



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ**

**ΤΟΜΕΑΣ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΟΣ
ΝΕΦΡΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ**

**“Η αρτηριακή σκλήρυνση και η γνωσιακή λειτουργία
σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο”**

Δέσποινα Π. Καρασαββίδου
Νεφρολόγος

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2012

Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής από την Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων δεν υποδηλώνει αποδοχή των γνώμων του συγγραφέα [Ν. 5343/32, άρθρο 202, παράγραφος 2 (νομική κατοχύρωση του Ιατρικού Τμήματος)]

Ημερομηνία αίτησης της κ. Καρασαββίδου Δέσποινας: 28-5-2008

Ημερομηνία ορισμού Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής: 640^α/17-6-2008

Μέλη Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής:

Επιβλέπων

Σιαμόπουλος Κωνσταντίνος Καθηγητής Παθολογίας-Νεφρολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Μέλη

Κωλέττης Θεόφιλος Αναπληρωτής Καθηγητής Καρδιολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Πελίδου Συγκλητή-Ερριέτα Επίκουρη Καθηγήτρια Νευρολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Ημερομηνία ορισμού θέματος: 24-7-2008

«Αρτηριακή σκλήρυνση και γνωσιακή λειτουργία σε ασθενείς με υπέρταση και χρόνια νεφρική νόσο»

ΔΙΟΡΙΣΜΟΣ ΕΠΤΑΜΕΛΟΥΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ : 733^α/3-4-2012

Σιαμόπουλος Κωνσταντίνος	Καθηγητής Παθολογίας -Νεφρολογίας, Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
Κωλέττης Θεόφιλος	Αναπληρωτής Καθηγητής Καρδιολογίας, Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
Νάκα Αικατερίνη	Επίκουρη Καθηγήτρια Καρδιολογίας, Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
Πελίδου Συγκλητή –Ερριέτα	Επίκουρη Καθηγήτρια Νευρολογίας, Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
Λυμπερόπουλος Ευάγγελος	Λέκτορας Παθολογίας, Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
Ντουνούση Ευαγγελία	Λέκτορας Νεφρολογίας με έμφαση στις Μεταμοσχεύσεις, Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
Τατσιώνη Αθηνά	Λέκτορα Γενικής Ιατρικής, Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Έγκριση Διδακτορικής Διατριβής με βαθμό «ΑΡΙΣΤΑ» 16-5-2012

ΠΡΟΕΔΡΟΣ ΤΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΣΧΟΛΗΣ

Μαργαρίτα Τζαφλίδου

Καθηγήτρια Ιατρικής Φυσικής

Η Γραμματέας της Σχολής


ΜΑΡΙΑ ΚΑΠΙΤΟΠΟΥΛΟΥ



*Στους γονείς μου
Παναγιώτη και Κυριακή,
των οποίων η καλοσύνη και η εργατικότητα
οδηγούν πάντα τα βήματα μου*

Στον αδελφό μου Γιώργο

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η παρούσα διδακτορική διατριβή έχει ως σκοπό να μελετήσει τις μεταβολές της αρτηριακής σκληρίας και της γνωστικής λειτουργίας κατά την εξέλιξη της χρόνιας νεφρικής λειτουργίας (XNN) σε σύγκριση με τον υπερτασικό πληθυσμό. Επιπρόσθετα, να εξεταστεί η επίπτωση της αρτηριακής σκληρίας στην γνωστική δυσλειτουργία και οι παράγοντες που σχετίζονται με την εξέλιξη των καταστάσεων αυτών.

Εκπονήθηκε στο Εξωτερικό Ερευνητικό Ιατρείο Υπέρτασης, στα Εξωτερικά Ιατρεία XNN, καθώς και στις Μονάδες Τεχνητού Νεφρού, Περιτοναϊκής Κάθαρσης και Μεταμόσχευσης Νεφρού της Νεφρολογικής Κλινικής του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Ιωαννίνων (ΠΓΝΙ), κατά το χρονικό διάστημα 2008-2011. Χωρίς την παρουσία και την υποστήριξη κάποιων ανθρώπων δεν θα ήταν δυνατή η υλοποίηση της διδακτορικής διατριβής.

Πρώτα από όλα θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τον Καθηγητή μου κ. Κων/νο Χ. Σιαμόπουλο, Καθηγητή Παθολογίας/Νεφρολογίας της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων και Δ/ντή της Νεφρολογικής Κλινικής, που ήταν και ο επιβλέπων της διατριβής, για την επιστημονική, πνευματική και ηθική υποστήριξη που μου παρείχε καθ όλη τη διάρκεια της εκπόνησης της διδακτορικής διατριβής. Μου δόθηκε η ευκαιρία να γνωρίσω το δάσκαλο και άνθρωπο κ. Κων/νο Χ. Σιαμόπουλο κατά την έναρξη και ολοκλήρωση της ειδικότητας μου ως Νεφρολόγος. Οι ανεκτίμητες επιστημονικές του συμβουλές, ο αποτελεσματικός του τρόπος στην διόρθωση αυτού του κειμένου και οι καθημερινές ώρες διδασκαλίας που μου αφιέρωσε, ήταν καταλυτικές για την ολοκλήρωση του έργου αυτού. Αισθάνομαι ότι οφείλω ένα βαθύ και ολόψυχο ευχαριστώ, αφενός για την εμπιστοσύνη του προς το άτομο μου με την ανάθεση αυτού του τόσο ουσιαστικού θέματος και αφετέρου γιατί συμμερίστηκε τις αγωνίες μου, τα προσωπικά μου προβλήματα, ως ειδικευόμενη, ειδικευμένη και ως υποψήφια διδάκτορα.

Ευχαριστώ θερμά έναν από τους κύριους και αμέσους συνεργάτες του, τον Νεφρολόγο - Επιμελητή Α' της Νεφρολογικής ΠΓΝΙ κ. Ρήγα Γ. Καλαϊτζίδη, του Ερευνητικού Ιατρείου Υπέρτασης. Υπήρξε καθοδηγητής, εμπνευστής, μέντορας και φίλος για εμένα. Η συμβολή του ήταν καταλυτική, από τη σύλληψη του κεντρικού θέματος της παρούσας διδακτορικής διατριβής μέχρι τη διόρθωση, λογική ροή και βέλτιστη δομή του συγγραφικού αυτού έργου.

Στο σημείο αυτό δεν θα μπορούσα να μην ευχαριστήσω θερμά όλους τους συναδέλφους του Ερευνητικού Ιατρείου Υπέρτασης, οι οποίοι δημιούργησαν ένα

ευχάριστο και άψογο κλίμα συνεργασίας μεταξύ μας. Κατανόησαν και συνέβαλλαν με φιλική διάθεση στην προσπάθειά μου αυτή.

Ένα ιδιαίτερο ευχαριστώ θα ήθελα να εκφράσω στην κα Συγκλητή-Εριέττα Πελίδου, Επίκουρη Καθηγήτρια Νευρολογίας της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων και μέλος της Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής, της οποίας οι συμβουλές υπήρξαν πολύτιμες για το αρχικά άγνωστο προς εμένα νευρολογικό μέρος της διατριβής. Η συμβολή της υπήρξε καταλυτική σε όλα τα στάδια της ερευνητικής αυτής προσπάθειας.

Ένα θερμό ευχαριστώ οφείλω επίσης, στον κ. Θεόφιλο Κωλέττη Αναπληρωτή Καθηγητή Καρδιολογίας της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, στην κα Αικατερίνη Νάκα Επίκουρη Καθηγήτρια Καρδιολογίας της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, στον κ. Ευάγγελο Λυμπερόπουλο Λέκτορα Παθολογίας της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων και στην κα Ευαγγελία Ντουνούση Λέκτορα Νεφρολογίας της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, μέλη της επταμελούς εξεταστικής επιτροπής, για τις ουσιαστικές συμβουλές τους στην τελική δομή της παρούσας διατριβής. Ιδιαίτερο ευχαριστώ οφείλω και στην κα Αθηνά Τατσιώνη, Λέκτορα Γενικής Ιατρικής της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, μέλος της επταμελούς εξεταστικής επιτροπής, για την πολύτιμη συνεισφορά της στην στατιστική ανάλυση των δεδομένων.

Θα ήταν μεγάλη παράλειψη, να μην εκφράσω την ευγνωμοσύνη μου σε όλο το ιατρικό και νοσηλευτικό προσωπικό της Νεφρολογικής Κλινικής του ΠΓΝΙ που συμπαραστάθηκε στην προσπάθειά μου να εκπονήσω την διδακτορική διατριβή. Ευχαριστώ θερμά την προϊσταμένη της Μονάδας Περιτοναϊκής Κάθαρσης, κα Μαργαρίτα Οικονόμου, για την υποστήριξη και τη φιλική της αντιμετώπιση σε ευχάριστες και δυσάρεστες στιγμές.

Θα ήθελα να εκφράσω τις ευχαριστίες μου στη φίλη και συνεργάτιδα Αλέκα Παπαγεωργίου για την άριστη επαγγελματική της στήριξη που μου παρείχε, τόσο στην αναζήτηση βιβλιογραφικών αναφορών, όσο και την τελική μορφοποίηση του συγγράμματος αυτού.

Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω ολόψυχα, τους γονείς μου Παναγιώτη Γ. Καρασαββίδη και Κυριακή Ε. Διαμαντίδου για την οικονομική και ηθική στήριξη που μου παρείχαν στην ζωή μου.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ	<i>Σελίδα</i>
ΕΠΕΞΗΓΗΣΕΙΣ	7
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	9
A. ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΣΚΛΗΡΙΑ	11
A.1. Εισαγωγή	11
A.2. Ορισμός της αρτηριακής σκληρίας	11
A.3. Η μέτρηση της αρτηριακής σκληρίας	12
A.4. Παθοφυσιολογία της αρτηριακής σκληρίας	15
A.5. Κεντρική αορτική πίεση και βραχιόνιος πίεση	16
A.6. Αρτηριακή σκληρία και ηλικία	16
A.7. Αρτηριακή σκληρία και υπέρταση	17
A.8. Αρτηριακή σκληρία και καρδιαγγειακή νόσος	20
A.9. Αρτηριακή σκληρία και χρόνια νεφρική νόσος	22
A.10. Αρτηριακή σκληρία και νεφρική λειτουργία	22
A.10.α. Βλάβη των μεγάλων αγγείων σε ήπια και μέτρια νεφρική ανεπάρκεια	23
A.10.β. Βλάβη των μεγάλων αγγείων σε τελικού σταδίου νεφρική νόσο	24
A.11. Αρτηριακή σκληρία και αγγειακές επασβεστώσεις	25
A.12. Αρτηριακή σκληρία σε ασθενείς που υποβάλλονται σε εξωνεφρική κάθαρση	27
A.13. Αρτηριακή σκληρία σε άτομα με νεφρική μεταμόσχευση	28
A.14. Ο ρόλος της αντιυπερτασικής θεραπείας στη μείωση της αρτηριακής σκληρίας-το σύστημα RAAs	28
<i>Σύνοψη</i>	31
B. ΓΝΩΣΤΙΚΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ	33
B.1. Εισαγωγή	33
B.2. Ιστορική αναδρομή – Επιδημιολογία	34
B.3. Ορισμός της άνοιας – Αιτιολογία και μορφές της άνοιας	34
B.4. Τρόποι εκτίμησης της γνωστικής λειτουργίας	39
B.5. Οξεία διαταραχή της γνωστικής λειτουργίας	40
B.6. Χρόνια διαταραχή της γνωστικής λειτουργίας	41
B.6.α. Παθοφυσιολογία της γνωστικής ανεπάρκειας	41
B.6.β. Γνωστική ανεπάρκεια και εξωνεφρική κάθαρση	43
B.7. Παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη της γνωστικής ανεπάρκειας σε ασθενείς που υποβάλλονται σε εξωνεφρική κάθαρση με τεχνητό νεφρό	44
B.8. Γνωστική ανεπάρκεια και χρόνια νεφρική νόσος	46
<i>Σύνοψη</i>	46
Γ. ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΣΚΛΗΡΙΑ ΚΑΙ ΓΝΩΣΤΙΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ ΣΤΗ ΧΡΟΝΙΑ ΝΕΦΡΙΚΗ ΝΟΣΟ	47

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ (συνέχεια)		Σελίδα
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ		49
Δ.	ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	51
Δ.1.	Χαρακτηριστικά του πληθυσμού της μελέτης	51
Δ.1.α.	Υλικό της μελέτης	51
Δ.2.	Κριτήρια αποκλεισμού για την αρτηριακή σκληρία	52
Δ.3.	Κριτήρια αποκλεισμού για την γνωστική λειτουργία	52
Δ.4.	Ομάδα ελέγχου	53
Ε.	ΑΣΘΕΝΕΙΣ – ΜΕΘΟΔΟΙ	55
E.1.	Μέτρηση της περιφερικής αρτηριακής σκληρίας	55
E.2.	Μέτρηση της αρτηριακής σκληρίας και της κεντρικής πίεσης	55
E.3.	Εκτίμηση της γνωστικής λειτουργίας	56
E.4.	Στατιστική ανάλυση	60
Ζ.	ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	61
Z.A.	Αρτηριακή σκληρία	61
Z.A.1.	Αποτελέσματα της ταχύτητας σφυγμικού κύματος και του δείκτη ενίσχυσης στη χρόνια νεφρική νόσο και στα υπερτασικά άτομα	64
Z.A.1.α	Η ταχύτητα σφυγμικού κύματος στο σύνολο των ασθενών	65
Z.A.1.β	Δείκτης ενίσχυσης	67
Z.A.2.	Αποτελέσματα της ταχύτητας σφυγμικού κύματος και του δείκτη ενίσχυσης στη χρόνια νεφρική νόσο	68
Z.A.2.α	Ταχύτητα σφυγμικού κύματος	68
Z.A.2.β	Δείκτης ενίσχυσης	69
Z.A.3.	Αποτελέσματα της ταχύτητας σφυγμικού κύματος και του δείκτη ενίσχυσης στα υπερτασικά άτομα	71
Z.A.3.α	Η ταχύτητα σφυγμικού κύματος	71
Z.A.3.β	Δείκτης ενίσχυσης	72
Z.A.4.	Η αρτηριακή σκληρία σε ασθενείς που υποβάλλονται σε εξωνεφρική κάθαρση	73
Z.A.4.α	Ταχύτητα σφυγμικού κύματος	75
Z.A.4.β	Δείκτης ενίσχυσης	77
Z.A.5.	Αποτελέσματα της ταχύτητας σφυγμικού κύματος και του δείκτη ενίσχυσης στον τεχνητό νεφρό	79
Z.A.5.α	Ταχύτητα σφυγμικού κύματος	79
Z.A.5.β	Δείκτης ενίσχυσης	80

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ (συνέχεια)	Σελίδα
Z.A.6. Αποτελέσματα της ταχύτητας σφυγμικού κύματος και του δείκτη ενίσχυσης στην περιτοναϊκή κάθαρση	81
Z.A.6.α. Ταχύτητα σφυγμικού κύματος	81
Z.A.6.β. Δείκτης ενίσχυσης	83
Z.A.7. Η αρτηριακή σκληρία στους μεταμοσχευμένους ασθενείς	83
Z.B. Γνωστική λειτουργία	85
Z.B.1. Η γνωστική λειτουργία στη χρόνια νεφρική νόσο και στα υπερτασικά άτομα	85
Z.B.1.α. Η γνωστική λειτουργία στους ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο σταδίου 1-3	85
Z.B.1.β. Η γνωστική λειτουργία στους ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο σταδίου 4	86
Z.B.1.γ. Η γνωστική λειτουργία στα υπερτασικά άτομα	87
Z.B.2. Η γνωστική λειτουργία στην εξωνεφρική κάθαρση	88
Z.B.3. Η γνωστική λειτουργία στη μεταμόσχευση νεφρού	91
Z.Γ. Συσχέτιση της αρτηριακής σκληρίας και της γνωστικής δυσλειτουργίας	91
Z.Γ.1. Συσχέτιση της αρτηριακής σκληρίας και της γνωστικής λειτουργίας στο σύνολο των ασθενών	92
Z.Γ.2. Συσχέτιση της αρτηριακής σκληρίας και της γνωστικής λειτουργίας στη χρόνια νεφρική νόσο και στην εξωνεφρική κάθαρση	93
Z.Γ.3. Συσχέτιση της αρτηριακής σκληρίας και της γνωστικής λειτουργίας στα υπερτασικά άτομα	93
H. ΣΥΖΗΤΗΣΗ	95
H.1. Η ταχύτητα σφυγμικού κύματος στη χρόνια νεφρική νόσο, τους υπερτασικούς ασθενείς και τη μέθοδο εξωνεφρικής κάθαρσης	95
H.2. Ο δείκτης ενίσχυσης στη χρόνια νεφρική νόσο, τους υπερτασικούς ασθενείς και τη μέθοδο εξωνεφρικής κάθαρσης	98
H.3. Η αρτηριακή σκληρία στους ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού	103
H.4. Η γνωστική λειτουργία στη χρόνια νεφρική νόσο	105
H.5. Η γνωστική λειτουργία στην μεταμόσχευση νεφρού	110
H.6. Η συσχέτιση της αρτηριακής σκληρίας και της γνωστικής δυσλειτουργίας	110
ΠΕΡΙΛΗΨΗ	113
SUMMARY	117
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	121

ΕΠΕΞΗΓΗΣΕΙΣ

ACEIs	Αναστολέας του μετατρεπτικού ενζύμου
AMTS	Abbreviated Mental Test Score
ARBs	Αναστολείς του Συστήματος Ρενίνης
BMI	Δείκτης Μάζας Σώματος
Ca⁺⁺	Ασβέστιο
CCBs	Αναστολέας του Ανταγωνιστή Ασβεστίου
CCBμόνο	Μονοθεραπεία με CCBs
Clock-Drawing	Clock Drawing Test
CRP	C-Reactive Protein
EPO	Ερυθροποιητίνη
Fe	Σίδηρος ορού
GDS	Geriatric Depression Scale
GFR	Ρυθμός σπειραματικής διήθησης
HB	Αιμοσφαιρίνη
HDL-C	Υψηλής Πυκνότητας Λιποπρωτεΐνης
HT	Αιματοκρίτης
IADL	Instrumental Activity of Daily Living
Kt/V	Επάρκεια κάθαρσης
LDL-C	Χαμηλής Πυκνότητας Λιποπρωτεΐνης
MMSE	Mini Mental State Examination
MU	Μικροαλβουμινουρία
NPI	Neuropsychiatric Inventory Clinician Rating
PO₄⁻	Φώσφορος
PTH	Παραθορμόνη
RAAs	Σύστημα Ρενίνης Αγγειοτενσίνης Αλδοστερόνης
RAAsμόνο	Μονοθεραπεία με RAAs
sAlb	Αλβουμίνη ορού
T-choI	Ολική Χοληστερόλη
TGLs	Τριγλυκερίδια
TPR	Πρωτεϊνουρία
AMK	Αιμοκάθαρση
ΑΠ	Αρτηριακή Πίεση

ΕΠΕΞΗΓΗΣΕΙΣ (συνέχεια)

ΑΣ	Αρτηριακή σκληρία
ΔΑΠ	Διαστολική Αρτηριακή Πίεση
ΔΕ	Δείκτης Ενίσχυσης
ΔκΠ	Πίεση στο δεξιό κόλπο
ΔΟ	Μεταβολή του όγκου
ΔΠ	Μεταβολή της πίεσης
ΚΑΝ	Καρδιαγγειακή Νόσος
ΚΔΑΠ	Κεντρική Διαστολική Αρτηριακή Πίεση
ΚΠ	Καρδιακή Παροχή
ΚΠΠ	Κεντρική Πίεση Παλμού
ΚΣΑΠ	Κεντρική Συστολική Αρτηριακή Πίεση
ΜΑΠ	Μέση Αρτηριακή Πίεση
ΠΔΑΠ	Περιφερική Διαστολική Αρτηριακή Πίεση
ΠΕ	Πίεση ενίσχυσης
ΠΚ	Περιτοναϊκή Κάθαρση
ΠΠ	Πίεση παλμού
ΠΠΠ	Περιφερική Πίεση Παλμού
ΠΣΑΠ	Περιφερική Συστολική Αρτηριακή Πίεση
ΣΑΠ	Συστολική Αρτηριακή Πίεση
ΣΔ	Σακχαρώδης Διαβήτης
ΣΝ	Στεφανιαία Νόσος
ΣΠΑ	Συνολική περιφερική αντίσταση
ΤΝ	Τεχνητός Νεφρός
ΤΣΚ	Ταχύτητα Σφυγμικού Κύματος
ΧΝΝ	Χρόνια Νεφρική Νόσος

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

A. ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΣΚΛΗΡΙΑ

A.1. Εισαγωγή

Η καρδιαγγειακή νόσος (ΚΑΝ) αποτελεί τη σημαντικότερη αιτία θανάτου σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο (ΧΝΝ). Ειδικότερα, σε όσους βρίσκονται σε τελικό στάδιο ΧΝΝ η ΚΑΝ έχει λάβει διαστάσεις επιδημίας καθώς οι ασθενείς αυτοί διατρέχουν κατά 10-100 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο να υποστούν καρδιαγγειακό σύμβαμα^{1,2}.

Η αρτηριακή σκληρία (ΑΣ) συνδέεται άμεσα με την αρτηριοσκλήρυνση³. Η αθηρωμάτωση και η αρτηριοσκλήρυνση είναι 2 οντότητες που συναντάμε και αντιμετωπίζουμε συχνά σε αυτόν τον πληθυσμό. Η αθηρωμάτωση είναι συχνότερη και αφορά κυρίως το έσω πέταλο του μέσου χιτώνα. Η αρτηριοσκλήρυνση αφορά το μέσο χιτώνα και χαρακτηρίζεται από μείωση της ελαστικότητας και ίνωση των αρτηριών. Με τη σειρά της η ΑΣ έχει συσχετισθεί με την υπερτροφία της αριστερής κοιλίας και τον αυξημένο κίνδυνο για καρδιαγγειακό^{4,5} και αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο. Τα τελευταία χρόνια, εξίσου σημαντικός αναδεικνύεται ο ρόλος της ΑΣ στην εξέλιξη της ΧΝΝ⁶.

A.2. Ορισμός αρτηριακής σκληρίας

Αρτηριακή σκληρία ή αρτηριακή σκλήρυνση είναι ο όρος που χρησιμοποιείται για να προσδιορίσουμε τις μειωμένες γλοιιο-ελαστικές ιδιότητες του αγγειακού τοιχώματος.

Οι αρτηρίες εξασφαλίζουν τη συνεχή ροή αίματος προς τους ιστούς και στις 2 φάσεις λειτουργίας της καρδιάς. Με την συστολή της καρδιάς δημιουργείται ένα **προωθούμενο** σφυγμικό κύμα που μεταδίδεται σε όλες τις αρτηρίες του σώματος και ταξιδεύει με ταχύτητα 5-15 m/sec. Κατά την άφιξη του σφυγμικού κύματος στην περιφέρεια ένα άλλο κύμα πίεσης που ονομάζεται **ανακλώμενο** κύμα επιστρέφει προς την καρδιά. Οι κυριότεροι παράγοντες που διαμορφώνουν το σφυγμικό κύμα είναι η συστολή της αριστερής κοιλίας και η δυνατότητα συμμόρφωσης του αγγειακού συστήματος⁷. Έχουν αναφερθεί πολλοί παράγοντες που επιδρούν στα τοιχώματα των μεγάλων αρτηριών ανάμεσα στους οποίους σημαντικό ρόλο παίζουν η ηλικία, ο σακχαρώδης διαβήτης (ΣΔ) και η αυξημένη αρτηριακή πίεση (ΑΠ). Αυτοί οι παράγοντες προκαλούν αναδιαμορφώσεις στο αγγειακό δένδρο και οδηγούν σε αλλοίωση της ελαστικότητας του με τελικό αποτέλεσμα τη μειωμένη δυνατότητα στη συμμόρφωση των αρτηριών (αγγειακή ακαμψία) και την επερχόμενη σκλήρυνση των αγγείων (αρτηριοσκλήρυνση). Οι κλινικές συνέπειες

της ΑΣ είναι η αύξηση της συστολικής ΑΠ (ΣΑΠ), η μείωση της διαστολικής ΑΠ (ΔΑΠ), και διεύρυνση της πίεσης σφυγμού ή όπως αλλιώς ονομάζεται της διαφορικής πίεσης. Οι προαναφερόμενες μεταβολές έχει αποδειχθεί ότι συσχετίζονται με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο και θνητότητα⁵.

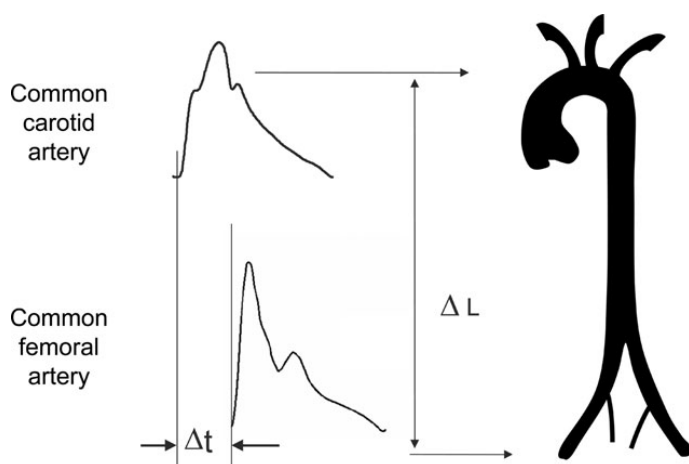
A.3. Η μέτρηση της αρτηριακής σκληρίας

Σήμερα είναι διαθέσιμοι και βρίσκουν κλινική εφαρμογή αρκετοί δείκτες εκτίμησης της ΑΣ. Στην πιο ιδανική περίπτωση, ο τρόπος μέτρησης της πρέπει να είναι ασφαλής, γρήγορος, φθηνός, αξιόπιστος και μη επεμβατικός. Τα παλιότερα μεθοδολογικά ζητήματα που ανέκυψαν τα προηγούμενα χρόνια έχουν πλέον ξεπεραστεί και σήμερα η πιο αξιόπιστη μέθοδος μέτρησης, η «χρυσή σταθερά» όπως αναφέρεται, θεωρείται η μέτρηση της ΑΣ με τη μέθοδο μέτρησης της ταχύτητας του σφυγμικού κύματος (ΤΣΚ).

(α) **Ταχύτητα σφυγμικού κύματος:** ορίζεται η ταχύτητα μετακίνησης του κύματος παλμού κατά μήκος του αρτηριακού τοιχώματος. Για την εφαρμογή της μεθόδου τοποθετούμε ένα ειδικά σχεδιασμένο εργαλείο, το τονόμετρο σε δύο διαφορετικά σημεία πάνω στον αρτηριακό σφυγμό και μετράμε την ταχύτητα του κύματος ανάμεσα τους. Η ΤΣΚ είναι η πιο απλή αποδεκτή μέθοδος για να καθορίσει την ΑΣ⁶. Η μέθοδος έχει άριστη αναπαραγωγιμότητα ενώ η μεταβλητότητα της μεθόδου είναι μικρότερη από το 5%⁸. Υπάρχουν ωστόσο κλινικές καταστάσεις που περιορίζουν την ποιότητα της μέτρησης όπως για παράδειγμα η στένωση της μηριαίας ή της λαγόνιας αρτηρίας, η παχυσαρκία, ο σακχαρώδης διαβήτης (ΣΔ), η κολπική μαρμαρυγή καθώς επίσης και η περιφερική αγγειακή νόσος. Μη ακριβείς μετρήσεις προκύπτουν συχνά στους άνδρες με κοιλιακή παχυσαρκία μεγάλου βαθμού και στις γυναίκες με αυξημένη περιφέρεια στήθους⁹.

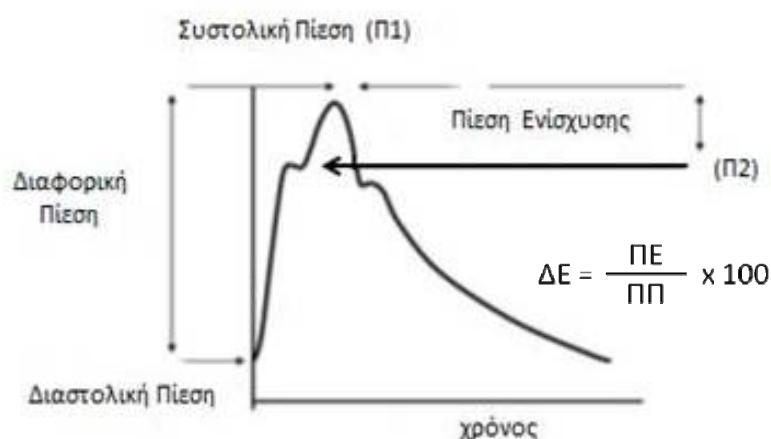
Σύμφωνα με τις οδηγίες που εκδόθηκαν από την Ευρωπαϊκή Εταιρία Υπέρτασης μετρήσεις της ΤΣΚ >12 m/sec συσχετίζονται με την ύπαρξη υποκλινικής βλάβης σε όργανο στόχο, όπως παρουσία υπερτροφία της αριστερής κοιλίας (ηλεκτροκαρδιογραφικά/υπερηχοκαρδιογραφικά ευρήματα), πάχυνση του μέσου τοιχώματος των καρωτίδων, μικρο/μακροαλβουμινουρία. Επιπρόσθετα, η αύξηση της ΤΣΚ σε τιμές μεγαλύτερες από >13 m/sec αποτελούν ισχυρό και ανεξάρτητο προγνωστικό δείκτη του αυξημένου καρδιαγγειακού κινδύνου σε ασθενείς με υπέρταση, ακόμη και χωρίς κλινικά εμφανή αρτηριοσκληρυνση¹⁰. Σήμερα τα πιο διαδεδομένα μηχανήματα μέτρησης της ΑΣ είναι το Sphygmocor, το Complior, και το Arteriograph τα οποία δεν παρουσιάζουν

βασικές διαφορές μεταξύ τους όσον αφορά την εγκυρότητα της μέτρησης, ενώ το πιο αποδεκτό σημείο μέτρησης της ΤΣΚ, είναι αυτό σε καρωτιδο-μηριαίο επίπεδο¹¹. Ο υπολογισμός της ΤΣΚ δίνεται από τον τύπο $TΣΚ = \Delta L / \Delta t$, όπου ΔL είναι η απόσταση που διανύθηκε από την ΤΣΚ μεταξύ των δυο μετρούμενων αποστάσεων (καρωτίδας και μηριαίας αρτηρίας) και t ο χρόνος διέλευσης της ΤΣΚ μεταξύ των δυο αποστάσεων (Εικόνα 1). Άλλοι αξιόπιστοι δείκτες μέτρησης της ΑΣ είναι ο δείκτης ενίσχυσης (ΔΕ) και η μέτρηση της αρτηριακής συμμόρφωσης.



Εικόνα 1: Η μέτρηση της ΤΣΚ σε καρωτιδομηριαίο επίπεδο (Laurent S. Eur Heart J 2006;27:2588-2605).

(β) Ο **δείκτης ενίσχυσης (ΔΕ)** προέρχεται από την αρτηριακή κυματομορφή πίεσης και δημιουργείται από τη σύνθεση: (i) του προωθούμενου κύματος λόγω της καρδιακής συστολής και (ii) του ανακλώμενου κύματος. Σε αρτηρίες που διατηρούν την ελαστικότητα τους οι μετρήσεις της ΤΣΚ βρίσκονται σε χαμηλά επίπεδα επειδή το ανακλώμενο κύμα επιστρέφει στην αορτική ρίζα κατά τη διάρκεια της διαστολής. Αντίθετα, όταν έχει ήδη εγκατασταθεί η σκλήρυνση του τοιχώματος των αρτηριών το ανακλώμενο κύμα έχει μεγαλύτερη ταχύτητα και επιστρέφει πολύ νωρίτερα στην αορτική ρίζα κατά το διάστημα που διαρκεί η συστολή, με τελικό αποτέλεσμα την αύξηση της ΣΑΠ. Ο ΔΕ αντανακλά την όλη διαδικασία αυτού του φαινομένου και απεικονίζεται στην εικόνα 2^{6,7,12}. Η καμπύλη Π1 αντιπροσωπεύει το ύψος της συστολικής πίεσης συνολικά που προκύπτει από το ύψος της καθυστερημένης συστολικής αιχμής πάνω από την κλίση (Π2) και ορίζει την πίεση ενίσχυσης. Ο λόγος της πίεσης ενίσχυσης (ΠΕ) προς την πίεση (ΠΠ) παλμού εκφράζει σε ποσοστιαία αναλογία τον δείκτη ενίσχυσης.



Εικόνα 2: Ο υπολογισμός του δείκτη ενίσχυσης (Mortensen K, *Am J Hypertens* 2009;22:971-979).

(γ) Η **αρτηριακή συμμόρφωση** είναι η ποσοτική έκφραση της ελαστικότητας του αρτηριακού τοιχώματος, και αντιπροσωπεύει τις αλλαγές της μεταβολής του όγκου (ΔΟ) σε σχέση με τις αλλαγές της ΑΠ στη διάρκεια της συστολής. Η μέτρηση της γίνεται στη δεξιά καρωτίδα⁷.

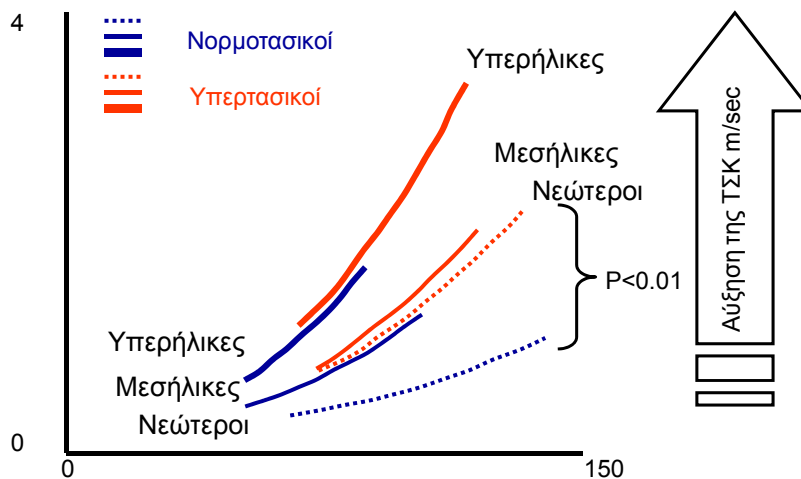
(δ) Η **αρτηριακή διατασιμότητα** είναι άλλη μια ποσοτική αξιολόγηση της ΑΣ¹³. Είναι γνωστό πως η μεταβολή της διαμέτρου μιας αρτηρίας συσχετίζεται με τη διάταση της κατά τη διάρκεια της συστολής. Μικρές μεταβολές της διαμέτρου της αρτηρίας σε μια περιοχή συσχετίζονται με την υπάρχουσα ΑΣ σε αυτό το σημείο. Κατά την ολοκλήρωση του κύκλου μίας καρδιακής συστολής ο υπερηχογραφικός έλεγχος στην κοινή καρωτίδα, μας επιτρέπει να αξιολογήσουμε τη μετατόπιση του τοιχώματος και επομένως τη διάταση του αγγείου⁷.

(ε) Ο **περιπατητικός δείκτης αρτηριακής σκληρίας** προέρχεται από τη συνεχή φορητή 24ωρη μέτρηση της ΑΠ και αντιπροσωπεύει τη σχέση ΣΑΠ και ΔΑΠ κατά τη διάρκεια του 24ώρου¹⁴. Η σχέση αυτή που εκφράζεται από τον περιπατητικό δείκτη της ΑΣ λαμβάνεται ως μέτρο αρτηριακής δυσκαμψίας¹⁵. Τέλος, ο δείκτης ΑΣ είναι δείκτης ποσοτικός και εκφράζει τις ογκομετρικές αλλαγές της βραχιόνιας αρτηρίας με τη συμβολή της ογκομετρίας¹⁶.

A.4. Παθοφυσιολογία της αρτηριακής σκληρίας

Όπως προαναφέρθηκε, η ΑΣ προσδιορίζεται από τη μεταβολή της ΑΠ σε μια συγκεκριμένη ΔΟ στο αγγειακό σύστημα. Ο λόγος $\Delta\P/\Delta O$ καλείται συμμόρφωση και εκφράζει την ελαστικότητα των αγγείων. Εκφράζεται συνήθως ως η κλίση της πίεσης/όγκου σε ένα ορισμένο σημείο της καμπύλης αυτής. Η σχέση πίεσης- όγκου είναι γραμμική και η ΑΣ εξαρτάται από την καμπύλη αυτή. Η σκλήρυνση των αρτηριακών τοιχωμάτων μεταβάλλει την ελαστικότητα και οδηγεί εν μέρει σε αυξημένες τιμές ΑΠ¹⁷. Επιπρόσθετα η αύξηση της ηλικίας συσχετίζεται με την απώλεια της ελαστικότητας και την εμφάνιση αρτηριακής σκληρίας.

Η διαδικασία επιταχύνεται όταν συνυπάρχει και υπέρταση (Εικόνα 3). Η υπέρταση προκαλεί αρτηριακή δυσκαμψία μέσω αρχικά λειτουργικών και αργότερα δομικών μεταβολών στο τοίχωμα των αρτηριών. Τα αυξημένα επίπεδα ΑΠ με την πάροδο του χρόνου οδηγούν σε αγγειακή αναδιαμόρφωση, υπερτροφία και υπερπλασία του τοιχώματος των αγγείων, δομικές αλλαγές που έχουν ως αποτέλεσμα την ΑΣ.



Εικόνα 3: Η επίδραση της ηλικίας και της ΑΠ στο αγγειακό τοίχωμα (Bussy C, Hypertension 2000;35:1049-1054).

A.5. Κεντρική αορτική πίεση και βραχιόνιος πίεση

Δεδομένα από κλινικές και επιδημιολογικές μελέτες έδειξαν ότι η συμβατική μέτρηση της ΑΠ στον βραχίονα παραμένει ένα ανεκτίμητο εργαλείο στην κλινική πράξη. Ωστόσο η ΑΠ που μετριέται στο βραχίονα, μακριά από την καρδιά, αντανακλά μόνο το φορτίο πίεσης της αριστερής κοιλίας. Από την άλλη μεριά η κεντρική ΑΠ αντιπροσωπεύει το καρδιακό φορτίο στο σύνολο του. Έχει επίσης αποδειχθεί ότι η κεντρική ΣΑΠ (ΚΣΑΠ) είναι πιο στενά συνδεδεμένη με τη μάζα και την λειτουργία της αριστερής κοιλίας. Η κεντρική συστολική πίεση και η πίεση παλμού έχουν ισχυρότερες κλινικές εφαρμογές από την κλασικά μετρούμενη ΑΠ στην θέση του βραχίονα^{19,20}. Επιπλέον, η ανάλυση της μορφολογίας του κύματος σφυγμού, παράλληλα με τη μελέτη της ΑΣ επιτρέπει μια πιο λεπτομερή προσέγγιση όλων των μηχανισμών που ευθύνονται για το φυσιολογικό εύρος της συστολικής και της πίεσης παλμού. Σε τελική ανάλυση, η αυξημένη κεντρική συστολική πίεση θα μπορούσε να είναι αποτέλεσμα διαφορετικών μεταβολών κάθε φορά: όπως η ΑΣ και το πιο έντονο προωθούμενο κύμα πίεσης, ο υψηλός συντελεστής ανάκλασης του κύματος, η διαφορετική χρονική απόσταση μεταξύ της διάρκειας της εξώθησης της αριστερής κοιλίας (LV χρόνος εξώθησης/καρδιακό ρυθμό), είτε τέλος ο συνδυασμός όλων των προαναφερόμενων παραμέτρων.

A.6. Αρτηριακή σκληρία και ηλικία

Σε νεαρά άτομα τα αυξημένα επίπεδα ΑΠ προκαλούν αύξηση της διατοιχωματικής πίεσης των αρτηριών. Η συγκεκριμένη μορφή υπέρτασης σε νέους ενήλικες παρουσιάζεται με αυξημένα επίπεδα κύρια της ΔΑΠ. Σε αντίθεση, η μεμονωμένη ΣΑΠ και η διεύρυνση της πίεσης παλμού ως δείκτης της αυξημένης ΑΣ χαρακτηρίζει την υπέρταση των ηλικιωμένων ατόμων²¹. Η αύξηση της ΑΣ σε ηλικιωμένα άτομα συνοδεύεται από μειωμένη παραγωγή ελαστίνης και κολλαγόνου, αυξημένη εναπόθεση ασβεστίου στα αρτηριακά τοιχώματα, ενώ πολύ συχνά συνοδεύεται και από επασβεστώσεις της θωρακικής αορτής. Η διαδικασία της αυξημένης αρτηριακής σκληρίας επιταχύνεται όταν συνυπάρχει και υπέρταση.

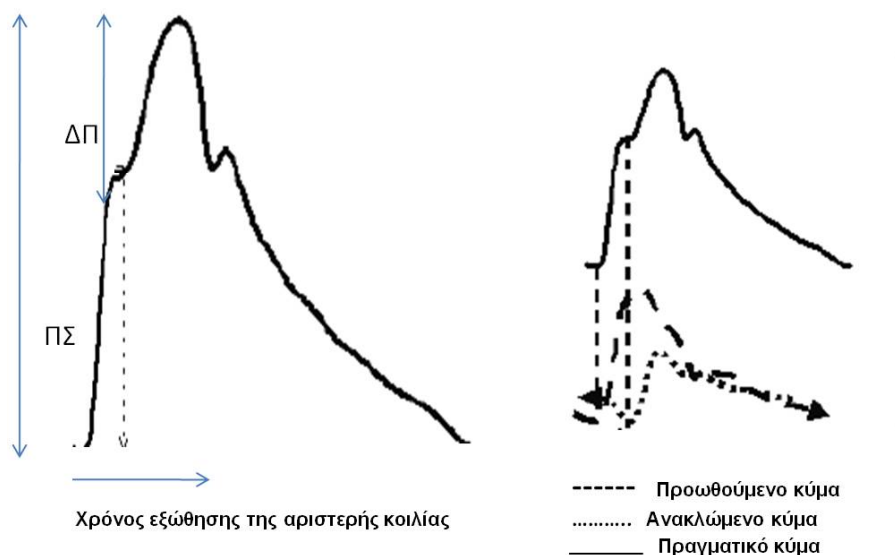
A.7. Αρτηριακή σκληρία και υπέρταση

Η ΑΠ είναι το προϊόν της μηχανικής ενέργειας που μεταδίδεται με την εξώθηση του αίματος από τη συστολή της καρδιάς και τη μετακύλιση της στο αρτηριακό δέντρο. Επειδή η συστολή της καρδιάς είναι διαλείπουσα, η ΑΠ καταγράφεται με τη μορφή καμπύλης πίεσης παλμού. Με βάση την ανάλυση του Fourier, το φαινόμενο των ταλαντώσεων της καμπύλης πίεσης παλμού μπορεί να διαφοροποιηθεί σε 2 διαφορετικές συνιστώσες: (α) μια σταθερή συνιστώσα, με τη μέση ΑΠ (ΜΑΠ) η οποία καθορίζεται αποκλειστικά από την καρδιακή παροχή (ΚΠ) και τη συνολική περιφερική αντίσταση (ΣΠΑ)²² και (β) μια ταλάντωση, της οποίας τα όρια κατά τη διάρκεια μιας πλήρους συστολής είναι οι συνιστώσες της ΣΑΠ και ΔΑΠ¹⁷.

Η συστολική ΑΠ προκύπτει από την αλληλεπίδραση τριών κύριων συνιστωσών που περιλαμβάνουν: (α) τα χαρακτηριστικά εξώθησης της αριστερής κοιλίας (χρόνος εξώθησης και ολικός όγκος), (β) την ελαστικότητα των μεγάλων αγγείων, την ΑΣ και (γ) τις ανακλαστικές ιδιότητες του αρτηριακού δέντρου, όπως είναι η ένταση και η πίεση του ανακλώμενου κύματος²³. Ένας από τους κύριους ρόλους των αρτηριών είναι να αμβλύνουν τις διακυμάνσεις τις πίεσης που προκύπτουν από την εξώθηση της αριστερής κοιλίας και να μετατρέπουν τη ροή και την πίεση σε ένα σχεδόν σταθερό ρυθμό ροής στους περιφερικούς ιστούς και τα όργανα. Στη διάρκεια της συστολής το 40-50% του ολικού όγκου προωθείται άμεσα στους περιφερικούς ιστούς, ενώ το υπόλοιπο αποθηκεύεται στην αορτή και στις κεντρικές αρτηρίες με τελικό αποτέλεσμα τη διάταση των τοιχωματικών αγγείων. Περίπου το 10% της ενέργειας που παράγεται από την καρδιά και διοχετεύεται στις αρτηρίες παραμένει συσσωρευμένη στο τοίχωμα των αρτηριών. Κατά τη διάρκεια της διαστολής, η συσσωρευμένη ενέργεια περνάει στους περιφερικούς ιστούς με αποτέλεσμα την εξασφάλιση συνεχούς ροής στους περιφερικούς ιστούς. Για το καλύτερο αποτέλεσμα της ενέργειας αυτής οι αρτηρίες πρέπει να έχουν αυξημένη ελαστικότητα.

Η ΑΣ επηρεάζει τη συστολική ΑΠ μέσω δυο μηχανισμών. Ο πρώτος τρόπος είναι άμεσος και περιλαμβάνει την παραγωγή υψηλότερου κύματος πίεσης το οποίο εξωθείται και διοχετεύεται στο αρτηριακό δέντρο από την αριστερή κοιλία. Ο δεύτερος είναι έμμεσος μηχανισμός, αποτελείται από την ΤΣΚ καθώς επίσης και το χρόνο του ανακλώμενου κύματος πίεσης. Το ανακλώμενο κύμα διαδίδεται κατά μήκος της αρτηρίας με ταχύτητα 5-15 m/sec. Καθώς το σφυγμικό κύμα απομακρύνεται από την καρδιά μέρος

της ενέργειας ανακλάται πίσω στο αρτηριακό δέντρο σε μορφή ανακλώμενου κύματος (Εικόνα 4).



Εικόνα 4: Το προωθούμενο και ανακλώμενο κύμα του σφυγμικού κύματος (Nickols WW, McDonald's blood flow in arteries: theoretical, experimental and clinical principles, 4th edn. London: Edward Arnold, pp 54-97, 243-283, 347-395. 2010).

Επειδή το κύμα πίεσης ταξιδεύει σε μια πεπερασμένη ταχύτητα, το χρονοδιάγραμμα και τα τελικά χαρακτηριστικά της πίεσης κύματος εξαρτώνται από τον αρτηριακό χώρο όπου η πίεση κύματος καταγράφεται^{17,24}.

Όταν η ΤΣΚ είναι υψηλή το ανακλώμενο κύμα επιστρέφει στην αορτή κατά τη διάρκεια της συστολής και συνυπάρχει με το προωθούμενο κύμα, την αύξηση της αορτικής συστολής και την πίεση παλμού που βρίσκεται στις περιφερικές αρτηρίες. Όταν η ΤΣΚ είναι μικρή το ανακλώμενο κύμα επιστρέφει στην αορτή πιο αργά στη διάρκεια της πρόωρης διαστολής. Στην τελευταία περίπτωση το προωθούμενο και το ανακλώμενο κύμα δεν επηρεάζουν την πίεση παλμού. Προωθούμενο και ανακλώμενο κύμα πίεσης είναι σε συνεχή αλληλεπίδραση και το τελικό πλάτος και σχήμα του μετρούμενου κύματος της πίεσης σφυγμού καθορίζονται από τη συνιστώσα των δυο παραπάνω κυμάτων. Το χρονοδιάγραμμα των εν λόγω κυμάτων πίεσης εξαρτάται από την ΤΣΚ και την απόσταση που διανύουν ενώ η απόσταση αυτή είναι ανάλογη με το ύψος σώματος του ατόμου.

Με την αύξηση της ΤΣΚ τα ανακλώμενα κύματα εμφανίζονται νωρίτερα και επηρεάζουν την κεντρική παροχή στη διάρκεια της συστολής παρά στη διαστολή με

αποτέλεσμα την αύξηση της πίεσης της αριστερής κοιλίας κατά τη διάρκεια της συστολής²⁵.

Επιπρόσθετα, η ΑΣ διαδραματίζει καθοριστικό ρόλο στον έλεγχο της ΔΑΠ. Κατά τη διάρκεια της εξώθησης της αριστερής κοιλίας η συστολική πίεση (το προωθούμενο κύμα) αυξάνει απότομα ενώ κατά τη διάρκεια της διαστολής μειώνεται. Η απότομη μείωση της πίεσης έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση της διαστολικής πίεσης και την αύξηση της πίεσης σφυγμού. Τα πολύ υψηλά προωθούμενα κύματα πίεσης που ανακλώνται νωρίτερα προκαλούν την υπερτροφία της αριστερής κοιλίας και τη μείωση της υποενδοκαρδιακής αιματικής ροής^{25,6}.

Η ΜΑΠ δίδεται από τον τύπο:

$$\text{ΜΑΠ} = \text{ΣΑΠ} - \frac{\Delta\text{ΑΠ}}{3} + \Delta\text{ΑΠ}$$

Η διαφορά μεταξύ της ΜΑΠ και της πίεσης στο δεξιό κόλπο (ΔκΠ) αποτελεί την κινητήρια δύναμη για τη συστηματική ροή του αίματος από το δεξιό κόλπο στην αορτή. Σύμφωνα με τον νόμο του Ohm, η συστηματική ροή του αίματος μπορεί να υπολογιστεί με τον τύπο:

$$\text{(ΜΑΠ} - \text{ΔκΠ)} / \text{ΣΠΑ}$$

Όπου ΣΠΑ είναι η συστολική περιφερική αντίσταση. Η συστηματική ροή του αίματος είναι ίση με την καρδιακή παροχή (ΚΠ). Επειδή η ΣΠΑ είναι μικρή, η συνήθης έκφραση των σχέσεων αυτών γίνεται:

$$\text{ΜΑΠ} = \text{ΚΠ} \times \text{ΣΠΑ}$$

Έτσι, η αύξηση της ΜΑΠ, μπορεί να αποδοθεί στην αύξηση της ΣΠΑ ή της ΚΠ ή και των δυο παραμέτρων. Η υπέρταση χαρακτηρίζεται πιο συχνά από φυσιολογική ΚΠ και αύξηση της ΣΠΑ, της οποίας το μέγεθος εξαρτάται από τον αριθμό των αρτηριδίων και την ακτίνα τους. Ωστόσο πρέπει να σημειωθεί ότι έχει παρατηρηθεί μειωμένος αριθμός αρτηριδίων (Rarefaction) σε ιδιοπαθή και δευτεροπαθή υπέρταση^{27,28}.

Στη μελέτη Framingham Heart²⁹ έχει δειχθεί ότι η ΑΠ που δεν αντιμετωπίζεται μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση της ΑΣ των μεγάλων αγγείων και ως εκ τούτου να γίνει η αφετηρία ενός φαύλου κύκλου αύξησης ΑΠ και παράλληλα επιδείνωσης της αρτηριακής σκληρίας. Στην ίδια μελέτη φάνηκε πως ο κίνδυνος είναι μεγαλύτερος στους ηλικιωμένους με αρρυθμική ΑΠ καθώς παρουσίασαν αύξηση της ΣΑΠ και μείωση της ΔΑΠ σε

σύγκριση με ομάδα νορμοτασικών της ίδιας ηλικίας. Ο ετήσιος ρυθμός αύξησης της ΤΣΚ είναι υψηλότερος σε υπέρτασικά άτομα με καλή ρύθμιση σε σύγκριση με νορμοτασικά άτομα, γεγονός που υποδηλώνει την αύξηση της ΑΣ κατά τη διάρκεια θεραπείας παρά την ικανοποιητική ρύθμιση της ΑΠ. Η ΜΑΠ δεν αυξήθηκε στα 6 χρόνια παρακολούθησης της μελέτης σε αντίθεση με την ΑΣ που παρουσίασε τριπλάσια αύξηση σε ασθενείς με ανεπαρκή ρύθμιση της ΑΠ³⁰. Σύμφωνα με τις προαναφερόμενες μελέτες φαίνεται να υπάρχει αλληλένδετη συσχέτιση ανάμεσα στη μη επαρκή ρύθμιση της ΑΠ και την αύξησης της αρτηριακής σκληρίας. Η λογική εξήγηση αυτών των αποτελεσμάτων θα ήταν ότι η ΑΣ είναι το αποτέλεσμα της υπέρτασης και όχι η αιτία. Ωστόσο, μετά τη δημοσίευση της μελέτης ARI (Atherosclerosis Risk in Communities) τα πράγματα έχουν αλλάξει. Η μελέτη αυτή απέδειξε την αμφίδρομη συσχέτιση ανάμεσα στην ΑΠ και την ΑΣ. Στη μελέτη έγιναν υπερηχογραφικές μετρήσεις της αριστερής καρωτίδας σε άτομα μέσης ηλικίας (45-64 έτη) και διαπιστώθηκε η αύξηση της ΑΣ κατά 15% σε άτομα που παρουσίασαν κίνδυνο εμφάνισης της υπέρτασης στο μέλλον ανεξάρτητα από τους παραδοσιακούς παράγοντες κινδύνου που προκαλούν αύξηση της ΑΠ. Πιο πρόσφατες μελέτες³¹ επιβεβαίωσαν τα παραπάνω υπερηχογραφικά ευρήματα σε μεγαλύτερο εύρος ηλικιών. Η μέτρηση της ΑΣ είναι ένα μέσο πρόβλεψης της εμφάνισης υπέρτασης στο μέλλον, μετά από τη διόρθωση των κυριότερων προδιαθεσικών παραγόντων όπως βάρος σώματος, καρδιακός ρυθμός, ολική χοληστερόλη, σακχαρώδης διαβήτης, κάπνισμα, κατάχρηση αλκοόλης. Τα συμπεράσματα εφαρμόζονται ανεξαρτήτως φύλου ή ηλικίας. Ωστόσο, η χρήση υπερήχων από μόνη της δεν αρκεί για να αποκλειστεί η μακροπρόθεσμη αύξηση του αιμοδυναμικού φορτίου στα αιμοφόρα αγγεία που θα μπορούσε να οδηγήσει σε αγγειακή αναδιαμόρφωση, υπέρτροφια και αυξημένη ΑΣ.

A.8. Αρτηριακή σκληρία και καρδιαγγειακή νόσος

Η ΚΑΝ είναι η κυριότερη αιτία θανάτου παγκοσμίως³². Σε ειδικούς πληθυσμούς³³ όπως σε ασθενείς με ΣΔ και ΧΝΝ η καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνησιμότητα παραμένει σε ακόμη υψηλότερα επίπεδα^{1,2}. Στους ασθενείς με ΧΝΝ παρεμβάσεις που είναι επιτυχείς σε άλλες ομάδες ασθενών όπως υπολιπιδαιμική θεραπεία καθώς επίσης και η βελτίωση των συνθηκών αιμοκάθαρσης (ΑΜΚ) δεν φαίνεται να έχουν επιφέρει θεαματικά αποτελέσματα στην αντιμετώπιση της ΚΑΝ³⁴. Σε αυτήν την ομάδα των ασθενών εκτός λοιπόν από τους παραδοσιακούς παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη

KAN, φαίνεται να υπάρχουν και οι λεγόμενοι μη παραδοσιακοί παράγοντες που επιδρούν στο αρτηριακό τοίχωμα ανάμεσα στους οποίους είναι η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, η ΑΣ και οι αγγειακές επασβεστώσεις³⁵⁻³⁹. Τα τελευταία χρόνια ιδιαίτερο ενδιαφέρον ως δείκτης της ΚΑΝ αποκτά η πίεση παλμού. Στη μελέτη Framingham Heart η πίεση παλμού φάνηκε ότι αποτελεί πιο ισχυρότερο δείκτη καρδιαγγειακού κινδύνου από τη μεμονωμένη συστολική πίεση⁴⁰. Αρκετές μελέτες υποστήριξαν την προγνωστική αξία της πίεσης παλμού στην καρδιαγγειακή θνησιμότητα⁴¹⁻⁴³. Οι Benetos και συν.⁴⁴ κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η αύξηση της πίεσης παλμού αποτελεί ανεξάρτητο δείκτη καρδιαγγειακής θνητότητας ακόμη και σε νορμοτασικούς άντρες ασθενείς ηλικίας 40-69 ετών. Κεντρικό ρόλο στη δημιουργία της υψηλής πίεσης παλμού, της υψηλής ΣΑΠ και της ανάπτυξης της υπερτροφίας της αριστερής κοιλίας φαίνεται να έχει η μειωμένη αρτηριακή συμμόρφωση^{35,45}. Το ίδιο ισχύει και για τους ασθενείς με ΧΝΝ οι οποίοι παρουσιάζουν υψηλότερη ΑΣ σε σύγκριση με πληθυσμό της ίδιας ηλικίας και τα ίδια επίπεδα ΑΠ⁴⁶.

Η αυξημένη επίδραση της ΑΣ στην ολική θνησιμότητα αποδείχθηκε από τη μελέτη των Shoji και συν.⁴⁷ στην οποία συμπεριέλαβαν ασθενείς με ΧΝΝ με η χωρίς ΣΔ. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μελέτης, ασθενείς με αυξημένη ΤΣΚ ανεξάρτητα από την ύπαρξη ΣΔ είχαν πιο αυξημένη θνησιμότητα. Ενδιαφέρον παρουσίασε το γεγονός ότι, όταν η ΤΣΚ περιελήφθη ως μεταβλητή στην ανάλυση, ο διαβήτης δεν ήταν πλέον σημαντικός παράγοντας για την ολική θνησιμότητα όπως η ΤΣΚ. Η αύξηση κατά 1 m/sec της ΤΣΚ συνοδεύονταν από 14% αύξηση της ολικής θνησιμότητας⁴⁸.

Ένας έμμεσος δείκτης της ΑΣ, ο προαναφερόμενος ΔΕ έχει επίσης συσχετιστεί με αυξημένο ολικό κίνδυνο καρδιαγγειακής θνητότητας μαζί με άλλους παράγοντες όπως η ηλικία το κάπνισμα και η υπέρταση⁴⁰.

Σε ασθενείς με ΧΝΝ O London και συν.⁴⁹ μελέτησαν τη σχέση του ΔΕ με την ολική θνησιμότητα. Στη μελέτη τους συμπεριέλαβαν 180 ασθενείς με ΧΝΝ που είχαν τακτική παρακολούθηση, για χρονικό διάστημα των 52 μηνών. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα τους ο αυξημένος ΔΕ σχετίστηκε με αυξημένο ολικό κίνδυνο θνητότητας, ανεξάρτητα από την ηλικία, τη ΔΑΠ και την ΤΣΚ. Στους ασθενείς με ΧΝΝ και αυξημένο ουραιμικό περιβάλλον οι μηχανισμοί που οδηγούν σε αυξημένη ΑΣ δεν έχουν πλήρως διευκρινιστεί. Ωστόσο παράγοντες όπως η υπερυδάτωση, η χρόνια φλεγμονή, η αυξημένη οξειδωση των λιπιδίων, η υπερδραστηριότητα του συστήματος ρενίνης αγγιοτενσίνης αλδοστερόνης (RAAs) και οι αγγειακές επασβεστώσεις φαίνεται πως παίζουν ενεργό ρόλο.

A.9. Αρτηριακή σκλήρεια και χρόνια νεφρική νόσος

Ο ακρογωνιαίος λίθος για τον έλεγχο της ΑΠ είναι το ρυθμιστικό σύστημα ενδαγγειακός όγκος, νεφρού - ΑΠ⁵⁰ και είναι γνωστή η καμπύλη πίεσης – νατριούρησης. Υπάρχουν 3 διαφορετικά σημεία όπου η παραπάνω σχέση μπορεί να μεταβληθεί: (α) στην προσπειραματική περιοχή, εκεί όπου ο μηχανισμός της λειτουργίας του σπειράματος επηρεάζεται από την αγγειοσύσπαση των προσαγωγών αρτηριδίων (ιδιοπαθής υπέρταση), ή τη στένωση της νεφρικής αρτηρίας η οποία δημιουργεί αντίσταση μεταξύ της συστηματικής κυκλοφορίας και του σπειράματος: σε αυτή την περίπτωση η καμπύλη πίεσης – νατριούρησης μετατοπίζεται παράλληλα με την υψηλότερη συστηματική ΑΠ, (β) στην περιοχή του σπειράματος μεταβάλλοντας το ρυθμό σπειραματικής διήθησης (GFR), με τη μεταβολή της ολικής επιφάνειας διήθησης ή του συντελεστή υπερδιήθησης και (γ) στη διαδικασία της σωληναριακής επαναρρόφησης του Na⁺ και H₂O, η οποία επηρεάζεται από τις κατεκολαμίνες, την αγγειοτενσίνη, το κολπικό νατριουρητικό παράγοντα, τους αναστολείς της Na⁺/K⁺-ΑΤΡάσης κ.α. Οι παράγοντες που επηρεάζουν τον GFR και τη σωληναριακή επαναρρόφηση μετατοπίζουν επίσης την κλίση της καμπύλης της νεφρικής λειτουργίας σε υψηλότερα επίπεδα πίεσης⁵⁰.

Σε ασθενείς με ΧΝΝ η αυξημένη ΑΣ, αποτελεί χαρακτηριστικό γνώρισμα του αγγειακού τους τοιχώματος και είναι ανεξάρτητη από την ΑΠ και τούς παραδοσιακούς παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου (γλυκόζη του πλάσματος, υπέρταση, χοληστερόλη, παχυσαρκία και κάπνισμα).

Η αύξηση της αρτηριακής σκλήρειας αρχίζει από τα πρώιμα στάδια της χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας (σταδίου 1-2), γεγονός που υποδηλώνει ότι η επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας επηρεάζει όχι μόνο τις μικρές αλλά και τις μεγάλες αρτηρίες⁵¹.

A.10. Αρτηριακή σκλήρεια και νεφρική λειτουργία

Στο κλασικό μοντέλο του Guyton⁵² η υπέρταση κατά κύριο λόγο καθορίζεται από το μηχανισμό πίεσης-νατριούρησης. Ο νεφρός θεωρείται ένα φίλτρο, και για κάθε δεδομένη πρόσληψη νατρίου επιτυγχάνεται ένα συγκεκριμένο επίπεδο πίεσης. Όταν αυξάνεται η πρόσληψη του νατρίου, η νεφρική λειτουργία τροποποιείται και αναπτύσσεται υπέρταση. Η υψηλότερη ΜΑΠ είναι απαραίτητη για τη διατήρηση του ρυθμού της απώλειας του νατρίου. Έτσι υπάρχει μια μετατόπιση της καμπύλης πίεσης-νατριούρησης προς τις υψηλότερες τιμές ΑΠ. Έχουν περιγραφεί διαφορετικά πρότυπα της καμπύλης πίεσης-

νατριούρησης ανάλογα με το αίτιο της αύξησης της ΑΠ, όπως στην περίπτωση της υπερδραστηριότητας του RAAs⁵³. Στον ανθρώπινο οργανισμό ο μηχανισμός πίεσης-νατριούρησης μπορεί να επιτευχθεί μέσα από ένα αρνητικό ανατροφοδοτικό μηχανισμό. Το τελικό αποτέλεσμα είναι οι μεταβολές στον ολικό όγκο της καρδιακής παροχής και η αύξηση των αγγειακών αντιστάσεων. Ο Safar και συν.⁵⁴ μελέτησαν σε πειραματικό μοντέλο, με την βοήθεια μαθηματικών εξισώσεων, τις αλλαγές που υφίστανται τα αιμοδυναμικά χαρακτηριστικά των νορμοτασικών και των υπερτασικών ασθενών. Η μελέτη περιελάμβανε 21 συντελεστές όπως ΑΠ, ΜΑΠ, καρδιακή παροχή, το σύνολο των περιφερικών αντιστάσεων και άλλους παράγοντες που συνθέτουν την ιδιοπαθή υπέρταση. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι σε άτομα με υπέρταση μόνο 8 από τους 21 παράγοντες του μοντέλου θα πρέπει τροποποιηθούν ώστε να επιτευχθεί το ίδιο αποτέλεσμα με την ομάδα ελέγχου. Οι παράγοντες αυτοί δεν περιλάμβαναν μόνο τους νεφρούς, το αυτόνομο νευρικό σύστημα και τα αρτηριόλια αλλά και τις φλέβες και τις μεγάλες αρτηρίες. Η συμμόρφωση στις μεγάλες φλέβες φάνηκε να σχετίζεται με το αυξημένο κλάσμα νεφρικής διήθησης. Η συμπεριφορά αυτή του νεφρού καλείται νεφρική προσαρμοστική συμπεριφορά σε άτομα με υπέρταση⁵⁵. Σύμφωνα με το μηχανισμό του Guyton ο νεφρός είναι το πρώτο όργανο που υποβάλλεται σε προσαρμοστικές αλλαγές, και αυτό ίσως να συμβάλει και στο μηχανισμό της αύξησης της ΑΣ. Άλλωστε η αύξηση της ΑΣ οδηγεί σε αύξηση της πίεσης παλμού με αποτέλεσμα τη σπειραματική και σωληναριακή νεφρική βλάβη. Η περιγραφή του μοντέλου του Guyton προϋποθέτει την απουσία αθηρωμάτωσης των μεγάλων αγγείων.

A.10.a. Βλάβη των μεγάλων αγγείων σε ήπια και μέτρια νεφρική ανεπάρκεια

Στη μελέτη του Mourad και συν.⁵¹ έχει περιγραφεί η σχέση ΑΣ με το συνδυασμό ήπιας νεφρικής ανεπάρκειας και υπέρτασης. Μελετήθηκαν, 1290 άτομα, σταδίου 1-2, ενώ η κάθαρση κρεατινίνης υπολογίστηκε σύμφωνα με την εξίσωση του Cockcroft and Gault. Ο πληθυσμός χωρίστηκε σε 3 ομάδες σύμφωνα με την κάθαρση κρεατινίνης, την ηλικία και το φύλο. Μόνο στην ομάδα με τη μικρότερη κάθαρση κρεατινίνης, παρατηρήθηκε αύξηση της ΤΣΚ. Το αποτέλεσμα αυτό ήταν ανεξάρτητο από τη ΜΑΠ και φάνηκε να είναι στατιστικά σημαντικό στην ομάδα των ατόμων ηλικίας <55 ετών σε σύγκριση με την ομάδα >70 ετών. Παράγοντες όπως η γλυκόζη του πλάσματος, η χοληστερόλη, η παχυσαρκία, το κάπνισμα, και ο καρδιακός ρυθμός δεν φάνηκε να συσχετίζονται με το αποτέλεσμα. Σε νεότερο πληθυσμό η μείωση της κάθαρσης κρεατινίνης συσχετίζεται με αύξηση της ΤΣΚ και η σχέση αυτή είναι ανεξάρτητη από τα επίπεδα της ΑΠ. Παρόμοια

αποτελέσματα δημοσιεύτηκαν από τη μελέτη του Blecher και συν.⁵⁶ σε 710 ασθενείς με ΑΠ. Στην υποομάδα των ασθενών, σταδίου 1-2, βρέθηκε να υπάρχει θετική συσχέτιση της ΤΣΚ με την κρεατινίνη ορού. Από την ίδια μελέτη, εκτός της κρεατινίνης ορού άλλοι ανεξάρτητοι παράγοντες που φάνηκε να επηρεάζουν την ΑΣ, είναι η ηλικία, η ΑΠ, καθώς και παρουσία του ΣΔ. Επίσης σε πρόσφατη μελέτη από την ομάδα του Safar και συν.⁵⁷ επισημάνθηκαν τα υψηλά επίπεδα ΑΣ από τα πρώιμα στάδια της ΧΝΝ. Η μελέτη περιελάμβανε 150 ασθενείς (52 σταδίου 2-3, 51 σταδίου 4-5 και 47 τελικού σταδίου). Επισημάνθηκε η θετική συσχέτιση της ΑΣ με την κρεατινίνη ορού ακόμη και στα πιο πρώιμα στάδια νεφρικής ανεπάρκειας (σταδίου 1-2).

Α.10.β. Βλάβη των μεγάλων αγγείων σε τελικού σταδίου νεφρική νόσο

Τα τελευταία χρόνια, πολλές κλινικές μελέτες έδειξαν ότι η ΚΑΝ είναι η κυριότερη αιτία θανάτου σε ασθενείς που υποβάλλονται σε ΑΜΚ¹. Μια κύρια υπεύθυνη αιτία για αυτό είναι η αρτηριοσκλήρυνση. Ωστόσο, φαίνεται από κλινικές μελέτες ότι η αρτηριοσκλήρυνση και η απότοκος αυτής, η αποφρακτική βλάβη, δεν θα μπορούσε από μόνη της να εξηγήσει την αυξημένη συχνότητα των αγγειακών επιπλοκών στη ΧΝΝ. Είναι προφανές ότι και άλλες αγγειακές επιπλοκές εκτός της αρτηριοσκλήρυνσης όπως υπερτροφία της αριστερής κοιλίας, πάχυνση του μέσω χιτώνα των καρωτίδων, συμβάλλουν στον αυξημένο επιπολασμό της ΚΑΝ ασθενών με ΧΝΝ⁵⁸. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μελέτης οι παραπάνω δομικές αλλαγές που παρατηρούνται σε ασθενείς με ΧΝΝ είναι ανεξάρτητες από την ηλικία την ΑΠ και το δείκτη μάζας σώματος (BMI).

Οι χρόνιαι αιμοκαθαιρόμενοι ασθενείς χαρακτηρίζονται από αυξημένη ΣΑΠ και χαμηλή ΔΑΠ⁵⁸. Τα ευρήματα αυτά συνδέονται με την αυξημένη σκληρία των μεγάλων αρτηριών και πιο πρώιμα κύματα ανάκλασης. Η ΑΣ φάνηκε να είναι ανεξάρτητη από τη ΜΑΠ, αλλά επηρεάζεται σημαντικά από την επασβέστωση των αρτηριών, που συχνά συνδέονται με ανεπαρκώς ελεγχόμενη νεφρική οστεοδυστροφία⁵⁸. Πρόσφατες μελέτες αποδεικνύουν ότι η συσσώρευση του φωσφόρου που προκαλείται από μειωμένη νεφρική απέκκριση σε ασθενείς με ΧΝΝ, συσχετίζεται με την επασβέστωση των λείων μυϊκών ινών⁵⁹. Αποτέλεσμα η επιπλέον δυσκαμψία των αρτηριών⁶⁰ η οποία συνδυάζεται με αγγειακή αναδιαμόρφωση και πάχυνση του αγγειακού τοιχώματος⁵⁸.

Σε ασθενείς με ΧΝΝ, η αγγειακή αναδιαμόρφωση και κυρίως η αυξημένη ΑΣ αποτελούν ανεξάρτητο παράγοντα θνητότητας⁶¹. Συγκεκριμένα ο Guerin και συν έδειξε ότι μετά από μακροχρόνια μείωση της ΑΠ η επιβίωση αυξάνεται κυρίως σε ασθενείς με μειωμένη ΑΠ σε συνδυασμό με τη μείωση της ΤΣΚ. Σε αντίθεση με τους ασθενείς που μειώνουν μεν την ΑΠ αλλά διατηρούν υψηλά επίπεδα ΤΣΚ. Η παραπάνω μελέτη δείχνει ξεκάθαρα τον κρίσιμο ρόλο της ΑΣ και της αρτηριακής αναδιαμόρφωσης στην επιβίωση ασθενών με ΧΝΝ⁶².

Οι μηχανισμοί που προκαλούν την ΑΣ σε ασθενείς που υποβάλλονται σε ΑΜΚ δεν έχουν πλήρως διευκρινιστεί. Μελέτες, συγκρίνοντας δομικές και λειτουργικές μεταβολές της καρωτίδας και της κερκιδικής αρτηρίας σε ασθενείς με ΧΝΝ κατέληξαν ότι οι αγγειακές αλλοιώσεις είναι ανεξάρτητες από την ηλικία και τους μηχανικούς παράγοντες, όπως η αύξηση του πάχους του αγγειακού τοιχώματος και η υπέρταση⁵¹.

A.11. Αρτηριακή σκληρία και αγγειακές επασβεστώσεις

Σύμφωνα με επιδημιολογικές και κλινικές μελέτες στη ΧΝΝ η επασβεστώση των αρτηριών αποτελεί έναν επιπλέον ανεξάρτητο παράγοντα καρδιαγγειακού κινδύνου^{63,64}. Σε αυτήν την κατηγορία των ασθενών με νεφρική νόσο η εκτεταμένη επασβεστώση των αγγείων, με την αυξημένη περιεκτικότητα σε ασβέστιο, συμβάλει στην αυξημένη νοσηρότητα και θνητότητα μέσω της αυξημένης σκληρίας^{65,66}. Ο μηχανισμός που είναι υπεύθυνος για τη δημιουργία των επασβεστώσεων δεν έχει πλήρως διευκρινιστεί. Φαίνεται όμως ότι παράγοντες όπως ο δευτεροπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός, καθώς και η χορήγηση βαρφαρίνης συμβάλουν στην εξέλιξη των αγγειακών επασβεστώσεων⁶⁷. Η έκταση των αγγειακών επασβεστώσεων συσχετίστηκε τόσο με τη χαμηλή δραστηριότητα των οστών όσο και με την αδυναμική νόσο⁶⁸. Επιπρόσθετα, έχει τεκμηριωθεί και η αντίστροφη σχέση μεταξύ των αγγειακών επασβεστώσεων και της οστικής πυκνότητας^{69,70}. Ο London και συν.⁶⁶ μελέτησαν τη συσχέτιση της χορήγησης των ασβεστούχων δεσμευτικών του φωσφόρου με την οστική δραστηριότητα, και την ΑΣ, σε ασθενείς με ΧΝΝ και αγγειακές επασβεστώσεις. Επιπρόσθετα, οι ίδιοι ερευνητές έδειξαν ότι υπάρχει μια αντίστροφη συσχέτιση ανάμεσα στις αρτηριακές επασβεστώσεις και την οστική δραστηριότητα σε ασθενείς που βρίσκονται στο τελικό στάδιο της ΧΝΝ. Η αυξημένη ποσότητα ασβεστίου οδηγεί στην ασβεστοποίηση των αγγείων και στην αύξηση της ΑΣ. Σε ανάλογα αποτελέσματα κατέληξαν και ο Haydar και συν.⁷¹ καθώς βρήκαν

αύξηση της ΑΣ με την αύξηση του βαθμού επασβεστώσεως. Εκτός από τα δεσμευτικά του φωσφόρου, άμεση επίδραση είχαν παράγοντες όπως η ηλικία, η χρονική διάρκεια της ΑΜΚ και η φλεγμονή όπως αυτή εκφράζεται με την αύξηση της C αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP). Αντίθετα, μελέτες με καλσιομιμητικά και μη ασβεστούχα δεσμευτικά του φωσφόρου, όπως η σεβελαμέρη, δείχνουν μείωση των αγγειακών επασβεστώσεων^{72,73}. Ωστόσο δεν έχει τεκμηριωθεί ακόμη με μακροπρόθεσμες προοπτικές μελέτες η επίδραση των σκευασμάτων αυτών στην ΑΣ.

Οι αγγειακές επασβεστώσεις αναπτύσσονται στο μέσω και έσω χιτώνα του αγγειακού τοιχώματος. Η επασβεστώση του έσω χιτώνα αποτελεί μια προηγμένη μορφή αθηροσκλήρωσης και συνδέεται άμεσα με τη δημιουργία της αθηρωματικής πλάκας και την αποφρακτική βλάβη⁷⁴. Η επασβεστώση του μέσου χιτώνα ή αλλιώς η αρτηριοσκλήρυνση του Monckeberg's παρατηρείται συχνότερα στο ΣΔ και στη ΧΝΝ^{74,75}. Αρκετοί παράγοντες μπορούν να επάγουν και να αναστέλλουν την επασβεστώση των αγγείων⁶⁷.

Παράγοντες που επάγουν τις αγγειακές επασβεστώσεις και συνθέτουν τον οστικό μεταβολισμό όπως υπερφωσφαταιμία, υπερπαραθυροειδισμός και αύξηση του γινομένου ασβεστίου φωσφόρου ($\text{Ca} \times \text{PO}_4$) έχουν συνδεθεί τόσο με την ανάπτυξη του καρδιαγγειακού κινδύνου όσο και με την εμφάνιση της ΑΣ⁷⁶.

Τα μειωμένα επίπεδα βιταμίνης D αποδεικνύεται ότι είναι ένας σημαντικός παράγοντας για την ανάπτυξη των επασβεστώσεων. Οι ασθενείς με ΧΝΝ έχουν μειωμένη ολική βιταμίνη D, επειδή έχουν μειωμένη σύνθεση της 25-υδροξυβιταμίνης D [$25(\text{OH})\text{D}_3$] που επηρεάζει την τελική σύνθεση της $1.25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ⁷⁷. Η μείωση της βιταμίνης D έχει συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ταυτόχρονα υπέρτασης, χρόνιας καρδιακής ανεπάρκειας και υπερπαραθυροειδισμού^{78,79}.

Έχει δειχθεί ότι η ΑΣ έχει άμεση συσχέτιση με την έλλειψη της βιταμίνης D και τα χαμηλά επίπεδα $1.25(\text{OH})_2\text{D}_3$ στον ορό σε ασθενείς τελικού σταδίου ΧΝΝ⁸⁰. Η θετική σχέση της ΑΣ και των αγγειακών επασβεστώσεων σε τελικό στάδιο ΧΝΝ έχει πιστοποιηθεί σε αρκετά ερευνητικά κέντρα^{71,81}. Η παραπάνω συσχέτιση επιβεβαιώθηκε και στα πρώιμα στάδια της ΧΝΝ^{57,82}.

A.12. Αρτηριακή σκληρία σε ασθενείς που υποβάλλονται σε εξωνεφρική κάθαρση

Η υπερυδάτωση αποτελεί συχνό φαινόμενο στους ασθενείς που υποβάλλονται σε ΑΜΚ. Έχει άμεση σχέση με την υπέρταση και την υπερτροφία της αριστερής κοιλίας. Επιπρόσθετα η υπερυδάτωση έχει επίπτωση στο καρδιαγγειακό και πιο ειδικά στο αγγειακό δίκτυο ενώ υπάρχουν ενδείξεις ότι διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην εμφάνιση της ΑΣ⁸³.

Η ΑΣ έχει τεκμηριωθεί ως ανεξάρτητος παράγοντας καρδιαγγειακού κινδύνου σε αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς. Οι Conic και συν.⁸⁴ πιστοποίησαν τη μείωση των κυμάτων ανάκλασης σε ποσοστό 88% σε ασθενείς που υποβάλλονται σε τεχνητό νεφρό (TN) σε μια και μόνο συνεδρία ΑΜΚ. Ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός ότι υπάρχουν ασθενείς, στους οποίους δεν παρατηρείται μείωση των κυμάτων ανάκλασης μετά τη συνεδρία. Παράγοντες όπως η υπερτροφία της αριστερής κοιλίας, η λήψη αντιυπερτασικών φαρμάκων που αναστέλλουν το σύστημα RAAs, καθώς επίσης και ιδιότητες της μεμβράνης π.χ. (η βιοσυμβατότητα) φαίνεται ότι επηρεάζουν αρνητικά την ΑΣ μετά από το τέλος της συνεδρίας ΑΜΚ.

Σύμφωνα με τη μελέτη του Tycho και συν.⁸⁵ η αγγειοτενσίνη II σε καταστάσεις υπερυδάτωσης παράλληλα με τις δομικές και λειτουργικές αλλαγές των αγγείων, συμμετέχει στη μείωση της αορτικής ενδοτικότητας. Η παρακολούθηση της ΤΣΚ και του ΔΕ έγινε πριν την τακτική τους συνεδρία και μετά από 24 ώρες σε ομάδα 19 ατόμων. Αποδείχθηκε ότι παρόλο ότι μόνον η μείωση του όγκου δεν παρουσίασε καμία επίδραση στη μεταβολή της ΤΣΚ, μείωσε ωστόσο το ΔΕ. Ωστόσο, η μείωση του όγκου σε συνδυασμό με την προσθήκη ενός αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου (ACEIs) μείωσαν την ΤΣΚ και το ΔΕ. Οι Mourad και συν.⁸⁶ μελέτησαν τη μεταβολή της ΤΣΚ σε συσχέτιση με τη μεμβράνη του φίλτρου. Οι ασθενείς που υποβαλλόταν σε TN με φίλτρο που είχε ως μεμβράνη την πολυσουλφόνη μείωσαν την ΑΣ στο τέλος της συνεδρίας σε αντίθεση με τους ασθενείς που χρησιμοποιούσαν φίλτρο που είχε μεμβράνη από πολυακρυλονιτρίλιο. Ωστόσο, υπάρχουν και μελέτες που δεν διαπίστωσαν μεταβολές στην ΤΣΚ σε μια και μόνο συνεδρία ΑΜΚ, παρά την αύξηση της ΑΠ⁶².

Τα τελευταία χρόνια μεγάλη συζήτηση γίνεται για το εάν η μέθοδος της περιτοναϊκής κάθαρσης (ΠΚ) έχει καλύτερα αποτελέσματα στην ΑΣ σε σύγκριση με τη μέθοδο του τεχνητού νεφρού (TN). Σε μελέτη του Stompor και συν.⁸⁷ φάνηκε ότι η ηλικία και η ΣΑΠ διαδραματίζουν μείζονα ρόλο στην αύξηση της ΑΣ. Σε μελέτη σύγκρισης των δυο μεθόδων από τον Konings και συν.⁸⁸ φάνηκε ότι ο συντελεστής διαθεσιμότητας της

κοινής καρωτίδας σε ασθενείς με ΠΚ ήταν μικρότερος σε σχέση με την ομάδα του TN. Ωστόσο, υπάρχουν και αντικρουόμενα δεδομένα, όπως αυτά από τον Conic και συν.⁸⁹ οι οποίοι υποστηρίζουν ότι οι ασθενείς σε ΠΚ παρουσίασαν μεγαλύτερη ΤΣΚ και ΔΕ σε μελέτη σύγκρισης των δυο ομάδων.

A.13. Αρτηριακή σκληρία σε άτομα με νεφρική μεταμόσχευση

Επιδημιολογικές μελέτες αναφέρουν ότι η πρόγνωση των ασθενών που υποβάλλονται σε ΑΜΚ βελτιώνεται μετά τη μεταμόσχευση νεφρού⁹⁰. Η βελτίωση αυτή φαίνεται να σχετίζεται με ένα άθροισμα παραγόντων: όπως η σημαντική βελτίωση του GFR όπου αντιστοιχεί και στην αυξημένη αποβολή ουραιμικών τοξινών, καθώς και στην βελτίωση των τροποποιήσιμων καρδιαγγειακών παραγόντων⁹¹. Η εξέλιξη της ΑΣ μετά τη μεταμόσχευση νεφρού είναι ελάχιστα κατανοητή. Ωστόσο, ορισμένοι συγγραφείς έχουν παρατηρήσει την βελτίωση της ΑΣ μετά τη μεταμόσχευση νεφρού⁹² σε αντίθεση με άλλους που δεν έχουν παρατηρήσει καμία αλλαγή στην πορεία αυτής⁹³. Συγκεκριμένα ο Zoungas και συν.⁹³ δεν παρατήρησε καμία αλλαγή στο διάστημα του ενός έτους στην αορτο-μηριαία ΑΣ βρέθηκε όμως στην ίδια μελέτη μείωση της κερκίδο-μηριαίας ΑΣ στο ίδιο χρονικό διάστημα. Επίσης, στη μελέτη των Lima και συν.⁹² ασθενείς με μέσο όρο παρακολούθησης 40 μηνών, υπήρξε μείωση των έμμεσων δεικτών της ΑΣ (υπερτροφία της αριστερής κοιλίας, καρωτιδική διατασιμότητα) καθώς και η ομαλοποίηση του πάχους του έσω και μέσω χιτώνα της καρωτίδας. Στη μέχρι τώρα βιβλιογραφία δεν υπάρχουν μελέτες που να υποστηρίζουν τη σημαντική μείωση της ίδιας της ΑΣ μετά το πέρας του ενός έτους της μεταμόσχευσης⁹⁴.

A.14. Ο ρόλος της αντιυπερτασικής θεραπείας στη μείωση της αρτηριακής σκληρίας-το σύστημα RAAs

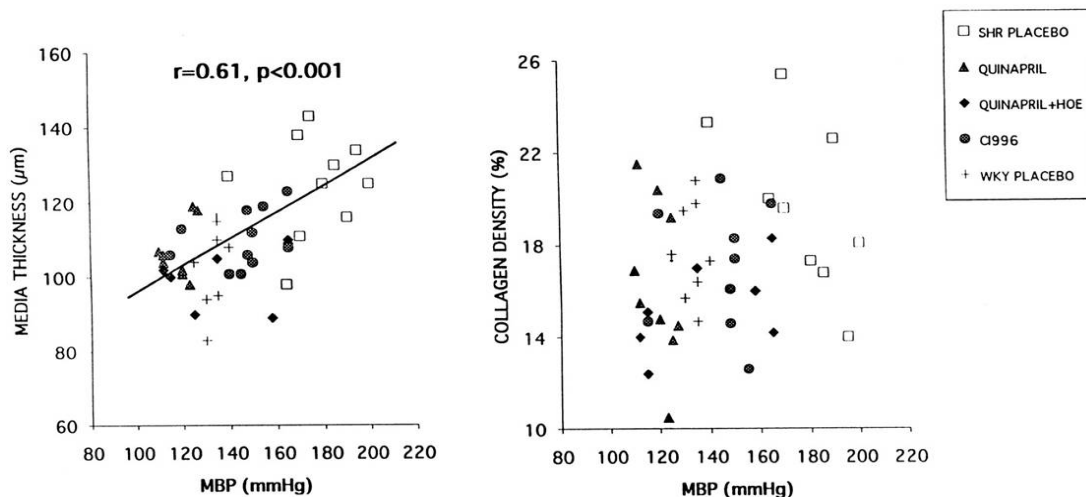
Με την πάροδο του χρόνου έγινε αντιληπτό ότι για τη μελέτη του τοιχώματος της αρτηρίας δεν αρκεί η κατανόηση των μηχανικών ιδιοτήτων του αλλά και η κατανόηση των δομικών ιδιοτήτων του. Η ανάγκη αυτή έγινε εντονότερη με την ανάπτυξη των φαρμακολογικών παραγόντων, που θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν για την τροποποίηση των ιδιοτήτων αυτών^{95,96}.

Μελέτες, τόσο βραχυπρόθεσμες όσο και μακροπρόθεσμες, έχουν δείξει ότι οι διάφορες κατηγορίες των αντιυπερτασικών σκευασμάτων δεν έχουν την ίδια επίδραση στην ΚΣΑΠ και την πίεση σφυγμού, παρά το γεγονός ότι μπορούν να εμφανίσουν τις ίδιες επιπτώσεις στην περιφερική ΑΠ^{97,98}.

Με ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρατηρήθηκε η επίδραση του συστήματος RAAs στις δομικές και μηχανικές αλλαγές των μεγάλων αγγείων. Για παράδειγμα, η καρωτιδική αρτηρία μπορεί να υποστεί μηχανικές τροποποιήσεις ως αποτέλεσμα, είτε της αποδόμησης του ενδοθηλίου, είτε της αναστολής του άξονα RAAs⁹⁹. Η καρωτιδική αρτηρία συνθέτει και απελευθερώνει αγγειοτενσίνη στον ενδοαυλικό της χώρο ικανή να προκαλέσει αγγειοσύσπαση στην άπω μεσεντέρια αρτηρία. Αυτή η παρατήρηση ήταν και η πρώτη απόδειξη της αυτονομίας του συστήματος RAAs¹⁰⁰. Υπάρχουν αρκετές μελέτες με τη χρήση ACEIs σε πειραματόζωα αλλά και σε ανθρώπους που έγιναν με σκοπό την ανάλυση των συνιστωσών του αρτηριακού τοιχώματος (ενδοθήλιο, λείοι μυϊκοί μύες, κολλαγόνο) και την επίπτωση τους στις μηχανικές ιδιότητες των αρτηριών^{99,101}.

Σε πειραματικά μοντέλα φαίνεται ότι οι ACEIs επιδρούν στη μείωση της υπερτροφίας και της ίνωσης των λείων μυϊκών κυττάρων, σε αντίθεση με αντιυπερτασικά σκευάσματα άλλης κατηγορίας που δεν φαίνεται να έχουν την ίδια επίπτωση τόσο στην υπερτροφία όσο και στην ίνωση¹⁰² (Εικόνα 5).

Στη μελέτη REASON (Regression of Arterial Stiffness with Perindopril/Indapamide Fixed Low-Dose Combination)¹⁰³ ο συνδυασμός ενός ACEIs με διουρητικό (περινδοπρίλη/ινδαπαμίδη) συγκριτικά με τη χορήγηση ατενολόλης προκάλεσε μια σημαντική μείωση της συστολικής κεντρικής ΑΠ και της πίεση παλμού ενώ δεν υπήρχε σημαντική διαφορά στα επίπεδα της περιφερικής ΑΠ. Επίσης, ο ίδιος συνδυασμός (περινδοπρίλης/ινδαπαμίδης) συσχετίστηκε με σημαντικά μεγαλύτερη μείωση και της υπερτροφίας της αριστερής κοιλίας σε σύγκριση πάντα με την ατενολόλη, παρά τις παρόμοιες μειώσεις της ΑΠ στην περιφέρεια¹⁰⁴. Οι διαφορές στη μάζα της αριστερής κοιλίας συνοδεύτηκαν και με μεταβολές στην κεντρική διαφορική ΑΠ (πίεση παλμού).



Εικόνα 5: Σχέση μεταξύ της ΜΑΠ και πάχους της έσω αορτής (αριστερή εικόνα) και περιεκτικότητας σε κολλαγόνο (δεξιά εικόνα), κατόπιν επίδρασης των ACEIs σε πειραματικό μοντέλο (Benetos A, *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17:3196-3201).

Οι Geirin και συν. απέδειξαν την πολύ μεγάλη σημασία που έχει ύπαρξη της ΑΣ στην ολική πρόγνωση σε ασθενείς που υποβάλλονταν σε χρόνια ΑΜΚ⁶². Ο σκοπός της μελέτης ήταν η μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου και της θνητότητας με θεραπευτικό σχήμα που περιλάμβανε αρχικά μείωση της πρόσληψης άλατος και νερού σε συνδυασμό με εξωνεφρική κάθαρση σε ΤΝ. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε ACEIs ή ανταγωνιστές διαύλων ασβεστίου (CCBs) και τέλος σε συνδυασμό των δυο φαρμάκων σε σύγκριση με τη χορήγηση ενός β-αποκλειστή. Κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης (51 μήνες), η επακόλουθη μείωση της ΜΑΠ συσχετίστηκε με την παράλληλη ελάττωση της ΑΣ που επηρεάζει τον καρδιαγγειακό κίνδυνο. Στη μελέτη φάνηκε ότι υπήρξε μείωση τόσο της ΜΑΠ, της περιφερικής πίεσης σφυγμού όσο και της ΤΣΚ. Σε αντίθεση με τους ασθενείς που απεβίωσαν από καρδιαγγειακό σύμβαμα, η ΜΑΠ είχε μειωθεί όσο και στην ομάδα των επιζώντων, ωστόσο δεν φάνηκε μείωση ούτε στην βραχιόνιο πίεση σφυγμού ούτε στην ΤΣΚ από την τρέχουσα φαρμακευτική αγωγή. Φάνηκε τελικά ότι η ΑΣ είναι ένας παράγοντας κινδύνου που συμβάλει στην ανάπτυξη των καρδιαγγειακών νοσημάτων αλλά και ότι η παρατεταμένη επιβίωση είναι πιο στενά συνδεδεμένη με τη χρήση του ACEIs.

Ο αποκλεισμός των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης έχει τα ίδια αποτελέσματα εφόσον βελτιώνει και ομαλοποιεί την αντίσταση των μικρών αρτηριών, ενώ ταυτόχρονα ελαττώνει το κύμα αντανάκλασης^{105,106}. Στη σχετικά πρόσφατη μελέτη CAFÉ (Conduit Artery Function Evaluation) του Williams και συν.⁹⁸ φάνηκε ότι διαφορετικές κατηγορίες αντιυπερτασικών σκευασμάτων μπορούν να προκαλέσουν και διαφορετικά αποτελέσματα στην κεντρική αορτική πίεση και αυτό οδηγεί σε διαφορετικά αποτελέσματα στο καρδιαγγειακό σύστημα παρά την παρόμοια μείωση στην περιφερική ΑΠ. Η προαναφερθείσα μελέτη, ήταν υπομελέτη της μελέτης ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial). Σε 2199 ασθενείς έγινε σύγκριση 2 διαφορετικών αντιυπερτασικών συνδυασμών, της χορήγησης ατενολόλης με ή χωρίς τη χορήγηση διουρητικού και της χορήγησης αμλοδιπίνης με ή χωρίς τη χορήγηση πενινδροπρίλης για χρονικό διάστημα μεγαλύτερο από 4 έτη. Οι περισσότεροι ασθενείς έλαβαν θεραπεία συνδυασμού. Παρά τις παρόμοιες μειώσεις στην περιφερική ΣΑΠ, υπήρξε σημαντική μείωση της κεντρικής αορτικής πίεσης με την θεραπεία που είχε ως βάση την αμλοδιπίνη. Με βάση τα αποτελέσματα της μελέτης, η κεντρική αορτική πίεση θα μπορούσε να είναι ο κυριότερος προσδιοριστικός παράγοντας των καρδιαγγειακών συμβαμάτων ενώ οι διαφορές στην κεντρική αορτική πίεση ίσως είναι ένας πιθανός μηχανισμός που να μπορεί να εξηγήσει τη διαφορά στα κλινικά αποτελέσματα ανάμεσα στις 2 ομάδες θεραπείας.

Σε μία πρόσφατη προοπτική ανοικτή τυχαιοποιημένη μελέτη που περιέλαβε 207 υπερτασικούς ασθενείς, με μέση ηλικία 68.4 έτη, χορηγήθηκε ένας αναστολέας του συστήματος ρενίνης (ARBs), η ολμεσαρτάνη για 12 εβδομάδες και ακολούθως ένας CCBs η αξελνιδιπίνη σε 103 ασθενείς, ή υδροχλωροθειαζίδη σε 104 ασθενείς, για 24 εβδομάδες μετά την τυχαιοποίηση. Ο συνδυασμός ARBs/CCBs είχε σημαντικά καλύτερο αποτέλεσμα στην κεντρική αορτική πίεση¹⁰⁷.

Σύνοψη:

Η αρτηριακή σκληρία είναι όρος που χρησιμοποιείται για να προσδιορίσουμε τις γλοιο-ελαστικές ιδιότητες του αγγειακού τοιχώματος. Η ΑΣ έχει συσχετισθεί με την υπερτροφία της αριστερής κοιλίας, τον αυξημένο κίνδυνο για καρδιαγγειακό και αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, ενώ τα τελευταία χρόνια, εξίσου σημαντικός αναδεικνύεται ο ρόλος της ΑΣ στην εξέλιξη της ΧΝΝ. Η πιο αξιόπιστη μέθοδος μέτρησης της ΑΣ «η χρυσή σταθερά» όπως αναφέρεται, θεωρείται η μέτρηση της ΑΣ με τη μέθοδο μέτρησης της ΤΣΚ

άλλοι αξιόπιστοι δείκτες της μέτρησης είναι ο ΔΕ και η μέτρηση της αρτηριακής συμμόρφωσης. Η ΑΣ επηρεάζει και επηρεάζεται κυρίως από τη συστολική αλλά και από τη ΔΑΠ. Η ηλικία και ο αυξημένος καρδιαγγειακός κίνδυνος οδηγούν σε συμμετρική αύξηση της ΑΣ, ενώ η υπερυδάτωση, η χρόνια φλεγμονή, οι αγγειακές επασβεστώσεις, η αυξημένη οξείδωση των λιπιδίων και η υπερδραστηριότητα του συστήματος RAAS αποτελούν τους μηχανισμούς αύξησης της ΑΣ σε ασθενείς με ΧΝΝ. Οι διαφορετικές κατηγορίες αντιυπερτασικών σκευασμάτων έχουν διαφορετική επίδραση στην ΑΣ παρά την ισότιμη μείωση της περιφερικής ΑΠ.

B. ΓΝΩΣΤΙΚΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ

B.1. Εισαγωγή

Ο όρος «γνωστική επάρκεια» αναφέρεται συλλογικά στις ανώτερες φλοιικές λειτουργίες (μνήμη, κρίση, προσανατολισμός, αφαιρετική ικανότητα και εναισθησία του ατόμου). Η ικανότητα ενός ατόμου να επεξεργάζεται το σύνολο των πληροφοριών που δέχεται αντικατοπτρίζει την γενική κατάσταση της γνωστικής του επάρκειας^{108,109}. Η ευκρίνεια με την οποία ο ασθενής εκθέτει το ιστορικό του και απαντά στις ερωτήσεις που του υποβάλλονται, καθώς και η συνεργασία του με τον εξετάζοντα δίνουν μια εικόνα της νοητικής και συναισθηματικής του κατάστασης, της προσωπικότητας του, και της επάρκειας των ανωτέρων φλοιϊκών λειτουργιών του. Οι ασθενείς με ΧΝΝ και πιο συγκεκριμένα οι ασθενείς που υποβάλλονται σε εξωνεφρική κάθαρση με ΤΝ παρουσιάζουν διαταραχή της γνωστικής τους λειτουργίας¹¹⁰. Ο μηχανισμός με τον οποίο βλάπτονται οι λειτουργίες αυτές είναι μάλλον μεικτός και πολλαπλός. Τόσο η διαταραχή της μικροκυκλοφορίας (διαπίδηση, οξυγόνωση, αυξομειώσεις της ΑΠ, δυσλειτουργία πήξης), όσο και μεταβολικές (δυσλιπιδαιμία) και ηλεκτρολυτικές (υπερ-υποασβαστιαιμία) διαταραχές, οδηγούν τελικά στη δημιουργία ισχαιμικών και αιμορραγικών εμφράκτων (μικρών και μεγάλων), με τελικό επακόλουθο τη δυσλειτουργία των νευρωνικών κυκλωμάτων του εγκεφάλου (φαιάς και λευκής ουσίας) και την αναπτυξή εγκεφαλικής ατροφίας.

Η εκτίμηση της γνωστικής λειτουργίας σε ασθενείς με ΧΝΝ είναι σημαντική, διότι οι ασθενείς αυτοί συχνά σήμερα καλούνται να πάρουν σημαντικές αποφάσεις που αφορούν την πορεία της υγείας τους. Με την τεχνολογική ανάπτυξη και τη βελτίωση των συνθηκών αντιμετώπισης της ΧΝΝ, οι ασθενείς με ΧΝΝ πρέπει να συμφωνήσουν και να δώσουν τη συγκατάθεση τους, για την ένταξή τους σε πρόγραμμα εξωνεφρικής κάθαρσης η ακόμη και τη μεταμόσχευση νεφρού^{111,112}. Για να έχει ισχύ όμως μια τέτοια έγγραφη συγκατάθεση του ασθενούς πρέπει αυτός να είναι σε θέση να λαμβάνει σωστές αποφάσεις, να διαθέτει καλή μνημονική λειτουργία και κριτική σκέψη, και βέβαια όλα αυτά υπό την προϋπόθεση ότι δεν συνυπάρχουν ψυχοσυναισθηματικές διαταραχές. Έτσι γίνεται κατανοητό πόσο σημαντικό είναι για τον θεράποντα ιατρό να αναγνωρίσει την ύπαρξη γνωστικής δυσλειτουργίας του ασθενούς και να διασφαλίσει τις απαιτούμενες προϋποθέσεις για να έχουν νομική ισχύ οι αποφάσεις που αφορούν την έκβαση της υγείας του.

B.2. Ιστορική αναδρομή – Επιδημιολογία

Η επίπτωση και ο επιπολασμός της γνωστικής δυσλειτουργίας ασθενών με ΧΝΝ είναι συνάρτηση της σοβαρότητας της νόσου¹¹³⁻¹¹⁵. Η συχνότητα της γνωστικής δυσλειτουργίας μπορεί να φτάσει το 80% του συνόλου των ασθενών με ΧΝΝ^{111;116}. Για παράδειγμα οι ασθενείς που υποβάλλονται σε εξωνεφρική κάθαρση με ΤΝ παρουσιάζουν σε μεγάλο ποσοστό σημαντική διαταραχή της γνωστικής λειτουργίας με μόλις το 13% να εμφανίζει φυσιολογικά ευρήματα. Οι ασθενείς αυτοί διατρέχουν πολύ μεγαλύτερο κίνδυνο να εμφανίσουν διαταραχή της νοητικής τους λειτουργίας διότι παρουσιάζουν αυξημένη επίπτωση καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου και αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων¹¹⁷.

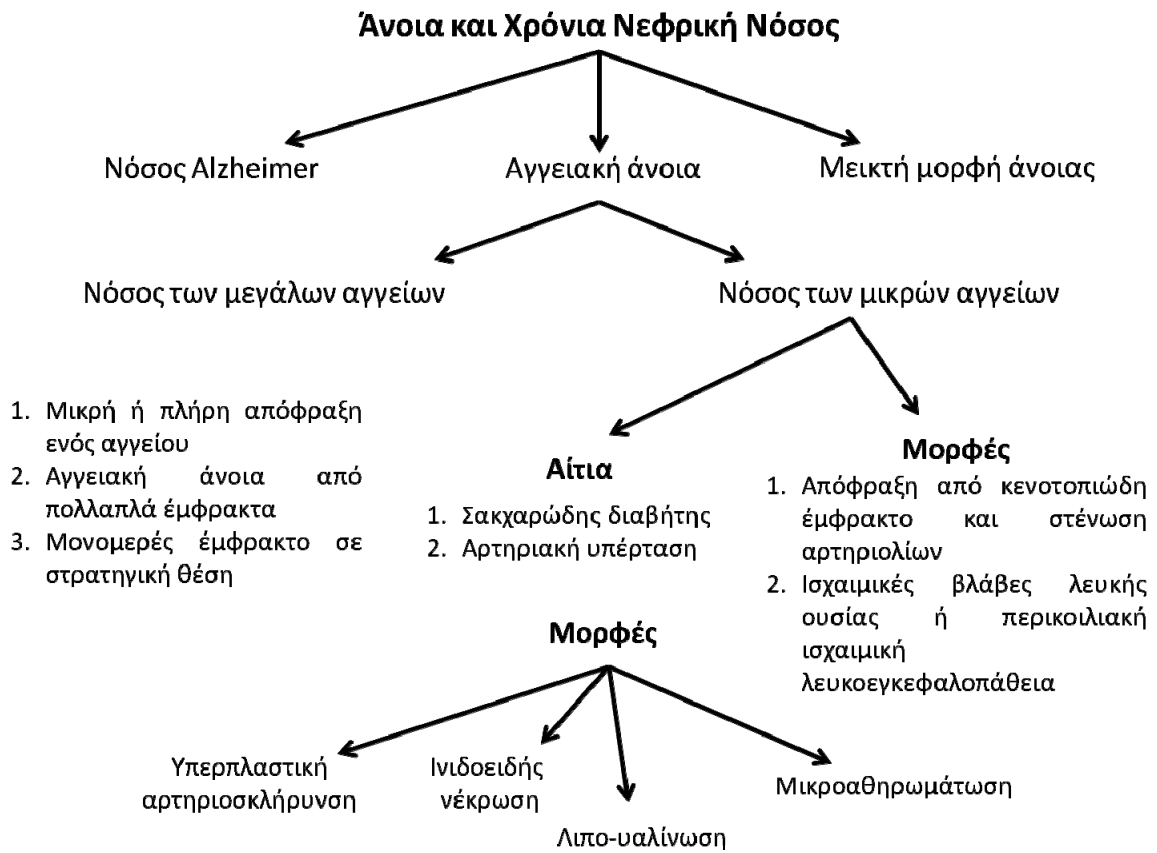
Για πρώτη φορά στη δεκαετία του '70 στα πλαίσια διερεύνησης της γνωστικής δυσλειτουργίας ασθενών με ΧΝΝ εμπλέκεται το αλουμίνιο. Σε παθολογοανατομική μελέτη του Madero M και συν.¹¹⁸ του το αλουμίνιο ενοχοποιήθηκε για την εμφάνιση άνοιας σε αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς, διότι τα επίπεδα του βρέθηκαν αυξημένα στην φαιά ουσία του εγκεφάλου¹¹⁹.

B.3. Ορισμός της άνοιας – Αιτιολογία και μορφές της άνοιας

Ως άνοια ορίζεται ένα επίκτητο σύνδρομο που χαρακτηρίζεται από μια προοδευτική έκπτωση των ανωτέρων φλοιικών λειτουργιών του ατόμου με την προϋπόθεση βέβαια η συνείδηση να είναι διαυγής¹²⁰. Η άνοια ως σύνδρομο μπορεί να εμφανίζεται με διαφορετικές κλινικές εκδηλώσεις ανεξάρτητα από την αιτιολογία της. Στις περισσότερες των περιπτώσεων είναι μια προοδευτική, εξελισσόμενη νόσος που οφείλεται σε οργανική νόσο του εγκεφάλου. Τα αίτια μπορεί να είναι αγγειακά, εκφυλιστικά, λοιμώδη ή μεταβολικά.

Η αγγειακή άνοια αποτελεί τη δεύτερη σε συχνότητα κατηγορία άνοιας και οφείλεται σε αγγειακές ή κυκλοφορικές βλάβες, τόσο ισχαιμικές-αιμορραγικές, όσο και σε διαταραχές της μικροκυκλοφορίας (Πίνακας 1). Ορίστηκε για πρώτη φορά το 1991 από τους Roman και συν σε συνεργασία με το τμήμα Νευροεπιδημιολογίας του Εθνικού Ινστιτούτου Νευρολογικών Διαταραχών και Εγκεφαλικών επεισοδίων (NINDS). Σε κοινή συμφωνία των παραπάνω ερευνητών ορίστηκαν συγκεκριμένα διαγνωστικά κριτήρια τα NINDS-AIREN (National Institute of Neurological Disorders and Stroke-Association International Association For Research and Education in Neuroscience) έτσι ώστε να

εφαρμόζονται ευκολότερα σε νευροεπιδημιολογικές μελέτες και κλινικές δοκιμασίες. Τα τελευταία χρόνια χρησιμοποιείται ο όρος «αγγειακή γνωστική έκπτωση» με σκοπό να συμπεριλάβει επιπλέον περιπτώσεις ατόμων με έκπτωση των νοητικών λειτουργιών ως αποτέλεσμα της αγγειακής εγκεφαλικής νόσου. Οι πιο συνήθεις μηχανισμοί πρόκλησης ενός ισχαιμικού εμφράκτου είναι η απόφραξη ενός αγγείου (μερική η πλήρης) που αρδεύει μία περιοχή του εγκεφάλου με αποτέλεσμα την ισχαιμία και νέκρωση των ιστών και η ρήξη ενός αγγείου με επακόλουθο την ενδοεγκεφαλική αιμορραγία. Οι προαναφερόμενοι μηχανισμοί, ο καθένας από μόνος του ή σε συνδυασμό μπορεί να προκαλέσουν αγγειακή άνοια. Οι ισχαιμικές βλάβες που προκαλούνται από αγγειακή νόσο του εγκεφάλου αποτελούν τον πιο συχνό μηχανισμό πρόκλησης της άνοιας. Ειδικότερα η εγκεφαλική ισχαιμία περιλαμβάνει δυο διαφορετικές ομάδες: (1) τη νόσο των μεγάλων αγγείων και (2) τη νόσο των μικρών αγγείων. Η πολυεμφρακτική άνοια είναι η πιο συχνή μορφή αγγειακής άνοιας που προκαλείται από τη νόσο των μεγάλων αγγείων. Αυτή η μορφή μετεμφρακτικής άνοιας συνήθως οφείλεται σε πολλαπλά μεγάλα φλοιο-υποφλοιώδη έμφρακτα στις περιοχές κατανομής των μεγάλων εγκεφαλικών αρτηριών με πλήρη κεντρική ισχαιμική νέκρωση και περιεστιακή μερική απόφραξη αγγείων τη λευκής ουσίας του εγκεφάλου. Λιγότερο συχνά, η αγγειακή άνοια προκαλείται από ένα και μόνο έμφρακτο, που προσβάλλει στρατηγικές περιοχές του εγκεφάλου, οι οποίες λόγω θέσης συμμετέχουν στις γνωστικές λειτουργίες. Αυτά είναι τα καλούμενα στρατηγικά έμφρακτα. Συχνότερα όμως απαντάται η απόφραξη των εγκεφαλικών αρτηριών, είτε από έμβολο είτε από θρόμβωση, αναπτυσσόμενη πάνω σε αυτόχθονη αθηρωματική πλάκα του τοιχώματος του αγγείου.



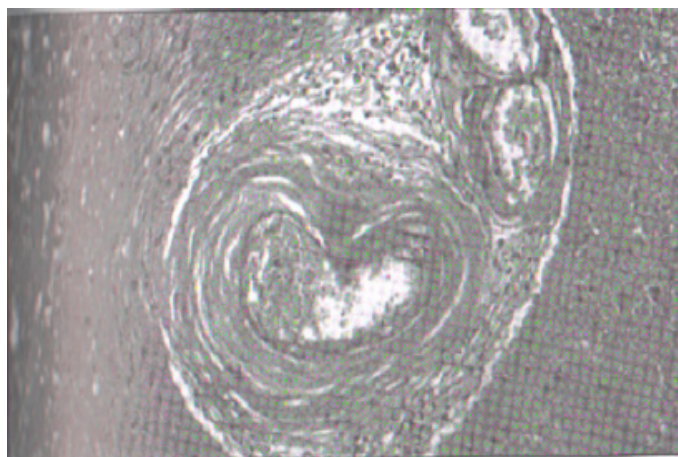
Η νόσος των μικρών αγγείων συσχετίζεται με την ύπαρξη της υπέρτασης, του ΣΔ και των επιπλοκών τους στη μικροκυκλοφορία. Αποτελεί μια συχνή κατάσταση που επηρεάζει την αυτορρύθμιση της αιματικής ροής του εγκεφάλου. Ο εγκέφαλος είναι ιδιαίτερα ευαίσθητος σε καρδιακές αρρυθμίες και υποτασικά επεισόδια. Στη νόσο των μικρών αγγείων έχουμε δυο βασικές μορφές βλάβης, την απόφραξη με κενотоπιώδη έμφρακτα που συνοδεύεται από σημαντική στένωση του μέσου μεγέθους αρτηριολίων και τις ισχαιμικές βλάβες της λευκής ουσίας της νόσου του Binswanger αναφερόμενη και ως περικοιλιακή ισχαιμική λευκοεγκεφαλοπάθεια.

Παθολογοανατομικά η νόσος αυτή εμφανίζει υαλώδη εκφύλιση του μέσου χιτώνα των αρτηριολίων. Η αγγειακή άνοια που οφείλεται σε νόσο των μικρών αγγείων του εγκεφάλου είναι συχνότερη από την αγγειακή άνοια που προκαλείται από έμφρακτα των μεγάλων αγγείων. Ιδιαίτερα συχνή μορφή της νόσου των μικρών αγγείων εμφανίζεται σε

υπερτασική και διαβητική μικροαγγειοπάθεια. Στις τυπικές βλάβες της υπερτασικής μικροαγγειοπάθειας περιλαμβάνονται η υπερπλαστική αρτηριοσκλήρυνση, η ινιδοειδής νέκρωση, η λιπο-υαλίνωση και η μικροαθηρωμάτωση (Εικόνα 6). Η υπερπλαστική αρτηριοσκλήρυνση είναι απότοκος της χρόνιας υπέρτασης και χαρακτηρίζεται από υπερπλασία των λείων μυϊκών ινών στο τοίχωμα των αγγείων, χαρακτηριστικά αναφερόμενη ως «υπερπλασία δίκην φύλλων κρεμμυδιού», με συγκεντρική πεταλοειδή πάχυνση των τοιχωμάτων και στένωση του αυλού.

Η ινιδοειδής νέκρωση των αγγείων εμφανίζεται όταν η υπερτασική κρίση προκαλεί τμηματική στένωση, διαστολή και νέκρωση του τοιχώματος του αγγείου με εναπόθεση μιας έντονα ηωσινοφιλικής ουσίας. Γύρω από τα εκφυλιστικά υπολείμματα οι περιαγγειακοί ιστοί καταστρέφονται και εμφανίζεται οίδημα των αστροκυττάρων¹²¹.

Η λιπο-υαλίνωση είναι μια προοδευτική αποδιοργάνωση του τοιχώματος των μικρών αρτηριών, που εμφανίζεται συνήθως σε αγγεία με διάμετρο 200 μm και με χαρακτηριστική εναπόθεση μιας υάλινης ινιδοειδούς ουσίας στον έσω χιτώνα των αρτηριών. Η λιπο-υαλίνωση οδηγεί είτε σε θρομβωτική απόφραξη του αυλού με επακόλουθο κενотоπιώδη έμφρακτα, είτε σε καταστροφή του τοιχώματος με σχηματισμό μικροανευρυσμάτων και υπερτασική ενδοεγκεφαλική αιμορραγία.



Εικόνα 6: Η υπερπλαστική αρτηριοσκλήρυνση είναι τυπική του σοβαρού βαθμού χρόνιας υπέρτασης και χαρακτηρίζεται από υπερπλασία των λείων μυϊκών ινών στο τοίχωμα των αγγείων (δίκην κρεμμυδιού), με συγκεντρική πεταλοειδή πάχυνση των τοιχωμάτων και στένωση του αυλού (G. Roman. Αγγειακή Άνοια 2004;25-29).

Μία πολύ σημαντική εξέταση, που μπορεί με ακρίβεια να διαγνώσει την υπερτασική μικροαγγειοπάθεια, είναι η βυθοσκόπηση του οφθαλμού, η οποία μπορεί να αποκαλύψει την κατάσταση των αγγείων του αμφιβληστροειδούς. Ευρήματα όπως η στένωση των αρτηριών του αμφιβληστροειδούς, η αύξηση της αντανάκλασης των αρτηριολίων στο φως, αναφερόμενα και ως αγγεία σαν χάλκινο σύρμα, η πάχυνση των φλεβών σε αναλογία 2/3 σε σύγκριση με τις αρτηρίες, οι χαρακτηριστικές εγκοπές των αρτηριών στα σημεία διασταύρωσης αρτηριών και φλεβών (σημείο Gunn), τα μικροανευρύσματα και σε σοβαρές περιπτώσεις η παρουσία εξιδρωμάτων και φλογοειδών αιμορραγιών αντικατοπτρίζουν την συνολική κατάσταση των αγγείων. Η στένωση των αρτηριολίων του αμφιβληστροειδούς συνδέεται άμεσα με την αύξηση της ΑΠ και συσχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο ισχαιμικού εμφράκτου¹²³.

Όσον αφορά τις επιπτώσεις του ΣΔ στη μικροκυκλοφορία, αυτές είναι αποτέλεσμα τόσο των μεταβολικών διαταραχών, όσο και των διαταραχών που προκύπτουν στο μεταβολισμό των υδατανθράκων, των λιπιδίων και των πρωτεϊνών. Οι παραπάνω διαταραχές όταν υφίστανται μακροχρόνια μπορεί να προκαλέσουν βλάβη στα αιμοφόρα αγγεία με αποτέλεσμα τη διαβητική μικροαγγειοπάθεια.

Επιπλέον μηχανισμοί που ευθύνονται για το αποτέλεσμα αυτό είναι η αυξημένη γλοιότητα του αίματος, η απώλεια των ενδοθηλιακών λειτουργιών που γίνεται μέσω της μείωσης του μονοξειδίου του αζώτου (NO), οι διαταραχές του αιματοεγκεφαλικού φραγμού που προκαλούνται από τον έντονο μεταβολισμό της γλυκόζης και η οξειδωση των χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών που συμμετέχουν στην ελάττωση της αιμάτωσης της εγκεφαλικής και της αμφιβληστροειδικής μικροκυκλοφορίας¹²⁴. Πρόσφατες έρευνες αναφέρουν ότι οι οδοί που ενεργοποιούνται από το stress παίζουν σημαντικό ρόλο στην πρόκληση της διαβητικής μικροαγγειοπάθειας¹²⁵.

Η νόσος του Alzheimer είναι η πιο συχνή αιτία άνοιας σε άτομα ηλικίας άνω των 60 ετών. Η επίπτωση της αυξάνεται προοδευτικά με την ηλικία. Ο επιπολασμός της νόσου Alzheimer διπλασιάζεται ανά πενταετία μετά την ηλικία των 65 ετών. Στα βιομηχανικά κράτη κυμαίνεται από 4% του πληθυσμού ηλικίας >75, σε 16% >85 και 32% σε άτομα >90 ετών¹²⁵. Υπολογίζεται ότι 3.5 εκατομμύρια άνθρωποι στην Ευρώπη και 15 εκατομμύρια άνθρωποι σε όλο τον κόσμο πάσχουν από τη νόσο Alzheimer. Η νόσος Alzheimer είναι μια πολυπαραγοντική νόσος που οφείλεται σε γενετικούς, περιβαλλοντικούς και μεταβολικούς παράγοντες. Ανήκει στις εκφυλιστικές νόσους, κατά τις οποίες αργά και προοδευτικά καταστρέφονται εγκεφαλικά κύτταρα. Πήρε το όνομά της

από τον Alois Alzheimer, έναν Γερμανό νευρολόγο, ο οποίος το 1907 πρώτος περιέγραψε τα κλινικά και νευροπαθολογοανατομικά ευρήματα της νόσου, όπως είναι οι πλάκες και οι νευροϊνιδιακές εκφυλίσεις στον εγκέφαλο. Στην έναρξη της νόσου, συμπτώματα όπως η διαταραχή στη μνήμη και η απώλεια των νοητικών λειτουργιών, μπορεί να είναι τόσο ήπια ώστε να περνούν απαρατήρητα, τόσο από το ίδιο το άτομο όσο και από την οικογένεια και τους φίλους του. Ωστόσο, καθώς η νόσος εξελίσσεται, τα συμπτώματα γίνονται περισσότερο εμφανή και αρχίζουν να επηρεάζουν την καθημερινή εργασία και τις κοινωνικές δραστηριότητες του ατόμου. Με την πάροδο του χρόνου, το άτομο εξαρτάται όλο και περισσότερο από τους άλλους και σε τελικά στάδια της νόσου φθάνει σε σημείο να εξαρτάται ολοκληρωτικά από τα γύρω του άτομα για την κάλυψη και των πιο μικρών ατομικών αναγκών. Στο παρελθόν, ο όρος «νόσος Alzheimer» αναφέρονταν σε μία μορφή προγεροντικής άνοιας, σε αντιδιαστολή με τον όρο γεροντική άνοια. Σήμερα γνωρίζουμε ότι η νόσος εμφανίζεται σε άτομα ηλικίας τόσο άνω όσο και κάτω των 65 ετών. Κατά συνέπεια, η νόσος συχνά αναφέρεται ως προγεροντική ή γεροντική άνοια του τύπου Alzheimer, ανάλογα με την ηλικία του ασθενούς. Στη νόσο του Alzheimer, χαρακτηριστική είναι η εκφύλιση και ο θάνατος των νευρώνων του εγκεφαλικού φλοιού και του ιπποκάμπου. Μακροσκοπικά, παρατηρείται ατροφία, με σμίκρυνση των ελίκων και διεύρυνση των αυλάκων του φλοιού και των κοιλιών του εγκεφάλου. Ο εγκέφαλος είναι καθολικά ατροφικός, με μια υπεροχή της ατροφίας στο επίπεδο του κροταφικού, του μετωπιαίου, και του βρεγματικού λοβού, και σε μερικές περιπτώσεις και του ινιακού. Σπουδαιότερα χαρακτηριστικά είναι τα μικροσκοπικά παθολογοανατομικά ευρήματα της νόσου, που συνίστανται σε παθολογικές εναποθέσεις αδιάλυτων πρωτεϊνών στον εξωκυττάριο και ενδοκυττάριο χώρο.

B.4. Τρόποι εκτίμησης της γνωστικής λειτουργίας

Για την εκτίμηση της γνωστικής λειτουργίας έχουν σχεδιασθεί διάφορες κλίμακες μέτρησης. Οι κλίμακες αυτές ερευνούν όχι μόνο την παρουσία ή την απουσία διαφόρων συμπτωμάτων, αλλά επίσης τη συχνότητα τους και την ένταση τους. Μερικές από τις κλίμακες αυτές είναι οι παρακάτω:

- (1) **Geriatric Depression Scale (GDS)**¹²⁶
- (2) **Abbreviated Mental Test Score (AMTS)**¹²⁷
- (3) **Clock Drawing Test (Clock -Drawing)**¹²⁸

- (4) **Mini Mental State Examination (MMSE)**¹²⁹
- (5) **Instrumental Activity of Daily living (IADL)**¹³⁰ και
- (6) **The Neuropsychiatric Inventory-Clinician rating (NPI)**¹³¹

Πρέπει να σημειωθεί ότι οι προαναφερόμενες κλίμακες αποκωδικοποιούν την γνωστική λειτουργία των ασθενών, τόσο στην ταχέως επιδεινούμενη όσο και στη χρονίως εγκατασταθείσα γνωστική δυσλειτουργία.

B.5. Οξεία διαταραχή της γνωστικής λειτουργίας

Στη ΧΝΝ, τόσο οι οξείες, όσο και οι χρόνιες διαταραχές της γνωστικής λειτουργίας είναι πολύ συχνές. Πιο συγκεκριμένα, σε ασθενείς τελικού σταδίου ΧΝΝ, οι οποίοι έχουν ενταχθεί σε ΑΜΚ, οξείες διαταραχές της νοητικής λειτουργίας εμφανίζονται συχνά με τη μορφή του συνδρόμου ρήξης ωσμωτικής ισορροπίας¹¹⁹ κατά τις πρώτες ώρες της ΑΜΚ. Το σύνδρομο ρήξης ωσμωτικής ισορροπίας (disequilibrium syndrome) οφείλεται στην ωσμωτική διαταραχή των νευρικών κυττάρων, η οποία επέρχεται με την γρήγορη ανακατανομή των οσμωτικών πιέσεων μεταξύ του διαμερίσματος του αυλού των αγγείων, όπου υπάρχει το πλάσμα και του νευροπιληματικού χώρου του εγκεφάλου. Η κλινική εικόνα του συνδρόμου δυσαρμονίας περιλαμβάνει κατά κύριο λόγο πονοκέφαλο, κεφαλαλγία, εμέτους, επιθετικότητα, σύγχυση και τέλος μπορούν να εμφανισθούν επιληπτικές κρίσεις. Εμφανίζεται κυρίως σε ασθενείς που υποβάλλονται σε καθημερινές συνεδρίες ΑΜΚ, αλλά και σε ασθενείς με συνεδρίες μικρής διάρκειας. Το σύνδρομο αυτό εμφανίζεται κυρίως σε ηλικιωμένα άτομα και γίνεται αντιληπτό από την πρώτη συνεδρία ΑΜΚ. Για αποφυγή του φαινομένου αυτού προτείνονται ηπιότερες συνθήκες ΑΜΚ και η συνεχόμενη αιμοδιήθηση¹³². Το ποσοστό των μεταβολικών διαταραχών είναι αρκετά μεγάλο, παρά τη βελτίωση των συνθηκών ΑΜΚ. Καταστάσεις που περιπλέκουν ακόμη περισσότερο την ουραιμία περιλαμβάνονται οι διαταραχές των ηλεκτρολυτών όπως η υπο/υπερασβεστιαμία, η υποφωσφαταιμία και η υπονατρία, οι απότομες εναλλαγές βάρους κατά τη διάρκεια της συνεδρίας και τέλος τα συχνά επεισόδια υπογλυκαιμίας σε διαβητικούς ασθενείς. Οι καταστάσεις αυτές μπορεί να οδηγήσουν σε υποαιμάτωση του εγκεφάλου ή υπερτασική κρίση με τελικό αποτέλεσμα τη δημιουργία εγκεφαλοπάθειας¹³³.

Στη μελέτη των Muray και συν.¹¹⁷ αναφέρεται η ύπαρξη απότομων διακυμάνσεων της γνωστικής λειτουργίας πριν και μετά την τακτική συνεδρία των ασθενών που υποβάλλονται σε εξωνεφρική κάθαρση με ΤΝ. Στην παραπάνω αυτή μελέτη

καταδεικνύεται ότι κατά τη διάρκεια της συνεδρίας AMK, οι ασθενείς παρουσίαζαν διαταραχές στην γνωστική λειτουργία με ιδιαίτερη έμφαση στη λειτουργία της μνήμης και στην λεκτική ευχέρεια. Τα συμπεράσματα της μελέτης βρίσκουν εφαρμογή στην κλινική πράξη κυρίως σε περιπτώσεις όπου απαιτείται η συγκατάθεση του ασθενούς για την λήψη απόφασης αλλαγής της θεραπευτικής μεθόδου αντιμετώπισης της νόσου.

B.6. Χρόνια διαταραχή της γνωστικής λειτουργίας

Στις χρόνιες διαταραχές της γνωστικής λειτουργίας, συμπεριλαμβάνονται η άνοια (μόνιμη έκπτωση των γνωστικών λειτουργιών), και ιδιαίτερα η αγγειακή άνοια. Η XNN αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για την αγγειακή άνοια και τη σταδιακή επιδείνωση της γνωστικής λειτουργίας, ασχέτως αν υπάρχουν άλλοι παράγοντες κινδύνου^{114,134}. Το 70% των ασθενών με XNN με τη χρήση των κλιμάκων μέτρησης της γνωστικής λειτουργίας αποκαλύπτει μέτρια ή και σοβαρή νοητική έκπτωση. Η δυσλειτουργία αυτή αφορά κυρίως τις λειτουργίες της μνήμης και τις εκτελεστικές λειτουργίες¹¹¹. Η πιο συνηθισμένη εκλεκτική διαταραχή της γνωστικής λειτουργίας αυτών των ασθενών είναι η διαταραχή της μνήμης. Η μνήμη διαταράσσεται είτε στα πλαίσια ανάπτυξης νόσου Alzheimer, είτε λόγω ανάπτυξης αγγειακής άνοιας^{134,135}.

B.6.a. Παθοφυσιολογία της γνωστικής ανεπάρκειας

Σε ασθενείς με XNN εμφανίζεται αύξηση στη συχνότητα εμφάνισης της αγγειακής εγκεφαλικής νόσου με υποκλινικές εκδήλωσεις^{115,136,137}, όπως προκύπτει στον έλεγχο με μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου. Οι βλάβες αυτές φαίνεται να είναι ανάλογες με τον βαθμό της νεφρικής δυσλειτουργίας¹³⁸. Ακόμη και μελέτες που περιέλαβαν υγιή πληθυσμό αποδεικνύουν εμφανώς τη σημασία της υποκλινικής ή αλλιώς της σιωπηλής αγγειακής εγκεφαλικής νόσου. Τα αποτελέσματα των μελετών αυτών αναδεικνύουν τη στενή συσχέτιση που υπάρχει ανάμεσα στην γνωστική δυσλειτουργία και τα υποκλινικά έμφρακτα του εγκεφάλου. Η δημιουργία των σιωπηλών εμφράκτων οφείλεται στην υποφλοιώδη βλάβη και αφορά το 10% του γενικού πληθυσμού^{139,140}. Αντίθετα σε ασθενείς με XNN, η νόσος της λευκής ουσίας αναφέρεται στο 50% των ασθενών^{136,140}. Επιπρόσθετα, η βλάβη της λευκής ουσίας μπορεί να λαμβάνει τη μορφή μεμονωμένου εμφράκτου ή τη μορφή συρρεόντων εμφράκτων στη λευκή ουσία^{116,140}. Κυριότεροι παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη της νόσου της λευκής ουσίας, αποτελούν η ηλικία,

η υπέρταση και το κάπνισμα^{140,141}. Έχει επίσης παρατηρηθεί ότι οι ασθενείς με ΧΝΝ στους οποίους η πρωτοπαθής αιτία είναι η αγγειακή νόσος, παρουσιάζουν ένα υψηλό ποσοστό της νόσου της λευκής ουσίας, γεγονός που υποδηλώνει την αγγειακή αιτιολογία αυτής της νόσου¹⁴¹. Στο ίδιο συμπέρασμα καταλήγει και η μελέτη που διεξήχθη σε ασθενείς που υποβάλλονται σε ΤΝ¹³⁵. Μέχρι σήμερα μελέτες που έγιναν σε ασθενείς με ΧΝΝ έχουν αποτύχει να αποδείξουν τη συσχέτιση ανάμεσα στους παραδοσιακούς αγγειακούς παράγοντες κινδύνου, όπως ο διαβήτης και η υπέρταση, και της γνωστικής λειτουργίας^{138,142}. Επιπλέον, αν και η ήπια νεφρική δυσλειτουργία είναι ένας ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, η σύνδεση μεταξύ ισχαιμικού αγγειακού επεισοδίου και των γνωστικών δυσλειτουργιών στη ΧΝΝ δεν έχει τεκμηριωθεί.

Στη μελέτη του Guarnieri και συν. έχει αναφερθεί ότι τα αυξημένα επίπεδα των διαμεσολαβητών της φλεγμονής, που πολύ συχνά παρατηρούνται σε ασθενείς με ΧΝΝ, συνδέουν τον αγγειακό κίνδυνο με την γνωστική δυσλειτουργία¹⁴³. Στο συνολικό πληθυσμό ανοικτών ασθενών έχει αποδειχθεί η συσχέτιση της χρόνιας φλεγμονής και της άνοιας ανεξαρτήτως της μορφής της^{143,144}.

Η συστηματική μικροαγγειοπάθεια που οφείλεται στη χρόνια φλεγμονή, στο ΣΔ και την αρτηριακή υπέρταση, αποτελεί κοινό εύρημα στην εξέλιξη τόσο της ΧΝΝ όσο και της γνωστικής έκπτωσης¹⁴⁵⁻¹⁴⁷.

Τόσο ο νεφρός όσο και ο εγκέφαλος αποτελούν τα όργανα «στόχος». Στους διαβητικούς ασθενείς, ο αμφιβληστροειδής ως όργανο στόχος εκδηλώνει αμφιβληστροειδοπάθεια, η οποία συνδέεται με την εξέλιξη της βλάβης των μικρών αγγείων του εγκεφάλου και τη δημιουργία της λευκοεγκεφαλοπάθειας των πολλαπλών εμφράκτων. Η μικροαγγειοπάθεια στον νεφρό οδηγεί στην εμφάνιση της μικρολευκωματινουρίας, η οποία αντικατοπτρίζει και το βαθμό της νόσου στον εγκέφαλο¹⁴⁸⁻¹⁵².

Η μελέτη «Cardiovascular Health Study», που έγινε σε πληθυσμό ηλικιωμένων ατόμων, αποδεικνύει ότι η μικρολευκωματινουρία σχετίζεται τόσο με την υποκλινική αθηροσκλήρωση¹⁵⁰, όσο και με την βλάβη των μικρών αγγείων του εγκεφάλου¹⁵¹. Η θετική συσχέτιση της λευκωματινουρίας με την εξέλιξη της ΧΝΝ μέσω της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας είναι γνωστή. Ωστόσο, πρόσφατα δεδομένα συσχετίζουν την εξέλιξη της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας με ακόμη μικρότερα επίπεδα λευκωματινουρίας, που αγγίζουν τα επίπεδα της μικρολευκωματινουρίας. Η εξέλιξη αυτή φαίνεται να είναι ανάλογη με την

αύξηση του καρδιαγγειακού κινδύνου¹⁵². Ο νεφρός ως όργανο στόχος, εκδηλώνει τη μικροαγγειοπάθεια μέσω της νεφροσκλήρυνσης και δευτεροπαθώς μέσω της πρωτεϊνουρίας από βλάβη των σπειραμάτων. Από την άλλη μεριά η μικροαγγειοπάθεια στον εγκέφαλο εκδηλώνεται ως διαταραχή του αιματοεγκεφαλικού φραγμού, διάνοιξη των στενών συνάψεων των ενδοθηλιακών κυττάρων με επακόλουθο τη διαφυγή της πρωτεΐνης και δυνητικά τη δημιουργία της λευκοεγκεφαλοπάθειας και σχηματισμό των ολιγομερών του προ-αμυλοειδούς¹⁵³⁻¹⁵⁵. Σε ασθενείς με λευκοεγκεφαλοπάθεια και πολλαπλά έμφρακτα εγκεφάλου η αύξηση του λόγου της λευκωματίνης του εγκεφαλονωτιαίου υγρού προς τη λευκωματίνη του πλάσματος (γνωστός ως δείκτης αλβουμίνης) είναι ενδεικτικός της διαταραχής του αιματοεγκεφαλικού φραγμού^{146,155}. Μελέτες αποδεικνύουν ότι η εξέλιξη της νόσου Alzheimer επιταχύνεται σε ασθενείς με αυξημένο τον προαναφερόμενο λόγο¹⁴⁷. Άλλοι παράγοντες που επηρεάζουν την γνωστική λειτουργία φαίνεται να είναι η αναιμία και ο δευτεροπαθής υπερπαραθυροειδισμός. Μελέτες σε πειραματόζωα αναφέρουν την παραθορμόνη και την υπασβεστιαμία ως νευροτοξικές ουσίες¹³³. Η αναιμία έχει επίσης αναγνωριστεί ως παράγοντας κινδύνου για την γνωστική δυσλειτουργία ασθενών με ΧΝΝ, ενώ η διόρθωση της αναιμίας έχει αποδειχθεί ότι βελτιώνει τα επίπεδα της γνωστικής λειτουργίας¹⁵⁶.

Όσον αφορά την εμφάνιση της γνωστικής δυσλειτουργίας σε ασθενείς που υποβάλλονται σε ΤΝ φαίνεται να υπάρχει μια αλληλεπίδραση των χρόνιων και των παραγόντων που δρουν οξέως κατά τη διάρκεια της συνεδρίας. Οι χρόνιοι παράγοντες περιλαμβάνουν τη διαταραχή του αιματοεγκεφαλικού φραγμού, το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο και τους κοινούς παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου. Αντίθετα, η υποαιμάτωση, το εγκεφαλικό οίδημα, η λοίμωξη και η καρδιακή αρρυθμία συμπεριλαμβάνονται στους παράγοντες που δρουν οξέως στην γνωστική λειτουργία κατά τη διάρκεια μιας συνεδρίας.

B.6.β. Γνωστική ανεπάρκεια και εξωνεφρική κάθαρση

Οι πρώτες μελέτες σε μικρό δείγμα ασθενών υπό ΑΜΚ ανέφεραν μέτρια ποσοστά γνωστικής δυσλειτουργίας. Σε αυτές τις μελέτες συχνά αποκλείονταν ασθενείς μεγαλύτερης ηλικίας, τα άτομα με ιστορικό αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και ασθενείς με σοβαρή συνυπάρχουσα νοσηρότητα^{157,158}.

Στη δεκαετία του '90 ο Sehgal και συν.¹⁴² χρησιμοποίησαν MMSE σε 336 ασθενείς που υποβαλλόταν σε εξωνεφρική κάθαρση με ΤΝ ηλικίας 23 έως 93 έτη και διαπίστωσαν

ότι ποσοστό 30% είχε ήπια έως σοβαρή νοητική έκπτωση¹⁴². Επόμενες μελέτες αναφέρουν μεγαλύτερα ποσοστά γνωστικής έκπτωσης σε ασθενείς με ΧΝΝ, καθώς και σε ασθενείς που υποβάλλονται σε ΑΜΚ¹¹⁷. Σε μια μελέτη από τους Kurella και συνεργάτες που έγινε σε 80 αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς (μέση ηλικία 61.2 χρόνια), ποσοστό 38% είχαν σοβαρή διαταραχή της εκτελεστικής λειτουργίας και 33 % είχαν σοβαρή ανεπάρκεια μνήμης¹¹⁴. Σε παρόμοια αποτελέσματα κατέληξε και μια πιο πρόσφατη μελέτη από τους Muray και συν.¹¹⁷ η οποία συμπεριέλαβε 338 άτομα που υποβάλλονταν σε εξωνεφρική κάθαρση με ΤΝ. Μόνο ένα ποσοστό 13% των ασθενών αυτών που συμμετείχαν στη μελέτη είχαν φυσιολογική γνωστική λειτουργία.

Β.7. Παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη της γνωστικής ανεπάρκειας σε ασθενείς που υποβάλλονται σε εξωνεφρική κάθαρση με τεχνητό νεφρό

Σε μελέτες που διεξήχθησαν στον γενικό πληθυσμό, παράγοντες όπως η ηλικία, το γυναικείο φύλο, το χαμηλό εκπαιδευτικό επίπεδο, η φυλή, η εθνικότητα, ο διαβήτης, η υπέρταση, η δυσλιπιδαιμία, το εγκεφαλικό επεισόδιο, η αναιμία, η παχυσαρκία, γνωστοί φλεγμονώδεις παράγοντες, και τέλος γενετικοί δείκτες έχουν αναγνωριστεί ως παράγοντες κινδύνου για τη νόσο του Alzheimer και την αγγειακή γνωστική ανεπάρκεια¹⁵⁹⁻¹⁶¹. Αρκετοί από τους παραπάνω παράγοντες συμβάλουν στην εξασθένιση της γνωστικής λειτουργίας τόσο στην εξωνεφρική κάθαρση όσο και στη ΧΝΝ. Ωστόσο, σε αντίθεση με τον γενικό πληθυσμό στην ομάδα των ασθενών με ΧΝΝ φαίνεται να υπερτερούν παράγοντες, όπως το ιστορικό αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και ο αυξημένος καρδιαγγειακός κίνδυνος, για την εγκατάσταση της γνωστικής ανεπάρκειας^{110;161;162}. Επιπλέον, δευτερογενείς παράγοντες όπως η αναιμία, το ουραιμικό περιβάλλον και η αιμοδυναμική αστάθεια κατά τη διάρκεια της εξωνεφρικής κάθαρσης με ΤΝ φαίνεται να επηρεάζουν την γνωστική λειτουργία¹¹¹. Όλοι οι παραπάνω παράγοντες οδηγούν σε αγγειακού τύπου γνωστική δυσλειτουργία¹⁶⁰. Στη μελέτη Health ABC (Aging and body composition study) φάνηκε ότι η ΧΝΝ από μόνη της ευθύνεται για το 10% της γνωστικής δυσλειτουργίας ανεξάρτητα από παράγοντες όπως τα δημογραφικά στοιχεία και η συννοσηρότητα των ασθενών¹¹⁴. Ωστόσο, στη μελέτη DOPPS (Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study) παράγοντες όπως η ηλικία, η φυλή, το ιστορικό αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, ο ΣΔ, η αναιμία και ο υποσιτισμός φαίνεται να μην αποτελούν παράγοντες που συμβάλουν στην ανάπτυξη της άνοιας¹¹². Παρόμοιοι μετρήσιμοι

παράγοντες έχουν εντοπιστεί από την ανάλυση της βάσης δεδομένων USRDS (United States Renal Data System) σε ασθενείς με ΧΝΝ και στην εξωνεφρική κάθαρση με ΤΝ¹⁶³. Αξίζει να σημειωθεί ότι και η επάρκεια κάθαρσης, πιο συγκεκριμένα ο δείκτης επάρκειας κάθαρσης (Kt/V >1.2) συσχετίζεται με το χαμηλό μορφωτικό επίπεδο και την ύπαρξη γνωστικής δυσλειτουργίας¹¹⁷.

Άλλοι σημαντικοί παράγοντες που πρέπει να λαμβάνονται υπόψη, είναι η χρόνια φλεγμονή, τα αυξημένα επίπεδα ομοκυστεΐνης, η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, και η αθηρωματική νόσος¹⁶⁴⁻¹⁶⁷.

Οι ασθενείς που υποβάλλονται σε εξωνεφρική κάθαρση με ΤΝ, εκτός από την εμφανή κλινική εικόνα του εγκεφαλικού επεισοδίου που εμφανίζεται με οξεία μορφή, βρίσκονται αντιμέτωποι και με τον αυξημένο κίνδυνο των πολλαπλών υποκλινικών επεισοδίων, αποτέλεσμα της αγγειακής εγκεφαλικής νόσου με τη μορφή είτε της λευκοεγκεφαλοπάθειας, είτε της λευκοαραιώσης¹⁶⁸. Η υποκλινική μορφή των επεισοδίων αυτών μπορεί να διερευνηθεί με την βοήθεια της μαγνητικής τομογραφίας. Η παρουσία των ευρημάτων αυτών είναι πολύ συχνή σε ασθενείς με ΧΝΝ¹⁶⁸. Αλλά και στο γενικό πληθυσμό των ηλικιωμένων ασθενών η συχνότητα των επεισοδίων αυτών είναι αυξημένη σε ποσοστό που αγγίζει το 33%¹⁶⁹, το οποίο είναι πέντε φορές μεγαλύτερο από τα αγγειακά επεισόδια με κλινική συμπτωματολογία¹⁷⁰. Τόσο στον γενικό πληθυσμό όσο και στη ΧΝΝ¹³⁵ η γνώση της ύπαρξης των σιωπηρών εμφράκτων του εγκεφάλου είναι σημαντική για τη μεταγενέστερη κλινική προσέγγιση και θεραπεία αυτών των ασθενών. Οι ασθενείς με ΧΝΝ παρουσιάζουν σε μεγαλύτερη συχνότητα αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο και εμφανίζουν πιο συχνά αγγειακή άνοια^{168,170,171}. Η λευκοεγκεφαλοπάθεια στο παρελθόν αποτέλεσε αντικείμενο μεγάλης συζήτησης, ενώ σύμφωνα με πιο πρόσφατη βιβλιογραφία αντιπροσωπεύει τη μικροαγγειακή νόσο απότοκο της χρόνιας υποαιμάτωσης. Η νόσος συμβαδίζει με τη σοβαρότητα της γνωστικής δυσλειτουργίας. Σε μια πρόσφατη μελέτη βρέθηκε ότι υπάρχει ομαλότερη γραμμική συσχέτιση ανάμεσα στα ευρήματα της λευκής ουσίας και τον βαθμό της γνωστικής δυσλειτουργίας σε σύγκριση με τη συσχέτιση που υπάρχει με τον αριθμό των εμφράκτων που ανευρίσκονται στον φλοιό¹⁷². Σε παρόμοια αποτελέσματα οδήγησαν και οι μελέτες που αφορούν ασθενείς που υποβάλλονται σε εξωνεφρική κάθαρση με ΤΝ^{141,173,174}. Επιπρόσθετα στους ασθενείς που υποβάλλονται σε εξωνεφρική κάθαρση με τη μέθοδο της ΠΚ το ποσοστό των ασθενών με λευκοεγκεφαλοπάθεια αγγίζει το 68%, σε αντίθεση με το 17,5% που βρέθηκε με την ομάδα ελέγχου του γενικού πληθυσμού¹³⁶. Τέλος, στις μελέτες Rotterdam¹⁷⁵ και

Cardiovascular Health Studies (CHS)¹⁷⁶ η λευκοεγκεφαλοπάθεια συσχετίστηκε με την γνωστική δυσλειτουργία και τα ελλείμματα από τη συμμετοχή του φλοιού, όπως η απώλεια μνήμης και λεκτικών δεξιοτήτων γεγονός που υποδηλώνει τη αγγειακή δομή της γνωστικής λειτουργίας.

B.8. Γνωστική ανεπάρκεια και χρόνια νεφρική νόσος

Στη μελέτη των Kurella και συν.¹⁷⁷ οι ασθενείς με XNN σταδίου 3-4 παρουσιάζουν σε ποσοστό 23% σοβαρού βαθμού γνωστική ανεπάρκεια και σε ποσοστό 28% διαταραχές μνήμης. Πάρα πολλές μελέτες αναδεικνύουν τη συσχέτιση ανάμεσα στο βαθμό της σπειραματικής διήθησης και την ύπαρξη γνωστικής ανεπάρκειας^{115,177,178}. Ειδικότερα, σε μια από τις μελέτες, την «Heart, estrogen/progesterone study», η οποία περιλάμβανε γυναίκες στην εμμηνόπαυση, οι συγγραφείς καταλήγουν ότι μείωση κατά 10 ml/min/1.73 m² του GFR αντιστοιχεί σε 15-25% αυξημένο κίνδυνο για γνωστική δυσλειτουργία¹⁷⁸. Επιπρόσθετα, στη μελέτη «cardiovascular Health cognition» οι ασθενείς με XNN σταδίου 2-3 (κρεατινίνη >1.5 mg/dl σε άνδρες, >1.3 mg/dl σε γυναίκες) παρουσίασαν κατά 37% αυξημένο κίνδυνο για την εμφάνιση άνοιας σε χρονικό διάστημα παρακολούθησης 6 ετών¹³⁴.

Σύνοψη:

Η γενική κατάσταση της γνωστικής επάρκειας ενός ατόμου αντικατοπτρίζει την ικανότητα του να επεξεργάζεται το σύνολο των πληροφοριών που δέχεται. Η άνοια είναι μια προοδευτική εξελισσόμενη νόσος που οφείλεται σε οργανική νόσο του εγκεφάλου. Η αγγειακή άνοια οφείλεται σε διαταραχές της μικρο και μακρο κυκλοφορίας. Για την εκτίμηση της γνωστικής λειτουργίας, οι διάφορες κλίμακες μέτρησης ερευνούν όχι μόνο την παρουσία ή την απουσία των συμπτωμάτων, αλλά και τη συχνότητα και την ένταση τους. Ο κύριος μηχανισμός με τον οποίο διαταράσσεται η γνωστική λειτουργία δεν είναι ευρύτερα γνωστός. Πάρα πολλές μελέτες αναδεικνύουν τη συσχέτιση ανάμεσα στο βαθμό της σπειραματικής διήθησης και την ύπαρξη γνωστικής ανεπάρκειας. Σε ασθενείς που υποβάλλονται σε TN η εμφάνιση της γνωστικής δυσλειτουργίας προϋποθέτει την αλληλεπίδραση χρόνιων παραγόντων αλλά και παραγόντων που δρουν οξέως κατά τη διάρκεια της συνεδρίας. Σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε μεταμόσχευση νεφρού αποδεικνύεται η βελτίωση της γνωστικής λειτουργίας μετά τη μεταμόσχευση.

Γ. ΑΡΘΗΡΙΑΚΗ ΣΚΛΗΡΙΑ ΚΑΙ ΓΝΩΣΤΙΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ ΣΤΗ ΧΡΟΝΙΑ ΝΕΦΡΙΚΗ ΝΟΣΟ

Η γνωστική ανεπάρκεια και η άνοια αποτελούν παράγοντες που μπορεί να οδηγήσουν σε αναπηρία κυρίως σε άτομα μεγάλης ηλικίας. Η άνοια εμφανίζεται περίπου στο 7% του ηλικιωμένου πληθυσμού (άτομα άνω των 65 ετών) και περίπου στο 30% των υπερηλικών (άτομα άνω των 80 ετών)^{179,180}. Σύμφωνα με την ταξινόμηση του 1995, η άνοια διαχωρίστηκε σε δυο μεγάλες κατηγορίες, στην αγγειακή άνοια η οποία προκαλείται από αγγειακές βλάβες και στη νόσο Alzheimer η οποία οφείλεται σε νευροεκφυλιστική διαδικασία¹⁸¹. Ο προαναφερόμενος απόλυτος διαχωρισμός εγκαταλείφθηκε λίγα χρόνια μετά, όταν ανακαλύφθηκε ότι ακόμη και παραδοσιακοί παράγοντες κινδύνου όπως η υπέρταση, το κάπνισμα, η δυσλιπιδαιμία και ο ΣΔ, αποτελούν επιπρόσθετους παράγοντες κινδύνου για τη νόσο Alzheimer. Σε ένα μεγάλο μέρος του πληθυσμού οι αγγειακές διαταραχές και η νόσος Alzheimer συνυπάρχουν^{182,183}. Ο επιπολασμός της άνοιας αναμένεται να διπλασιαστεί στα επόμενα 30 χρόνια¹⁸⁴. Η δημιουργία ενός κλινικού δείκτη που θα μπορεί προβλέπει την πιθανότητα εμφάνισης γνωστικής ανεπάρκειας θα μπορούσε να έχει σημαντικό αντίκτυπο για την πρόληψη στη δημόσια υγεία.

Η αγγειακή εγκεφαλική νόσος, η γνωστική ανεπάρκεια και η συσχέτιση τους με αγγειακούς παράγοντες κινδύνου έχει τεκμηριωθεί από αρκετές μελέτες¹⁸⁵. Ειδικότερα, η αγγειακή γνωστική ανεπάρκεια και η νόσος Alzheimer έχουν άμεση σχέση με τους καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου. Οι παραδοσιακοί παράγοντες όπως αύξηση ΣΑΠ, πίεσης σφυγμού, αυξημένη γλυκόζη νηστείας, δυσλιπιδαιμία και μείωση σωματικής άσκησης μπορούν να οδηγήσουν σε αγγειακή γνωστική ανεπάρκεια¹⁸⁶⁻¹⁸⁹.

Στον γενικό πληθυσμό, η αύξηση της ΑΣ μέσω της ΤΣΚ έχει συσχετιστεί με τη μείωση της γνωστικής λειτουργίας, γεγονός που υποδηλώνει ότι η ΑΣ μπορεί να αποτελεί προγνωστικό παράγοντα ή δείκτη της γνωστικής λειτουργίας^{190,191}. Ωστόσο αυτά τα αποτελέσματα δεν επιβεβαιώθηκαν στην Rotterdam study, μια διαστρωματική μελέτη¹⁹².

Σιωπηλά έμφρακτα του φλοιού καθώς επίσης και υποφλοιώδη έμφρακτα, που οδηγούν σε μειωμένη γνωστική λειτουργία έχουν συσχετιστεί με υπέρταση και άλλους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου¹⁹²⁻¹⁹⁵. Η εγκεφαλική ατροφία, η οποία είναι απότοκος της μικροαγγειοπάθειας, έχει συσχετιστεί τόσο με τη μακροαγγειοπάθεια, όσο και με την καρδιαγγειακή θνητότητα¹⁹⁶⁻¹⁹⁸. Επομένως, φαίνεται «ότι κοινοί παράγοντες

κινδύνου» αποτελούν κοινή βάση παθογένειας, η οποία περιλαμβάνει τη ΧΝΝ, τη μικροαγγειακή βλάβη του εγκεφάλου και την γνωστική ανεπάρκεια^{114,199,200}.

Η συσχέτιση της γνωστικής λειτουργίας και γενικότερα της λειτουργίας του εγκεφάλου με παράγοντες όπως η ΣΑΠ, και η πίεση σφυγμού υποδηλώνει την πιθανή συσχέτιση της με την ΑΣ ενώ μακροπρόθεσμες μελέτες^{190,191} αναμένεται να δώσουν απάντηση σε αυτά τα ερωτήματα.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Δ. ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Ο σκοπός της παρούσας διατριβής ήταν: (α) να εξετάσουμε τις μεταβολές της αρτηριακής σκλήρυνσης κατά την εξέλιξη της ΧΝΝ, (β) ταυτόχρονα, να εκτιμήσουμε της μεταβολές της γνωστικής λειτουργίας και (γ) να διερευνήσουμε την πιθανή συσχέτιση της ΑΣ και της γνωστικής λειτουργίας στον πληθυσμό αυτό.

Δ.1. Χαρακτηριστικά του πληθυσμού της μελέτης

Δ.1.α. Υλικό της μελέτης

Στη μελέτη εντάχθηκαν 160 ασθενείς από τα εξωτερικά ιατρεία και από τις μονάδες εξωνεφρικής κάθαρσης της Νεφρολογικής Κλινικής του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων. Από αυτούς, ΧΝΝ σταδίου 1-3 είχαν 52, ΧΝΝ σταδίου 4 είχαν 42, σε εξωνεφρική κάθαρση με τη μέθοδο του TN ήταν 33 και με τη μέθοδο της ΠΚ 33 ασθενείς. Επιπρόσθετα, στην μελέτη μας συμπεριλήφθηκαν 16 μεταμοσχευμένοι ασθενείς οι οποίοι αναλύθηκαν ξεχωριστά λόγω του μικρού δείγματος των ασθενών. Ο GFR υπολογίστηκε με την εξίσωση Cockcroft-Gault(Πίνακας 2). Η επίπτωση των πρωτοπαθών νεφρικών νοσημάτων στους ασθενείς φαίνεται στον πίνακα 3. Σε όλους τους ασθενείς έγινε καταγραφή των δημογραφικών στοιχείων, κλινική εξέταση, καταγραφή φαρμακευτικής αγωγής και των σωματομετρικών χαρακτηριστικών [σωματικό βάρος, ύψος, περίμετρος μέσης, δείκτης BMI, ΑΠ, της μέτρησης της αρτηριακής σκληρίας] ενώ ταυτόχρονα εκτιμήθηκε και η γνωστική λειτουργία. Από τη μελέτη εξαιρέθηκαν ασθενείς με ενεργό κακοήθεια καθώς και ασθενείς που εμφάνισαν μείζον καρδιαγγειακό επεισόδιο (στηθάγχη, οξύ ΕΜ) το τελευταίο εξάμηνο. Οι ασθενείς που υποβάλλονταν σε εξωνεφρική κάθαρση ήταν στη μέθοδο για χρονικό διάστημα >8 μηνών. Τα κριτήρια αποκλεισμού για την ΑΣ και την γνωστική λειτουργία περιγράφονται παρακάτω (κεφάλαια Δ.2 και Δ.3).

Πίνακας 2. Στάδια της ΧΝΝ

Στάδιο	Περιγραφή	GFR (ml/min/1.73 m ²)
1	Νεφρική βλάβη με φυσιολογικό ή ↑ GFR	≥90
2	Νεφρική βλάβη με ήπια ↓ GFR	60-89
3	Μέτρια ↓ GFR	30-59
4	Σοβαρή ↓ GFR	15-29
5	Νεφρική ανεπάρκεια	<15 ή εξωνεφρική κάθαρση

Πρωτοπαθές νεφρικό νόσημα	n (%)
Σπειραματονεφρίτιδα	69 (26.9%)
Διαβητική Νεφροπάθεια	38 (14.8%)
Υπερτασική Νεφροσκλήρυνση	46 (17.9%)
Διάμεση Νεφρίτιδα	10 (3.9%)
Πολυκυστική Νόσος	9 (3.5%)
Διάφορα	19 (7.4%)
Άγνωστο	65 (25.3%)

Δ.2. Κριτήρια αποκλεισμού για την αρτηριακή σκλήρυνση

Από τη μελέτη εξαιρέθηκαν οι ασθενείς με χρόνια κολπική μαρμαρυγή και με ιστορικό καρδιακής ανεπάρκειας NYHA (New York Heart Association) σταδίου 4.

Δ.3. Κριτήρια αποκλεισμού για την γνωστική λειτουργία

Για τους ασθενείς στην ΑΜΚ, οι δοκιμασίες διεξήχθησαν πριν από την τακτική τους συνεδρία. Όλοι οι ασθενείς σε ΤΝ ακολουθούσαν πρόγραμμα τακτικής ΑΜΚ τρεις ημέρες την εβδομάδα, μέρα παρά μέρα για περίπου 3-4 ώρες ανά συνεδρία ενώ οι ασθενείς σε ΠΚ διατηρούσαν τουλάχιστον 4 καθημερινές αλλαγές. Η επάρκεια κάθαρσης, σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες ήταν: ρυθμός απομάκρυνσης ουρίας (URR >65) και επάρκεια κάθαρσης >1.2 για τους ασθενείς σε ΤΝ και >1.8 για τους ασθενείς σε ΠΚ.

Για τους ασθενείς με ΧΝΝ και υπέρταση, οι δοκιμασίες της γνωστικής λειτουργίας διενεργήθηκαν στην τακτική τους επίσκεψη. Στο σύνολο των ασθενών τα κριτήρια αποκλεισμού ήταν τα εξής: κατάθλιψη, ιστορικό αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου με τη μορφή εγκατεστημένης ή προσωρινής βλάβης, αιμοσφαιρίνη <10 g/dl. Το επίπεδο εκπαίδευσης θεωρήθηκε η πρωτοβάθμια, δευτεροβάθμια και τριτοβάθμια εκπαίδευση.

Δ.4. Ομάδα ελέγχου

Η ομάδα αποτελούνταν από 96 άτομα με ιστορικό ΑΠ από το εξωτερικό ιατρείο υπέρτασης του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων. Από την ομάδα ελέγχου εξαιρέθηκαν άτομα με νεφρική νόσο (επίπεδα κρεατινίνης >1.4 mg/dl) και άτομα με βλάβη σε όργανα στόχο (λευκωματουρία >300 mg/24h, υπερτασική αμφιβληστροειδοπάθεια, υπερτροφία αριστερής κοιλίας της καρδιάς).

E. ΑΣΘΕΝΕΙΣ - ΜΕΘΟΔΟΙ

E.1. Μέτρηση της περιφερικής αρτηριακής πίεσης

Η ΑΠ και ο καρδιακός ρυθμός μετρήθηκαν τρεις φορές με τους ασθενείς σε καθιστή θέση και μετά από 5 λεπτά ανάπαυσης σε κάθε μέτρηση. Οι μετρήσεις έγιναν με υδραργυρικό σφυγμομανόμετρο και οι μέσες τιμές των δύο τελευταίων μετρήσεων χρησιμοποιήθηκαν στη στατιστική ανάλυση.

E.2. Μέτρηση της αρτηριακής σκληρίας και της κεντρικής πίεσης

Η μέτρηση της ΑΣ και της ΑΠ έγιναν σε ύπτια θέση μετά από 5 λεπτά ανάπαυση. Η ενδοαρτηριακή πίεση και η ΑΣ αξιολογήθηκαν με το τονόμετρο Sphygmocor (Atcor Sydney, Australia) (Εικόνα 7).



Εικόνα 7: Η μέτρηση της ΑΣ με το μηχανήμα Sphygmocor (Atcor Sydney, Australia).

Η αρτηριακή δυσκαμψία αξιολογήθηκε μεταξύ της καρωτίδας και της μηριαίας αρτηρίας. Ενώ ο χρόνος διέλευσης του παλμού καθορίστηκε ως το μέσο όρο των 20 διαδοχικών παλμών. Η απόσταση που διένυσε το κύμα παλμού σε αυτό το χρονικό διάστημα πάνω από την επιφάνεια σώματος μεταξύ των δυο περιοχών, της καρωτίδας και της μηριαίας αρτηρίας, αποδόθηκε ως καρωτιδο-μηριαία μέτρηση της αρτηριακής σκληρίας. Παράλληλα μετρήθηκε και η κεντρική αορτική πίεση καταγράφηκε η πρώτη και η δεύτερη κυματομορφή μετά τη συστολή ενώ από τη διαφορά των δυο προέκυψε η

πίεση ενίσχυσης. Ο ΔΕ της αορτής εκφράστηκε ως ο λόγος της πίεσης ενίσχυσης προς την πίεση παλμού σε ποσοστιαία αναλογία.

E.3. Εκτίμηση της γνωστικής λειτουργίας

Για την εκτίμηση της γνωστικής λειτουργίας έχουν σχεδιασθεί διάφορες κλίμακες μέτρησης. Οι κλίμακες αυτές ερευνούν όχι μόνο την παρουσία ή την απουσία της γνωστικής ανεπάρκειας, αλλά επίσης τη συχνότητα και τον βαθμό της και είναι προσαρμοσμένες στον γενικό ελληνικό πληθυσμό. Οι κλίμακες που χρησιμοποιήθηκαν στη μελέτη αυτή είναι οι παρακάτω, ενώ η ερμηνεία των κλιμάκων καταγράφεται στον πίνακα 4.

- Η κλίμακα GDS (Geriatric Depression Scale) για την εκτίμηση της κατάθλιψης.
- Η κλίμακα AMTS (Abbreviated Mental Test Score), συνοπτική δοκιμασία νοητικής επίδοσης για την αξιολόγηση της γνωστικής λειτουργίας ιδιαίτερα την πρόσφατη μνήμη, τον προσανατολισμό και στοιχεία γενικών γνώσεων.
- Η κλίμακα NPI (Neuropsychiatric Inventory) για την εκτίμηση των διαταραχών της συμπεριφοράς και των ψυχολογικών συμπτωμάτων
- Η δοκιμασία ωρολογίου (Clock Drawing Test) για την εκτίμηση της οπτικοχωρικής, οπτικοκατασκευαστικής ικανότητας, της οπτικής αντίληψης και της αφηρημένης ικανότητας ασθενούς.
- Το MMSE (Mini Mental Status Examination) για την εκτίμηση της ολικής γνωστικής διαταραχής του ασθενούς. Αποτελείται από 11 θέματα που εξετάζουν: προσανατολισμό, άμεση και καθυστερημένη ανάκληση, προσοχή, υπολογισμό, γραφή και απλή γλωσσική και οπτικογραφική ικανότητα.
- Η κλίμακα καθημερινών δραστηριοτήτων IADL (Instrumental Activities of Daily Living) που εκτιμά τις βασικές (χειρισμός τηλεφώνου, αυτοεξυπηρέτηση) και οργανωτικές (χειρισμός οικονομικών, οργάνωση μετακινήσεων) δραστηριότητες.

Οι κλίμακες GDS, AMTS και NPI χρησιμοποιήθηκαν για να αποκλεισθούν οι ασθενείς που δεν πληρούσαν τα κριτήρια ένταξης στη μελέτη, είτε λόγω της κατάθλιψης είτε λόγω της ψυχιατρικής διαταραχής. Πρέπει να σημειωθεί ότι οι προαναφερόμενες κλίμακες αποκωδικοποιούν την γνωστική λειτουργία των ασθενών, τόσο στην ταχέως επιδεινούμενη όσο και στη χρόνια γνωστική δυσλειτουργία.

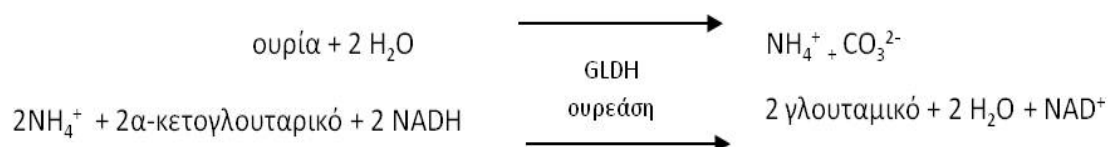
Πίνακας 4. Ερμηνεία των κλιμάκων της γνωστικής λειτουργίας

Ερωτηματολόγια	Περιεχόμενο	Κλίμακες εκτίμησης
GDS	15 ερωτήσεις με επιλογή είτε την απάντηση ναι είτε την απάντηση όχι	Ναι= κατάθλιψη Όχι= όχι κατάθλιψη
AMTS	10 ερωτήσεις νοητικής επίδοσης	< 8 = διαταραχή ψυχικής λειτουργίας 10=φυσιολογικά ευρήματα
NPI	5 ερωτήσεις με διαβάθμιση τη συχνότητα και τη σοβαρότητα της νευροψυχιατρικής διάθεσης	Νευροψυχιατρική διάθεση, συχνότητα και σοβαρότητα
Clock Drawing Test	Δοκιμασία ωρολογίου	5-7=αρχόμενη άνοια 0-5=γνωστική ανεπάρκεια
MMSE	30 ερωτήσεις νοητικής κατάστασης	0-10= σοβαρή ανοϊκή διαταραχή 11-19= μέτρια ανοϊκή διαταραχή 20-24= ελαφρά ανοϊκή διαταραχή 25-27= ένδειξη γνωστικής ανεπάρκειας 28-30=φυσιολογικά ευρήματα
IADL	32 ερωτήσεις από 8 ενότητες που εκφράζουν την ικανότητα των καθημερινών δραστηριοτήτων	0-9=φυσιολογικά ευρήματα 10-18= ελαφρά ανοϊκή διαταραχή 19-23=μέτρια ανοϊκή διαταραχή >23=σοβαρή ανοϊκή διαταραχή

Δείγματα αίματος και ούρων ελήφθησαν από τους συμμετέχοντες μετά από 12ωρη στέρηση τροφής (στη διάρκεια της νύχτας) κι ενώ ακολουθούσαν τη συνήθη δίαιτα τους. Ο προσδιορισμός των μεταβολιτών και των ιόντων στον ορό και τα ούρα έγινε σε αυτόματο αναλυτή OLYMPUS AU 600 (Olympus Diagnostica, Hamburg, Germany).

Η ουρία προσδιορίστηκε με τη μέθοδο της ουρεάσης-GLDH:

Παρουσία ουρεάσης και H₂O η ουρία υδρολύεται σε NH₄⁺ και CO₃²⁻. Η αμμωνία που παράγεται αντιδρά με α-κετογλουταρικό και NADH παρουσία αφυδρογονάσης του γλουταμικού (GLDH) προς γλουταμικό και NAD⁺. Μετράται η μείωση της απορρόφησης της στα 340 nm (NADH):



Η κρεατινίνη προσδιορίστηκε με τη μέθοδο Jaffé κατά την οποία αντιδρά με πικρικό οξύ σε αλκαλικό περιβάλλον και σχηματίζει ένα έγχρωμο σύμπλοκο η απορρόφηση του οποίου μετράται στα 520 nm.

Οι ολικές πρωτεΐνες του ορού προσδιορίστηκαν με τη μέθοδο της διουρίας κατά την οποία αντιδρούν με ιόντα χαλκού σε αλκαλικό περιβάλλον και σχηματίζουν ένα έγχρωμο σύμπλοκο το οποίο μετράται φωτομετρικά.

Η αλβουμίνη αντιδρά με πράσινο της βρωμοκρεσόλης και σχηματίζει ένα έγχρωμο σύμπλοκο το οποίο μετράται φωτομετρικά.

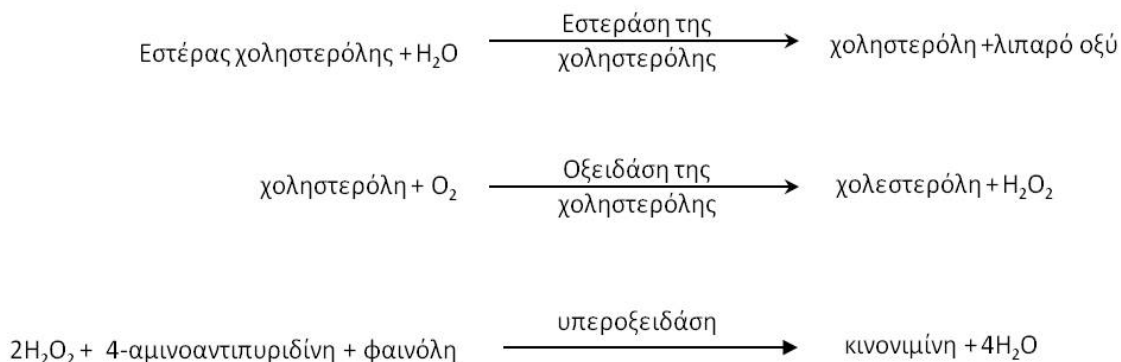
Το ασβέστιο αντιδρά με arsenazo III σε όξινο περιβάλλον και σχηματίζει ένα έγχρωμο σύμπλοκο το οποίο μετράται φωτομετρικά.

Τα φωσφορικά ιόντα προσδιορίστηκαν με την αντίδραση του μολυβδενικού:



Η ολική χοληστερόλη (T-chol) και τα τριγλυκερίδια (TGLs) στο πλάσμα προσδιορίστηκαν με ενζυμικές μεθόδους σε αυτόματο αναλυτή OLYMPUS AU 580 (Olympus Diagnostica, Hamburg).

Για τον προσδιορισμό της T-chol αρχικά το ποσοστό της ολικής χοληστερόλης που είναι εστεροποιημένο υδρολύεται σε ελεύθερη χοληστερόλη και λιπαρά οξέα και στη συνέχεια η T-chol μετατρέπεται σε χολεστερόνη και υπεροξειδίο το οποίο μετράται ποσοτικά με το σχηματισμό χρωμογόνου στα 510 nm:



Χρησιμοποιήθηκε βαθμονομητής (calibrator) της Olympus και η καμπύλη βαθμονόμησης είχε ανώτερο όριο γραμμικότητας 700 mg/dL και κατώτερο όριο ανίχνευσης 25 mg/dL.

Για τη μέτρηση των TGLs γίνεται καταρχήν υδρόλυση των TGLs σε γλυκερόλη και λιπαρά οξέα και στη συνέχεια ποσοτικό προσδιορισμό της γλυκερόλης σε τρία στάδια:

Χρησιμοποιήθηκε βαθμονομητής της Olympus και η καμπύλη βαθμονόμησης είχε ανώτερο όριο γραμμικότητας 1000 mg/dL και κατώτερο όριο ανίχνευσης 10 mg/dL.

Ο προσδιορισμός της υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη (HDL-C) έγινε ενζυμικά στο υπερκείμενο διάλυμα μετά από καταβύθιση όλων των άλλων λιποπρωτεϊνών με το αντιδραστήριο θειϊκής δεξτράνης/MgCl₂. Αναλυτικά, σε δοκιμαστικό σωλήνα αναμίχθηκαν 500 μl ορού και 50 μl διαλύματος που περιείχε 500 mmol/L MgCl₂ και 10 g/L θειϊκής δεξτράνης (M_r 50000) (Sigma). Μετά την καταβύθιση σε θερμοκρασία δωματίου για 5 λεπτά, το μίγμα της αντίδρασης φυγοκεντρήθηκε σε 1500 rpm για 5 λεπτά και το υπερκείμενο συλλέχθηκε για τον ενζυμικό προσδιορισμό της HDL-C.

Για τον έλεγχο της ακρίβειας και της αξιοπιστίας των μεθόδων T-chol, TGLs και HDL-C χρησιμοποιήθηκαν οι οροί ελέγχου Decision[®] (Levels 1,2,3) της Beckman (Fullerton, CA).

Οι τιμές CV στο πρόγραμμα εξωτερικού ποιοτικού ελέγχου (Murex Clinical Chemistry Quality Assessment Programme) κυμαινόταν μεταξύ 0.99 και 2.14% για τη χοληστερόλη και μεταξύ 1.73 και 3.36% στους τέσσερις κύκλους του προγράμματος κατά τη διάρκεια της μελέτης.

Ο GFR υπολογίστηκε με βάση τον τύπο Cockcroft-Gault:

$$[(140 - \text{ηλικία}) \times \Sigma\text{Β} / 72 \times \text{κρεατινίνη ορού}] \times 0.85 \text{ στις γυναίκες}$$

Ε.4. Στατιστική ανάλυση

Η στατιστική επεξεργασία των αποτελεσμάτων έγινε με το πρόγραμμα SPSS 16. Τα αποτελέσματα των συνεχών παραμέτρων εκφράστηκαν ως μέση τιμή \pm τυπική απόκλιση ή τυπικό σφάλμα, όπου κρίθηκε απαραίτητο. Η σύγκριση μεταξύ των δυο συνεχών μεταβλητών υπολογίστηκε με τη μη παραμετρική μέθοδο του spearman. Ενώ, χρησιμοποιήθηκε η στατιστική διαδικασία της βηματικής πολλαπλής παλινδρόμησης για να προσδιοριστούν κατά σημαντικότητα οι συσχετίσεις μεταξύ της εξέλιξης των κλινικών και βιοχημικών παραγόντων και τους παράγοντες της ΑΣ και τις κλίμακες που σχηματίζουν την γνωστική δυσλειτουργία. Τέλος, χρησιμοποιήθηκαν δυο προσαρμοσμένα μοντέλα στους κύριους παράγοντες του καρδιαγγειακού κινδύνου για τη σχέση ΑΣ και γνωστικής δυσλειτουργίας.

Z. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Z.A. Αρτηριακή σκληρία

Στους πίνακες 5, 6 και 7 φαίνονται τα χαρακτηριστικά των βασικών κλινικών και εργαστηριακών παραμέτρων του πληθυσμού.

Μεταξύ των ομάδων, δεν υπήρχαν διαφορές όσον αφορά το φύλο και το BMI. Οι υπερτασικοί ασθενείς είχαν μικρότερη ηλικία και υψηλότερο επίπεδο μόρφωσης σε σύγκριση με τις υπόλοιπες ομάδες. Όσον αφορά τη συνυπάρχουσα νοσηρότητα των ασθενών, παρατηρήθηκε αυξημένη συχνότητα στεφανιαίας νόσου (ΣΝ) και ΣΔ στην ομάδα των ασθενών που υποβάλλονται σε κάθαρση με TN. Η συχνότητα της ΑΠ αυξήθηκε σημαντικά με την εξέλιξη της ΧΝΝ. Οι υπερτασικοί ασθενείς ελάμβαναν σε μεγαλύτερο ποσοστό αντιυπερτασική αγωγή με ACEIs/ARB και σε μικρότερο ποσοστό με CCBs, στατίνη, βιταμίνη D και EPO σε σύγκριση με τους ασθενείς με ΧΝΝ.

Στον πίνακα 6 αναγράφονται τα δεδομένα της ΑΠ. Η περιφερική (ΣΑΠ, ΔΑΠ, ΠΠ) ήταν μεγαλύτερη σε σύγκριση με την κεντρική (ΣΑΠ, ΔΑΠ, ΠΠ) σε όλες της ομάδες της μελέτης ($p < 0.05$). Η ρύθμιση της ΑΠ ήταν σε ικανοποιητικά επίπεδα, παρά την επιδείνωση της νεφρικής βλάβης και της προϋπάρχουσας αρτηριοσκλήρυνσης. Η ΤΣΚ δεν παρουσίασε σημαντική διαφορά μεταξύ των διαφόρων ομάδων. Ωστόσο ο ΔΕ παρουσίασε σταδιακή αύξηση των τιμών με την επιδείνωση της ΧΝΝ (Εικόνες 8,9).

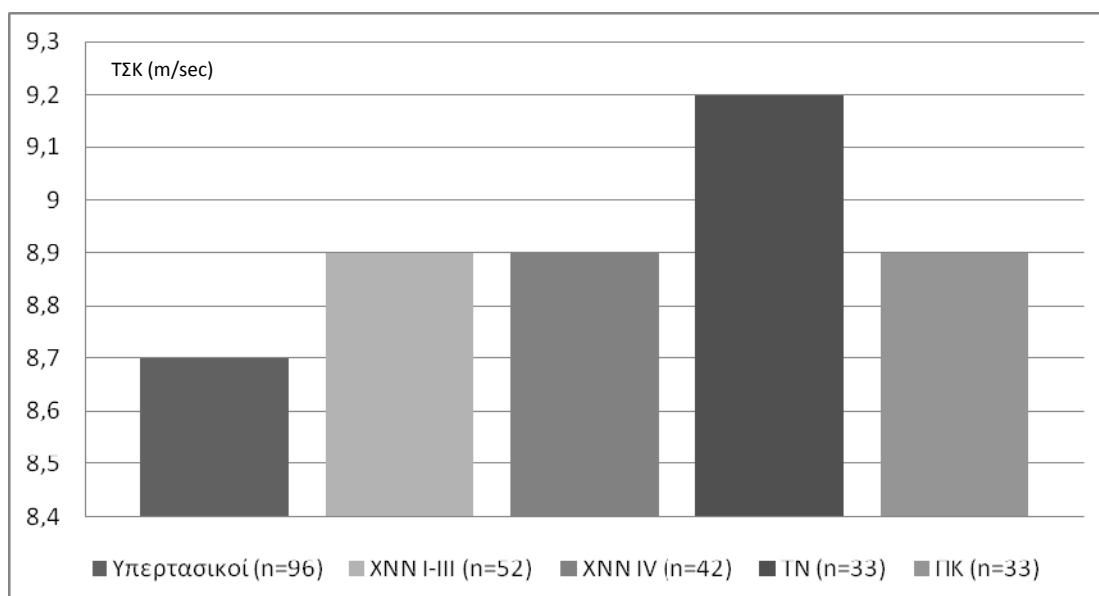
Στον πίνακα 7, αναγράφονται οι βασικοί βιοχημικοί παράμετροι των ασθενών της μελέτης. Οι υπερτασικοί ασθενείς σε σύγκριση με τους ασθενείς που πάσχουν από ΧΝΝ, εκτός από τις υψηλότερες τιμές Ht, Hb και Fe παρουσίασαν και χαμηλότερες τιμές των δεικτών φλεγμονής, ινωδογόνου και CRP, μειωμένα επίπεδα TGLs και αυξημένα επίπεδα HDL-C, μειωμένα επίπεδα Ca^{++} , γνομένου $Ca^{++} \times PO_4^-$, μειωμένα επίπεδα PO_4^- και PTH.

Πίνακας 5. Δημογραφικά χαρακτηριστικά των ασθενών της μελέτης						
	Υπερτασικοί	XNN 1-3	XNN 4	TN	ΠΚ	p value
Σύνολο ασθενών (n=256)	n=96	n=52	n=42	n=33	n=33	
Χαρακτηριστικά ασθενών						
Ηλικία (έτη) *	53.9 (27-84)	59.3 (27-79)	64 (40-75)	60.4 (27-74)	56.7 (24-74)	<0.001
Φύλο (Α/Γ) (n/%)	62/35 (63.9/36.1)	37/16 (69.8/30.2)	33/14 (70.2/29.8)	17/14 (54.8/45.2)	20/13 (60.6/39.4)	NS
BMI (Kg/m ²) ‡	30.7±2.1	25.8±3.5	26.8±5.1	25.1±3.2	25.8±3.5	NS
Επίπεδο μόρφωσης (%)©	55%	33%	19%	8%	14%	<0.01
ΣΔ n (%)	7 (7.2)	11 (21.2)	16 (38)	16 (48.8)	3 (9.1)	<0.02
ΣΝ n (%)#	1(1)	4 (7.6)	6 (14.2)	8 (24.2)	5 (15.2)	<0.01
ΑΠ (%)	100(%)	78 (%)	94 (%)	87 (%)	85 (%)	<0.01
Καπνιστές	4(4.1%)	2(3.8%)	6(12.1%)	4(12.1%)	3(9.1%)	NS
Φαρμακευτική αγωγή αριθμός ασθενών (%)						
ACEis/ARBs	60 (62.5)	31 (59.6)	29 (69.4)	11 (33.3)	14 (42.2)	<0.01
CCBs	32 (33.3)	32(61.5)	33 (78.5)	12 (36.3)	15 (45.4)	<0.01
Μονοθεραπεία με CCBs	27(28.2)	10(19.3)	4(9.5)	-	-	<0.05
Μονοθεραπεία με RAAs	56(58.3)	10(19.3)	2(4.7)	-	-	<0.05
EPO	0	4 (7.6)	27 (60.2)	17 (40.4)	26 (78.8)	<0.01
Στατίνη	1 (1%)	20 (38.4)	19 (45.2)	14 (33.1)	21 (63.6)	<0.01
Βιταμίνη D	12 (12.5%)	3 (5.7)	21 (50)	28 (84)	22 (66)	<0.01

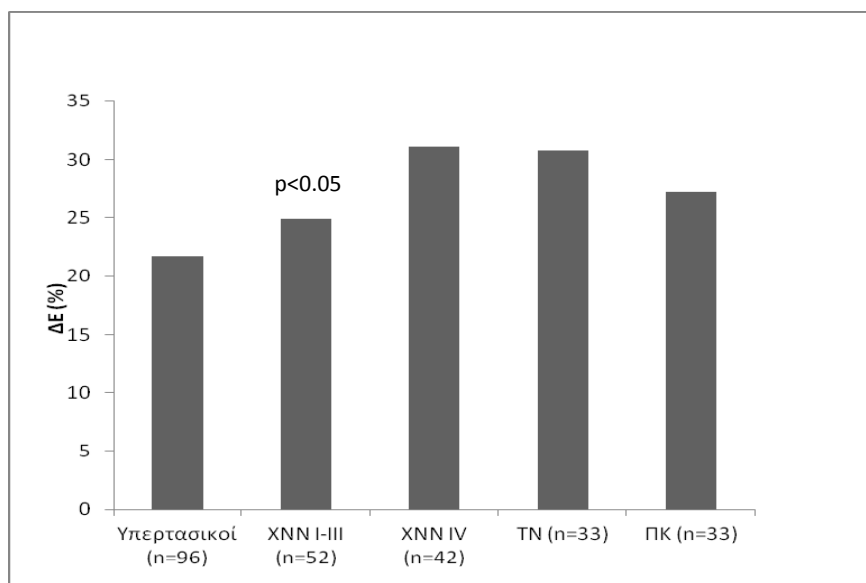
* Η ηλικία είναι εκφρασμένη ως κεντρική τιμή με το αντίστοιχο 27^ο και 84^ο εκατοστημόριο
‡ Όλες οι συνεχόμενες παράμετροι εκφράστηκαν ως μέση τιμή ±τυπική απόκλιση
© Επίπεδο μόρφωσης θεωρήθηκε η δευτεροβάθμια και τριτοβάθμια εκπαίδευση
Ο ορισμός της ΣΝ περιλαμβάνει παθολογική στεφανιογραφία ή/και έμφραγμα μυοκαρδίου ή/και στεφανιαία αγγειοπλαστική ή/και αορτοστεφανιαία παράκαμψη
— Κανένας ασθενής δεν ελάμβανε μονοθεραπεία αντιυπερτασικής αγωγής στην εξωνεφρική κάθαρση

Πίνακας 6. Παράμετροι της ΑΣ και της ΑΠ						
Σύνολο ασθενών n=256	Υπερτασικοί n=96	XNN 1-3 n=52	XNN 4 n=42	TN n=33	ΠΚ n=33	p value <0.05
ΠΣΑΠ (mmHg)	138.2±14.6	136±11.8	144±22.2	132±21	132±20	<0.01
ΠΔΑΠ (mmHg)	83.1±10.1	78.8±10.9	78±11.6	77.4±10.6	78.7±11.5	<0.01
ΠΠΠ (mmHg)	57.6±16.8	58.7±14.7	72.1±11.7	51.1±20.9	50.4±16.5	NS
ΚΣΑΠ (mmHg)	130±14.5	125±13.1	136.2±20.6	113±25.4	125.6±16.1	<0.01
ΚΔΑΠ (mmHg)	80.4±9.6	78±12.7	73.1±11.7	70±19.4	78±11.8	<0.01
ΚΠΠ (mmHg)	48.8±17.8	46.4±14.3	58.4±21.1	39.1±17.4	42.6±13.1	<0.01
ΔΕ (%)	21.7±10.2	24.9±9.8	31.1±12.2	30.8±9.2	27.2±9.2	<0.01
ΔΠ (mmHg)	20.6±10.3	20.1±10.1	22.2±12.2	15.1±6.5	16.1±8.1	<0.01
ΤΣΚ (m/sec)	8.7±2.2	8.9±2.3	8.9±3.2	9.2 ±3.17	8.9±3.5	NS

Πίνακας 7. Βιοχημικοί παράγοντες των ασθενών της μελέτης						
Ασθενείς n=256	Υπερτασικοί n=96	XNN 1-3 n=52	XNN 4 n=42	TN n=33	ΠΚ n=33	p value <0.05
Ht (%)	42.3±3.7	38.5 ±4.5	37.2±4.2	37.5±4	37.7 ±4.7	<0.001
Hb (g/dl)	13.6±1.3	12.5±1.6	11.3±1.1	11.4±1.2	12.1±1.7	<0.001
Fe (μg/dl)	89±35.5	73.3±26.8	72.1±47.1	67.3±43.1	82.8±33.8	<0.01
Φεριττίνη (ng/l)	127.4±90.1	152.6±105	155.6±140.9	178.7±214.2	148.9±114	NS
Ινωδογόνο(mg/dl)	336±82.9	441±147.1	384±89.6	443±125	439±97.3	<0.001
CRP(mg/l)	1.91±0.65	3.5±2.37	3.5±2.7	7.4±10.8	4.4±4.8	<0.001
T-CHOL (mg/dl)	203±37.5	207±72.9	166±33	168±33	190±42	NS
TGLs (mg/dl)	126±45.7	152±78.8	174±79	165±79	153±76	<0.002
HDL-C (mg/dl)	53.4±13.3	52.8±15.1	42.0±10.3	56±10.14	48.6±13.3	<0.006
Ca ⁺⁺ (mg/dl)	9.7±0.4	9.6±0.5	9.4±0.5	9.3±0.5	9.5±0.6	<0.001
PO ₄ ⁻ (mg/dl)	3.4±0.4	3.8±0.9	5.3±1.2	5.6±1.3	5.1±1.3	<0.001
Ca ^{++x} PO ₄ ⁻	33.7±4.8	36.1±9.6	49.8±11.9	52.08±12.1	48.6±13.2	<0.001
PTH (pg/ml)	42.4±15.4	97.3±84	322.9±171.8	306±192	191.4±107.2	<0.001
sAlb (gr/dl)	4.5±0.2	3.8±0.4	4.1±0.6	3.9±0.5	3.8±0.6	<0.05



Εικόνα 8: Η πορεία της ΤΣΚ στον πληθυσμό της μελέτης



Εικόνα 9: Η σταδιακή αύξηση των τιμών του ΔΕ με την επιδείνωση των σταδίων 3-4 της ΧΝΝ και η μείωση του ΔΕ με την ΠΚ

Ζ.Α.1. Αποτελέσματα της ταχύτητας σφυγμικού κύματος και του δείκτη ενίσχυσης στη χρόνια νεφρική νόσο και στα υπερτασικά άτομα

Οι κυριότεροι δημογραφικοί, βιοχημικοί παράγοντες καθώς και κλινικές μετρήσεις των ομάδων φαίνονται στους πίνακες 8 και 9.

Πίνακας 8. Δημογραφικά χαρακτηριστικά των ασθενών στη ΧΝΝ και στα υπερτασικά άτομα

Ασθενείς	Υπερτασικοί n=96	ΧΝΝ 1-3 n=52	ΧΝΝ 4 n=42	p value
Ηλικία (έτη)	53.9	59.3	64	<0.01
Φύλο, Α/Γ (%)	63.9/36.1	69.8/30.2	70.2/29.8	NS
ΣΔ (%)	7.2	21.2	38	<0.001
ΣΝ (%)	1	7.6	14.2	<0.01
ΣΑΠ (mmHg)	138±14.6	136±11.8	144±22.2	NS
ΔΑΠ (mmHg)	83.1±10.1	78.8±10.9	78.1±11.6	NS
ΠΠ (mmHg)	57.6±16.8	58.7±14.7	72.1±11.7	NS
BMI (kg/m ²)	30.7±2.1	25.8±3.5	26.8±5.1	NS
ΔΕ (%)	21.7±10.2	24.9±9.8	31.1±12.2	<0.01
ΤΣΚ (m/sec)	8.7±2.2	8.9±2.3	8.9±3.2	NS

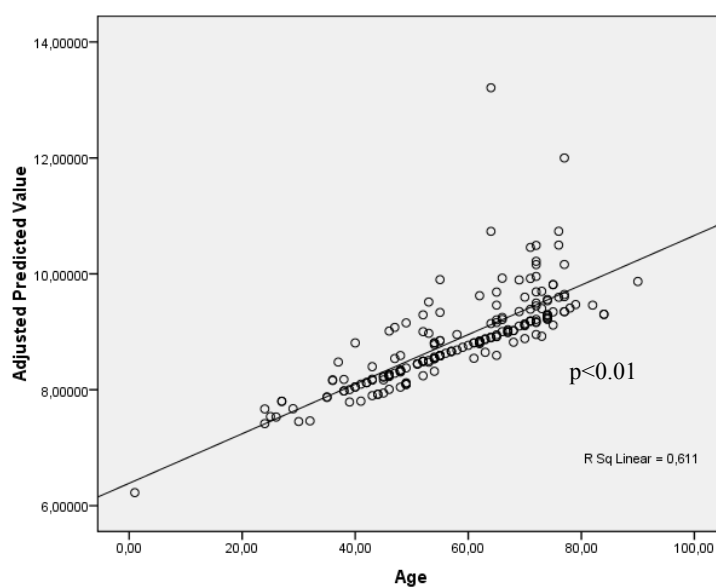
Πίνακας 9. Βιοχημικοί παράγοντες των ασθενών στη ΧΝΝ και στα υπέρτασικά άτομα

Ασθενείς	Υπερτασικοί n=96	XNN 1-3 n=52	XNN 4 n=42	p value <0.05
Ht (%)	42.3±3.7	38.5 ±4.5	37.2±4.2	<0.001
Hb (g/dl)	13.6±1.3	12.5±1.6	11.3±1.1	<0.001
Fe (μg/dl)	89±35.5	73.3±26.8	72.1±47.1	<0.01
Φερριτίνη (ng/l)	127.4±90.1	152.6±105	155.6±140.9	NS
Ινωδογόνο (mg/dL)	336±82.9	441±147.1	384±89.6	<0.001
T-CHOL(mg/dl)	203±37.5	207±72.9	166±33	NS
TGLs (mg/dL)	126±45.7	152±78.8	174±79	<0.001
HDL-C (mg/dL)	53.4±13.3	52.8±15.1	42.0±10.3	NS
Ca ⁺⁺ (mg/dL)	9.7±0.4	9.6±0.5	9.4±0.5	<0.001
Po4 ⁻ (mg/dL)	3.42±0.4	3.8±0.9	5.3±1.2	<0.0001
Ca ⁺⁺ x PO4 ⁻	33.7±4.8	36.1±9.6	49.8±11.9	<0.001
PTH (pg/ml)	42.4±15.4	97.3±84	322.9±171.8	<0.0001
CRP (mg/l)	1.9±0.6	3.5±2.3	3.5±2.7	<0.001
TPR (mg/dl)	198±92	1700±224	1300±225	<0.001

Z.A.1.α. Η ταχύτητα σφυγμικού κύματος στο σύνολο των ασθενών

Θετική συσχέτιση υπήρχε μεταξύ της ΤΣΚ και της ηλικίας ($\beta=0.043$, $p<0.01$), του ιστορικού του ΣΔ ($\beta=0.530$, $p<0.05$), των επιπέδων της ΣΑΠ ($\beta=0.024$, $p<0.03$) και της CRP ($\beta=0.301$, $p<0.001$) (Πίνακας 10). Στην ανάλυση της πολλαπλής παλινδρόμησης φάνηκε η ισχυρή επικράτηση της ηλικίας ($\beta=0.031$, $p<0.014$) (Εικόνα 10) καθώς επίσης και της φλεγμονής, όπως αυτή εκφράζεται με την CRP ($\beta=0.256$, $p<0.004$).

ΤΣΚ				ΤΣΚ			
Κλινικός Παράγοντας	β	95% CI	P	Εργ/κός παράγοντας	β	95% CI	P
Ηλικία	0.043	0.019 έως 0.068	<0.01	T-Chol	-0.005	-0.011 έως 0.001	0.08
Φύλο	-0.499	-1.262 έως 0.263	NS	HDL-C	-0.018	-0.043 έως 0.007	NS
BMI	0.009	-0.014 έως 0.031	NS	Hb	-0.116	-0.326 έως 0.094	NS
ΣΔ	0.530	-0.364 έως 1.423	<0.05	Fe	-0.007	-0.017 έως 0.03	NS
ΣΝ	-0.778	-1.834 έως 0.279	NS	Φεριττίνη	-0.001	-0.005 έως 0.002	NS
ΣΑΠ	0.024	0.002 έως 0.046	<0.03	Ca ⁺⁺	0.011	-0.677 έως 0.655	NS
ΔΑΠ	-0.163	-0.049 έως 0.017	NS	PO ₄ ⁻	0.152	-0.287 έως 0.591	NS
ΠΠ	0.005	-0.021 έως 0.0013	NS	Ιωδογόνο	0.001	-0.005 έως 0.002	NS
				CRP	0.301	0.127 έως 0.475	<0.001
				Λήψη στατίνης	1.342	-0.398 έως 3.087	NS
				Λήψη βιταμίνης D	-1.292	-1.906 έως 0.369	NS
				TPR	6.542	0.000 έως 0.001	NS



Εικόνα 10: Σχηματική απεικόνιση της συσχέτισης της ΤΣΚ με την ηλικία

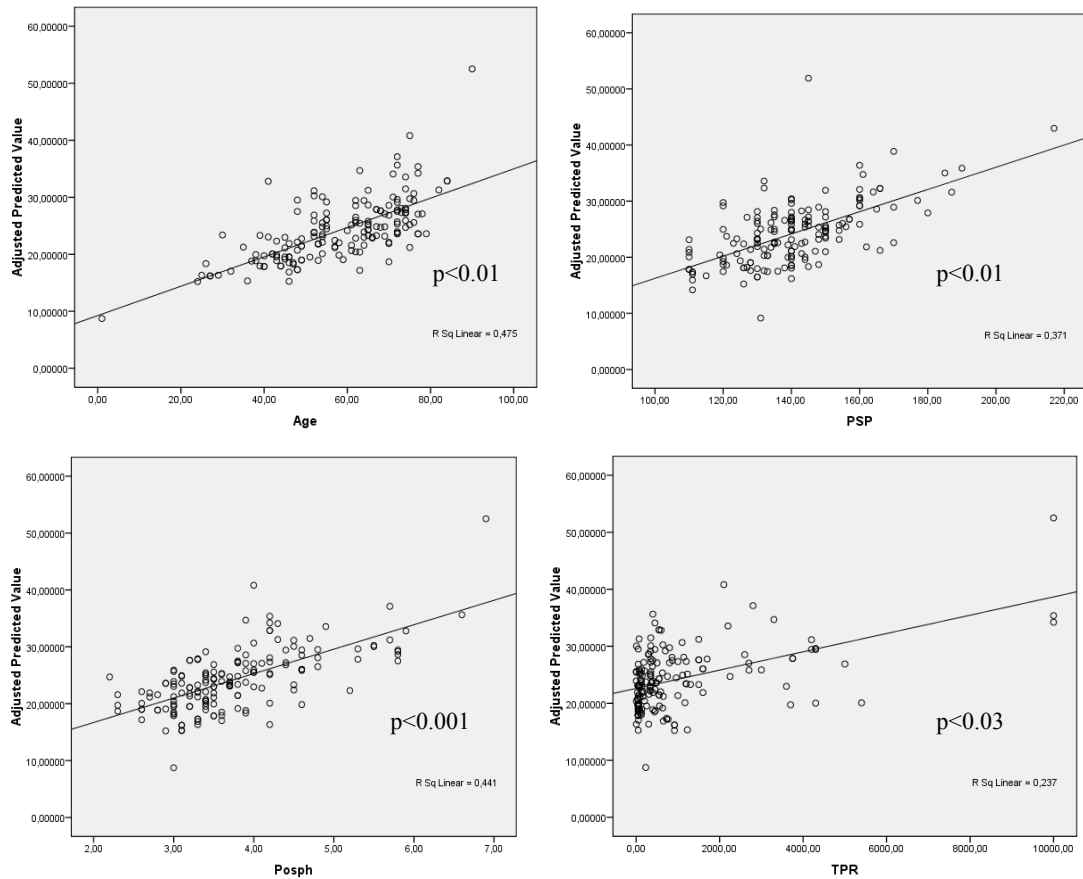
Z.A.1.β. Δείκτης ενίσχυσης

Στη ανάλυση με τη μέθοδο της παλινδρόμησης ο ΔΕ συσχετίζεται θετικά με την ηλικία ($\beta=0.248$, $p<0.01$), το φύλο ($\beta=3.450$, $p<0.05$), το ιστορικό του ΣΔ ($\beta=6.303$, $p<0.03$), τα επίπεδα της ΣΑΠ ($\beta=0.195$, $p<0.001$), τα επίπεδα του PO_4^- του ορού ($\beta=4.164$, $p<0.001$), την πρωτεϊνουρία ($\beta=0.002$, $p<0.03$) και αρνητικά με τη χορήγηση της βιταμίνης D ($\beta=-1.292$, $p<0.001$) καθώς επίσης και τη χορήγηση της στατίνης ($\beta=-5.698$, $p<0.004$). Επίσης, αρνητική συσχέτιση φάνηκε να υπάρχει μεταξύ του ΔΕ και των επιπέδων της Hb ($\beta=-1.496$, $p<0.03$) (Πίνακας 11).

Από την πολυπαραγοντική συσχέτιση φάνηκε η ισχυρή επικράτηση της ηλικίας ($\beta=0.174$, $p<0.002$), των επιπέδων του PO_4^- ($\beta=2.77$, $p<0.004$), της πρωτεϊνουρίας ($\beta=0.001$, $p<0.03$), του φύλου ($\beta=3.24$, $p<0.04$) καθώς επίσης και της βιταμίνης D ($\beta=-6.43$, $p<0.001$) (Εικόνα 11).

Πίνακας 11. Ανάλυση παλινδρόμησης του ΔΕ στους ασθενείς με ΧΝΝ και στα υπερτασικά άτομα της μελέτης. Μοντέλο προσαρμοσμένο για κλινικούς και εργαστηριακούς παράγοντες

Κλινικός Παράγοντας	ΔΕ			Εργ/κός παράγοντας	ΔΕ		
	β	95% CI	p		β	95% CI	p
Ηλικία	0.248	0.140-0.357	<0.01	T-Chol	0.023	0.003-0.049	NS
Φύλο	3.450	-0.026-6.923	<0.05	HDL-C	-0.100	-0.015-0.215	NS
BMI	0.001	-0.104-0.106	NS	Hb	-1.496	-2.462-0.531	<0.03
ΣΔ	6.303	-2.201-10.405	<0.03	Fe	-0.002	-0.018-0.066	NS
ΣΝ	4.481	-0.276-9.239	<0.06	Φεριτίνη	-0.002	-0.018-0.013	NS
ΣΑΠ	0.195	0.101-0.289	<0.01	Ca^{++}	-1.743	-4.794-1.313	NS
ΔΑΠ	-0.143	-0.296-0.011	<0.06	PO_4^-	4.169	2.277-6.050	<0.001
ΠΠ	0.001	-0.031-0.032	NS	Ινωδογόνο	0.003	-0.012-0.018	NS
				CRP	0.592	-0.216-1.410	NS
				Λήψη στατίνης	-5.698	-1.805-9.509	<0.004
				Λήψη βιταμίνης D	-1.292	4.385-12.455	<0.001
				TPR	0.002	0.001-0.003	<0.03



Εικόνα 11: Σχηματική απεικόνιση ΔΕ και παραγόντων: ηλικία, ΣΑΠ, PO_4 και της πρωτεϊνουρίας στη ΧΝΝ και στα υπερτασικά άτομα

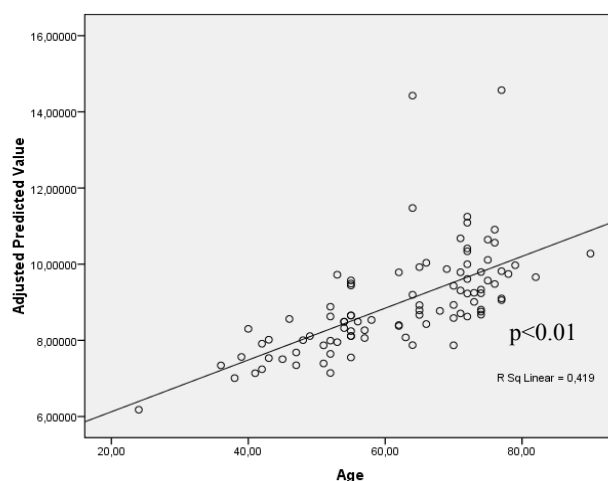
Z.A.2. Αποτελέσματα της ταχύτητας σφυγμικού κύματος και του δείκτη ενίσχυσης στη χρόνια νεφρική νόσο

Z.A.2.a. Ταχύτητα σφυγμικού κύματος

Στο σύνολο των ασθενών με ΧΝΝ (I-IV) η ΤΣΚ συσχετιζόταν θετικά με την ηλικία ($\beta=0.043$, $p<0.01$), με το ιστορικό του ΣΔ ($\beta=0.530$, $p<0.05$), τα επίπεδα της ΣΑΠ ($\beta=0.024$, $p<0.03$), την Hb ($-0,349$, $p<0.02$) και την CRP ($\beta=0.301$, $p<0.001$) (Πίνακας 12). Από την πολλαπλή παλίνδρομη συσχέτιση της ΤΣΚ με τους κλινικοεργαστηριακούς παράγοντες φάνηκε η ισχυρή επικράτηση της ηλικίας ($\beta=0.031$, $p<0.014$) (Εικόνα 12) και της CRP ($\beta=0.256$, $p<0.004$).

Πίνακας 12. Ανάλυση παλινδρόμησης της ΤΣΚ στους ασθενείς με ΧΝΝ. Μοντέλο προσαρμοσμένο για κλινικούς και εργαστηριακούς παράγοντες

Κλινικός Παράγοντας	ΤΣΚ			Εργ/κός παράγοντας	ΤΣΚ		
	β	95% CI	p		β	95% CI	P
Ηλικία	0.043	0.026 έως -0.111	<0.01	T-Chol	-0.005	0.012 έως 0.002	NS
Φύλο	-0.365	-1.602 έως 0.872	NS	HDL-C	0.025	-0.061 έως 0.012	NS
BMI	-0.029	-0.118 έως 0.059	NS	Hb	-0.369	-0.646 έως 0.043	<0.02
ΣΔ	0.530	-0.116 έως 2.211	<0.05	Fe	0.014	-0.030 έως 0.002	NS
ΣΝ	-0.801	-2.042 έως 0.440	NS	Φεριττίνη	-0.002	-0.007 έως 0.003	NS
ΣΑΠ	0.024	-0.010 έως 0.053	<0.03	Ca ⁺⁺	-0.448	-1.371 έως 0.475	NS
ΔΑΠ	-0.029	-0.079 έως 0.021	NS	PO ₄ ⁻	0.091	0.075 έως -0.475	NS
ΠΠ	0.016	-0.021 έως 0.052	0.06	Ινωδογόνο	0.001	-0.006 έως 0.003	NS
				CRP	0.301	0.193 έως 0.613	<0.001
				Λήψη στατίνης	-0.445	-1.676 έως 0.786	NS
				Λήψη βιταμίνης D	-0.450	1.820 έως 0.921	NS
				TPR	1.965	0.001 έως 0.001	NS



Εικόνα 12. Συσχέτιση της ΤΣΚ με την ηλικίας στους ασθενείς με ΧΝΝ

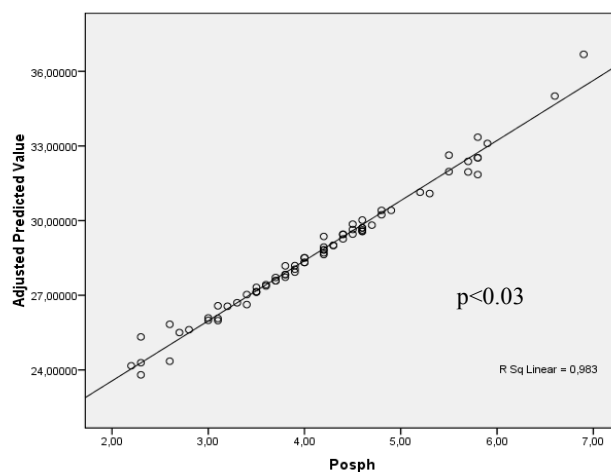
Z.A.2.β. Δείκτης ενίσχυσης

Με τη μέθοδο της παλινδρόμησης ανάλυσης, ο ΔΕ συσχετίστηκε θετικά με τα επίπεδα του PO₄⁻ ($\beta=2.376$, $p<0.03$), ενώ αρνητική συσχέτιση βρέθηκε με την HDL-C ($\beta=-0.151$, $p<0.04$) καθώς επίσης και την βιταμίνης D ($\beta=-5.604$, $p<0.02$) (Πίνακας 13). Οι παραπάνω παράγοντες υπερσχύουν και στο μοντέλο της πολλαπλής παλινδρόμησης με ισχυρή την

επικράτηση της HDL-C ($\beta=-0.151$, $p<0.03$), την λήψη της βιταμίνης D ($\beta=-5.383$, $p<0.03$) και τον PO_4^- του ορού ($\beta=2.22$, $p<0.04$) (Εικόνα 13).

Πίνακας 13. Ανάλυση παλινδρόμησης του ΔΕ στους ασθενείς με ΧΝΝ. Μοντέλο προσαρμοσμένο για κλινικούς και εργαστηριακούς παράγοντες

ΔΕ				ΔΕ			
Κλινικός Παράγοντας	β	95% CI	P	Εργ/κός παράγοντας	β	95% CI	p
Ηλικία	0.064	-0.139 έως -0.267	NS	T-Chol	0.021	0.006 έως 0.049	NS
Φύλο	3.832	-4.150 έως 8.832	NS	HDL-C	-0.151	0.003 έως 0.301	<0.04
BMI	0.057	-0.367 έως 0.480	NS	Hb	-0.181	-1.826 έως 1.464	NS
ΣΔ	3.128	-1.645 έως 7.985	NS	Fe	0.018	-0.041 έως 0.077	NS
ΣΝ	1.912	-2.879 έως 6.712	NS	Φεριττίνη	-0.011	-0.029 έως 0.007	NS
ΣΑΠ	0.062	-0.061 έως 0.183	NS	Ca ⁺⁺	-1.727	-5.579 έως 2.121	NS
ΔΑΠ	-0.113	-0.324 έως 0.098	NS	PO ₄ ⁻	2.376	0.118 έως -4.634	<0.03
ΠΠ	0.032	-0.902 έως 0.157	NS	Ινωδογόνο	0.016	-0.033 έως 0.002	<0.06
				CRP	-0.289	-1.159 έως 0.582	NS
				Λήψη στατίνης	0.882	-3.863 έως 5.627	NS
				Λήψη βιταμίνης D	-5.604	0.604 έως 10.567	<0.02
				TPR	0.001	0.000 έως 0.001	NS



Εικόνα 13. Σχηματική απεικόνιση της συσχέτισης του ΔΕ με τον PO_4^- του ορού στη ΧΝΝ

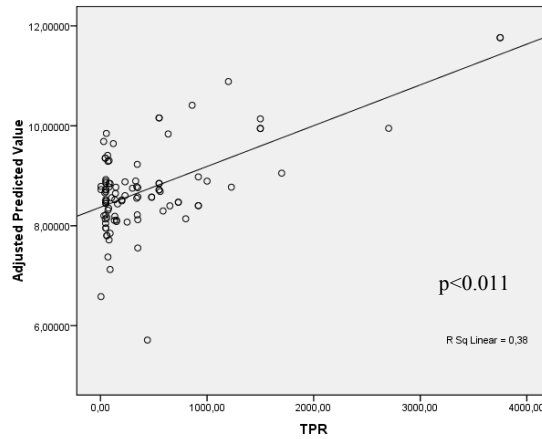
Ζ.Α.3. Αποτελέσματα της ταχύτητας σφυγμικού κύματος και του δείκτη ενίσχυσης στα υπέρτασικά άτομα

Ζ.Α.3.α. Η ταχύτητα σφυγμικού κύματος

Στην ομάδα των υπέρτασικών ατόμων, η ΤΣΚ σχετίζονταν θετικά με ηλικία ($\beta=0.028$, $p<0.05$), τα επίπεδα της ΣΑΠ ($\beta=0.028$, $p<0.05$), το Ca^{++} του ορού ($\beta=1.030$, $p<0.05$), τα επίπεδα της CRP ($\beta=0.695$, $p<0.04$), τη μικροαλβουμινουρία ($\beta=0.001$, $p<0.011$) και αρνητικά με τη μονοθεραπεία με CCBs ($\beta=-1.022$, $p<0.04$) (Πίνακας 14).

Στην ανάλυση της πολλαπλής παλινδρόμησης υπερισχύει η μικροαλβουμινουρία ($\beta=0.001$, $p<0.019$) (Εικόνα 14) και η CRP ($\beta=0.807$, $p<0.01$).

Κλινικός Παράγοντας	ΤΣΚ			Εργ/κός παράγοντας	ΤΣΚ		
	B	95% CI	p		B	95% CI	p
Ηλικία	0.028	-0.001 έως 0.258	<0.05	T-Chol	-0.041	-0.017 έως 0.008	NS
Φύλο	-0.595	-1.532 έως 0.342	NS	HDL-C	-0.009	-0.043 έως 0.025	NS
BMI	0.012	-0.010 έως 0.034	NS	Hb	0.246	-0.059 έως 0.550	NS
ΣΝ	-2.978	-7.414 έως 1.459	NS	Fe	0.001	-0.014 έως 0.012	NS
ΣΑΠ	0.028	-0.003 έως 0.058	<0.05	Φεριττίνη	0.011	-0.005 έως 0.006	NS
ΔΑΠ	0.04	-0.412 έως 0.492	NS	Ca ⁺⁺	1.030	-0.010 έως 2.070	<0.05
ΠΠ	0.05	-0.002 έως 0.011	NS	PO ₄ ⁻	0.287	-0.676 έως 1.251	NS
				Ινωδογόνο	-0.003	-0.009 έως 0.002	NS
				CRP	0.695	-1.373 έως -0.017	<0.04
				Λήψη στατίνης	-0.069	-4.587 έως 4.450	NS
				Λήψη βιταμίνης D	-0.842	-2.220 έως 0.536	NS
				CCBs μόνο	-1.022	0.019 έως 2.024	<0.04
				RAAs μόνο	0.159	-1.183 έως 1.502	NS
				MU	0.001	0.00 έως 0.001	<0.011



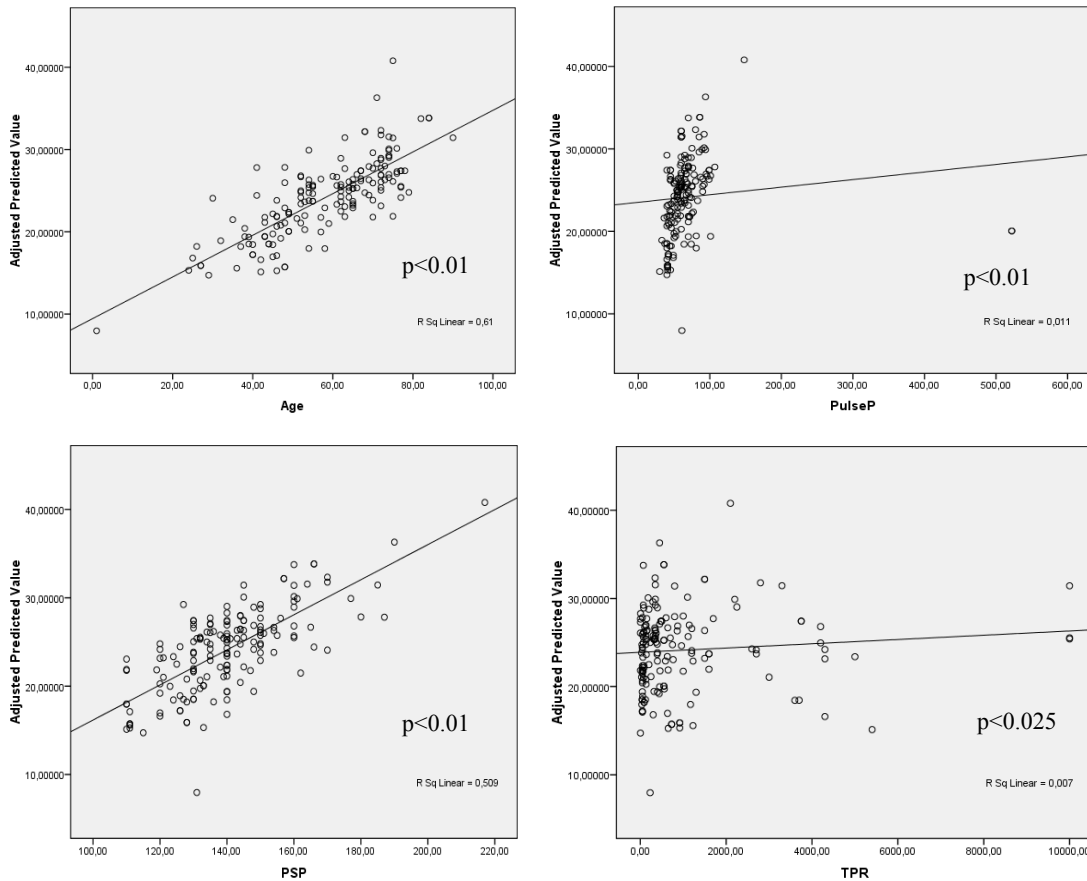
Εικόνα 14. Σχηματική παράσταση της συσχέτισης της ΤΣΚ και της πρωτεϊνουρίας, προσαρμοσμένο μοντέλο για την ΤΣΚ, στα υπερτασικά άτομα

Ζ.Α.3.β. Δείκτης ενίσχυσης

Στην ανάλυση της πολλαπλής παλινδρόμησης υπήρξε θετική συσχέτιση του ΔΕ με την ηλικία ($\beta=0.222, p<0.01$), τα επίπεδα της ΣΑΠ ($\beta=0.328, p<0.01$), τα επίπεδα της ΠΠ ($\beta=0.324, p<0.01$), τα επίπεδα του Fe του ορού ($\beta=0.080, p<0.007$), τη μικροαλβουμινουρία ($\beta=0.004, p<0.025$) και αρνητική συσχέτιση με την λήψη της βιταμίνης D ($\beta=-7.290, p<0.03$) (Πίνακας 15). Επιπρόσθετα στην πολυπαραγοντική παλινδρομη ανάλυση υπερισχύουν τα επίπεδα της ΣΑΠ ($\beta=0.280, p<0.0001$) η ηλικία ($\beta=0.124, p<0.05$) και η μικροαλβουμινουρία ($\beta=0.002, p<0.04$) (Εικόνα 15).

Πίνακας 15. Ανάλυση παλινδρόμησης του ΔΕ στα υπερτασικά άτομα της μελέτης. Μοντέλο προσαρμοσμένο για κλινικούς και εργαστηριακούς παράγοντες

Κλινικός Παράγοντας	ΔΕ			Εργ/κός παράγοντας	ΔΕ		
	β	95% CI	P		β	95% CI	P
Ηλικία	0.222	0.088 έως 0.357	<0.01	T-Chol	0.028	0.029 έως 0.085	NS
Φύλο	3.911	-0.413 έως 8.234	<0.07	HDL-C	0.096	-0.060 έως 0.253	NS
BMI	0.195	-0.292 έως 0.683	NS	Hb	-0.582	-2.020 έως 0.855	NS
ΣΝ	-6.731	-27.411 έως 13.949	NS	Fe	0.080	0.023 έως 0.138	<0.007
ΣΑΠ	0.328	0.201 έως 0.454	<0.01	Φεριττίνη	0.002	-0.022 έως 0.025	NS
ΔΑΠ	-0.012	-0.224 έως 0.200	NS	Ca ⁺⁺	4.247	-0.583 έως 9.077	NS
ΠΠ	0.324	0.210 έως 0.438	<0.01	PO ₄ ⁻	3.620	-0.774 έως 8.015	NS
				Ινωδογόνο	0.007	-0.019 έως 0.033	NS
				CRP	-0.660	-2.544 έως 3.864	NS
				Λήψη στατίνης	-17.59	-37.895 έως 2.708	NS
				Λήψη βιταμίνης D	-7.290	0.588 έως 13.992	<0.03
				CCBs μόνο	0.436	-4.372 έως 5.245	NS
				RAAs μόνο	-2.673	-7.001 έως 1.654	NS
				MU	0.004	0.001 έως 0.007	<0.025



Εικόνα 15: Σχηματική απεικόνιση της συσχέτισης του ΔΕ με την ηλικία, με τα επίπεδα της ΠΠ, της ΣΑΠ και τη μικροαλβουμινουρία μετά από πολυπαραγοντική ανάλυση, στα υπέρτασικά άτομα

Z.A.4. Η αρτηριακή σκληρία σε ασθενείς που υποβάλλονται σε εξωνεφρική κάθαρση

Αρχικά επιλέχθηκαν για να συμμετέχουν στη μελέτη 94 ασθενείς. Ωστόσο, 15 που υποβάλλονταν σε ΤΝ και 13 που υποβάλλονταν σε ΠΚ αποκλείστηκαν από τη μελέτη καθώς δεν πληρούσαν τα κριτήρια ένταξης. Τελικά, στη μελέτη εντάχθηκαν 66 ασθενείς των οποίων τα δημογραφικά και βιοχημικά χαρακτηριστικά αναγράφονται στους πίνακες 16 και 17.

Πίνακας 16. Δημογραφικά χαρακτηριστικά των ασθενών σε εξωνεφρική κάθαρση

Χαρακτηριστικά ασθενών	TN (n=33)	ΠΚ (n=33)	Σύνολο (n=66) * p <0.001
Ηλικία (έτη)*	60.4	56.7	NS
Φύλο, άντρες (%)	54.8	60.6	NS
ΣΔ (%)	48.8	9.1	<0.001
ΣΝ (%)#	24.2	15.2	<0.001
ΠΣΑΠ (mmHg)‡	132±21	132±20	NS
ΠΔΑΠ (mmHg)	77.4±10.6	78.7±11.5	NS
ΠΠΠ (mmHg)	51.1±20.9	50.4±16.5	NS
ΚΣΑΠ (mmHg)	113±25.4	125.6±16.1	<0.03
ΚΔΑΠ (mmHg)	70±19.4	80.1±11.8	<0.01
ΚΠΠ (mmHg)	39.1±17.4	42.6±13.1	NS
ΔΕ (%)	30.8±9.2	27.2±9.2	NS
ΔΠ (mmHg)	15.1±6.5	16.1±8.1	NS
ΤΣΚ (m/sec)	9.2±3.17	8.9±3.5	NS
BMI (kg/m ²)	25.1±3.9	25.8±3.5	NS
Διάρκεια ΑΜΚ (μήνες)	31.6±13.6	23.9±22.1	NS
Kt/V	1.27±0.23	2.27±0.8	<0.01
Επίπεδο Μόρφωσης ©	8%	14%	

* Η ηλικία είναι εκφρασμένη ως κεντρική τιμή με το αντίστοιχο 27^η και 77^η εκατοστημόριο

Ο ορισμός της ΣΝ περιλαμβάνει παθολογική στεφανιογραφία ή/και έμφραγμα μυοκαρδίου ή/και στεφανιαία αγγειοπλαστική ή/και αορτοστεφανιαία παράκαμψη

‡ Όλες οι συνεχόμενες παράμετροι εκφράστηκαν ως μέση τιμή ±τυπική απόκλιση

© Επίπεδο μόρφωσης θεωρήθηκε η δευτεροβάθμια και τριτοβάθμια εκπαίδευση

Πίνακας 17. Βιοχημικοί παράμετροι των ασθενών σε εξωνεφρική κάθαρση

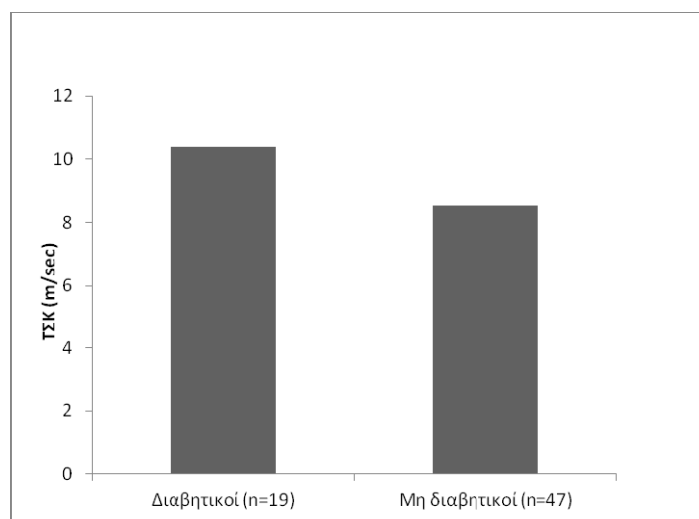
Ασθενείς (n=66)	TN n=33	ΠΚ n=33	p value <0.05
Ht (%)	37.5±4	37.7 ±4.7	NS
Hb (g/dl)	11.4±1.2	12.1±1.7	NS
Fe (μg/dl)	67.3±43.1	82.8±33.8	NS
Φερριτίνη(ng/l)	178.7±214.2	148.9±114	NS
Ινωδογόνο	443±125	439±97.3	NS
T-CHOL (mg/dl)	166±33	190±42	NS
TRG (mg/dL)	174±79	153±76	NS
HDL-C (mg/dL)	42±10.3	48.6±13.3	NS
Ca ⁺⁺ (mg/dL)	9.4±0.5	9.5±0.6	NS
PO ₄ ⁻ (mg/dL)	5.3±1.2	5.1±1.3	NS
Ca ⁺⁺ x PO ₄ ⁻	49.4±11.9	48.6±13.2	NS
PTH (pg/ml)	322.9±171.8	191.4±107.2	<0.005

Μεταξύ των 2 ομάδων, δεν υπήρξε διαφορά όσον αφορά την ηλικία, την αναλογία αντρών, την περιφερική (ΣΑΠ και ΔΑΠ) και την ΠΠ.

Οι ασθενείς σε υποβάλλονταν σε ΠΚ σε σύγκριση με τους ασθενείς που υποβάλλονταν σε εξωνεφρική κάθαρση με TN, εκτός από τις υψηλότερες τιμές κεντρικής ΣΑΠ και ΔΑΠ είχαν επίσης μικρότερο χρόνο παραμονή στην εξωνεφρική κάθαρση, καλύτερο επίπεδο μόρφωσης και σύμφωνα με τις τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες, πιο αυξημένο δείκτη εβδομαδιαίας επάρκειας κάθαρσης εκφραζόμενο με το δείκτη Κt/V. Μεταξύ των ομάδων, υπήρχε διαφορά στη συχνότητα των ασθενών με ιστορικό ΣΔ και ΣΝ καθώς επίσης μεταξύ των δυο ομάδων υπήρξε διαφορά και στα επίπεδα της ΡΤΗ.

Z.A.4.a. Ταχύτητα σφυγμικού κύματος

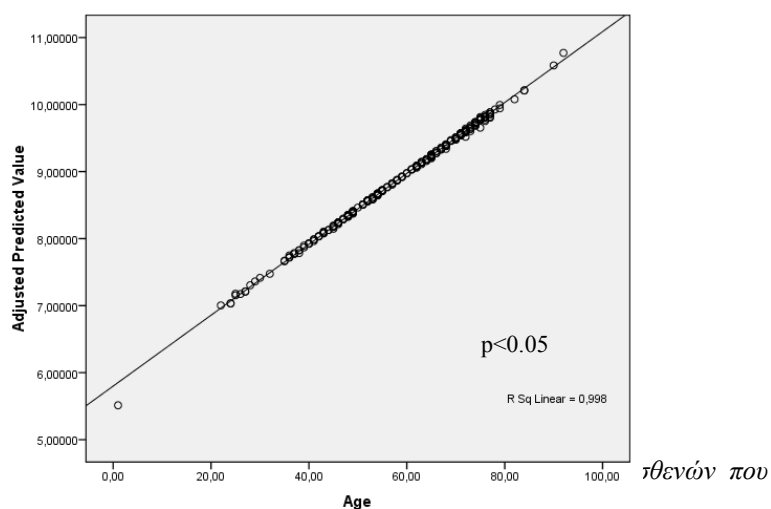
Χρησιμοποιώντας τη μέθοδο της γραμμικής παλίνδρομης ανάλυσης, βρέθηκε για την ΤΣΚ, σημαντική θετική συσχέτιση με την ηλικία ($\beta=0.083$, $p<0.005$), το ιστορικό του ΣΔ ($\beta=1.85$, $p<0.04$), τη ΣΑΠ ($\beta=0.028$, $p<0.04$), την ΠΠ ($\beta=0.05$, $p<0.01$). Πιο συγκεκριμένα, οι διαβητικοί ασθενείς ($n=19$) παρουσίασαν πιο αυξημένη τιμή της ΤΣΚ σε σύγκριση με τους μη διαβητικούς ασθενείς ($n=47$) (10.38 ± 4.22 vs. 8.53 ± 2.78 , $p=0.04$, $f=2.41$, Independent sample t-test) (Εικόνα 16). Επιπλέον, οι γυναίκες εμφάνισαν πιο αυξημένη ΤΣΚ σε σύγκριση με τους άντρες (9.4 ± 2.5 vs. 8.6 ± 3.7) χωρίς αυτοί οι δυο παράγοντες να φτάσουν το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας ($p<0.06$, Spearman's). Το ίδιο αποτέλεσμα βρέθηκε και στους ασθενείς με ιστορικό ΣΝ, σε σύγκριση με τους ασθενείς χωρίς ιστορικό ΣΝ (10.01 ± 4.48 vs. 8.83 ± 3.01 , $p<0.2$, Spearman's). Από την ανάλυση των βιοχημικών παραγόντων που επιλέχθηκαν δεν βρέθηκε συσχέτιση με την ΤΣΚ (Πίνακας 18). Στην ανάλυση της πολλαπλής παλίνδρομης, φάνηκε η θετική συσχέτιση της ηλικίας με την ΤΣΚ ($\beta=0.07$, $p<0.009$) (Εικόνα 17).



Εικόνα 16. Η ΤΣΚ στους διαβητικούς και μη διαβητικούς ασθενείς

Πίνακας 18. Ανάλυση παλινδρόμησης της ΤΣΚ στους ασθενείς σε εξωνεφρική κάθαρση. Μοντέλο προσαρμοσμένο για κλινικούς και εργαστηριακούς παράγοντες

Κλινικός Παράγοντας	ΤΣΚ			Εργ/κός Παράγοντας	ΤΣΚ		
	β	95% CI	P		β	95% CI	p
Ηλικία	0.083	0.026 έως 0.139	<0.05	T-Chol	0.123	-0.034 έως 0.012	NS
Φύλο	0.114	-0.937 έως 2.459	NS	HDL-C	0.001	0.0001 έως 0.001	NS
BMI	-0.433	-0.174 έως 0.124	NS	Hb	0.123	-0.446 έως 0.691	NS
ΣΔ	1.852	0.075 έως 3.630	<0.04	Fe	0.012	-0.004 έως 0.039	NS
ΣΝ	1.163	-0.901 έως 3.237	NS	Φεριττίνη	0.001	-0.004 έως 0.006	NS
ΣΑΠ	0.028	0.001 έως 0.056	<0.04	Ca⁺⁺	-0.753	-2.281 έως 0.768	NS
ΔΑΠ	0.014	-0.035 έως 0.063	NS	PO₄⁻	-1.933	-0.917 έως 0.531	NS
ΠΠ	0.051	0.012 έως 0.099	<0.01	Ινωδογόνο	0.003	-0.005 έως 0.010	NS
Διάρκεια AMK	-0.008	-0.053 έως 0.037	NS	Λήψη στατίνης	1.342	-0.398 έως 3.087	NS
				Λήψη βιταμίνης D	-1.292	-1.906 έως 1.647	NS



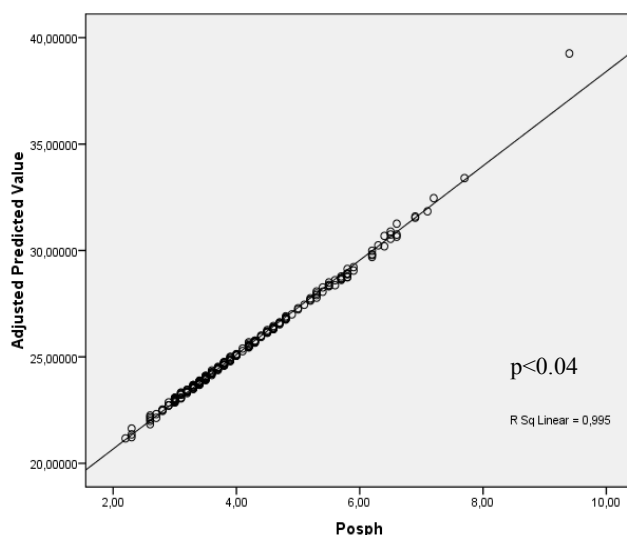
Εικόνα 17:

Z.A.4.β. Δείκτης ενίσχυσης

Χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος της παλινδρόμησης μεταξύ του ΔΕ και του εκάστοτε κλινικού και βιοχημικού παράγοντα. Σημαντική θετική συσχέτιση βρέθηκε μεταξύ του ΔΕ και του BMI ($\beta = -3.59$, $p < 0.03$), στη σχέση του ΔΕ με τον PO_4^- ($\beta = 2.007$, $p < 0.04$), τον Fe του ορού ($\beta = 0.06$, $p < 0.04$), και το ινωδογόνου ($\beta = 0.01$, $p < 0.06$) (Πίνακας 19). Στην ανάλυση πολλαπλής παλινδρόμησης, φάνηκε η σημαντική θετική συσχέτιση του ΔΕ και των τιμών του BMI ($\beta = 0.424$, $p < 0.27$), όπως επίσης του ΔΕ με τα επίπεδα του PO_4^- ($\beta = 2.09$, $p < 0.02$) (Εικόνα 18) και του Fe του ορού ($\beta = 0.71$, $p < 0.01$).

Πίνακας 19. Ανάλυση παλινδρόμησης του ΔΕ στους ασθενείς σε εξωνεφρική κάθαρση
Μοντέλο προσαρμοσμένο για κλινικούς και εργαστηριακούς παράγοντες

Κλινικός Παράγοντας	ΔΕ			Εργ/κός Παράγοντας	ΔΕ		
	β	95% CI	ρ		β	95% CI	ρ
Ηλικία	0.06	-0.110 έως 0.231	NS	T-Chol	0.013	-0.065 έως 0.063	NS
Φύλο	1.576	-3.286 έως 6.431	NS	HDL-C	0.012	0.001 έως 0.002	NS
BMI	-3.592	-0.827 έως -0.027	<0.03	Hb	0.145	-1.459 έως 1.739	NS
ΣΔ	3.584	-1.507 έως 8.681	NS	Fe	0.061	-0.120 έως 0.002	<0.04
ΣΝ	5.193	-0.713 έως 11.101	0.07	Φεριττίνη	-0.006	-0.020 έως 0.008	NS
ΣΑΠ	-0.061	0.081 έως 0.076	NS	Ca ⁺⁺	0.394	-3.916 έως 4.715	NS
ΔΑΠ	-0.112	-0.015 έως 0.128	NS	PO ₄ ⁻	2.007	3.989 έως -0.024	<0.04
ΠΠ	-0.005	-0.135 έως 0.125	NS	Ινωδογόνο	0.015	-0.003 έως 0.040	<0.06
Διάρκεια ΑΜΚ	0.015	-0.003 έως 0.244	<0.05	Λήψη στατίνης	0.456	-4.598 έως 5.423	NS
				Λήψη βιταμίνης D	-1.293	-6.974 έως 3.083	NS



Εικόνα 18: Η σχέση του ΔΕ με τον Po₄⁻ στην εξωνεφρική κάθαρση

Z.A.5. Αποτελέσματα της ταχύτητας σφυγμικού κύματος και του δείκτη ενίσχυσης στον τεχνητό νεφρό

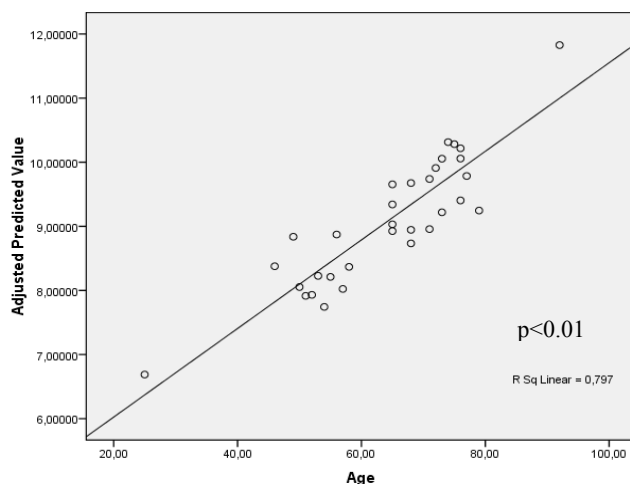
Z.A.5.α. Ταχύτητα σφυγμικού κύματος

Στους ασθενείς που υποβάλλονται σε εξωνεφρική κάθαρση με τη μέθοδο του TN αναδεικνύεται η συσχέτιση της ΤΣΚ με την ηλικία ($\beta=0.106$, $p<0.001$), τη ΣΑΠ ($\beta=0.07$, $p<0.03$) και την ΠΠ ($\beta=0.08$, $p<0.04$) (Πίνακας 20). Θετική συσχέτιση σημειώθηκε και στην ομάδα αυτή για την ασθενείς με ιστορικό ΣΔ ($\beta=1.372$, $p<0.04$). Συγκεκριμένα, οι ασθενείς με ιστορικό ΣΔ παρουσίασαν αύξηση της ΤΣΚ σε σύγκριση με τους ασθενείς που δεν είχαν την νόσο (9.91 ± 3.54 vs. 8.54 ± 2.72 , $p<0.01$, independent t test).

Στην ανάλυση της πολλαπλής παλινδρόμησης φάνηκε ότι η ηλικία είναι αυτή που επηρεάζει στο σύνολο των ασθενών την ΤΣΚ ($\beta=0.07$, $p<0.007$) (Εικόνα 19).

Πίνακας 20. Ανάλυση παλινδρόμησης της ΤΣΚ στους ασθενείς που υποβάλλονται σε TN. Μοντέλο προσαρμοσμένο για κλινικούς και εργαστηριακούς παράγοντες

Κλινικός Παράγοντας	ΤΣΚ			Εργ/κός παράγοντας	ΤΣΚ		
	β	95% CI	p		β	95% CI	p
Ηλικία	0.106	0.017 έως 0.151	<0.01	T-Chol	0.007	-0.029 έως -0.042	NS
Φύλο	1.316	-0.959 έως 3.592	NS	HDL-C	-0.002	-0.126 έως 0.121	NS
BMI	0.004	-0.162 έως 0.170	NS	Hb	0.519	-0.266 έως 1.304	NS
ΣΔ	1.372	-0.868 έως 3.611	<0.04	Fe	0.019	-0.008 έως 0.045	NS
ΣΝ	0.381	-2.203 έως 3.053	NS	Φεριτίνη	-0.010	-0.006 έως 0.004	NS
ΣΑΠ	0.07	-0.012 έως 0.048	<0.03	Ca⁺⁺	0.059	-2.092 έως 2.210	NS
ΔΑΠ	0.011	-0.042 έως 0.064	NS	PO₄⁻	-0.716	-1.689 έως 0.256	NS
ΠΠ	0.081	-0.001 έως 0.093	<0.04	Ινωδογόνο	0.001	-0.009 έως 0.010	NS
Διάρκεια AMK	0.047	-0.019 έως 0.113	NS	Λήψη στατίνης	-0.169	2.558 έως 2.220	NS
				Λήψη βιταμίνης D	-0.610	-2.978 έως 1.755	NS



Εικόνα 19: Η συσχέτιση της ηλικίας και της ΤΣΚ στους ασθενείς σε TN

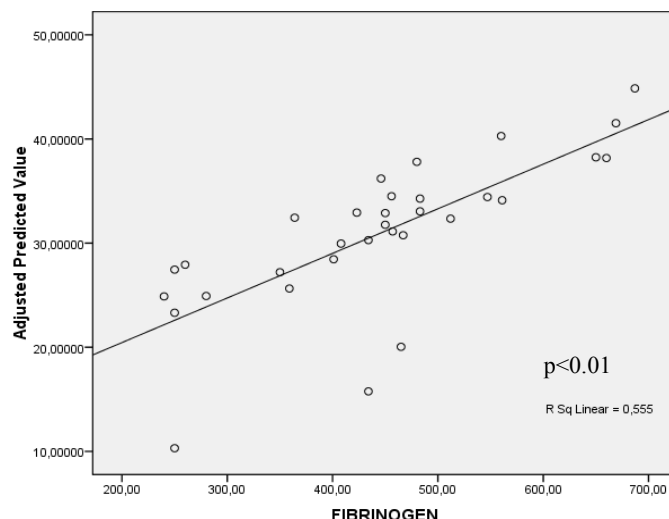
Z.A.5.β. Δείκτης ενίσχυσης

Με τη μέθοδο της παλινδρομής ανάλυσης βρέθηκε μια σημαντική θετική συσχέτιση με τα επίπεδα του ινωδογόνου ($\beta=0.41$, $p<0.01$), μια τάση στατιστικής σημαντικότητας με τον PO_4^- ($\beta=2.49$, $p<0.07$), και μια θετική συσχέτιση με τα επίπεδα της ΣΑΠ ($\beta=0.038$, $p<0.03$) και τον Fe του ορού ($\beta=0.78$, $p<0.03$) (Πίνακας 21).

Επιπρόσθετα, στην ανάλυση με πολλαπλή παλινδρόμηση η θετική συσχέτιση του ΔΕ με τα επίπεδα του ινωδογόνου ($\beta=0.03$, $p<0.003$) και του Fe του ορού (0.99, $p<0.03$) παρέμεινε σημαντική (Εικόνα 20).

Πίνακας 21. Ανάλυση παλινδρόμησης του ΔΕ στους ασθενείς που υποβάλλονται σε TN. Μοντέλο προσαρμοσμένο για κλινικούς και εργαστηριακούς παράγοντες

Κλινικός Παράγοντας	ΔΕ			Εργ/κός παράγοντας	ΔΕ		
	β	95% CI	p		β	95% CI	p
Ηλικία	0.021	0.287 έως 0.245	NS	T-Chol	0.007	-0.029 έως -0.042	NS
Φύλο	2.639	0.441 έως -4.273	NS	HDL-C	0.004	-0.336 έως 0.344	NS
BMI	-0.244	-0.720 έως 0.232	NS	Hb	-1.243	-3.557 έως 1.070	NS
ΣΔ	1.871	-4.794 έως 8.537	NS	Fe	0.071	-0.152 έως 0.005	<0.03
ΣΝ	6.120	-1.344 έως 13.624	NS	Φεριττίνη	-0.009	-0.024 έως 0.007	NS
ΣΑΠ	0.038	0.122 έως 0.054	<0.03	Ca⁺⁺	2.625	-3.582 έως 8.831	NS
ΔΑΠ	0.005	-0.242 έως 0.102	NS	PO₄⁻	2.492	-5.294 έως 0.296	<0.07
ΠΠ	-0.063	-0.226 έως 0.101	NS	Ινωδογόνο	0.041	0.018 έως 0.065	<0.01
Διάρκεια ΑΜΚ	0.213	0.031 έως 0.395	<0.02	Λήψη στατίνης	0.587	-6.388 έως 7.560	NS
				Λήψη βιταμίνης D	-1.733	-8.638 έως 5.172	NS



Εικόνα 20. Σχηματική απεικόνιση της συσχέτισης του ΔΕ και του ινωδογόνου του ορού στους ασθενείς που υποβάλλονται σε εξωνεφρική κάθαρση με τη μέθοδο του TN

Z.A.6. Αποτελέσματα της ταχύτητας σφυγμικού κύματος και του δείκτη ενίσχυσης στην περιτοναϊκή κάθαρση

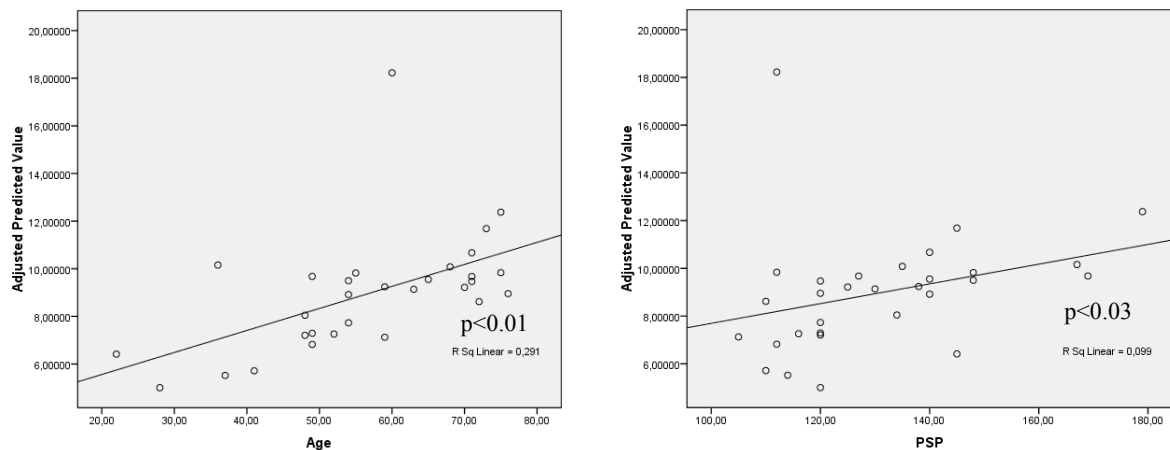
Z.A.6.α. Ταχύτητα σφυγμικού κύματος

Με τη μέθοδο της παλίνδρομης ανάλυσης, η ΤΣΚ φαίνεται να συσχετίζεται με την ηλικία, ($\beta=0.106, p<0.01$), την παρουσία του ΣΔ ($\beta=4.34, p<0.04$), τη ΣΑΠ ($\beta=0.07, p<0.03$) και την ΠΠ ($\beta=0.05, p<0.04$). Ωστόσο, σε αυτή την ομάδα, οι ασθενείς που ελάμβαναν στατίνη ($n=23$) παρουσίασαν μικρότερη ΤΣΚ σε σύγκριση με αυτούς που δεν ελάμβαναν ($n=10$) (7.96 ± 2.36 vs. 11.01 ± 4.8 , independent sample t-test, $f=6.95, p<0.02$) (Πίνακας 22).

Επιπρόσθετα, με τη μέθοδο της πολλαπλής παλίνδρομης, των παραπάνω κλινικών και εργαστηριακών παραγόντων, διατηρήθηκε η θετική συσχέτιση μεταξύ της ΤΣΚ και της ηλικίας ($\beta=0.09, p<0.02$), της ΣΑΠ ($\beta=0.06, p<0.004$), καθώς και του ιστορικού ΣΔ ($\beta=4.70, p<0.04$) (Εικόνα 21).

Πίνακας 22. Ανάλυση παλινδρόμησης της ΤΣΚ στους ασθενείς που υποβάλλονται σε ΠΚ. Μοντέλο προσαρμοσμένο για κλινικούς και εργαστηριακούς παράγοντες

Κλινικός Παράγοντας	ΤΣΚ			Εργ/κός παράγοντας	ΤΣΚ		
	β	95% CI	p		β	95% CI	p
Ηλικία	0.106	0.020 έως -0.192	<0.01	T-Chol	0.243	0.001 έως 0.012	NS
Φύλο	0.179	-0.251 έως 2.873	NS	HDL-C	0.241	-0.080 έως 0.153	NS
BMI	-0.114	-0.487 έως 0.258	NS	Hb	-0.214	-1.081 έως 0.653	NS
ΣΔ	4.34	0.172 έως 8.516	<0.04	Fe	0.012	-0.021 έως 0.054	NS
ΣΝ	2.24	-1.254 έως 5.734	NS	Φεριττίνη	0.010	-0.001 έως 0.021	NS
ΣΑΠ	0.072	0.004 έως 0.144	<0.03	Ca⁺⁺	-1.493	-3.791 έως 0.081	NS
ΔΑΠ	0.014	-0.093 έως 0.165	NS	PO₄⁻	0.292	-0.817 έως 1.419	NS
ΠΠ	0.051	0.001 έως 0.160	<0.04	Ινωδογόνο	0.065	-0.007 έως 0.020	NS
Διάρκεια AMK	-0.008	-0.081 έως 0.032	NS	Λήψη στατίνης	1.342	0.445 έως 5.713	<0.02
				Λήψη βιταμίνης D	0.569	-2.393 έως 3.532	NS



Εικόνα 21: Η συσχέτιση της ΤΣΚ με την ηλικία και τα επίπεδα της ΣΑΠ σε ασθενείς που υποβάλλονται σε ΠΚ, προσαρμοσμένο μοντέλο, μετά από πολλαπλή ανάλυση.

Ζ.Α.6.β. Δείκτης ενίσχυσης

Με τη μέθοδο της πολλαπλής παλινδρομής ανάλυσης (Πίνακας 23), βρέθηκε θετική συσχέτιση του ΔΕ με τον ΒΜΙ ($\beta=0,867$, $p<0.05$) και με τα επίπεδα της ΡΤΗ ($\beta=0.03$, $p<0.05$).

Πίνακας 23. Ανάλυση παλινδρόμησης του ΔΕ στους ασθενείς που υποβάλλονται σε ΠΚ. Μοντέλο προσαρμοσμένο για κλινικούς και εργαστηριακούς παράγοντες

Κλινικός Παράγοντας	ΤΣΚ			Ρ	Εργ/κός παράγοντας	ΤΣΚ			Ρ
	β	95% CI				β	95% CI		
Ηλικία	0.072	-0.172 έως 0.324	NS		T-Chol	0.183	-0.002 έως 0.021	NS	
Φύλο	-0.013	-0.7134 έως 7.113	NS		HDL-C	0.113	-0.193 έως 0.418	NS	
ΒΜΙ	0.867	-1.773 έως 0.034	<0.05		Hb	1.594	-0.598 έως 3.797	NS	
ΣΔ	3.714	-7.875 έως 15.412	NS		Fe	0.081	-0.116 έως 0.100	NS	
ΣΝ	2.243	-8.314 έως 12.313	NS		Φεριττίνη	0.001	-0.032 έως 0.031	NS	
ΣΑΠ	0.165	-0.045 έως 0.354	<0.07		Ca ⁺⁺	1.194	-7.396 έως 5.004	NS	
ΔΑΠ	0.298	-0.013 έως 0.604	<0.06		PO ₄ ⁻	1.798	-4.620 έως 1.189	NS	
ΠΠ	0.083	-0.134 έως 0.305	NS		ΡΤΗ	0.03	-0.064 έως 0.001	<0.05	
Διάρκεια ΑΜΚ	0.07	-0.081 έως 0.213	NS		Ινωδογόνο	0.223	-0.0589 έως 0.013	NS	
					Λήψη στατίνης	-0.65	8.263 έως 6.967	NS	
					Λήψη βιταμίνης D	0.569	-8.656 έως 7.597	NS	

Ζ.Α.7. Η αρτηριακή σκληρία στους μεταμοσχευμένους ασθενείς

Επιπρόσθετα, στην ανάλυση μας συμπεριλήφθηκε και ένα δείγμα ασθενών που υποβλήθηκαν σε μεταμόσχευση νεφρού (16 άτομα) με μέση τιμή ηλικίας 53.6 ± 8.1 . Σε ποσοστό 81.2% ήταν άντρες ενώ 31.2% είχε ιστορικό ΣΔ και 12.5% είχε ιστορικό ΣΝ. Στον πίνακα 30 αναγράφονται η μέση τιμή της ΤΣΚ και του ΔΕ.

Από την ανάλυση των δεδομένων μας με Ανονα προκύπτει ότι υπάρχει συσχέτιση της ΤΣΚ με τους παρακάτω παράγοντες. Συστολική ΑΠ ($p<0.02$), ΠΠ ($p<0.03$), GFR ($p<0.05$), γινόμενο Ca⁺⁺xPO₄⁻ ($p<0.01$), και επιπρόσθετα υπάρχει μια τάση στατιστικής σημαντικότητας με τον PO₄⁻ του ορού ($p<0.08$) (Πίνακας 24).

Πίνακας 24. Χαρακτηριστικά των ασθενών με μεταμόσχευση νεφρού (n=16)

Ht (%)	39 ±5.5	ΠΣΑΠ (mmHg)	142±21.5
Hb (g/dl)	12.7±1.88	ΠΔΑΠ(mmHg)	79.8±7.7
Fe (μg/dl)	62.5±19.4	ΠΠΠ (mmHg)	53±19.2
Φεριττίνη (ng/l)	101±79.57	ΚΣΑΠ (mmHg)	128.8±19
Ινωδογόνο	438±162	ΚΔΑΠ (mmHg)	80.3±7.9
CRP (mg/l)	4.2±3.9	ΚΠΠ (mmHg)	39.6±14.4
T-CHOL (mg/dl)	217±28.2	ΔΕ (%)	11.2±10.2
TGLs (mg/dl)	132±25.1	ΔΠ (mmHg)	20.2±12.9
HDL-C (mg/dl)	52±8.2	ΤΣΚ (m/sec)	11.4±3.76
Ca⁺⁺ (mg/dl)	9.9±0.65	BMI	26.2±4.9
PO₄⁻ (mg/dl)	3.16±0.64		
Ca⁺⁺x PO₄⁻	31.1±5.4		
PTH (pg/ml)	122±63.6		
sAlb (gr/dl)	4.29±0.24		
TPR (mg/dl)	747±97		
GFR-MDRD (ml/min 1.73 m²)	50.8±21.7		

Z.B. Γνωστική λειτουργία

Η ταξινόμηση των ασθενών έγινε σύμφωνα με τον αλγόριθμο από τα κριτήρια της κλινικής Mayo (Mayo clinic). Η κατάταξη των ασθενών με φυσιολογική γνωστική λειτουργία, με ήπια, μέτρια και σοβαρού βαθμού γνωστική δυσλειτουργία έγινε σύμφωνα με τον αλγόριθμο που φαίνεται στον πίνακα 25:

Πίνακας 25. Αλγόριθμος της γνωστικής λειτουργίας	M.M.S.E	Clock-test	I.A.D.L
Φυσιολογική γνωστική λειτουργία	27-30	7	9
Ήπια γνωστική δυσλειτουργία	20-26	5-6	10-18
Μέτρια γνωστική δυσλειτουργία	11-19	3-5	19-23
Σοβαρού βαθμού γνωστική δυσλειτουργία	0-10	<3	>23

M.M.S.E:Mini Mental State Examination: Εκτίμηση της ολικής γνωστικής διαταραχής του ασθενούς.

Clock test:Clock Drawing test: Εκτίμηση της οπτικοχωρικής, οπτικοκατασκευαστικής ικανότητας καθώς, οπτικής αντίληψης και της αφηρημένης ικανότητας του ασθενούς.

I.A.D.L=Instrumental Activities of Daily Living:Εκτελεστικές ιδιότητες του ατόμου που εκτιμά τις βασικές (χειρισμός τηλεφώνου, αυτοεξυπηρέτηση) και οργανωτικές (χειρισμός οικονομικών, οργάνωση μετακινήσεων) δραστηριότητες.

Σημείωση:Για τις κλίμακες M.M.S.E και Clock-Drawing test,η υψηλότερη βαθμολογία είναι η καλύτερη ενώ για την κλίμακα I.A.D.L η υψηλότερη βαθμολογία αντιστοιχεί σε γνωστική δυσλειτουργία.Διακύμανση των κλιμάκων:M.M.S.E(0-30),Clock Drawing test(0-7),I.A.D.L(9-27)^{126-131,201}

Z.B.1. Η γνωστική λειτουργία στη χρόνια νεφρική νόσο και στα υπερτασικά άτομα

Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά και οι βιοχημικοί παράγοντες του υποπληθυσμού των υπερτασικών και των ασθενών με ΧΝΝ της μελέτης συνοψίζονται στους πίνακες 8 και 9.

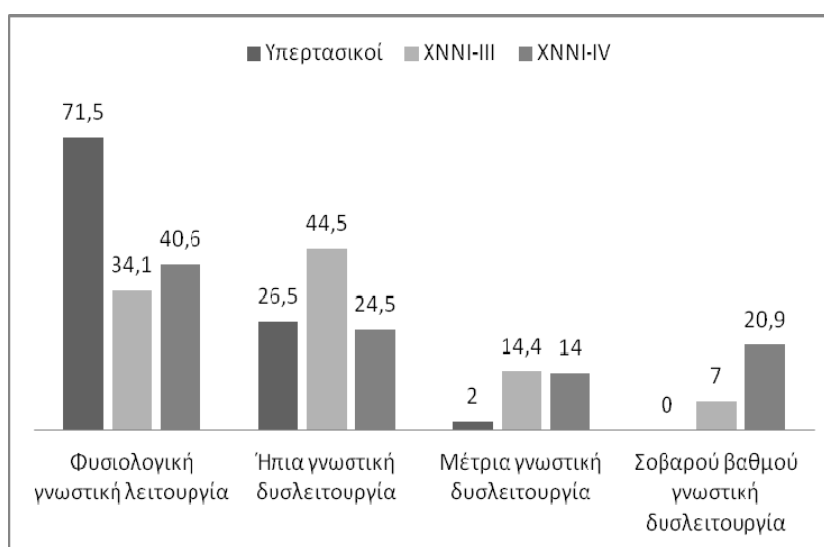
Μεταξύ των ομάδων, η ηλικία και η συχνότητα των ασθενών με ιστορικό ΣΔ είχαν στατιστικά σημαντική διαφορά σε αντίθεση με το επίπεδο μόρφωσης και το φύλο. Επίσης παρουσίασαν σημαντική διαφορά η αναιμία και ο δευτεροπαθής υπερπαραθυροειδισμός, γεγονός που μπορεί να αποδοθεί στην εξέλιξη της ΧΝΝ.

Z.B.1.a. Η γνωστική λειτουργία στους ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο σταδίου 1-3

Στους ασθενείς με ΧΝΝ 1-3, διαπιστώθηκε σε ποσοστό 34.1% φυσιολογική γνωστική λειτουργία, σε ποσοστό 44.5% ήπια γνωστική δυσλειτουργία, σε ποσοστό 14.4% μέτρια γνωστική δυσλειτουργία και σε ποσοστό 7% σοβαρού βαθμού γνωστική δυσλειτουργία (Εικόνα 22).

Το ιστορικό του ΣΔ ($p<0.04$), η ηλικία ($p<0.02$), τα επίπεδα Hb <11 g/dl ($p<0.02$), η PTH του ορού ($p<0.001$) και η νεφρική λειτουργία ($p<0.006$) φάνηκε να συσχετίζονται με τη σοβαρού βαθμού γνωστική δυσλειτουργία. Στην πολυπαραγοντική ανάλυση υπήρξε

ισχυρή θετική συσχέτιση της PTH του ορού [$\beta=0.002$ (0.001-0.003), $p<0.001$] με την κλίμακα Clock-Drawing. Ενώ, η παρουσία του ΣΔ [$\beta=0.184$ (0.345 έως 0.333), $p<0.01$] και η PTH [$\beta=0.001$ (0.001 έως 0.002), $p<0.009$] υπερισχύουν κατά την ανάλυση της κλίμακας I.A.D.L (Πίνακας 26).



Εικόνα 22. Η εκτίμηση της γνωστικής λειτουργίας στη XNN και στα υπερτασικά άτομα

Z.B.1.β. Η γνωστική λειτουργία στους ασθενείς χρόνια νεφρική νόσο σταδίου 4

Στους ασθενείς με XNN 4, διαπιστώθηκε σε ποσοστό 40.6% φυσιολογική γνωστική λειτουργία, σε ποσοστό 24.5% ήπια γνωστική δυσλειτουργία, σε ποσοστό 14.% μέτρια γνωστική δυσλειτουργία και σε ποσοστό 20.9% σοβαρού βαθμού γνωστική δυσλειτουργία (Εικόνα 22).

Η ηλικία $p<0.01$ και η παρουσία του ΣΔ $p<0.03$ συσχετίζονται με τη σοβαρού βαθμού γνωστική δυσλειτουργία. Στην πολυπαραγοντική ανάλυση η ηλικία [$\beta=0.012$ (0.001 έως 0.025), $p<0.05$] υπερισχύει μεταξύ των παραγόντων στην κλίμακα M.M.S.E καθώς επίσης και στην κλίμακα Clock-Drawing (Πίνακας 26).

Πίνακας 26. Μονοπαραγοντική και πολυπαραγοντική ανάλυση των παραγόντων για τις κλίμακες της γνωστικής λειτουργίας στα υπερτασικά άτομα και στη ΧΝΝ			
Κλίμακες γνωστικής λειτουργίας	Παράγοντας	Μονοπαραγοντική ανάλυση β (95% CI) <i>p</i>	Πολυπαραγοντική ανάλυση β (95% CI) <i>p</i>
ΑΥ			
M.M.S.E	Ηλικία (έτη)	$\beta=0.008$ (0.002-0.015), $p<0.01$	$\beta=0.006$ (0.001-0.013), $p<0.05$
	Κάπνισμα	$\beta=0.554$ (0.056-1.053), $p<0.03$	$\beta=0.480$ (0.001-0.013), $p<0.05$
	ΣΔ	$\beta=0.419$ (0.035-0.803), $p<0.033$	NS
	ΠΠ ≤ 60 mmHg	$\beta=0.204$ (0.001-0.406), $p<0.004$	NS
Clock-Test	Ηλικία (έτη)	$\beta=0.005$ (0.001-0.009), $p<0.002$	NS
	Κάπνισμα	$\beta=0.653$ (0.343-0.963), $p<0.001$	$\beta=0.620$ (0.320-0.918), $p<0.001$
	ΠΠ ≤ 60 mmHg	$\beta=0.202$ (0.007-0.331), $p<0.003$	$\beta=0.172$ (0.047-0.297), $p<0.007$
	ΣΔ	$\beta=0.483$ (0.243-0.722), $p<0.001$	NS
I.A.D.L	Ηλικία (έτη)	$\beta=0.014$ (0.009-0.019), $p<0.001$	$\beta=0.012$ (0.006-0.017), $p<0.001$
	Κάπνισμα	$\beta=0.511$ (0.076-0.948), $p<0.002$	$\beta=0.376$ (0.012-0.765), $p<0.05$
	ΠΠΠ ≤ 60 mmHg	$\beta=0.269$ (0.009-0.442), $p<0.003$	$\beta=0.162$ (0.001-0.324), $p<0.05$
	ΣΔ	$\beta=0.490$ (0.159-0.820), $p<0.001$	NS
	Μονοθεραπεία CCBs	$\beta=0.268$ (0.077-0.459), $p<0.006$	$\beta=0.167$ (0.010-0.341), $p<0.344$
XNN 1-3			
M.M.S.E	ΣΔ	$\beta=0.157$ (0.002-0.313), $p<0.04$	NS
Clock-Test	Ηλικία (έτη)	$\beta=0.07$ (0.001-0.013), $p<0.02$	NS
	Hb <11 (g/dl)	$\beta=0.240$ (0.027-0.454), $p<0.02$	NS
	PTH (pg/ml)	$\beta=0.002$ (0.002-0.003), $p<0.001$	$\beta=0.002$ (0.001-0.003), $p<0.001$
	MDRD (ml/min/1.7m ²)	$\beta=-0.004$ (-0.007-0.001), $p<0.006$	NS
I.A.D.L	ΣΔ	$\beta=0.157$ (0.002-0.313), $p<0.04$	$\beta=0.184$ (0.345-0.333), $p<0.01$
	PTH (pg/ml)	$\beta=0.001$ (0.001-0.002), $p<0.02$	$\beta=0.001$ (0.001-0.002), $p<0.009$
XNN 4			
M.M.S.E	Ηλικία (έτη)	$\beta=0.016$ (0.004-0.027), $p<0.01$	$\beta=0.012$ (0.001-0.025), $p<0.05$
	ΣΔ	$\beta=0.288$ (0.023-0.553), $p<0.03$	NS
Clock-Test	Ηλικία (έτη)	$\beta=0.015$ (0.004-0.027), $p<0.001$	$\beta=0.012$ (0.001-0.029), $p<0.05$
	ΣΔ	$\beta=0.299$ (0.03-0.555), $p<0.02$	NS
I.A.D.L	ΣΔ	$\beta=0.251$ (0.119-0.383), $p<0.001$	NS

Z.B.1.γ. Η γνωστική λειτουργία στα υπερτασικά άτομα

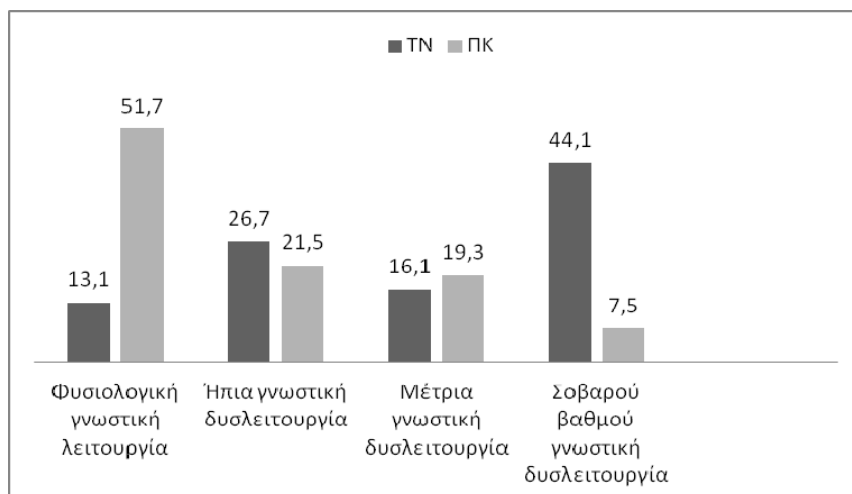
Στα υπερτασικά άτομα, διαπιστώθηκε σε ποσοστό 71.5% φυσιολογική γνωστική λειτουργία, σε ποσοστό 26.5% ήπια γνωστική δυσλειτουργία, και σε ποσοστό 2% μέτρια γνωστική δυσλειτουργία, ενώ κανένας υπερτασικός δεν παρουσίασε σοβαρού βαθμού γνωστική δυσλειτουργία (Εικόνα 22).

Στη μονοπαραγοντική παλίνδρομη ανάλυση φάνηκε η συσχέτιση της ήπιας γνωστικής δυσλειτουργίας με την ηλικία ($p<0.01$), το κάπνισμα ($p<0.03$), το ιστορικό του ΣΔ ($p<0.033$), τα επίπεδα της ΠΠ <60 mmHg ($p<0.004$) την αγωγή με μονοθεραπεία με CCBs ($p<0.006$). Επιπρόσθετα και στην πολυπαραγοντική παλίνδρομη ανάλυση, φάνηκε η θετική συσχέτιση της ηλικίας [$\beta=0.006$ (0.001 έως 0.013), $p<0.05$] και του καπνίσματος [$\beta=0.480$ (0.001 έως 0.013), $p<0.05$] με τη σοβαρού βαθμού γνωστική δυσλειτουργία σύμφωνα με τη δοκιμασία του M.M.S.E. Στην κλίμακα Clock-Drawing, το κάπνισμα [$\beta=0.620$ (0.320 έως 0.918), $p<0.001$] και τα επίπεδα της ΠΠ ≤ 60 mmHg [$\beta=0.172$ (0.047 έως 0.297), $p<0.007$] υπερισχύουν μεταξύ των άλλων παραγόντων. Τέλος, θετική συσχέτιση στην κλίμακα I.A.D.L. είχε η ηλικία [$\beta=0.012$ (0.006 έως 0.017), $p<0.001$], το κάπνισμα [$\beta=0.376$ (0.012 έως 0.765), $p<0.05$], τα επίπεδα της ΠΠ ≤ 60 mmHg [$\beta=0.162$ (0.001 έως 0.324), $p<0.05$] και η μονοθεραπεία με CCBs [$\beta=0.167$ (0.010 έως 0.341), $p<0.344$] (Πίνακας 26).

Z.B.2. Η γνωστική λειτουργία στην εξωνεφρική κάθαρση

Αρχικά επιλέχθηκαν να συμμετέχουν στη μελέτη 94 ασθενείς. Ωστόσο, 15 άτομα που υποβάλλονταν σε TN και 13 που υποβάλλονταν σε ΠΚ αποκλείστηκαν καθώς δεν πληρούσαν τα κριτήρια ένταξης. Τελικά στη μελέτη εντάχθηκαν 66 ασθενείς των οποίων τα δημογραφικά και βιοχημικά χαρακτηριστικά αναγράφονται στους πίνακες 16 και 17. Μεταξύ των δυο ομάδων, εξωνεφρική κάθαρση με TN και ΠΚ δεν διαπιστώθηκε σημαντική διαφορά όσον αφορά το φύλο, το επίπεδο εκπαίδευσης, τη μέση τιμή της ηλικίας 60.4 (27-74) vs. 56.7 (24-74) για TN και ΠΚ αντίστοιχα καθώς και τη χρονική διάρκεια που υποβάλλονταν σε AMK (31.6 ± 13.6 vs. 23.9 ± 22.1 μήνες για TN και ΠΚ αντίστοιχα, $p<0.09$). Ωστόσο, η μέση τιμή της ημερήσιας επάρκειας κάθαρσης για την ομάδα που υποβάλλονταν σε TN ήταν χαμηλότερη, σε σύγκριση με την εβδομαδιαία τιμή στην ομάδα της ΠΚ (1.27 ± 0.23 vs. 2.27 ± 0.8 , $p<0.01$). Μεταξύ των δυο ομάδων, υπήρξε διαφορά στη συχνότητα του ΣΔ και το ιστορικό ΣΝ, όπως φαίνεται στον πίνακα 9. Μεταξύ των ομάδων, δεν παρατηρήθηκε καμία σημαντική διαφορά, όσον αφορά τη δυσλιπιδαιμία, την αναιμία και το δευτεροπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό. Οι ασθενείς που υποβάλλονταν σε TN παρουσίασαν υψηλότερα επίπεδα PTH του ορού σε σύγκριση με την ομάδα των περιτοναϊκών ασθενών (322 ± 171.8 vs. 191.107 ± 107.2 , $p<0.005$). Κανένας από τους συμμετέχοντες δεν είχε επίπεδα αιμοσφαιρίνης <10 g/dl, σύμφωνα με τα κριτήρια

αποκλεισμού. Η εικόνα 23 παρουσιάζει τα επίπεδα της γνωστικής δυσλειτουργίας στους ασθενείς που υποβάλλονταν σε TN και σε ΠΚ αντίστοιχα, σύμφωνα με τον προαναφερόμενο αλγόριθμο του πίνακα 25.



Εικόνα 23. Η εκτίμηση της γνωστικής λειτουργίας στην εξωνεφρική κάθαρση

Οι ασθενείς που υποβάλλονταν σε εξωνεφρική κάθαρση με τη μέθοδο του TN σε ποσοστό 13.1% είχαν φυσιολογική γνωστική λειτουργία, σε ποσοστό 26.7% είχαν ήπια γνωστική δυσλειτουργία, σε ποσοστό 16.1% είχαν μέτρια και σε ποσοστό 44.1% είχαν σοβαρού βαθμού γνωστική δυσλειτουργία. Στη μονοπαραγοντική παλίνδρομη ανάλυση, φάνηκε ότι ηλικία ($p<0.001$), τα χαμηλά επίπεδα αιμοσφαιρίνης (<11 g/dl, $p<0.001$), η διάρκεια της AMK (>24 μήνες, $p<0.02$), και η επάρκεια ημερήσιας κάθαρσης Kt/V (>1.2 , $p<0.01$), συσχετίστηκαν με τη σοβαρού βαθμού γνωστική δυσλειτουργία (Πίνακας 27).

Πίνακας 27. Μονοπαραγοντική και πολυπαραγοντική ανάλυση των παραγόντων για τις κλίμακες της γνωστικής λειτουργίας στην εξωνεφρική κάθαρση			
Κλίμακες γνωστικής λειτουργίας	Παράγοντας	Μονοπαραγοντική ανάλυση β (95% CI) <i>p</i>	Πολυπαραγοντική ανάλυση β (95% CI) <i>p</i>
TN			
M.M.S.E	Ηλικία (έτη)	$\beta=0.007$ (0.004-0.001), $p<0.001$	$\beta=0.09$ (0.002-0.016), $p<0.01$
	Hb <11 (g/dl)	$\beta=0.223$ (0.123-0.324), $p<0.001$	$\beta=0.228$ (0.007-0.449), $p<0.04$
Clock-Test	Διάρκεια AMK (>24 μήνες)	$\beta=0.356$ (0.052-0.659), $p<0.02$	$\beta=0.439$ (0.240-0.758), $p<0.001$
	Βιταμίνη D	$\beta=-0.380$ (0.036-0.725), $p<0.03$	$\beta=0.494$ (0.244-0.758), $p<0.01$
	Ηλικία (έτη)	$\beta=0.010$ (0.007-0.013), $p<0.001$	$\beta=0.009$ (0.007-0.012), $p<0.0001$
I.A.D.L	Hb <11 (g/dl)	$\beta=0.237$ (0.124-0.351), $p<0.001$	$\beta=0.188$ (0.082-0.294), $p<0.001$
	Ηλικία (έτη)	$\beta=0.02$ (0.001-0.004), $p<0.02$	$\beta=0.009$ (0.003-0.016), $p<0.03$
	Kt/V >1.2	$\beta=-0.331$ (0.596-0.066), $p<0.01$	$\beta=-0.279$ (-0.530-0.021), $p<0.03$
ΠΚ			
M.M.S.E	Ηλικία (έτη)	$\beta=0.001$ (0.002-0.022), $p<0.001$	NS
Clock-Test	Ηλικία (έτη)	$\beta=0.012$ (0.022-0.022), $p<0.01$	$\beta=0.009$ (0.001-0.019), $p<0.05$
	Hb <11 (g/dl)	$\beta=0.354$ (0.05-0.656), $p<0.023$	NS

Επιπρόσθετα, στην πολυπαραγοντική ανάλυση που έγινε για την κλίμακα M.M.S.E βρέθηκε θετική συσχέτιση με την ηλικία [$\beta=0.09$ (0.002 έως 0.016), $p<0.01$] τα επίπεδα της Hb <11 g/dl [$\beta=0.228$ (0.007 έως 0.449), $p<0.04$] καθώς και τη διάρκεια της AMK [$\beta=0.439$ (0.240 έως 0.758), $p<0.001$].

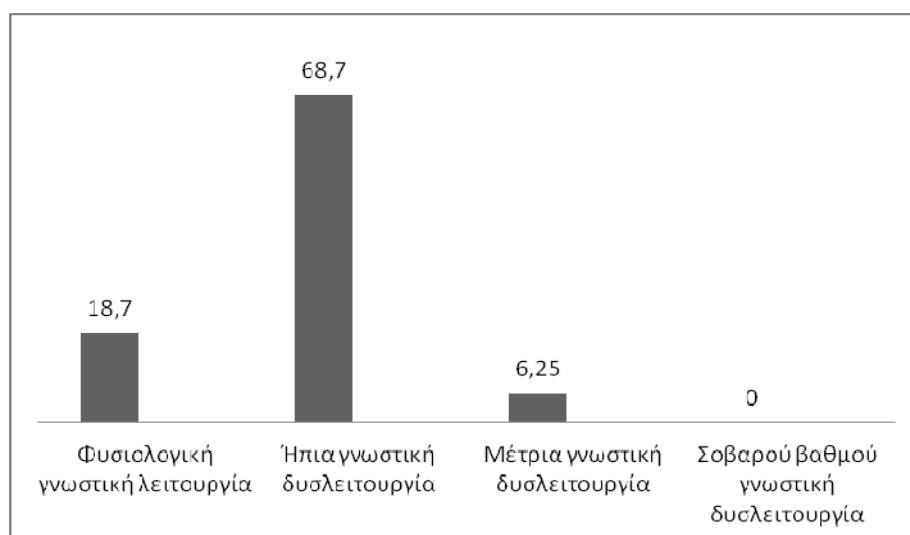
Για την κλίμακα Clock-Drawing, βρέθηκε θετική συσχέτιση με την ηλικία [$\beta=0.009$ (0.007 έως 0.012), $p<0.0001$] και τα επίπεδα της Hb <11 g/dl [$\beta=0.188$ (0.082-0.294), $p<0.001$]. Τέλος, για την κλίμακα I.A.D.L, θετική συσχέτιση βρέθηκε με την ηλικία [$\beta=0.009$ (0.003 έως 0.016), $p<0.03$] και αρνητική συσχέτιση με την επάρκεια κάθαρσης [$\beta=-0.279$ (-0.530-0.021), $p<0.03$].

Οι ασθενείς που υποβάλλονταν σε εξωνεφρική κάθαρση με τη μέθοδο της ΠΚ είχαν σε ποσοστό 51.7% φυσιολογική γνωστική λειτουργία, σε ποσοστό 21.5% ήπια γνωστική δυσλειτουργία, σε ποσοστό 19.3% μέτρια γνωστική δυσλειτουργία και σε ποσοστό 7.5% σοβαρού βαθμού γνωστική δυσλειτουργία (Εικόνα 23). Σε αυτή την ομάδα ασθενών, παράγοντες όπως η ηλικία ($p<0.001$) και τα επίπεδα της Hb <11 g/dl ($p<0.023$), βρέθηκε να έχουν θετική συσχέτιση με τη σοβαρού βαθμού γνωστική δυσλειτουργία.

Πιο συγκεκριμένα, στην πολυπαραγοντική ανάλυση, η ηλικία είχε θετική συσχέτιση με την κλίμακα Clock-Drawing [$\beta=0.009$ (0.001-0.019) $p<0.05$], ενώ η κλίμακα I.A.D.L δεν περιέχεται στο πίνακα 25 διότι μόνο ένα πολύ μικρό ποσοστό, (5.8%) των ασθενών παρουσίασαν σοβαρού βαθμού γνωστική δυσλειτουργία (Εικόνα 23, Πίνακας 27).

Z.B.3. Η γνωστική λειτουργία στη μεταμόσχευση νεφρού

Στους μεταμοσχευμένους ασθενείς, διαπιστώθηκε σε ποσοστό 18.7% φυσιολογική γνωστική λειτουργία, σε ποσοστό 68.7% ήπια γνωστική δυσλειτουργία, σε ποσοστό 6.25% μέτρια γνωστική δυσλειτουργία ενώ κανένας μεταμοσχευμένος ασθενής δεν παρουσίασε σοβαρού βαθμού γνωστική δυσλειτουργία (Εικόνα 24).



Εικόνα 24. Η εκτίμηση της γνωστικής λειτουργίας στους μεταμοσχευμένους ασθενείς

Z.Γ. Συσχέτιση της αρτηριακής σκληρίας και της γνωστικής δυσλειτουργίας

Μελετήσαμε τη συσχέτιση της ΑΣ όπως αυτή εκφράζεται μέσω της ΤΣΚ και του ΔΕ, με τις μορφές της γνωστικής δυσλειτουργίας, (ήπια έως σοβαρού βαθμού). Αρχικά, σε μη προσαρμοσμένο μοντέλο, στη συνέχεια σε προσαρμοσμένο για την ηλικία, το φύλο και το επίπεδο εκπαίδευσης (Πρώτο Μοντέλο) και τέλος σε μοντέλο που περιλάμβανε επιπρόσθετους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου (ΒΜΙ, ΣΔ, ΣΑΠ, ΠΠ, κάπνισμα, T-Chol και HDL-C) (Δεύτερο Μοντέλο) (Πίνακας 28).

Ζ.Γ.1. Συσχέτιση της αρτηριακής σκληρίας και της γνωστικής δυσλειτουργίας στο σύνολο των ασθενών

Στον πίνακα 28, φαίνεται η συσχέτιση της ΤΣΚ και του ΔΕ με την γνωστική δυσλειτουργία στο μη προσαρμοσμένο μοντέλο και στα δυο προσαρμοσμένα μοντέλα. Στο πρώτο μοντέλο, υπήρξε ισχυρή συσχέτιση και για τους δυο παράγοντες της ΑΣ, ΤΣΚ και ΔΕ, σε συσχέτιση με την γνωστική δυσλειτουργία. Στο δεύτερο μοντέλο, η ΤΣΚ δεν συσχετιζόταν στατιστικά σημαντικά με την γνωστική λειτουργία, σε αντίθεση με το ΔΕ που εμφάνιζε σημαντική συσχέτιση με την γνωστική δυσλειτουργία ανεξάρτητα από την ηλικία, το φύλο, το επίπεδο μόρφωσης, το BMI, τα επίπεδα της ΣΑΠ, της ΠΠ, το κάπνισμα, την T-Chol και την HDL- C.

Πίνακας 28. Συσχέτιση της ΑΣ και της γνωστικής δυσλειτουργίας σε μη προσαρμοσμένο μοντέλο στο σύνολο των ασθενών			
	M.M.S.E β (95% CI) p	Clock-Drawing β (95% CI) p	I.A.D.L β (95% CI) p
ΤΣΚ	-0.106 (-0.158 έως 0.053) <0.001	-0.395(-0.595 έως -0.190) <0.001	0.147 (0.081 έως 0.212) <0.001
ΔΕ	-0.518 (-0.740 έως -0.296) <0.001	-2.497 (-3.327 έως - 1.667) <0.001	0.664 (0.387 έως 0.942) <0.001
Συσχέτιση της ΑΣ και της γνωστικής δυσλειτουργίας σε προσαρμοσμένο μοντέλο (πρώτο μοντέλο)			
	M.M.S.E β (95% CI) p	Clock-Drawing β (95% CI) p	I.A.D.L β (95% CI) p
ΤΣΚ	-0.060 (-0.073 έως -0.041) <0.001	-0.215 (-0.267 έως -0.163) <0.001	0.075 (0.059 έως 0.052) <0.001
ΔΕ	-0.243 (-0.313 έως -0.173) <0.001	-0.926(-1.198 έως -0.656) <0.001	0.305 (0.217 έως 0.393) <0.001
Συσχέτιση της ΑΣ και της γνωστικής δυσλειτουργίας σε προσαρμοσμένο μοντέλο (δεύτερο μοντέλο)			
	M.M.S.E β (95% CI) p	Clock-Drawing β (95% CI) p	I.A.D.L β (95% CI) p
ΤΣΚ	0.006(-0.056 έως -0.675) NS	0.023(-0.217 έως 0.262) NS	-0.011(-0.092 έως -0.031) NS
ΔΕ	-0.252 (-0.405 έως -0.099) <0.001	-0.863(-0.456 έως -0.246) <0.005	0.277(0.083 έως 0.472) <0.005

Z.Γ.2. Συσχέτιση της αρτηριακής σκληρίας και της γνωστικής δυσλειτουργίας στη χρόνια νεφρική νόσο και στην εξωνεφρική κάθαρση

Στο σύνολο των ασθενών με ΧΝΝ, υπήρξε θετική συσχέτιση της ΤΣΚ και του ΔΕ στο μη προσαρμοσμένο μοντέλο και στο πρώτο μοντέλο προσαρμογής με την γνωστική δυσλειτουργία. Όταν όμως το μοντέλο προσαρμόστηκε στους επιπρόσθετους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου (δεύτερο μοντέλο), η στατιστική σημαντικότητα δεν διατηρήθηκε για κανέναν από τους δείκτες της ΑΣ (Πίνακας 29).

Πίνακας 29. Συσχέτιση της ΑΣ και της γνωστικής δυσλειτουργίας σε μη προσαρμοσμένο μοντέλο στη ΧΝΝ και εξωνεφρική κάθαρση			
	M.M.S.E β (95% CI) p	Clock-Drawing β (95% CI) p	I.A.D.L β (95% CI) p
ΤΣΚ	-0.125 (-0.192 έως 0.059) <0.001	-0.440(-0.701 έως -0.180) <0.001	0.185 (0.101 έως 0.269) <0.001
ΔΕ	-0.189 (-0.440 έως -0.062) NS	-1.109 (-2.064 έως -1.53) <0.023	0.205 (-0.110 έως -0.592) <0.001
Συσχέτιση της ΑΣ και της γνωστικής δυσλειτουργίας σε προσαρμοσμένο μοντέλο (πρώτο μοντέλο)			
	M.M.S.E β (95% CI) p	Clock-Drawing β (95% CI) p	I.A.D.L β (95% CI) p
ΤΣΚ	-0.090(-0.088 έως -0.049) <0.001	-0.278(-0.352έως -0.204) <0.001	0.098 (0.074έως 0.122) <0.001
ΔΕ	-0.043(-0.080 έως -0.007) <0.002	-0.241(-0.379έως -0.104) <0.001	0.055 (0.009 έως0.102) <0.001
Συσχέτιση της ΑΣ και της γνωστικής δυσλειτουργίας σε προσαρμοσμένο μοντέλο (δεύτερο μοντέλο)			
	M.M.S.E β (95% CI) p	Clock-Drawing β (95% CI) p	I.A.D.L β (95% CI) p
ΤΣΚ	0.009(-0.304 έως -0.05) NS	0.042(-0.313 έως 0.398) NS	-0.024(-0.142 έως -0.093) NS
ΔΕ	-0.304(-0.663 έως -0.053) NS	-1.135(-2.526 έως -0.255) NS	0.341(-0.113 έως 0.794) NS

Z.Γ.3. Συσχέτιση της αρτηριακής σκληρίας και της γνωστικής δυσλειτουργίας στα υπερτασικά άτομα

Στην ομάδα των υπερτασικών ατόμων, φαίνεται ότι ακόμη και στο δεύτερο προσαρμοσμένο μοντέλο για όλους τους επιπρόσθετους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου ο ΔΕ είναι αυτός που μπορεί να προβλέψει την γνωστική βλάβη του εγκεφάλου ενώ η ΤΣΚ δεν φαίνεται να διατηρεί τη στατιστική σημαντικότητα μετά την αναπροσαρμογή του μοντέλου. Ο ΔΕ συσχετίζεται σημαντικά και φαίνεται να είναι ο ισχυρός δείκτης πρόβλεψης γνωστικής δυσλειτουργίας, ακόμη και στο δεύτερο μοντέλο προσαρμογής στην ομάδα αυτή σε αντίθεση με τους ασθενείς στη ΧΝΝ (Πίνακας 30).

Πίνακας 30. Συσχέτιση της ΑΣ και της γνωστικής δυσλειτουργίας σε μη προσαρμοσμένο μοντέλο στα υπέρτασικά άτομα			
	M.M.S.E β (95% CI) p	Clock-Drawing β (95% CI) p	I.A.D.L β (95% CI) p
ΤΣΚ	-0.070 (-0.138 έως 0.002) <0.004	-0.296(-0.553 έως -0.038) <0.002	0.072 (0.014 έως 0.159) NS
ΔΕ	-0.571 (-0.822 έως -0.315) <0.001	-2.723 (-0.365 έως - 1.787) <0.001	0.696 (-0.373 έως -1.020) <0.001
Συσχέτιση της ΑΣ και της γνωστικής δυσλειτουργίας σε προσαρμοσμένο μοντέλο (πρώτο μοντέλο)			
	M.M.S.E β (95% CI) p	Clock-Drawing β (95% CI) p	I.A.D.L β (95% CI) p
ΤΣΚ	-0.058(-0.074 έως -0.042) <0.001	-0.186(-0.250έως -0.122) <0.001	0.061 (0.0404έως 0.083) <0.001
ΔΕ	-0.234(-0.318 έως -0.150) <0.001	-0.8601(-1.876 έως -0.544) <0.001	0.263 (0.155 έως0.371) <0.001
Συσχέτιση της ΑΣ και της γνωστικής δυσλειτουργίας σε προσαρμοσμένο μοντέλο (δεύτερο μοντέλο)			
	M.M.S.E β (95% CI) p	Clock-Drawing β (95% CI) p	I.A.D.L β (95% CI) p
ΤΣΚ	0.031(-0.923 έως -0.153) NS	0.094(-0.369 έως 0.556) NS	-0.197(-0.197 έως -0.111) NS
ΔΕ	-0.187(-0.311 έως -0.064) <0.003	-0.733(-1.203 έως- 0.270) <0.002	0.162(-0.004 έως 0.320) <0.004

Η. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η.1. Η ταχύτητα σφυγμικού κύματος στη χρόνια νεφρική νόσο, τους υπερτασικούς ασθενείς και τη μέθοδο εξωνεφρικής κάθαρσης

Σύμφωνα με τις οδηγίες που εκδόθηκαν από την Ευρωπαϊκή Εταιρία Υπέρτασης (ESH) μετρήσεις της ΤΣΚ >12 m/sec συσχετίζονται με την ύπαρξη υπο-κλινικής βλάβης σε όργανο στόχο²⁰² ενώ αύξηση της ΤΣΚ σε τιμές μεγαλύτερες από >13 m/sec αποτελούν ισχυρό και ανεξάρτητο προγνωστικό δείκτη του αυξημένου καρδιαγγειακού κινδύνου σε ασθενείς με υπέρταση, ακόμη και χωρίς κλινικά εμφανή αρτηριοσκλήρυνση¹⁰.

Στη μελέτη μας καμία ομάδα ασθενών δεν παρουσίασε μέση τιμή ΤΣΚ >12 m/sec. Η μεγαλύτερη αύξηση της μέσης τιμής της ΤΣΚ ήταν στους ασθενείς που υποβάλλονταν σε εξωνεφρική κάθαρση με τη μέθοδο του TN που σε σύγκριση με τα υπερτασικά άτομα παρουσίασαν μια αύξηση κατά 0.5 m/sec. Η αύξηση αυτή θα πρέπει να λαμβάνεται ως σημαντική καθώς έχει δείχθει ότι σε ασθενείς με ΧΝΝ μια αύξηση της ΤΣΚ κατά 1 m/sec συσχετίζεται με 14% αύξηση της ολικής θνησιμότητας⁴⁸.

Είναι γνωστό ότι η ΑΣ παρουσιάζει αύξηση στους ασθενείς με ΧΝΝ και ιδιαίτερα αυτή είναι μεγαλύτερη σε όσους υποβάλλονται σε εξωνεφρική κάθαρση, σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό^{203,204}. Στη μελέτη μας σε σύγκριση με τα υπερτασικά άτομα, η ΤΣΚ παρουσίασε αύξηση στους ασθενείς σταδίου 1-4, η οποία ήταν ακόμη μεγαλύτερη στους ασθενείς που υποβάλλονται σε εξωνεφρική κάθαρση με TN, δεδομένα που συνηγορούν με την υπάρχουσα βιβλιογραφία και που επιβεβαιώνουν τελικά την επιδείνωση της ΤΣΚ με την ύπαρξη και τη σταδιακή εξέλιξη της νεφρικής βλάβης. Είναι ενδιαφέρον το γεγονός ότι, η ΤΣΚ δεν παρουσίασε σημαντική διαφορά μεταξύ των ασθενών με ΧΝΝ σταδίου 1-4 στο σύνολο τους και των ασθενών που υποβάλλονται σε εξωνεφρική κάθαρση. Στα ίδια συμπεράσματα κατέληξαν οι Sigrist και συν.²⁰⁵ στη μελέτη τους σε ασθενείς με ΧΝΝ προτελικού σταδίου και σε εξωνεφρική κάθαρση. Τα αποτελέσματα αυτά αποδόθηκαν στην ιδιαίτερα προχωρημένη αρτηριοσκλήρυνση των αγγείων σε αυτούς τους ασθενείς.

Στη μελέτη μας η αύξηση της ΤΣΚ στην ομάδα των ασθενών που υποβάλλονταν σε TN θα μπορούσε να αποδοθεί στην υπερ-υδάτωση που έχουν αυτοί οι ασθενείς αλλά και ίσως και στην αυξημένη συχνότητα των ασθενών με ΣΔ. Η υπερυδάτωση, συχνό πρόβλημα στους ασθενείς που υποβάλλονται σε ΑΜΚ, έχει επίπτωση στη μεγάλη επιβάρυνση του καρδιαγγειακού δικτύου ενώ υπάρχουν ενδείξεις ότι διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην εμφάνιση της ΑΣ. Οι Conic και συν.⁸⁴ πιστοποίησαν σε μια και μόνο

συνεδρία AMK, τη μεγάλη μείωση των κυμάτων ανάκλασης σε ποσοστό 88% σε ασθενείς που υποβάλλονται σε TN, γεγονός που αναδεικνύει την επίδραση της υπερυδάτωσης στην ΤΣΚ. Από την άλλη μεριά, στη διεθνή βιβλιογραφία υπάρχουν αντικρουόμενα δεδομένα²⁰⁶. Αντίθετα οι Yang και συν. έδειξαν ότι η AMK μειώνει την ΤΣΚ σε σύγκριση με τους ασθενείς με ΧΝΝ²⁰⁶. Πρέπει ωστόσο να σημειωθεί ότι σε αυτήν τη μελέτη δεν συμπεριλήφθησαν διαβητικοί ασθενείς.

Στη σύγκριση μεταξύ των ασθενών που υποβάλλονταν σε διαφορετικές μεθόδους εξωνεφρικής κάθαρσης, οι ασθενείς σε TN παρουσίασαν αύξηση της ΤΣΚ σε σύγκριση με τους ασθενείς που υποβάλλονταν σε ΠΚ. Τα αποτελέσματα μας συμφωνούν επίσης και με τα δεδομένα των Chang CH και συν.²⁰⁷ που έδειξαν ότι οι ασθενείς σε TN παρουσίασαν επιδείνωση τόσο της ΑΣ, όσο και της διαστολικής δυσλειτουργίας σε σύγκριση με τους ασθενείς που υποβάλλονταν σε συνεχή ΠΚ.

Η επιδείνωση της ΑΣ επιταχύνεται όταν συνυπάρχει και υπέρταση²¹. Επιπρόσθετα, η ηλικία έχει συνδεθεί άμεσα με την ΑΣ αλλά και την υπέρταση. Στη μελέτη μας η ΤΣΚ συσχετίστηκε σημαντικά με την ηλικία σε όλες τις ομάδες του πληθυσμού μας. Παρόλο που τα υπερτασικά άτομα είχαν μικρότερη ηλικία σε σύγκριση με τους ασθενείς που συμμετείχαν στις άλλες ομάδες, βρέθηκε σημαντική συσχέτιση της ηλικίας με την ΤΣΚ. Σε νεαρά άτομα, τα αυξημένα επίπεδα ΑΠ προκαλούν αύξηση της δια-τοιχωματικής πίεσης των αρτηριών. Η συγκεκριμένη μορφή υπέρτασης σε νέους ενήλικες παρουσιάζεται με αυξημένα επίπεδα κύρια της ΔΑΠ. Σε αντίθεση, την υπέρταση των ηλικιωμένων ατόμων χαρακτηρίζει κύρια η μεμονωμένη ΣΑΠ και η διεύρυνση της πίεσης παλμού ως δείκτης της αυξημένης ΑΣ. Το βασικό ερώτημα είναι εάν η υπέρταση οδηγεί σε ΑΣ ή εάν ισχύει το αντίθετο. Η υπέρταση οδηγεί σε ΑΣ μέσω δομικών και λειτουργικών αλλαγών των αγγείων. Δεδομένα από τη μελέτη Framingham²¹ έδειξαν ότι η μη ελεγχόμενη υπέρταση μπορεί να επιταχύνει τον ρυθμό σκλήρυνσης των αγγείων, με τελικό αποτέλεσμα τη δημιουργία ενός φαύλου κύκλου μεταξύ υπέρτασης και σκληρίας. Στο ίδιο συμπέρασμα κατέληξαν και οι Benetos και συν.³⁰ οι οποίοι έδειξαν ότι ο ετήσιος ρυθμός αύξησης της ΑΣ είναι υψηλότερος σε υπερτασικούς ασθενείς υπό θεραπευτική αγωγή σε σύγκριση με τους νορμοτασικούς ασθενείς αποδεικνύοντας έτσι, την επιτάχυνση της σκλήρυνσης των αγγείων στους υπερτασικούς ασθενείς. Στη δική μας μελέτη, η ΤΣΚ συσχετίζεται με τη ΣΑΠ και την ΠΠ. Οι ασθενείς μας παρουσιάζουν σε υψηλό ποσοστό ΑΠ, ενώ τα επίπεδα ρύθμισης όπως προκύπτει από τον πίνακα 6 είναι σε ικανοποιητικά

επίπεδα. Ωστόσο, παρά την ικανοποιητική ρύθμιση η συσχέτιση με την ΤΣΚ, αποδεικνύει την άμεση σχέση την υπέρτασης με την ΑΣ.

Από τα αποτελέσματα μας φάνηκε η σημαντική συσχέτιση του ΣΔ με την αυξημένη ΤΣΚ. Ο ΣΔ έχει χαρακτηριστεί ως ισοδύναμο καρδιαγγειακού κινδύνου²⁰⁸. Τα αποτελέσματα μας συμφωνούν με μελέτη που έγινε σε μεγαλύτερο δείγμα διαβητικών ασθενών και έδειξε τη συσχέτιση του ΣΔ με την αυξημένη ΤΣΚ²⁰⁹. Ωστόσο, στην τελευταία μελέτη στο πολλαπλό μοντέλο ανάλυσης όταν ο ΣΔ συμπεριλήφθη ως μεταβλητή παράμετρος μαζί με την ηλικία, στο σύνολο των ασθενών και στις υπό-ομάδες, δεν ήταν εξίσου σημαντικός παράγοντας όσο η ηλικία για την αύξηση της ΤΣΚ.

Στη μελέτη μας δεν κατηγοριοποιήσαμε τους ασθενείς μας, σε ηλικιωμένους και διαβητικούς καθώς ο αριθμός των ασθενών μας με διαβήτη ήταν μικρός. Αντίθετα οι Shoji και συν⁴⁷ που συμπεριέλαβαν ασθενείς με ΧΝΝ με ή χωρίς ΣΔ έδειξαν ότι όταν η ΤΣΚ περιελήφθη ως μεταβλητή στην ανάλυση, ο διαβήτης δεν ήταν πλέον σημαντικός παράγοντας για την ολική θνησιμότητα όπως η ΤΣΚ.

Εκτός όμως από τους κοινούς παράγοντες που επηρέασαν σημαντικά την ΤΣΚ σε όλες τις ομάδες της μελέτης μας, ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός ότι επιπρόσθετοι *μη παραδοσιακοί* παράγοντες που συνδέονται με τους κλασικούς παράγοντες κινδύνου, όπως η ηλικία, η υπέρταση και ο ΣΔ παρουσίασαν σημαντική συσχέτιση με την ΤΣΚ σε κάθε ομάδα ξεχωριστά. Έτσι, η CRP που εκφράζει τη συνυπάρχουσα φλεγμονή συσχετίστηκε σημαντικά με την ΤΣΚ στους ασθενείς με ΧΝΝ σταδίου 1-4 καθώς επίσης και στα υπερτασικά άτομα, ένα εύρημα που ωστόσο σε αυτές τις ομάδες των ασθενών δεν επιβεβαιώθηκε με τα επίπεδα του ινωδογόνου. Τα αποτελέσματα μας επιβεβαιώνουν πρόσφατες μελέτες που έδειξαν ότι η χρόνια χαμηλού βαθμού φλεγμονή (Low-grade inflammation) μπορεί να διαδραματίζει βασικό ρόλο στην παθογένεια της αθηροσκλήρωσης και να συσχετίζεται με τον αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο²¹⁰. Ειδικότερα, η CRP έχει δείξει ότι συσχετίζεται με την ΠΠ²¹¹ και την ΑΣ τόσο στον γενικό πληθυσμό²¹² όσο και στη ΧΝΝ^{213,214}. Ένας άλλος μη παραδοσιακός παράγοντας αθηροσκλήρωσης εκτός από την CRP, είναι και η πρωτεϊνουρία. Στη μελέτη μας φάνηκε ότι η πρωτεϊνουρία, σε επίπεδα μικροαλβουμιουρίας συσχετίζεται με την ΤΣΚ στην ομάδα των υπερτασικών. Στη διεθνή βιβλιογραφία μεγάλη συζήτηση έχει προκαλέσει ο ρόλος της μικροαλβουμιουρίας τόσο ως παράγοντας αθηροσκλήρωσης, όσο και ως παράγοντας ενδοθηλιακής βλάβης. Έχει ιδιαίτερα επισημανθεί ο ρόλος και η χρησιμότητα της μικροαλβουμιουρίας ως δείκτη ενδοθηλιακής βλάβης και ως δείκτης καρδιαγγειακού

κινδύνου²¹⁵. Υποστηρίζεται πλέον σε υπερτασικούς ασθενείς²¹⁶ και ο σημαντικός ρόλος της στην εξέλιξη της ΑΣ. Τα αποτελέσματα μας συμφωνούν με τις παραπάνω μελέτες, επειδή στα υπερτασικά άτομα της μελέτης μας η ΤΣΚ συσχετίστηκε σημαντικά τόσο με τη μικροαλβουμιουρία όσο και με την CRP, ευρήματα που αντικατοπτρίζουν την ύπαρξη ενδοθηλιακής και αθηρωματικής βλάβης στους ασθενείς μας.

H.2. Ο δείκτης ενίσχυσης στη χρόνια νεφρική νόσο, τους υπερτασικούς ασθενείς και τη μέθοδο εξωνεφρικής κάθαρσης

Στη μελέτη μας, οι ασθενείς με ΧΝΝ σε σύγκριση με τους υπερτασικούς ασθενείς παρουσίασαν αύξηση του ΔΕ, ενώ αυτή η επιδείνωση του ΔΕ ήταν ανάλογη με την εξέλιξη των σταδίων της ΧΝΝ 1-4. Επίσης και εδώ τα δεδομένα μας συμφωνούν με την πρόσφατη βιβλιογραφία²¹⁷. Ο ΔΕ είναι μια σύνθετη παράμετρος, αντιπροσωπεύει τις ανακλαστικές ιδιότητες του περιφερικού αρτηριακού δικτύου και τις ελαστικές ιδιότητες των μεγάλων αγγείων. Επιπλέον, θεωρείται παράγοντας της συστηματικής αρτηριακής δυσκαμψιάς. Η ΤΣΚ και ο ΔΕ αν και συσχετίζονται, δεν είναι ωστόσο παρόμοιοι δείκτες. Ο ΔΕ, ως δείκτης της ΑΣ, αποδείχτηκε ανεξάρτητος παράγοντας καρδιαγγειακού κινδύνου στους ασθενείς σε εξωνεφρική κάθαρση³⁵. Επιπρόσθετα, οι μελέτες που χρησιμοποίησαν το ΔΕ για να εκτιμήσουν την ΑΣ έδειξαν ότι, μια αύξηση κατά 10% του δείκτη, αντιστοιχεί σε 1.51 αύξηση του σχετικού καρδιαγγειακού κινδύνου³⁵.

Ο ΔΕ φαίνεται να είναι πιο χαμηλός στους ασθενείς που υποβάλλονται σε ΠΚ⁵. Στη δική μας μελέτη ο ΔΕ ήταν πράγματι χαμηλότερος στους ασθενείς που υποβάλλονταν σε ΠΚ γεγονός που έρχεται σε μερική αντίθεση με τη μελέτη των Conic και συν. που σε μια προσπάθεια σύγκρισης των μεθόδων εξωνεφρικής κάθαρσης, TN και ΠΚ, έδειξαν ότι οι ασθενείς που υποβάλλονταν σε ΠΚ είχαν πιο αυξημένα ΤΣΚ και ΔΕ σε σύγκριση με τους ασθενείς που υποβάλλονταν σε εξωνεφρική κάθαρση με τη μέθοδο του TN. Οι ερευνητές απέδωσαν το τελικό αποτέλεσμα στο κακό λιπιδαιμικό προφίλ των περιτοναϊκών ασθενών ως μακροπρόθεσμο επακόλουθο της μεθόδου. Στη δική μας μελέτη, οι ασθενείς και στις δυο μεθόδους είχαν παρόμοιο λιπιδαιμικό προφίλ για τις τιμές της T-CHOL, TGLs και HDL-C. Επιπρόσθετα, οι ασθενείς σε ΠΚ έχει περιγραφεί ότι έχουν λιγότερο οξειδωτικό stress²¹⁸ και κατά συνέπεια δικαιολογείται η μειωμένη ΑΣ και ο πιο χαμηλός ΔΕ. Τέλος όπως αναφέρθηκε και παραπάνω, σημαντικό ρόλο στο αποτέλεσμα αυτό έχει και η

συμμετοχή των διαβητικών ασθενών που ήταν περισσότεροι στην ομάδα των ασθενών που υποβάλλονταν σε TN σε αντίθεση με την ομάδα της ΠΚ.

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μελέτης, ο ΔΕ συσχετίστηκε με τη μειωμένη HDL-C στους ασθενείς με ΧΝΝ σταδίου 1-4. Το αποτέλεσμα αυτό είναι ενδεικτικό της χρόνιας αθηρωμάτωσης, της φλεγμονής και της συστηματικής δυσκαμψίας στους ασθενείς αυτούς. Γενικότερα, η δυσλιπιδαιμία είναι ένας σημαντικός παράγοντας κινδύνου για την ΚΑΝ και συνδέεται τόσο με τη δυσλειτουργία του ενδοθηλίου²¹⁹, όσο και με την τοπική και συστηματική αρτηριακή δυσκαμψία²²⁰. Έτσι αύξηση της ΑΣ μπορεί να οφείλεται εν μέρει και στη δυσλιπιδαιμία. Υπάρχει ένας αριθμός πιθανών μηχανισμών που συνδέουν την ΑΣ και τα λιπίδια του αίματος²¹⁸. Σε κυτταρικό επίπεδο, αλλαγές που απορρέουν από την αύξηση του οξειδωτικού stress και την αύξηση της ομοκυστεΐνης, παράγοντες που ωστόσο εμείς δεν έχουμε μετρήσει, έχουν ενοχοποιηθεί για την αυξημένη ΑΣ²²¹. Η μειωμένη HDL-C σχετίζεται με αύξηση των TGLs και επηρεάζει το αγγειακό τοίχωμα αυξάνοντας τη σκληρία.

Στη μελέτη μας ο ΔΕ συσχετίστηκε σημαντικά με τα επίπεδα του PO_4^- . Στη μέχρι τώρα βιβλιογραφία δεν έχει μελετηθεί η σχέση του ΔΕ και των επιπέδων του PO_4^- στη ΧΝΝ. Ωστόσο, πρέπει να αναφέρουμε ότι υπάρχουν εκτεταμένες αναφορές στη διεθνή βιβλιογραφία που συσχετίζουν την ΑΣ με τις αγγειακές επασβεστώσεις στη ΧΝΝ^{64,68} και γνωρίζουμε πολύ καλά πλέον τη συμμετοχή του PO_4^- στις αγγειακές επασβεστώσεις που είναι παράγοντας καρδιαγγειακού κινδύνου σημαντικός στους ασθενείς με ΧΝΝ σταδίου 1-4 και που μαζί με την ΑΣ απασχολούν τη διεθνή νεφρολογική κοινότητα. Οι Sigrist και συν, μελέτησαν ασθενείς με ΧΝΝ προ-τελικού σταδίου και ασθενείς σε εξωνεφρική κάθαρση με κύριο στόχο την ανεύρεση του επιπολασμού και τη σοβαρότητα των αγγειακών επασβεστώσεων σε σχέση με την ΑΣ. Οι ερευνητές παρόλο που δεν βρήκαν διαφορά στην ΤΣΚ μεταξύ των δυο ομάδων, βρήκαν σημαντική συσχέτιση της ΤΣΚ και των αγγειακών επασβεστώσεων²⁰⁵. Η αύξηση του ΔΕ υποδηλώνει πρόωρη επιστροφή του ανακλώμενου κύματος, μια αύξηση της αορτικής πίεσης κατά τη διάρκεια της συστολής, ενώ καθρεφτίζει επίσης και τις αλλαγές που πραγματοποιούνται στο μικρό-αγγειακό δίκτυο και επηρεάζονται από την γεωμετρία, τον αριθμό, τη δομή, και την λειτουργία των μικρότερων αρτηριολίων. Η αρχιτεκτονική αυτών των δομών επηρεάζεται από τις αγγειακές επασβεστώσεις που έχουν ως βάση τους τα αυξημένα επίπεδα του PO_4^- . Αυτή είναι μια πολύ πιθανή εξήγηση της συσχέτισης των πρόωρων διαταραγμένων κυμάτων

ανάκλασης, δηλαδή του ΔΕ και των επιπέδων του PO_4^- σε ασθενείς που βρίσκονται σε στάδια 1-4 της ΧΝΝ.

Ενδιαφέρον παρουσιάζουν τα αποτελέσματα μας για το ΔΕ και στην ομάδα των υπερτασικών. Είναι γνωστό ότι και σε άτομα με υπέρταση η αύξηση του ΔΕ υποδηλώνει πρόωγη επιστροφή του ανακλώμενου κύματος στη διάρκεια της συστολής όπως αυτό προκύπτει από τη μεγαλύτερη διαστολή της αορτής²²². Η παρουσία των δύσμορφων αυτών κυμάτων εμφανίζεται με την αύξηση της ηλικίας στα υπερτασικά άτομα²²³. Τα αποτελέσματα μας βρίσκονται σε συμφωνία με τις παραπάνω αναφορές καθώς ο ΔΕ στην ομάδα των υπερτασικών βρέθηκε να επηρεάζεται σημαντικά από τα επίπεδα της ΣΑΠ, τα επίπεδα της ΠΠ και την ηλικία. Επιπρόσθετα, στη μελέτη μας αυξημένο ΔΕ και επομένως μειωμένη ελαστικότητα των αγγείων, φαίνεται να εμφανίζουν και οι υπερτασικοί με μικροαλβουμινουρία. Σε μελέτη σύγκρισης υπερτασικών ατόμων²²⁴ με ή χωρίς μικροαλβουμινουρία, ο ΔΕ παρουσίασε αύξηση στους ασθενείς με υπέρταση και μικροαλβουμινουρία. Και στη δική μας μελέτη η μικροαλβουμινουρία που αντανακλά ενδοθηλιακή δυσλειτουργία²¹⁵ θα μπορούσε να εξηγήσει μαζί με την αυξημένη ΣΑΠ, την ΠΠ και την ηλικία τη μείωση της ελαστικότητας των αγγείων και την αύξηση του ΔΕ των υπερτασικών μας ατόμων.

Στη διεθνή βιβλιογραφία υπάρχουν πολύ λίγες μελέτες, με μικρό αριθμό ασθενών σε εξωνεφρική κάθαρση που διερεύνησαν τους παράγοντες που συσχετίζονται με το ΔΕ^{84,85,209,215}. Ωστόσο, καμία από τις παραπάνω μελέτες δεν ασχολήθηκε με τους παράγοντες που σχετίζονται με το δευτεροπαθή υπερπαραθυροειδισμό όπως Ca^{++} , PO_4^- , γινόμενο $\text{Ca}^{++} \times \text{PO}_4^-$ και PTH. Σύμφωνα με τα δικά μας αποτελέσματα, τα επίπεδα του PO_4^- του ορού συσχετίζονταν θετικά με την αύξηση του ΔΕ. Τα επίπεδα PO_4^- , των ασθενών της μελέτης είχαν τιμές από 5.1-5.3 mg/dl. Δεδομένα για τον PO_4^- του ορού και τον ολικό καρδιαγγειακό κίνδυνο υπάρχουν σε ασθενείς που υποβάλλονται σε ΑΜΚ⁷⁶ σε ασθενείς με ΧΝΝ αλλά και στον γενικό πληθυσμό²²⁵. Το κοινό σημείο όλων των μελετών είναι η συσχέτιση των επιπέδων του φωσφόρου και του καρδιαγγειακού κινδύνου. Οι Block και συν.⁷⁶ σε μελέτη παρακολούθησης ασθενών σε ΑΜΚ συσχέτισαν τα επίπεδα του PO_4^- του ορού (5.0-5.5 mg/dl) με τον ολικό καρδιαγγειακό κίνδυνο. Αποτέλεσμα όλων αυτών των ευρημάτων ήταν η σύσταση στις πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες των KDIGO²²⁶ για περεταίρω μείωση των επιπέδων του φωσφόρου. Τα δικά μας αποτελέσματα που συσχετίζουν τα επίπεδα του PO_4^- , του ορού με το ΔΕ που με τη σειρά

του είναι παράγοντας καρδιαγγειακού κινδύνου³⁵ ενισχύουν τα ευρήματα των προαναφερόμενων μελετών.

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα μας, ο ΔΕ συσχετίζεται άμεσα με τον BMI, αναδεικνύοντας την άμεση σχέση του ΔΕ με παραδοσιακούς παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου στη ΧΝΝ. Είναι γενικά αποδεκτό ότι ο μειωμένος BMI μπορεί να αντανακλά είτε μείωση του σπλαχνικού λίπους (μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου) είτε μειωμένη μυϊκή μάζα (αύξηση του καρδιαγγειακού κινδύνου)²²⁷. Σε αρκετές μελέτες παρατήρησης έχει διερευνηθεί η σχέση ανάμεσα στην κεντρική εναπόθεση του λίπους (κοιλιακή ή σπλαχνική) και στην εμφάνιση του μεταβολικού συνδρόμου²²⁸, τη ΧΝΝ²²⁹ καθώς και την εμφάνιση ΚΑΝ²³⁰. Ο ΔΕ έχει συσχετιστεί με ανθρωπομετρικές μετρήσεις όπως την επιφάνεια σώματος²³¹ και το σωματικό βάρος²³².

Ένα άλλο εύρημα, ήταν ότι τα επίπεδα του σιδήρου του ορού συσχετίζονταν με το ΔΕ. Ο σίδηρος του ορού συμμετέχει καταλυτικά στην παθογένεια της αθηροσκλήρωσης συμβάλλοντας στον πολύπλοκο μηχανισμό της οξειδωσης της LDL-C. Μελέτες σε πειραματικά μοντέλα έδειξαν ότι ο σίδηρος του ορού συμβάλει στην οξειδωση της LDL-C μέσω της ενεργοποίησης ενδοθηλιακών κυττάρων, μακροφάγων και λείων μυϊκών κυττάρων. Με τη σειρά της η αθηρωμάτωση συμμετέχει στην αύξηση της ΑΣ. Επιπρόσθετα, επιδημιολογικά δεδομένα δείχνουν ότι τα υψηλά επίπεδα σιδήρου αποτελούν ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για ΣΝ²³³ ενώ ο σίδηρος του ορού έχει ανιχνευτεί ακόμη και στις πρώιμες μορφές της αθηρωματικής πλάκας²³⁴. Υποστηρίζεται τελικά ότι τα αυξημένα επίπεδα του σιδήρου του ορού αυξάνουν τον κίνδυνο δημιουργίας αθηρωματικής βλάβης. Είναι επίσης χαρακτηριστικό ότι οι Cheung και συν. που μελέτησαν πληθυσμό ασθενών με β-μεσογειακή αναιμία παρατήρησαν ότι ο ΔΕ ήταν πολύ πιο αυξημένος σε όσους είχαν αυξημένες τις αποθήκες του σιδήρου²³⁵. Πρέπει να τονισθεί ότι παρόμοιες μελέτες σε πληθυσμό ατόμων με ΧΝΝ δεν έχουν δημοσιευθεί μέχρι σήμερα στη διεθνή βιβλιογραφία. Τα ευρήματα μας ενισχύουν την άποψη ότι σε ασθενείς που υποβάλλονται σε εξωνεφρική κάθαρση υπάρχει μια άμεση συσχέτιση της εξέλιξης της αθηρωματικής βλάβης με τα επίπεδα του σιδήρου του ορού και ιδιαίτερα ότι η συσχέτιση αυτή παραμένει σημαντική τόσο στο σύνολο των ασθενών μας όσο και στους ασθενείς που υποβάλλονται σε εξωνεφρική κάθαρση με τη μέθοδο του TN. Ειδικότερα, σε αυτήν την ομάδα των ασθενών μας βρήκαμε μια συσχέτιση του ΔΕ όχι μόνο με τα επίπεδα του σιδήρου του ορού αλλά και με τα επίπεδα του ινωδογόνου του ορού που ως δείκτης φλεγμονής επιβεβαιώνει την άποψη ότι, στην ανάπτυξη της αθηρωμάτωσης συμμετέχει

και η φλεγμονή. Επιπρόσθετα, τα αποτελέσματα μας συμβαδίζουν και με τα ευρήματα από τη μελέτη των Zocali και συν στην οποία βρέθηκε μια θετική συσχέτιση των υψηλών τιμών του ινωδογόνου, της υπερτροφίας της αριστερής κοιλίας και της πάχυνσης του μέσου χιτώνα των αγγείων γεγονός που θα μπορούσε να οδηγήσει και σε αύξηση της ΑΣ ήδη από τα πρώιμα στάδια της ΧΝΝ²³⁶.

Στην ομάδα των ασθενών που υποβάλλονταν σε ΠΚ σε αντίθεση με την ομάδα των ασθενών που υποβάλλονταν σε ΤΝ, τα επίπεδα του ινωδογόνου του ορού δεν συσχετίστηκαν με το ΔΕ, παρόλο που υπάρχει μια γενικότερη αποδοχή ότι οι ασθενείς που υποβάλλονται σε ΠΚ σε σύγκριση με τους ασθενείς που υποβάλλονται σε ΤΝ, έχουν ένα χειρότερο λιπιδαιμικό προφίλ²³⁷ πιο αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο²³⁸ ενώ τα ίδια τα επίπεδα του ινωδογόνου του ορού συσχετίζονται με το πιο αθηρογόνο λιπιδαιμικό προφίλ.

Πολλοί ερευνητές έχουν εστιάσει το ενδιαφέρον τους στους φαρμακευτικούς και μη φαρμακευτικούς παράγοντες που συμμετέχουν και μειώνουν την εν λόγω σκλήρυνση.

Οι αναστολείς της HMG-CoA αναγωγάσης (στατίνες) όταν χορηγούνται σε ασθενείς με δυσλιπιδαιμία ή σε διαπιστωμένη καρδιαγγειακή πάθηση, έχει αποδειχτεί ότι μειώνουν τον ολικό καρδιαγγειακό κίνδυνο^{239,240}. Ένα μέρος αυτού του αποτελέσματος οφείλεται στην βελτίωση του λιπιδαιμικού προφίλ, ενώ πολλά έχουν δημοσιευθεί για τις πλειοτροπικές δράσεις των στατινών. Έχει τεκμηριωθεί η επίδραση των στατινών στην βελτίωση της αρτηριακής ακαμψίας των μεγάλων αγγείων στον γενικό πληθυσμό, κυρίως μέσω της μείωσης της θεμέλιας ουσίας και των μεταλοπρωτεϊνών²⁴¹. Στον πληθυσμό της ΧΝΝ, στη διεθνή βιβλιογραφία, υπάρχουν λίγες μελέτες, τόσο παρατήρησης όσο και μια μελέτη τυχαιοποίησης, οι οποίες συμπεριλαμβάνουν μικρό αλλά ικανό αριθμό ασθενών με ΧΝΝ σταδίου 3-4, πριν την υποκατάσταση της νεφρικής λειτουργίας, ώστε να μπορούν να διαπιστώσουν εάν υπάρχει συσχέτιση των δεικτών της ΑΣ με την λήψη στατινών^{242,243}. Στη δική μας μελέτη υπήρξε βελτίωση του ΔΕ στους ασθενείς που λάμβαναν στατίνη σε σύγκριση με τους ασθενείς που δεν ελάμβαναν το συγκεκριμένο φάρμακο και μάλιστα σε ικανοποιητικό αριθμό ασθενών με ΧΝΝ 1-4. Αξίζει να σημειωθεί ότι η ευεργετική επίδραση των στατινών, στην ελαστικότητα των αγγείων, βρέθηκε και στην ομάδα των ασθενών που υποβάλλονται σε εξωνεφρική κάθαρση με τη μέθοδο της ΠΚ, γεγονός που δεν αποδείχτηκε στην ομάδα που υποβαλλόταν σε εξωνεφρική κάθαρση με τη μέθοδο του ΤΝ. Το αποτέλεσμα θα μπορούσε να αποδοθεί στο ότι οι ασθενείς στην ΠΚ όπως προαναφέρθηκε έχουν λιγότερο οξειδωτικό stress σε σύγκριση με τους ασθενείς που υποβάλλονται σε ΤΝ²¹⁸.

Μια άλλη φαρμακευτική ουσία με πλειοτροπικές δράσεις στο καρδιαγγειακό και αγγειακό δίκτυο²⁴⁴ είναι η βιταμίνη D. Η ανεπάρκεια της βιταμίνης D είναι ιδιαίτερα συχνή στους ασθενείς με ΧΝΝ²⁴⁵, είτε λόγω της χαμηλής διαθεσιμότητας των κυττάρων που μετατρέπουν την 25-υδροξυβιταμίνης D στη δραστική της μορφή 1.25-υδροξυβιταμίνης D²⁴⁶ είτε λόγω της μειωμένης ενεργοποίησης του κυτταρικού VDR-υποδοχέα που είναι απαραίτητος για την παραπάνω μετατροπή²⁴⁶. Βιβλιογραφικά δεδομένα αναδεικνύουν τη συσχέτιση της έλλειψης της βιταμίνης D και της ΑΣ, σε πληθυσμό που υποβάλλεται σε ΑΜΚ και σε πληθυσμό με ΧΝΝ σταδίου 2 αλλά και σε γενικό πληθυσμό²⁴⁷. Η μελέτη μας ενισχύει τη σημασία της χορήγησης αναλόγων της βιταμίνης D τόσο στους ασθενείς με ΧΝΝ 1-4 όσο και στους ασθενείς σε ΑΜΚ λόγω της ευεργετικής της επίδρασης στην ΑΣ των αγγείων. Οι ασθενείς που ελάμβαναν βιταμίνη D, παρουσίασαν μικρότερο ΔΕ σε σύγκριση με τους ασθενείς που δεν ελάμβαναν.

Συμπερασματικά, η επιδείνωση της ΤΣΚ και του ΔΕ, εμφανίζονται στα πρώιμα στάδια της ΧΝΝ. Ωστόσο, η ΤΣΚ δεν παρουσιάζει σημαντική διαφορά μεταξύ των σταδίων της ΧΝΝ σε σύγκριση με το ΔΕ που αυξάνεται με την επιδείνωση της ΧΝΝ. Η επιλογή της μεθόδου της εξωνεφρικής κάθαρσης έχει διαφορετική επίδραση στους δείκτες της ΑΣ. Παραδοσιακοί παράγοντες κινδύνου αθηρωμάτωσης όπως η ηλικία, η ΑΠ και ο ΣΔ, αποτέλεσαν τους κοινούς παράγοντες επίδρασης της ΑΣ σε όλες τις ομάδες της μελέτης. Στα υπερτασικά άτομα, οι δείκτες φλεγμονής, CRP και μικροαλβουμινουρία αποτέλεσαν σημαντικούς παράγοντες στη διαμόρφωση της ΑΣ. Με την επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας στην επίδραση της ΑΣ κυριάρχησαν παραδοσιακοί παράγοντες αθηρωμάτωσης όπως η ηλικία, η υπέρταση, το ιστορικό ΣΔ καθώς και η επίδραση του φωσφόρου του ορού. Τα ευρήματα αυτά συνηγορούν υπέρ της έγκαιρης εκτίμησης της ΑΣ των ασθενών με ΧΝΝ και της παρέμβασης τόσο σε παραδοσιακούς όσο και σε μη παραδοσιακούς παράγοντες κινδύνου που ευθύνονται για την εξέλιξη της αγγειακής βλάβης.

H.3. Η αρτηριακή σκληρία στους ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού

Η εξέλιξη της ΑΣ μετά την μεταμόσχευση νεφρού είναι αντικείμενο διχογνωμίας στην διεθνή βιβλιογραφία. Έχει παρατηρηθεί βελτίωση της ΑΣ μετά την μεταμόσχευση νεφρού²⁴⁸ ενώ έχει υποστηριχθεί και το αντίθετο²⁴⁹.

Στη μελέτη μας, η ΤΣΚ ήταν ποιο αυξημένη στους μεταμοσχευμένους ασθενείς σε σύγκριση με τις υπόλοιπες ομάδες του πληθυσμού μας. Ωστόσο, πρέπει να επισημάνουμε ότι, η μελέτη μας είναι μελέτη παρατήρησης και ότι δεν πρόκειται για μελέτη παρακολούθησης.

Ένα άλλο σημείο το οποίο πρέπει να τονιστεί είναι ότι, οι ασθενείς που συμπεριλήφθησαν στην μελέτη διέφεραν στο χρονικό διάστημα που παρήλθε μετά την μεταμόσχευση νεφρού. Η χρονική απόσταση που ακολουθεί την μετα-μεταμοσχευτική περίοδο, έχει συνδεθεί άμεσα με την βελτίωση της ΑΣ. Στην βιβλιογραφία μέχρι σήμερα, το πέρας του ενός έτους από την μεταμόσχευση, δεν θεωρείται ικανό να επιφέρει σημαντική μείωση της ΑΣ⁴⁶. Η βελτίωση που πιθανά παρατηρείται, συσχετίζεται με άλλους παράγοντες όπως για παράδειγμα τη σημαντική βελτίωση του GFR. Στην μελέτη μας, η ΤΣΚ συσχετίστηκε σημαντικά με τον GFR, γεγονός που συμφωνεί με την μέχρι τώρα βιβλιογραφία και αναδεικνύει τον σημαντικό ρόλο της ανάκτησης της υπολειμματικής νεφρικής λειτουργίας στην εξέλιξη της ΑΣ. Σε μελέτη ανασκόπησης ιδιαίτερη σημασία, δίνεται στην καλή ρύθμιση της ΑΠ μετά την μεταμόσχευση²⁵⁰ με πίεση στόχο <140/90 mmHg²⁵¹. Στους μηχανισμούς πρόκλησης της αρτηριακής πίεσης στους μεταμοσχευμένους αναφέρονται το ιστορικό υπέρτασης και η περίσσεια παραγωγής ρενίνης του δότη καθώς και η πρωτογενής νόσος του λήπτη. Σημαντική συμμετοχή στην αύξηση της ΑΠ έχουν επίσης οι διάφοροι φαρμακευτικοί παράγοντες που χορηγούνται όπως οι αναστολείς της καλσινευρίνης και η κορτιζόνη. Στην μελέτη μας, είχαμε μια σχετικά καλή ρύθμιση της ΑΠ των ασθενών, ενώ υπήρξε μια σημαντική συσχέτιση μεταξύ των ΣΑΠ, ΠΠ και της ΤΣΚ, εύρημα που θα μπορούσε να αποδεικνύει την άμεση συσχέτιση της υπέρτασης και της ΑΣ στους ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού.

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μελέτης μας, ενδιαφέρον επίσης παρουσίασε το γεγονός ότι οι μεταμοσχευμένοι ασθενείς και οι ασθενείς με ΧΝΝ, μοιράζονται τους ίδιους παράγοντες κινδύνου που καταλήγουν στην αύξηση της ΑΣ. Έχει περιγραφεί ο αυξημένος κίνδυνος της παχυσαρκίας, λόγω της χρόνιας λήψης κορτιζόνης στην ομάδα των μεταμοσχευμένων ασθενών²⁵⁰. Ένας άλλος παράγοντας καρδιαγγειακού κινδύνου είναι η φλεγμονή, μέσω της μέτρησης της CRP²⁵². Επιπρόσθετα, η υπερφωσφαταιμία του ορού, συντελεί στην αύξηση του καρδιαγγειακού κινδύνου²⁵³. Στην μελέτη μας φάνηκε η θετική συσχέτιση της ΤΣΚ με τον φώσφορο του ορού, γεγονός που αντανακλά τον ισχυρό δεσμό της ΑΣ με τον φώσφορο του ορού. Σύμφωνα με τα δικά μας αποτελέσματα, τα οποία βρίσκονται σε συμφωνία με τις παραπάνω μελέτες, ο ΔΕ επηρεάζεται στατιστικά

σημαντικά, με την αύξηση της CRP και του BMI, γεγονός που επιβεβαιώνει ότι και οι μεταμοσχευμένοι ασθενείς έχουν κοινούς παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου με τους ασθενείς με ΧΝΝ.

H.4. Η γνωστική λειτουργία στη χρόνια νεφρική νόσο

Τις τελευταίες δεκαετίες η γνωστική δυσλειτουργία έχει αναγνωριστεί ως μια ακόμη επιπλοκή της ΧΝΝ²⁵⁴. Πρόσφατες μελέτες δείχνουν ότι η γνωστική δυσλειτουργία είναι παρούσα από τα πρώιμα στάδια της νεφρικής νόσου¹¹³. Αρκετές μελέτες δείχνουν ότι, η συχνότητα της έκπτωσης της γνωστικής λειτουργίας εξαρτάται από τη σοβαρότητα της ΧΝΝ¹¹³ ενώ είναι διπλάσια σε σύγκριση με το γενικό πληθυσμό¹⁴². Στη μελέτη μας η γνωστική δυσλειτουργία εμφανίζεται τόσο στα πρώιμα στάδια της ΧΝΝ όσο και στα άτομα με υπέρταση. Είναι χαρακτηριστικό ότι, σε όλα τα στάδια της ΧΝΝ, η γνωστική δυσλειτουργία είναι υψηλότερη σε σύγκριση με τα υπερτασικά άτομα και συμβαδίζει με την εξέλιξη της ΧΝΝ. Τα αποτελέσματα μας συμφωνούν με μελέτες από τη διεθνή βιβλιογραφία όπως η μελέτη «Heart estrogen/progesterone study», η οποία περιλάμβανε γυναίκες σε εμμηνόπαυση και έδειξε ότι η μείωση του GFR κατά 10 ml/min/1.73 m² αντιστοιχεί σε 15-25% πιο αυξημένο κίνδυνο για την εμφάνιση γνωστικής δυσλειτουργίας¹⁷⁸. Επιπρόσθετα, στη μελέτη «cardiovascular Health cognition» ασθενείς με ΧΝΝ σταδίου 2-3 παρουσίασαν κατά 37% πιο αυξημένο κίνδυνο για την εμφάνιση άνοιας στο χρονικό διάστημα παρακολούθησης των 6 ετών¹³⁴. Υπάρχουν ενδείξεις για μια διαχρονική συσχέτιση ανάμεσα στα επίπεδα της πειραματικής διήθησης και της γνωστικής δυσλειτουργίας. Σε μια μελέτη που εκτιμήθηκε η γνωστική λειτουργία, με την κλίμακα MMSE βρέθηκε ότι στη ΧΝΝ υπάρχει συσχέτιση ανάμεσα στην γνωστική δυσλειτουργία και την αγγειακή άνοια σε ασθενείς με επίπεδα πειραματικής διήθησης 45-59 mL/min/1.73m²¹³⁴. Έχει δειχθεί ότι, σε ασθενείς με ΧΝΝ, σταδίου 3-4, σοβαρή διαταραχή της εκτελεστικής λειτουργίας αναδεικνύεται σε ένα ποσοστό 23% ενώ διαταραχή στη μνήμη αναδεικνύεται σε ποσοστό 28%⁴⁴. Σύμφωνα με την προαναφερόμενη μελέτη, η οποία με βάση το ατομικό ιατρικό συμπεριέλαβε ασθενείς με μη διαπιστωμένη γνωστική δυσλειτουργία, η παρουσία μέτριας γνωστικής δυσλειτουργίας σε ΧΝΝ σταδίου 1-3 αναδείχθηκε σε ποσοστό 14.4% ενώ σε ΧΝΝ σταδίου 4 σε ποσοστό 14%. Σοβαρού βαθμού γνωστική δυσλειτουργία βρέθηκε στο 7% της ΧΝΝ σταδίου 1-3, έναντι 20.9% της ΧΝΝ σταδίου 4, γεγονός που επιβεβαιώνει την αυξημένη συχνότητα της

γνωστικής δυσλειτουργίας με την επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας. Η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία στον νεφρό εμφανίζεται με τη μικρολευκωματουρία η οποία αντικατοπτρίζει παράλληλα και τον βαθμό της εγκεφαλικής βλάβης στα πλαίσια μιας συστηματικής μικροαγγειοπάθειας^{148,149}. Στους ασθενείς με ΧΝΝ, οι μηχανισμοί που συμμετέχουν στη συστηματική μικροαγγειοπάθεια στις χρόνιες φλεγμονώδεις παθήσεις όπως ο ΣΔ και η υπέρταση είναι οι ίδιοι που ενοχοποιούνται για την εμφάνιση γνωστικής δυσλειτουργίας¹⁵⁵. Γίνεται λοιπόν αντιληπτό ότι η ΧΝΝ και η γνωστική δυσλειτουργία μοιράζονται ίδιους αίτιο-παθογενετικούς μηχανισμούς.

Η συσχέτιση μεταξύ αυξημένης ΑΠ και γνωστικής δυσλειτουργίας είναι αντικείμενο που ερευνάται, ωστόσο στη μελέτη μας φάνηκε ότι 26.5% των υπερτασικών, παρουσίασαν ήπια γνωστική δυσλειτουργία. Ο επιπολασμός τόσο της υπέρτασης όσο και της άνοιας αυξάνουν με την αύξηση της ηλικίας. Πιο συγκεκριμένα τα αυξημένα επίπεδα ΑΠ σχετίζονται με την εξασθένηση των γνωστικών λειτουργιών⁸² ενώ θεωρούνται παράγοντας κινδύνου για την εμφάνιση αγγειακής άνοιας και της νόσου Alzheimer¹⁸². Θεωρητικά, τα υψηλά επίπεδα της ΑΠ θα μπορούσαν να ενισχύσουν η γνωστική λειτουργία. Αντίθετα, πολύ πρόσφατα δεδομένα, που αφορούν ηλικιωμένους ασθενείς έδειξαν ότι η μείωση της ΣΑΠ συσχετίζεται με μια καλύτερη ευφράδεια και βελτίωση της μνήμης. Είναι αξιοσημείωτο ότι υπάρχουν δεδομένα που δείχνουν ότι, τόσο η αύξηση όσο και η μείωση της ΣΑΠ είναι συνδεδεμένες με την βελτίωση της βαθμολογίας της κλίμακας MMSE ενώ αντίθετα μεταβολές στη ΔΑΠ δεν συσχετίζονται με την γνωστική λειτουργία¹⁴. Στη μελέτη μας η ηλικία και η αυξημένη πίεση παλμού (ΠΠ ≥ 60 mmHg) συσχετίστηκαν με τη σοβαρού βαθμού γνωστική δυσλειτουργία, ενώ αντίθετα ασθενείς με μειωμένη ΠΠ ≤ 60 mmHg, εμφάνισαν σημαντικά καλύτερη γνωστική λειτουργία (Πίνακας 26).

Η χορήγηση CCBs και η βελτίωση της γνωστικής δυσλειτουργίας αποτελούν επίσης αντικείμενο συζήτησης ενώ βιβλιογραφικά δεν υπάρχουν πολλά δεδομένα. Στη μελέτη μας η ομάδα των υπερτασικών ασθενών που έλαβε μονοθεραπεία με CCBs εμφάνισε καλύτερη εκτελεστική γνωστική λειτουργία σε σύγκριση με τη μη λήψη αυτών των φαρμάκων. Αλλά και σε μια πρόσφατη μελέτη²⁵⁵ διαπιστώθηκε η ευεργετική δράση των CCBs, ανεξάρτητα από τα επίπεδα της αρτηριακής πίεσης, γεγονός που υποδηλώνει την νευροπροστατευτική δράση αυτής της αντι-υπερτασικής κατηγορίας φαρμάκου. Από την άλλη πλευρά, η αγωγή που περιλαμβάνει αποκλεισμό του άξονα RAAs μπορεί να αποτρέψει την εμφάνιση μια άλλη μορφής αγγειακής άνοιας γνωστή ως πολυεμφρακτική άνοια. Τρεις τυχαιοποιημένες μελέτες σε ηλικιωμένους ασθενείς αξιολόγησαν την άνοια

σε επίπεδο δευτερογενούς πρόληψης. Στη μελέτη Syst-Eur, ο έλεγχος της υπέρτασης σε ασθενείς με ιστορικό αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, συσχετίστηκε με μείωση στη συχνότητα κατά 50% και μείωση στην εμφάνιση της άνοιας κατά 19% αντίστοιχα²⁵⁶. Ωστόσο, στη τυχαιοποιημένη μελέτη SCOPE, (Cognition and Prognosis in the Elderly) όταν συνέκριναν τη χορήγηση καντεσαρτάνης (ενός αναστολέα των AT₁ υποδοχέων της αγγειοτενσίνης) με τη χορήγηση εικονικού φαρμάκου σε υπερήλικες, ηλικίας 70-80 ετών, για χρονικό διάστημα 44 μηνών, δεν βρέθηκαν διαφορές μεταξύ των δυο ομάδων στο πρωτογενή στόχο, που ήταν η βελτίωση της γνωστικής λειτουργίας²⁵⁷. Σε μετανάλυση της ίδιας μελέτης, παρατηρήθηκε μια μικρότερου βαθμού γνωστική εξασθένηση στην ομάδα της καντεσαρτάνης (p<0.04), στην ομάδα των ασθενών που κατά την έναρξη της μελέτης είχαν ήπια γνωστική δυσλειτουργία

Στη μελέτη μας, είναι σημαντικό, να επισημάνουμε ότι οι ασθενείς με XNN σταδίου 4, παρουσίασαν κατά 2.5 φορές (20.9% vs. 7.5%) αυξημένη συχνότητα στη σοβαρού βαθμού γνωστικής δυσλειτουργίας σε σύγκριση με τους ασθενείς που υποβαλλόταν σε ΠΚ. Ωστόσο, η παρατήρηση αυτή δεν θα μπορούσε να δώσει απάντηση στο ερώτημα αν η συχνότητα της γνωστικής δυσλειτουργίας μειώθηκε με τη μέθοδο της ΠΚ καθώς η μελέτη μας ήταν μελέτη παρατήρησης και μπορεί να αναδείξει μόνο συσχετίσεις μεταξύ διαφόρων παραγόντων.

Η επίπτωση της γνωστικής δυσλειτουργίας θα μπορούσε να συσχετίζεται και με τη μέθοδο της νεφρικής υποκατάστασης, καθώς στη μελέτη μας οι ασθενείς που υποβάλλονταν σε TN παρουσίασαν 4 φορές υψηλότερη επίπτωση γνωστικής δυσλειτουργίας σε σύγκριση με τους ασθενείς που υποβάλλονταν σε ΠΚ, 44.1% vs. 7.5% αντίστοιχα. Είναι επίσης ενδιαφέρον ότι μόνο το 13.1% των ασθενών σε TN είχαν φυσιολογική γνωστική λειτουργία σε σύγκριση με το 51.7% των ασθενών σε ΠΚ, ενώ οι ασθενείς μας δεν είχαν διαφορές στην ηλικία, 60.4±13.8 vs. 58.6±15.7). Οι ασθενείς σε ΠΚ έχει περιγραφεί ότι έχουν χαμηλότερο οξειδωτικό stress²¹⁸ που ίσως συνηγορεί και στη μικρότερη επίπτωση της γνωστικής δυσλειτουργίας²⁵⁸. Αντίθετα, μελέτες που αφορούν ασθενείς που βρίσκονται σε θεραπεία υποκατάστασης με TN^{111,178} επιβεβαιώνουν την υψηλή συχνότητα της γνωστικής δυσλειτουργίας. Πιο συγκεκριμένα, οι Kurella και συν.¹⁷⁸ μελέτησαν 80 ασθενείς σε εξωνεφρική κάθαρση με TN και παρατήρησαν ότι το 38% είχε σοβαρή γνωστική διαταραχή όσον αφορά την εκτελεστική λειτουργία ενώ το 33% παρουσίασε σοβαρή γνωστική διαταραχή της μνήμης. Τα αποτελέσματά μας συμφωνούν και με τα αποτελέσματα της μελέτης των Muray και συν.

οι οποίοι έδειξαν ότι μόνο το 13% ασθενών σε TN είχαν φυσιολογική γνωστική λειτουργία σε μια διαστρωματική μελέτη που συμπεριέλαβε 338 ασθενείς¹¹⁷. Δεδομένα από το σύστημα καταγραφής των νεφρικών νοσημάτων των ΗΠΑ (USRDS) συγκρίνοντας ασθενείς με ΧΝΝ στην ίδια ηλικιακή ομάδα που βρίσκονται στις δυο διαφορετικές μεθόδους, αναφέρουν ότι η συχνότητα της άνοιας στους ασθενείς που υποβάλλονται σε TN είναι 1.5 έως 2 φορές υψηλότερη σε σύγκριση με τους ασθενείς που επέλεξαν ως μέθοδο υποκατάστασης την ΠΚ¹⁶³. Τα δεδομένα αυτά βρίσκονται σε απόλυτη συμφωνία με τα αποτελέσματα της μελέτης μας. Ωστόσο υπάρχει και μια μελέτη με αντίθετα αποτελέσματα καθώς δεν παρατήρησε σημαντική διαφορά στη γνωστική και την κινητική λειτουργία μεταξύ των δυο μεθόδων υποκατάστασης σε άτομα της ίδιας ηλικίας και του ίδιου μορφωτικού επιπέδου¹⁴². Ένας μηχανισμός που συμβάλλει στην αυξημένη συχνότητα της γνωστικής δυσλειτουργίας σε ασθενείς που υποβάλλονται σε TN είναι η ίδια η διαδικασία της ΑΜΚ. Η συνεδρία εξωνεφρικής κάθαρσης με TN προκαλεί οξεία μετατόπιση υγρών και τροποποίηση του ενδοαγγειακού όγκου με απώτερη συνέπεια τη δημιουργία εγκεφαλικού οιδήματος, μειωμένη εγκεφαλική αιμάτωση, και εγκεφαλική ισχαιμία. Η διαδικασία μπορεί να προκαλέσει σιωπηλή εγκεφαλική αγγειακή νόσο, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε γνωστική δυσλειτουργία^{259,260}. Από την άλλη πλευρά, σε ασθενείς που υποβάλλονται σε ΠΚ μια σειρά μηχανισμών (καταστάσεων) όπως: το ουραιμικό σύνδρομο, η τοξική συσσώρευση των ουσιών σε συνδυασμό με την κατακράτηση του νατρίου και η αυξημένη ενδοκράνια πίεση έχουν ενοχοποιηθεί για την γνωστική διαταραχή στην ομάδα αυτή των ασθενών²⁶¹. Σε μια πρόσφατη μελέτη¹³⁶ διαπιστώθηκε ότι νόσος της λευκής ουσίας που σχετίζεται με την γνωστική δυσλειτουργία ήταν παρούσα στο 68% των ασθενών που υποβάλλονται σε ΠΚ. Γίνεται λοιπόν αντιληπτό ότι, μια ήπια μορφή ΑΜΚ μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα τη γνωστική διαταραχή των ασθενών. Θεραπευτικές παρεμβάσεις στα πρώιμα στάδια της ΧΝΝ, όσον αφορά τα επίπεδα της αιμοσφαιρίνης (Hb <11g/dl) και τα επίπεδα της παραθορμόνης μπορεί να συμβάλλουν με τρόπο καταλυτικό στην γνωστική λειτουργία. Μια πρόσφατη μελέτη που συμπεριέλαβε 3.591 ασθενείς με ΧΝΝ σταδίου 2-3, έδειξε ότι η γνωστική δυσλειτουργία μπορεί να αποδοθεί εν μέρει και στην αναιμία στους ασθενείς με ΧΝΝ²⁶². Στη μελέτη μας ένα ενδιαφέρον εύρημα είναι ότι τα επίπεδα της παραθορμόνης συσχετίστηκαν με τη σοβαρή μορφή της γνωστικής δυσλειτουργίας, ιδίως με την ολική και την εκτελεστική γνωστική λειτουργία. Ωστόσο, δεν βρήκαμε κάποια συσχέτιση της γνωστικής λειτουργίας με τα επίπεδα του ασβεστίου και τα επίπεδα του φωσφόρου του ορού. Πρέπει να

σημειωθεί ότι οι πληροφορίες για ασθενείς στα αρχικά στάδια της ΧΝΝ 1-3 σχετικά με την επίδραση των επιπέδων της παραθορμόνης του ορού στην γνωστική λειτουργία είναι πολύ περιορισμένες.

Στη μελέτη μας στους ασθενείς που υποβάλλονται σε ΑΜΚ, τα χαμηλά επίπεδα αιμοσφαιρίνης (Hb <11 g/dl) συσχετίστηκαν με σοβαρού βαθμού γνωστική δυσλειτουργία. Η παρατήρησή μας αυτή, επιβεβαιώνει ότι η αναιμία είναι παράγοντας κινδύνου για γνωστική δυσλειτουργία σε ασθενείς σε ΑΜΚ^{156,263}.

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα μας, και άλλοι παράγοντες, όπως για παράδειγμα η διάρκεια της θεραπείας (>12 μήνες) και η ποιότητα της εξωνεφρικής κάθαρσης που εκφράζεται με την εβδομαδιαία επάρκεια κάθαρσης Kt/V >1.2 σε ασθενείς σε ΤΝ, αποτέλεσαν παράγοντες με εξίσου αρνητική επίπτωση στη σοβαρού βαθμού γνωστική δυσλειτουργία. Τα αποτελέσματά μας επιβεβαιώνουν τη μελέτη των Muray και συν.¹¹¹ που συμπεριέλαβαν 338 ασθενείς οι οποίοι διαπίστωσαν ότι η διάρκεια της θεραπείας και η επάρκεια κάθαρσης Kt/V >1.2, συσχετίζονται με σοβαρού βαθμού γνωστική δυσλειτουργία.

Ενδιαφέρον παρουσίασε το γεγονός ότι, η λήψη της βιταμίνης D είχε θετική επίδραση στην γνωστική δυσλειτουργία στους ασθενείς που υποβάλλονταν σε εξωνεφρική κάθαρση με ΤΝ. Οι ευεργετικές ιδιότητες της βιταμίνης D στην γνωστική λειτουργία περιγράφονται στον γενικό πληθυσμό²⁶⁴. Η δράση της στους υποδοχείς των νευροδιαβιβαστών ως στεροειδές δρών στον νευρικό ιστό (neuro-active steroid) είναι σημαντική για την ανάπτυξη του εγκεφάλου των ενηλίκων²⁶⁴. Χαμηλά επίπεδα βιταμίνης D έχουν συσχετισθεί με νευροψυχιατρικές διαταραχές, όπως η σχιζοφρένεια, η νόσος Alzheimer, η κατάθλιψη αλλά και με διαταραχές της γνωστικής λειτουργίας²⁶⁵. Τα ευρήματά μας αποτελούν πολύτιμη πληροφορία για τους ασθενείς στη ΧΝΝ, επειδή στην ιδιαίτερη αυτή ομάδα ασθενών, δεν υπάρχουν πληροφορίες¹³⁶. Ωστόσο, οι ευεργετικές επιδράσεις της βιταμίνης D δεν αποδείχτηκαν στην ομάδα της ΠΚ. Μια πιθανή εξήγηση για αυτό είναι ο πολύ μικρός αριθμός των ασθενών με γνωστική δυσλειτουργία στους περιτοναϊκούς ασθενείς. Ένας άλλος λόγος θα μπορούσε να είναι ο διαστρωματικός σχεδιασμός της μελέτης η οποία δεν ήταν τυχαίοποιημένη και δεν υπήρχε η δυνατότητα να συγκριθεί η χορήγηση βιταμίνης D έναντι εικονικού φαρμάκου.

H.5. Η γνωστική λειτουργία στην μεταμόσχευση νεφρού

Η μεταμόσχευση νεφρού αποτελεί την ιδανική θεραπεία και για την γνωστική δυσλειτουργία. Πολλοί ερευνητές^{266,267} επισημαίνουν την βελτίωση της γνωστικής δυσλειτουργίας σε ασθενείς με ΧΝΝ μετά την μεταμόσχευση νεφρού. Στα ίδια συμπεράσματα κατέληξε και η δική μας μελέτη καθώς σε ένα μεγάλο ποσοστό ασθενών παρατηρήθηκε ήπια γνωστική δυσλειτουργία ενώ κανένας ασθενής δεν παρουσίασε σοβαρού βαθμού γνωστική δυσλειτουργία. Ωστόσο, πρέπει να επισημάνουμε ότι, η μελέτη μας είναι μελέτη παρατήρησης και ότι δεν πρόκειται για μελέτη παρακολούθησης. Τα τελευταία χρόνια, μεγάλη συζήτηση έχει αναπτυχθεί γύρω από την ανοσοκατασταλτική θεραπεία των ασθενών αυτών και την γνωστική δυσλειτουργία. Συγκεκριμένα η Griva²⁶⁷ και συν. έδειξε την θετική συσχέτιση των υψηλών επιπέδων κυκλοσπορίνης με την γνωστική δυσλειτουργία. Ενώ άλλοι ερευνητές²⁶⁸, την θετική συσχέτιση της πρεδνιζόνης με την γνωστική δυσλειτουργία στους ασθενείς μετά την μεταμόσχευση νεφρού.

H.6. Η συσχέτιση της αρτηριακής σκληρίας και της γνωστικής δυσλειτουργίας

Στη μελέτη μας βρέθηκε θετική συσχέτιση της γνωστικής δυσλειτουργίας και της ΑΣ τόσο για το δείκτη της ΤΣΚ όσο και για το ΔΕ ακόμη και στο προσαρμοσμένο μοντέλο για την ηλικία, το φύλο και το επίπεδο μόρφωσης. Υπάρχουν μελέτες που υποστηρίζουν την αυξημένη επίπτωση των αγγειακών παραγόντων στην γνωστική δυσλειτουργία και την αγγειακή άνοια¹⁸⁵. Στον γενικό πληθυσμό η αύξηση της ΤΣΚ έχει συσχετισθεί με σοβαρού βαθμού γνωστική δυσλειτουργία^{190,191} χωρίς ωστόσο όλες οι μελέτες να συμφωνούν μεταξύ τους²⁶⁹. Στην βιβλιογραφία, μέχρι σήμερα δεν υπάρχουν μελέτες σε άτομα με ΧΝΝ. Στη μελέτη μας όταν το μοντέλο προσαρμόστηκε σε παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου όπως: ΒΜΙ, ΣΔ, ΣΑΠ, ΠΠ, κάπνισμα, Τ-Chol, HDL-C η θετική συσχέτιση δεν παρέμενε στατιστικά σημαντική για την ΤΣΚ παρά μόνο για το ΔΕ.

Όταν εξετάσαμε ξεχωριστά τους ασθενείς με ΧΝΝ σταδίου 2-4, βρέθηκε ότι υπήρξε στατιστικά σημαντική θετική συσχέτιση της γνωστικής δυσλειτουργίας και της ΑΣ (ΤΣΚ και ΔΕ) και ότι η σχέση αυτή ήταν ανεξάρτητη από την ηλικία, το φύλο και το επίπεδο μόρφωσης. Η συσχέτιση αυτή όμως δεν ήταν ανεξάρτητη από όλους τους καρδιαγγειακούς παράγοντες που αναφέρθηκαν.

Στα άτομα με υπέρταση, η συσχέτιση της ΑΣ και της γνωστικής δυσλειτουργίας παρέμεινε ισχυρή ανεξάρτητα από την ηλικία, το φύλο και το επίπεδο μόρφωσης, ωστόσο ο ΔΕ είναι αυτός που αποτελούσε ανεξάρτητο παράγοντα όλων των προαναφερθέντων καρδιαγγειακών παραγόντων για την γνωστική δυσλειτουργία, γεγονός που ίσως αντικατοπτρίζει τη διαφορετική επίπτωση στη μικρο- και μακρο-κυκλοφορία στον υπερτασικό πληθυσμό.

Συμπερασματικά, η ΑΣ (ΤΣΚ και ΔΕ) αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για την γνωστική δυσλειτουργία (ανεξάρτητα από την ηλικία, το φύλο και το επίπεδο μόρφωσης) στον ειδικό πληθυσμό της ΧΝΝ. Επιπρόσθετα, η ΑΣ (ΤΣΚ και ΔΕ) αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για την γνωστική δυσλειτουργία (ανεξάρτητα από την ηλικία το φύλο και το επίπεδο μόρφωσης), στα υπερτασικά άτομα. Επιπλέον, ο ΔΕ αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για την γνωστική δυσλειτουργία όπως οι παραδοσιακοί παράγοντες κινδύνου (ηλικία, φύλο, ΒΜΙ, ΣΔ, ΣΑΠ, ΠΠ, κάπνισμα, T-Chol, HDL-C).

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η αρτηριακή σκλήρυνση και η γνωσιακή λειτουργία σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο

Εισαγωγή: Αρτηριακή σκληρία (ΑΣ) ή ανελαστικότητα είναι ο όρος που χρησιμοποιείται για να προσδιορίσουμε τις μειωμένες γλοιο-ελαστικές ιδιότητες του αγγειακού τοιχώματος. Σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο (XNN) η αυξημένη ΑΣ, αποτελεί χαρακτηριστικό γνώρισμα του αγγειακού τους τοιχώματος και είναι ανεξάρτητη από την αρτηριακή πίεση (ΑΠ) και τους παραδοσιακούς παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου. Η ΑΣ έχει συσχετισθεί με την υπερτροφία της αριστερής κοιλίας, τον αυξημένο κίνδυνο για καρδιαγγειακό και αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο.

Οι ασθενείς με XNN παρουσιάζουν συχνότερα νοητικές διαταραχές και έχουν πιθανότητα να υποστούν νοητική έκπτωση κατά 3.5 φορές περισσότερο σε σύγκριση με τα άτομα της ίδιας ηλικίας του γενικού πληθυσμού. Η γνωστική εξασθένηση εκδηλώνεται συνήθως ως αγγειακή άνοια και αναπτύσσεται είτε με τη μορφή της οξείας, είτε με τη μορφή της χρόνιας γνωστικής δυσλειτουργίας. Έως και το 70% των ασθενών που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση (ΑΜΚ) ηλικίας 55 ετών και άνω παρουσιάζουν μέτριας έως και σοβαρής μορφής χρόνια γνωστική δυσλειτουργία η οποία σε ένα μεγάλο βαθμό παραμένει αδιάγνωστη. Ωστόσο, είναι σπάνιες οι μελέτες, με ικανοποιητικό αριθμό ασθενών, που παρακολούθησαν την εξέλιξη της ΑΣ και της γνωστικής λειτουργίας στη XNN. Αξίζει να σημειωθεί ότι στη χώρα μας, υπάρχει παντελής έλλειψη στοιχείων για τον αριθμό των ασθενών με γνωστική δυσλειτουργία, ενώ είναι επίσης άγνωστη η επίπτωση των παραγόντων που σχετίζονται με την εξέλιξη της αγγειακής βλάβης, την ΑΣ και την γνωστική δυσλειτουργία σε ασθενείς με XNN. Επιπρόσθετα, είναι εξαιρετικά σπάνιες, οι μελέτες που διερευνούν την επίπτωση της ΑΣ στην γνωστική λειτουργία στον πληθυσμό αυτό. Σκοπός της παρούσας διατριβής ήταν, να εξετάσουμε τις μεταβολές της ΑΣ και της γνωστικής λειτουργίας κατά την εξέλιξη της XNN και να διερευνηθεί η πιθανή συσχέτιση των δυο αυτών αγγειακών παραγόντων.

Ασθενείς και μέθοδοι: Στη μελέτη εντάχθηκαν 160 ασθενείς. Από αυτούς XNN σταδίου 1-3 είχαν 52, XNN σταδίου 4 είχαν 42, σε εξωνεφρική κάθαρση με τη μέθοδο του τεχνητού νεφρού (TN) ήταν 33 και με τη μέθοδο της περιτοναϊκής κάθαρσης (ΠΚ) 33 ασθενείς. Την ομάδα ελέγχου αποτέλεσαν 96 άτομα με ιστορικό ιδιοπαθούς υπέρτασης, παρόμοιας ηλικιακής ομάδας και φύλου. Η μέτρηση της ΑΣ και της ΑΠ έγιναν σε ύπια θέση μετά από 5 λεπτά ανάπαυση. Η ενδοαρτική πίεση και η ΑΣ, η ταχύτητα σφυγμικού κύματος (ΤΣΚ) και ο δείκτης ενίσχυσης (ΔΕ), αξιολογήθηκαν με το τονόμετρο Sphygmocor. Για την εκτίμηση της γνωστικής λειτουργίας χρησιμοποιήθηκαν 6 κλίμακες μέτρησης, προσαρμοσμένες στον γενικό ελληνικό πληθυσμό. Η ταξινόμηση συμπεριέλαβε ασθενείς χωρίς γνωστική ανεπάρκεια με ήπια, μέτρια ή σοβαρού βαθμού γνωστική ανεπάρκεια.

Αποτελέσματα: Σε σύγκριση με τα υπερτασικά άτομα, η ΤΣΚ παρουσίασε αύξηση στους ασθενείς με XNN σταδίου 1-4. Η αύξηση ήταν ακόμη μεγαλύτερη στους ασθενείς που υποβάλλονται σε εξωνεφρική κάθαρση με TN. Υπήρξε μια επιδείνωση της ΤΣΚ με τη σταδιακή εξέλιξη της νεφρικής βλάβης. Οι ασθενείς με XNN σε σύγκριση με τα υπερτασικά άτομα παρουσίασαν αύξηση και του ΔΕ. Η επιδείνωση του ΔΕ ήταν ανάλογη με την εξέλιξη των σταδίων της XNN 1-4. Επιπλέον, ο ΔΕ ήταν μικρότερος στους ασθενείς που υποβάλλονται σε ΠΚ. Παραδοσιακοί παράγοντες κινδύνου, όπως η ηλικία, η υπέρταση και ο ΣΔ, αποτελούν ανεξάρτητα παράγοντα αύξησης της ΤΣΚ σε όλες τις ομάδες της μελέτης μας. Επιπλέον, δείκτες φλεγμονής όπως η C αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP) ($\beta=0.256$, $p<0.004$) και η μικροαλβουμινουρία ($\beta=0.001$, $p<0.019$) αποτελούν ανεξάρτητα παράγοντα επιδείνωσης της ΑΣ στη XNN και στα υπερτασικά άτομα αντίστοιχα.

Στους ασθενείς με XNN ανεξάρτητο παράγοντα με επίπτωση στην αύξηση της ΑΣ αποτελούν τα επίπεδα του φωσφόρου (PO_4^-) ($\beta=2.376$, $p<0.03$), η HDL-C ($\beta=-0.151$, $p<0.04$) και η χορήγηση της βιταμίνης D ($\beta=-5.604$, $p<0.02$). Στους ασθενείς που υποβάλλονται σε εξωνεφρική κάθαρση ανεξάρτητο παράγοντα με επίπτωση στην αύξηση της ΑΣ αποτελούν τα επίπεδα του PO_4^- ($\beta=2.09$, $p<0.02$) του σιδήρου (Fe) του ορού ($\beta=0.71$, $p<0.01$) και ο δείκτης BMI ($\beta=0.424$, $p<0.27$). Στην ομάδα του TN, επιπρόσθετο ανεξάρτητο παράγοντα με επίπτωση στην αύξηση της ΑΣ αποτελούν τα επίπεδα του ινωδογόνου ($\beta=0.03$, $p<0.003$) και του Fe του ορού ($\beta=0.99$, $p<0.03$). Στην ομάδα της ΠΚ ο BMI ($\beta=0.867$, $p<0.05$) και τα επίπεδα της PTH ($\beta=0.03$, $p<0.005$) αποτελούν ανεξάρτητο παράγοντα αύξησης της ΑΣ.

Τα υπέρτασικά άτομα είχαν σε ποσοστό 28.5%, ήπια/μέτρια γνωστική δυσλειτουργία ενώ ο επιπολασμός της γνωστικής δυσλειτουργίας στη ΧΝΝ ήταν υψηλότερος, σε ποσοστό 65%, και συμβάδιζε με την εξέλιξη της ΧΝΝ. Οι ασθενείς σε ΤΝ είχαν 4 φορές περισσότερες πιθανότητες από τους ασθενείς σε ΠΚ να εμφανίσουν σοβαρού βαθμού γνωστική δυσλειτουργία Παράγοντες που συσχετίστηκαν με τη σοβαρού βαθμού γνωστική δυσλειτουργία στη ΧΝΝ σταδίου 1-3, ήταν: η ηλικία ($p < 0.02$), η χαμηλή αιμοσφαιρίνη ($p < 0.02$), το ιστορικό ΣΔ ($p < 0.04$) η εξέλιξη της νεφρικής βλάβης-GFR-MDRD ($p < 0.006$) και η παραθορμόνη ($p < 0.02$). Οι ασθενείς σε ΑΜΚ είχαν σε ποσοστό 67.5% γνωστική δυσλειτουργία. Η ηλικία ($p < 0.001$), η διάρκεια της ΑΜΚ ($p < 0.02$), η χαμηλή αιμοσφαιρίνη ($p < 0.001$), ο δείκτης Kt/V (> 1.2 , $p < 0.01$) και ο ΣΔ ($p < 0.05$), είχαν αρνητική επίδραση στην γνωστική λειτουργία των ασθενών σε ΤΝ, παράλληλα με την ηλικία ($p < 0.001$) τη χαμηλή αιμοσφαιρίνη ($p < 0.023$) και το ΣΔ ($p < 0.02$) στην ΠΚ. Θετική επίδραση είχε η χρήση των αναλόγων της βιταμίνης D ($p < 0.05$).

Από τη συσχέτιση της ΑΣ με την γνωστική λειτουργία, διαπιστώθηκε ότι, η ΑΣ (ΤΣΚ και ΔΕ) αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για την γνωστική δυσλειτουργία (ανεξάρτητα από την ηλικία, το φύλο και το επίπεδο μόρφωσης) στον ειδικό πληθυσμό της ΧΝΝ. Επιπρόσθετα, η ΑΣ (ΤΣΚ και ΔΕ) αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για την γνωστική δυσλειτουργία (ανεξάρτητα από την ηλικία το φύλο και το επίπεδο μόρφωσης), στα υπέρτασικά άτομα. Επιπλέον, ο ΔΕ αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για την γνωστική δυσλειτουργία όπως οι παραδοσιακοί παράγοντες κινδύνου (ηλικία, φύλο, ΒΜΙ, ΣΔ, ΣΑΠ, ΠΠ, κάπνισμα T-Chol, HDL-C).

Συμπεράσματα: Η επιδείνωση της ΤΣΚ και του ΔΕ, εμφανίζονται στα πρώιμα στάδια της ΧΝΝ. Ωστόσο, η ΤΣΚ δεν παρουσιάζει σημαντική διαφορά μεταξύ των σταδίων της ΧΝΝ σε σύγκριση με το ΔΕ που αυξάνεται με την επιδείνωση της ΧΝΝ. Η επιλογή της μεθόδου της εξωνεφρικής κάθαρσης έχει διαφορετική επίδραση στους δείκτες της ΑΣ. Παραδοσιακοί παράγοντες κινδύνου αθηρωμάτωσης όπως η ηλικία, η υπέρταση και ο ΣΔ, αποτέλεσαν τους κοινούς παράγοντες επίδρασης στην αύξηση ΑΣ σε όλες τις ομάδες της μελέτης. Στα υπέρτασικά άτομα, οι δείκτες φλεγμονής, όπως η CRP και η μικροαλβουμινουρία αποτέλεσαν επίσης σημαντικούς παράγοντες στην αύξηση της ΑΣ. Με την επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας, στην αύξηση ΑΣ κυριάρχησαν οι πιο παραδοσιακοί παράγοντες αθηρωμάτωσης, όπως η ηλικία, η υπέρταση και ο ΣΔ καθώς και η επίδραση του φωσφόρου του ορού. Τα ευρήματα αυτά συνηγορούν υπέρ της έγκαιρης

εκτίμησης της ΑΣ, τόσο των ασθενών με ΧΝΝ, όσο και των ατόμων με υπέρταση, με σκοπό την έγκαιρη θεραπευτική παρέμβαση σε παραδοσιακούς και μη παραδοσιακούς παράγοντες κινδύνου που ευθύνονται για την εξέλιξη της αγγειακής βλάβης.

Σε σύγκριση με τους υπερτασικούς ασθενείς, η γνωστική δυσλειτουργία είναι συχνή και σοβαρή σε ασθενείς με ΧΝΝ, ακόμη και στα αρχικά στάδια. Η εξέλιξη της ΧΝΝ συμβαδίζει με τη σοβαρότητα της γνωστικής δυσλειτουργίας, ενώ οι επιπλοκές της συσχετίζονται με την εμφάνιση αυτής. Η παρέμβαση, με ανάλογα της βιταμίνης D, μπορεί να έχει θετική επίδραση, ενώ παραδόξως η επαρκής κάθαρση μπορεί να έχει αρνητική επίδραση στην γνωστική λειτουργία. Η ΑΣ (ΤΣΚ και ΔΕ) αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για την γνωστική δυσλειτουργία (ανεξάρτητα από την ηλικία, το φύλο και το επίπεδο μόρφωσης) στον ειδικό πληθυσμό της ΧΝΝ και στα υπερτασικά άτομα. Επιπλέον, στον πληθυσμό των υπερτασικών ατόμων, ο ΔΕ αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για την γνωστική δυσλειτουργία, όπως οι παραδοσιακοί παράγοντες κινδύνου (ηλικία, φύλο, BMI, ΣΔ, ΣΑΠ, ΠΠ, κάπνισμα, T-Chol, HDL-C).

SUMMARY

Arterial stiffness and cognitive function in chronic kidney disease

Introduction Arterial stiffness (AS) is the term used to identify the slime-elastic properties of the vascular wall. In patients with chronic kidney disease (CKD) increased AS is a hallmark of the vascular wall and it is independent of the blood pressure levels and other traditional cardiovascular risk factors. AS was associated with left ventricular hypertrophy and increased risk for cardiovascular event and stroke. Cognitive dysfunction usually manifests as vascular dementia and develops in a large proportion of patients in the form of acute or chronic disease. More than 70% of patients on dialysis who are 55 years or older have moderate to severe cognitive impairment which to a large extent remains undetected. There is lack of large longitudinal studies with an adequate number of patients in order to monitor the arterial stiffness and cognitive impairment in CKD. In our country, there is a lack of information regarding the patients with cognitive impairment and the impact of factors associated with the development of vascular injury and cognitive impairment in CKD patients. Additionally, there are no studies investigating the effect of arterial stiffness to cognitive function in this population. The aim of this thesis was to examine changes in arterial stiffness and cognitive function in the development of CKD and to investigate the possible correlation of these two vascular factors.

Patients and Methods: We studied 256 patients: Ninety six hypertensive's without CKD, 52 patients with CKD stage 1-3, 42 with CKD stage 4, 33 hemodialysis (HD) and 33 peritoneal dialysis (PD) patients. The control group were 96 individuals with a history of essential hypertension, matched in age and sex distribution. The measurement of AS and blood pressure were in the supine position after 5 minutes rest. The central aortic pressure and AS, pulse wave velocity (PWV) and augmentation index (AIx), were evaluated with the use of tonometer, Sphygmocor. Global cognitive function was estimated by using 6 neuropsychological questioners. We classified patients as having no, mild, moderate or severe cognitive dysfunction.

Results: Compared to hypertensive subjects, an increase of AS in patients with CKD stage 1-4, was noticed and was even higher in HD patients. Within the progression of kidney failure AS was increased. In CKD patients compared to hypertensive subjects AIx was also increased. This AIx deterioration was proportional to the deterioration of kidney function in stages 1-4. Furthermore, AIx was decreased in peritoneal dialysis (PD) patients.

Traditional risk factors such as age, hypertension and diabetes mellitus (DM) were independent factors of increased AS in all the study groups. Moreover, inflammatory markers such as C reactive protein (CRP) ($\beta = 0.256$, $p < 0.004$) and microalbuminuria ($\beta = 0.001$, $p < 0.019$) were independent factors of increased AS in CKD and hypertensive subjects respectively. In CKD patients, serum PO_4^- levels ($\beta = 2.376$, $p < 0.03$), serum HDL-C levels ($\beta = 0.151$, $p < 0.04$) and vitamin D administration ($\beta = -5.604$, $p < 0.02$) were independent factors of increased AS. In patients on dialysis (HD and PD), serum PO_4^- levels ($\beta = 2.09$, $p < 0.02$) serum Fe levels ($\beta = 0.71$, $p < 0.01$) and BMI ($\beta = 0.424$, $p < 0.27$) were independent factors of increased AS. In HD patients, serum fibrinogen levels ($\beta = 0.03$, $p < 0.003$) and serum Fe levels ($\beta = 0.99$, $p < 0.03$) were additional risk factors with a negative impact in AS. In PD patients, BMI ($\beta = 0.867$, $p < 0.05$) and serum PTH levels ($\beta = 0.03$, $p < 0.005$) were also independent risk factors for increased AS. Compared to hypertensive subjects in whom mild/moderate cognitive dysfunction was evident in 28.5%, the prevalence in CKD patients was higher (65%) and increasing gradually with CKD progression. HD patients were 4 times more likely than PD patients' to have severe cognitive dysfunction. Factors associated with severe cognitive dysfunction in the CKD 1-3 patients were: age ($p < 0.02$), low hemoglobin levels ($\text{Hb} < 11$ g/dl, $p < 0.02$), history of diabetes mellitus (DM) ($p < 0.04$), estimated GFR-MDRD ($p < 0.006$) and serum PTH levels ($p < 0.02$). In CKD stage 4, factors were age ($p < 0.01$) and history of DM ($p < 0.001$). Among the HD patients, 67.5% were cognitively impaired. In HD patients age ($p < 0.001$), duration of dialysis (> 24 months, $p < 0.02$), low hemoglobin levels (< 11 g/dl, $p < 0.001$), Kt/V (> 1.2 , $p < 0.01$) and history of DM ($p < 0.05$), had a negative impact in cognitive dysfunction. In PD patients, factors associated with cognitive dysfunction were age ($p < 0.001$), low hemoglobin levels (< 11 g/dl) ($p < 0.023$) and history of DM ($p < 0.02$). The use of vitamin D analogs had a positive effect on cognitive function ($p < 0.05$). We found that AS (PWV and AIx) is an independent risk factor for cognitive impairment (regardless of age, sex and educational level) in CKD patients. Additionally, in hypertensive subjects AS is an independent risk factor for cognitive impairment (regardless of age, sex and educational level). Furthermore AIx is an independent risk factor for cognitive impairment in hypertensive subjects (regardless of age, sex, BMI, diabetes, SBP, PP, smoking T-Chol, HDL-C).

Conclusions: Increased PWV and AIx appear in early stages of CKD. However, PWV measurements were not significantly different between CKD stages compared to AIx which increased within kidney function deterioration. The selection of dialysis method may have a different impact on AS indicators. Traditional risk factors for atherosclerosis such as age, hypertension and DM, were the most common risk factors for increased AS in all the study population. In hypertensive subjects, inflammatory markers, such as CRP and microalbuminuria were important factors for AS increased. Within the deterioration of kidney function, risk factors, such as age, hypertension, DM and the serum phosphorus levels significantly increases AS. These findings suggest that in CKD patients and hypertensive subjects, an early assessment of AS and intervention against traditional and non-traditional risk factors may prevent the progression of vascular damage. Compared to hypertensive subjects, cognitive dysfunction is more common and severe in CKD patients even in the early stages. Progression of CKD is associated with the progression of severity of cognitive dysfunction. Abnormal laboratory parameters due to CKD complications are significantly associated with the appearance of cognitive dysfunction. Therapeutic intervention, such as the use of vitamin D analogs, may have a positive effect while paradoxically adequate levels of dialysis could negatively affect the cognitive function appearance of cognitive dysfunction. Arterial stiffness (PWV and AIx) is an independent risk factor for cognitive impairment (regardless of age, sex and educational level) in the specific population of CKD and hypertensive subjects. Moreover, in the population of hypertensive individuals, the AIx is an independent risk factor for cognitive dysfunction (regardless of age, sex, BMI, diabetes, SBP, PP, smoking T-Chol, HDL-C).

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 1998;32:S112-S119.
2. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004;351:1296-1305.
3. Gusbeth-Tatomir P, Covic A. Causes and consequences of increased arterial stiffness in chronic kidney disease patients. *Kidney Blood Press Res* 2007;30:97-107.
4. Kanbay M, Afsar B, Gusbeth-Tatomir P, Covic A. Arterial stiffness in dialysis patients: where are we now? *Int Urol Nephrol* 2009.
5. Covic A, Gusbeth-Tatomir P, Goldsmith DJ. Arterial stiffness in renal patients: an update. *Am J Kidney Dis* 2005;45:965-977.
6. Laurent S, Cockcroft J, Van BL et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J* 2006;27:2588-2605.
7. Zoungas S, Asmar RP. Arterial stiffness and cardiovascular outcome. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2007;34:647-651.
8. Asmar R, Benetos A, Topouchian J et al. Assessment of arterial distensibility by automatic pulse wave velocity measurement. Validation and clinical application studies. *Hypertension* 1995;26:485-490.
9. Van Bortel LM, Duprez D, Starmans-Kool MJ et al. Clinical applications of arterial stiffness, Task Force III: recommendations for user procedures. *Am J Hypertens* 2002;15:445-452.
10. Boutouyrie P, Tropeano AI, Asmar R et al. Aortic stiffness is an independent predictor of primary coronary events in hypertensive patients: a longitudinal study. *Hypertension* 2002;39:10-15.

11. Rajzer MW, Wojciechowska W, Klocek M, Palka I, Brzozowska-Kiszka M, Kawecka-Jaszcz K. Comparison of aortic pulse wave velocity measured by three techniques: Complior, SphygmoCor and Arteriograph. *J Hypertens* 2008;26:2001-2007.
12. Mortensen K, Aydin MA, Rybczynski M et al. Augmentation index relates to progression of aortic disease in adults with Marfan syndrome. *Am J Hypertens* 2009;22:971-979.
13. Nickols WW, O'Rourke MF, 1998. Vascular impedance. In: Nichols WW, O'Rourke MF (ed) McDonald's blood flow in arteries: theoretical, experimental and clinical principles, 4th edn. London: Edward Arnold, pp 54-97, 243-283, 347-395.
14. Ratto E, Leoncini G, Viazzi F et al. Ambulatory arterial stiffness index and renal abnormalities in primary hypertension. *J Hypertens* 2006;24:2033-2038.
15. Schillaci G, Parati G, Pirro M et al. Ambulatory arterial stiffness index is not a specific marker of reduced arterial compliance. *Hypertension* 2007;49:986-991.
16. Asmar R. Pulse wave velocity and therapy. In: Safar ME, editor. Arterial stiffness and pulse wave velocity: Clinical applications. Paris, France: Editions Scientifiques et Medicales Elsevier SAS 1999:143-57.
17. O'Rourke M. Mechanical principles in arterial disease. *Hypertension* 1995;26:2-9.
18. Bussy C, Boutouyrie P, Lacolley P, Challande P, Laurent S. Intrinsic stiffness of the carotid arterial wall material in essential hypertensives. *Hypertension* 2000;35:1049-1054.
19. Safar ME, Blacher J, Pannier B et al. Central pulse pressure and mortality in end-stage renal disease. *Hypertension* 2002;39:735-738.
20. Roman MJ, Devereux RB, Kizer JR et al. Central pressure more strongly relates to vascular disease and outcome than does brachial pressure: the Strong Heart Study. *Hypertension* 2007;50:197-203.

21. Franklin SS, Gustin W, Wong ND et al. Hemodynamic patterns of age-related changes in blood pressure. The Framingham Heart Study. *Circulation* 1997;96:308-315.
22. Safar ME, London GM. The arterial system in human hypertension. In: Swales Jd, ed. Textbook of Hypertension. London: Blackwell Scientific: 1994:85-102.
23. London GM. Brachial arterial pressure to assess cardiovascular structural damage: an overview and lessons from clinical trials. *J Nephrol* 2008;21:23-31.
24. Izzo JL, Jr. Arterial stiffness and the systolic hypertension syndrome. *Curr Opin Cardiol* 2004;19:341-352.
25. Chang KC, Tseng YZ, Kuo TS, Chen HI. Impaired left ventricular relaxation and arterial stiffness in patients with essential hypertension. *Clin Sci (Lond)* 1994;87:641-647.
26. Watanabe H, Ohtsuka S, Kakihana M, Sugishita Y. Coronary circulation in dogs with an experimental decrease in aortic compliance. *J Am Coll Cardiol* 1993;21:1497-1506.
27. Antonios TF, Singer DR, Markandu ND, Mortimer PS, MacGregor GA. Structural skin capillary rarefaction in essential hypertension. *Hypertension* 1999;33:998-1001.
28. Amann K, Breitbach M, Ritz E, Mall G. Myocyte/capillary mismatch in the heart of uremic patients. *J Am Soc Nephrol* 1998;9:1018-1022.
29. Franklin SS, Larson MG, Khan SA et al. Does the relation of blood pressure to coronary heart disease risk change with aging? The Framingham Heart Study. *Circulation* 2001;103:1245-1249.
30. Benetos A, Adamopoulos C, Bureau JM et al. Determinants of accelerated progression of arterial stiffness in normotensive subjects and in treated hypertensive subjects over a 6-year period. *Circulation* 2002;105:1202-1207.
31. Dernellis J, Panaretou M. Aortic stiffness is an independent predictor of progression to hypertension in nonhypertensive subjects. *Hypertension* 2005;45:426-431.

32. Murray CJL, Lopez AD (editors). The global burden of disease: a comprehensive assessment of mortality and disability from diseases, injuries, and risk factors in 1990 and projected to 2020. Boston: Harvard School of Public Health: 1996.
33. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 2000;342:145-153.
34. Wanner C: Results of a Randomized Controlled Trial With Atrovastatin in Dialyzed Diabetic Patients (4D Trial). Presented at the 37th Annual Meeting of the ASN, St Louis, MO, October 27-November 1, 2004.
35. London GM, Blacher J, Pannier B, Guerin AP, Marchais SJ, Safar ME. Arterial wave reflections and survival in end-stage renal failure. *Hypertension* 2001;38:434-438.
36. Witteman JC, Kok FJ, van Saase JL, Valkenburg HA. Aortic calcification as a predictor of cardiovascular mortality. *Lancet* 1986;2:1120-1122.
37. Celermajer DS. Noninvasive detection of atherosclerosis. *N Engl J Med* 1998;339:2014-2015.
38. Blacher J, Pannier B, Guerin AP, Marchais SJ, Safar ME, London GM. Carotid arterial stiffness as a predictor of cardiovascular and all-cause mortality in end-stage renal disease. *Hypertension* 1998;32:570-574.
39. Scuteri A, Cacciafesta M, Di Bernardo MG et al. Pulsatile versus steady-state component of blood pressure in elderly females: an independent risk factor for cardiovascular disease? *J Hypertens* 1995;13:185-191.
40. Nichols WW, Singh BM. Augmentation index as a measure of peripheral vascular disease state. *Curr Opin Cardiol* 2002;17:543-551.
41. Darne B, Girerd X, Safar M, Cambien F, Guize L. Pulsatile versus steady component of blood pressure: a cross-sectional analysis and a prospective analysis on cardiovascular mortality. *Hypertension* 1989;13:392-400.

42. Madhavan S, Ooi WL, Cohen H, Alderman MH. Relation of pulse pressure and blood pressure reduction to the incidence of myocardial infarction. *Hypertension* 1994;23:395-401.
43. Benetos A, Safar M, Rudnichi A et al. Pulse pressure: a predictor of long-term cardiovascular mortality in a French male population. *Hypertension* 1997;30:1410-1415.
44. Benetos A, Rudnichi A, Safar M, Guize L. Pulse pressure and cardiovascular mortality in normotensive and hypertensive subjects. *Hypertension* 1998;32:560-564.
45. Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R et al. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension* 2001;37:1236-1241.
46. Konings CJ, Hermans M, Kooman JP et al. Arterial stiffness and renal replacement therapy. *Perit Dial Int* 2004;24:318-322.
47. Shoji T, Emoto M, Shinohara K et al. Diabetes mellitus, aortic stiffness, and cardiovascular mortality in end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:2117-2124.
48. Blacher J, Safar ME, Guerin AP, Pannier B, Marchais SJ, London GM. Aortic pulse wave velocity index and mortality in end-stage renal disease. *Kidney Int* 2003;63:1852-1860.
49. London GM, Marchais SJ, Guerin AP, Metivier F, Adda H. Arterial structure and function in end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:1713-1724.
50. Guyton AC. The basic kidney-blood volume pressure regulatory system: the pressure diuresis and autoregulation phenomena. In: *Circulatory physiology, III: Arterial Pressure and Hypertension*. Philadelphia: Sanders;:87-99.
51. Mourad JJ, Pannier B, Blacher J et al. Creatinine clearance, pulse wave velocity, carotid compliance and essential hypertension. *Kidney Int* 2001;59:1834-1841.

52. Guyton AC. Mean circulatory pressure, mean systolic pressure and mean pulmonary pressure and their effects on venous return. In: Guyton AC, Jones CE, Circulating Physiology. Cardiac out-put and its regulation. Philadelphia :Saunders:1963.
53. Guyton AC, Arterial pressure and hypertension. Circulatory physiology III. Philadelphia, Pa: WB Saunders:1980:71-116,293-334,370-374.
54. Safar ME, London GM, Plante GE. Arterial stiffness and kidney function. *Hypertension* 2004;43:163-168.
55. Chau NP, Coleman TG, London GM, Safar ME. Meaning of the cardiac output-blood volume relationship in essential hypertension. *Am J Physiol* 1982;243:R318-R328.
56. Blacher J, Asmar R, Djane S, London GM, Safar ME. Aortic pulse wave velocity as a marker of cardiovascular risk in hypertensive patients. *Hypertension* 1999;33:1111-1117.
57. Pulse wave velocity and vascular calcification at different stages of chronic kidney disease. Mohamed Temmar, Sophie Liabeuf, Cedric Renard, Michel E Safar, Gabriel Choukroun and Ziad Massy. *Journal of Hypertension* 2010;28:163-169.
58. London GM, Guerin AP, Marchais SJ et al. Cardiac and arterial interactions in end-stage renal disease. *Kidney Int* 1996;50:600-608.
59. Jono S, McKee MD, Murray CE et al. Phosphate regulation of vascular smooth muscle cell calcification. *Circ Res* 2000;87:E10-E17.
60. Blumentahl HT, Lansing AI, Wheeler PA. Calcification of the media of the lumen aorta and its relationship to intimal of vascular smooth muscle cell calcification. *Cir Res*.2000;87:e10-e17.
61. Blacher J, Guerin AP, Pannier B, Marchais SJ, Safar ME, London GM. Impact of aortic stiffness on survival in end-stage renal disease. *Circulation* 1999;99:2434-2439.

62. Guerin AP, Blacher J, Pannier B, Marchais SJ, Safar ME, London GM. Impact of aortic stiffness attenuation on survival of patients in end-stage renal failure. *Circulation* 2001;103:987-992.
63. US.Renal data system.Usrds Anual Report.Am J Kidney.Dis 1998;32 (Suppl 1) :581-588.
64. Blacher J, Guerin AP, Pannier B, Marchais SJ, London GM. Arterial calcifications, arterial stiffness, and cardiovascular risk in end-stage renal disease. *Hypertension* 2001;38:938-942.
65. Wilson PW, Kauppila LI, O'Donnell CJ et al. Abdominal aortic calcific deposits are an important predictor of vascular morbidity and mortality. *Circulation* 2001;103:1529-1534.
66. London GM, Marchais SJ, Guerin AP, Boutouyrie P, Metivier F, de Vernejoul MC. Association of bone activity, calcium load, aortic stiffness, and calcifications in ESRD. *J Am Soc Nephrol* 2008;19:1827-1835.
67. Davies MR, Hruska KA. Pathophysiological mechanisms of vascular calcification in end-stage renal disease. *Kidney Int* 2001;60:472-479.
68. London GM, Marty C, Marchais SJ, Guerin AP, Metivier F, de Vernejoul MC. Arterial calcifications and bone histomorphometry in end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:1943-1951.
69. Hak AE, Pols HA, van Hemert AM, Hofman A, Witteman JC. Progression of aortic calcification is associated with metacarpal bone loss during menopause: a population-based longitudinal study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:1926-1931.
70. Kiel DP, Kauppila LI, Cupples LA, Hannan MT, O'Donnell CJ, Wilson PW. Bone loss and the progression of abdominal aortic calcification over a 25 year period: the Framingham Heart Study. *Calcif Tissue Int* 2001;68:271-276.
71. Haydar AA, Covic A, Colhoun H, Rubens M, Goldsmith DJ. Coronary artery calcification and aortic pulse wave velocity in chronic kidney disease patients. *Kidney Int* 2004;65:1790-1794.

72. Chertow GM, Burke SK, Raggi P. Sevelamer attenuates the progression of coronary and aortic calcification in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2002;62:245-252.
73. Urena P, Frazao JM. Calcimimetic agents: review and perspectives. *Kidney Int Suppl* 2003;S91-S96.
74. Shanahan CM, Cary NR, Salisbury JR, Proudfoot D, Weissberg PL, Edmonds ME. Medial localization of mineralization-regulating proteins in association with Monckeberg's sclerosis: evidence for smooth muscle cell-mediated vascular calcification. *Circulation* 1999;100:2168-2176.
75. Lehto S, Niskanen L, Suhonen M, Ronnema T, Laakso M. Medial artery calcification. A neglected harbinger of cardiovascular complications in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996;16:978-983.
76. Block GA, Klassen PS, Lazarus JM, Ofsthun N, Lowrie EG, Chertow GM. Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:2208-2218.
77. Gonzalez EA, Sachdeva A, Oliver DA, Martin KJ. Vitamin D insufficiency and deficiency in chronic kidney disease. A single center observational study. *Am J Nephrol* 2004;24:503-510.
78. Zittermann A, Schleithoff SS, Tenderich G, Berthold HK, Korfer R, Stehle P. Low vitamin D status: a contributing factor in the pathogenesis of congestive heart failure? *J Am Coll Cardiol* 2003;41:105-112.
79. Kristal-Boneh E, Fromm P, Harari G, Ribak J. Association of calcitriol and blood pressure in normotensive men. *Hypertension* 1997;30:1289-1294.
80. London GM, Guerin AP, Verbeke FH et al. Mineral metabolism and arterial functions in end-stage renal disease: potential role of 25-hydroxyvitamin D deficiency. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:613-620.

81. Block GA, Raggi P, Bellasi A, Kooienga L, Spiegel DM. Mortality effect of coronary calcification and phosphate binder choice in incident hemodialysis patients. *Kidney Int* 2007;71:438-441.
82. Briet M, Bozec E, Laurent S et al. Arterial stiffness and enlargement in mild-to-moderate chronic kidney disease. *Kidney Int* 2006;69:350-357.
83. Zheng D, Cheng LT, Zhuang Z, Gu Y, Tang LJ, Wang T. Correlation between pulse wave velocity and fluid distribution in hemodialysis patients. *Blood Purif* 2009;27:248-252.
84. Covic A, Goldsmith DJ, Panaghiu L, Covic M, Sedor J. Analysis of the effect of hemodialysis on peripheral and central arterial pressure waveforms. *Kidney Int* 2000;57:2634-2643.
85. Tycho Vuurmans JL, Boer WH, Bos WJ, Blankestijn PJ, Koomans HA. Contribution of volume overload and angiotensin II to the increased pulse wave velocity of hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:177-183.
86. Mourad A, Carney S, Gillies A, Jones B, Nanra R, Trevillian P. Acute effect of haemodialysis on arterial stiffness: membrane bioincompatibility? *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:2797-2802.
87. Stompor T, Rajzer M, Sulowicz W et al. An association between aortic pulse wave velocity, blood pressure and chronic inflammation in ESRD patients on peritoneal dialysis. *Int J Artif Organs* 2003;26:188-195.
88. Konings CJ, Dammers R, Rensma PL et al. Arterial wall properties in patients with renal failure. *Am J Kidney Dis* 2002;39:1206-1212.
89. Covic A, Goldsmith DJ, Florea L, Gusbeth-Tatomir P, Covic M. The influence of dialytic modality on arterial stiffness, pulse wave reflections, and vasomotor function. *Perit Dial Int* 2004;24:365-372.
90. Oniscu GC, Brown H, Forsythe JL. Impact of cadaveric renal transplantation on survival in patients listed for transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:1859-1865.

91. Gill JS. Cardiovascular disease in transplant recipients: current and future treatment strategies. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3 Suppl 2:S29-S37.
92. De Lima JJ, Vieira ML, Viviani LF et al. Long-term impact of renal transplantation on carotid artery properties and on ventricular hypertrophy in end-stage renal failure patients. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:645-651.
93. Zoungas S, Kerr PG, Chadban S et al. Arterial function after successful renal transplantation. *Kidney Int* 2004;65:1882-1889.
94. Bachelet-Rousseau C, Kearney-Schwartz A, Frimat L, Fay R, Kessler M, Benetos A. Evolution of arterial stiffness after kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26:3386-3391.
95. Levy BI, Duriez M, Phillippe M, Poitevin P, Michel JB. Effect of chronic dihydropyridine (isradipine) on the large arterial walls of spontaneously hypertensive rats. *Circulation* 1994;90:3024-3033.
96. Huijberts MS, Wolffenbuttel BH, Boudier HA et al. Aminoguanidine treatment increases elasticity and decreases fluid filtration of large arteries from diabetic rats. *J Clin Invest* 1993;92:1407-1411.
97. Morgan T, Lauri J, Bertram D, Anderson A. Effect of different antihypertensive drug classes on central aortic pressure. *Am J Hypertens* 2004;17:118-123.
98. Williams B, Lacy PS, Thom SM et al. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. *Circulation* 2006;113:1213-1225.
99. Levy BI, Benessiano J, Poitevin P, Safar ME. Endothelium-dependent mechanical properties of the carotid artery in WKY and SHR. Role of angiotensin converting enzyme inhibition. *Circ Res* 1990;66:321-328.
100. Bardy N, Merval R, Benessiano J, Samuel JL, Tedgui A. Pressure and angiotensin II synergistically induce aortic fibronectin expression in organ

- culture model of rabbit aorta. Evidence for a pressure-induced tissue renin-angiotensin system. *Circ Res* 1996;79:70-78.
101. Benetos A, Pannier B, Brahim M, Safar ME, Levy BI. Dose-related changes in the mechanical properties of the carotid artery in WKY rats and SHR following relaxation of arterial smooth muscle. *J Vasc Res* 1993;30:23-29.
 102. Benetos A, Levy BI, Lacolley P, Taillard F, Duriez M, Safar ME. Role of angiotensin II and bradykinin on aortic collagen following converting enzyme inhibition in spontaneously hypertensive rats. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17:3196-3201.
 103. London GM, Asmar RG, O'Rourke MF, Safar ME. Mechanism(s) of selective systolic blood pressure reduction after a low-dose combination of perindopril/indapamide in hypertensive subjects: comparison with atenolol. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:92-99.
 104. de LN, Asmar RG, London GM, O'Rourke MF, Safar ME. Selective reduction of cardiac mass and central blood pressure on low-dose combination perindopril/indapamide in hypertensive subjects. *J Hypertens* 2004;22:1623-1630.
 105. Safar ME, Levy BI, Struijker-Boudier H. Current perspectives on arterial stiffness and pulse pressure in hypertension and cardiovascular diseases. *Circulation* 2003;107:2864-2869.
 106. Kannel WB, Gordon T, Schwartz MJ. Systolic versus diastolic blood pressure and risk of coronary heart disease. The Framingham study. *Am J Cardiol* 1971;27:335-346.
 107. Matsui Y, Eguchi K, O'Rourke MF et al. Differential effects between a calcium channel blocker and a diuretic when used in combination with angiotensin II receptor blocker on central aortic pressure in hypertensive patients. *Hypertension* 2009;54:716-723.
 108. Waldstein SR, Elias MF. Introduction to the special section on health and cognitive function. *Health Psychol* 2003;22:555-558.

109. Fried LP. Epidemiology of aging. *Epidemiol Rev* 2000;22:95-106.
110. Arvanitakis Z, Wilson RS, Bienias JL, Evans DA, Bennett DA. Diabetes mellitus and risk of Alzheimer disease and decline in cognitive function. *Arch Neurol* 2004;61:661-666.
111. Murray AM. Cognitive impairment in the aging dialysis and chronic kidney disease populations: an occult burden. *Adv Chronic Kidney Dis* 2008;15:123-132.
112. Kurella M, Mapes DL, Port FK, Chertow GM. Correlates and outcomes of dementia among dialysis patients: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:2543-2548.
113. Kurella M, Chertow GM, Luan J, Yaffe K. Cognitive impairment in chronic kidney disease. *J Am Geriatr Soc* 2004;52:1863-1869.
114. Kurella M, Chertow GM, Fried LF et al. Chronic kidney disease and cognitive impairment in the elderly: the health, aging, and body composition study. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:2127-2133.
115. Hailpern SM, Melamed ML, Cohen HW, Hostetter TH. Moderate chronic kidney disease and cognitive function in adults 20 to 59 years of age: Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Am Soc Nephrol* 2007;18:2205-2213.
116. Fazekas G, Fazekas F, Schmidt R, Kapeller P, Offenbacher H, Krejs GJ. Brain MRI findings and cognitive impairment in patients undergoing chronic hemodialysis treatment. *J Neurol Sci* 1995;134:83-88.
117. Murray AM, Tupper DE, Knopman DS et al. Cognitive impairment in hemodialysis patients is common. *Neurology* 2006;67:216-223.
118. Madero M, Gul A, Sarnak MJ. Cognitive function in chronic kidney disease. *Semin Dial* 2008;21:29-37.
119. Alfrey AC, LeGendre GR, Kaehny WD. The dialysis encephalopathy syndrome. Possible aluminum intoxication. *N Engl J Med* 1976;294:184-188.

120. Roman GC, Tatemichi TK, Erkinjuntti T et al. Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN International Workshop. *Neurology* 1993;43:250-260.
121. Cervos-Navarro J, Matakas F, Roggendorf W, Christmann U. The morphology of spastic intracerebral arterioles. *Neuropathol Appl Neurobiol* 1978;4:369-379.
122. G. Roman. Βιβλίο: Αγγειακή Άνοια. 2012;25-29.
123. Wong TY, Klein R, Klein BE, Tielsch JM, Hubbard L, Nieto FJ. Retinal microvascular abnormalities and their relationship with hypertension, cardiovascular disease, and mortality. *Surv Ophthalmol* 2001;46:59-80.
124. Mooradian AD. Central nervous system complications of diabetes mellitus--a perspective from the blood-brain barrier. *Brain Res Brain Res Rev* 1997;23:210-218.
125. Evans JL, Goldfine ID, Maddux BA, Grodsky GM. Are oxidative stress-activated signaling pathways mediators of insulin resistance and beta-cell dysfunction? *Diabetes* 2003;52:1-8.
126. Yesavage JA, Brink TL, Rose TL et al. Development and validation of a geriatric depression screening scale: a preliminary report. *J Psychiatr Res* 1982;17:37-49.
127. Schofield I, Stott DJ, Tolson D, McFadyen A, Monaghan J, Nelson D. Screening for cognitive impairment in older people attending accident and emergency using the 4-item Abbreviated Mental Test. *Eur J Emerg Med* 2010;17:340-342.
128. Tuokko H, Hadjistavropoulos T, Miller JA, Beattie BL. The Clock Test: a sensitive measure to differentiate normal elderly from those with Alzheimer disease. *J Am Geriatr Soc* 1992;40:579-584.
129. Teng EL, Chui HC, Schneider LS, Metzger LE. Alzheimer's dementia: performance on the Mini-Mental State Examination. *J Consult Clin Psychol* 1987;55:96-100.

130. Barberger-Gateau P, Commenges D, Gagnon M, Letenneur L, Sauvel C, Dartigues JF. Instrumental activities of daily living as a screening tool for cognitive impairment and dementia in elderly community dwellers. *J Am Geriatr Soc* 1992;40:1129-1134.
131. de MK, Robert P, Gauthier S et al. The Neuropsychiatric Inventory-Clinician rating scale (NPI-C): reliability and validity of a revised assessment of neuropsychiatric symptoms in dementia. *Int Psychogeriatr* 2010;22:984-994.
132. Patel N, Dalal P, Panesar M. Dialysis disequilibrium syndrome: a narrative review. *Semin Dial* 2008;21:493-498.
133. Pereira AA, Weiner DE, Scott T, Sarnak MJ. Cognitive function in dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2005;45:448-462.
134. Seliger SL, Siscovick DS, Stehman-Breen CO et al. Moderate renal impairment and risk of dementia among older adults: the Cardiovascular Health Cognition Study. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:1904-1911.
135. Naganuma T, Uchida J, Tsuchida K et al. Silent cerebral infarction predicts vascular events in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2005;67:2434-2439.
136. Kim CD, Lee HJ, Kim DJ et al. High prevalence of leukoaraiosis in cerebral magnetic resonance images of patients on peritoneal dialysis. *Am J Kidney Dis* 2007;50:98-107.
137. Suzuki M, Wada A, Isaka Y, Maki K, Inoue T, Fukuhara Y. Cerebral magnetic resonance T2 high intensities in end-stage renal disease. *Stroke* 1997;28:2528-2531.
138. Seliger SL, Longstreth WT, Jr., Katz R et al. Cystatin C and subclinical brain infarction. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:3721-3727.
139. Vermeer SE, Prins ND, den HT, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MM. Silent brain infarcts and the risk of dementia and cognitive decline. *N Engl J Med* 2003;348:1215-1222.
140. Nakatani T et al. Silent cerebral infarction in hemodialysis patients. *Am J Nephrol*.23,86-90.2003.

141. Martinez-Vea A, Salvado E, Bardaji A et al. Silent cerebral white matter lesions and their relationship with vascular risk factors in middle-aged predialysis patients with CKD. *Am J Kidney Dis* 2006;47:241-250.
142. Sehgal AR, Grey SF, DeOreo PB, Whitehouse PJ. Prevalence, recognition, and implications of mental impairment among hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1997;30:41-49.
143. Guarnieri G, Grassi G, Barazzoni R, Zanetti M, Biolo G. The impact of inflammation on metabolic regulation in chronic kidney disease: a review. *J Ren Nutr* 2005;15:121-124.
144. Schmidt R, Schmidt H, Curb JD, Masaki K, White LR, Launer LJ. Early inflammation and dementia: a 25-year follow-up of the Honolulu-Asia Aging Study. *Ann Neurol* 2002;52:168-174.
145. Wardlaw JM, Sandercock PA, Dennis MS, Starr J. Is breakdown of the blood-brain barrier responsible for lacunar stroke, leukoaraiosis, and dementia? *Stroke* 2003;34:806-812.
146. Farrall AJ, Wardlaw JM. Blood-brain barrier: ageing and microvascular disease--systematic review and meta-analysis. *Neurobiol Aging* 2009;30:337-352.
147. Bowman GL, Kaye JA, Moore M, Waichunas D, Carlson NE, Quinn JF. Blood-brain barrier impairment in Alzheimer disease: stability and functional significance. *Neurology* 2007;68:1809-1814.
148. Ikram MK, de Jong FJ, Van Dijk EJ, et al. Retinal vessel diameters and cerebral small vessel disease: the rotterdam Scan Study 2006:129:182-188.
149. Longstreth W Jr, Larsen EK, Klein R et al. Associations between findings on cranial magnetic resonance imaging and retinal photography in the elderly: the Cardiovascular Health Study. *Am J Epidemiol* 2007;165:78-74.
150. Cao JJ, Barzilay JL, Peterson D, et al. The association of microalbuminuria is a risk factor for cerebral small vessel disease and subclinical atherosclerosis in

- the elderly:the Cardiovascular Health Study. *Atherosclerosis* 2006;187:372-377.
151. Wada M, Nagasawa H, Kurita K et al. Microalbuminuria is a risk factor for cerebral small vessel disease in community-based elderly subjects. *J Neurol Sci* 2007;255:27-34.
152. Whaley-Connell AT, Kalaitzidis RG. Should targeting albuminuria be part of a cardiovascular risk reduction paradigm? *Cardiol Clin* 2010;28:437-445.
153. Englund E. Neuropathology of white matter lesions in vascular cognitive impairment. *Cerebrovasc Dis* 2002;13 Suppl 2:11-15.
154. Walsh DM, Klyubin I, Shankar GM et al. The role of cell-derived oligomers of Abeta in Alzheimer's disease and avenues for therapeutic intervention. *Biochem Soc Trans* 2005;33:1087-1090.
155. Wardlaw JM, Lewis SC, Keir SL, Dennis MS, Shenkin S. Cerebral microbleeds are associated with lacunar stroke defined clinically and radiologically, independently of white matter lesions. *Stroke* 2006;37:2633-2636.
156. Marsh JT, Brown WS, Wolcott D et al. rHuEPO treatment improves brain and cognitive function of anemic dialysis patients. *Kidney Int* 1991;39:155-163.
157. Pliskin NH, Yurk HM, Ho LT, Umans JG. Neurocognitive function in chronic hemodialysis patients. *Kidney Int* 1996;49:1435-1440.
158. Ratner DP, Adams KM, Levin NW, Rourke BP. Effects of hemodialysis on the cognitive and sensory-motor functioning of the adult chronic hemodialysis patient. *J Behav Med* 1983;6:291-311.
159. Hendrie HC, Murrell J, Gao S, Unverzagt FW, Ogunniyi A, Hall KS. International studies in dementia with particular emphasis on populations of African origin. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2006;20:S42-S46.
160. Qiu C, De RD, Fratiglioni L. The epidemiology of the dementias: an update. *Curr Opin Psychiatry* 2007;20:380-385.

161. Knopman D, Boland LL, Mosley T et al. Cardiovascular risk factors and cognitive decline in middle-aged adults. *Neurology* 2001;56:42-48.
162. Posner HB, Tang MX, Luchsinger J, Lantigua R, Stern Y, Mayeux R. The relationship of hypertension in the elderly to AD, vascular dementia, and cognitive function. *Neurology* 2002;58:1175-1181.
163. United States Renal Data System:USRDS.Bethesda,MD:National Institutes of Health,National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases.2006.2006 Annual Data Report:Atlas of Chronic Kidney Disease & End stage Renal Disease in the United States.
164. Seshadri S, Beiser A, Selhub J et al. Plasma homocysteine as a risk factor for dementia and Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2002;346:476-483.
165. Savazzi GM, Cusmano F, Vinci S, Allegri L. Progression of cerebral atrophy in patients on regular hemodialysis treatment: long-term follow-up with cerebral computed tomography. *Nephron* 1995;69:29-33.
166. Merkus MP, Jager KJ, Dekker FW, Boeschoten EW, Stevens P, Krediet RT. Quality of life in patients on chronic dialysis: self-assessment 3 months after the start of treatment. The Necosad Study Group. *Am J Kidney Dis* 1997;29:584-592.
167. Neto JF, Ferraz MB, Cendoroglo M, Draibe S, Yu L, Sesso R. Quality of life at the initiation of maintenance dialysis treatment--a comparison between the SF-36 and the KDQ questionnaires. *Qual Life Res* 2000;9:101-107.
168. Seliger SL, Sarnak MJ. Subclinical vascular disease of the brain in dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2007;50:8-10.
169. Bernick C, Kuller L, Dulberg C et al. Silent MRI infarcts and the risk of future stroke: the cardiovascular health study. *Neurology* 2001;57:1222-1229.
170. Vermeer SE, Den HT, Koudstaal PJ, Oudkerk M, Hofman A, Breteler MM. Incidence and risk factors of silent brain infarcts in the population-based Rotterdam Scan Study. *Stroke* 2003;34:392-396.

171. Schmidt WP, Roesler A, Kretzschmar K, Ladwig KH, Junker R, Berger K. Functional and cognitive consequences of silent stroke discovered using brain magnetic resonance imaging in an elderly population. *J Am Geriatr Soc* 2004;52:1045-1050.
172. Sachdev PS, Brodaty H, Valenzuela MJ et al. The neuropsychological profile of vascular cognitive impairment in stroke and TIA patients. *Neurology* 2004;62:912-919.
173. Agildere AM, Kurt A, Yildirim T, Benli S, Altinors N. MRI of neurologic complications in end-stage renal failure patients on hemodialysis: pictorial review. *Eur Radiol* 2001;11:1063-1069.
174. Savazzi GM, Cusmano F, Musini S. Cerebral imaging changes in patients with chronic renal failure treated conservatively or in hemodialysis. *Nephron* 2001;89:31-36.
175. Breteler MM, van Amerongen NM, van Swieten JC et al. Cognitive correlates of ventricular enlargement and cerebral white matter lesions on magnetic resonance imaging. The Rotterdam Study. *Stroke* 1994;25:1109-1115.
176. Longstreth WT, Jr., Manolio TA, Arnold A et al. Clinical correlates of white matter findings on cranial magnetic resonance imaging of 3301 elderly people. The Cardiovascular Health Study. *Stroke* 1996;27:1274-1282.
177. Kurella M, Chertow GM, Luan J, et al. Cognitive impairment in chronic kidney disease. *J Am Geriatr Soc* 2004;52:1863-1869.
178. Kurella M, Yaffe K, Shlipak MG, Wenger NK, Chertow GM. Chronic kidney disease and cognitive impairment in menopausal women. *Am J Kidney Dis* 2005;45:66-76.
179. Hayden KM, Zandi PP, Lyketsos CG et al. Vascular risk factors for incident Alzheimer disease and vascular dementia: the Cache County study. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2006;20:93-100.

180. Lobo A, Launer LJ, Fratiglioni L et al. Prevalence of dementia and major subtypes in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. Neurologic Diseases in the Elderly Research Group. *Neurology* 2000;54:S4-S9.
181. Roth M. The natural history of mental disorder in old age. *J Mental Sci* 1955;101:281-301.
182. Ott A, Slioter AJ, Hofman A et al. Smoking and risk of dementia and Alzheimer's disease in a population-based cohort study: the Rotterdam Study. *Lancet* 1998;351:1840-1843.
183. Snowdon DA, Greiner LH, Mortimer JA, Riley KP, Greiner PA, Markesbery WR. Brain infarction and the clinical expression of Alzheimer disease. The Nun Study. *JAMA* 1997;277:813-817.
184. Melzer D, Ely M, Brayne C. Cognitive impairment in elderly people: population based estimate of the future in England, Scotland, and Wales. *BMJ* 1997;315:462.
185. Breteler MM. Vascular risk factors for Alzheimer's disease: an epidemiologic perspective. *Neurobiol Aging* 2000;21:153-160.
186. Carmelli D, Swan GE, Reed T, Wolf PA, Miller BL, DeCarli C. Midlife cardiovascular risk factors and brain morphology in identical older male twins. *Neurology* 1999;52:1119-1124.
187. Peila R, Rodriguez BL, Launer LJ. Type 2 diabetes, APOE gene, and the risk for dementia and related pathologies: The Honolulu-Asia Aging Study. *Diabetes* 2002;51:1256-1262.
188. Qiu C, von SE, Fastbom J, Winblad B, Fratiglioni L. Low blood pressure and risk of dementia in the Kungsholmen project: a 6-year follow-up study. *Arch Neurol* 2003;60:223-228.
189. Waldstein SR, Rice SC, Thayer JF, Najjar SS, Scuteri A, Zonderman AB. Pulse pressure and pulse wave velocity are related to cognitive decline in the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Hypertension* 51:99-104, 2008.

190. Hanon O, Haulon S, Lenoir H et al. Relationship between arterial stiffness and cognitive function in elderly subjects with complaints of memory loss. *Stroke* 2005;36:2193-2197.
191. Scuteri A, Brancati AM, Gianni W, Assisi A, Volpe M. Arterial stiffness is an independent risk factor for cognitive impairment in the elderly: a pilot study. *J Hypertens* 2005;23:1211-1216.
192. Vermeer SE, Koudstaal PJ, Oudkerk M, Hofman A, Breteler MM. Prevalence and risk factors of silent brain infarcts in the population-based Rotterdam Scan Study. *Stroke* 2002;33:21-25.
193. Aono Y, Ohkubo T, Kikuya M et al. Plasma fibrinogen, ambulatory blood pressure, and silent cerebrovascular lesions: the Ohasama study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007;27:963-968.
194. Kario K, Pickering TG, Umeda Y et al. Morning surge in blood pressure as a predictor of silent and clinical cerebrovascular disease in elderly hypertensives: a prospective study. *Circulation* 2003;107:1401-1406.
195. Longstreth WT, Jr., Bernick C, Manolio TA, Bryan N, Jungreis CA, Price TR. Lacunar infarcts defined by magnetic resonance imaging of 3660 elderly people: the Cardiovascular Health Study. *Arch Neurol* 1998;55:1217-1225.
196. Firbank MJ, Wiseman RM, Burton EJ, Saxby BK, O'Brien JT, Ford GA. Brain atrophy and white matter hyperintensity change in older adults and relationship to blood pressure. Brain atrophy, WMH change and blood pressure. *J Neurol* 2007;254:713-721.
197. Heijer T, Skoog I, Oudkerk M et al. Association between blood pressure levels over time and brain atrophy in the elderly. *Neurobiol Aging* 2003;24:307-313.
198. Schmidt R, Launer LJ, Nilsson LG et al. Magnetic resonance imaging of the brain in diabetes: the Cardiovascular Determinants of Dementia (CASCADE) Study. *Diabetes* 2004;53:687-692.

199. Khatri M, Wright CB, Nickolas TL et al. Chronic kidney disease is associated with white matter hyperintensity volume: the Northern Manhattan Study (NOMAS). *Stroke* 2007;38:3121-3126.
200. Vupputeri S, Shoham DA, Hogan SL, Kashirsager AV. Microalbuminuria, peripheral artery disease and cognition function. *Kidney Inter.* 73:341-346, 2008.
201. Petersen RC, Stevens JC, Ganguli M, Tangalos EG, Cummings JL, DeKosky ST. Practice parameter: early detection of dementia: mild cognitive impairment (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2001;56:1133-1142.
202. Mancia G, De BG, Dominiczak A et al. [ESH/ESC 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension]. *Rev Esp Cardiol* 2007;60:968-994.
203. London GM, Marchais SJ, Safar ME et al. Aortic and large artery compliance in end-stage renal failure. *Kidney Int* 1990;37:137-142.
204. Shinohara K, Shoji T, Tsujimoto Y et al. Arterial stiffness in predialysis patients with uremia. *Kidney Int* 2004;65:936-943.
205. Sigrist M, Bungay P, Taal MW, McIntyre CW. Vascular calcification and cardiovascular function in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:707-714.
206. Yang L, Lin Y, Ye C et al. Effects of peritoneal dialysis and hemodialysis on arterial stiffness compared with predialysis patients. *Clin Nephrol* 2011;75:188-194.
207. Chang JH, Yoon SJ, Han SH et al. The impact of dialysis modality on arterial stiffness in patients with end-stage renal disease. *Ren Fail* 2010;32:947-953.
208. Lehmann ED, Gosling RG, Sonksen PH. Arterial wall compliance in diabetes. *Diabet Med* 1992;9:114-119.
209. Aoun S, Blacher J, Safar ME, Mourad JJ. Diabetes mellitus and renal failure: effects on large artery stiffness. *J Hum Hypertens* 2001;15:693-700.

210. Ross R. Atherosclerosis--an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;340:115-126.
211. Amar J, Ruidavets JB, Sollier CB et al. Relationship between C reactive protein and pulse pressure is not mediated by atherosclerosis or aortic stiffness. *J Hypertens* 2004;22:349-355.
212. Mattace-Raso FU, van der Cammen TJ, van der Meer IM et al. C-reactive protein and arterial stiffness in older adults: the Rotterdam Study. *Atherosclerosis* 2004;176:111-116.
213. Kampus P, Kals J, Ristimae T, Fischer K, Zilmer M, Teesalu R. High-sensitivity C-reactive protein affects central haemodynamics and augmentation index in apparently healthy persons. *J Hypertens* 2004;22:1133-1139.
214. Lilitkarntakul P, Dhaun N, Melville V et al. Blood pressure and not uraemia is the major determinant of arterial stiffness and endothelial dysfunction in patients with chronic kidney disease and minimal co-morbidity. *Atherosclerosis* 2011;216:217-225.
215. Kalaitzidis RG, Bakris GL. Serum creatinine vs. albuminuria as biomarkers for the estimation of cardiovascular risk. *Curr Vasc Pharmacol* 2010;8:604-611.
216. Mule G, Cottone S, Cusimano P et al. The association of microalbuminuria with aortic stiffness is independent of C-reactive protein in essential hypertension. *Am J Hypertens* 2009;22:1041-1047.
217. Weber T, Ammer M, Gunduz D, Brucknerberger P, Eber B, Wallner M. Association of increased arterial wave reflections with decline in renal function in chronic kidney disease stages 3 and 4. *Am J Hypertens* 2011;24:762-769.
218. Mitrogianni Z, Barbouti A, Galaris D, Siamopoulos KC. Oxidative modification of albumin in predialysis, hemodialysis, and peritoneal dialysis patients. *Nephron Clin Pract* 2009;113:c234-c240.
219. Hodes RJ, Lakatta EG, McNeil CT. Another modifiable risk factor for cardiovascular disease? Some evidence points to arterial stiffness. *J Am Geriatr Soc* 1995;43:581-582.

220. Wilkinson I, Cockcroft JR. Cholesterol, lipids and arterial stiffness. *Adv Cardiol* 2007;44:261-277.
221. Faraci FM. Hyperhomocysteinemia: a million ways to lose control. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23:371-373.
222. Safar ME, Levy BI, Struijker-Boudier H. Current perspectives on arterial stiffness and pulse pressure in hypertension and cardiovascular diseases. *Circulation* 2003;107:2864-2869.
223. O'Rourke MF. Arterial hemodynamics in hypertension. *Circ Res* 1970;27:Suppl.
224. Tsioufis C, Tzioumis C, Marinakis N et al. Microalbuminuria is closely related to impaired arterial elasticity in untreated patients with essential hypertension. *Nephron Clin Pract* 2003;93:c106-c111.
225. Tonelli M, Sacks F, Pfeffer M, Gao Z, Curhan G. Relation between serum phosphate level and cardiovascular event rate in people with coronary disease. *Circulation* 2005;112:2627-2633.
226. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl* 2009;S1-130.
227. Burton JO, Gray LJ, Webb DR et al. Association of anthropometric obesity measures with chronic kidney disease risk in a non-diabetic patient population. *Nephrol Dial Transplant* 2011.
228. Despres JP, Lemieux I. Abdominal obesity and metabolic syndrome. *Nature* 2006;444:881-887.
229. Kalaitzidis RG, Siamopoulos KC. The role of obesity in kidney disease: recent findings and potential mechanisms. *Int Urol Nephrol* 2011;43:771-784.
230. Postorino M, Marino C, Tripepi G, Zoccali C. Abdominal obesity and all-cause and cardiovascular mortality in end-stage renal disease. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:1265-1272.

231. Celik G, Demirci MS, Tumuklu M et al. Factors related to pulse wave velocity and augmentation index in chronic hemodialysis patients. *Ren Fail* 2011;33:957-963.
232. Covic A, Mardare N, Gusbeth-Tatomir P, Prisada O, Sascau R, Goldsmith DJ. Arterial wave reflections and mortality in haemodialysis patients--only relevant in elderly, cardiovascularly compromised? *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:2859-2866.
233. Heinecke JW, Rosen H, Chait A. Iron and copper promote modification of low density lipoprotein by human arterial smooth muscle cells in culture. *J Clin Invest* 1984;74:1890-1894.
234. Dabbagh AJ, Shwaery GT, Keaney JF, Jr., Frei B. Effect of iron overload and iron deficiency on atherosclerosis in the hypercholesterolemic rabbit. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17:2638-2645.
235. Cheung YF, Chow PC, Chan GC, Ha SY. Carotid intima-media thickness is increased and related to arterial stiffening in patients with beta-thalassaemia major. *Br J Haematol* 2006;135:732-734.
236. Zoccali C, Benedetto FA, Mallamaci F et al. Fibrinogen, inflammation and concentric left ventricular hypertrophy in chronic renal failure. *Eur J Clin Invest* 2003;33:561-566.
237. Siamopoulos KC, Elisaf MS, Bairaktari HT, Pappas MB, Sferopoulos GD, Nikolakakis NG. Lipid parameters including lipoprotein (a) in patients undergoing CAPD and hemodialysis. *Perit Dial Int* 1995;15:342-347.
238. Tomura S, Nakamura Y, Doi M et al. Fibrinogen, coagulation factor VII, tissue plasminogen activator, plasminogen activator inhibitor-1, and lipid as cardiovascular risk factors in chronic hemodialysis and continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1996;27:848-854.
239. Kjekshus J, Pedersen TR. Reducing the risk of coronary events: evidence from the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Am J Cardiol* 1995;76:64C-68C.

240. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;360:7-22.
241. Medley TL, Kingwell BA, Gatzka CD, Pillay P, Cole TJ. Matrix metalloproteinase-3 genotype contributes to age-related aortic stiffening through modulation of gene and protein expression. *Circ Res* 2003;92:1254-1261.
242. Fassett RG, Robertson IK, Ball MJ, Geraghty DP, Coombes JS. Effect of atorvastatin on kidney function in chronic kidney disease: a randomised double-blind placebo-controlled trial. *Atherosclerosis* 2010;213:218-224.
243. Dogra G, Irish A, Chan D, Watts G. A randomized trial of the effect of statin and fibrate therapy on arterial function in CKD. *Am J Kidney Dis* 2007;49:776-785.
244. Nagpal S, Na S, Rathnachalam R. Noncalcemic actions of vitamin D receptor ligands. *Endocr Rev* 2005;26:662-687.
245. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007;357:266-281.
246. Hewison M, Burke F, Evans KN et al. Extra-renal 25-hydroxyvitamin D3-1alpha-hydroxylase in human health and disease. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2007;103:316-321.
247. Watson KE, Abrolat ML, Malone LL et al. Active serum vitamin D levels are inversely correlated with coronary calcification. *Circulation* 1997;96:1755-1760.
248. Laurent S, Boutouyrie P. Arterial stiffness: a new surrogate end point for cardiovascular disease? *J Nephrol* 2007;20 Suppl 12:S45-S50.
249. Zoungas S, Kerr PG, Chadban S et al. Arterial function after successful renal transplantation. *Kidney Int* 2004;65:1882-1889.
250. Gill JS. Cardiovascular disease in transplant recipients: current and future treatment strategies. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3 Suppl 2:S29-S37.

251. Kasiske BL, Anjum S, Shah R et al. Hypertension after kidney transplantation. *Am J Kidney Dis* 2004;43:1071-1081.
252. Winkelmayr WC, Lorenz M, Kramar R, Fodinger M, Horl WH, Sunder-Plassmann G. C-reactive protein and body mass index independently predict mortality in kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 2004;4:1148-1154.
253. Moore J, Tomson CR, Tessa SM, Borrows R, Ferro CJ. Serum phosphate and calcium concentrations are associated with reduced patient survival following kidney transplantation. *Clin Transplant* 2011;25:406-416.
254. Teschan PE. Electroencephalographic and other neurophysiological abnormalities in uremia. *Kidney Int Suppl* 1975;210-216.
255. Watfa G, Rossignol P, Kearney-Schwartz A et al. Use of calcium channel blockers is associated with better cognitive performance in older hypertensive patients with subjective memory complaints. *J Hypertens* 2010;28:2485-2493.
256. Forette F, Seux ML, Staessen JA et al. Prevention of dementia in randomised double-blind placebo-controlled Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) trial. *Lancet* 1998;352:1347-1351.
257. Saxby BK, Harrington F, Wesnes KA, McKeith IG, Ford GA. Candesartan and cognitive decline in older patients with hypertension: a substudy of the SCOPE trial. *Neurology* 2008;70:1858-1866.
258. De Silva TM, Brait VH, Drummond GR, Sobey CG, Miller AA. Nox2 oxidase activity accounts for the oxidative stress and vasomotor dysfunction in mouse cerebral arteries following ischemic stroke. *PLoS One* 2011;6:e28393.
259. Postiglione A, Faccenda F, Gallotta G, Rubba P, Federico S. Changes in middle cerebral artery blood velocity in uremic patients after hemodialysis. *Stroke* 1991;22:1508-1511.
260. Hata R, Matsumoto M, Handa N, Terakawa H, Sugitani Y, Kamada T. Effects of hemodialysis on cerebral circulation evaluated by transcranial Doppler ultrasonography. *Stroke* 1994;25:408-412.

261. Nissenson AR, Marsh JT, Brown WS, et al. Central nervous system function in dialysis patients a practical approach. *Semin Dial* 1991;4:115-123.
262. Kurella TM, Xie D, Yaffe K et al. Vascular risk factors and cognitive impairment in chronic kidney disease: the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6:248-256.
263. Grimm G, Stockenhuber F, Schneeweiss B, Madl C, Zeitlhofer J, Schneider B. Improvement of brain function in hemodialysis patients treated with erythropoietin. *Kidney Int* 1990;38:480-486.
264. Lehmann DJ, Refsum H, Warden DR, Medway C, Wilcock GK, Smith AD. The vitamin D receptor gene is associated with Alzheimer's disease. *Neurosci Lett* 2011;504:79-82.
265. Kesby JP, Eyles DW, Burne TH, McGrath JJ. The effects of vitamin D on brain development and adult brain function. *Mol Cell Endocrinol* 2011;347:121-127.
266. Kramer L, Madl C, Stockenhuber F, Yeganehfar, W Eisenhuber, E Derfler. Beneficial effect of renal transplantation on cognitive brain function. *Kidney International*, 49, 833-838
267. Griva K, Hansraj S, Thomson D, Jayascena D, Davenport A, Harrison M. Neuropsychological performance after kidney transplantation: a comparison between transplant types and in relation to dialysis and normative data. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 19, 1866-1874.
268. Bermond B, Surachno S, Lok A, Berge I.J.M, Plasmans B, Kox C. Memory functions in prednisone-treated kidney transplant patients. *Clinical Transplantation*, 19, 512-517.
269. Poels MM, van OM, Mattace-Raso FU et al. Arterial stiffness, cognitive decline, and risk of dementia: the Rotterdam study. *Stroke* 2007;38:888-892.