος ΣΒ ίσως διαφοροποιούνται για τους νεφροπαθείς σε περιτοναϊκή διάλυση^{103, 106}. Τέλος, αν το όλο θέμα εξεταστεί από τη σκοπιά της σύστασης σώματος, υπάρχουν ερευνητές που υποστηρίζουν πως το αυξημένο BMI όχι μόνο ως υψηλό ποσοστό λίπους αλλά και ως αυξημένη μυϊκή μάζα βελτιώνει την επιβίωση των αιμοκαθαιρόμενων νεφροπαθών, ενώ αντιθέτως μία κεντρική κατανομή του λίπους πιθανόν να μην είναι εξίσου ωφέλιμη^{96, 97, 101, 107}. Η άποψη αυτή έρχεται σε συμφωνία και με την υιοθέτηση της σαρκοπενικής παχυσαρκίας ως σκέλος της δυσθρεψίας από τους ASPEN-ESPEN⁹¹. Εξάλλου υπάρχουν κάποιες μελέτες που δείχνουν πως μετά την έναρξη της αιμοκάθαρσης και ως ένα βαθμό και της περιτοναϊκής διάλυσης, λαμβάνουν χώρα αλλαγές στη σύσταση σώματος με μία κατεύθυνση προς αύξηση του σωματικού λίπους έναντι της μυϊκής μάζας αρχικά και σταδιακή πτώση του στη συνέχεια^{107, 108}.

1.5.3. Αξιολόγηση δυσθρεψίας υποψήφιων για μεταμόσχευση νεφροπαθών

Η αξιολόγηση του προαναφερόμενου συνδυασμού υποθρεψίας-φλεγμονής στους ασθενείς με ΧΝΝ θα μπορούσε να πραγματοποιηθεί μέσω τριών βασικών αξόνων: της διαιτητικής πρόσληψης, των εργαστηριακών δεικτών στο αίμα και της σύστασης σώματος, ενώ και η χρήση ειδικά διαμορφωμένων εργαλείων διατροφικής αξιολόγησης που εμπεριέχουν κάποιες από τις παραπάνω μεταβλητές μπορεί να φανεί ιδιαίτερα χρήσιμη καθώς παρέχει τη δυνατότητα εξαγωγής ενός συνολικού σκορ (Πίνακας 1.5ε)⁹².

Σε συμφωνία με αυτές τις κατευθυντήριες γραμμές είναι τα προαναφερόμενα διαγνωστικά κριτήρια της PEW που έχουν διαμορφωθεί ειδικά για την περίπτωση των ασθενών με ΧΝΝ (Πίνακας 1.5α)⁹⁴, αλλά και τα γενικότερα εκείνα κριτήρια της καχεξίας στα οποία συμπεριλαμβάνονται και δείκτες για την άμεση εκτίμηση της συνυπάρχουσας φλεγμονής (Πίνακας 1.5β)⁹⁵. Σύμφωνα με τα τελευταία, στην αξιολόγηση της υποθρεψίας μπορεί επίσης να συμβάλλει η εκτίμηση της μυϊκής δύναμης του ασθενούς με την εφαρμογή μεθόδων όπως η χειροδυναμομέτρηση. Μάλιστα μία πολύ πρόσφατη βιβλιογραφική ανασκόπηση έδειξε πως σε αντιστοιχία με το γενικό πληθυσμό, οι ενδείξεις του χειροδυναμόμετρου δίνουν καλές συσχετίσεις με τη μυϊκή μάζα και τη διατροφική κατάσταση και των νεφροπαθών σε εξωνεφρική κάθαρση έχοντας ταυτόχρονα την απαραίτητη προγνωστική αξία για ειδικές για αυτή την ομάδα επιπλοκές¹⁰⁹, εύρημα που πρόσφατα επιβεβαίωσε και μία μελέτη σε νεφροπαθείς που δεν καθαίρονταν¹¹⁰.

Τέλος, ο ERA-EDTA προτείνει για τη διάγνωση της υποθρεψίας στους αιμοκαθαιρόμενους νεφροπαθείς μία σειρά μετρήσεων που κινούνται στους προαναφερόμενους τρεις βασικούς άξονες, συν την επιλογή του SGA στη θέση του εργαλείου διατροφικής αξιολόγησης (Πίνακας 1.5στ)⁵⁸, κάτι που έρχεται σε συμφωνία και με τις σχετικές οδηγίες του K/DOQI⁵⁴. Αναφορικά με το BMI, η ομάδα του ERA-EDTA όρισε ως φυσιολογική/επιθυμητή τιμή για τους αιμοκαθαιρόμενους νεφροπαθείς το BMI >23.0 kg/m², ενώ για την αλβουμίνη και προαλβουμίνη το όριο τέθηκε στα 40 g/L και 0.3 g/L αντίστοιχα. Επιπροσθέτως, τιμές χοληστερόλης ορού χαμηλότερες των κατώτατων φυσιολογικών επιπέδων του κάθε εργαστηρίου παραπέμπουν σε υποθρεψία του νεφροπαθούς.⁵⁸

ΠΙΝΑΚΑΣ 1.5ε | Εργαλεία Εκτίμησης Υποθρεψίας στη ΧΝΝ⁹²

- ✓ Διαιτητική Πρόσληψη
 - Άμεσα: ανακλήσεις 24h, ημερολόγια καταγραφής, ερωτηματολόγια συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων
 - Έμμεσα: nPNA
- ✓ Σύσταση Σώματος
 - BMI, ΣΒ για ύψος, ξηρό ΣΒ
 - δερματικές πτυχές, μυϊκή μάζα άκρων
 - ολικό σωματικό κάλιο, ολικό σωματικό άζωτο
 - DEXA, BIA, NIR
 - υποβρύχια ζύγιση
- ✓ Εργαστηριακά Ευρήματα
 - αλβουμίνη, προαλβουμίνη, τρανσφερίνη†
 - λιπίδια αίματος (π.χ. χοληστερόλη, τριγλυκερίδια, λιποπρωτεΐνες)†
 - κρεατινίνη, SUN
 - IGF-1, λεπτίνη
 - αριθμός λεμφοκυττάρων
- ✓ Εργαλεία Διατροφικής Αξιολόγησης†
 - SGA & τροποποιημένες εκδοχές του (π.χ. MIS, DMS)
 - HD-PNI κ.α.

†Οι μεταβλητές αυτές ανιχνεύουν και τη συνυπάρχουσα φλεγμονή

ΧΝΝ: Χρόνια Νεφρική Νόσος, BMI: δείκτης μάζας σώματος, nPNA: διορθωμένη απέκκριση αζώτου, ΣΒ: Σωματικό Βάρος, DEXA: μέθοδος απορροφησιομετρίας ακτίνων Χ διπλής ενέργειας, BIA: μέθοδος βιοηλεκτρικής εμπίεσης, NIR: μέθοδος αλληλεπίδρασης στο εγγύς υπέρυθρο, SUN: άζωτο ουρίας ορού, IGF-1: ινσουλινομιμητικός αυξητικός παράγοντας-1, SGA: εργαλείο υποκειμενικής σφαιρικής εκτίμησης, MIS: σκορ υποθρεψίας-φλεγμονής, DMS: σκορ υποθρεψίας στην εξωνεφρική κάθαρση, HD-PNI: προγνωστικός διατροφικός δείκτης αιμοκάθαρσης

ΠΙΝΑΚΑΣ 1.5στ | Εργαλεία Διάγνωσης Υποθρεψίας σε Νεφροπαθείς σε Αιμοκάθαρση⁵⁸

- ✓ Διαιτητική Πρόσληψη (2-3 ανακλήσεις 24h, ημερολόγια καταγραφής, ερωτηματολόγια συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων, ερωτηματολόγια αξιολόγησης του επιπέδου όρεξης, nPNA)
- ✓ Ανθρωπομετρήσεις (BMI, MAC, MAMC, δερματικές πτυχές)
- ✓ Σύσταση Σώματος (DEXA, BIA, NIR)
- ✓ Βιοχημικές Εξετάσεις (αλβουμίνη/προαλβουμίνη/χοληστερόλη ορού αίματος)
- ✓ SGA

nPNA: διορθωμένη απέκκριση αζώτου, BMI: δείκτης μάζας σώματος, MAC: περιφέρεια μέσου βραχίονα, MAMC: περιφέρεια μυός μέσου βραχίονα, DEXA: μέθοδος απορροφησιομετρίας ακτίνων Χ διπλής ενέργειας, BIA: μέθοδος βιοηλεκτρικής εμπίεσης, NIR: μέθοδος αλληλεπίδρασης στο εγγύς υπέρυθρο, SGA: εργαλείο υποκειμενικής σφαιρικής εκτίμησης

Για τον εντοπισμό των νεφροπαθών με πρόβλημα υπερβάλλοντος ΣΒ το ερευνητικό πεδίο είναι αρκετά πτωχότερο, με τη πλειοψηφία των ερευνητών να αρκούνται στη χρήση του BMI, πρακτική πάντως που συναντάται και στην περίπτωση της υποθρεψίας παρά το προαναφερόμενο καλώς ορισμένο πλαίσιο για μία πιο “πολυπαραγοντική” διάγνωσή της. Η κατηγοριοποίηση λοιπόν των νεφροπαθών, σύμφωνα με τα κριτήρια του γενικού πληθυσμού, σε υπέρβαρους και παχύσαρκους και αντίστοιχα η χρήση του BMI ως προγνωστικού δείκτη για την έκβαση αυτής της ομάδας ασθενών έχει αρχίσει να αμφισβητείται.

Ως γνωστόν, το BMI αδυνατεί να διακρίνει μεταξύ λιπώδους και μυϊκής μάζας, με μία πρόσφατη ανασκόπηση/μετα-ανάλυση του θέματος να καταλήγει στο ότι ο BMI αποτυγχάνει να αναγνωρίσει τις μισές περιπτώσεις ανθρώπων με αυξημένο ποσοστό σωματικού λίπους¹¹¹. Στην περίπτωση των νεφροπαθών τα πράγματα μπορεί να περιπλακούν ακόμα περισσότερο, μιας και οι καταβολικές καταστάσεις που συνοδεύουν τη ΧΝΝ συνδυαστικά ή μη με την προαναφερόμενη αύξηση του ΣΒ, που παρατηρείται το πρώτο διάστημα μετά την έναρξη της εξωνεφρικής κάθαρσης, οδηγούν σε μία σαφή δυσαναλογία μεταξύ λιπώδους και μυϊκής μάζας. Μάλιστα στην περίπτωση των υποψήφιων ληπτών νεφρικού μοσχεύματος, ανεξάρτητα αύξησης ή όχι του ΣΒ μεταμοσχευτικά, η ανοσοκατασταλτική αγωγή προδιαθέτει για περεταίρω αύξηση της λιπώδους έναντι της μυϊκής μάζας. Επιπροσθέτως, το BMI δεν παρέχει πληροφορίες για την κατανομή του λίπους στο σώμα, περιορισμός καθόλου ασήμαντος καθώς ακόμα κι αν τα αυξημένα αποθέματα λίπους στο σώμα δίνουν ένα πλεονέκτημα επιβίωσης στους αιμοκαθαιρόμενους νεφροπαθείς, δε φαίνεται να συμβαίνει το ίδιο και για την κεντρικού τύπου παχυσαρκία. Αυτή η παρατήρηση έρχεται σε συμφωνία και με κάποιους από τους προτεινόμενους μηχανισμούς εμπλοκής του υπερβάλλοντος σωματικού βάρους στις διάφορες μεταμοσχευτικές επιπλοκές. Συγκεκριμένα, τόσο οι κλασσικοί καρδιαγγειακοί παράγοντες κινδύνου όσο και οι εκκρινόμενες από τα λιποκύτταρα κυτταροκίνες, έχουν συσχετιστεί πολύ ισχυρότερα με την κεντρικού τύπου παχυσαρκία συγκριτικά με το αυξημένο BMI μεμονωμένα. Στη λογική αυτή λοιπόν, για την αξιολόγηση του έτερου σκέλους της δυσθρεψίας, ένας συνδυασμός BMI και μεθόδων εκτίμησης της σύστασης σώματος (περιφέρεια μέσου βραχίονα & μυός μέσου βραχίονα, δερματικές πτυχές) και της κατανομής του σωματικού λίπους (περιφέρειας μέσης ή/και ισχίου) θα μπορούσε να βελτιστοποιήσει την προγνωστική της αξία, ιδιαίτερα αν αναλογιστεί κανείς πως το BMI χρησιμοποιείται συχνά ως κριτήριο καταλληλότητας για μεταμόσχευση νεφρού.^{87, 96, 101}

1.5.4. Επιπτώσεις δυσθρεψίας υποψήφιων για μεταμόσχευση νεφροπαθών

Δεδομένου πως η μεταμόσχευση νεφρού αποτελεί από κάθε άποψη τη θεραπεία εκλογής για τους νεφροπαθείς προ τελικού και τελικού σταδίου, εφαρμόζεται πλέον σε όλο και περισσότερες υποομάδες ασθενών με χαρακτηριστικά που παλαιότερα θεωρούνταν απαγορευτικά. Ένα τέτοιο χαρακτηριστικό που έχει μάλιστα χωρίσει την επιστημονική κοινότητα σε δύο στρατόπεδα, είναι το υπερβάλλον σωματικό βάρος, με την παχυσαρκία και ιδιαίτερα τη νοσογόνο παχυσαρκία να χρησιμοποιείται ακόμα από κάποια μεταμοσχευτικά κέντρα ως κριτήριο αποκλεισμού. Οι πρώτες δημοσιεύσεις αναφορικά με τις δυσμενείς επιπτώσεις του υπερβάλλοντος ΣΒ στη μεταμοσχευτική πορεία ασθενών και μοσχευμάτων χρονολογούνται περίπου μία εικοσαετία πριν. Μάλιστα το θέμα σήμερα είναι ίσως πιο επίκαιρο από ποτέ λαμβάνοντας υπόψη το συνδυασμό του αυξανόμενου επιπολασμού του υπερβάλλοντος ΣΒ μεταξύ των ασθενών με ΧΝΝ και της δυσαναλογίας μεταξύ προσφοράς και ζήτησης νεφρικών μοσχευμάτων^{87, 112}.

Αναφορικά με τις περιεγχειρητικές επιπλοκές, είναι γνωστό πως η παχυσαρκία επιβαρύνει όλων των τύπων τις χειρουργικές επεμβάσεις. Από τη μία υπάρχουν αυξημένες τεχνικές δυσκολίες σε αυτή καθ' εαυτή τη χειρουργική διαδικασία. Από την άλλη, η παχυσαρκία συνυπάρχει συχνά και με αυξημένο κίνδυνο για CVD, ο οποίος είναι δεδομένο πως είναι ακόμα υψηλότερος στα τελικά στάδια της ΧΝΝ. Τέλος, τα παχύσαρκα άτομα παρουσιάζουν χειρότερη πρόγνωση στην επούλωση του χειρουργικού τραύματος, στοιχείο που στην περίπτωση ληπτών νεφρικών μοσχευμάτων επιτείνεται εξαιτίας της ανοσοκαταστολής.^{85, 87} Μάλιστα, οι επιπτώσεις αυτές της παχυσαρκίας βρίσκουν σύμφωνη τη συντριπτική πλειοψηφία της βιβλιογραφίας αναφορικά με την άμεση μεταμοσχευτική περίοδο και έχουν συμπεριληφθεί και σε σχετικά εγχειρίδια του RA⁴¹ και EDTNA-ERCA²⁷. Ενδεικτικά, οι Humar και συν.¹¹³ σε ένα δείγμα 2013 μεταμοσχευμένων νεφροπαθών έδειξαν πως οι ασθενείς με προμεταμοσχευτικό BMI >30 kg/m² είχαν σχεδόν 4,5 και 3 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο λοίμωξης και διάνοιξης του τραύματος αντίστοιχα, συγκριτικά με τους μη παχύσαρκους. Από την άλλη, σε μία πολύ πρόσφατα δημοσιευμένη μελέτη οι Ditunno και συν.¹¹⁴ κατηγοριοποιώντας τους λήπτες νεφρικού μοσχεύματος πτωματικής προέλευσης (N=563) σε 5 κατηγορίες με βάση το BMI τους την ημέρα της μεταμόσχευσης, βρήκαν στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις των περιεγχειρητικών επιπλοκών μόνο με τη νοσογόνο παχυσαρκία (BMI >35 kg/m²), όταν τη σύγκριναν με την ομάδα των νορμοβαρών, εύρημα που δεν είχαν επιβεβαιώσει προγενέστερες μελέτες, στις οποίες είχε γίνει επίσης διαχωρισμός των σταδίων παχυσαρκίας^{115, 116}. Αξίζει πάντως να σημειωθεί πως εκτός των Halme και συν.¹¹⁷ οι οποίοι έδειξαν πως η προμεταμοσχευτική παχυσαρκία συσχετιζόταν με τις απειλητικές για την επιβίωση του μοσχεύματος αγγειακού τύπου επιπλοκές, οι περιεγχειρητικές επιπλοκές στην εμφάνιση των οποίων εμπλέκεται η παχυσαρκία είναι συνήθως ήπιας σοβαρότητας⁸⁵.

Αναφορικά με τις πιθανές επιπτώσεις του προμεταμοσχευτικού υπερβάλλοντος σωματικού βάρους στη επιβίωση ασθενών και μοσχευμάτων τα στοιχεία είναι εξαιρετικά αντικρουόμενα. Οι διάφορες βιβλιογραφικές ανασκοπήσεις που έχουν συμπεριλάβει μελέτες μέχρι και το 2006, κλίνουν στο ότι αυτό καθ' εαυτό το υψηλό BMI μάλλον δε μπορεί να θεωρηθεί υπεύθυνο για την απώλεια του νεφρικού μοσχεύματος ή/και το θάνατο των μεταμοσχευμένων νεφροπαθών, άρα και να χρησιμοποιηθεί ως απόλυτη αντένδειξη για μεταμόσχευση^{84, 85, 87, 112, 118}. Εκτός από τις μεμονωμένες μελέτες, το συμπέρασμα αυτό έχει προκύψει και από αναλύσεις μεγάλων βάσεων δεδομένων όπως για παράδειγμα 5.684 μεταμοσχευμένων νεφροπαθών από την Αυστραλία-N. Ζηλανδία¹¹⁹, αλλά και μίας αντίστοιχης του United Network for Organ Sharing (UNOS) (N=27.337) η οποία ωστόσο βρήκε θετικές συσχετίσεις στους νοσογόνα παχύσαρκους ($>35 \text{ kg/m}^2$), αλλά και πάλι μόνο αναφορικά με την επιβίωση του μοσχεύματος¹²⁰. Μεταξύ των πρόσφατα δημοσιευμένων μελετών αξίζει να αναφερθεί αυτή των Streja και συν.¹²¹ όπου σε δείγμα 10.090 μεταμοσχευμένων νεφροπαθών εκείνοι με BMI 22-25 kg/m^2 εμφάνιζαν μία τάση για υψηλότερη συχνότητα απώλειας ασθενών και μοσχευμάτων, συγκριτικά με εκείνους με BMI $\leq 22 \text{ kg/m}^2$, τάση που ήταν μάλιστα ακόμη ασθενέστερη στην ομάδα με BMI $>25 \text{ kg/m}^2$. Στο αντίπαλο στρατόπεδο υπάρχουν αρκετά πρόσφατες μονοκεντρικές μελέτες με σαφώς μικρότερα δείγματα που εμπλέκουν το υπερβάλλον σωματικό βάρος στην απώλεια των νεφρικών μοσχευμάτων^{115, 122, 123}. Σε παρόμοια συμπεράσματα όμως κατέληξαν και οι Hoogerveen και συν.¹⁰² μετά από την πιο μακροπρόθεσμη παρακολούθηση μεταμοσχευμένων νεφροπαθών που έχει ποτέ δημοσιευτεί σε αυτό το πεδίο (5,3-12,0 έτη), εκτιμώντας τον κίνδυνο για απώλεια ασθενών και μοσχευμάτων κατά 20-40% μεγαλύτερο για τους παχύσαρκους ασθενείς του δείγματος (N=1.810), ανεξάρτητα μάλιστα των πιθανών καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου. Το εύρημα αυτό έρχεται σε συμφωνία και με την ανάλυση δεδομένων 51.927 μεταμοσχευμένων νεφροπαθών από τις ΗΠΑ¹²⁴, στο οποίο μάλιστα βρέθηκε μία σχέση U μορφής, με τη βέλτιστη επιβίωση μοσχευμάτων και ασθενών να παρατηρείται στα BMI 22-26 kg/m^2 και 22-32 kg/m^2 αντίστοιχα. Αξίζει βέβαια να σημειωθεί πως όταν εξετάστηκαν μεμονωμένα οι θάνατοι καρδιαγγειακής αιτιολογίας, το μικρότερο κίνδυνο έφεραν μόνο οι προμεταμοσχευτικά, νορμοβαρείς νεφροπαθείς.

Εγείρεται λοιπόν το ερώτημα κατά πόσο και το έτερο σκέλος της δυσθρεψίας, αυτό που ως ένα βαθμό χαρακτηρίζεται από χαμηλό σωματικό βάρος, επηρεάζει δυσμενώς την επιβίωση ασθενών και μοσχευμάτων. Και όντως, εκτός της ανάλυσης από τις ΗΠΑ¹²⁴ και οι αντίστοιχες από την Αυστραλία-N. Ζηλανδία¹¹⁹ και εκείνη του UNOS¹²⁰ ανέδειξαν το χαμηλό προμεταμοσχευτικό BMI ως παράγοντα κινδύνου για απώλεια του νεφρικού μοσχεύματος. Παρομοίως οι Hoogerveen και συν.¹⁰² προσδιόρισαν το κίνδυνο αυτό για τους ασθενείς με προμεταμοσχευτικό BMI $<20 \text{ kg/m}^2$ μεγαλύτερο κατά 32%, εύρημα που επιβεβαιώνουν και οι Sezer και συν.¹²⁵ (N=115) για τους μεταμοσχευμένους νεφροπαθείς του δείγματός τους με BMI $<19 \text{ kg/m}^2$. Δύο ενδιαφέρουσες μελέτες εξέτασαν το θέμα από διαφορετική σκοπιά. Οι Molnar και συν.¹²⁶ (N=8.961) παρατήρησαν

πως οι ασθενείς με τα υψηλότερα προμεταμοσχευτικά επίπεδα αλβουμίνης βίωναν 53% και 32% μικρότερο κίνδυνο για θνησιμότητα και απώλεια του νεφρικού μοσχεύματος, αντίστοιχα. Στην ίδια λογική οι Streja και συν.¹²¹ (N=10.090) συσχέτισαν την αυξημένη μυϊκή μάζα προ μεταμόσχευσης, όπως αυτή αντανakλούνταν από τις τιμές κρεατινίνης, με βελτιωμένη επιβίωση ασθενών και μοσχευμάτων.

Ενδιαφέρον ωστόσο έχει και η διερεύνηση της πιθανής συσχέτισης της δυσθρεψίας με επιπλοκές που προηγούνται χρονικά και ως ένα βαθμό και αιτιολογικά της απώλειας του μοσχεύματος ή/και του θανάτου των μεταμοσχευμένων νεφροπαθών. Για παράδειγμα, αναλύσεις βάσεων δεδομένων μεταμοσχευμένων νεφροπαθών προτείνουν μία θετική συσχέτιση του προμεταμοσχευτικού BMI και της μετέπειτα εμφάνισης DGF, με το σχετικό κίνδυνο σε ένα τέτοιο πληθυσμό ασθενών στις ΗΠΑ (N=51.927) να υπολογίζεται έως και 1,5 φορά μεγαλύτερος για μεταμοσχευμένους νεφροπαθείς με αρχικό BMI >36 kg/m² συγκριτικά με την ομάδα αναφοράς (BMI 24-26 kg/m²), αλλά ταυτοχρόνως να φαίνεται και μία προστατευτική επίδραση του χαμηλού BMI (<18 kg/m²)¹²⁴. Αντίστοιχα στοιχεία από την Αυστραλία-N.Ζηλανδία (N=5.684) δεν επιβεβαίωσαν συσχέτιση του λιποβαρούς με τη DGF, φάνηκε πάντως πως ακόμα και τα υπέρβαρα άτομα έχουν αυξημένο κίνδυνο για εμφάνιση DGF μεταμοσχευτικά¹¹⁹, κάτι που έρχεται σε συμφωνία και με δεδομένα από τη βάση του United Network for Organ Sharing (UNOS) (N=27.337)¹²⁰. Περνώντας στις μονοκεντρικές μελέτες της τελευταίας δεκαετίας, μία πολύ πρόσφατα δημοσιευμένη από τους Molnar και συν.¹²⁷ σε 11.836 μεταμοσχευμένους νεφροπαθείς συσχέτισε το υπέρβαρο και την παχυσαρκία προμεταμοσχευτικά με 1,3 έως 2,2 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο για εμφάνιση DGF συγκριτικά με τους νεφροπαθείς με BMI 22-24,9 kg/m². Από τις μελέτες με μικρότερο δείγμα ασθενών, αν και κάποιες δεν κατάφεραν να αναδείξουν στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις μεταξύ BMI και DGF, οι προμεταμοσχευτικά παχύσαρκοι νεφροπαθείς εμφανίζονταν με χειρότερη νεφρική λειτουργία σε μεταμοσχευτικές χρονικές στιγμές που ποίκιλαν μεταξύ των μελετών συγκριτικά με τους μη παχύσαρκους^{114, 123, 128}. Μάλιστα οι Sezer και συν.¹²⁵ έδειξαν πως για τους 115 μεταμοσχευμένους νεφροπαθείς του δείγματός τους, εκείνοι με BMI <19 kg/m² είχαν χαμηλότερες τιμές κρεατινίνης κατά το εξιτήριό τους από το νοσοκομείο συγκριτικά με τους υπόλοιπους, όφελος που όμως αντιστράφηκε κατά την 5ετή επαναξιολόγηση. Τέλος οι Molnar και συν.¹²⁶ διερευνώντας την επίπτωση της δυσθρεψίας στη DGF από μία άλλη οπτική γωνία, αυτή των επιπέδων αλβουμίνης, έδειξαν πως σε ένα δείγμα 8.961 μεταμοσχευμένων νεφροπαθών, μετά από διόρθωση για ένα πλήθος πιθανών συγχυτικών παραγόντων για κάθε 0,2 g/dL αύξηση των προμεταμοσχευτικών τιμών της ο κίνδυνος εμφάνισης DGF μειωνόταν κατά 4%, προβάλλοντας δηλαδή εμμέσως την κακή θρέψη ως επιβαρυντικό παράγοντα.

Αναφορικά με τις ανοσολογικές επιπλοκές του μοσχεύματος, τα βιβλιογραφικά δεδομένα είναι επίσης ως ένα βαθμό αντικρουόμενα. Από τη μία πλευρά, από τη συντριπτική πλειοψηφία των μονοκεντρικών και λιγότερο πρόσφατων μελετών δεν προκύπτουν στατιστικά σημαντικές

συσχετίσεις μεταξύ BMI και επεισοδίων οξείας απόρριψης^{85, 118}, εύρημα σύμφωνο και με τα αποτελέσματα της προαναφερόμενης βάσης δεδομένων από τις ΗΠΑ¹²⁴. Από την άλλη, τόσο η ανάλυση των δεδομένων των ασθενών από την Αυστραλία-N.Ζηλανδία¹¹⁹ όσο και της σχετικής βάσης του UNOS¹²⁰, έδειξαν πως η παχυσαρκία προμεταμοσχευτικά αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για οξεία απόρριψη. Στην πρώτη περίπτωση μάλιστα, η επιβαρυντική επίδραση του υπερβάλλοντος ΣΒ παρατηρήθηκε ακόμα και στους υπέρβαρους ασθενείς, ενώ οι προμεταμοσχευτικά λιποβαρείς φάνηκε να προστατεύονται. Τέλος, σε μία πολύ πρόσφατα δημοσιευμένη μελέτη των Ditonno και συν.¹¹⁴ με δείγμα 563 μεταμοσχευμένους νεφροπαθείς, το BMI >30 kg/m² βρέθηκε να αυξάνει τον κίνδυνο για οξεία απόρριψη του μοσχεύματος.

Η μόνη μεταμοσχευτική επιπλοκή που τα περισσότερα εγχειρίδια διαχείρισης μεταμοσχευμένων νεφροπαθών εμπλέκουν το προμεταμοσχευτικό υπερβάλλον ΣΒ στην παθογένειά της, είναι ο NODAT^{10, 27, 73}. Σε επίπεδο μεμονωμένων μελετών, οι λίγες και πρωτίστως αρκετά παλαιότερες μελέτες που απέτυχαν να αναδείξουν μία τέτοια συσχέτιση, το απέδωσαν στη χαμηλή εκπροσώπηση στο δείγμα τους υπέρβαρων ή/και παχύσαρκων νεφροπαθών^{82, 129}. Ωστόσο αξίζει να σημειωθεί πως εξαιτίας της ασυμφωνίας στον ορισμό του NODAT καθώς και στα χορηγούμενα ανοσοκατασταλτικά, δεν είναι εφικτό να εξαχθούν συγκεκριμένα συμπεράσματα για την ένταση και τις συνθήκες της παραπάνω συσχέτισης^{85, 130}. Ενδεικτικά πάντως αναφέρεται πως σύμφωνα με αναλύσεις 11.659 μεταμοσχευμένων νεφροπαθών από τις ΗΠΑ, οι προμεταμοσχευτικά παχύσαρκοι είχαν 1,73 φορές υψηλότερο κίνδυνο ανάπτυξης NODAT¹³¹. Αυτό που είναι αναμφίβολα ασαφές, είναι σε τι βαθμό το προμεταμοσχευτικό BMI επηρεάζει δυσμενώς το μεταβολισμό της γλυκόζης στην πολύ άμεση μεταμοσχευτική περίοδο, καθώς υπάρχουν στοιχεία που τον εμπλέκουν στη μετέπειτα ανάπτυξης NODAT^{69, 130, 132}, αλλά και αν αποτελεί παράγοντα κινδύνου για εκδήλωση μίας ηπιότερης μεν παθολογικής δε μεταμοσχευτικής υπεργλυκαιμίας. Οι Cosio και συν.¹³² σε ένα δείγμα 490 μεταμοσχευμένων νεφροπαθών με ελεύθερο ατομικό και οικογενειακό ιστορικό ΣΔ, συσχέτισαν το προμεταμοσχευτικό BMI με την παρουσία NODAT και διαταραγμένων τιμών γλυκόζης νηστείας (Impaired Fasting Glucose –IFG) 1 χρόνο μετά τη μεταμόσχευση, αλλά και NODAT εντός της 1^{ης} εβδομάδας μεταμοσχευτικά. Παρομοίως, σε μία μεταγενέστερη μελέτη οι Bonato και συν.¹³³ έδειξαν πως μεταξύ των 250 μεταμοσχευμένων νεφροπαθών εκείνοι με NODAT και IFG είχαν στατιστικά σημαντικά υψηλότερες τιμές προμεταμοσχευτικού BMI συγκριτικά με τους νορμογλυκαιμικούς.

2. Σκοπος

Το θέμα της δυσθρεψίας των υποψήφιων ληπτών νεφρικού μοσχεύματος είναι σαφέστατα πιο επίκαιρο από ποτέ. Από τη μία πλευρά ο επιπολασμός της ΧΝΝ άρα και η ζήτηση για μοσχεύματα διαρκώς αυξάνονται, καθιστώντας πιο επιτακτική από ποτέ τη βέλτιστη δυνατή διανομή τους. Από την άλλη, όλο και περισσότεροι είναι οι υποψήφιοι λήπτες με πρόβλημα υπερβάλλοντος ΣΒ, ενώ και στο αντιδιαμετρικά αντίθετο στρατόπεδο η υποθρεψία συνδυαστικά ή μη με τη φλεγμονή είναι γνωστό πλέον πως αποτελούν ένα σημαντικό πρόβλημα για τους ασθενείς με ΧΝΝ, ιδιαίτερα εκείνους των τελικών σταδίων.

Η ανασκόπηση της βιβλιογραφίας όμως έδειξε πως το θέμα των επιπτώσεων της δυσθρεψίας στη μεταμοσχευτική πορεία ασθενών και μοσχευμάτων απαιτεί περεταίρω διερεύνηση, όχι μόνο λόγω των αντικρουόμενων στις περισσότερες των περιπτώσεων αποτελεσμάτων, αλλά κι αν αναλογιστεί κανείς τις σημαντικές αλλαγές που έχουν συντελεστεί τα τελευταία χρόνια τόσο σε επίπεδο χειρουργικών διαδικασιών όσο και φαρμακευτικής και γενικότερης διαχείρισης των μεταμοσχευμένων νεφροπαθών, εγείροντας προβληματισμούς αναφορικά με την ασφάλεια υιοθέτησης συμπερασμάτων από σχετικά παλαιότερες μελέτες. Εξάλλου, όπως πολύ εύστοχα σημειώνει ο Hasse¹¹² στην ανασκόπησή του, κάθε μεταμοσχευτικό κέντρο οφείλει να αντιμετωπίζει τους υποψήφιους λήπτες με βάση τα δικά του δεδομένα, πρακτικές και στατιστικά στοιχεία. Επιπροσθέτως, το ερευνητικό ενδιαφέρον είχε έως τώρα στραφεί στις μεταμοσχευτικές επιπτώσεις κυρίως του υπερβάλλοντος ΣΒ, σε μία προσπάθεια προσαρμογής των νέων δεδομένων με την παλαιά πρακτική αποκλεισμού των παχύσαρκων από τη μεταμόσχευση, με συνέπεια ακόμα περισσότερα ερωτήματα να εκκρεμούν αναφορικά με τις επιπτώσεις της υποθρεψίας. Τέλος, η σχεδόν αποκλειστική χρήση του BMI ως δείκτη της δυσθρεψίας, αναδεικνύει την ανάγκη μίας πιο “πολυπαραγοντικής” προσέγγισης για την εξασφάλιση ορθότερων συμπερασμάτων αναφορικά με τις μεταμοσχευτικές επιπτώσεις και των δύο σκελών της.

Σκοπός λοιπόν, της παρούσας επιδημιολογικής μελέτης είναι η εφαρμογή μίας λεπτομερούς διατροφικής αξιολόγησης υποψήφιων ληπτών νεφρικού μοσχεύματος από ζώντα δότη και αντίστοιχης αναδρομικής συλλογής στοιχείων πρόσφατα μεταμοσχευμένων νεφροπαθών με μόσχευμα αποβιώσαντα δότη, με στόχο να εντοπιστούν διατροφικές, ανθρωπομετρικές ή/και βιοχημικές παράμετροι, που μπορεί να αποτελούν προγνωστικούς δείκτες για την εμφάνιση κάποιων επιπλοκών, κατά την πρώτη μεταμοσχευτική περίοδο (έως και το εξιτήριό τους από το νοσοκομείο).

3. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

3.1. ΠΛΗΘΥΣΜΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Στη μελέτη συμπεριλήφθησαν διαδοχικά όλοι οι νεφροπαθείς οι οποίοι εισήχθησαν στη Μονάδα Μεταμόσχευσης Νεφρού του ΓΝΑ «Λαϊκό» και έλαβαν νεφρικό μόσχευμα από συγγενικό ή μη ζώντα δότη ή από αποβιώσαντα δότη το χρονικό διάστημα Ιανουαρίου- Ιουλίου 2011.

Η ενημέρωσή τους για τη μελέτη πραγματοποιήθηκε από την υπεύθυνη νεφρολόγο μετά την οριστικοποίηση της ημερομηνίας μεταμόσχευσης και έναρξη της ανοσοκατασταλτικής αγωγής στους υποψήφιους λήπτες μοσχευμάτων από ζώντα δότη και περί την 5^η μεταμοσχευτική ημέρα για τις περιπτώσεις μεταμοσχεύσεων πτωματικής προέλευσης. Στους νεφροπαθείς δόθηκε και σχετικό ενημερωτικό γράμμα στο τέλος του οποίου υπήρχε το συμφωνητικό εθελοντικής συμμετοχής (βλ. Παράρτημα). Το πρωτόκολλο της μελέτης είχε την έγκριση της Επιτροπής Βιοηθικής του Χαροκοπείου Πανεπιστημίου.

3.2. ΑΤΟΜΙΚΑ/ΔΗΜΟΓΡΑΦΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Σε κατάλληλα διαμορφωμένη φόρμα (βλ. Παράρτημα) κατεγράφησαν η ηλικία και το φύλο των συμμετεχόντων στη μελέτη, ενώ για την εκτίμηση της κοινωνικοοικονομικής τους κατάστασης συλλέχτηκαν πληροφορίες αναφορικά με το μορφωτικό επίπεδο και το ετήσιο οικογενειακό εισόδημα. Πιο συγκεκριμένα, με βάση τα έτη εκπαίδευσης οι ασθενείς κατηγοριοποιήθηκαν σε χαμηλού (≤ 6 έτη), μετρίου (6-12 έτη) και υψηλού (> 12 έτη) μορφωτικού επιπέδου, ενώ τα εισοδήματα ≤ 20.000 ευρώ, 20.000-30.000 ευρώ και > 30.000 ευρώ χαρακτηρίστηκαν ως χαμηλά, μέτρια και υψηλά, αντίστοιχα. Η παραπάνω διαδικασία πραγματοποιήθηκε στη διάρκεια του προμεταμοσχευτικού ελέγχου των υποψήφιων ληπτών μοσχεύματος από ζώντα δότη και εντός της 1^{ης} εβδομάδας μεταμοσχευτικά, για τους λήπτες μοσχεύματος πτωματικής προέλευσης.

3.3. ΑΝΘΡΩΠΟΜΕΤΡΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Η συλλογή των ανθρωπομετρικών στοιχείων των συμμετεχόντων στη μελέτη, με προγραμματισμένη ημερομηνία μεταμόσχευσης, πραγματοποιήθηκε από κατάλληλα εκπαιδευμένη διαιτολόγο κατά την προμεταμοσχευτική περίοδο, σε ειδικά εξοπλισμένο χώρο του Χαροκοπείου Πανεπιστημίου, μία επόμενη από συνεδρία αιμοκάθαρσης ημέρα. Για τους λήπτες μοσχεύματος πτωματικής προέλευσης οι ανθρωπομετρήσεις έλαβαν χώρα στη Μονάδα Μεταμόσχευσης Νεφρού του ΓΝΑ «Λαϊκό» εντός της 2^{ης} εβδομάδας μεταμοσχευτικά και πραγματοποιήθηκαν από την ίδια διαιτολόγο, με εξαίρεση την τιμή του ΣΒ για την οποία καταγράφηκε το αυτοδηλούμενο ξηρό ΣΒ, κατά την έκτακτη εισαγωγή των νεφροπαθών στο νοσοκομείο για τη διεξαγωγή της μεταμόσχευσης. Επιπροσθέτως, στους ασθενείς αυτούς δεν

ελήφθησαν οι μετρήσεις των περιφερειών μέσης και ισχίων λόγω των τεχνικών δυσκολιών ως αποτέλεσμα του χειρουργικού τραύματος και της πιθανής -εξαιτίας του συνδυασμού ανοσοκατασταλτικής αγωγής και ιατρικής πρακτικής υπερδάτωσης τους- κατακράτησης υγρών στα κατώτερα τμήματα του σώματος.

3.3.1. Σωματικό Βάρος – Ύψος

Η μέτρηση του ΣΒ έγινε με ελαφρύ ρουχισμό και χωρίς υποδήματα σε αναλογικό ζυγό (Seca) και με ακρίβεια 0,1 kg. Για τη μέτρηση του ύψους χρησιμοποιήθηκε το ενσωματωμένο στον προαναφερόμενο αναλογικό ζυγό αναστημόμετρο, με ακρίβεια 0,5 cm. Ο εξεταζόμενος στεκόταν σε όρθια στάση, χωρίς υποδήματα, με τα πόδια ενωμένα και το κεφάλι προσανατολισμένο στο λεγόμενο “Frankfort horizontal plane” (η οριζόντια γραμμή που εκτείνεται από το κάτω μέρος της κόγχης του ματιού ως το μέσο περίπου του αυτιού να βρίσκεται παράλληλα με το έδαφος). Από τις παραπάνω ανθρωπομετρήσεις υπολογίστηκε ο BMI ως το πηλίκο του βάρους (kg) με το τετράγωνο του ύψους (m^2).¹³⁴

3.3.2. Περιφέρειες

Οι περιφέρειες μέσου βραχίονα, μέσης και ισχίων μετρήθηκαν με τη βοήθεια μη εκτατής ταινίας (Hoechstmass, Germany) και με ακρίβεια 0,1 cm. Η μέτρηση της περιφέρειας μέσου βραχίονα (Mid Arm Circumference –MAC) πραγματοποιήθηκε στο δεξί χέρι, στο μέσο της απόστασης μεταξύ της ακρώμιας απόφυσης της ωμοπλάτης και απόφυσης του ωλεκράνου της ωλένης, ενώ ο εξεταζόμενος στεκόταν όρθιος με το χέρι του να κρέμεται χαλαρό δίπλα στο σώμα και την παλάμη στραμμένη προς το μηρό.¹³⁴

Για τη μέτρηση της περιφέρειας μέσης (Waist Circumference –WC) ο εξεταζόμενος στεκόταν όρθιος με την κοιλιά χαλαρή, τα πόδια ενωμένα και τα χέρια δίπλα στο σώμα. Η ταινία τοποθετούνταν στο μέσον της απόστασης μεταξύ της τελευταίας πλευράς και της λαγόνιας ακρολοφίας, σε παράλληλο με το έδαφος επίπεδο και η μέτρηση λαμβανόταν στο τέλος μίας φυσιολογικής εκπνοής. Ως περιφέρεια ισχίων μετρήθηκε η μέγιστη περιφέρεια γύρω από την περιοχή των γλουτών. Από τις δύο τελευταίες μετρήσεις υπολογίστηκε ο λόγος περιφέρειας μέσης/περιφέρεια ισχίων ο οποίος αποτελεί, όπως και η περιφέρεια μέσης αυτή καθ’ εαυτή, δείκτη της κεντρικής κατανομής του σωματικού λίπους.¹³⁴

3.3.3. Δερματική Πτυχή Τρικέφαλου

Για τη μέτρηση της δερματικής πτυχής τρικέφαλου (Triceps Skinfold –TSF) χρησιμοποιήθηκε το δερματοπτυχόμετρο Lange (Cambridge Scientific Instruments, Cambridge, Maryland), με ακρίβεια 0.5 mm. Η δερματική πτυχή μετρήθηκε στο ύψος της μέσης απόστασης ακρωμίου και ωλέκranου του δεξιού χεριού του εξεταζόμενου, ο οποίος στεκόταν όρθιος με το χέρι να κρέμεται

χαλαρό δίπλα στο σώμα και την παλάμη στραμμένη προς το μηρό. Με τη βοήθεια του αντίχειρα και του δείκτη διαχωρίστηκε η δερματική πτυχή από τον υποκείμενο μυ και 4 δευτερόλεπτα μετά την εφαρμογή της πίεσης καταγράφηκε η ένδειξη του δερματοπτυχόμετρου. Η διαδικασία επαναλήφθηκε τρεις φορές με διαφορά χρόνου περίπου 0,5 λεπτού και ως τελική τιμή θεωρήθηκε ο μέσος όρος των τριών μετρήσεων.¹³⁴

Με βάση την προαναφερόμενη μέτρηση της περιφέρειας μέσου βραχίονα και εκείνης της δερματικής πτυχής τρικέφαλου υπολογίστηκαν η μυϊκή περιφέρεια και η διορθωμένη μυϊκή επιφάνεια του μέσου βραχίονα (Mid-Arm Muscle Circumference –MAMC, corrected Mid-Arm Muscle Area –cMAMA), δείκτες που αντανakλούν τη συνολική μυϊκή μάζα του σώματος.¹³⁴

$$\text{MAMC [cm]} = \text{MAC [cm]} - (\pi \times \text{TSF [cm]})$$

$$\text{cMAMA [cm}^2\text{]} = \frac{\text{MAMC}^2}{4\pi} - 10 \text{ για } \sigma^{\text{♂}} \quad \text{cMAMA [cm}^2\text{]} = \frac{\text{MAMC}^2}{4\pi} - 6,5 \text{ για } \sigma^{\text{♀}}$$

Τέλος, οι τιμές των TSF, MAMC και cMAMA συγκρίθηκαν με τις προτεινόμενες από το KDOQI εκατοστιαίες θέσεις ενός πληθυσμού αναφοράς από τις ΗΠΑ. Ειδικότερα για τη σύγκριση της TSF και της cMAMA με τις εκατοστιαίες θέσεις του πληθυσμού αναφοράς, έγινε η παραδοχή ότι όλοι οι συμμετέχοντες στη μελέτη είχαν μέτριο μέγεθος σκελετού.⁵⁴

3.4. ΧΕΙΡΟΔΥΝΑΜΟΜΕΤΡΗΣΗ

Η χειροδυναμομέτρηση πραγματοποιήθηκε υπό την καθοδήγηση κατάλληλα εκπαιδευμένου διαιτολόγου στη διάρκεια του προμεταμοσχευτικού ελέγχου των συμμετεχόντων που επρόκειτο να λάβουν μόσχευμα από ζώντα δότη και έλαβε χώρα στο Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο μία ημέρα, επόμενη από συνεδρία αιμοκάθαρσης. Χειροδυναμομέτρηση των ληπτών μοσχεύματος από αποβιώσαντα δότη δεν πραγματοποιήθηκε, καθώς θεωρήθηκε ότι - δεδομένου πως ήταν εφικτό να λάβει χώρα μόνο μεταμοσχευτικά- θα ήταν μη αντιπροσωπευτική της προ χειρουργικής φυσικής τους κατάστασης.

Για τη μέτρηση της δύναμης χειρός χρησιμοποιήθηκε υδραυλικό χειροδυναμόμετρο με προσαρμόσιμη στο μέγεθος της παλάμης λαβή (Model SH5001, Saehan Corp., Masan, Korea) και ακρίβεια 0,5 kg. Ο εξεταζόμενος ήταν καθιστός, με τον ώμο προσκολλημένο στο σώμα, τον αγκώνα σε ορθή γωνία και το βραχίονα και τον καρπό σε ουδέτερη θέση, σπρώχνοντας για 3 δευτερόλεπτα τη λαβή του χειροδυναμόμετρου προς τα πίσω με την ταυτόχρονη, συγκεκριμένου περιεχομένου και έντασης, παρότρυνση του εξεταστή. Η διαδικασία πραγματοποιήθηκε τρεις φορές για κάθε χέρι ξεκινώντας πάντα με το δεξί, με διαφορά χρόνου 1-2 λεπτών μεταξύ των επαναλήψεων και με τελική τιμή να θεωρείται η μέγιστη ένδειξη για κάθε χέρι αντίστοιχα.^{135, 136} Τέλος, έγινε σύγκριση με τις εκατοστιαίες τιμές αναφοράς ενός υγιούς ενήλικου πληθυσμού¹³⁷.

3.5. ΣΥΣΤΑΣΗ ΣΩΜΑΤΟΣ

Για τον υπολογισμό της σύστασης σώματος χρησιμοποιήθηκε ολοσωματικός σαρωτής DEXA (Lunar DPX-MD+, Lunar Corp., Madison, Wisconsin, USA) που αποτελεί και τη μέθοδο αναφοράς, μαζί με το αντίστοιχο λογισμικό της κατασκευαστικής εταιρείας (4.7e). Πιο συγκεκριμένα, με ολοσωματική ταχεία σάρωση αξιολογήθηκε η λιπώδης (g, %) και ισχνή μάζα σώματος (g), καθώς και η ολική περιεκτικότητα των οστών σε ανόργανα στοιχεία (g). Η μέτρηση/ανάλυση πραγματοποιήθηκε από κατάλληλα εκπαιδευμένη διαιτολόγο στη διάρκεια του προμεταμοσχευτικού ελέγχου των συμμετεχόντων, που επρόκειτο να λάβουν μόσχευμα από ζώντα δότη και έλαβε χώρα στο Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο μία ημέρα, επόμενη από συνεδρία αιμοκάθαρσης. Δεδομένης της οξείας επίδρασης πρωτίστως των χορηγούμενων μεταμοσχευτικά κορτικοστεροειδών στις υπό εξέταση παραμέτρους της σύστασης σώματος, οι λήπτες μοσχεύματος πτωματικής προέλευσης δεν υποβλήθηκαν σε μέτρηση DEXA καθώς αυτή θεωρήθηκε μη αντιπροσωπευτική των τιμών της προμεταμοσχευτικής περιόδου.

3.6. ΔΙΑΙΤΗΤΙΚΗ ΠΡΟΣΛΗΨΗ

Για την αξιολόγηση της διαιτητικής πρόσληψης ως προς διάφορα επιμέρους μακρο- και μικροθρεπτικά συστατικά ελήφθησαν 3 ανακλήσεις εικοσιτετραώρου (βλ. Παράρτημα), μία για ημέρα με συνεδρία αιμοκάθαρσης, μία για ημέρα πριν την αιμοκάθαρση και μία που αφορούσε Σαββατοκύριακο και ειδικότερα ημέρα Κυριακή. Η επιλογή αυτή έγινε προκειμένου να εξασφαλιστεί πως και για τους συμμετέχοντες με πρόγραμμα αιμοκάθαρσης Τρίτη-Πέμπτη-Σάββατο, η ανάκληση του Σαββατοκύριακου δε θα αφορούσε ημέρα με συνεδρία αιμοκάθαρσης. Οι ανακλήσεις εικοσιτετραώρου έγιναν τηλεφωνικά ή/και κατά πρόσωπο από κατάλληλα εκπαιδευμένη διαιτολόγο στη διάρκεια του προμεταμοσχευτικού ελέγχου των συμμετεχόντων εκείνων στη μελέτη, που επρόκειτο να λάβουν μόσχευμα από ζώντα δότη. Για τον προσδιορισμό των ποσοτήτων των τροφίμων που καταναλώθηκαν χρησιμοποιήθηκαν πρωτίστως μαγειρικά σκεύη (π.χ. κουταλιές σούπας/γλυκού, διαιτολογικό φλιτζάνι) και ευρέως γνωστά αντικείμενα (π.χ. σπιρτόκουτο, τράπουλα). Σε κάποιες περιπτώσεις χρησιμοποιήθηκε επικουρικά και ένα έντυπο μεριδολόγιο, στο οποίο απεικονίζονταν δύο, τρεις ή τέσσερις έγχρωμες φωτογραφίες διάφορων προζυγισμένων μερίδων τροφίμων.

Η ανάλυση των παραπάνω πληροφοριών ως προς τη διατροφική τους σύσταση έγινε από κατάλληλα εκπαιδευμένους διαιτολόγους με τη βοήθεια του υπολογιστικού προγράμματος διαιτητικής ανάλυσης Nutritionist Pro (Axxya Systems, USA). Το πρόγραμμα αυτό περιελάμβανε μία βάση δεδομένων με τη θρεπτική αξία μεγάλου αριθμού τροφίμων σύμφωνα με στοιχεία πρωτίστως από το United States Department of Agriculture (USDA). Κατά συνέπεια, για τα κατ'εξοχήν ελληνικά τρόφιμα πραγματοποιήθηκαν οι αναγκαίες προσομοιώσεις, με γνώμονα πάντα

την περιεκτικότητά τους σε θρεπτικά συστατικά. Αναφορικά με τα σύνθετα τρόφιμα που δεν περιλαμβάνονταν στη βάση δεδομένων, αυτά εισάγονταν στο υπολογιστικό φύλλο του κάθε συμμετέχοντα με βάση την καταγεγραμμένη, κατά τη λήψη της ανάκλησης εικοσιτετράωρου, αναλογία των επιμέρους συστατικών.

Τέλος, για την ορθότερη σύγκριση του επιπέδου ενεργειακής και πρωτεϊνικής πρόσληψης μεταξύ των συμμετεχόντων στη μελέτη, αλλά και προκειμένου να καταστεί δυνατή η σύγκριση με τις αντίστοιχες συστάσεις των επίσημων οργανισμών, η ενεργειακή και πρωτεϊνική πρόσληψη εκφράστηκαν ανά κιλό επιθυμητού ξηρού ΣΒ. Το επιθυμητό σωματικό βάρος υπολογίστηκε βάσει των σχετικών οδηγιών του ERBP (European Renal Best Practice)⁵⁸ (Πίνακας 3.6α).

ΠΙΝΑΚΑΣ 3.6α | Υπολογισμός επιθυμητού σωματικού βάρους ασθενών σε εξωνεφρική κάθαρση

Τρέχον Σωματικό Βάρος που αντιστοιχεί σε...	Επιθυμητό Σωματικό Βάρος
BMI < 20 kg/m ²	ΣΒ για BMI = 20 kg/m ²
BMI = 20-25 kg/m ²	τρέχον ΣΒ
25 kg/m ² ≤ BMI < 30 kg/m ²	ΣΒ για BMI = 25 kg/m ²
BMI ≥ 30 kg/m ²	διορθωμένο ΣΒ = (τρέχον ΣΒ + ΣΒ για BMI=25 kg/m ²)/2
BMI: δείκτης μάζας σώματος, ΣΒ: σωματικό βάρος	

3.7. ΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΘΡΕΨΗΣ

Για την εκτίμηση της προμεταμοσχευτικής κατάστασης θρέψης των συμμετεχόντων στη μελέτη από μία πιο πολυπαραγοντική σκοπιά, χρησιμοποιήθηκαν δύο εργαλεία που βασίζονταν πρωτίστως σε υποκειμενικά κριτήρια αξιολόγησης του επιπέδου θρέψης, το σκορ υποθρεψίας στην εξωνεφρική κάθαρση (Dialysis Malnutrition Score –DMS)¹³⁸ και το σκορ υποθρεψίας-φλεγμονής (Malnutrition-Inflammation Score –MIS)¹³⁹ της ερευνητικής ομάδας των Kalantar-Zadeh και συν. (βλ. Παράρτημα). Η συμπλήρωσή τους έγινε από κατάλληλα εκπαιδευμένη διαιτολόγο σε συνεργασία με την υπεύθυνη νεφρολόγο και βάσει και του ιατρικού φακέλου του κάθε συμμετέχοντα στη μελέτη. Για τους λήπτες μοσχεύματος από ζώντα δότη, η απαιτούμενη συνέντευξη έλαβε χώρα στη διάρκεια της προμεταμοσχευτικής τους νοσηλείας (1-5 ημέρες πριν την προγραμματισμένη ημερομηνία μεταμόσχευσης), ενώ για εκείνους που έλαβαν μόσχευμα πτωματικής προέλευσης η συμπλήρωση των εργαλείων πραγματοποιήθηκε εντός της 1^{ης} εβδομάδας μεταμοσχευτικά, ζητώντας τους να ανακαλέσουν τις σχετικές πληροφορίες από την προμεταμοσχευτική περίοδο της ζωής τους.

Αναφορικά με το περιεχόμενο των MIS και DMS, επρόκειτο ουσιαστικά για τροποποιημένες εκδοχές του κλασσικού εργαλείου υποκειμενικής σφαιρικής εκτίμησης (Subjective Global Assessment – SGA)¹⁴⁰, το οποίο είναι και το παλαιότερο χρονικά και ευρύτερα διαδεδομένο εργαλείο εκτίμησης της κατάστασης θρέψης μεταξύ νοσηλευόμενων ασθενών με διάφορες νοσογόνες καταστάσεις συμπεριλαμβανομένης και της ΧΝΝ¹⁴¹. Οι τροποποιήσεις είχαν συντελεστεί με τρόπο τέτοιο, ώστε τα εργαλεία αυτά να είναι αφενός μεν πιο ειδικά για τον πληθυσμό των νεφροπαθών σε εξωνεφρική κάθαρση και αφετέρου μέσω της ποσοτικοποίησης των ευρημάτων τους να παρέχουν μία αντικειμενικότερη εκτίμηση της κατάστασης θρέψης.

Πιο συγκεκριμένα, το DMS, εκτός του ιστορικού ΣΒ, διαιτητικής πρόσληψης, γαστρεντερικών συμπτωμάτων και διατροφικά σχετιζόμενου περιορισμού της λειτουργικής ικανότητας του κλασσικού SGA, λάμβανε επιπλέον υπόψη του τη σοβαρότητα των συνοδών νοσημάτων και τα έτη εξωνεφρικής κάθαρσης. Στο κομμάτι της φυσικής εξέτασης, περιοριζόταν στην εκτίμηση του βαθμού μείωσης της λιπώδους και μυϊκής μάζας, χωρίς εξέταση της πιθανής παρουσίας οιδήματος ή/και ασκίτη. Το MIS, εκτός των αντίστοιχων με το DMS προαναφερόμενων τροποποιήσεων, συμπεριελάμβανε επιπλέον ερωτήσεις για το BMI, τα επίπεδα αλβουμίνης στο αίμα και την ολική σιδηροδεσμευτική ικανότητα (Total Iron Binding Capacity –TIBC) (ή ενναλακτικά τις τιμές τρανσφερρίνης). Από τα επιμέρους σκορ κάθε υποερωτήματος των δύο εργαλείων προέκυπτε ένα συνολικό σκορ που κυμαινόταν από 7-35 για το DMS και 0-30 για το MIS αντίστοιχα, με τις υψηλότερες τιμές να υποδηλώνουν και σοβαρότερη υποθρεψία.

Στο πλαίσιο της παρούσας μελέτης, εξαιτίας του σημαντικά μειωμένου αριθμού ασθενών με διαθέσιμη μέτρηση της TIBC ή/και της τρανσφερρίνης προμεταμοσχευτικά, υπολογίστηκε συμπληρωματικά και το σκορ μίας τροποποιημένης εκδοχής του MIS. Συγκεκριμένα, για την εξαγωγή του συνολικού σκορ ελήφθησαν υπόψη οι εννέα από τις δέκα ερωτήσεις του αρχικού εργαλείου, χωρίς δηλαδή την ερώτηση που αφορούσε τις τιμές της TIBC ή τρανσφερρίνης.

3.8. ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΣΩΜΑΤΙΚΗΣ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑΣ

Για την αξιολόγηση της σωματικής δραστηριότητας χρησιμοποιήθηκε το Harokopio Physical Activity Questionnaire (HPAQ) (βλ. Παράρτημα), ένα ερωτηματολόγιο σχεδιασμένο από το Εργαστήριο Διατροφής & Κλινικής Διαιτολογίας του Χαροκοπείου Πανεπιστημίου και ελεγμένο για την αξιοπιστία του στον ελληνικό πληθυσμό¹⁴². Πιο συγκεκριμένα, το HPAQ εξέταζε τη διάρκεια και ένταση επιμέρους δραστηριοτήτων κατά την εργασία, στο σπίτι και κατά τον ελεύθερο χρόνο (π.χ. ψυχαγωγικές/κοινωνικές δραστηριότητες, αθλήματα) και εν συνεχεία μέσω αλγορίθμου που βασιζόταν στα METs και ατομικά χαρακτηριστικά (φύλο, ηλικία, ΣΒ, ύψος), εκτιμήθηκαν εμμέσως οι συνολικές ημερήσιες ενεργειακές δαπάνες των συμμετεχόντων στη μελέτη και το επίπεδο σωματικής τους δραστηριότητας (Physical Activity Level –PAL).

Η συμπλήρωση του HPAQ έγινε από κατάλληλα εκπαιδευμένο διαιτολόγο με τη μορφή συνέντευξης στη διάρκεια του προμεταμοσχευτικού ελέγχου των συμμετεχόντων εκείνων στη μελέτη, που επρόκειτο να λάβουν μόσχευμα από ζώντα δότη και εντός της 1^{ης} εβδομάδας μεταμοσχευτικά για τους λήπτες μοσχεύματος πτωματικής προέλευσης. Και στις δύο περιπτώσεις, η ανάκληση των πληροφοριών αφορούσε τη σωματική δραστηριότητα των συμμετεχόντων μία “τυπική” εβδομάδα του τελευταίου μήνα.

3.9. ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΠΟΙΟΤΗΤΑΣ ΖΩΗΣ

Για την αξιολόγηση της ποιότητας ζωής των συμμετεχόντων στη μελέτη χρησιμοποιήθηκε η μεταφρασμένη στα ελληνικά έκδοση του SF-36 Health Survey (βλ. Παράρτημα), ενός ερωτηματολογίου που εξετάζει την αντιλαμβανόμενη από το άτομο ποιότητα ζωής του ως συνάρτηση της σωματικής και ψυχικής του υγείας και η εγκυρότητα του οποίου έχει ελεγχθεί στον ελληνικό πληθυσμό¹⁴³. Η συμπλήρωση του SF-36 Health Survey πραγματοποιήθηκε με τη μορφή συνέντευξης στη διάρκεια του προμεταμοσχευτικού ελέγχου των συμμετεχόντων εκείνων στη μελέτη που επρόκειτο να λάβουν μόσχευμα από ζώντα δότη και εντός της 1^{ης} εβδομάδας μεταμοσχευτικά για τους λήπτες μοσχεύματος πτωματικής προέλευσης. Στους τελευταίους ειδικότερα, ζητήθηκε να ανακαλέσουν τις σχετικές πληροφορίες από την προμεταμοσχευτική περίοδο της ζωής τους.

Η ποσοτικοποίηση των απαντήσεων στις επιμέρους ερωτήσεις του SF-36 Health Survey πραγματοποιήθηκε με τη βοήθεια κατάλληλα διαμορφωμένου αλγορίθμου. Συγκεκριμένα, υπολογίστηκαν δύο ξεχωριστά σκορ για τις δύο συνιστώσες της αντιλαμβανόμενης ποιότητας ζωής, με εύρος τιμών 0-100%. Τιμές μεγαλύτερες του 50% υποδηλώνουν καλή σωματική ή/και ψυχική υγεία και μικρότερες του 50% κακή, με το 100% να αντιστοιχεί στη βέλτιστη δυνατή -βάσει ενός επιλεγμένου πληθυσμού αναφοράς από τις ΗΠΑ- σωματική ή/και ψυχική υγεία.¹⁴⁴

3.10. ΙΑΤΡΙΚΟ ΙΣΤΟΡΙΚΟ – ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ

Από το ιατρικό ιστορικό των συμμετεχόντων στη μελέτη ελήφθησαν στοιχεία για την προέλευση της νεφροπάθειας, τα συνοδά νοσήματα και λοιπά παθολογικά ευρήματα, καθώς και το είδος και τη χρονική διάρκεια της εξωνεφρικής κάθαρσης έως και την ημέρα της τρέχουσας μεταμόσχευσης. Επιπροσθέτως, από τους ιατρικούς φακέλους κατεγράφησαν πληροφορίες για το δότη του μοσχεύματος και συγκεκριμένα για την ηλικία του, το βαθμό ιστοσυμβατότητας με το λήπτη και αν ήταν ζων ή αποβιώσαντας.

Αναφορικά με την προμεταμοσχευτική φαρμακευτική αγωγή, εκτός των περιπτώσεων που στον ιατρικό φάκελο επισυνάπτονταν πρόσφατο ενημερωτικό έντυπο από τη νεφρολογική μονάδα παρακολούθησής τους, στην πλειονότητα των περιπτώσεων ρωτήθηκαν οι ίδιοι οι συμμετέχοντες

στη μελέτη για την αγωγή που λάμβαναν κατά την προμεταμοσχευτική περίοδο τόσο μόνοι τους, όσο και κατά τη διάρκεια των συνεδριών ΤΝ εφόσον υποβάλλονταν σε αιμοκάθαρση. Για τη φαρμακευτική αγωγή μεταμοσχευτικά, κατεγράφησαν τα φαρμακευτικά σκευάσματα και οι συνταγογραφούμενες δόσεις την ημέρα του εξιτηρίου από τη Μονάδα Μεταμόσχευσης Νεφρού, με εξαίρεση τις χορηγούμενες δόσεις ινσουλίνης ταχείας δράσης για τις οποίες κρατήθηκε αναλυτικό ιστορικό καθ' όλη τη διάρκεια της νοσηλείας των συμμετεχόντων στη μελέτη.

3.11. ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΕΣ ΕΞΕΤΑΣΕΙΣ

Από τη σχετική ηλεκτρονική βάση του ΓΝΑ «Λαϊκό» κατεγράφησαν τα αποτελέσματα των διαθέσιμων, κατά περίπτωση, κάτωθι εργαστηριακών εξετάσεων:

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΕΣ ΕΞΕΤΑΣΕΙΣ	ΠΡΟΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΤΙΚΑ		ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΤΙΚΑ
	ζώντας δότης	αποβιώσαντας δότης	
Γενική Αίματος	✓	✓	✓
Γλυκαιμικό Προφίλ (γλυκόζη, γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη†)	✓	✓	✓
Λιπιδαιμικό Προφίλ (ολική/HDL/LDL χοληστερόλη, τριγλυκερίδια)	✓	x	x
Δείκτες Νεφρικής Λειτουργίας (κρεατινίνη, ουρία, ουρικό οξύ, λεύκωμα ούρων)	✓	✓	✓
Ηλεκτρολύτες (νάτριο, κάλιο, φωσφόρος, ασβέστιο, μαγνήσιο)	✓	✓	✓
Πρωτεΐνες Αίματος, Δείκτες Αναιμίας & Φλεγμονής (ολικές πρωτεΐνες, αλβουμίνη, φερριτίνη†, τρανσφερρίνη†, TIBC†, σίδηρος†, CRP†)	✓	✓	✓

†Εργαστηριακές εξετάσεις διαθέσιμες για την προμεταμοσχευτική περίοδο των ληπτών μοσχεύματος από ζώντα δότη
TIBC: ολική σιδηροδεσμευτική ικανότητα, CRP: C-αντιδρώσα πρωτεΐνη

Αξίζει να σημειωθεί πως στις περιπτώσεις μεταμοσχεύσεων από ζώντα δότη, με εξαίρεση τη γενική αίματος που αφορούσε την πιο πρόσφατη εξέταση πριν την έναρξη της ανοσοκατασταλτικής θεραπείας έναρξης-επαγωγής (induction therapy), τα επίπεδα των υπόλοιπων δεικτών στο αίμα μετρήθηκαν εντός της τελευταίας εβδομάδας πριν την προγραμματισμένη ημέρα μεταμόσχευσης. Για τους λήπτες μοσχεύματος πτωματικής προέλευσης, οι προμεταμοσχευτικές εργαστηριακές εξετάσεις αφορούσαν τις πρώτες καταγεγραμμένες τιμές την ημέρα της έκτακτης εισαγωγής τους στη Μονάδα Μεταμόσχευσης Νεφρού του ΓΝΑ «Λαϊκό». Αναφορικά με τη μεταμοσχευτική περίοδο, με εξαίρεση τα επίπεδα γλυκόζης αίματος για τα οποία κρατήθηκε αναλυτικό ιστορικό καθ' όλη τη διάρκεια της νοσηλείας, κατεγράφησαν οι πιο πρόσφατες του εξιτηρίου από τη Μονάδα Μεταμόσχευσης Νεφρού εργαστηριακές εξετάσεις.

Τέλος, για τους λήπτες μοσχεύματος από ζώντα δότη πραγματοποιήθηκε σε συνεργασία με το ιατρικό και νοσηλευτικό προσωπικό του νοσοκομείου μία επιπλέον αιμοληψία για φύλαξη ορού και πλάσματος με σκοπό το μελλοντικό προσδιορισμό περισσότερων βιοχημικών δεικτών. Συγκεκριμένα, εντός της τελευταίας προμεταμοσχευτικής εβδομάδας και μετά από νηστεία τουλάχιστον 8 ωρών, ελήφθησαν περίπου 10 mL αίμα, διαδικασία που για τις περιπτώσεις των αιμοκαθαιρόμενων συμμετεχόντων στη μελέτη έλαβε χώρα μία ημέρα επόμενη συνεδρίας αιμοκάθαρσης ή κατά τη σύνδεση του νεφροπαθούς στον TN πριν την έναρξη της διαδικασίας κάθαρσης. Το αίμα τοποθετήθηκε σε 2 διαφορετικού τύπου σωληνάρια (vacutainers), ένα που περιείχε αιθυλενοδιάμινοτετραοξικό οξύ (EDTA) ως αντιπηκτικό και χρησιμοποιήθηκε για την απομόνωση πλάσματος και ένα το οποίο περιείχε αδρανές gel χωρίς κάποια πρόσθετη αντιπηκτική ουσία και χρησιμοποιήθηκε για την απομόνωση ορού. Ο διαχωρισμός των δειγμάτων ορού και πλάσματος πραγματοποιήθηκε με φυγοκέντρηση (Hettich centrifuge, Universal 32R, Tuttlingen, Germany) επί 10 min στις 3000 rpm στους 4°C στο χώρο του εργαστηρίου του Διαβητολογικού Ιατρείου του ΓΝΑ «Λαϊκό». Η διαδικασία της φυγοκέντρησης ήταν άμεση για το δείγμα που προοριζόταν για απομόνωση πλάσματος και με καθυστέρηση 30-40 min για εκείνο που προοριζόταν για απομόνωση ορού. Τα τελικά δείγματα ορού και πλάσματος διαμοιράστηκαν με τη βοήθεια πλαστικής πιπέτας μίας χρήσεως σε πλαστικά σωληνάρια (erpendorfs), σε ποσότητα περίπου 0.5 mL στο καθένα και αποθηκεύτηκαν σε βαθιά κατάψυξη (-80°C) στο Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο.

3.12. ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΤΙΚΕΣ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ

Σε συνεργασία με τον υπεύθυνο για κάθε συμμετέχοντα στη μελέτη νεφρολόγο, πραγματοποιήθηκε η καταγραφή των μεταμοσχευτικών επιπλοκών μέχρι και το εξιτήριο από τη Μονάδα Μεταμόσχευσης Νεφρού. Πιο συγκεκριμένα, διερευνήθηκε η εμφάνιση DGF, όπως αυτή ορίστηκε από τη μη ικανοποιητική πτώση των επίπεδων κρεατινίνης ή/και αποτυχία επίτευξης ικανοποιητικού επιπέδου διούρησης ή/και την ανάγκη αιμοκάθαρσης εντός της 1ης εβδομάδας μεταμοσχευτικά. Η επιβεβαίωση των περιπτώσεων AR έγινε μετά από διεξαγωγή βιοψίας στο μεταμοσχευμένο νεφρικό ιστό, ενώ των λοιμώξεων του ουροποιητικού μέσω ουροκαλλιιεργειών. Για τις διαταραχές του μεταβολισμού της γλυκόζης, επαναλαμβανόμενες, για τουλάχιστον δύο ημέρες τιμές γλυκόζης νηστείας ≥ 126 mg/dL ή/και τυχαίου δείγματος γλυκόζης αίματος ≥ 200 mg/dL, υποδείκνυαν την ανάπτυξη NODAT, ενώ τιμές γλυκόζης νηστείας ≥ 100 mg/dL και ταυτόχρονα < 126 mg/dL παρέπεμπαν σε IFG. Αναφορικά με τις περιεγχειρητικές επιπλοκές, η αιματοουρία και η λεμφοκήλη καθορίστηκαν με βάση την παρουσία αίματος στα συλλεγόμενα μέσω καθετήρα ούρα και την απότομη αύξηση ή/και αποτυχία σταδιακής πτώσης του όγκου της παροχέτευσης, αντίστοιχα.

Επιπροσθέτως, από την καρτέλα των ασθενών συγκεντρώθηκαν πληροφορίες για το ΣΒ, τον όγκο των προσλαμβανόμενων υγρών και εκείνο των αποβαλλόμενων ούρων 0-1 ημέρα προ του εξιτηρίου, για την ημερομηνία εξόδου της παροχέτευσης του χειρουργικού τραύματος, καθώς και για τις συνεδρίες αιμοκάθαρσης στις οποίες χρειάστηκε να υποβληθούν, κάποιοι εξ αυτών, στη διάρκεια της μεταμοσχευτικής περιόδου.

3.13. ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Η στατιστική ανάλυση των δεδομένων έγινε με τη χρήση του στατιστικού προγράμματος SPSS 13.0 για τα Windows.

Η κανονικότητα των μεταβλητών αξιολογήθηκε γραφικά. Οι κανονικά κατανοημένες συνεχείς μεταβλητές εκφράστηκαν ως μέση τιμή $\pm$ τυπική απόκλιση, εκείνες που δεν παρουσίαζαν κανονική κατανομή ως διάμεσος (25° - 75° εκατοστημόριο), ενώ οι κατηγορικές μεταβλητές εκφράστηκαν ως απόλυτες τιμές (N) και ποσοστά (%). Για τον καθορισμό των διαφορών μεταξύ των ληπτών μοσχεύματος από ζώντα και εκείνων από αποβιώσαντα δότη, καθώς και των διαφορών σε επίπεδο επιπλοκών μεταξύ των ασθενών με πρόβλημα δυσθρεψίας και εκείνων με καλή κατάσταση θρέψης προμεταμοσχευτικά, πραγματοποιήθηκε ο έλεγχος t-test του Student και ο μη παραμετρικός έλεγχος των Mann-Whitney, για τις κανονικά και μη κανονικά κατανοημένες συνεχείς μεταβλητές, αντίστοιχα. Για τις περιπτώσεις σύγκρισης μεταξύ ποιοτικών μεταβλητών με περισσότερες από δύο κατηγορίες με κανονικά και μη κανονικά κατανοημένες συνεχείς μεταβλητές, χρησιμοποιήθηκαν οι έλεγχοι One-way ANOVA και Kruskal-Wallis test, αντίστοιχα. Για τις συγκρίσεις σε επίπεδο κατηγορικών μεταβλητών, πραγματοποιήθηκε ο έλεγχος χ^2 . Η ύπαρξη συσχετίσεων μεταξύ των μεταμοσχευτικών επιπλοκών με τους διάφορους προμεταμοσχευτικούς δείκτες θρέψης εξετάστηκε με τους συντελεστές συσχέτισης r των Pearson και Spearman.

Σε όλες τις αναλύσεις το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας ήταν το $p < 0.05$.

4. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Στην παρούσα μελέτη συμμετείχαν 29 συνολικά ασθενείς με ΧΝΝ τελικού σταδίου, από τους οποίους 14 υποβλήθηκαν σε προγραμματισμένη μεταμόσχευση νεφρού από συγγενικό, ζώντα δότη και 15 έλαβαν μόσχευμα πτωματικής προέλευσης (**Πίνακας 4.1**). Αναφορικά με τα δημογραφικά χαρακτηριστικά του δείγματος (**Πίνακας 4.1**), η εκπροσώπηση του ανδρικού φύλου ήταν υπερδιπλάσια του γυναικείου, ενώ μόλις το 1/3 των συμμετεχόντων ήταν υψηλού μορφωτικού ή/και οικονομικού επιπέδου. Τέλος, η αξιολόγηση της ποιότητας ζωής ανέδειξε πως η αντιλαμβανόμενη από τους ασθενείς σωματική και ψυχική τους υγεία, κατά την προμεταμοσχευτική περίοδο, ήταν οριακά και ηπιώς επιβαρυμένες, αντίστοιχα ($48,4\% \pm 8,3\%$ για τη σωματική και $41,6\% \pm 10,9\%$ για την ψυχική τους υγεία, συγκρινόμενες με το 100% που περιγράφει τη βέλτιστη δυνατή ποιότητα ζωής).

ΠΙΝΑΚΑΣ 4.1 | Περιγραφικά χαρακτηριστικά του δείγματος

	N (%)
Φύλο	
Άνδρες	20 (69)
Γυναίκες	9 (31)
Μορφωτικό Επίπεδο	
Χαμηλό	4 (13,8)
Μέτριο	15 (51,7)
Υψηλό	10 (34,5)
Ετήσιο Εισόδημα	
Χαμηλό	11 (37,9)
Μέτριο	9 (31)
Υψηλό	9 (31)
Αιτιολογία ΧΝΝ	
Σακχαρώδης διαβήτης	2 (6,9)
Αρτηριακή υπέρταση	3 (10,3)
Σπειραματονεφρίτιδα	6 (20,7)
Κληρονομούμενη	6 (20,7)
Συγγενής πάθηση	4 (13,8)
Άγνωστη	8 (27,6)

ΧΝΝ: Χρόνια Νεφρική Νόσος

Με εξαίρεση δύο ασθενείς στους οποίους η κύρια μέθοδος υποκατάστασης της νεφρικής τους λειτουργίας υπήρξε η CAPD, οι υπόλοιποι είχαν υποβληθεί αποκλειστικά σε αιμοκάθαρση με TN, με το μέσο χρόνο εξωνεφρικής κάθαρσης για το σύνολο του δείγματος, να υπολογίζεται στα 3,5 (1,6-7,5) έτη. Αξίζει ωστόσο να σημειωθεί, πως όπως φαίνεται στον **Πίνακα 4.2**, οι λήπτες μοσχεύματος πτωματικής προέλευσης βρίσκονταν για στατιστικά σημαντικά περισσότερο χρονικό

διάστημα σε εξωνεφρική κάθαρση ($p < 0,001$). Επιπροσθέτως, η μέση ηλικία τους ήταν τα 55,1 έτη, δηλαδή ήταν σχεδόν μία εικοσαετία γηραιότεροι συγκριτικά με τους λήπτες μοσχεύματος από ζώντα δότη ($p = 0,001$). Η μέση ηλικία των δοτών των νεφρικών μοσχευμάτων δε διέφερε στατιστικά σημαντικά μεταξύ των δύο ομάδων και υπολογίστηκε στα 56,8 έτη.

ΠΙΝΑΚΑΣ 4.2 | Περιγραφικά χαρακτηριστικά του συνόλου του δείγματος & ανά κατηγορία δότη

	Σύνολο	Από ζώντα δότη	Από αποβιώσαντα δότη	
	Μέση Τιμή $\pm$ TA	Μέση Τιμή $\pm$ TA	Μέση Τιμή $\pm$ TA	p-value [†]
Ηλικία λήπτη (έτη)	46,0 $\pm$ 16,2	36,2 $\pm$ 14,4	55,1 $\pm$ 12,2	0,001
Ηλικία δότη (έτη)	56,8 $\pm$ 14,5	55,6 $\pm$ 12,7	57,9 $\pm$ 16,4	0,669
	Διάμεσος (25 ^ο -75 ^ο εκατοστημόριο)	Διάμεσος (25 ^ο -75 ^ο εκατοστημόριο)	Διάμεσος (25 ^ο -75 ^ο εκατοστημόριο)	p-value [‡]
Διάρκεια εξωνεφρικής κάθαρσης (έτη)	3,5 (1,6-7,5)	1,63 (0,9-2,5)	7,1 (5,2-9,9)	<0,001

[†]Επίπεδο σημαντικότητας για τη σύγκριση μεταξύ των δύο ομάδων (έλεγχος t-test)

[‡]Επίπεδο σημαντικότητας για τη σύγκριση μεταξύ των δύο ομάδων (μη παραμετρικός έλεγχος Mann-Whitney)

Αναφορικά με τους υπό εξέταση προμεταμοσχευτικούς δείκτες θρέψης αυτοί παρουσιάζονται αναλυτικά στον **Πίνακα 4.3**. Πιο συγκεκριμένα, η μέση τιμή του BMI για το σύνολο του δείγματος υπολογίστηκε στα 25,2 kg/m², με την ομάδα ασθενών που έλαβε μόσχευμα από ζώντα και την ομάδα ληπτών μοσχεύματος πτωματικής προέλευσης να διαφέρουν μεταξύ τους στατιστικά σημαντικά ($p = 0,032$). Μάλιστα, το 60% των ληπτών μοσχεύματος πτωματικής προέλευσης ήταν υπέρβαροι ή παχύσαρκοι έναντι μόλις 1/3 στην ομάδα των ληπτών μοσχεύματος από ζώντα δότη, ομάδα στην οποία υπήρχαν και δύο ασθενείς με BMI <20 kg/m². Αξίζει επίσης να σημειωθεί, πως στην ομάδα ληπτών μοσχεύματος από ζώντα δότη διπλάσιος ήταν κι ο αριθμός των ασθενών με BMI <23 kg/m², ένα κατώφλι πάνω από το οποίο σύμφωνα με την ομάδα του ERBP (European Renal Best Practice) πρέπει να διατηρούνται οι νεφροπαθείς σε εξωνεφρική κάθαρση προκειμένου να περιορίσουν τις επιπτώσεις της υποθρεψίας.

Αναφορικά με τη σύσταση σώματος, χαρακτηριστικός ήταν ο συνδυασμός μειωμένης μυϊκής και αυξημένης λιπώδους μάζας σώματος στο σύνολο του δείγματος. Συγκεκριμένα, το 71,4% και 80% των ασθενών βρίσκονταν κάτω από το 5^ο εκατοστημόριο των προτεινόμενων από το KDOQI τιμών αναφοράς για τις MAMC και MAMA και ταυτοχρόνως 8 στους 10 πάνω από το 95^ο εκατοστημόριο και των τιμών αναφοράς για την TSF. Αξίζει ωστόσο να σημειωθεί, πως όταν έγινε σύγκριση μεταξύ των δύο ομάδων ασθενών, οι λήπτες μοσχεύματος από αποβιώσαντα δότη φάνηκε να έχουν στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερη TSF ($p = 0,010$) και χαμηλότερες τιμές MAMC ($p = 0,005$) και MAMA ($p = 0,006$).

ΠΙΝΑΚΑΣ 4.3 | Προμεταμοσχευτικοί δείκτες θρέψης του συνόλου του δείγματος & ανά κατηγορία δότη

	Σύνολο	Από ζώντα δότη	Από αποβιώσαντα δότη	
	N (%)	N (%)	N (%)	p-value†
<i>ΔΕΙΚΤΗΣ ΜΑΖΑΣ ΣΩΜΑΤΟΣ</i>				
Κατηγορίες BMI				
Λιποβαρές	2 (6,9)	2 (14,3)	-	0,162
Φυσιολογικό	13 (44,8)	7 (50)	6 (40)	
Υπέρβαρο	11 (37,9)	5 (35,7)	6 (40)	
Παχυσαρκία	3 (10,3)	-	3 (20)	
	Μέση Τιμή ± TA	Μέση Τιμή ± TA	Μέση Τιμή ± TA	p-value‡
BMI (kg/m²)	25,2 ± 3,9	23,6 ± 3,3	26,6 ± 3,9	0,032
<i>ΣΥΣΤΑΣΗ ΣΩΜΑΤΟΣ</i>				
MAC (cm)	30,9 ± 3,1	31,0 ± 3,5	30,9 ± 2,9	0,933
TSF (mm)	35,7 ± 13,1	29,4 ± 11,0	41,5 ± 12,5	0,010
MAMC (cm)	19,8 ± 3,9	21,8 ± 4,0	17,9 ± 2,8	0,005
cMAMA (cm²)	23,28 ± 12,9	29,8 ± 14,0	17,2 ± 8,2	0,006
<i>ΒΙΟΧΗΜΙΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ</i>				
Ολικές πρωτεΐνες (g/dL)	7,3 ± 0,5	7,2 ± 0,6	7,3 ± 0,5	0,919
Αλβουμίνη (g/dL)	4,5 ± 0,3	4,5 ± 0,3	4,5 ± 0,2	0,786
	Διάμεσος (25 ^ο -75 ^ο εκατοστημόριο)	Διάμεσος (25 ^ο -75 ^ο εκατοστημόριο)	Διάμεσος (25 ^ο -75 ^ο εκατοστημόριο)	p-value*
Κρεατινίνη (mg/dL)	8,9 (8,5-11,3)	8,9 (7,9-11,2)	8,9 (8,6-11,4)	0,629
Λεμφοκύτταρα (/μL)	1.460 (1.125-1.800)	1.590 (1.368-1.870)	1.350 (975-1.800)	0,141
<i>ΦΥΣΙΚΗ ΚΑΤΑΣΤΑΣΗ</i>				
PAL	1,3 (1,2-1,4)	1,4 (1,3-1,7)	1,2 (1,1-1,4)	0,021

†Επίπεδο σημαντικότητας για τη σύγκριση μεταξύ των δύο ομάδων (έλεγχος Χ²)

‡Επίπεδο σημαντικότητας για τη σύγκριση μεταξύ των δύο ομάδων (έλεγχος t-test)

*Επίπεδο σημαντικότητας για τη σύγκριση μεταξύ των δύο ομάδων (μη παραμετρικός έλεγχος Mann-Whitney)

BMI: δείκτης μάζας σώματος, MAC: περιφέρεια μέσου βραχίονα, TSF: δερματική πτυχή τρικεφάλου, MAMC: περιφέρεια μυός μέσου βραχίονα, cMAMA:διορθωμένη επιφάνεια μυός μέσου βραχίονα, PAL: επίπεδο σωματικής δραστηριότητας

Μάλιστα, η σύγκριση των δεικτών αυτών με τις προτεινόμενες από το KDOQI εκατοστιαίες θέσεις αναφοράς, έδειξε πως σε επίπεδο μυϊκής μάζας -όπως αυτή αντικατοπτρίζονταν από τις MAMC και MAMA-, ένα 80% και 86,7% των ληπτών μοσχεύματος πτωματικής προέλευσης είχαν τιμές <5^η εκατοστιαία θέση έναντι του 53,8% και 70% αντίστοιχα, των ασθενών που έλαβαν μόσχευμα από ζώντα δότη. Το πλεονέκτημα αυτό στους δείκτες εκτίμησης της μυϊκής μάζας των ληπτών μοσχεύματος από ζώντα δότη δεν επιβεβαιώθηκε και αναφορικά με την TSF, καθώς και στις δύο ομάδες το 80% των ασθενών ξεπερνούσε την 95η εκατοστιαία θέση του αντίστοιχου πληθυσμού αναφοράς. Όσον αφορά τους υπόλοιπους βιοχημικούς δείκτες εκτίμησης της κατάστασης θρέψης, όπως φαίνεται στον **Πίνακα 4.3**, η μέση τιμή των επιπέδων ολικών πρωτεϊνών και αλβουμίνης ορού αίματος προμεταμοσχευτικά, ήταν εντός των φυσιολογικών ορίων, με κανέναν ασθενή να έχει κάτω από τα 3,8 g αλβουμίνης/dL, που θεωρούνται ένδειξη κακής θρέψης. Αντιθέτως, η διάμεσος του αριθμού των λεμφοκυττάρων ήταν κάτω των φυσιολογικών τιμών του δείκτη, με περισσότερους από έναν στους δύο ασθενείς του δείγματος να εμφανίζει ήπια (800-1500 λεμφοκύτταρα/mm³) ή σοβαρή (<800 λεμφοκύτταρα/mm³) ανεπάρκεια, κατά τον προμεταμοσχευτικό έλεγχο.

ΠΙΝΑΚΑΣ 4.4 | Συνοπτικά εργαλεία εκτίμησης θρέψης του συνόλου του δείγματος & ανά κατηγορία δότη

	Σύνολο	Από ζώντα δότη	Από αποβιώσαντα δότη	
	Μέση Τιμή ± TA	Μέση Τιμή ± TA	Μέση Τιμή ± TA	p-value [†]
DMS	11,6 ± 2,3	10,7 ± 2,4	12,5 ± 1,9	0,040
mMIS	4,2 ± 2,3	3,6 ± 2,6	4,8 ± 2,0	0,233
	Διάμεσος (25^ο-75^ο εκατοστημόριο)			
MIS	4,0 (3-5)	-	-	-

[†]Επίπεδο σημαντικότητας για τη σύγκριση μεταξύ των δύο ομάδων (έλεγχος t-test)

DMS:σκορ υποθρεψίας στην εξωνεφρική κάθαρση, (m)MIS: (τροποποιημένο) σκορ υποθρεψίας-φλεγμονής

Η εφαρμογή των δύο συνοπτικών εργαλείων εκτίμησης της κατάστασης θρέψης (**Πίνακας 4.4**), δεν ανέδειξε κάποιον ασθενή σε κίνδυνο για κακή θρέψη, δεδομένου ότι το μέσο σκορ του συνόλου των ασθενών ήταν αρκετά χαμηλό. Και τα δύο σκορ πάντως ήταν υψηλότερα για τους λήπτες μοσχεύματος πτωματικής προέλευσης, συγκριτικά με τους λήπτες μοσχεύματος από ζώντα δότη, με τη διαφορά στην περίπτωση του DMS να φτάνει και επίπεδα στατιστικής σημαντικότητας (p=0,040).

Στον **Πίνακα 4.5** παρατίθενται κάποιοι επιπρόσθετοι δείκτες θρέψης, για τους οποίους είχαν συλλεχθεί δεδομένα μόνο από τους λήπτες μοσχεύματος από ζώντα δότη. Πιο συγκεκριμένα, από τις ανακλήσεις 24ώρου εκτιμήθηκαν τα επίπεδα πρωτεϊνικής πρόσληψης των ασθενών, τα οποία για το σύνολο των ασθενών ήταν εντός των συστάσεων, καθώς και η προσλαμβανόμενη ενέργεια, με μόλις το 25% των ασθενών να ικανοποιεί το στόχο των συστάσεων για πρόσληψη 35 kcal/kg ΣΒ. Από την άλλη, μόνο για δύο ασθενείς είχε καταγραφεί τιμή δύναμης στο κύριο χέρι <10^{ου} εκατοστημορίου, εκ των οποίων μάλιστα στον έναν στο χέρι αυτό βρισκόταν και η fistula. Επιπροσθέτως, η τιμή της διαμέσου των επιπέδων ολικής χοληστερόλης ήταν εντός των φυσιολογικών ορίων και κανένας ασθενής δεν εμφάνιζε τιμές μικρότερες των 100 mg/dL που θεωρούνται ένδειξη κακής θρέψης. Όσον αφορά τη σύσταση σώματος, με εξαίρεση το λόγο περιφέρειας μέσης προς περιφέρεια ισχίων στις γυναίκες, οι υπόλοιποι διάμεσοι των δεικτών κεντρικής κατανομής του σωματικού λίπους ήταν χαμηλότεροι των παθολογικών.

ΠΙΝΑΚΑΣ 4.5 | Επιπρόσθετοι προμεταμοσχευτικοί δείκτες θρέψης σε λήπτες μοσχεύματος από ζώντα δότη

Διάμεσος (25 ^ο -75 ^ο εκατοστημόριο)			
ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΗ ΠΡΟΣΛΗΨΗ			
Ενέργεια/kg εΣΒ (kcal/kg)	31,9 (29,9-37,2)		
Πρωτεΐνη/kg εΣΒ (g/kg)	1,2 (1,1-1,5)		
ΒΙΟΧΗΜΙΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ			
Ολική χοληστερόλη (mg/dL)	162,5 (145,3-195,8)		
	Άνδρες	Γυναίκες	Σύνολο
ΣΥΣΤΑΣΗ ΣΩΜΑΤΟΣ			
Περιφέρεια μέσης (cm)	87,8 (78,2-99,8)	74,6 (71,3-93,7)	85,1 (75,2-98,4)
Περιφέρεια μέσης/ ισχίων	0,87 (0,80-0,94)	0,83 (0,74-0,90)	0,86 (0,79-0,92)
DXA			
Λιπώδης μάζα (%)	21,6 (15,1-32,8)	33,2 (26,6-34,9)	26,6 (16,7-33,5)
Λιπώδης μάζα (g)	13.465 (9.819-27.981)	16.728 (10.649-19.722)	14.988 (10.664-22.712)
Άλιπη μάζα (g)	51.560 (47.047-59.415)	33.688 (29.378-34.324)	49.406 (34.006-55.147)
ΦΥΣΙΚΗ ΚΑΤΑΣΤΑΣΗ			
Χειροδυναμομέτρηση (kg)	40,8 (33,9-45,8)	27,3 (18,9-34,9)	36,8 (31,4-44,3)

DXA: απορροφησιομετρία ακτίνων Χ διπλής ενέργειας, εΣΒ: επιθυμητό σωματικό βάρος

Στον **Πίνακα 4.6** παρατίθενται οι πληροφορίες που συλλέχθηκαν για τη μεταμοσχευτική πορεία των συμμετεχόντων στη μελέτη. Η διάμεσος του χρόνου νοσηλείας τους υπολογίστηκε σε 18 ημέρες, με τους λήπτες μοσχεύματος από ζώντα δότη να νοσηλεύονται για στατιστικά σημαντικά μικρότερο χρονικό διάστημα κατά την άμεση μεταμοσχευτική περίοδο συγκριτικά με εκείνους που έλαβαν μόσχευμα από αποβιώσαντα δότη ($p=0,028$). Όσον αφορά τη λειτουργία του μεταμοσχευμένου νεφρικού ιστού κατά το εξιτήριο από το νοσοκομείο, τόσο η τιμή της διαμέσου όσο και η μέση τιμή του eGFR σύμφωνα με τις MDRD και CG εξισώσεις, αντιστοιχούσαν στο στάδιο 3α των αναθεωρημένων οδηγιών για την κατηγοριοποίηση των σταδίων της ΧΝΝ. Σε επίπεδο επιπλοκών στη λειτουργία του μοσχεύματος κατά τη διάρκεια της νοσηλείας, το 80% των ληπτών μοσχεύματος πτωματικής προέλευσης εμφάνισε DGF, με την τιμή της διαμέσου των συνεδριών TN που απαιτήθηκαν, έως ότου επιτευχθεί ικανοποιητική λειτουργία του μοσχεύματος, να υπολογίζεται ίση με 5 (0-6). Αντίθετα, κανείς ασθενής της ομάδας που έλαβε μόσχευμα από ζώντα δότη δεν παρουσίασε αυτού του τύπου την επιπλοκή και μόνο δύο ασθενείς χρειάστηκαν αιμοκάθαρση. Το πλεονέκτημα αυτό διατηρήθηκε, καθώς οι λήπτες μοσχεύματος από ζώντα εξήλθαν με στατιστικά σημαντικά καλύτερη νεφρική λειτουργία, όταν αυτή εκτιμήθηκε με τις εξισώσεις του eGFR ($p<0,001$). Εντούτοις, ο τελικός βαθμός πρωτεϊνουρίας, δε διέφερε μεταξύ των δύο ομάδων ($p=0,910$).

Αναφορικά με τις επιπλοκές που άπτονται περισσότερο της περιεγχειρητικής πορείας των ασθενών, σχεδόν ένας στους τέσσερις παρουσίασε κάποια καθαρά, χειρουργικής φύσεως επιπλοκή. Λίγο μεγαλύτερη ήταν η συχνότητα των λοιμώξεων που έφτασε το 31% στο σύνολο του δείγματος, ενώ η μέση τιμή παραμονής της παροχέτευσης του τραύματος υπολογίστηκε στις $11,6 \pm 7,2$ ημέρες. Όταν εξετάστηκε η συχνότητα των επεισοδίων οξείας απόρριψης, αυτή υπολογίστηκε στο 20,7% επί του συνόλου του δείγματος, από τους οποίους όμως μόλις ένας ασθενής προερχόταν από την ομάδα με τα μοσχεύματα πτωματικής προέλευσης ($p=0,054$). Τέλος, αναφορικά με τις διαταραχές του μεταβολισμού της γλυκόζης, αν και ένα ποσοστό της τάξης του 79,3% ανέπτυξε κάποιας μορφής υπεργλυκαιμία στη διάρκεια της νοσηλείας, περίπου σε έναν στους τέσσερις ασθενείς του δείγματος η υπεργλυκαιμία αυτή διατηρήθηκε μέχρι και το εξιτήριο από το νοσοκομείο.

ΠΙΝΑΚΑΣ 4.6 | Μεταμοσχευτικές επιπλοκές στο σύνολο του δείγματος & ανά κατηγορία δότη

	Σύνολο	Από ζώντα δότη	Από αποβιώσαντα δότη	
	Διάμεσος (25 ^ο -75 ^ο εκατοστημόριο)	Διάμεσος (25 ^ο -75 ^ο εκατοστημόριο)	Διάμεσος (25 ^ο -75 ^ο εκατοστημόριο)	p-value†
Διάρκεια νοσηλείας (ημέρες)	18,0 (15,0-22,0)	17,0 (14,8-19,0)	21,0 (16,0-25,0)	0,028
<i>ΔΥΣΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΜΟΣΧΕΥΜΑΤΟΣ</i>				
Συνεδρίες αιμοκάθαρσης	0 (0-5)	-	5 (0-6)	0,001
Ολικές πρωτεΐνες ούρων (g/dL)	10 (0-15)	10 (0-20)	10 (0-10)	0,910
eGFR_{MDRD} (mL/min/1,73m ²)	49,8 (32,3-57,5)	58,2 (53,5-72,2)	32,7 (27,9-46,1)	<0,001
	Μέση Τιμή ± ΤΑ	Μέση Τιμή ± ΤΑ	Μέση Τιμή ± ΤΑ	p-value‡
eGFR_{CG} (mL/min/1,73m ²)	56,3 ± 20,3	72,1 ± 15,7	42,6 ± 12,3	<0,001
	N (%)	N (%)	N (%)	p-value*
DGF	12 (41,4)	-	12 (80)	<0,001
<i>ΠΕΡΙΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΕΣ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ</i>				
Χειρουργικές				
Ουρολογικές	3 (10,3)	1 (7,1)	2 (13,3)	0,584
Αιμορραγικές	1 (3,4)	1 (7,1)	-	0,292
Τραύματος	3 (10,3)	1 (7,1)	2 (13,3)	0,584
Λοιμώξεις	9 (31)	6 (42,9)	3 (20)	0,184
	Μέση Τιμή ± ΤΑ	Μέση Τιμή ± ΤΑ	Μέση Τιμή ± ΤΑ	p-value‡
Διάρκεια παροχέτευσης (ημέρες)	11,6 ± 7,2	9,5 ± 4,5	13,4 ± 8,6	0,150
	N (%)	N (%)	N (%)	p-value*
<i>ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΚΕΣ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ</i>				
AR (κυτταρική)	6 (20,7)	5 (35,7)	1 (6,7)	0,054
<i>ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΥ ΓΛΥΚΟΖΗΣ</i>				
IFG	19 (65,5)	10 (71,4)	9 (64,3)	0,686
NODAT	17 (58,6)	8 (57,1)	9 (64,3)	0,699
IFG ή NODAT	23 (79,3)	12 (85,7)	11 (73,3)	0,411
Υπεργλυκαιμία (εξιτήριο)	8 (27,6)	2 (14,3)	6 (40)	0,122

† Επίπεδο σημαντικότητας για τη σύγκριση μεταξύ των δύο ομάδων (μη παραμετρικός έλεγχος Mann-Whitney)

‡ Επίπεδο σημαντικότητας για τη σύγκριση μεταξύ των δύο ομάδων (έλεγχος t-test)

* Επίπεδο σημαντικότητας για τη σύγκριση μεταξύ των δύο ομάδων (έλεγχος Χ²)

eGFR_{MDRD}: εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης σύμφωνα με την εξίσωση της μελέτης “Modification of Diet in Renal Disease”, eGFR_{CG}: εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης σύμφωνα με την εξίσωση Cockcroft-Gault, DGF: καθυστερημένη λειτουργία μοσχεύματος, AR: οξεία απόρριψη, IFG: διαταραγμένη γλυκόζη νηστείας, NODAT: νεοεμφανιζόμενος διαβήτης μετά τη μεταμόσχευση

Σε επίπεδο γραμμικών συσχετίσεων, εξετάστηκε το σύνολο των δεικτών θρέψης σε συνάρτηση με τις σημαντικότερες συνιστώσες της μεταμοσχευτικής πορείας των ασθενών, από τη σκοπιά των δύο συστατικών της δυσθρεψίας, την υπερ- και την υποθρεψία.

Αναφορικά με την υπερθρεψία, υψηλές τιμές BMI φάνηκε να συμβάλουν στη δυσλειτουργία του μοσχεύματος (**Πίνακας 4.7**). Συγκεκριμένα, ο BMI εξεταζόμενος τόσο ως συνεχής μεταβλητή όσο και σαν υπέρβαρο ή/και παχυσαρκία, σχετίστηκε θετικά με την εμφάνιση DGF και τον αριθμό των απαιτούμενων συνεδριών αιμοκάθαρσης, ενώ το υψηλό BMI προμεταμοσχευτικά έτεινε να σχετίζεται και με χειρότερη νεφρική λειτουργία (eGFR) κατά το εξιτήριο από το νοσοκομείο. Τα ευρήματα αυτά επιβεβαιώθηκαν κι όταν ως δείκτης υπερθρεψίας χρησιμοποιήθηκε η TSF, η οποία μάλιστα έδωσε σε επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας πολύ ισχυρότερες συσχετίσεις (**Πίνακας 4.7**). Αντιθέτως, η περιφέρεια μέσης και μέσης προς ισχίων και η λιπώδης μάζα σώματος, όπως αυτή προέκυψε από τη μέτρηση του DEXA, δε φάνηκε να σχετίζονται με κάποια από τις συνιστώσες της δυσλειτουργίας του μοσχεύματος στην ομάδα των ληπτών μοσχεύματος από ζώντα δότη, για τους οποίους υπήρχε διαθέσιμη η σχετική πληροφόρηση.

ΠΙΝΑΚΑΣ 4.7 | Συσχέτιση προμεταμοσχευτικών δεικτών υπερθρεψίας με τη δυσλειτουργία του μοσχεύματος

ΔΥΣΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΜΟΣΧΕΥΜΑΤΟΣ										
	DGF		Συνεδρίες αιμοκάθαρσης		eGFR _{MDRD} (mL/min/1,73m ²)		eGFR _{CG} (mL/min/1,73m ²)		Ολικές πρωτεΐνες ούρων (g/dL)	
	r _{sp}	p-value	r _{sp}	p-value	r _{sp}	p-value	r _{sp}	p-value	r _{sp}	p-value
BMI (kg/m ²)	0,494	0,006	0,427	0,021	-0,363	0,058	-0,101 [†]	0,609	0,054	0,783
BMI >25 kg/m²	0,449	0,014	0,417	0,025	-0,234	0,230	-0,009	0,964	0,132	0,493
BMI >30 kg/m²	0,404	0,030	0,230	0,229	-0,107	0,587	0,021	0,914	0,210	0,273
TSF	0,624	<0,001	0,532	0,003	-0,395	0,037	-0,258 [†]	0,186	-0,141	0,466

[†]Συντελεστής συσχέτισης του Pearson

BMI: δείκτης μάζας σώματος, TSF: δερματική πτυχή τρικεφάλου, DGF: καθυστερημένη λειτουργία μοσχεύματος, eGFR_{MDRD}: εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης σύμφωνα με την εξίσωση της μελέτης “Modification of Diet in Renal Disease”, eGFR_{CG}: εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης σύμφωνα με την εξίσωση Cockcroft-Gault

Όσον αφορά τις περιεγχειρητικές επιπλοκές, η παχυσαρκία παρουσίασε μία τάση για θετική συσχέτιση με τη χρονική διάρκεια παραμονής της παροχέτευσης του τραύματος ($r=0,345$, $p=0,072$). Από την άλλη, αναδείχτηκε μία τάση για μικρότερη πιθανότητα εμφάνισης των χειρουργικής φύσεως επιπλοκών αυξανόμενου των τιμών του BMI ($r=-0,337$, $p=0,074$), εύρημα που αντιστράφηκε όταν η υπερθρεψία εξετάστηκε από τη σκοπιά της κεντρικής κατανομής του σωματικού λίπους. Συγκεκριμένα, η περιφέρεια μέσης και ο λόγος περιφέρειας μέσης προς ισχίων βρέθηκαν να σχετίζονται στατιστικά σημαντικά θετικά με την εμφάνιση των χειρουργικών επιπλοκών στους ασθενείς που είχαν λάβει μόσχευμα από ζώντα δότη ($r=0,624$, $p<0,001$ και $r=0,624$, $p<0,001$, αντίστοιχα). Όσον αφορά τις υπόλοιπες συνιστώσες της μεταμοσχευτικής πορείας των ασθενών του δείγματος, με εξαίρεση τη διάρκεια νοσηλείας που έτεινε να αυξάνεται στους ασθενείς με BMI $>25 \text{ kg/m}^2$ ($r=0,332$, $p=0,079$), δεν αναδείχτηκε κάποια άλλη σημαντική συσχέτιση με τις τιμές ή/και κατηγορίες αυτού του δείκτη. Παρομοίως, και οι προαναφερόμενοι δείκτες υπερθρεψίας-αυξημένων αποθεμάτων σωματικού λίπους, δε φάνηκε να παρέχουν κάποιο πλεονέκτημα έναντι του BMI σε επίπεδο συσχετίσεων με την εμφάνιση των λοιπών μεταμοσχευτικών επιπλοκών.

ΠΙΝΑΚΑΣ 4.8 | Συσχέτιση προμεταμοσχευτικών δεικτών υποθρεψίας με τη δυσλειτουργία του μοσχεύματος

ΔΥΣΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΜΟΣΧΕΥΜΑΤΟΣ

	DGF		Συνεδρίες αιμοκάθαρσης		eGFR _{MDRD} (mL/min/1,73m ²)		eGFR _{CG} (mL/min/1,73m ²)		Ολικές πρωτεΐνες ούρων (g/dL)	
	r _{sp}	p-value	r _{sp}	p-value	r _{sp}	p-value	r _{sp}	p-value	r _{sp}	p-value
BMI <23 kg/m²	-0,279	0,142	-0,244	0,203	0,344	0,073	0,149	0,448	-0,026	0,893
<i>ΣΥΣΤΑΣΗ ΣΩΜΑΤΟΣ</i>										
MAMC	-0,577	0,001	-0,411	0,027	0,417	0,027	0,548 [†]	0,003	0,216	0,260
cMAMA	-0,574	0,001	-0,451	0,014	0,443	0,018	0,570 [†]	0,002	0,222	0,247
Άλιπη μάζα (g)	-		-0,411	0,272	-0,357	0,385	0,190	0,651	-0,062	0,875
<i>ΒΙΟΧΗΜΙΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ</i>										
Κρεατινίνη (mg/dL)	-0,014	0,945	-0,028	0,886	-0,060	0,768	0,206	0,302	0,302	0,118
Ολικές πρωτεΐνες (g/dL)	0,205	0,296	0,124	0,530	-0,035	0,862	-0,099 [†]	0,624	0,352	0,066
Αλβουμίνη (g/dL)	0,219	0,273	0,199	0,321	-0,157	0,443	-0,144 [†]	0,482	0,199	0,320
Λεμφοκύτταρα <1500/mm³	0,016	0,937	0,020	0,921	-0,340	0,083	-0,421	0,029	-0,160	0,415
Ολική χοληστερόλη (mg/dL)	-		0,122	0,641	-0,217	0,419	-0,200	0,457	0,577	0,015
<i>ΣΥΝΟΠΤΙΚΑ ΕΡΓΑΛΕΙΑ</i>										
DMS	0,449	0,014	0,316	0,095	-0,387	0,042	-0,196 [†]	0,317	0,341	0,070
mMIS	0,410	0,042	0,255	0,218	-0,219	0,303	0,039 [†]	0,856	0,379	0,062
<i>ΔΙΑΙΤΗΤΙΚΗ ΠΡΟΣΛΗΨΗ</i>										
Ενέργεια <35 kcal/kg εΣΒ	-		0,174	0,588	-0,452	0,163	-0,226	0,503	0,485	0,110
Πρωτεΐνη <1.1 g/kg εΣΒ	-		-0,174	0,588	-0,194	0,568	0,129	0,705	-0,029	0,930
<i>ΦΥΣΙΚΗ ΚΑΤΑΣΤΑΣΗ</i>										
PAL	-0,268	0,160	-0,147	0,445	0,329	0,087	0,340	0,077	-0,030	0,878
Χειροδυναμομέτρηση (kg)	-		-0,131	0,685	-0,173	0,612	0,182	0,592	-0,027	0,934

†Συντελεστής συσχέτισης του Pearson

MAMC:περιφέρεια μυός μέσου βραχίονα, cMAMA:διορθωμένη επιφάνεια μυός μέσου βραχίονα, DMS:σκορ υποθρεψίας στην εξωνεφρική κάθαρση, mMIS:τροποποιημένο σκορ υποθρεψίας-φλεγμονής, εΣΒ: επιθυμητό ΣΒ, PAL:επίπεδο σωματικής δραστηριότητας, DGF:καθυστερημένη λειτουργία μοσχεύματος, eGFR_{MDRD}/eGFR_{CG}:εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης των εξισώσεων “Modification of Diet in Renal Disease”/Cockcroft-Gault

Αναφορικά με το έτερο σκέλος της δυσθρεψίας, την υποθρεψία, αν και το BMI κάτω των επιθυμητών επιπέδων του 23 kg/m^2 δε φάνηκε να σχετίζεται με τη διάρκεια νοσηλείας, όταν η υποθρεψία εξετάστηκε από τη σκοπιά της σύστασης σώματος και ειδικότερα της cMAMA, αναδείχτηκε μία οριακά στατιστικά σημαντική αρνητική συσχέτιση ($r=-0,337$, $p=0,074$).

Όσον αφορά τις συνιστώσες της δυσλειτουργίας του μοσχεύματος (**Πίνακας 4.8**), ιδιαίτερα επιβαρυντική αναδείχτηκε η μειωμένη μυϊκή μάζα, με τις MAMC και cMAMA να συσχετίζονται αρνητικά με την εμφάνιση DGF ($p=0,001$ και $p=0,001$ αντίστοιχα) και τον αριθμό των συνεδριών αιμοκάθαρσης ($p=0,027$ και $p=0,014$ αντίστοιχα) και θετικά με τις τιμές του eGFR κατά το εξιτήριο από το νοσοκομείο ($p_{\text{MDRD}}=0,027$ και $p_{\text{CG}}=0,003$ για τη MAMC, $p_{\text{MDRD}}=0,018$ και $p_{\text{CG}}=0,002$ για τη cMAMA). Παρομοίως, η κακή κατάσταση θρέψης όπως προέκυψε από την εφαρμογή των DMS και mMIS, συσχετίστηκε θετικά με την DGF ($p=0,014$ και $p=0,042$ αντίστοιχα) και αρνητικά με το επίπεδο νεφρικής λειτουργίας στο εξιτήριο ($p_{\text{MDRD}}=0,042$ για το DMS). Επίσης τα σκορ των δύο εργαλείων έτειναν να συσχετίζονται θετικά και με μία άλλη παράμετρο της νεφρικής λειτουργίας, τη μεταμοσχευτική αποβολή πρωτεϊνών από τα ούρα ($p=0,070$ για το DMS και $p=0,062$ για το mMIS). Αναφορικά με το βαθμό λειτουργίας του μεταμοσχευμένου νεφρικού ιστού από τη σκοπιά των τιμών του eGFR, θετικές συσχετίσεις -αν και πρωτίστως οριακά στατιστικά σημαντικές- βρέθηκαν και με την επάρκεια των λεμφοκυττάρων ($p_{\text{MDRD}}=0,083$ και $p_{\text{CG}}=0,029$) και το επίπεδο σωματικής δραστηριότητας κατά την προμεταμοσχευτική περίοδο ($p_{\text{MDRD}}=0,087$ και $p_{\text{CG}}=0,077$).

Σχετικά με τις περιεγχειρητικές επιπλοκές, αξίζει να σημειωθεί πως ναι μεν το χαμηλό BMI φάνηκε οριακά στατιστικά σημαντικά επιβαρυντικό για τις χειρουργικής φύσεως επιπλοκές ($r=0,344$, $p=0,068$), όταν όμως εξετάστηκαν κάποιοι επιπρόσθετοι δείκτες εκτίμησης της κατάστασης θρέψης στην ομάδα των ληπτών μοσχεύματος από ζώντα δότη, οι χαμηλές τιμές άλιπης μάζας όπως αυτές προέκυψαν από τη μέτρηση του DEXA αναδείχτηκαν ως επιβαρυντικές ($r=-0,639$, $p=0,064$). Επιπλέον, η δύναμη χειρός ως δείκτης καλής θρέψης, βρέθηκε να σχετίζεται αρνητικά με τη διάρκεια παραμονής της παροχέτευσης του τραύματος ($r=-0,615$, $p=0,044$). Από την άλλη, η υποθρεψία, όπως αυτή εκφράστηκε από τα υψηλά σκορ του DMS και εμμέσως από το μειωμένο επίπεδο σωματικής δραστηριότητας, συσχετίστηκε αρνητικά με την εμφάνιση λοιμώξεων ($r=-0,465$, $p=0,011$ και $r=0,330$, $p=0,081$ αντίστοιχα).

Εν συνεχεία, διερευνήθηκαν οι πιθανές διαφορές σε επίπεδο μεταμοσχευτικών επιπλοκών μεταξύ των ασθενών του δείγματος με πρόβλημα δυσθρεψίας και εκείνων με φυσιολογική κατάσταση θρέψης κατά την προμεταμοσχευτική περίοδο.

Πιο αναλυτικά, όσον αφορά την υπερθρεψία (**Πίνακας 4.9**), 64,3% των ασθενών με υπερβάλλον ΣΒ εμφάνισαν DGF, έναντι μόλις ενός 23,1% των ασθενών με $20 < \text{BMI} (\text{kg/m}^2) < 25$ ($p=0,031$). Αντιστοίχως, στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερος ήταν και ο απαιτούμενος αριθμός συνεδριών αιμοκάθαρσης στους υπέρβαρους ασθενείς, μέχρις ότου επιτευχθεί ικανοποιητική

λειτουργία του μεταμοσχευμένου νεφρικού ιστού. Όσον αφορά τη διάρκεια παραμονής στο νοσοκομείο, οι ασθενείς με υπερβάλλον ΣΒ παρουσίαζαν μία τάση για μεγαλύτερο χρόνο νοσηλείας έναντι εκείνων με BMI εντός των φυσιολογικών ορίων ($p=0.107$). Παρόμοια ήταν τα ευρήματα κι όταν ως δείκτης υπερθρεψίας χρησιμοποιήθηκε η TSF, όπου για τους ασθενείς με τιμές $>95^{ου}$ εκατοστημορίου, είχαν καταγραφεί στατιστικά σημαντικά περισσότερες συνεδρίες αιμοκάθαρσης και ημέρες νοσηλείας κατά την άμεση μεταμοσχευτική περίοδο.

ΠΙΝΑΚΑΣ 4.9 | Σύγκριση μεταμοσχευτικών επιπλοκών με κριτήριο την προμεταμοσχευτική υπερθρεψία

	BMI >25 kg/m ² (N=14)	20<BMI (kg/m ²)<25 (N=13)		TSF $>95^ο$ εκ. (N=20)	TSF $<95^ο$ εκ. (N=5)	
	Διάμεσος (25 ^ο -75 ^ο εκατοστημόριο)	Διάμεσος (25 ^ο -75 ^ο εκατοστημόριο)	p-value†	Διάμεσος (25 ^ο -75 ^ο εκατοστημόριο)	Διάμεσος (25 ^ο -75 ^ο εκατοστημόριο)	p-value†
Διάρκεια νοσηλείας (ημέρες)	20,5 (15,0-22,8)	17,0 (14,5-19,5)	0,107	19,0 (16,3-22,0)	15,0 (13,0-19,0)	0,052
<i>ΔΥΣΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΜΟΣΧΕΥΜΑΤΟΣ</i>						
Συνεδρίες αιμοκάθαρσης	4 (0-5,3)	0 (0-2)	0,052	3 (0-5)	0 (0-0)	0,028
	N (%)	N (%)	p-value‡	N (%)	N (%)	p-value‡
DGF	9 (64,3)	3 (23,1)	0,031	11 (55)	1 (20)	0,161

† Επίπεδο σημαντικότητας για τη σύγκριση μεταξύ των δύο ομάδων (μη παραμετρικός έλεγχος Mann-Whitney)

‡ Επίπεδο σημαντικότητας για τη σύγκριση μεταξύ των δύο ομάδων (έλεγχος χ^2)

DGF: καθυστερημένη λειτουργία μοσχεύματος, BMI: δείκτης μάζας σώματος, TSF: δερματική πτυχή τρικεφάλου

Όταν οι ασθενείς με υπερβάλλον ΣΒ κατηγοριοποιήθηκαν περεταίρω σε εκείνους με συνυπάρχουσα -σύμφωνα τη cMAMA- σαρκοπενία, αναδείχτηκε ένα όφελος σε επίπεδο αριθμού συνεδριών αιμοκάθαρσης και νεφρικής λειτουργίας κατά το εξιτήριο από το νοσοκομείο, για εκείνους που, ναι μεν είχαν τιμές BMI >25 kg/m², αλλά ταυτοχρόνως διέθεταν ικανοποιητικά επίπεδα μυϊκής μάζας με τιμές cMAMA $>5^{ου}$ εκατοστημορίου ($p=0,088$ για τις συνεδρίες αιμοκάθαρσης και $p=0,052$ για το επίπεδο νεφρικής λειτουργίας). Μάλιστα, οι διάμεσοι των ημερών νοσηλείας και συνεδριών αιμοκάθαρσης, καθώς και τα ποσοστά DGF στους μη σαρκοπενικούς αυτούς ασθενείς, προσέγγιζαν τις τιμές των ασθενών με BMI <25 kg/m² (**Πίνακας 4.10**). Αξίζει επίσης να σημειωθεί, πως απουσία σαρκοπενίας, εκείνοι με υπερβάλλον ΣΒ προμεταμοσχευτικά, έτειναν να παρουσιάζουν καλύτερη νεφρική λειτουργία, σύμφωνα με τον eGFR, κατά το εξιτήριο, συγκριτικά με τους ασθενείς με BMI <25 kg/m² ($p=0,076$).

Όταν το σύνολο του δείγματος κατηγοριοποιήθηκε με βάση το προτεινόμενο από την ομάδα του ERBP κριτήριο του BMI <23 kg/m², αν και αρχικά οι ασθενείς με προμεταμοσχευτική υποθρεψία φάνηκε να εμφανίζουν οριακά στατιστικά σημαντικά καλύτερη νεφρική λειτουργία κατά το εξιτήριο από το νοσοκομείο (**Πίνακας 4.11**), το όφελος αυτό έπαψε να υπάρχει όταν από

τη σύγκριση αποκλείστηκαν οι ασθενείς με υπερβάλλον ΣΒ ($p=0,243$). Αξιοσημείωτο είναι επίσης το γεγονός ότι, το 41,7% των ασθενών με BMI $<23 \text{ kg/m}^2$ έναντι του 11,8% εκείνων με BMI $>23 \text{ kg/m}^2$ αντιμετώπισαν κάποιο χειρουργικής φύσεως πρόβλημα ($p=0,064$).

Όταν ως δείκτης υποθρεψίας χρησιμοποιήθηκε η MAMC $<5^{\text{ου}}$ εκατοστημορίου (Πίνακας 4.11), οι ασθενείς με μειωμένα μυϊκά αποθέματα είχαν μία τάση για περισσότερες ημέρες νοσηλείας και συνεδρίες αιμοκάθαρσης κατά την άμεση μεταμοσχευτική περίοδο. Όσον αφορά μάλιστα τη συχνότητα της DGF, αυτή υπολογίστηκε 4,5 φορές μεγαλύτερη για εκείνους με MAMC $<5^{\text{ου}}$ συγκριτικά με $>5^{\text{ου}}$ εκατοστημορίου. Στατιστικά σημαντικό όφελος από τα ικανοποιητικά επίπεδα μυϊκής μάζας προμεταμοσχευτικά, παρατηρήθηκε και έναντι της επιμένουσας υπεργλυκαιμίας κατά το εξιτήριο ($p=0,034$).

Η μελέτη της μεταμοσχευτικής πορείας των ασθενών του δείγματος υπό το πρίσμα των λεμφοκυττάρων ως δείκτη υποθρεψίας, έδειξε πως εκείνοι με ήπια ή/και σοβαρή ανεπάρκεια μειονεκτούσαν έναντι των ασθενών με >1500 λεμφοκύτταρα/ mm^3 αναφορικά με το επίπεδο λειτουργίας του μοσχεύματός τους κατά το εξιτήριο από το νοσοκομείο, διαφορά που στην περίπτωση της εξίσωσης CG ήταν και ισχυρά στατιστικά σημαντική (Πίνακας 4.11).

ΠΙΝΑΚΑΣ 4.10 | Σύγκριση μεταμοσχευτικών επιπλοκών με κριτήριο την προμεταμοσχευτική σαρκοπενική “παχυσαρκία”

	BMI $>25 \text{ kg/m}^2$ & cMAMA $<5^{\circ}$ εκ. (N=11)	BMI $>25 \text{ kg/m}^2$ & cMAMA $>5^{\circ}$ εκ. (N=3)	BMI $<25 \text{ kg/m}^2$ (N=11)	
	Διάμεσος (25 $^{\circ}$ -75 $^{\circ}$ εκατοστημόριο)	Διάμεσος (25 $^{\circ}$ -75 $^{\circ}$ εκατοστημόριο)	Διάμεσος (25 $^{\circ}$ -75 $^{\circ}$ εκατοστημόριο)	p-value†
Διάρκεια νοσηλείας (ημέρες)	22 (15-25)	18 (15-19)	17 (14-20)	0,173
<i>ΔΥΣΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΜΟΣΧΕΥΜΑΤΟΣ</i>				
Συνεδρίες αιμοκάθαρσης	5 (0-6)	0 (0-5)	0 (0-1)	0,088
eGFR_{MDRD} (mL/min/1,73m ²)	33,0 (31,7-51,1)	54,2 (53,7-58,6)	47,8 (30,1-58,2)	0,145
	N (%)	N (%)	N (%)	p-value‡
DGF	8 (72,7)	1 (33,3)	3 (27,3)	0,089

† Επίπεδο σημαντικότητας για τη σύγκριση μεταξύ των τριών ομάδων (έλεγχος Kruskal-Wallis)

‡ Επίπεδο σημαντικότητας για τη σύγκριση μεταξύ των τριών ομάδων (έλεγχος χ^2)

eGFR_{MDRD}:εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης της εξίσωσης “Modification of Diet in Renal Disease”, DGF:καθυστερημένη λειτουργία μοσχεύματος, BMI:δείκτης μάζας σώματος, cMAMA:διορθωμένη επιφάνεια μυός μέσου βραχίονα

ΠΙΝΑΚΑΣ 4.11 | Σύγκριση μεταμοσχευτικών επιπλοκών με κριτήριο την προμεταμοσχευτική υποθρεψία

	BMI (kg/m ²)			MAMC			Λεμφοκύτταρα/mm ³		
	<23 (N=12)	>23 (N=17)		<5° ΕΚ. (N=20)	>5° ΕΚ. (N=8)		<1500 (N=15)	>1500 (N=13)	
	Διάμεσος (25°-75° εκατοστημόριο)		p-value†	Διάμεσος (25°-75° εκατοστημόριο)		p-value†	Διάμεσος (25°-75° εκατοστημόριο)		p-value†
Διάρκεια νοσηλείας (ημέρες)	17,0 (14,3-19,8)	19,0 (15,0-22,0)	0,197	19,5 (15,3-22,0)	16 (13,5-18,8)	0,070	17,0 (15,0-21,0)	19,0 (14,5-22,0)	0,547
<i>ΔΥΣΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΜΟΣΧΕΥΜΑΤΟΣ</i>									
Συνεδρίες αιμοκάθαρσης	0 (0-2,5)	3 (0-5)	0,197	2 (0-5)	0 (0-2,3)	0,128	0 (0-4)	0 (0-5)	0,919
eGFR_{MDRD} (mL/min/1,73m ²)	55,4 (46,1-82,0)	40,4 (32,0-54,0)	0,074	47,0 (31,8-57,5)	53,2 (38,1-57,5)	0,334	46,1 (30,1-54,2)	54,65 (34,6-77,1)	0,083
eGFR_{CG} (mL/min/1,73m ²)	Μέση Τιμή ± TA		p-value‡	Μέση Τιμή ± TA		p-value‡	Μέση Τιμή ± TA		p-value‡
	59,3 ± 18,8	54,3 ± 21,5	0,532	52,9 ± 18,6	64,7 ± 23,1	0,169	47,2 ± 11,6	65,9 ± 24,3	0,027
	N (%)		p-value*	N (%)		p-value*	N (%)		p-value*
DGF	3 (25,0)	9 (52,9)	0,132	11 (55,0)	1 (12,5)	0,040	6 (40,0)	5 (38,5)	0,934

† Επίπεδο σημαντικότητας για τη σύγκριση μεταξύ των δύο ομάδων (μη παραμετρικός έλεγχος Mann-Whitney)

‡ Επίπεδο σημαντικότητας για τη σύγκριση μεταξύ των δύο ομάδων (έλεγχος t-test)

* Επίπεδο σημαντικότητας για τη σύγκριση μεταξύ των τριών ομάδων (έλεγχος Χ²)

eGFR_{MDRD}: εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης σύμφωνα με την εξίσωση της μελέτης “Modification of Diet in Renal Disease”, eGFR_{CG}: εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης σύμφωνα με την εξίσωση Cockcroft-Gault, DGF: καθυστερημένη λειτουργία μοσχεύματος, BMI: δείκτης μάζας σώματος, MAMC: περιφέρεια μυός μέσου βραχίονα

5. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η κατάσταση θρέψης, τόσο από τη σκοπιά της υποθρεψίας όσο και από εκείνη του υπερβάλλοντος ΣΒ, έχει αρχίσει να αναδεικνύεται ως σημαντική παράμετρος του προμεταμοσχευτικού ελέγχου των υποψήφιων ληπτών νεφρικών μοσχευμάτων^{27, 42}. Ωστόσο, ο κύριος όγκος της σχετικής βιβλιογραφίας, έχει εστιάσει σχεδόν αποκλειστικά στην εκτίμηση του BMI ως δείκτη της δυσθρεψίας αυτών των ασθενών, με τα συμπεράσματα των επιμέρους μελετών να είναι μάλιστα και σε μεγάλο βαθμό αντικρουόμενα. Στην παρούσα λοιπόν μελέτη, σε ένα δείγμα ασθενών με τελικού σταδίου ΧΝΝ που υποβλήθηκε σε μεταμόσχευση νεφρού από ζώντα ή αποβιώσαντα δότη, εφαρμόσαμε μία λεπτομερή διατροφική αξιολόγηση. Στόχος μας ήταν να εντοπίσουμε τις ανθρωπομετρικές, βιοχημικές ή/και διατροφικές παραμέτρους της κατάστασης θρέψης αυτών των ασθενών, οι οποίες θα μπορούσαν να αποτελέσουν προγνωστικούς δείκτες για την εμφάνιση μεταμοσχευτικών επιπλοκών μέχρι και το εξιτηρίό τους από το νοσοκομείο.

Από τους 29 συμμετέχοντες στη μελέτη, οι λήπτες μοσχεύματος πτωματικής προέλευσης και εκείνοι που έλαβαν μόσχευμα από ζώντα δότη, εκπροσωπούνταν εξίσου στο δείγμα. Η μέση τιμή του BMI υπολογίστηκε στα 25 kg/m², με τους μισούς περίπου ασθενείς να κινούνται άνω των φυσιολογικών ορίων των 20-25 kg/m². Το εύρημα αυτό έρχεται σε συμφωνία με βάση δεδομένων μεταμοσχευμένων νεφροπαθών από τις ΗΠΑ¹²⁴, όπου το μέσο BMI προμεταμοσχευτικά υπολογίστηκε επίσης στα 25 kg/m². Παρομοίως, στη βάση ασθενών του UNOS¹²⁰ και εκείνης από την Αυστραλία-Ν. Ζηλανδία¹¹⁹, ένα 46% και 48% ήταν υπέρβαροι ή παχύσαρκοι αντίστοιχα. Ανατρέχοντας τώρα σε κάπως πιο πρόσφατα δεδομένα, στη μελέτη των Molnar και συν.¹²⁶, όπου αναλύθηκε ένας πληθυσμός μεταμοσχευμένων νεφροπαθών από τις ΗΠΑ, το μέσο προμεταμοσχευτικό BMI υπολογίστηκε στα 26,6 kg/m².

Αναφορικά με το λιποβαρές, αν και η δυνατότητα σύγκρισης είναι κάπως περιορισμένη, καθώς αρκετοί ερευνητές υιοθετούν τον προτεινόμενο από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας¹⁴⁵ ορισμό του BMI <18,5 kg/m² έναντι του <20 kg/m² της ομάδας του ERBP⁵⁸, φαίνεται πως στη δική μας μελέτη η εκπροσώπηση των λιποβαρών ατόμων ήταν σημαντικά χαμηλότερη. Για παράδειγμα, στη μελέτη των Hoogevenen και συν.¹⁰² σε ένα δείγμα ληπτών μοσχεύματος πτωματικής προέλευσης, ένα 17% των ασθενών είχε BMI <20 kg/m², ποσοστό 2,5 φορές μεγαλύτερο από εκείνο του συνόλου δείγματός μας. Μάλιστα, μεταξύ εκείνων που έλαβαν μόσχευμα από αποβιώσαντα δότη, δεν υπήρξε στην περίπτωση μας κανένας λιποβαρής ασθενής. Παρομοίως, στη μελέτη των Raiss-Jalali και συν.¹²⁸, το ποσοστό εκείνων με προμεταμοσχευτικό BMI <20 kg/m² ανερχόταν σε 31%. Θα πρέπει ωστόσο να σημειωθεί, πως η συντριπτική πλειοψηφία των ασθενών αυτών είχε λάβει μόσχευμα από ζώντα δότη και η μέση τιμή της ηλικίας τους ήταν κατά 12 έτη μικρότερη από εκείνη του δείγματός μας.

Στην παρούσα μελέτη, παρά τη χαμηλή εκπροσώπηση του λιποβαρούς, μεγάλο ποσοστό χαρακτηριζόταν από μυϊκή απίσχναση, με 71% και 80% των ασθενών να βρίσκονται κάτω του 5^{ου} εκατοστημορίου των τιμών αναφοράς για την περιφέρεια μυός (MAMC) και την επιφάνεια μυός μέσου βραχίονα (MAMA) αντίστοιχα. Μάλιστα, η προέλευσή της δε μπορεί να αποδοθεί αποκλειστικά στην ηλικία, καθώς ακόμα και μεταξύ των ληπτών μοσχεύματος από ζώντα δότη με μόλις τέσσερις ασθενείς άνω των 45 ετών, τα προαναφερόμενα ποσοστά έφταναν το 54% και 70% αντίστοιχα. Ιδιαίτερα όμως, συχνός στο δείγμα μας ήταν και ο συνδυασμός μειωμένης μυϊκής μάζας με αυξημένο λιπώδη ιστό, εύρημα που υποδεικνύει την πιθανή ύπαρξη σαρκοπενικής παχυσαρκίας σε αρκετούς ασθενείς. Μάλιστα, μεταξύ των ασθενών με BMI ≥ 25 kg/m², μόλις ένα 21% δεν πληρούσε τα κριτήριά της, όπως εμείς τα ορίσαμε από την ταυτόχρονη παρουσία υπερβάλλοντος ΣΒ και MAMA κάτω του 5^{ου} εκατοστημορίου των τιμών αναφοράς.

Στην κατεύθυνση αυτή, οι Honda και συν.¹⁴⁶ σε ένα δείγμα νεφροπαθών που υποβάλλονταν ήδη σε εξωνεφρική κάθαρση ή προετοιμάζονταν για έναρξή της, παρατήρησαν πως οι υπέρβαροι και παχύσαρκοι ασθενείς με πρωτεϊνοθερμιδική απίσχναση, όπως αυτή εκτιμήθηκε από την εφαρμογή του SGA, είχαν υψηλότερο ποσοστό λίπους και μεγαλύτερο λόγο λιπώδους προς μυϊκή μάζα, συγκριτικά με τους υπέρβαρους και παχύσαρκους ασθενείς οι οποίοι δεν πληρούσαν τα κριτήρια της πρωτεϊνοθερμιδικής απίσχνασης. Με λίγα λόγια, η κακή κατάσταση θρέψης στους νεφροπαθείς με υπερβάλλον ΣΒ, φάνηκε να έχει τις ρίζες της στο συνδυασμό σαρκοπενίας-αυξημένου λιπώδους ιστού, όπως αυτά μετρήθηκαν με την αξιόπιστη μέθοδο του DEXA. Ο αυξημένος αυτός λιπώδης ιστός, σύμφωνα με τις καλά πλέον τεκμηριωμένες ενδοκρινικές του ιδιότητες, απελευθερώνει φλεγμονώδη μόρια, η έκκριση των οποίων είναι ακόμη εντονότερη στην περίπτωση του σπλαχνικού λίπους^{101, 147}. Από την άλλη, όπως έχει ήδη αναφερθεί, η φλεγμονή αποτελεί βασικό συστατικό της αιτιολογίας της πρωτεϊνοθερμιδικής απίσχνασης στη ΧΝΝ⁹². Ωστόσο, σε επίπεδο συσχετίσεων με τη μετέπειτα θνησιμότητα, οι Honda και συν.¹⁴⁶, ανέδειξαν τη σαρκοπενία και όχι το υψηλό ποσοστό σωματικού λίπους ως ισχυρό προγνωστικό παράγοντα. Μάλιστα, σε μία μεταγενέστερη δημοσίευση της ίδιας ερευνητικής ομάδας, ο κίνδυνος θανάτου για τους νεφροπαθείς με μυϊκή ατροφία υπολογίστηκε τριπλάσιος¹⁴⁸. Αντιθέτως, οι Kakiya και συν.¹⁴⁹, βρήκαν πως τόσο η αυξημένη μυϊκή, όσο και η αυξημένη λιπώδης μάζα σώματος σχετίζονταν με καλύτερη επιβίωση των αιμοκαθαιρόμενων νεφροπαθών, εύρημα που επιβεβαίωσαν και οι Huang και συν.¹⁵⁰, χρησιμοποιώντας τη δερματική πτυχή τρικεφάλου (TSF) και τη MAMC ως δείκτες της λιπώδους και μυϊκής μάζας αντίστοιχα. Αντιθέτως, στη μελέτη των Kalantar-Zadeh και συν.¹⁵¹, τα επίπεδα κρεατινίνης ως δείκτης της μυϊκής μάζας και όχι η τιμή της MAMC συσχετίστηκαν αρνητικά με τη θνησιμότητα.

Ένα ακόμη ενδιαφέρον εύρημα που προέκυψε από την επεξεργασία των δεδομένων μας ήταν πως, συγκρίνοντας τα προαναφερόμενα ποσοστά υπέρβαρου και παχύσαρκου, με εκείνα των ασθενών με MAMC και MAMA κάτω του 5^{ου} εκατοστημορίου και λαμβάνοντας υπόψη πως ένα 80% βρισκόταν άνω του 95^{ου} εκατοστημορίου των τιμών αναφοράς για την TSF, ο BMI φάνηκε να μην αρκεί ως δείκτης εκτίμησης της δυσθρεψίας σε αυτή την ομάδα ασθενών. Όπως επισημαίνουν οι Agarwal και συν.¹⁵², στα άτομα με χαμηλά επίπεδα μυϊκής μάζας, η ειδικότητα του BMI είναι συχνά χαμηλή, καθώς μπορεί να συνυπάρχει αυξημένη λιπώδης μάζα σώματος, αλλά οι τιμές του BMI να παραμένουν εντός των φυσιολογικών ορίων, φαινόμενο που βρέθηκε ακόμα εντονότερο στην περίπτωση των ασθενών με ΧΝΝ λόγω της δεδομένης δυσαναλογίας λιπώδους-μυϊκής μάζας. Μάλιστα, ακόμα και στη μελέτη των Leinig και συν.¹⁵³ όπου το BMI φάνηκε να δίνει ικανοποιητικές συσχετίσεις με το ποσοστό λίπους, δε βρέθηκε το ίδιο και για την άλιπη μάζα σώματος για τον πληθυσμό των νεφροπαθών σε εξωνεφρική κάθαρση, σε αντίθεση με τους υγιείς εθελοντές, αλλά και εκείνους με ΧΝΝ των πρώτων σταδίων.

Όσον αφορά τους βιοχημικούς δείκτες εκτίμησης της κατάστασης θρέψης, η αλβουμίνη και οι ολικές πρωτεΐνες δε φάνηκε να συνεισφέρουν στην ανίχνευση της υποθρεψίας. Αυτό θα μπορούσε ως ένα βαθμό να αποδοθεί στην πολύ χαμηλή εκπροσώπηση στο δείγμα μας των λιποβαρών ατόμων. Από την άλλη βέβαια, τα μειωμένα μυϊκά αποθέματα που βρέθηκαν σε σημαντικό αριθμό ασθενών, θα αναμέναμε να είχαν εκφραστεί και με κάποιου βαθμού υποαλβουμιναιμία. Στη προαναφερόμενη μελέτη των Molnar και συν.¹²⁶ για παράδειγμα, περίπου ένα 40% των ασθενών είχε προμεταμοσχευτικές τιμές αλβουμίνης <4,0 g/dL. Οι Sezer και συν.¹²⁵ επίσης, υπολόγισαν τα μέσα επίπεδα αλβουμίνης στα 3,8 g/dL. Στη μελέτη αυτή βέβαια, το 20% των ασθενών είχε BMI <19 kg/m², ενώ και η μέση τιμή της CRP ήταν ιδιαίτερα αυξημένη, γεγονός που μπορεί να οδήγησε σε ψευδώς χαμηλές τιμές αλβουμίνης. Αντιθέτως, στο δικό μας δείγμα, αν και η σχετική πληροφόρηση ήταν εξαιρετικά περιορισμένη, μόνο ένας ασθενής είχε τιμές CRP που παρέπεμπαν σε φλεγμονή (μη παρουσιασμένα δεδομένα).

Επιπροσθέτως, σε μία πρόσφατη μελέτη με δείγμα 27 νεφροπαθείς που βρίσκονταν σε λίστα αναμονής για μεταμόσχευση, η μέση τιμή της αλβουμίνης τους μετρήθηκε εντός των φυσιολογικών ορίων, έχοντας μάλιστα και BMI μικρότερο κατά 1.9 μονάδες συγκριτικά με εκείνον του δικού μας δείγματος¹⁵⁴. Αναφορικά με την ολική χοληστερόλη, ούτε αυτή φάνηκε να μπορεί να διακρίνει μεταξύ υποθρεψίας και καλής κατάστασης θρέψης. Ενδιαφέρον πάντως είναι, πως ακόμα και στην προαναφερόμενη μελέτη των Sezer και συν.¹²⁵, στη οποία τόσο το BMI όσο και η αλβουμίνη παρέπεμπαν σε υποθρεψία σε ένα σημαντικό μέρος του δείγματος, οι τιμές ολικής χοληστερόλης κινούνταν στα επίπεδα της παρούσας μελέτης.

Από την άλλη, ο ολικός αριθμός των λεμφοκυττάρων βρέθηκε διαταραγμένος σε πάνω από τους μισούς ασθενείς του παρόντος δείγματος και διαφοροποιούνταν οριακά μεταξύ τους ανάλογα με την προέλευση του μοσχεύματος, με εκείνους που έλαβαν μόσχευμα από αποβιώσαντα δότη να εμφανίζονται με τα χαμηλότερα επίπεδα προμεταμοσχευτικά (1350 λεμφοκύτταρα/ mm^3). Αν και τα επίσημα εγχειρίδια διαχείρισης τόσο των ασθενών με ΧΝΝ, όσο και των μεταμοσχευμένων νεφροπαθών δεν περιλαμβάνουν τον αριθμό των λεμφοκυττάρων στις προτεινόμενες παραμέτρους εκτίμησης της κατάστασης θρέψης, υπάρχουν μελέτες που φαίνεται να υποστηρίζουν τη χρησιμότητά του μη “παραδοσιακού” αυτού δείκτη στην ανίχνευση της υποθρεψίας. Για παράδειγμα, οι Reddan και συν.¹⁵⁵ σε έναν πληθυσμό αιμοκαθαιρόμενων νεφροπαθών, παρατήρησαν πως ο αριθμός των λεμφοκυττάρων σχετιζόταν θετικά με τις τιμές αλβουμίνης, κρεατινίνης και BMI και αρνητικά με την ηλικία, με τη συσχέτιση μάλιστα με την αλβουμίνη να χάνεται μετά από διόρθωση για πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες. Ενδιαφέρον επίσης έχει, πως τόσο ο αριθμός των λεμφοκυττάρων ($1.380/\text{mm}^3$), όσο και ο BMI (26.7 ± 7.9 kg/m^2) και η ηλικία των ασθενών (59.9 ± 15.2 έτη), ήταν παραπλήσια με εκείνα των ληπτών μοσχεύματος πτωματικής προέλευσης στη δική μας μελέτη, ενισχύοντας έτσι την άποψη πως η ομάδα αυτή των ασθενών μας ήταν σε δυσμενή κατάσταση θρέψης. Σε μία μεταγενέστερη μελέτη¹⁵⁶, οι ερευνητές βρήκαν πως ακόμα και οι αιμοκαθαιρόμενοι νεφροπαθείς με ποσοστό λεμφοκυττάρων στο 20,3-25,5%, πάνω δηλαδή από τα κατώτατα φυσιολογικά όρια, είχαν μεγαλύτερη πιθανότητα εισαγωγής στο νοσοκομείο ή θανάτου, συγκριτικά με εκείνους με ποσοστό λεμφοκυττάρων άνω του 25,5%. Αναφορικά με την αξία του δείκτη για την ανίχνευση της υποθρεψίας, οι συγκεκριμένοι ερευνητές βρήκαν στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις μεταξύ του αριθμού των λεμφοκυττάρων και κυρίως του ποσοστού αυτών, τόσο με το σκορ του MIS, όσο με και τα επίπεδα της ιντερλευκίνης-6. Παρομοίως, οι Vannini και συν.¹⁵⁷, συσχέτισαν τον αριθμό των λεμφοκυττάρων με την υποθρεψία, όπως αυτή ορίστηκε από την εφαρμογή του SGA σε ένα δείγμα 55 ασθενών που υποβάλλονταν σε αιμοκάθαρση, ενώ οι Bossola και συν.¹⁵⁸ παρατήρησαν πως οι ανορεξικοί νεφροπαθείς είχαν, μεταξύ άλλων κλασσικών δεικτών κακής θρέψης, και χαμηλά επίπεδα λεμφοκυττάρων.

Σε συμφωνία με τα παραπάνω ευρήματα έχουν προταθεί στη βιβλιογραφία διάφοροι μηχανισμοί για την ερμηνεία της λεμφοπενίας στον πληθυσμό των ασθενών με ΧΝΝ, μηχανισμοί που οφείλονται σε μεγάλο βαθμό στην ουραιμία, αλλά ενισχύονται περαιτέρω με την έναρξη των θεραπειών εξωνεφρικής κάθαρσης. Πιο συγκεκριμένα, το αυξημένο, σε αυτές τις καταστάσεις, οξειδωτικό στρες σε συνδυασμό με τις υποκείμενες φλεγμονώδεις διαδικασίες, ενεργοποιούν τα Τ-λεμφοκύτταρα με έναν τρόπο που ευνοεί την ταχεία απόπτωσή τους. Ταυτοχρόνως, προκαλείται διαταραχή του φυσιολογικού κύκλου πολλαπλασιασμού τους, με τελικό αποτέλεσμα τη μείωση των επιπέδων των λεμφοκυττάρων στο αίμα.¹⁵⁹⁻¹⁶² Μάλιστα, σε μία πρόσφατη μελέτη, οι Yoon και

συν.¹⁶³ έδειξαν πως οι τύποι των λεμφοκυττάρων που πλήττονται περισσότερο, φαίνεται να είναι τα πρώιμα και T-λεμφοκύτταρα κεντρικής μνήμης.

Αναφορικά με τα συνοπτικά εργαλεία εκτίμησης της κατάστασης θρέψης, αξιοσημείωτο είναι πως τα σκορ τόσο της διορθωμένης όσο και πλήρους έκδοσης του MIS, ήταν αρκετά χαμηλά (περίπου στο 4). Σε αντίθεση δηλαδή με τους δείκτες μυϊκής μάζας και τον αριθμό των λεμφοκυττάρων, η εφαρμογή τους φάνηκε να υποδεικνύει έναν πληθυσμό ασθενών χωρίς πρόβλημα υποθρεψίας. Ανατρέχοντας στη δημοσίευση των Kalantar-Zadeh και συν.¹³⁹, δημιουργών του MIS, παρατηρούμε πως σε ένα δείγμα αιμοκαθαιρόμενων νεφροπαθών το μέσο σκορ του εργαλείου υπολογίστηκε περίπου στο 8. Ωστόσο, οι ασθενείς αυτοί ήταν κατά πολύ γηραιότεροι συγκριτικά με τους λήπτες μοσχεύματος από ζώντα δότη της δικής μας μελέτης και με σημαντικά χαμηλότερα επίπεδα τόσο αλβουμίνης, όσο και λιπώδους μάζας σώματος, όπως αυτή αξιολογήθηκε από τη μέτρηση της TSF. Σε μία μεταγενέστερη μελέτη της ίδιας ερευνητικής ομάδας με μεγαλύτερο όμως δείγμα, η μέση τιμή του MIS υπολογίστηκε περίπου στο 6, πλησιέστερα δηλαδή στα δικά μας ευρήματα. Το σκορ που προέκυψε από την εφαρμογή του εργαλείου φάνηκε μάλιστα καλύτερος προγνωστικός δείκτης της θνησιμότητας και της συχνότητας των εισαγωγών στο νοσοκομείο από τα επίπεδα αλβουμίνης.¹⁶⁴ Παρομοίως, οι Rambod και συν.¹⁶⁵ εκτίμησαν πως για κάθε δύο μονάδες αύξησης του σκορ του MIS, ο κίνδυνος 5ετούς θνησιμότητας αυξανόταν στο διπλάσιο.

Όσον αφορά το DMS, τα ευρήματά μας είναι κάπως πιο ξεκάθαρα. Καταρχάς, το σκορ του, η μέση τιμή του οποίου υπολογίστηκε σε 11,6 μονάδες, ήταν στατιστικά σημαντικά υψηλότερο στους λήπτες μοσχεύματος πτωματικής προέλευσης (12,5 μονάδες) έναντι εκείνων που έλαβαν μόσχευμα από ζώντα δότη (10,7 μονάδες), σε συμφωνία δηλαδή με τη διαφαινόμενη από δείκτες όπως η MAMC, MAMA και ο αριθμός λεμφοκυττάρων, χειρότερη κατάσταση θρέψης αυτής της ομάδας ασθενών. Παρομοίως, οι Demirağ και συν.¹⁵⁴, μετά από εφαρμογή του DMS σε μία ομάδα αιμοκαθαιρόμενων νεφροπαθών σε λίστα αναμονής για μεταμόσχευση, υπολόγισαν τη μέση τιμή του σκορ σε 11,8. Από την άλλη, η ερευνητική ομάδα των Kalantar-Zadeh και συν.^{138, 139}, δημιουργών του εργαλείου, σε δύο διαφορετικές μελέτες υπολόγισε το σκορ σε 10,9 και 12,1 μονάδες αντίστοιχα. Λαμβάνοντας υπόψη πως εκτός των διαφόρων δεικτών θρέψης, είχαν συσχετίσει και την ηλικία με το σκορ του DMS, συγκρίναμε τα χαρακτηριστικά των ληπτών μοσχεύματος πτωματικής προέλευσης του δείγματός μας με εκείνα των συνομήλικων νεφροπαθών της πρώτης μελέτης¹³⁸. Παρατηρήσαμε λοιπόν, πως η εντονότερη μυϊκή ατροφία σύμφωνα με τη MAMC και τα υπερδιπλάσια έτη σε εξωνεφρική κάθαρση, θα μπορούσαν να ερμηνεύσουν τις 1,6 μονάδες υψηλότερου σκορ της δικής μας μελέτης. Επιπροσθέτως, οι Afshar και συν.¹⁶⁶ σε ένα δείγμα αιμοκαθαιρόμενων νεφροπαθών, υπολόγισαν τη μέση τιμή του σκορ του DMS σε 13,8. Η διαφαινόμενη χειρότερη -συγκριτικά με το σύνολο του δείγματός μας- κατάσταση θρέψης αυτών των νεφροπαθών, θα μπορούσε να αποδοθεί στα σημαντικά μικρότερα αποθέματα

λιπώδους ιστού σύμφωνα με τη μέτρηση της TSF ή/και τα χαμηλότερα επίπεδα αλβουμίνης, αν και οι συγκεκριμένοι ασθενείς είχαν και τα μισά περίπου έτη εξωνεφρικής κάθαρσης. Τέλος, ενδιαφέρον έχει ότι στις περιπτώσεις που εξετάστηκε η συσχέτιση του DMS με τον αριθμό των λεμφοκυττάρων δεν προέκυψαν στατιστικά σημαντικά ευρήματα^{138, 154}, κάτι που υποδεικνύει μία πιθανή ανεξάρτητη συμβολή των δύο δεικτών στην πρόβλεψη της υποθρεψίας αυτής της ομάδας ασθενών.

Όσον αφορά τα ευρήματά μας για την προγνωστική αξία των προαναφερόμενων δεικτών θρέψης στις υπό εξέταση παραμέτρους της μεταμοσχευτικής πορείας των ασθενών του δείγματός μας, τους διακρίναμε σε εκείνους που υποδείκνυαν την παρουσία υπερ- και υποθρεψίας.

Σχετικά λοιπόν με τους δείκτες του πρώτου σκέλους της δυσθρεψίας, το προμεταμοσχευτικό υπερβάλλον ΣΒ βρέθηκε να επηρεάζει δυσμενώς τόσο την άμεση λειτουργία του μοσχεύματος, όσο και εκείνη κατά το εξιτήριο από το νοσοκομείο. Πιο συγκεκριμένα, τα άτομα με BMI ≥ 25 kg/m², εμφάνισαν συχνότερα DGF και χρειάστηκαν μεγαλύτερο χρονικό διάστημα μέχρι την επίτευξη ικανοποιητικής λειτουργίας του μεταμοσχευμένου νεφρικού ιστού, όπως αυτό προέκυψε βάσει των συνεδριών αιμοκάθαρσης που απαιτήθηκαν κατά την άμεση μεταμοσχευτική περίοδο. Επιπροσθέτως, αυξανόμενου του BMI, μειωνόταν η τιμή του eGFR κατά το εξιτήριο από το νοσοκομείο, συσχέτιση που βρέθηκε πάντως μόνο όταν χρησιμοποιήσαμε την εξίσωση MDRD και όχι εκείνη των Cockcroft-Gault, που συμπεριλαμβάνει τον BMI στις μεταβλητές της. Ενδιαφέρον είναι τέλος, πως όλες οι προαναφερόμενες συσχετίσεις ήταν ακόμα ισχυρότερες, όταν ως δείκτης υπερθρεψίας χρησιμοποιήθηκε η TSF. Δηλαδή, πιθανόν ο αυξημένος λιπώδης ιστός των ασθενών να ήταν ο κύριος υπεύθυνος για την παρατηρούμενη δυσλειτουργία του μοσχεύματος, άρα και ένας δυνητικά καλύτερος προγνωστικός δείκτης από τον BMI.

Ανατρέχοντας στη σχετική βιβλιογραφία, οι Chang και συν.¹¹⁹ και Gore και συν.¹²⁰ βρήκαν πως οι υπέρβαροι και οι παχύσαρκοι νεφροπαθείς απειλούνταν περισσότερο από τη DGF συγκριτικά με εκείνους με BMI εντός των φυσιολογικών ορίων. Σε παρόμοια συμπεράσματα κατέληξαν και οι Molnar και συν.¹²⁷, με τους σχετικούς λόγους που προέκυψαν από τα διορθωμένα για συγχυτικούς παράγοντες (ηλικία, συνοσηρότητα, φύση του δότη, χρόνος ψυχρής ισχαιμίας) μοντέλα, να κινούνται σε όλες τις προαναφερόμενες μελέτες στα ίδια εύρη και τη νοσογόνο παχυσαρκία (BMI >35 kg/m²) να δίνει τις πιο ισχυρές συσχετίσεις. Οι Meier-Kriesche και συν.¹²⁴ πάντως, αναλύοντας δεδομένα μεταμοσχευμένων νεφροπαθών από τις ΗΠΑ, βρήκαν επιβαρυντική μόνο τη νοσογόνο παχυσαρκία, ενώ οι Bennett και συν.¹¹⁶ και Johnson και συν.¹⁶⁷, δεν κατάφεραν να αναδείξουν καμία στατιστικά σημαντική διαφορά στη συχνότητα της DGF μεταξύ παχύσαρκων και μη παχύσαρκων ατόμων. Οι δεύτεροι μάλιστα, βρήκαν μεταξύ των δύο αυτών ομάδων και συγκρίσιμα επίπεδα νεφρικής λειτουργίας ένα μήνα μετά τη μεταμόσχευση. Ωστόσο, τα ευρήματά τους αυτά, τα απέδωσαν στα πολύ αυστηρά κριτήρια επιλογής των νεφροπαθών με υπερβάλλον ΣΒ που υποβάλλονταν τελικά σε μεταμόσχευση, αναφορικά με

συνοδός της παχυσαρκίας καταστάσεις. Επιπλέον, οι Jushinskis και συν.¹⁶⁸, διερευνώντας όλες τις πιθανές, εμπλεκόμενες με τη DGF, παραμέτρους σε ένα δείγμα 290 ληπτών μοσχεύματος πτωματικής προέλευσης, αναγνώρισαν μεταξύ άλλων τον προμεταμοσχευτικό BMI >27 kg/m² ως ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα για τη μετέπειτα εμφάνισή της. Σε μία τώρα πολύ πιο πρόσφατη μελέτη, οι Ditonno και συν.¹¹⁴ δεν κατάφεραν να βρουν στατιστικά σημαντικές διαφορές στη συχνότητα της DGF μεταξύ των ασθενών με υπερβάλλον ΣΒ και εκείνων με φυσιολογικές τιμές BMI, εύρημα που θα μπορούσε να αποδοθεί στα αρκετά χαμηλά ποσοστά εμφάνισης της επιπλοκής στο συγκεκριμένο δείγμα. Όσον αφορά πάντως τη νεφρική λειτουργία των προμεταμοσχευτικά παχύσαρκων ατόμων, αυτή εκτιμήθηκε χειρότερη σε διάφορες χρονικές στιγμές μετά τη μεταμόσχευση. Παρομοίως οι Raiss-Jalali και συν.¹²⁸, παρατήρησαν πως αυξανόμενου του BMI μετά τα επίπεδα των 25 kg/m², επιδειωνόταν η νεφρική λειτουργία, όπως αυτή εκτιμήθηκε από το μέσο όρο των τιμών κρεατινίνης τα τρία πρώτα χρόνια μετά τη μεταμόσχευση. Το εύρημα αυτό επιβεβαίωσαν με κριτήριο τον eGFR και οι Cheung και συν.¹²³, τόσο ως τάση τον πρώτο μήνα μεταμοσχευτικά, όσο και στατιστικά σημαντικά και σε διάφορες χρονικές στιγμές μέσα στα επόμενα τρία χρόνια.

Σε επίπεδο μηχανισμών, είναι δεδομένο πως ο χρόνος που μεσολαβεί μέχρι τη σύνδεση του νεφρικού μοσχεύματος στο σώμα του λήπτη, είναι κύριας σημασίας για το διάστημα που θα χρειαστεί στη συνέχεια μέχρις ότου επιτευχθεί ένα ικανοποιητικό επίπεδο λειτουργίας του⁷⁶. Έχει προταθεί λοιπόν, πως η συνολική χειρουργική διαδικασία, αλλά και εκείνη της σύνδεσης του μοσχεύματος είναι πολυπλοκότερη και πιο χρονοβόρα για τους νεφροπαθείς με προμεταμοσχευτικό υπερβάλλον ΣΒ, άρα είναι αυτοί που διατρέχουν και το μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης DGF μεταμοσχευτικά⁸⁵. Αναφορικά με τη σημασία όλων των προαναφερόμενων σχετιζόμενων με τη λειτουργία του μοσχεύματος επιπλοκών, η DGF συνδυαστικά με τις συνεδρίες αιμοκάθαρσης, αυξάνουν τόσο την πολυπλοκότητα των απαιτούμενων διαγνωστικών και θεραπευτικών πρωτοκόλλων, όσο και τη διάρκεια νοσηλείας, εκθέτοντας έτσι τους ασθενείς σε μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης επιπρόσθετων επιπλοκών. Για παράδειγμα, η DGF έχει βρεθεί πως επηρεάζει την εκδήλωση επεισοδίων οξείας απόρριψης, τόσο μέσω των επιπτώσεών της στους ανοσολογικούς μηχανισμούς που αναπτύσσει ο οργανισμός του λήπτη ενάντια στο μόσχευμα, όσο και δυσκολεύοντας -εξαιτίας των παραπλήσιων συμπτωμάτων- την έγκαιρη διάγνωσή τους. Συνέπεια όλων των παραπάνω, είναι φυσικά και τα συνολικά υψηλότερα κόστη περίθαλψης των ασθενών με προβλήματα δυσλειτουργίας στο μεταμοσχευμένο νεφρικό ιστό.^{76, 87, 169}

Συνεχίζοντας με την προγνωστική αξία των δεικτών υπερθρεψίας στη μεταμοσχευτική πορεία των ασθενών του δείγματός μας, τα παχύσαρκα άτομα εμφάνισαν μία τάση για μεγαλύτερο χρόνο παραμονής της παροχέτευσης του τραύματος, κάτι που πρέπει πάντως να αντιμετωπιστεί με επιφυλακτικότητα, μιας και μόλις τρεις ασθενείς του δείγματός μας πληρούσαν τα κριτήρια του BMI ≥30 kg/m². Από την άλλη, ούτε το υπέρβαρο και η παχυσαρκία, ούτε τα

συνολικά αποθέματα λίπους στο σώμα βάσει της μέτρησης της TSF, φάνηκαν να εμπλέκονται στην εμφάνιση των καθαρά χειρουργικής φύσεως επιπλοκών (αιμορραγικές, ουρολογικές, του τραύματος). Αντιθέτως, η κεντρική κατανομή του σωματικού λίπους, αναδείχτηκε εξαιρετικά επιβαρυντική, εύρημα ιδιαίτερα ενδιαφέρον αν αναλογιστούμε πως η συγκεκριμένη πληροφόρηση ήταν διαθέσιμη μόνο για τους νεφροπαθείς που έλαβαν μόσχευμα από ζώντα δότη, μία ομάδα στην οποία οι μισοί ασθενείς είχαν BMI <25 kg/m².

Αναφορικά με τη σχετική βιβλιογραφία, οι Kiberd και συν.¹⁷⁰ αναφέρουν μία θετική συσχέτιση ανάμεσα στο προμεταμοσχευτικό BMI και τη διάρκεια παραμονής της παροχέτευσης του τραύματος, συσχέτιση που έχασε όμως τη στατιστική της σημαντικότητα όταν ελήφθησαν υπόψη διάφοροι πιθανοί συγχυτικοί παράγοντες. Οι Johnson και συν.¹⁶⁷ παρατήρησαν, πως οι ημέρες παραμονής της παροχέτευσης δε διέφεραν μεταξύ των παχύσαρκων και μη παχύσαρκων νεφροπαθών, με τη διάμεσο και στις δύο ομάδες να υπολογίζεται σε 5 ημέρες. Από την άλλη, η πλειοψηφία των ερευνητών είναι σύμφωνη πως η προμεταμοσχευτική παχυσαρκία συνδέεται στενά με την εμφάνιση των καθαρά χειρουργικής φύσεως επιπλοκών, με τους Ditonno και συν.¹¹⁴ και Drafts και συν.¹⁷¹ πάντως, να περιορίζουν τη συσχέτιση αυτή μόνο για τους νοσογόνα παχύσαρκους. Φαίνεται δηλαδή πως η πολύ χαμηλή εκπροσώπηση των παχύσαρκων ασθενών στο δείγμα μας, πιθανότατα να εξηγεί ως ένα βαθμό την αποτυχία εξεύρεσης παρόμοιων συσχετίσεων. Ανατρέχοντας στους μηχανισμούς πίσω από τα συγκεκριμένα ευρήματα, δεδομένου πως ο ρόλος των χειρουργικών πρακτικών είναι κομβικός και ταυτοχρόνως αυτές διαρκώς βελτιώνονται, είναι ίσως αναμενόμενο στις νεώτερες μελέτες οι χειρουργικής φύσεως επιπλοκές να συναντώνται όλο και με μικρότερη συχνότητα¹⁷². Επιπροσθέτως, η ύπαρξη αυξημένου λίπους στην περιοχή γύρω από το τραύμα, συνεπάγεται συγκριτικά πτωχότερη αιμάτωση των υποκείμενων ιστών. Αυτό, σε συνδυασμό με την εξ ορισμού αντίσταση του λιπώδους ιστού στη δράση της ινσουλίνης, την προκαλούμενη από το χειρουργικό στρες υπεργλυκαιμία και τις χορηγούμενες πολύ υψηλές δόσεις ανοσοκατασταλτικών, κατά τις πρώτες μεταμοσχευτικές ημέρες, οδηγούν σε μειωμένη αντοχή σε τοπικές λοιμώξεις και μεγαλύτερους χρόνους επούλωσης.^{87, 114, 167} Με βάση λοιπόν το σημείο στο οποίο εντοπίζεται το χειρουργικό τραύμα, φαίνεται να παρέχεται μία ικανοποιητική ερμηνεία του ευρήματός μας σχετικά με την προγνωστική αξία των δεικτών κεντρικής κατανομής του σωματικού λίπους στην εμφάνιση των χειρουργικής φύσεως επιπλοκών.

Τέλος, το υπερβάλλον ΣΒ έτεινε να παρατείνει και το συνολικό χρόνο νοσηλείας των μεταμοσχευμένων νεφροπαθών του δείγματός μας, ενώ και οι ασθενείς με αρκετά αυξημένη - σύμφωνα με τη μέτρηση της TSF- λιπώδη μάζα σώματος, καθυστέρησαν περισσότερο να πάρουν εξιτήριο από το νοσοκομείο κατά την άμεση μεταμοσχευτική περίοδο. Η παρατήρηση αυτή για την επιβαρυντική επίδραση της υπερθρεψίας στη διάρκεια νοσηλείας, έρχεται σε σχετική συμφωνία και με τα προαναφερόμενα ευρήματά μας αναφορικά με τις επιπτώσεις της, τόσο στις

παραμέτρους της δυσλειτουργίας του μοσχεύματος, όσο και στις περιεγχειρητικές επιπλοκές, καταστάσεις που είναι γνωστό πως οδηγούν σε παράταση του χρόνου παραμονής στο νοσοκομείο. Μάλιστα, οι Kiberd και συν.¹⁷⁰ υπολόγισαν πως στο δείγμα των 392 μεταμοσχευμένων νεφροπαθών που παρακολουθούσαν, παροχέτευση του τραύματος υψηλότερη των 50 mL για διάστημα μεγαλύτερο της μίας εβδομάδας, συνεπαγόταν καθυστέρηση του εξιτηρίου κατά 8,7 ημέρες. Σε αντίθεση με τα ευρήματά μας, οι Gore και συν.¹²⁰, αν και αρχικά έδειξαν πως το υπέρβαρο, η παχυσαρκία και η νοσογόνος παχυσαρκία αύξαναν κατά 19%, 23% και 28% αντίστοιχα τον κίνδυνο παραμονής στο νοσοκομείο, κατά την άμεση μεταμοσχευτική περίοδο για διάστημα μεγαλύτερο των 14 ημερών, στην πολυπαραγοντική ανάλυση που ακολούθησε, μόνο η νοσογόνος παχυσαρκία παρέμεινε στατιστικά σημαντικά επιβαρυντική. Παρομοίως, οι Ditonno και συν.¹¹⁴ συγκρίνοντας τη διάρκεια νοσηλείας ανάλογα με την κατηγορία του προμεταμοσχευτικού BMI των ασθενών τους, βρήκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μόνο μεταξύ των νοσογόνων παχύσαρκων και εκείνων με φυσιολογικές τιμές BMI.

Περνώντας στη διερεύνηση της προγνωστικής αξίας των δεικτών του έτερου σκέλους της δυσθρεψίας, η υποθρεψία βρέθηκε να επηρεάζει δυσμενώς τόσο την άμεση λειτουργία του μοσχεύματος, όσο και εκείνη κατά το εξιτήριο από το νοσοκομείο. Πιο συγκεκριμένα, τα χαμηλά μυϊκά αποθέματα συσχετίστηκαν θετικά τόσο με την εμφάνιση DGF, όσο και με τον αριθμό των απαιτούμενων συνεδριών αιμοκάθαρσης, κατά την άμεση μεταμοσχευτική περίοδο. Μάλιστα, η συχνότητα της DGF υπολογίστηκε 4,4 φορές μεγαλύτερη στους ασθενείς που βρίσκονταν στα χαμηλότερα εκατοστημόρια της MAMC, έναντι εκείνων με τιμές $>5^{ου}$ εκατοστημορίου (55% και 12,5% αντίστοιχα). Ακόμα μεγαλύτερο ενδιαφέρον όμως είχε το γεγονός ότι στους σαρκοπενικά παχύσαρκους ασθενείς τους δείγματός μας, το ποσοστό αυτό έφτανε το 73%, ενώ από την άλλη οι ασθενείς με $BMI \geq 25 \text{ kg/m}^2$, χωρίς συνυπάρχουσα σαρκοπενία και εκείνοι με BMI εντός των φυσιολογικών ορίων, είχαν εμφανίσει DGF με παραπλήσια συχνότητα (33% και 27% αντίστοιχα). Αναδείχτηκε δηλαδή, μία πιθανή συνεργιστική δράση των μειωμένων επίπεδων μυϊκής μάζας, με το εξίσου επιβαρυντικό για τη λειτουργία του μοσχεύματος -όπως συζητήσαμε παραπάνω- υπερβάλλον ΣΒ, έναντι του κινδύνου εμφάνισης DGF κατά την άμεση μεταμοσχευτική περίοδο. Όταν τώρα η ύπαρξη κακής κατάστασης θρέψης εξετάστηκε από μία πιο πολυπαραγοντική σκοπιά με τη βοήθεια των DMS και MIS, τα παραπάνω ευρήματα επιβεβαιώθηκαν, με τα σκορ των δύο εργαλείων να συσχετίζονται στατιστικά σημαντικά θετικά με τον κίνδυνο εμφάνισης DGF.

Ανατρέχοντας στην υπάρχουσα βιβλιογραφία, τα δεδομένα για την προμεταμοσχευτική υποθρεψία σε συνάρτηση με τις μεταμοσχευτικές επιπλοκές είναι αρκετά περιορισμένα. Σε μία πολύ πρόσφατη μελέτη, οι Molnar και συν.¹²⁶ ανέδειξαν τις προμεταμοσχευτικές τιμές αλβουμίνης ως ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για τη μετέπειτα εμφάνιση DGF, υπολογίζοντας πως για κάθε 0,2 g/dL αύξηση των επιπέδων της ο κίνδυνος μειωνόταν κατά 4%. Ωστόσο στην δική μας μελέτη, η αλβουμίνη δε φάνηκε ιδιαίτερα χρήσιμος δείκτης για την ανίχνευση του όποιου βαθμού

υποθρεψίας των ασθενών, μιας και όχι μόνο η μέση τιμή της ήταν αρκετά υψηλότερη των κατώτατων φυσιολογικών ορίων, αλλά και κανείς δε βρέθηκε να έχει προμεταμοσχευτικά παθολογικές τιμές αλβουμίνης στο αίμα. Στις υπόλοιπες μελέτες όπου οι ερευνητές περιορίστηκαν στην εξέταση του BMI ως δείκτη θρέψης, δε βρέθηκε κάποια συσχέτιση ανάμεσα στο λιποβαρές και την εμφάνιση DGF^{114, 120, 173}. Εξαίρεση αποτελεί η δημοσίευση των Meier-Kriesche και συν.¹²⁴, οι οποίοι ανέδειξαν μία προστατευτική επίδραση του πολύ χαμηλού BMI (<18 kg/m²). Αν και οι ερευνητές δεν έδωσαν κάποια εξήγηση για αυτό τους το εύρημα, πιθανότατα τα λιποβαρή άτομα του δείγματός τους να ήταν στην πλειοψηφία τους λήπτες μοσχεύματος από ζώντα δότη, μία ομάδα που είναι ευρέως γνωστό πως πλήττεται πολύ σπανιότερα από τη συγκεκριμένη μεταμοσχευτική επιπλοκή. Γεγονός είναι επίσης πως και στη δική μας μελέτη, οι δείκτες υποθρεψίας που συσχετίστηκαν θετικά με την εμφάνιση DGF, δεν υποδείκνυαν απαραίτητως άτομα με χαμηλό ΣΒ, αλλά μία επιβαρυνμένη ως προς τα μυϊκά αποθέματα σύσταση σώματος, αλλά και υγεία γενικότερα, βάσει των ποικίλων παραμέτρων που εξετάζουν τα DMS και MIS.

Στον αντίποδα των παραπάνω ευρημάτων, οι ασθενείς του δείγματός μας με BMI <23 kg/m² εμφάνισαν μία τάση για καλύτερη νεφρική λειτουργία κατά το εξιτήριό τους από το νοσοκομείο. Ωστόσο, λαμβάνοντας υπόψη πως η παραπάνω συσχέτιση χάθηκε όταν η σύγκριση περιορίστηκε ανάμεσα σε αυτούς και τους ασθενείς με BMI έως τα 25 kg/m², συμπεραίνουμε ότι πιθανότατα η προαναφερόμενη επιβαρυντική επίδραση του υπερβάλλοντος ΣΒ στα επίπεδα λειτουργίας του μοσχεύματος, να έπαιξε κάποιο ρόλο στο αρχικό μας εύρημα. Παρομοίως, και οι Cheung και συν.¹²³, είχαν δείξει πως οι ασθενείς τους με BMI <23 kg/m² είχαν ένα μήνα μετά τη μεταμόσχευση καλύτερο eGFR, διαφορά που από το εξάμηνο και μετά έγινε και στατιστικά σημαντική. Επίσης, οι Ditonno και συν.¹¹⁴ παρατήρησαν πως οι ασθενείς με τις χαμηλότερες τιμές κρεατινίνης σε διάφορες μεταμοσχευτικές χρονικές στιγμές, ήταν εκείνοι με BMI <18,5 kg/m², εύρημα που θα μπορούσε πάντως να οφείλεται στη συγκριτικά με τους νορμαβαρείς μικρότερη μυϊκή τους μάζα.

Όσον αφορά την προγνωστική αξία των υπόλοιπων δεικτών υποθρεψίας στη λειτουργία του μεταμοσχευμένου νεφρικού ιστού, ένα πεδίο που καμία μελέτη έως τώρα δεν έχει διερευνήσει, τα μυϊκά αποθέματα και το σκορ του DMS έδωσαν και πάλι στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις. Παρατηρήσαμε επίσης, μία τάση για επιδείνωση της λειτουργίας του μοσχεύματος στους ασθενείς με ήπια ή σοβαρή ανεπάρκεια λεμφοκυττάρων, καθώς και σε εκείνους με χαμηλότερα επίπεδα σωματικής δραστηριότητας. Μάλιστα, η εφαρμογή της εξίσωσης των Cockcroft-Gault έδειξε πως οι ασθενείς με επάρκεια λεμφοκυττάρων προμεταμοσχευτικά, εξέρχονταν από το νοσοκομείο με ένα επίπεδο νεφρικής λειτουργίας σταδίου 2 έναντι του 3α εκείνων με <1500 λεμφοκύτταρα/mm³. Παρόμοια ήταν τα ευρήματα και για τους μεταμοσχευμένους νεφροπαθείς με τιμές PAL >1,2, συγκριτικά με εκείνους που διήγαν μία πλήρως καθιστική ζωή κατά την προμεταμοσχευτική περίοδο, με τις διαφορές των eGFR να είναι ωστόσο

οριακά στατιστικά σημαντικές. Τέλος, το σκορ του DMS και η ανεπάρκεια των λεμφοκυττάρων, παρουσίασαν μία τάση για συσχέτιση και με ένα άλλο σκέλος του επιπέδου της νεφρικής λειτουργίας, αυτό της συγκέντρωσης των αποβαλλόμενων πρωτεϊνών στα ούρα. Στην ίδια κατεύθυνση, ως προγνωστικοί δείκτες της μεταμοσχευτικής πρωτεϊνουρίας, φάνηκε να κινούνται και οι τιμές ολικής χοληστερόλης και ολικών πρωτεϊνών στο αίμα. Ωστόσο, το εύρημά μας αυτό οφείλουμε να το αντιμετωπίσουμε με αρκετή επιφυλακτικότητα, μιας και οι δύο αυτοί βιοχημικοί δείκτες δεν είχαν φανεί ικανοί να ανιχνεύσουν την υποθρεψία στο δείγμα μας. Για την ολική χοληστερόλη ειδικότερα, που η παραπάνω συσχέτιση βρέθηκε και στατιστικά σημαντική, θα πρέπει να λάβουμε επίσης υπόψη πως η διαθέσιμη για τα επίπεδά της πληροφόρηση ήταν περιορισμένη, άρα και το συγκεκριμένο εύρημα πιθανόν τυχαίο.

Εξετάζοντας τώρα την επίδραση της υποθρεψίας στις χειρουργικές φύσεως επιπλοκές, παρατηρήσαμε ότι οι ασθενείς με BMI $<23 \text{ kg/m}^2$ έτειναν να κινδυνεύουν περισσότερο, εύρημα που δεν έχει αναφέρει έως τώρα κάποιος άλλος ερευνητής. Αξίζει ωστόσο να σημειωθεί, πως η συγκεκριμένη συσχέτιση βρέθηκε και με τα χαμηλά επίπεδα ισχνής μάζας σώματος, όπως αυτά εκτιμήθηκαν με τη βοήθεια του DEXA στους ασθενείς του δείγματός μας που είχαν λάβει μόσχευμα από ζώντα δότη. Αν επομένως αναλογιστούμε πως στην πλειοψηφία τους εκείνοι με BMI $<23 \text{ kg/m}^2$ ήταν λήπτες μοσχεύματος αυτής της προέλευσης, πιθανότατα στη συνυπάρχουσα υποθρεψία όπως αυτή αντανακλάται από τα επίπεδα ισχνής μάζας, να οφείλεται ως ένα βαθμό η παρατηρούμενη επίδραση του χαμηλού BMI στις χειρουργικές επιπλοκές. Μάλιστα, όπως αναφέρουν οι Mehrabi και συν.¹⁷² σε μία ανασκόπηση επί του θέματος, εκτός των χειρουργικών τεχνικών και του υπερβάλλοντος ΣΒ, η ανοσοκατασταλτική αγωγή και η υποθρεψία συμβάλλουν επίσης προς αυτή την κατεύθυνση, παρεμβαίνοντας στις διαδικασίες επούλωσης του χειρουργικού τραύματος. Μάλιστα στη παρούσα μελέτη, οι ασθενείς που έλαβαν μόσχευμα από ζώντα δότη είχαν εκδηλώσει και στατιστικά σημαντικά συχνότερα επεισόδια οξείας απόρριψης, άρα και εκτεθεί κατά την άμεση μεταμοσχευτική περίοδο σε εξαιρετικά υψηλές δόσεις ανοσοκατασταλτικών. Η τελευταία αυτή παρατήρηση θα μπορούσε να αποτελέσει μία πιθανή εξήγηση και του ευρήματός μας αναφορικά με την προστατευτική επίδραση του υψηλού σκορ του DMS και των χαμηλών επιπέδων PAL έναντι της εμφάνισης λοιμώξεων. Συγκεκριμένα, η ομάδα ασθενών με μόσχευμα από ζώντα δότη, είχε ταυτόχρονα την υψηλότερη επίπτωση λοιμώξεων και στατιστικά σημαντικά καλύτερη θρέψη σύμφωνα με το σκορ του DMS και βελτιωμένο επίπεδο σωματικής δραστηριότητας.

Όσο είμαστε σε θέση να γνωρίζουμε, η παρούσα μελέτη αποτελεί την πρώτη προσπάθεια πολυπαραγοντικής εκτίμησης της κατάστασης θρέψης υποψήφιων για μεταμόσχευση νεφροπαθών, από τη σκοπιά των δύο πρόσφατα αναγνωρισμένων σκελών της δυσθρεψίας, την υπερ- και υποθρεψία. Στην προμεταμοσχευτική αξιολόγηση συμπεριελήφθησαν για πρώτη φορά τόσο κλασσικοί, όσο και λιγότερο παραδοσιακοί για τη συγκεκριμένη ομάδα ασθενών δείκτες θρέψης, προκειμένου να εντοπιστούν εκείνοι που αφενός μεν είναι πιο ευαίσθητοι στην ανίχνευση της προμεταμοσχευτικής δυσθρεψίας και αφετέρου καλύτεροι προγνωστικοί δείκτες ποικίλων παραμέτρων της μεταμοσχευτικής πορείας αυτών των ασθενών. Συμπληρωματικά των μεμονωμένων δεικτών θρέψης, εφαρμόστηκαν και δύο ειδικά για τον πληθυσμό των νεφροπαθών σε εξωνεφρική κάθαρση συνοπτικά εργαλεία, τα σκορ των οποίων μπορούν να παρέχουν σε μικρό χρόνο και με χαμηλό κόστος, μία αδρή εκτίμηση της πιθανότητας υποθρεψίας των υποψήφιων για μεταμόσχευση νεφροπαθών. Μάλιστα, τα ευρήματά μας αποκτούν ιδιαίτερη αξία, αν ληφθεί υπόψη και ότι η συντριπτική πλειοψηφία της σχετικής βιβλιογραφίας έχει προέλθει από αναλύσεις δεδομένων από αρχεία μεταμοσχευτικών κέντρων, στα οποία μεγάλο μέρος των υπό διερεύνηση δεικτών θρέψης της παρούσας μελέτης δεν είναι διαθέσιμα, καθώς δεν αποτελούσαν έως τώρα εξετάσεις ρουτίνας του προμεταμοσχευτικού ελέγχου. Τέλος, από μεθοδολογικής σκοπιάς, ο προοπτικός σχεδιασμός της παρούσας μελέτης παρέχει το σημαντικό πλεονέκτημα της εξαγωγής αιτιολογικών συσχετίσεων. Επιπροσθέτως, το σύνολο των ερωτηματολογίων διεξήχθη με τη μορφή συνέντευξης, περιορίζοντας έτσι την όποια συγχυτική επίδραση του μορφωτικού επιπέδου ή/και της ουραιμίας στην ακρίβεια των απαντήσεων.

Από την άλλη, βασικός περιορισμός της μελέτης μας, ήταν το πολύ μικρό της δείγμα, στο οποίο θα μπορούσε να αποδοθεί και η αποτυχία ανάδειξης κάποιων αναμενόμενων συσχετίσεων μεταξύ της προμεταμοσχευτικής δυσθρεψίας και των μεταμοσχευτικών επιπλοκών. Επιπροσθέτως, εξαιτίας αυτού, περιοριστήκαμε στη διενέργεια απλών γραμμικών συσχετίσεων έναντι πολυπαραγοντικών αναλύσεων, ένα κύριο μειονέκτημα συγκριτικά με την πλειοψηφία των δημοσιευμένων στο πεδίο αυτό μελετών και κάτι που θα μπορούσε λόγω έλλειψης στατιστικής ισχύος, να θέσει υπό αμφισβήτηση μέρος των ευρημάτων μας. Όσον αφορά τη διαδικασία συλλογής των δεδομένων, θα πρέπει να αναφερθεί το σφάλμα ανάκλησης και τα συστηματικά σφάλματα ως απόρροια της διενέργειας του συνόλου του προμεταμοσχευτικού ελέγχου από την ίδια διαιτολόγο, νεφρολόγο και μικροβιολογικό εργαστήριο. Αναφορικά με το πρώτο, θεωρούμε πως ήταν περιορισμένο, δεδομένου ότι όπου ζητήθηκε στους ασθενείς να ανακαλέσουν πληροφορίες, αυτές αφορούσαν το άμεσο χρονικό διάστημα προ της μεταμόσχευσης. Επιπροσθέτως, σε αντιδιαστολή των πιθανών συστηματικών σφαλμάτων, η μικρή ερευνητική ομάδα και η μονοκεντρική φύση της μελέτης, περιόρισαν τα σφάλματα τυχαίας προέλευσης, τα οποία απαιτούν και μεγάλα δείγματα για να εξαλειφτούν.

Συμπερασματικά, σύμφωνα με τα ευρήματά μας, οι μισοί σχεδόν από τους ασθενείς με ΧΝΝ σταδίων 4 και 5 που οδηγούνται σε μεταμόσχευση νεφρού, είναι υπέρβαροι ή παχύσαρκοι. Αυτό το υπερβάλλον ΣΒ προμεταμοσχευτικά, φάνηκε να επιβαρύνει τόσο την άμεση λειτουργία του μοσχεύματος, όσο και εκείνη κατά το εξιτήριο από το νοσοκομείο. Ταυτοχρόνως, ένα ακόμα μεγαλύτερο ποσοστό αυτών των ασθενών παρουσιάζεται προμεταμοσχευτικά με διαταραγμένη σύσταση σώματος και συγκεκριμένα, με μία κατεύθυνση προς αυξημένη λιπώδη και μειωμένη μυϊκή μάζα. Μάλιστα, εκτός από την προγνωστική αξία μεμονωμένα των δεικτών σύστασης σώματος στη μετέπειτα λειτουργία του μοσχεύματος, ο συνδυασμός σαρκοπενίας και υπερβάλλοντος ΣΒ στους σαρκοπενικά παχύσαρκους ασθενείς, που αποτελούσαν και την πλειοψηφία των ασθενών με BMI ≥ 25 kg/m², έδινε τη χειρότερη πρόγνωση. Αναδεικνύεται επομένως η ανάγκη απομάκρυνσης από την πρακτική της στείρας αξιολόγησης της κατάστασης θρέψης αυτού του πληθυσμού με βάση τις τιμές του BMI και εμπλουτισμού της με γρήγορες και εύκολα διαθέσιμες μεθόδους εκτίμησης της σύστασης σώματος, όπως είναι οι μετρήσεις των δερματικών πτυχών και περιφερειών. Επιπροσθέτως, ο αριθμός των λεμφοκυττάρων, ένας δείκτης που αποτελεί εξέταση ρουτίνας στους υποψήφιους προς μεταμόσχευση νεφροπαθείς, φάνηκε να μπορεί να χρησιμοποιηθεί ταυτόχρονα και ως δείκτης ανίχνευσης της υποθρεψίας κατά την προμεταμοσχευτική περίοδο, αλλά και ως προγνωστικός δείκτης παραμέτρων της μεταμοσχευτικής πορείας αυτών των ασθενών, όπως τα επίπεδα λειτουργίας του μοσχεύματος. Αναφορικά με τα συνοπτικά εργαλεία εκτίμησης της κατάστασης θρέψης, το DMS συγκρινόμενο με το MIS, φάνηκε να μπορεί να διακρίνει καλύτερα μεταξύ των ασθενών με και χωρίς υποθρεψία, ενώ αναδείχτηκε και ως πιο χρήσιμο εργαλείο σε επίπεδο πρόβλεψης όλων των παραμέτρων της δυσλειτουργίας του μοσχεύματος.

Συνεπώς, υπάρχουν ενδείξεις ότι οι υποψήφιοι προς μεταμόσχευση νεφροπαθείς και ιδιαίτερα εκείνοι που βρίσκονται σε λίστα αναμονής για λήψη μοσχεύματος πτωματικής προέλευσης, είναι ένας πληθυσμός με αρκετά χαρακτηριστικά δυσθρεψίας, τα οποία μάλιστα φαίνεται να απειλούν και την ομαλή μεταμοσχευτική τους πορεία. Απαιτείται ωστόσο περεταίρω έρευνα για να επιβεβαιωθούν όλα τα παραπάνω ευρήματα, καθώς και για να εκτιμηθεί η συγκριτική αξία των πολλά υποσχόμενων αυτών δεικτών θρέψης, τόσο στην ανίχνευση της προμεταμοσχευτικής δυσθρεψίας, όσο και στην πρόβλεψη της εμφάνισης των επιπλοκών της άμεσης, αλλά και πιο μακροπρόθεσμης μεταμοσχευτικής περιόδου. Εν συνεχεία, ο σχεδιασμός παρεμβάσεων που θα στοχεύουν στην ανίχνευση και διόρθωση της διαγνωσμένης με τους κατάλληλους δείκτες δυσθρεψίας, θα μπορέσει δώσει τις οριστικές απαντήσεις για το βαθμό και τον τρόπο εμπλοκής της κατάστασης θρέψης στη μεταμοσχευτική πορεία των ληπτών νεφρικών μοσχευμάτων.

6. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Vander A, Sherman J, Luciano D, Τσακόπουλος Μ. Φυσιολογία του Ανθρώπου – Μηχανισμοί της Λειτουργίας του Οργανισμού, Τόμος II (8η έκδοση): Ιατρικές Εκδόσεις Πασχαλίδης; Copyright © 2001; Κεφάλαιο 16, σελ. 675-729.
2. McPhee S, Μουτσόπουλος Χ. Παθολογική Φυσιολογία. Copyright © 2000; Κεφάλαιο 16, σελ. 571-575, 587-594. .
3. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002;39(2 Suppl 1):S1-266.
4. Stevens LA, Zhang Y, Schmid CH. Evaluating the performance of equations for estimating glomerular filtration rate. *J Nephrol* 2008;21(6):797-807.
5. National Institute for Health and Clinical Excellence: Guidance. Chronic Kidney Disease: National Clinical Guideline for Early Identification and Management in Adults in Primary and Secondary Care. The National Collaborating Centre for Chronic Conditions (UK). London: Royal College of Physicians (UK); 2008 Sep.
6. Stevens LA, Padala S, Levey AS. Advances in glomerular filtration rate-estimating equations. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2010;19(3):298-307.
7. Mariat C, Alamartine E, Afiani A, Thibaudin L, Laurent B, Berthoux P, De Filippis JP, Thibaudin D, Mayor B, Eleassawy AB, Berthoux F. Predicting glomerular filtration rate in kidney transplantation: are the K/DOQI guidelines applicable? *Am J Transplant* 2005;5(11):2698-703.
8. Hossain MA, Attia A, Shoker A. Measurement error in estimated GFR slopes across transplant chronic kidney disease stages. *Am J Nephrol* 2010;31(2):151-9.
9. Kukla A, El-Shahawi Y, Leister E, Kasiske B, Mauer M, Matas A, Ibrahim HN. GFR-estimating models in kidney transplant recipients on a steroid-free regimen. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25(5):1653-61.
10. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 2009;9 Suppl 3:S1-155.
11. Bosma RJ, Doorenbos CR, Stegeman CA, van der Heide JJ, Navis G. Predictive performance of renal function equations in renal transplant recipients: an analysis of patient factors in bias. *Am J Transplant* 2005;5(9):2193-203.
12. White CA, Huang D, Akbari A, Garland J, Knoll GA. Performance of creatinine-based estimates of GFR in kidney transplant recipients: a systematic review. *Am J Kidney Dis* 2008;51(6):1005-15.
13. Gaspari F, Ferrari S, Stucchi N, Centemeri E, Carrara F, Pellegrino M, Gherardi G, Gotti E, Segoloni G, Salvadori M, Rigotti P, Valente U, Donati D, Sandrini S, Sparacino V, Remuzzi G, Perico N. Performance of different prediction equations for estimating renal function in kidney transplantation. *Am J Transplant* 2004;4(11):1826-35.
14. Stevens LA, Levey AS. Current status and future perspectives for CKD testing. *Am J Kidney Dis* 2009;53(3 Suppl 3):S17-26.
15. Levey AS, Schoolwerth AC, Burrows NR, Williams DE, Stith KR, McClellan W. Comprehensive public health strategies for preventing the development, progression, and complications of CKD: report of an expert panel convened by the Centers for Disease Control and Prevention. *Am J Kidney Dis* 2009;53(3):522-35.
16. James MT, Hemmelgarn BR, Tonelli M. Early recognition and prevention of chronic kidney disease. *Lancet* 2010;375(9722):1296-309.
17. Levey AS, de Jong PE, Coresh J, Nahas ME, Astor BC, Matsushita K, Gansevoort RT, Kasiske BL, Eckardt KU. The definition, classification and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report. *Kidney Int* 2010.
18. Stenvinkel P. Chronic kidney disease: a public health priority and harbinger of premature cardiovascular disease. *J Intern Med* 2010;268(5):456-67.
19. Powe NR, Boulware LE. Population-based screening for CKD. *Am J Kidney Dis* 2009;53(3 Suppl 3):S64-70.
20. Zhang QL, Rothenbacher D. Prevalence of chronic kidney disease in population-based studies: systematic review. *BMC Public Health* 2008;8:117.

21. Hainsworth T. The NSF for Renal Services. Part One: Dialysis and transplantation. *Nurs Times* 2004;100(5):28-9.
22. Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y, Levin A, Coresh J, Rossert J, De Zeeuw D, Hostetter TH, Lameire N, Eknoyan G. Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2005;67(6):2089-100.
23. Eckardt KU, Berns JS, Rocco MV, Kasiske BL. Definition and classification of CKD: the debate should be about patient prognosis--a position statement from KDOQI and KDIGO. *Am J Kidney Dis* 2009;53(6):915-20.
24. National Kidney Foundation. How Your Kidneys Work - What Are Some of the Causes of Chronic Kidney Disease? Available at <http://www.kidney.org/kidneydisease/howkidneyswrk.cfm>.
25. National Kidney Foundation. Chronic Kidney Disease - What causes CKD? Available at <http://www.kidney.org/kidneydisease/ckd/index.cfm>.
26. Snively CS, Gutierrez C. Chronic kidney disease: prevention and treatment of common complications. *Am Fam Physician* 2004;70(10):1921-8.
27. European Dialysis and Transplant Nurses Association/European Renal Care Association (EDTNA/ERCA) Chronic Kidney Disease (CKD) Interest Group. Χρόνια Νεφρική Νόσος (στάδια 4-5): Οδηγός για την κλινική πράξη. Ελληνική Νεφρολογική Εταιρεία Νοσηλευτών; Copyright© 2009.
28. Tomson CR. UK Renal Registry 12th Annual Report (December 2009): chapter 1 summary of findings in the 2009 UK Renal Registry Report. *Nephron Clin Pract* 2010;115 Suppl 1:c1-2.
29. Taal MW, Brenner BM. Predicting initiation and progression of chronic kidney disease: Developing renal risk scores. *Kidney Int* 2006;70(10):1694-705.
30. Hallan SI, Vikse BE. Relationship between chronic kidney disease prevalence and end-stage renal disease risk. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2008;17(3):286-91.
31. U S Renal Data System, USRDS 2010 Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD, 2010.
32. Covic A, Schiller A. Burden of disease - prevalence and incidence of ESRD in selected European regions and populations. *Clin Nephrol* 2010;74 Suppl 1:S23-7.
33. KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for 2006 Updates: Haemodialysis Adequacy, Peritoneal Dialysis Adequacy and Vascular Access. *Am J Kidney Dis* 2006;48:(Suppl 1) S-S322.
34. Renal Association Guidelines - Planning, Initiating and Withdrawal of Renal Replacement Therapy (17.09.2009). Available at <http://www.renal.org/Clinical/GuidelinesSection/RenalReplacementTherapy.aspx>.
35. Byrne C, Ford D, Gilg J, Ansell D, Feehally J. UK Renal Registry 12th Annual Report (December 2009): chapter 3: UK ESRD incident rates in 2008: national and centre-specific analyses. *Nephron Clin Pract* 2010;115 Suppl 1:c9-39.
36. Wright S, Klausner D, Baird B, Williams ME, Steinman T, Tang H, Ragasa R, Goldfarb-Rumyantzev AS. Timing of dialysis initiation and survival in ESRD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5(10):1828-35.
37. Nitschmann S, Markau S, Girndt M. [Optimal point of time for initiation of dialysis : IDEAL Study (Initiating Dialysis EARly and Late).]. *Internist (Berl)* 2011;52(3):336-8.
38. Cooper BA, Branley P, Bulfone L, Collins JF, Craig JC, Fraenkel MB, Harris A, Johnson DW, Kesselhut J, Li JJ, Luxton G, Pilmore A, Tiller DJ, Harris DC, Pollock CA. A randomized, controlled trial of early versus late initiation of dialysis. *N Engl J Med* 2010;363(7):609-19.
39. Harris A, Cooper BA, Jing J, Bulfone L, Branley P, Collins JF, Craig JC, Fraenkel MB, Johnson DW, Kesselhut J, Luxton G, Pilmore A, Rosevear M, Tiller DJ, Pollock CA, Harris DC. Cost-Effectiveness of Initiating Dialysis Early: A Randomized Controlled Trial. *Am J Kidney Dis* 2011.
40. Tattersall J, Dekker F, Heimbürger O, Jager KJ, Lameire N, Lindley E, Van Biesen W, Vanholder R, Zoccali C. When to start dialysis: updated guidance following publication of the Initiating Dialysis Early and Late (IDEAL) study. *Nephrol Dial Transplant* 2011; May 5.
41. Renal Association Guidelines - Assessment of the Potential Kidney Transplant Recipient (12.01.2011). Available at <http://www.renal.org/clinical/GuidelinesSection/AssessmentforRenalTransplantation.aspx>.
42. European Dialysis and Transplant Nurses Association/European Renal Care Association (EDTNA/ERCA). Renal Transplantation: A Guide to Clinical Practice. Copyright© 2009.

43. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIDDK). Treatment Methods for Kidney Failure: Hemodialysis. NIH Publication No. 07-4666; December 2006.
44. Ζαμπέλας Α. Κλινική Διαιτολογία & Διατροφή με στοιχεία παθολογίας (Τόμος 1). Κεφάλαιο 15, σελ. 401-423. Αθήνα: Ιατρικές Εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδης; Copyright © 2007.
45. National Kidney Foundation-K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Vascular Access: update 2000. Am J Kidney Dis 2001;37(1 Suppl 1):S137-81.
46. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIDDK). Vascular Access for Hemodialysis. NIH Publication No. 08-455;4 February 2008.
47. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIDDK). Treatment Methods for Kidney Failure: Peritoneal Dialysis. NIH Publication No. 06 4688; May 2006.
48. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIDDK). Treatment Methods for Kidney Failure: Transplantation. NIH Publication No. 06-4687; May 2006.
49. Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, Ojo AO, Ettenger RE, Agodoa LY, Held PJ, Port FK. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. N Engl J Med 1999;341(23):1725-30.
50. Bittar J, Arenas P, Chiurciu C, de la Fuente J, de Arteaga J, Douthat W, Massari PU. Renal transplantation in high cardiovascular risk patients. Transplant Rev (Orlando) 2009;23(4):224-34.
51. Standards of medical care in diabetes--2011. Diabetes Care 2011;34 Suppl 1:S11-61.
52. American Dietetic Association (ADA). Chronic Kidney Disease Evidence-Based Nutrition Practice Guideline. Copyright© 2011. Available at www.adaevidencelibrary.com.
53. KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Diabetes and Chronic Kidney Disease. Am J Kidney Dis 2007;49(2 Suppl 2):S12-154.
54. Clinical practice guidelines for nutrition in chronic renal failure. K/DOQI, National Kidney Foundation. Am J Kidney Dis 2000;35(6 Suppl 2):S1-140.
55. Cano NJ, Aparicio M, Brunori G, Carrero JJ, Cianciaruso B, Fiaccadori E, Lindholm B, Teplan V, Fouque D, Guarnieri G. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: adult renal failure. Clin Nutr 2009;28(4):401-14.
56. Dietitians Special Interest Group European Guidelines for the Nutritional Care of Adult Renal Patients. European Dialysis and Transplantation Nurses Association/European Renal Care Association (EDTNA/ERCA). October 2002. Available at www.edtnaerca.org.
57. UK Renal Association. Clinical Practice Guidelines: Nutrition in CKD. 5th Edition; March 2010. Available at www.renal.org/guidelines.
58. European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (ERA-EDTA). European Best Practice Guidelines for Haemodialysis (Part 2). Nephrol Dial Transplant 2007;22 [Suppl 2].
59. European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (ERA-EDTA). European Best Practice Guidelines for Peritoneal Dialysis. Nephrol Dial Transplant 2005;20 [Suppl 9].
60. Webb L, Casula A, Ravanan R, Tomson CR. UK Renal Registry 12th Annual Report (December 2009): chapter 5: demographic and biochemistry profile of kidney transplant recipients in the UK in 2008: national and centre-specific analyses. Nephron Clin Pract 2010;115 Suppl 1:c69-102.
61. UK Renal Association. Clinical Practice Guidelines: Post-operative Care of the Kidney Transplant Recipient. 5th Edition; Feb 2011. Available at www.renal.org/guidelines.
62. Arora N, Chertow GM. Update in Nephrology: Evidence Published in 2010. Ann Intern Med 2011 Apr 4.
63. Davis CL, Cooper M. The state of U.S. living kidney donors. Clin J Am Soc Nephrol 2010;5(10):1873-80.
64. Humar A, Matas AJ. Surgical complications after kidney transplantation. Semin Dial 2005;18(6):505-10.
65. Hernandez D, Rufino M, Armas S, Gonzalez A, Gutierrez P, Barbero P, Vivancos S, Rodriguez C, de Vera JR, Torres A. Retrospective analysis of surgical complications following cadaveric kidney transplantation in the modern transplant era. Nephrol Dial Transplant 2006;21(10):2908-15.
66. Martins C, Pecoits-Filho R, Riella MC. Nutrition for the post-renal transplant recipients. Transplant Proc 2004;36(6):1650-4.
67. Tritt L. Nutritional assessment and support of kidney transplant recipients. J Infus Nurs 2004;27(1):45-51.
68. Wyzgal J, Paczek L, Ziolkowski J, Pawlowska M, Rowinski W, Durluk M. Early hyperglycemia after allogenic kidney transplantation. Ann Transplant 2007;12(1):40-5.

69. Joss N, Staats CE, Thomson AH, Jardine AG. Predictors of new onset diabetes after renal transplantation. *Clin Transplant* 2007;21(1):136-43.
70. Maldonado F, Tapia G, Ardiles L. Early hyperglycemia: a risk factor for posttransplant diabetes mellitus among renal transplant recipients. *Transplant Proc* 2009;41(6):2664-7.
71. Thomas MC, Moran J, Mathew TH, Russ GR, Rao MM. Early peri-operative hyperglycaemia and renal allograft rejection in patients without diabetes. *BMC Nephrol* 2000;1:1.
72. Thomas MC, Mathew TH, Russ GR, Rao MM, Moran J. Early peri-operative glycaemic control and allograft rejection in patients with diabetes mellitus: a pilot study. *Transplantation* 2001;72(7):1321-4.
73. Bia M, Adey DB, Bloom RD, Chan L, Kulkarni S, Tomlanovich S. KDOQI US commentary on the 2009 KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am J Kidney Dis* 2010;56(2):189-218.
74. First MR. Renal function as a predictor of long-term graft survival in renal transplant patients. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18 Suppl 1:i3-6.
75. Opelz G, Dohler B. Influence of time of rejection on long-term graft survival in renal transplantation. *Transplantation* 2008;85(5):661-6.
76. Perico N, Cattaneo D, Sayegh MH, Remuzzi G. Delayed graft function in kidney transplantation. *Lancet* 2004;364(9447):1814-27.
77. Cravedi P, Perico N, Remuzzi G. Non-immune interventions to protect kidney allografts in the long term. *Kidney Int Suppl* 2010(119):S71-5.
78. de Vries AP, Bakker SJ, van Son WJ, Homan van der Heide JJ, The TH, de Jong PE, Gans RO. Insulin resistance as putative cause of chronic renal transplant dysfunction. *Am J Kidney Dis* 2003;41(4):859-67.
79. Ojo AO. Cardiovascular complications after renal transplantation and their prevention. *Transplantation* 2006;82(5):603-11.
80. Liefeldt L, Budde K. Risk factors for cardiovascular disease in renal transplant recipients and strategies to minimize risk. *Transpl Int* 2010;23(12):1191-204.
81. Davidson JA, Wilkinson A. New-Onset Diabetes After Transplantation 2003 International Consensus Guidelines: an endocrinologist's view. *Diabetes Care* 2004;27(3):805-12.
82. Montori VM, Basu A, Erwin PJ, Velosa JA, Gabriel SE, Kudva YC. Posttransplantation diabetes: a systematic review of the literature. *Diabetes Care* 2002;25(3):583-92.
83. Sharif A, Baboolal K. Risk factors for new-onset diabetes after kidney transplantation. *Nat Rev Nephrol* 2010;6(7):415-23.
84. Kent PS. Issues of obesity in kidney transplantation. *J Ren Nutr* 2007;17(2):107-13.
85. Armstrong KA, Campbell SB, Hawley CM, Johnson DW, Isbel NM. Impact of obesity on renal transplant outcomes. *Nephrology (Carlton)* 2005;10(4):405-13.
86. Friedman AN, Miskulin DC, Rosenberg IH, Levey AS. Demographics and trends in overweight and obesity in patients at time of kidney transplantation. *Am J Kidney Dis* 2003;41(2):480-7.
87. Potluri K, Hou S. Obesity in kidney transplant recipients and candidates. *Am J Kidney Dis* 2010;56(1):143-56.
88. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD). *Kidney Int* 2009; 76 (Suppl 113): S1-S130.
89. Soeters PB, Schols AM. Advances in understanding and assessing malnutrition. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2009;12(5):487-94.
90. Malnutrition Advisory Group, A Standing Committee of the British Association for Parenteral and Enteral Nutrition (BAPEN). Malnutrition and the wider context. November 2003.
91. Jensen GL, Mirtallo J, Compher C, Dhaliwal R, Forbes A, Grijalba RF, Hardy G, Kondrup J, Labadarios D, Nyulasi I, Castillo Pineda JC, Waitzberg D. Adult starvation and disease-related malnutrition: a proposal for etiology-based diagnosis in the clinical practice setting from the International Consensus Guideline Committee. *Clin Nutr* 2010;29(2):151-3.
92. Kalantar-Zadeh K, Kopple JD. Cachexia and Wasting: A Modern Approach. Chapter 6.4: Cachexia in Chronic Kidney Disease: Malnutrition-Inflammation Complex and Reverse Epidemiology. ©Springer-Verlag Italia 2006.

93. Mak RH, Ikizler AT, Kovesdy CP, Raj DS, Stenvinkel P, Kalantar-Zadeh K. Wasting in chronic kidney disease. *J Cachex Sarcopenia Muscle* 2011;2(1):9-25.
94. Fouque D, Kalantar-Zadeh K, Kopple J, Cano N, Chauveau P, Cuppari L, Franch H, Guarnieri G, Ikizler TA, Kaysen G, Lindholm B, Massy Z, Mitch W, Pineda E, Stenvinkel P, Trevino-Becerra A, Wanner C. A proposed nomenclature and diagnostic criteria for protein-energy wasting in acute and chronic kidney disease. *Kidney Int* 2008;73(4):391-8.
95. Evans WJ, Morley JE, Argiles 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;27(6):793-9.
96. Zoccali C. The obesity epidemics in ESRD: from wasting to waist? *Nephrol Dial Transplant* 2009;24(2):376-80.
97. Mafra D, Guebre-Egziabher F, Fouque D. Body mass index, muscle and fat in chronic kidney disease: questions about survival. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23(8):2461-6.
98. Kramer HJ, Saranathan A, Luke A, Durazo-Arvizu RA, Guichan C, Hou S, Cooper R. Increasing body mass index and obesity in the incident ESRD population. *J Am Soc Nephrol* 2006;17(5):1453-9.
99. Kramer H. Obesity and chronic kidney disease. *Contrib Nephrol* 2006;151:1-18.
100. Ting SM, Nair H, Ching I, Taheri S, Dasgupta I. Overweight, obesity and chronic kidney disease. *Nephron Clin Pract* 2009;112(3):c121-7; discussion c7.
101. Kalaitzidis RG, Siamopoulos KC. The role of obesity in kidney disease: recent findings and potential mechanisms. *Int Urol Nephrol* 2011; May 5.
102. Hoogeveen EK, Aalten J, Rothman KJ, Roodnat JJ, Mallat MJ, Borm G, Weimar W, Hoitsma AJ, de Fijter JW. Effect of Obesity on the Outcome of Kidney Transplantation: A 20-Year Follow-Up. *Transplantation* 2011;91(8):869-74.
103. Johnson DW. What is the optimal fat mass in peritoneal dialysis patients? *Perit Dial Int* 2007;27 Suppl 2:S250-4.
104. Kalantar-Zadeh K. What is so bad about reverse epidemiology anyway? *Semin Dial* 2007;20(6):593-601.
105. Kalantar-Zadeh K, Abbott KC, Salahudeen AK, Kilpatrick RD, Horwich TB. Survival advantages of obesity in dialysis patients. *Am J Clin Nutr* 2005;81(3):543-54.
106. Abbott KC, Oliver DK, Hurst FP, Das NP, Gao SW, Perkins RM. Body mass index and peritoneal dialysis: "exceptions to the exception" in reverse epidemiology? *Semin Dial* 2007;20(6):561-5.
107. Shoji T, Ishimura E, Nishizawa Y. Body fat measurement in chronic kidney disease: implications in research and clinical practice. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2007;16(6):572-6.
108. Vasselai P, Kamimura MA, Bazanelli AP, Pupim LB, Avesani CM, da Mota Ribeiro FS, Manfredi SR, Draibe SA, Cuppari L. Factors associated with body-fat changes in prevalent peritoneal dialysis patients. *J Ren Nutr* 2008;18(4):363-9.
109. Leal VO, Mafra D, Fouque D, Anjos LA. Use of handgrip strength in the assessment of the muscle function of chronic kidney disease patients on dialysis: a systematic review. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26(4):1354-60.
110. Chang YT, Wu HL, Guo HR, Cheng YY, Tseng CC, Wang MC, Lin CY, Sung JM. Handgrip strength is an independent predictor of renal outcomes in patients with chronic kidney diseases. *Nephrol Dial Transplant* 2011; Mar 28.
111. Okorodudu DO, Jumeau MF, Montori VM, Romero-Corral A, Somers VK, Erwin PJ, Lopez-Jimenez F. Diagnostic performance of body mass index to identify obesity as defined by body adiposity: a systematic review and meta-analysis. *Int J Obes (Lond)* 2010;34(5):791-9.
112. Hasse J. Pretransplant obesity: a weighty issue affecting transplant candidacy and outcomes. *Nutr Clin Pract* 2007;22(5):494-504.
113. Humar A, Ramcharan T, Denny R, Gillingham KJ, Payne WD, Matas AJ. Are wound complications after a kidney transplant more common with modern immunosuppression? *Transplantation* 2001;72(12):1920-3.
114. Ditunno P, Lucarelli G, Impedovo SV, Spilotros M, Grandaliano G, Selvaggi FP, Bettocchi C, Battaglia M. Obesity in kidney transplantation affects renal function but not graft and patient survival. *Transplant Proc* 2011;43(1):367-72.

115. Cacciola RA, Pujar K, Ilham MA, Puliatti C, Asderakis A, Chavez R. Effect of degree of obesity on renal transplant outcome. *Transplant Proc* 2008;40(10):3408-12.
116. Bennett WM, McEvoy KM, Henell KR, Pidikiti S, Douzdzian V, Batiuk T. Kidney transplantation in the morbidly obese: complicated but still better than dialysis. *Clin Transplant* 2010.
117. Halme L, Eklund B, Kyllonen L, Salmela K. Is obesity still a risk factor in renal transplantation? *Transpl Int* 1997;10(4):284-8.
118. Pischon T, Sharma AM. Obesity as a risk factor in renal transplant patients. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16(1):14-7.
119. Chang SH, Coates PT, McDonald SP. Effects of body mass index at transplant on outcomes of kidney transplantation. *Transplantation* 2007;84(8):981-7.
120. Gore JL, Pham PT, Danovitch GM, Wilkinson AH, Rosenthal JT, Lipshutz GS, Singer JS. Obesity and outcome following renal transplantation. *Am J Transplant* 2006;6(2):357-63.
121. Streja E, Molnar MZ, Kovesdy CP, Bunnapradist S, Jing J, Nissenson AR, Mucsi I, Danovitch GM, Kalantar-Zadeh K. Associations of Pretransplant Weight and Muscle Mass with Mortality in Renal Transplant Recipients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; Mar 17.
122. Papalia T, Greco R, Lofaro D, Maestripieri S, Mancuso D, Bonofiglio R. Impact of continuous value of body mass index on graft loss in overweight patients. *Transplant Proc* 2010;42(4):1074-6.
123. Cheung CY, Chan YH, Chan HW, Chau KF, Li CS. Optimal body mass index that can predict long-term graft outcome in Asian renal transplant recipients. *Nephrology (Carlton)* 2010;15(2):259-65.
124. Meier-Kriesche HU, Arndorfer JA, Kaplan B. The impact of body mass index on renal transplant outcomes: a significant independent risk factor for graft failure and patient death. *Transplantation* 2002;73(1):70-4.
125. Sezer S, Ozdemir FN, Elsurur R, Uyar M, Arat Z, Haberal M. Pretransplantation and posttransplantation body mass indices and prognosis in renal transplant recipients: low versus normal. *Transplant Proc* 2005;37(7):2994-7.
126. Molnar MZ, Kovesdy CP, Bunnapradist S, Streja E, Mehrotra R, Krishnan M, Nissenson AR, Kalantar-Zadeh K. Associations of Pretransplant Serum Albumin with Post-Transplant Outcomes in Kidney Transplant Recipients. *Am J Transplant* 2011;11(5):1006-15.
127. Molnar MZ, Kovesdy CP, Mucsi I, Bunnapradist S, Streja E, Krishnan M, Kalantar-Zadeh K. Higher recipient body mass index is associated with post-transplant delayed kidney graft function. *Kidney Int* 2011; Apr 27.
128. Raiss-Jalali GA, Mehdizadeh AR, Razmkon A, Rouzbeh J, Behzadi S, Memari H, Malek-Hosseini SA. Effect of body mass index at time of transplantation and weight gain after transplantation on allograft function in kidney transplant recipients in Shiraz. *Transplant Proc* 2005;37(7):2998-3000.
129. Razeghi E, Heydarian P, Amerian M, Pourmand G. The risk factors for diabetes mellitus after kidney transplantation. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2010;21(6):1038-43.
130. Balla A, Chobanian M. New-onset diabetes after transplantation: a review of recent literature. *Curr Opin Organ Transplant* 2009;14(4):375-9.
131. Kasiske BL, Snyder JJ, Gilbertson D, Matas AJ. Diabetes mellitus after kidney transplantation in the United States. *Am J Transplant* 2003;3(2):178-85.
132. Cosio FG, Kudva Y, van der Velde M, Larson TS, Textor SC, Griffin MD, Stegall MD. New onset hyperglycemia and diabetes are associated with increased cardiovascular risk after kidney transplantation. *Kidney Int* 2005;67(6):2415-21.
133. Bonato V, Barni R, Cataldo D, Collini A, Ruggieri G, De Bartolomeis C, Dotta F, Carmellini M. Analysis of posttransplant diabetes mellitus prevalence in a population of kidney transplant recipients. *Transplant Proc* 2008;40(6):1888-90.
134. Μανιός Γ. Διατροφική Αξιολόγηση: Διατροφολογικό & Ιατρικό Ιστορικό, Σωματομετρικοί, Κλινικοί & Βιοχημικοί Δείκτες. Κεφάλαιο 5, σελ.189-215. Αθήνα: Ιατρικές Εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδης; Copyright © 2006.
135. Gill D, Reddon J, Renny C, Stefanyc W. Hand Dynamometer: Effects of Trials and Session. *Perceptual & Motor Skills* 61: 195-8, 1985.
136. Innes E. Handgrip strength testing: A review of the literature. *Australian Occupational Therapy Journal* 1999;46:120-40.

137. Schlussek MM, dos Anjos LA, de Vasconcellos MT, Kac G. Reference values of handgrip dynamometry of healthy adults: a population-based study. *Clin Nutr* 2008;27(4):601-7.
138. Kalantar-Zadeh K, Kleiner M, Dunne E, Lee GH, Luft FC. A modified quantitative subjective global assessment of nutrition for dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14(7):1732-8.
139. Kalantar-Zadeh K, Kopple JD, Block G, Humphreys MH. A malnutrition-inflammation score is correlated with morbidity and mortality in maintenance hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2001;38(6):1251-63.
140. Detsky AS, McLaughlin JR, Baker JP, Johnston N, Whittaker S, Mendelson RA, Jeejeebhoy KN. What is subjective global assessment of nutritional status? *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1987;11(1):8-13.
141. Makhija S, Baker J. The Subjective Global Assessment: a review of its use in clinical practice. *Nutr Clin Pract* 2008;23(4):405-9.
142. Kollia M, Kavouras S, Gioxari A, Maraki M, Sidossis L. Development, validity and reliability of the Harokopio Physical Activity Questionnaire in Greek adults. In: *Proceedings of the 8th Panhellenic Congress on Nutrition and Dietetics*. Athens, Greece: Abstract Book; 2006, p. 130-1.
143. Pappa E, Kontodimopoulos N, Niakas D. Validating and norming of the Greek SF-36 Health Survey. *Qual Life Res* 2005;14(5):1433-8.
144. Ware JE, Jr., Gandek B. Overview of the SF-36 Health Survey and the International Quality of Life Assessment (IQOLA) Project. *J Clin Epidemiol* 1998;51(11):903-12.
145. Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults--The Evidence Report. National Institutes of Health. *Obes Res* 1998;6 Suppl 2:S1S-209S.
146. Honda H, Qureshi AR, Axelsson J, Heimbürger O, Suliman ME, Barany P, Stenvinkel P, Lindholm B. Obese sarcopenia in patients with end-stage renal disease is associated with inflammation and increased mortality. *Am J Clin Nutr* 2007;86(3):633-8.
147. Lago F, Dieguez C, Gomez-Reino J, Gualillo O. Adipokines as emerging mediators of immune response and inflammation. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2007;3(12):716-24.
148. Carrero JJ, Chmielewski M, Axelsson J, Snaedal S, Heimbürger O, Barany P, Suliman ME, Lindholm B, Stenvinkel P, Qureshi AR. Muscle atrophy, inflammation and clinical outcome in incident and prevalent dialysis patients. *Clin Nutr* 2008;27(4):557-64.
149. Kakiya R, Shoji T, Tsujimoto Y, Tatsumi N, Hatsuda S, Shinohara K, Kimoto E, Tahara H, Koyama H, Emoto M, Ishimura E, Miki T, Tabata T, Nishizawa Y. Body fat mass and lean mass as predictors of survival in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2006;70(3):549-56.
150. 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;77(7):624-9.
151. 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;83(2):202-10.
152. Agarwal R, Bills JE, Light RP. Diagnosing obesity by body mass index in chronic kidney disease: an explanation for the "obesity paradox?" *Hypertension* 2010;56(5):893-900.
153. Leinig C, Pecoits-Filho R, Nascimento MM, Goncalves S, Riella MC, Martins C. Association between body mass index and body fat in chronic kidney disease stages 3 to 5, hemodialysis, and peritoneal dialysis patients. *J Ren Nutr* 2008;18(5):424-9.
154. Demirag A, Kalayci M, Kantarci G, Gokce O. Modified quantitative subjective global assessment of nutrition in patients on the renal transplant waiting list. *Transplant Proc* 2009;41(1):108-11.
155. Reddan DN, Klassen PS, Szczech LA, Coladonato JA, O'Shea S, Owen WF, Jr., Lowrie EG. White blood cells as a novel mortality predictor in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18(6):1167-73.
156. Kuwae N, Kopple JD, Kalantar-Zadeh K. A low lymphocyte percentage is a predictor of mortality and hospitalization in hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 2005;63(1):22-34.
157. Vannini FD, Antunes AA, Caramori JC, Martin LC, Barretti P. Associations between nutritional markers and inflammation in hemodialysis patients. *Int Urol Nephrol* 2009;41(4):1003-9.
158. Bossola M, Muscaritoli M, Valenza V, Panocchia N, Tazza L, Cascino A, Laviano A, Liberatori M, Lodovica Moussier M, Rossi Fanelli F, Luciani G. Anorexia and serum leptin levels in hemodialysis patients. *Nephron Clin Pract* 2004;97(3):c76-82.

159. Descamps-Latscha B, Jungers P. New molecular aspects of chronic uraemia and dialysis-related immunocompetent cell activation. *Nephrol Dial Transplant* 1996;11 Suppl 2:121-4.
160. Meier P, Dayer E, Blanc E, Wauters JP. Early T cell activation correlates with expression of apoptosis markers in patients with end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2002;13(1):204-12.
161. Ankersmit HJ, Deicher R, Moser B, Teufel I, Roth G, Gerlitz S, Itescu S, Wolner E, Boltz-Nitulescu G, Kovarik J. Impaired T cell proliferation, increased soluble death-inducing receptors and activation-induced T cell death in patients undergoing haemodialysis. *Clin Exp Immunol* 2001;125(1):142-8.
162. Huang KC, Hsu SP, Yang CC, Ou-Yang P, Lee KT, Morisawa S, Otsubo K, Chien CT. Electrolysed-reduced water dialysate improves T-cell damage in end-stage renal disease patients with chronic haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25(8):2730-7.
163. Yoon JW, Gollapudi S, Pahl MV, Vaziri ND. Naive and central memory T-cell lymphopenia in end-stage renal disease. *Kidney Int* 2006;70(2):371-6.
164. Kalantar-Zadeh K, Kopple JD, Humphreys MH, Block G. Comparing outcome predictability of markers of malnutrition-inflammation complex syndrome in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19(6):1507-19.
165. Rambod M, Bross R, Zitterkoph J, Benner D, Pithia J, Colman S, Kovesdy CP, Kopple JD, Kalantar-Zadeh K. Association of Malnutrition-Inflammation Score with quality of life and mortality in hemodialysis patients: a 5-year prospective cohort study. *Am J Kidney Dis* 2009;53(2):298-309.
166. Afshar R, Sanavi S, Izadi-Khah A. Assessment of nutritional status in patients undergoing maintenance hemodialysis: a single-center study from Iran. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2007;18(3):397-404.
167. Johnson DW, Isbel NM, Brown AM, Kay TD, Franzen K, Hawley CM, Campbell SB, Wall D, Griffin A, Nicol DL. The effect of obesity on renal transplant outcomes. *Transplantation* 2002;74(5):675-81.
168. Jushinskis J, Trushkov S, Bicans J, Suhorukov V, Shevelev V, Ziedina I, Rozental R. Risk factors for the development of delayed graft function in deceased donor renal transplants. *Transplant Proc* 2009;41(2):746-8.
169. Jindal RM, Zawada ET, Jr. Obesity and kidney transplantation. *Am J Kidney Dis* 2004;43(6):943-52.
170. Kiberd B, Panek R, Clase CM, MacDonald AS, McAlister V, Belitsky P, Lawen J. The morbidity of prolonged wound drainage after kidney transplantation. *J Urol* 1999;161(5):1467-9.
171. Drafts HH, Anjum MR, Wynn JJ, Mulloy LL, Bowley JN, Humphries AL. The impact of pre-transplant obesity on renal transplant outcomes. *Clin Transplant* 1997;11(5 Pt 2):493-6.
172. Mehrabi A, Fonouni H, Wente M, Sadeghi M, Eisenbach C, Encke J, Schmied BM, Libicher M, Zeier M, Weitz J, Buchler MW, Schmidt J. Wound complications following kidney and liver transplantation. *Clin Transplant* 2006;20 Suppl 17:97-110.
173. Marcen R, Fernandez A, Pascual J, Teruel JL, Villafruela JJ, Rodriguez N, Martins J, Burgos FJ, Ortuno J. High body mass index and posttransplant weight gain are not risk factors for kidney graft and patient outcome. *Transplant Proc* 2007;39(7):2205-7.

7. ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

- ΑΤΟΜΙΚΑ & ΑΝΘΡΩΠΟΜΕΤΡΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

___/___/___

ΑΤΟΜΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

I. Ονοματεπώνυμο: _____

II. Κωδικός: _____ III. Ηλικία: _____ έτη IV. Φύλο: ☐ ♂ ☐ ♀

V. Μορφωτικό επίπεδο: ☐ ≤ 6 ☐ 6-12 ☐ 12-16 ☐ > 16
(_____ έτη εκπαίδευσης)

VI. Εισόδημα (€):

☐ ≤ 12.000 ☐ 12.000-20.000 ☐ 20.000-30.000 ☐ 30.000-40.000 ☐ 40.000-50.000 ☐ > 50.000

ΑΝΘΡΩΠΟΜΕΤΡΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

I. Σωματικό Βάρος: _____ kg (___/___/___ :___ ολοκλήρωση τελευταίας αιμοκάθαρσης)

II. Ύψος: _____ m

III. Περιφέρεια α) μέσης: _____ cm β) ισχίου: _____ cm γ) μέσου βραχίονα: _____ cm

IV. Δερματική πτυχή τρικεφάλου:

	1 ^η μέτρηση	2 ^η μέτρηση	3 ^η μέτρηση
	_____ mm	_____ mm	_____ mm

VI. Χειροδυναμομέτρηση:

	1 ^η μέτρηση	2 ^η μέτρηση	3 ^η μέτρηση	
Κύριο Χέρι	☐ Αριστερό ☐	_____ kg	_____ kg	_____ kg
	☐ Δεξί ☐	_____ kg	_____ kg	_____ kg
Fistula	1 ^η μέτρηση	2 ^η μέτρηση	3 ^η μέτρηση	
	_____ kg	_____ kg	_____ kg	

- **ΑΝΑΚΛΗΣΗ 24h**



ΑΝΑΚΛΗΣΗ 24ΩΡΟΥ

_____/____/____

Όνοματεπώνυμο ασθενούς: _____ Κωδικός: _____

Ώρα	Είδος Τροφής	Μάρκα	Ποσότητα	Τόπος Κατανάλωσης

Ήταν η παραπάνω μία τυπική σας ημέρα; ☐ Ναι ☐ Όχι, _____

DIALYSIS MALNUTRITION SCORE

___/___/___

Name: _____ Surname: _____ Code: _____

(A) Patients' related medical history:

1- Weight change (overall change in past 6 months)

1	2	3	4	5	☐
no weight change or gain	minor weight loss ($<5\%$)	weight loss 5 to 10%	weight loss 10 to 15%	weight loss $>15\%$	

2- Dietary intake

1	2	3	4	5	☐
no change	sub-optimal solid diet	full liquid diet or moderate overall decrease	hypo-caloric liquid	starvation	

3- Gastrointestinal symptoms

1	2	3	4	5	☐
no symptoms	nausea	vomiting or moderate GI symptoms	diarrhea	severe anorexia	

4- Functional capacity (nutritionally related functional impairment)

1	2	3	4	5	☐
none (improved)	difficulty with ambulation	difficulty with normal activity	light activity	bed/chair-ridden with no or little activity	

5- Co-morbidity

1	2	3	4	5	☐
MDH <12 months and healthy otherwise	MDH: 1-2 yrs or mild co-morbidity	MDH: 2-4 yrs or age >75 or moderate co- morbidity	MDH >4 yrs or severe co-morbidity	very severe multiple co-morbidity	

(B) Physical Exam:

1- Decreased fat stores or loss of subcutaneous fat (below eyes, triceps, biceps, chest)

1	2	3	4	5	☐
none (no change)		moderate		severe	

2- Signs of muscle wasting (temple, clavicle, scapula, ribs, quadriceps, knee, interosseous)

1	2	3	4	5	☐
none (no change)		moderate		severe	

Malnutrition Score: (sum of all)

☐

MDH = Maximum Duration of Hemodialysis

Kalantar-Zadeh K, et al. A modified quantitative subjective global assessment of nutrition for dialysis patients. Nephrol Dial Transplant. 1999 Jul;14(7):1732-8.

MALNUTRITION INFLAMMATION SCORE				_/_/_
Name: _____	Surname: _____	Code: _____		
(A) Patients' related medical history:				
1- Change in end dialysis dry weight (overall change in past 3-6 months):				
0	1	2	3	
No decrease in dry weight or weight loss <0.5 kg	Minor weight loss (≥0.5 kg but <1 kg)	Weight loss more than 1 kg but <5%	Weight loss >5%	
2- Dietary intake:				
0	1	2	3	
Good appetite and no deterioration of the dietary intake pattern	Somewhat sub-optimal solid diet intake	Moderate overall decrease to full liquid diet	Hypo-caloric liquid to starvation	
3- Gastrointestinal (GI) symptoms:				
0	1	2	3	
No symptoms with good appetite	Mild symptoms, poor appetite or nauseated occasionally	Occasional vomiting or moderate GI symptoms	Frequent diarrhea or vomiting or severe anorexia	
4- Functional capacity (nutritionally related functional impairment):				
0	1	2	3	
Normal to improved functional capacity, feeling fine	Occasional difficulty with baseline ambulation or feeling tired frequently	Difficulty with otherwise independent activities (e.g. going to bathroom)	Bed/chair-ridden, or little to no physical activity	
5- Co-morbidity including number of years on Dialysis:				
0	1	2	3	
On dialysis less than 1 yr and healthy otherwise	Dialyzed for 1-4 yrs or mild co-morbidity (excluding MCC*)	Dialyzed >4 yrs or moderate co-morbidity (including 1 MCC*)	Any severe, multiple co-morbidity (2 or more MCC*)	
(B) Physical Exam (according to SGA criteria):				
6- Decreased fat stores or loss of subcutaneous fat (below eyes, triceps, biceps, chest):				
0	1	2	3	
Normal (no change)	mild	moderate	Severe	
7- Signs of muscle wasting (temple, clavicle, scapula, ribs, quadriceps, knee, interosseous):				
0	1	2	3	
Normal (no change)	mild	moderate	Severe	
(C) Body mass index:				
8- Body mass index: BMI = Wt(kg) / Ht(m)²				
0	1	2	3	
BMI ≥20 kg/m ²	BMI: 18-19.99 kg/m ²	BMI: 16-17.99 kg/m ²	BMI <16 kg/m ²	
(D) Laboratory Parameters:				
9- Serum albumin:				
0	1	2	3	
Albumin ≥4.0 g/dL	Albumin: 3.5-3.9 g/dL	Albumin: 3.0-3.4 g/dL	Albumin <3.0 g/dL	
10- Serum TIBC (total Iron Binding Capacity): ♣				
0	1	2	3	
TIBC ≥250 mg/dL	TIBC: 200-249 mg/dL	TIBC: 150-199 mg/dL	TIBC <150 mg/dL	
Total Score = sum of above 10 components (0-30):				
*MCC (Major Comorbid Conditions) include CHF class III or IV, full blown AIDS, severe CAD, moderate to severe COPD, major neurological sequelae, and metastatic malignancies or s/p recent chemotherapy. ♣ Suggested equivalent increments for serum transferrin are: >200 (0), 170-200 (1), 140-170 (2) and <140 mg/dL				
Kalantar-Zadeh K et al. A malnutrition-inflammation score is correlated with morbidity and mortality in maintenance hemodialysis patients. Am J Kidney Dis. 2001 Dec;38(6):1251-63.				

ΕΡΩΤΗΜΑΤΟΛΟΓΙΟ ΦΥΣΙΚΗΣ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑΣ

___/___/___

Όνοματεπώνυμο ασθενούς: _____ Κωδικός: _____

Παρακαλούμε σκεφτείτε τις τελευταίες 7 ημέρες (εβδομάδα). Θα θέλαμε να μας δώσετε κάποιες πληροφορίες για τη φυσική σας δραστηριότητα.

ΕΝΟΤΗΤΑ 1: ΦΥΣΙΚΗ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑ ΣΤΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

■ Ποια είναι η βασική σας απασχόληση; _____

■ Εργαστήκατε τις τελευταίες 7 ημέρες; ☐ Ναι ☐ Όχι ⇒ προχωρήστε στην ενότητα 2

Πόσες ημέρες; _____ (1)

Πόσες ώρες την ημέρα κατά μέσο όρο; _____ ώρες/ημέρα εργασίας (2)

Εκ των οποίων πόσο χρόνο κατά μέσο καταναλώσατε:

	Ώρες ή λεπτά/ημέρα εργασίας
καθιστός/ή	_____ h ή min (3)
όρθιος/α	_____ h ή min (4)
σε κίνηση	_____ h ή min (5)
μεταφέροντας βάρος	_____ h ή min (6)
Συνολικός χρόνος εργασίας	_____ h

Πόσος χρόνος χρειάστηκε για τη μετακίνησή σας από και προς τη δουλειά σας αυτές τις ημέρες; _____ λεπτά/ημέρα εργασίας (7)

Εκ του οποίου χρόνου πόση ώρα

α) περπατήσατε: _____ λεπτά/ημέρα που πήγα στη δουλειά (8)

β) οδηγήσατε; _____ λεπτά/ημέρα που πήγα στη δουλειά (9)

ΕΝΟΤΗΤΑ 2: ΦΥΣΙΚΗ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑ ΣΤΟ ΣΠΙΤΙ

■ Κατά τη διάρκεια των τελευταίων 7 ημερών πόσες ώρες κατά μέσο όρο την ημέρα: κοιμηθήκατε (συμπεριλαμβανομένου και τυχόν μεσημεριανού ύπνου); _____ ώρες/ημέρα (10)

είδατε τηλεόραση-βίντεο; _____ ώρες/ημέρα (11)

■ Κατά τη διάρκεια των τελευταίων 7 ημερών πόσες ώρες συνολικά καταναλώσατε:

για ελαφριές δουλειές σπιτιού (π.χ. μαγείρεμα, πλύσιμο πιάτων κλπ); _____ ώρες/εβδομάδα (12)

για βαριές δουλειές (π.χ. πλύσιμο στο χέρι, σφουγγάρισμα κλπ); _____ ώρες/εβδομάδα (13)

για διάβασμα και στον υπολογιστή (εκτός ωρών εργασίας); _____ ώρες/εβδομάδα (14)

ΕΝΟΤΗΤΑ 3: ΦΥΣΙΚΗ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑ ΓΙΑ ΨΥΧΑΓΩΓΙΑ

■ Τις τελευταίες 7 ημέρες πόσες ώρες συνολικά:

	Ώρες ή λεπτά/εβδομάδα
χορέψατε σε club ή/και bar;	_____ h ή min (15)
ήσασταν καθιστός/ή ή στεκόσασταν όρθιος/α με φίλους σε καφετέρια-bar-ταβέρνα-εστιατόριο-θέατρο-κινηματογράφο;	_____ h ή min (16)
περπατήσατε για ψυχαγωγία (βόλτα στα μαγαζιά, στο πάρκο κλπ) και για μετακίνηση (εκτός μετακίνησης προς και από δουλειά);	_____ h ή min (17)

■ Τις τελευταίες 7 ημέρες ☐ Ναι ☐ Όχι γυμναστήκατε;

■ Αν ναι, τι ακριβώς κάνατε και πόσες ώρες συνολικά τις τελευταίες 7 ημέρες;

	Ώρες ή λεπτά/εβδομάδα
_____	_____ h ή min (18)
_____	_____ h ή min (19)
_____	_____ h ή min (20)

■ Με τι μέσο μετακινήκατε κυρίως την τελευταία εβδομάδα (σημειώστε μόνο ένα);

☐ Περπατώντας ☐ Ποδήλατο ☐ Μ.Μ.Μ. (π.χ. λεωφορείο, μετρό κλπ) ☐ Ταξί ☐ Ι.Χ. ☐ Μοτοσικλέτα

SF-36 ΕΡΕΥΝΑ ΥΓΕΙΑΣ

___/___/___

Όνοματεπώνυμο ασθενούς: _____ Κωδικός: _____

ΟΔΗΓΙΕΣ: Το ερωτηματολόγιο αυτό ζητά τις δικές σας απόψεις για την υγεία σας. Οι πληροφορίες σας θα μας βοηθήσουν να εξακριβώσουμε πώς αισθάνεστε από πλευράς υγείας και πόσο καλά μπορείτε να ασχοληθείτε με τις συνηθισμένες δραστηριότητές σας. Απαντήστε στις ερωτήσεις, βαθμολογώντας κάθε απάντηση με τον τρόπο που σας δείχνουμε. Αν δεν είστε απόλυτα βέβαιος/η για την απάντησή σας, παρακαλούμε να δώσετε την απάντηση που νομίζετε ότι ταιριάζει καλύτερα στην περίπτωση σας.

Γενικά, θα λέγατε ότι η υγεία σας είναι:

1	2	3	4	5
Εξαιρετική	Πολύ καλή	Καλή	Μέτρια	Κακή

Σε σύγκριση με ένα χρόνο πριν, πώς θα αξιολογούσατε την υγεία σας τώρα;

1	2	3	4	5
Πολύ καλύτερη	Κάπως καλύτερη	Περίπου η ίδια	Κάπως χειρότερη	Πολύ χειρότερη

3. Οι παρακάτω προτάσεις περιέχουν δραστηριότητες που πιθανώς να κάνετε κατά τη διάρκεια μιας συνηθισμένης ημέρας. Η τωρινή κατάσταση της υγείας σας, σας περιορίζει σε αυτές τις δραστηριότητες; Εάν ναι, πόσο;

	Ναι, με περιορίζει πολύ	Ναι, με περιορίζει λίγο	Όχι, δε με περιορίζει καθόλου
α. Σε κουραστικές δραστηριότητες, όπως το τρέξιμο, το σήκωμα βαριών αντικειμένων, η συμμετοχή σε δυναμικά σπορ	1	2	3
β. Σε μέτριας έντασης δραστηριότητες, όπως η μετακίνηση ενός τραπέζιου, το σπρώξιμο μιας ηλεκτρικής σκούπας, ο περίπατος στην εξοχή ή όταν παίζετε ρακέτες στην παραλία	1	2	3
γ. Όταν σηκώνετε ή μεταφέρετε ψώνια από την αγορά	1	2	3
δ. Όταν ανεβαίνετε μερικές σκάλες	1	2	3
ε. Όταν ανεβαίνετε μία σκάλα	1	2	3
στ. Στο λύγισμα του σώματος, στο γονάτισμα ή στο σκύψιμο	1	2	3
ζ. Όταν περπατάτε περίπου ένα χιλιόμετρο	1	2	3
η. Όταν περπατάτε μερικές εκατοντάδες μέτρα	1	2	3
θ. Όταν περπατάτε περίπου εκατό μέτρα	1	2	3
ι. Όταν κάνετε μπάνιο ή όταν ντύνεστε	1	2	3

SF-36 ΕΡΕΥΝΑ ΥΓΕΙΑΣ

4. Τις τελευταίες 4 εβδομάδες, σας παρουσιάστηκαν -είτε στη δουλειά σας είτε σε κάποια άλλη συνηθισμένη καθημερινή σας δραστηριότητα- κάποια από τα παρακάτω προβλήματα εξαιτίας της κατάστασης της σωματικής σας υγείας;

	Ναι	Όχι
α. Μειώσατε το χρόνο που συνήθως ξοδεύετε στη δουλειά ή σε άλλες δραστηριότητες	1	2
β. Επιτελέσατε λιγότερα από όσα θα θέλατε	1	2
γ. Περιορίσατε τα είδη της δουλειάς ή τα είδη άλλων δραστηριοτήτων σας	1	2
δ. Δυσκολευτήκατε να εκτελέσετε τη δουλειά ή άλλες δραστηριότητές σας (π.χ. καταβάλατε μεγαλύτερη προσπάθεια)	1	2

5. Τις τελευταίες 4 εβδομάδες, σας παρουσιάστηκαν -είτε στη δουλειά σας είτε σε κάποια άλλη συνηθισμένη καθημερινή δραστηριότητα- κάποια από τα παρακάτω προβλήματα εξαιτίας οποιουδήποτε συναισθηματικού προβλήματος (π.χ. επειδή νιώσατε μελαγχολία ή άγχος);

	Ναι	Όχι
α. Μειώσατε το χρόνο που συνήθως ξοδεύετε στη δουλειά ή σε άλλες δραστηριότητες	1	2
β. Επιτελέσατε λιγότερα από όσα θα θέλατε	1	2
γ. Κάνατε τη δουλειά ή και άλλες δραστηριότητες <u>λιγότερο προσεκτικά</u> απ' ότι συνήθως	1	2

6. Τις τελευταίες 4 εβδομάδες, σε ποίο βαθμό επηρέασε η κατάσταση της σωματικής σας υγείας ή κάποια συναισθηματικά προβλήματα τις συνηθισμένες κοινωνικές σας δραστηριότητες με την οικογένεια, τους φίλους, τους γείτονές σας ή με άλλες κοινωνικές ομάδες;

1	2	3	4	5
Καθόλου	Ελάχιστα	Μέτρια	Αρκετά	Πάρα πολύ

7. Πόσο σωματικό πόνο νιώσατε τις τελευταίες 4 εβδομάδες;

1	2	3	4	5	6
Καθόλου	Πολύ ήπιο	Ήπιο	Μέτριο	Έντονο	Πολύ έντονο

8. Τις τελευταίες 4 εβδομάδες, πόσο επηρέασε ο πόνος τη συνηθισμένη εργασία σας (τόσο την εργασία έξω από το σπίτι όσο και μέσα σε αυτό);

1	2	3	4	5
Καθόλου	Λίγο	Μέτρια	Αρκετά	Πάρα πολύ

SF-36 ΕΡΕΥΝΑ ΥΓΕΙΑΣ

9. Οι παρακάτω ερωτήσεις αναφέρονται στο πώς αισθανόσαστε και στο πώς ήταν γενικά η διάθεσή σας τις τελευταίες 4 εβδομάδες. Για κάθε ερώτηση, παρακαλείστε να δώσετε εκείνη την απάντηση που πλησιάζει περισσότερο σε ό,τι αισθανθήκατε. Τις τελευταίες 4 εβδομάδες, για πόσο χρονικό διάστημα:

	Συνεχώς	Το μεγαλύτερο διάστημα	Σημαντικό διάστημα	Μερικές φορές	Μικρό διάστημα	Καθόλου
α. Αισθανόσαστε γεμάτος/η ζωντάνια;	1	2	3	4	5	6
β. Είχατε πολύ εκνευρισμό;	1	2	3	4	5	6
γ. Αισθανόσαστε τόσο πολύ πεσμένος/η ψυχολογικά, που τίποτα δε μπορούσε να σας φτιάξει το κέφι;	1	2	3	4	5	6
δ. Αισθανόσαστε ηρεμία και γαλήνη;	1	2	3	4	5	6
ε. Είχατε πολλή ενεργητικότητα;	1	2	3	4	5	6
στ. Αισθανόσαστε απελπισία και μελαγχολία;	1	2	3	4	5	6
ζ. Αισθανόσαστε εξάντληση;	1	2	3	4	5	6
η. Ήσαστε ευτυχισμένος/η;	1	2	3	4	5	6
θ. Αισθανόσαστε κούραση;	1	2	3	4	5	6

10. Τις τελευταίες 4 εβδομάδες, για πόσο χρονικό διάστημα επηρέασαν τις κοινωνικές σας δραστηριότητες (π.χ. επισκέψεις σε φίλους, συγγενείς κλπ) η κατάσταση της σωματικής σας υγείας ή κάποια συναισθηματικά προβλήματα;

1 Συνεχώς 2 Το μεγαλύτερο διάστημα 3 Μερικές φορές 4 Μικρό διάστημα 5 Καθόλου

11. Πόσο ΑΛΗΘΙΝΕΣ ή ΨΕΥΔΕΙΣ είναι οι παρακάτω προτάσεις στη δική σας περίπτωση;

	Εντελώς αλήθεια	Μάλλον αλήθεια	Δεν ξέρω	Μάλλον ψέμα	Εντελώς ψέμα
α. Μου φαίνεται ότι αρρωσταίνω λίγο ευκολότερα από άλλους ανθρώπους	1	2	3	4	5
β. Είμαι τόσο υγιής όσο όλοι οι γνωστοί μου	1	2	3	4	5
γ. Περιμένω ότι η υγεία μου θα χειροτερεύσει	1	2	3	4	5
δ. Η υγεία μου είναι εξαιρετική	1	2	3	4	5