



Σχολή Επιστημών Υγείας και Πρόνοιας
Τμήμα Βιοϊατρικών Επιστημών
Τομέας Ιατρικών Εργαστηρίων



ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**«Παθολογικές τροποποιήσεις ερυθρών
αιμοσφαιρίων και πλάσματος στην
χρόνια νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου»**

Όνοματεπώνυμο: Ταμπακιάν Μαρία

ΑΜ: 62116070

Επιβλέπουσα Καθηγήτρια

Γεωργατζάκου Χαρά, Ακαδ.Υπότροφος

Αθήνα, 2022



**UNIVERSITY OF WEST
ATTICA SCHOOL
DEPARTMENT**

Diploma Thesis

**“Pathological modifications of red blood cells and plasma in
end-stage chronic renal failure”**

Tabakyan Maria

62116070

Supervisor name and

surname:

Georgatzakou Chara

Athens, 03/2022



Τίτλος εργασίας

Μέλη Εξεταστικής Επιτροπής συμπεριλαμβανομένου και του Εισηγητή

Η πτυχιακή/διπλωματική εργασία εξετάστηκε επιτυχώς από την κάτωθι Εξεταστική Επιτροπή:

| Α/α | ΟΝΟΜΑ ΕΠΩΝΥΜΟ | ΒΑΘΜΙΑΔΑ/ΙΔΙΟΤΗΤΑ | ΨΗΦΙΑΚΗ ΥΠΟΓΡΑΦΗ |
|-----|------------------------|-------------------|------------------|
| | Γεωργατζάκου Χαρα | Ακαδ.Υπότροφος | |
| | Κριεμπάρδης Αναστάσιος | Αν.Καθηγητής | |
| | Παπαγεωργίου Ευσταθία | Καθηγήτρια | |

ΔΗΛΩΣΗ ΣΥΓΓΡΑΦΕΑ ΠΤΥΧΙΑΚΗΣ/ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

Ο/η κάτωθι υπογεγραμμένος/η Ταμπακιάν Μαρία του Αλεξάν, με αριθμό μητρώου 62116070 φοιτητής/τρια του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής της Σχολής Βιοϊατρικών Επιστημών του Τμήματος Ιατρικών Εργαστηρίων δηλώνω υπεύθυνα ότι:

«Είμαι συγγραφέας αυτής της πτυχιακής/διπλωματικής εργασίας και ότι κάθε βοήθεια την οποία είχα για την προετοιμασία της είναι πλήρως αναγνωρισμένη και αναφέρεται στην εργασία. Επίσης, οι όποιες πηγές από τις οποίες έκανα χρήση δεδομένων, ιδεών ή λέξεων, είτε ακριβώς είτε παραφρασμένες, αναφέρονται στο σύνολό τους, με πλήρη αναφορά στους συγγραφείς, τον εκδοτικό οίκο ή το περιοδικό, συμπεριλαμβανομένων και των πηγών που ενδεχομένως χρησιμοποιήθηκαν από το διαδίκτυο. Επίσης, βεβαιώνω ότι αυτή η εργασία έχει συγγραφεί από μένα αποκλειστικά και αποτελεί προϊόν πνευματικής ιδιοκτησίας τόσο δικής μου, όσο και του Ιδρύματος.

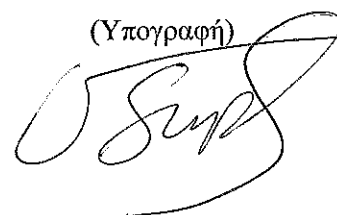
Παράβαση της ανωτέρω ακαδημαϊκής μου ευθύνης αποτελεί ουσιώδη λόγο για την ανάκληση του πτυχίου μου».

**Επιθυμώ την απαγόρευση πρόσβασης στο πλήρες κείμενο της εργασίας μου μέχρι και έπειτα από αίτηση μου στη Βιβλιοθήκη και έγκριση του επιβλέποντα καθηγητή*

Ο/Η Δηλών/ούσα

Ταμπακιάν Μαρία

(Υπογραφή)



*** Ονοματεπώνυμο /Ιδιότητα**

Γεωργατζάκου Χαρά, Ακαδ.Υπότροφος

(Υπογραφή)

Ψηφιακή Υπογραφή Επιβλέποντα

** Σε εξαιρετικές περιπτώσεις και μετά από αιτιολόγηση και έγκριση του επιβλέποντα, προβλέπεται χρονικός περιορισμός πρόσβασης (embargo) 6-12 μήνες. Στην περίπτωση αυτή θα πρέπει να υπογράψει ψηφιακά ο/η επιβλέπων/ουσα καθηγητής/τρια, για να γνωστοποιεί ότι είναι ενημερωμένος/η και συναινεί. Οι λόγοι χρονικού αποκλεισμού πρόσβασης περιγράφονται αναλυτικά στις πολιτικές του Ι.Α. (σελ. 6):*

Περιεχόμενα

| | |
|--|-----------|
| Περίληψη..... | 7 |
| Εισαγωγή..... | 8 |
| I. Φυσιολογία Αίματος..... | 8 |
| <i>Iα. Φυσιολογία Ερυθρών Κυττάρων</i> | <i>8</i> |
| <i>Iβ. Φυσιολογία Πλάσματος</i> | <i>11</i> |
| II. Το νεφρό..... | 12 |
| <i>IIα. Δομή Νεφρού</i> | <i>13</i> |
| <i>IIβ. Λειτουργία Νεφρού.....</i> | <i>14</i> |
| III. Νεφρική Ανεπάρκεια..... | 16 |
| <i>IIIα. Χαρακτηριστικά Χρόνιας Νεφρικής Ανεπάρκειας</i> | <i>16</i> |
| <i>IIIβ. Παθολογία Χρόνιας Νεφρικής Ανεπάρκειας.....</i> | <i>21</i> |
| <i>IIIγ. Θεραπεία Χρόνιας Νεφρικής Ανεπάρκειας</i> | <i>23</i> |
| IV. Αναιμία στη Χρόνια Νεφρική Ανεπάρκεια..... | 24 |
| 1. Διαταραχές των ερυθρών αιμοσφαιρίων στη Χρόνια Νεφρική Ανεπάρκεια..... | 27 |
| II. Μορφολογία | 27 |
| III. Δομή..... | 30 |
| I. Πρωτεΐνες ερυθροκυτταρικής μεμβράνης και υπομεμβρανικού σκελετού | 30 |
| 2. Διαταραχές του πλάσματος στη Χρόνια Νεφρική Ανεπάρκεια..... | 33 |
| I. Ουραιμικές τοξίνες..... | 33 |
| Iα. Λευκωματίνη..... | 36 |
| Iβ. Νιτρικό οξείδιο | 36 |
| Iγ. Ουρία..... | 37 |
| II. Ηλεκτρολύτες και πρωτεΐνες πλάσματος..... | 37 |

| | |
|------------------------------------|----|
| <i>IIα. Ηλεκτρολύτες</i> | 37 |
| <i>IIβ. Πρωτεΐνες</i> | 38 |
| III. Παράγοντες πήξης | 39 |
| 3.Συμπέρασμα | 42 |
| Βιβλιογραφία | 42 |

Περίληψη

Ο σκοπός της παρούσας εργασίας είναι η μελέτη της δομής και της φυσιολογίας των ερυθρών κυττάρων και του πλάσματος στη Χρόνια Νεφρική Ανεπάρκεια (ΧΝΑ). Τα ερυθροκύτταρα αντιπροσωπεύουν τον πολυπληθέστερο πληθυσμό κυττάρων στο αίμα των ενηλίκων. Η χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, αποτελεί μια προοδευτική μη αναστρέψιμη μείωση της νεφρικής λειτουργίας, εξαιτίας της ύπαρξης νεφρικής βλάβης. Αυτή οδηγεί στη δημιουργία ουραιμικού περιβάλλοντος λόγω ανικανότητας αποβολής τοξικών ουσιών από το αίμα. Στο ουραιμικό περιβάλλον, τα κύτταρα εκτίθενται σε οξειδωτικές, μεταβολικές και μηχανικές καταπονήσεις που επηρεάζουν περαιτέρω τη λειτουργικότητα και τη βιωσιμότητα τους. Λόγω της ανεπάρκειας ερυθροποιητίνης αλλά και του ουραιμικού, οξειδωτικού περιβάλλοντος, τα ερυθροκύτταρα υφίστανται αλλαγές οι οποίες τα καθιστούν επιρρεπή σε κυτταρική λύση, με αποτέλεσμα την επιδείνωση της αναιμίας. Παρατηρείται επίσης αύξηση στις τιμές των δεικτών φλεγμονής και του οξειδωτικού στρες, χαρακτηριστικά που επιδεινώνουν περαιτέρω την αναιμία. Παράλληλα, διαταραχές παρατηρούνται και στους παράγοντες πήξης αυξάνοντας έτσι τον κίνδυνο θρομβωτικών επιπλοκών, ο οποίος αποτελεί από τις πιο κοινές αιτίες θανάτου σε ασθενείς με ΧΝΑ. Μέχρι και σήμερα, συνεχίζονται οι μελέτες με σκοπό την εύρεση όλων των αλλοιώσεων που υφίστανται τα κύτταρα του αίματος, ούτως ώστε να βρίσκονται και οι αντίστοιχες θεραπείες που θα εξασφαλίσουν μια καλύτερη ποιότητα ζωής στους πάσχοντες από την νόσο.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Μετά από πολλές μελέτες των τελευταίων αιώνων είναι γνωστό κάθε συστατικό του αίματος που κυκλοφορεί στον οργανισμό. Πλέον έχει μελετηθεί η σύσταση, η μορφολογία κυττάρων, η φυσιολογία αλλά και η παθοφυσιολογία αυτού του ζωτικού υγρού. Τον 17^ο αιώνα, συγκεκριμένα το 1674 από τον van Leeuwenhoek, ανακαλύφθηκαν τα ερυθρά αιμοσφαίρια (ερυθροκύτταρα) καθώς και η μεταλλική φύση του αίματος, διότι βρέθηκε σίδηρος στο εσωτερικό τους. Τον 18^ο αιώνα (1770-4) ανακαλύφθηκαν τα λευκά αιμοσφαίρια και μόλις τον 19^ο αιώνα (1880) τα αιμοπετάλια (1,2). Στο διάστημα 1852-1876 εξελίχθηκε η μέτρηση των ερυθροκυττάρων και λευκοκυττάρων μέσω κυτταρόμετρου (2). Τον 20^ο αιώνα συλλέχθηκαν πληροφορίες για την μορφολογία των κυττάρων του αίματος και την αιμοποίηση. Την ίδια περίοδο έγιναν γνωστές και κάποιες αλλοιώσεις των κυττάρων αυτών παρουσία ορισμένων ασθενειών(1).

I. Φυσιολογία Αίματος

Είναι γνωστό ότι το αίμα αποτελείται από τα έμμορφα συστατικά (ερυθροκύτταρα, λευκοκύτταρα, και αιμοπετάλια) και το άμορφο συστατικό, το πλάσμα. Το αίμα εκτιμάται ότι περιέχει πάνω από 10.000 διακριτές πρωτεΐνες(3,4). Καθώς επικοινωνεί απευθείας με σχεδόν όλα τα όργανα και τους ιστούς στο σώμα και είναι ένα από τα πιο εύκολα προσβάσιμα σωματικά υγρά, το αίμα και τα υγρά παράγωγά του θεωρείται ότι μπορούν να αποτελέσουν πηγή πιθανών βιοδεικτών. Αυτός είναι ο λόγος που πάρα πολλές κλινικές δοκιμές εφαρμόζονται σε πλάσμα ή ορό του αίματος.

άIα. Φυσιολογία Ερυθροκυττάρων

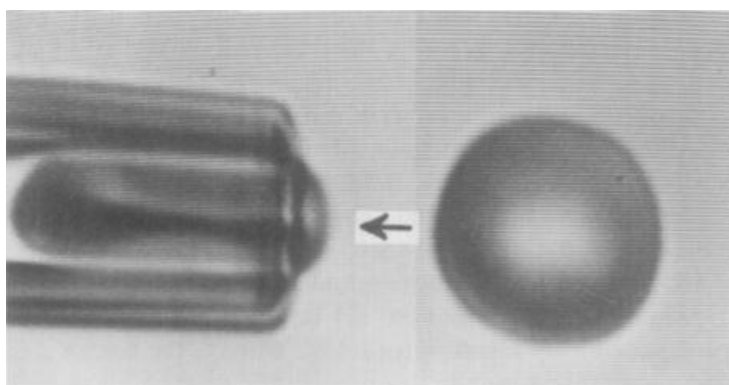
Τα ερυθροκύτταρα αντιπροσωπεύουν τον πιο κοινό τύπο κυττάρου στο αίμα των ενηλίκων. Το ανθρώπινο αίμα περιέχει $\sim 5 \times 10^6$ ερυθροκύτταρα ανά μικρόλιτρο (φυσιολογικό εύρος $4,7 \times 10^6$ έως $6,1 \times 10^6$ για τους άνδρες και $4,2 \times 10^6$ έως $5,4 \times 10^6$ για τις γυναίκες). Για να διατηρηθεί ο αριθμός των ερυθρών αιμοσφαιρίων στα 5×10^6 L αίματος ενός ενήλικου ατόμου, $\sim 2,4 \times 10^6$ νέα ερυθροκύτταρα πρέπει να παράγονται κάθε δευτερόλεπτο. Υπό φυσιολογικές συνθήκες, περίπου 1% των ερυθροκυττάρων απομακρύνεται καθημερινά και αντικαθίσταται από νέα κύτταρα(5). Τα ανθρώπινα ερυθροκύτταρα έχουν μέσο όρο όγκου 90 fl, διάρκεια ζωής 120 ± 4 ημέρες(6), υψηλή συγγένεια οξυγόνου (P50 25 mm Hg), και χαμηλά επίπεδα 2,3-διφωσφογλυκερικού(7). Ο υπομεμβρανικός σκελετός είναι εκείνο το χαρακτηριστικό που παρέχει δομική ακεραιότητα στο

κύτταρο για να μπορέσει να επιβιώσει στη ροή του αίματος για 120 που είναι η διάρκεια ζωής του(8).

| | Άνδρας | Γυναίκα |
|--|-----------|---------|
| Ερυθροκύτταρα($\times 10^6/\mu\text{l}$) | 4.7-6.1 | 4.2-5.4 |
| Αιματοκρίτης (%) | 41-53 | 36-46 |
| Αιμοσφαιρίνη (g/dl) | 13.5-17.5 | 12-16 |

Πίνακας 1 Φυσιολογικές Τιμές Ερυθροκυττάρων ανά μl , αιματοκρίτη και αιμοσφαιρίνης σε άνδρα και γυναίκα.

Τα ώριμα ερυθροκύτταρα έχουν διάμετρο μόνο 6-8 μm . Το μικρό τους μέγεθος και το σχήμα αμφίκυκλου δίσκου δημιουργούν μια μεγάλη επιφάνεια για ανταλλαγή αερίων και επιτρέπει στα κύτταρα να εισέλθουν στους ιστούς(5), καθώς τους δίνουν τη δυνατότητα να παραμορφώνονται και να εισέρχονται σε αγγεία πολύ μικρότερης διαμέτρου (βλέπε Εικ.1). Αυτή τη παραμόρφωση παρατηρείται σε ένα ερυθροκύτταρο 10^5 φορές κατά τις 120 μέρες της ζωής του(8). Τα ερυθροκύτταρα μπορούν να αποθηκευθούν για τις ανάγκες μετάγγισης για 35-42 ημέρες στους 4°C όμως γηράσκουν σε διαφορετικές συνθήκες από αυτές στην κυκλοφορία του αίματος καθώς δεν τους προσφέρονται παράγοντες επιβίωσης και σηματοδοτικά μόρια. Επιπλέον είναι υποχρεωμένα να ζουν μέσα στα απόβλητα τα δικά τους αλλά και άλλων κυττάρων(9,10). Τα ερυθροκύτταρα υπεύθυνα για τη διανομή οξυγόνου στους ιστούς του σώματος και για τη μεταφορά διοξειδίου του άνθρακα στους πνεύμονες. Η αιμοσφαιρίνη που υπάρχει στο ερυθροκύτταρο αυξάνει τη συγγένεια του με το οξυγόνο και το διοξείδιο του άνθρακα, επομένως διευκολύνει την σύνδεση τους και την παροχή οξυγόνου σε ιστούς(11,12).



1 Απεικόνιση ενός ερυθροκυττάρου που εισέρχεται σε ένα τριχοειδές μικρότερο από το ίδιο.

Η ερυθροποιητίνη στο πλάσμα προάγει τη διαφοροποίηση των αιμοποιητικών βλαστικών κυττάρων του μυελού των οστών σε προγονικά κύτταρα της ερυθροειδούς σειράς. Αυτά με τη σειρά τους ωριμάζουν σταδιακά και σχηματίζουν νέα ώριμα ερυθροκύτταρα, τα οποία ανανεώνονται διαρκώς στη κυκλοφορία του αίματος(13). Για να ολοκληρωθεί η

διαδικασία, η τρανσφερίνη πλάσματος και ο σίδηρος ορού μεταφέρονται στην επιφάνεια της μεμβράνης του κυττάρου για να δεσμεύσουν τον υποδοχέα τρανσφερίνης και εισέρχονται μέσα για να απελευθερώσουν σίδηρο. Ο σίδηρος εντός του κυττάρου σε συνδυασμό με πορφυρίνες σιδήρου στα μιτοχόνδρια σχηματίζουν την αιμοσφαιρίνη και ολοκληρώνουν την διαδικασία της ωρίμανσης(13). Εισέρχονται τότε στην κυκλοφορία του αίματος μαζί με έναν μικρό αριθμό άωρων μορφών του κυττάρου, τα δικτυοερυθροκύτταρα (ΔΕΚ).

Τα ώριμα πλέον ερυθροκύτταρα κυκλοφορούν στο σώμα για περίπου 120 ημέρες πριν απομακρυνθούν από το κυκλοφορικό σύστημα με τη διαδικασία της γήρανσης. Ορισμένα όμως βιώνουν άλλον τύπο κυτταρικό θανάτου, την απόπτωση(14). Καθώς τα ερυθροκύτταρα γερνούν, δεν μπορούν να αντιμετωπίσουν αποτελεσματικά το οξειδωτικό στρες, με αποτέλεσμα την απομάκρυνση τους από την κυκλοφορία με φαγοκυττάρωση(12). Η απόπτωση είναι ο τύπος κυτταρικού θανάτου μπορεί να προκληθεί από τραυματισμό στο ερυθροκύτταρο και μπορεί να προκληθεί από μια μεγάλη ποικιλία παραγόντων που περιλαμβάνουν το οσμωτικό στρες, το οξειδωτικό στρες, τη μείωση ενέργειας, την έκθεση σε βαρέα μέταλλα, τα ξενοβιοτικά και τα αντιβιοτικά που χορηγούνται για διάφορες κλινικές καταστάσεις(12). Ένας σημαντικός σκοπός της απόπτωσης είναι η αποτροπή της αιμόλυσης και οι επιπλοκές της (15). Στην απόπτωση παρατηρείται συρρίκνωση κυττάρων, φούσκωμα (blebbing) της μεμβράνης και έκθεση της φωσφατιδυλοσερίνης στην κυτταρική μεμβράνη(16). Η συρρίκνωση των κυττάρων προκύπτει από την ενεργοποίηση των ευαίσθητων σε ιόντα ασβεστίου διαύλων K^+ που οδηγούν σε απώλεια KCl και νερού από το ερυθροκύτταρο (17). Το φούσκωμα της κυτταρικής μεμβράνης προκύπτει από την ενεργοποίηση της ενδοπεπτιδάσης κυστεΐνης, η οποία λειτουργεί προκαλώντας αποδόμηση του κυτταροσκελετού των ερυθροκυττάρων(18–20). Η έκθεση της φωσφατιδυλοσερίνης στο ερυθροκύτταρο βοηθάει στην αναγνώριση των ερυθρών αιμοσφαιρίων από τα μακροφάγα με ειδικούς υποδοχείς φωσφατιδυλοσερίνης και εξασφαλίζεται η απομάκρυνση του ερυθροκυττάρου από την κυκλοφορία(21–23).

Το κύριο συστατικό των ερυθρών αιμοσφαιρίων είναι η αιμοσφαιρίνη. Η αιμοσφαιρίνη αποτελείται από τέσσερις πολυπεπτιδικές αλυσίδες όμοιες ανά δύο, εκ των οποίων η κάθε αλυσίδα περιέχει μια ομάδα αίμης. Στο κέντρο της βρίσκεται ο σίδηρος, ο οποίος είναι απαραίτητος για τη μεταφορά αερίων(7). Υπάρχουν διαφορετικοί συνδυασμοί των πολυπεπτιδικών αλυσίδων σε έμβρυα, νεογνά και ενήλικες(24). Οι τύποι αιμοσφαιρίνης που εκφράζονται από τα κύτταρα κατά την κύηση έχουν μεγαλύτερη συγγένεια με το οξυγόνο, καθώς εξασφαλίζουν την επαρκή ανταλλαγή αερίων στον πλακούντα. Η αιμοσφαιρίνη συμμετέχει και στη μεταφορά μονοξειδίου του αζώτου(25).

| Ηλικιακή ομάδα | Αιμοσφαιρίνη | Συνδυασμός αλυσίδων |
|------------------------------------|-----------------------------|--|
| Εμβρυονική περίοδος (<8 εβδομάδων) | Hb Gower I και II | $\zeta_2 + \epsilon_2, \alpha_2 + \epsilon_2$ |
| Έμβρυο-Νεογνό | Hb Portland, HbF | $\zeta_2 + \gamma_2, \alpha_2 + \gamma_2$ |
| Ενήλικας | HbA, HbA ₂ , HbF | $\alpha_2 + \beta_2, \alpha_2 + \delta_2, \alpha_2 + \gamma_2$ |

Πίνακας 2: Αιμοσφαιρίνες και πολυπεπτιδικές αλυσίδες σε όλο τον κύκλο της ζωής(26)

Τα ερυθροκύτταρα επίσης έχουν την ικανότητα να εμποδίζουν βλάβες που μπορούν να προέλθουν από συστατικά του ενεργοποιημένου συμπληρώματος. Συγκεκριμένα φέρουν το μόριο CD55 (παράγοντας επιτάχυνσης της αποσύνθεσης) και με CD59 (αναστολέας του συμπλόκου μεμβρανικής επίθεσης), πρωτεΐνες που συνδέονται με την κυτταρική μεμβράνη και προστατεύουν το κύτταρο από λύση(27). Ο κίνδυνος της κυτταρικής λύσης προκύπτει από το σύστημα συμπληρώματος που περιλαμβάνει διαλυτές πρωτεΐνες που είναι συνδεδεμένες με την κυτταρική μεμβράνη. Αυτές κυκλοφορούν στο πλάσμα σε ανενεργή μορφή και ενεργοποιούνται μέσω τριών οδών που οδηγούν στο ένζυμο C3/C5 μετατροπή και στον τελικό σχηματισμό του συμπλόκου μεμβρανικής επίθεσης. Το σύμπλοκο αυτό οδηγεί στην λύση του ερυθροκυττάρου(27,28).

Ιβ. Φυσιολογία Πλάσματος

Το πλάσμα αποτελείται από 91-92% νερό και 8-9% στερεά συστατικά(29). Το μικρό αυτό ποσοστό μέσα στο πλάσμα είναι και το πιο σημαντικό, καθώς περιέχει τους θρομβωτικούς παράγοντες, πρωτεΐνες, ηλεκτρολύτες και ανοσοσφαιρίνες(29). Συγκεκριμένα, αποτελείται από πάρα πολλές πρωτεΐνες, κύριες την αλβουμίνη και την σφαιρίνη, και άλλες όπως τους αντιπηκτικούς παράγοντες, την αντιθρομβίνη, την πρωτεΐνη C και πολλές ακόμα(30). Το πλάσμα διαχωρίζεται από το ολικό αίμα μέσω της φυγοκέντρησης του με τη προσθήκη ενός αντιπηκτικού. Λόγω της ελαφρύτερης μάζας του, το πλάσμα παραμένει στην επιφάνεια του σωληναρίου σε μία κιτρινωπή απόχρωση, ενώ τα κύτταρα μεγαλύτερης μάζας καθιζάνουν(Εικ.2) (29).



2 Ολικό αίμα μετά από φυγοκέντρηση, όπου στην πιο υψηλή στιβάδα έχουμε το πλάσμα, στη μεσαία τα λευκοκύτταρα και τα αιμοπετάλια και στην τελευταία τα ερυθροκύτταρα(31).

Το πλάσμα συλλέγεται και αποθηκεύεται σε χαμηλή θερμοκρασία εντός 24 ωρών από τη συλλογή, για να διατηρηθεί η λειτουργικότητα των πηκτικών παραγόντων και των ανοσοσφαιρινών. Το ειδικό βάρος του πλάσματος είναι 1,022 έως 1,026 σε σύγκριση με το ειδικό βάρος του αίματος που είναι 1,052 έως 1,061(32). Κατά την εμβρυική ζωή, το πλάσμα παράγεται από τα μεσεγχυματικά κύτταρα. Κατά την ενήλικη ζωή, τη σύνθεση των πρωτεϊνών πλάσματος αναλαμβάνει το ήπαρ, ενώ συμβάλλουν και ο μυελός των οστών και ο σπλήνας. Οι γ-σφαιρίνες παράγονται από τα Β-λεμφοκύτταρα και στη συνέχεια σχηματίζουν τις ανοσοσφαιρίνες(29). Η πρώτη πρωτεΐνη που παράγεται είναι η αλβουμίνη, ακολουθεί η σφαιρίνη και οι υπόλοιπες στη συνέχεια. Για να αυξηθεί το βάθος της ανίχνευσης στο πλάσμα, έχουν αναπτυχθεί μέθοδοι για την απομάκρυνση των πιο άφθονων πρωτεϊνών και για τον καταμερισμό των υπόλοιπων πρωτεϊνών ή πεπτιδίων σε κλάσματα με μειωμένη πολυπλοκότητα και δυναμικό εύρος(33).

Το ολικό πλάσμα μπορεί λόγω των πηκτικών παραγόντων που περιέχει να χρησιμοποιηθεί ως θεραπεία σε βαριές αιμορραγίες που οδηγούν σε σοκ, στη διάχυτη ενδοαγγειακή πήξη, σε εγκαύματα και στην ηπατική νόσο(34). Άλλη μία γνωστή μορφή πλάσματος που χρησιμοποιείται συχνά είναι το πλάσμα πλούσιο σε αιμοπετάλια (Platelet Rich Plasma – PRP). Χρησιμοποιείται κυρίως από τον χώρο της πλαστικής χειρουργικής, της ορθοπεδικής και της αθλητικής ιατρικής (35).

II. Οι νεφροί

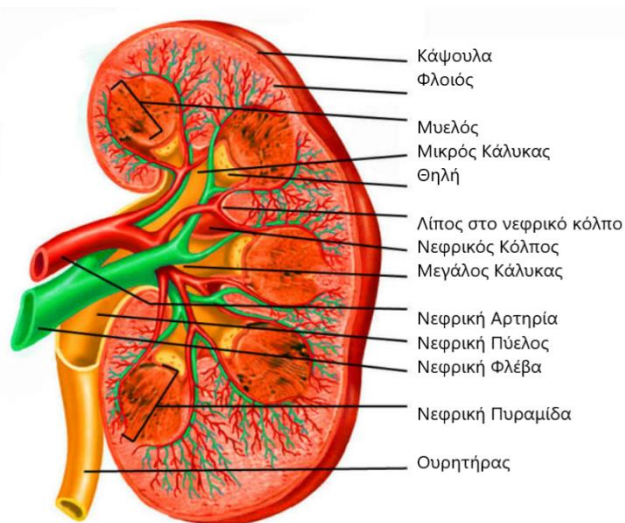
Οι δύο νεφροί βρίσκονται στο πίσω μέρος του κοιλιακού τοιχώματος, δεν εμπεριέχονται όμως στην κοιλιακή χώρα. Αυτό συμβαίνει γιατί βρίσκονται πίσω από το περιτόναιο που καλύπτει την κοιλιακή χώρα, επομένως χαρακτηρίζονται ως οπισθοπεριτοναϊκά στοιχεία(36). Οι νεφροί δέχονται πλούσια αιμάτωση, συγκεκριμένα το 25% της καρδιακής παροχής. Αρχικά, το αίμα διανέμεται στα τριχοειδή του σπειράματος, τα οποία το φιλτράρουν. Το αίμα αργότερα διαχωρίζεται από τον αυλό στα ενδοθηλιακά κύτταρα των τριχοειδών, στη βασική μεμβράνη και στα επιθηλιακά κύτταρα του νεφρώνα(37). Τα αγγεία που σχετίζονται με τους νεφρούς είναι η *νεφρική αρτηρία* και η *νεφρική φλέβα*(36). Η νεφρική αρτηρία εισάγει το αίμα στους νεφρούς και διακλαδίζεται στις μεσολόβιες, τοξοειδείς και στις φλοιώδεις ακτινικές (μεσολοβίδιες) αρτηρίες(38).

Οι μικρότερες αρτηρίες διαιρούνται στην πρώτη ομάδα αρτηριολίων, στα *προσαγωγά αρτηριόλια*, τα οποία παρέχουν αίμα στο πρώτο τριχοειδικό δίκτυο, τα τριχοειδή σπειράματος.

Το αίμα απομακρύνεται από τα τριχοειδή σπειράματος μέσω μιας δεύτερης ομάδας αρτηριολίων, τα *απαγωγά αρτηριόλια*, τα οποία με τη σειρά τους μεταφέρουν το αίμα σε ένα δεύτερο τριχοειδικό δίκτυο, τα *περισωληναριακά τριχοειδή*(39).

IIa. Δομή Νεφρού

Ο ανθρώπινος οργανισμός έχει δύο νεφρούς. Ο κάθε νεφρός αποτελείται από δύο τμήματα, το φλοιό και το μυελό. Ο *φλοιός* βρίσκεται εξωτερικά και περιλαμβάνει τα αγγειώδη σπειράματα των νεφρώνων και τα εγγύς εσπειραμένα σωληνάρια. Ενώ ο *μυελός* βρίσκεται στο εσωτερικού του νεφρού και περιλαμβάνει την αγκύλη του Henle, τα άπω εσπειραμένα σωληνάρια και τα αθροιστικά σωληνάρια (Εικ.3)(39).



Εικόνα 3 Ανατομία του νεφρού και αγγείωση του(40).

Υπάρχει ένα σημείο στο νεφρό, το οποίο ονομάζεται *αφαλός*. Μέσα από τον αφαλό περνάνε τα αγγεία που αιματώνουν και αποστραγγίζουν το νεφρό και τα νεύρα που το νευρώνουν(36). Κάθε νεφρός αποτελείται από ένα εκατομμύριο περίπου λειτουργικές μονάδες, τους νεφρώνες(37). Ο κάθε νεφρώνας αποτελείται από το *νεφρικό σωματίο*, ένα αρχικό διηθητικό οργανίδιο και ένα *επιμήκες σωληνάριο*, το οποίο αποτελεί φυσική προέκταση του νεφρικού σωματίου(36). Κάθε νεφρικό σωματίο περιέχει ένα σύνολο αλληλοσυνδεόμενων τριχοειδών βρόχων (τριχοειδικό δίκτυο), το *νεφρικό σπείραμα* ή *σπειραματικά τριχοειδή*, το οποίο θηλυκώνει μέσα σε μια κάψουλα γεμάτη υγρό, την *κάψα του Bowman* ή *χώρο του Bowman*(38). Κάθε σπείραμα αιματώνεται από το *προσαγωγό αρτηρίδιο*. Ένα νεφρικό σπείραμα σε συνδυασμό με την κάψα του Bowman, είναι τα δύο στοιχεία που επίσης αποτελούν ένα νεφρικό σωματίο(36). Το υπόλοιπο τμήμα του νεφρώνα είναι μια δομή σωληνώσεων επικαλυμμένη με επιθηλιακά κύτταρα, η οποία χρησιμεύει στις λειτουργίες της επαναρρόφησης

και της έκκρισης(38). Το κάθε τμήμα του νεφρώνα έχει εμφανίζει λειτουργική αυτοτέλεια και τα επιθηλιακά κύτταρα που τα καλύπτουν εμφανίζουν διαφορετική μικροσκοπική δομή(38).

Πβ. Λειτουργία Νεφρού

Η κύρια δράση του νεφρού αφορά την απομάκρυνση άχρηστων ουσιών (προϊόντα αζώτου) από το μεταβολισμό των πρωτεϊνών και των νουκλεϊκών οξέων και η απέκκρισή τους στα ούρα, την κατακράτηση θρεπτικών συστατικών (ηλεκτρολύτες, πρωτεΐνες, συστατικά ύδατος και γλυκόζης), τη ρύθμιση της οξεοβασικής ισορροπίας και των ανόργανων ιόντων(36), και τη διατήρηση του όγκου και της σύστασης του εξωκυττάριου υγρού (ισοζύγιο ύδατος και νερού)(37). Αυτές οι τέσσερις λειτουργίες εκτελούνται μέσω διήθησης, επαναρρόφησης και απέκκρισης. Μια επιπλέον λειτουργία του νεφρού, εξίσου σημαντική, είναι και η έκκριση ορμονών και ενζύμων, όπως είναι η ερυθροποιητίνη, η ρενίνη και η βιταμίνη D(36,39). Η διαταραχή της τελευταίας λειτουργίας είναι αυτή που προκαλεί μία από τις πιο μεγάλες και πιο συχνές επιπλοκές στον οργανισμό ενός ασθενή που πάσχει από Νεφρική Ανεπάρκεια, την αναιμία. Συμβάλλουν, επίσης, στην παροχή γλυκόζης κατά τη διάρκεια της νηστείας, μέσω της γλυκονεογένεσης(39).

Ο υπολογισμός της νεφρικής λειτουργίας γίνεται με τον ρυθμό σπειραματικής διήθησης, κυρίως για την αξιολόγηση της Χρόνιας Νεφρικής Ανεπάρκειας. Ο ρυθμός σπειραματικής διήθησης (GFR) είναι ο όγκος των υγρών, τα οποία διηθούνται από το σπείραμα στην καυκική κοιλότητα του Bowman ανά χρονική μονάδα(36). Ένας σπειραματικός δείκτης πρέπει να διηθείται ελεύθερα από τα τριχοειδή του σπειράματος χωρίς περιορισμούς μεγέθους ή ηλεκτρικού φορτίου, να μην επαναρροφάται ή να μην εκκρίνεται από τα νεφρικά σωληνάκια και τέλος, η χορήγηση του να μη μεταβάλλει το ρυθμό σπειραματικής διήθησης. Ένας τέτοιος ιδανικό δείκτης είναι η ινουλίνη, μια πολυμερής φρουκτόζη με μοριακό βάρος περίπου ίσο με 5000 Daltons(38). Ο GFR δεν έχει σταθερή τιμή, αντιθέτως βασίζεται σε φυσιολογική ρύθμιση(36). Η εξίσωση υπολογισμού του ρυθμού σπειραματικής διήθησης είναι η εξής(38):

$$GFR = \frac{[U]_{\text{ινουλίνης}} \dot{V}}{[P]_{\text{ινουλίνης}}}$$

Όπου:

GFR = Ρυθμός σπειραματικής διήθησης ινουλίνης (mL/min/1,73m²)

[U]_{ινουλίνης}= Συγκέντρωση ινουλίνης στα ούρα (mg/mL)

\dot{V} = Ρυθμός παραγωγής ούρων ανά λεπτό (mL/min)

[P]_{ινουλίνης}= Συγκέντρωση ινουλίνης στο πλάσμα (mg/mL)

Μία μέθοδος ποσοτικοποίησης της νεφρικής λειτουργίας είναι ο υπολογισμός της νεφρικής κάθαρσης. Η νεφρική κάθαρση μίας οποιασδήποτε ουσίας είναι ο όγκος του πλάσματος από τον οποίο η ουσία αυτή απομακρύνεται εντελώς από τους νεφρούς στη μονάδα του χρόνου(36). Όσο μεγαλύτερη η νεφρική κάθαρση, τόσο περισσότερο πλάσμα καθαίρεται από την ουσία(38). Οι ουσίες με τη μεγαλύτερη νεφρική κάθαρση μπορούν να αφαιρεθούν πλήρως μόνο με μία δίοδο του αίματος από τους νεφρούς, ενώ οι ουσίες με τη μικρότερη νεφρική κάθαρση δεν αφαιρούνται καθόλου(38). Κάθε ουσία έχει δικής της τιμή κάθαρσης, όμως για κλινικούς σκοπούς χρησιμοποιείται η *κάθαρση της κρεατινίνης*. Είναι η μόνη ουσία με την οποία προσεγγίζεται όσο το δυνατό περισσότερο ο GFR με τέτοια υψηλή ακρίβεια(36). Η εξίσωση για τη νεφρική κάθαρση είναι η εξής(38):

$$C = \frac{[U]_x \times \dot{V}}{[P]_x}$$

Όπου:

C = Κάθαρση (mL/min)

[U]_x = Συγκέντρωση στα ούρα ουσίας X (mg/mL)

\dot{V} = Ρυθμός παραγωγής ούρων ανά λεπτό (mL/min)

[P]_x = Συγκέντρωση στο πλάσμα της ουσίας X (mg/mL)

Επομένως, η νεφρική κάθαρση είναι ο λόγος της απέκκρισης στα ούρα προς τη συγκέντρωση της ουσίας στο πλάσμα. Στον Πίνακα 3 παρουσιάζονται συντμήσεις πέρα από τις τρεις που χρησιμοποιήθηκαν στις συγκεκριμένες δύο εξισώσεις (βλέπε Πιν.3), καθώς χρειάζεται η γνώση τους για τις υπόλοιπες εξισώσεις που αφορούν την λειτουργία του νεφρού (πχ. ρυθμός απέκκρισης, ρυθμός επαναρόφησης ή έκκρισης κτλ.).

| Δομή | Σύντμηση | Έννοια | Μονάδες μέτρησης |
|----------------------|------------|---|------------------|
| Σε ολόκληρο το νεφρό | C | Κάθαρση | mL/min |
| | [U] | Συγκέντρωση στα ούρα | mg/mL |
| | [P] | Συγκέντρωση στο πλάσμα | mg/mL |
| | \dot{V} | Ρυθμός παραγωγής ούρων | mL/min |
| | GFR | Ρυθμός πειραματικής διήθησης | 120 mL/min |
| | RPF | Νεφρική ροή πλάσματος | 660 mL/min |
| | RBF | Νεφρική αιματική ροή | 1200 mL/min |
| Σε ένα νεφρόνα | [TF] | Συγκέντρωση στο σωληναριακό υγρό | mg/mL |
| | $[TF/P]_x$ | Συγκέντρωση ουσίας στο σωληναριακό υγρό συγκριτικά με τη συγκέντρωση μιας ουσίας X στο πλάσμα | Καμία |

Πίνακας 3: Συχνότερα χρησιμοποιούμενες συντμήσεις στη φυσιολογία των νεφρών(38)

III. Νεφρική Ανεπάρκεια

IIIα. Χαρακτηριστικά Χρόνιας Νεφρικής Ανεπάρκειας

Νεφρική ανεπάρκεια γενικότερα ονομάζεται η ανικανότητα των νεφρών να ανταποκριθούν στην αποστολή τους, η οποία μπορεί να συμβεί είτε αιφνίδια ως Οξεία Νεφρική Ανεπάρκεια είτε βαθμιαία και προοδευτικά με την πάροδο του χρόνου ως Χρόνια Νεφρική Ανεπάρκεια με την οποία θα ασχοληθούμε παρακάτω(41). Συγκεκριμένα, η Χρόνια Νεφρική Ανεπάρκεια είναι ένα σύνδρομο λειτουργικής ή και δομικής αλλαγής του νεφρού που χαρακτηρίζεται ως μη αναστρέψιμη και εξελίσσεται αργά και προοδευτικά(42). Από την εποχή του Richard Bright-1827-τα νοσήματα των νεφρών θεωρούνταν ασύμβατα με την επιβίωση των ασθενών. Η προσβολή του νεφρού προκαλούσε αγγειακές βλάβες, που δευτερογενώς επηρέαζαν δυσμενώς τη φυσιολογική λειτουργία ζωτικών οργάνων, όπως είναι ο εγκέφαλος και η καρδιά.

Στην δεκαετία του 1960, η εφαρμογή των μεθόδων υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας σε ασθενείς με τελικού σταδίου νεφρική ανεπάρκεια, συνέβαλε στην επιβίωση και στη βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών. Η υποκατάσταση της νεφρικής λειτουργίας, με την χρήση του τεχνητού νεφρού, έδωσε τη δυνατότητα στην επιστημονική κοινότητα να μελετήσει την αιτιοπαθογένεια της νόσου-χρόνια νεφρική ανεπάρκεια-και τους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς που προσδιορίζουν την εξέλιξή της. Εξελίσσεται με βραδύ

ρυθμό και συχνά δεν γίνεται αντιληπτή παρά μόνο αφού έχει καταστραφεί το 80% των νεφρώνων(41). Στα τελικά της στάδια είναι θανατηφόρα ασθένεια, αν δεν αντιμετωπιστεί με αιμοκάθαρση ή μεταμόσχευση νεφρού(43). Την δεκαετία του 1970, η επιστημονική κοινότητα κατατάσσει τους πάσχοντες από νεφρική ανεπάρκεια σε κατηγορίες, με βάση το αρχικό αίτιο. Ωστόσο τα κλινικοεργαστηριακά δεδομένα δεν συνηγορούν υπέρ της ένταξης της πορείας νόσου σε ένα σύστημα σύμφωνα με τα αρχικά αίτια της νόσου. Το έτος 2002, η Εθνική Επιτροπή των Η.Π.Α μελέτησε την υπάρχουσα κατάσταση της απουσίας ενός συστήματος ένταξης των ασθενών με χρόνια νεφροπάθεια, που κατέληγαν σε τελική νεφρική ανεπάρκεια. Για την αποτελεσματική σταδιοποίηση των ασθενών, ήταν αναγκαία η ονοματολογία της νοσολογικής οντότητας και ο καθορισμός των κριτηρίων σταδιοποίησης. Ως κριτήριο για να θεωρηθεί ένας ασθενής χρόνια νεφροπαθής, ορίστηκε η ελάττωση της διηθητικής λειτουργίας των νεφρών, και παθολογικά εργαστηριακά, ιστολογικά και απεικονιστικά ευρήματα. Ασθενείς σε πρόγραμμα υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας ή οι λήπτες νεφρικού μοσχεύματος εντάσσονται στην κατηγορία των ασθενών που πάσχουν από την χρόνια νεφρική ανεπάρκεια. Συγκεκριμένα, χωρίζεται σε 5 στάδια με βάση τον ρυθμό σπειραματικής διήθησης GFR (βλ. Πίνακα 4) , ενώ σε 3 με βάση τη λευκωματουρία (βλέπε Πίν.5). Ο χρόνος από τον οποίο ένας ασθενής μπορεί να φτάσει από το στάδιο I στο τελικό στάδιο V της Χρόνιας Νεφρικής Ανεπάρκειας ποικίλει. Μπορεί μάλιστα να είναι από μερικές βδομάδες μέχρι και μερικά έτη. Εξαρτάται από την αιτιολογία της ασθένειας και άλλους παράγοντες(37). Ως παράδειγμα, οι ασθενείς με φυσιολογικό GFR με μόνιμες μικροσκοπικές βλάβες στο ίζημα ούρων, παθολογική ανατομία νεφρών όπως δείχνει ο απεικονιστικός έλεγχος, παθολογική βιοψία νεφρού, έχουν ΧΝΑ σταδίου 1.

Σύμφωνα με τις προτάσεις της Αμερικάνικης Εθνικής επιτροπής (US National Kidney Foundation and the kidney Disease outcomes Quality Initiative), βασισμένης στα επίπεδα σπειραματικής διήθησης, τα στάδια της χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας είναι τα ακόλουθα:

Στάδιο 1: αποδεδειγμένη νεφρική βλάβη σύμφωνα με τα κριτήρια της χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας, με φυσιολογική ή αυξημένη σπειραματική διήθηση ($>90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). Στο στάδιο αυτό παρατηρείται μείωση του GFR κατά 30%, από το φυσιολογικό όριο. Ωστόσο, το ισοζύγιο των υγρών, των ηλεκτρολυτών, η συγκέντρωση ουρίας, κρεατινίνης, παραμένουν φυσιολογικά. Ο ασθενής σταδίου 1 δεν παρουσιάζει κλινικές εκδηλώσεις.

Στάδιο 2: ελαττωμένη σπειραματική διήθηση (60-89 ml/min/1,73 m^2), με ένδειξη νεφρικής βλάβης. Ο GFR έχει ελαττωθεί στο 25% της φυσιολογικής τιμής, η κάθαρση κρεατινίνης μειώνεται και αναπτύσσεται αζωθαιμία. Ο νεφρός δυσλειτουργεί, με συνέπεια την αύξηση των συγκεντρώσεων ουρίας και κρεατινίνης.

Στάδιο 3: η σπειραματική διήθηση κυμαίνεται μεταξύ 30-59 ml/min/1,73 m²). Πρόκειται για την ολιγουρική φάση, με έκδηλη την ανεπάρκεια των νεφρών να αποβάλουν υγρά, ηλεκτρολύτες. Στο στάδιο αυτό εκδηλώνεται αναιμία, υπέρταση, υπασβεστιαμία.

Στάδιο 4: η σπειραματική διήθηση βρίσκεται σε χαμηλά επίπεδα, μεταξύ 15-29 ml/min/1,73 m²). Πρόκειται για την φάση της ουραιμίας, όπου συσσωρεύονται οι αζωτούχες ενώσεις σε τοξικές συγκεντρώσεις (ουρία, κρεατινίνη, φαινόλες). Η οξεοβασική ισορροπία διαταράσσεται. Παρουσιάζονται καρδιαγγειακές επιπλοκές. Η κλινική εικόνα περιλαμβάνει λήθαργο, ευερεθιστότητα, μυϊκή αδυναμία, εξάντληση, κνησμό, ναυτία, εμέτους, μυϊκές κράμπες, στοματίτιδα.

Στάδιο 5: τελική νεφρική ανεπάρκεια με σπειραματική διήθηση <15 ml/min/1,73 m². Ο ασθενής αδυνατεί να επιβιώσει χωρίς νεφρική υποκατάσταση ή μεταμόσχευση νεφρού.(44)

| Στάδια | GFR ml/min/1.73m ² | Τάξη |
|--------|-------------------------------|----------------------------|
| I | >90 | Φυσιολογική ή Υψηλή |
| II | 60-89 | Ελαφρώς μειωμένη |
| IIIΑ | 45-59 | Ήπια έως Μέτρια μειωμένη |
| IIIΒ | 30-44 | Μέτρια έως Σοβαρά μειωμένη |
| IV | 15-29 | Σοβαρά μειωμένη |
| V | <15 | Νεφρική Ανεπάρκεια |

Πίνακας 4: Στάδια σύμφωνα με το ρυθμό σπειραματικής διήθησης(42)

| Στάδια | Λευκωματουρία 24ωρου mg/24h | Τάξη |
|--------|-----------------------------|-----------------------|
| I | <30 | Κανονική έως διακριτή |
| II | 30-300 | Μέτρια |
| III | >300 | Σοβαρή |

Πίνακας 5: Στάδια σύμφωνα με λευκωματουρία(42)

Τα κριτήρια ορισμού της χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας είναι:

- Η νεφρική βλάβη να σχετίζεται με δομικές και λειτουργικές διαταραχές για χρονικό διάστημα μεγαλύτερο από 3 μήνες.
- Παθολογοανατομικές αλλοιώσεις.
- Δείκτες νεφρικής βλάβης-εργαστηριακός και απεικονιστικός έλεγχος.

- Μείωση της διηθητικής ικανότητας των νεφρών κάτω από 60 ml/min/1,73m² για χρονικό διάστημα μεγαλύτερο από 3 μήνες.
- Παθολογικά ιστολογικά ευρήματα σε νεφρική βιοψία, ή παθολογικά απεικονιστικά ευρήματα. (GFR<10-15 ml/min, end stage renal disease-ESRD).

Η διαπίστωση ενός μόνο κριτηρίου, αρκεί για να τεθεί η διάγνωση της χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας. Η παρουσία νόσου βεβαιώνεται από την ύπαρξη νεφρικής βλάβης, και από το ρυθμό σπειραματικής διήθησης, ανεξάρτητα από την αιτία(45).

Η χρόνια νεφρική ανεπάρκεια έχει προσβάλλει το 12% του ανθρώπινου πληθυσμού και θεωρείται προτεραιότητα για τη δημόσια υγεία(46). Αυτό το ποσοστό συνεχίζει να αυξάνεται ραγδαία και οφείλεται κυρίως στην αύξηση της αθηροσκλήρωσης και του διαβήτη τύπου II(47). Σε ασθενείς άνω των 64 ετών ο επιπολασμός αυξάνεται σε 23.4-35.8%, γεγονός το οποίο επιδεικνύει την ηλικία ως παράγοντα της ασθένειας(48). Η διάγνωση γίνεται σε συνδυασμό του ρυθμού σπειραματικής διήθησης (GFR) και κάκωσης του νεφρού. Ο ασθενής παρά την αύξηση της ουρίας είναι ασυμπτωματικός και διατηρεί καλή φυσική υγεία μέχρι ο ρυθμός σπειραματικής διήθησης να μειωθεί στα 10 κ.εκ./λεπτό(41). Κύριοι βιοδείκτες αποτελούν η λευκωματουρία, ο ρυθμός σπειραματικής διήθησης και η κρεατινίνη ορού(49), όπως και η ηλικία και το φύλο(50). Αν για περίοδο 3 μηνών ο ασθενής έχει διαρκώς GFR χαμηλότερο από 60 ml/min/1.73m² και παράλληλα παρατηρείται κάτι από τα παρακάτω στον οργανισμό του: δυσμορφία του νεφρού, αιματουρία, λευκοκύτταρα στα ούρα, λευκωματουρία, επίμονες υδροηλεκτρικές διαταραχές, ιστολογικές αλλαγές στη βιοψία του νεφρού, διαταραχές νεφρικών σωληναρίων, ανωμαλίες στο ίζημα ούρων(51), κληρονομικές διαταραχές(52), ή να υπάρχει και κάποια προηγούμενη μεταμόσχευση, τότε ο ασθενής πάσχει από Χρόνια Νεφρική Ανεπάρκεια(44). Μεγάλο ποσοστό ασθενών έχει αποδειχθεί πως δε γνωρίζει την παρουσία της νόσου, συγκεκριμένα το 90% των ασθενών με 2 έως 3 δείκτες της νόσου και το 84% των ασθενών με πάνω από 5 δείκτες(53). Θεωρείται αναγκαία η εύρεση νέων βιοδεικτών, οι οποίοι θα είναι ικανοί να προσδιορίσουν την πορεία της νόσου για τον κάθε ασθενή και να διακρίνουν τις διαδικασίες της νόσου ανάλογα την περιοχή του νεφρώνα που προσβάλλει (σπειράματα ή σωληνάκια)(50). Ιδανικά ένας βιοδείκτης θα έπρεπε να είναι ανάλογος με την εξέλιξη της βλάβης, με βάση την οποία θα μπορούσε να εμφανίζεται και ο αριθμός των ανιχνεύσιμων βιοδεικτών(50).

Βιοδείκτες νεφρικής βλάβης

KIM-1 , NGAL

Clusterin , suPAR

MCP-1 , MMP-9/TIMP-1

Οι κύριες αιτίες είναι ο διαβήτης, η υπέρταση, η χρόνια σπειραματονεφρίτιδα (ομάδα παθήσεων που χαρακτηρίζονται από ιστολογικές αλλοιώσεις στα σπειράματα των νεφρών στα πλαίσιο ανοσοβιολογικού μηχανισμού), η χρόνια πυελονεφρίτιδα, η χρόνια χρήση αντιφλεγμονωδών φαρμάκων, οι αυτοάνοσες ασθένειες, η πολυκυστική νεφρική νόσος, η νόσος Alport, συγγενείς δυσπλασίες, νεφροτοξίνες, λοιμώξεις ουροποιητικού, χρόνια ακτινική νεφρίτιδα, χρόνια αποφρακτική ουροπάθεια (λιθίαση, προστάτης), και φυσικά, η παρατεταμένη οξεία νεφρική νόσο(41,42). Αναλυτικότερα οι αιτίες παρουσιάζονται στον Πίνακα 6(54). Επίσης φαίνεται να λειτουργούν ως προδιαθεσικοί παράγοντες και το φύλο, η ηλικία, η φυλή, τα γονίδια (π.χ. αλληλόμορφα απολιποπρωτεΐνης L1 με υπολειπόμενη κληρονομικότητα), το κάπνισμα, η παχυσαρκία, επίπεδα χοληστερόλης, νεφροτοξίνες, αλλά και το κοινωνικο-οικονομική κατάσταση του ασθενή(50). Γίνονται προσπάθειες να συσχετιστούν τα μιτοχόνδρια με τη Χρόνια Νεφρική Ανεπάρκεια, καθώς το νεφρό είναι πλούσια σε μιτοχόνδρια. Ενώ αυτή η σχέση του οργανιδίου με τη νόσο ερευνάται καιρό, η απάντηση παραμένει αόριστη(55). Έρευνες επικεντρώνονται και στη συσχέτιση της νόσου με τη πρόωρη γέννα και το χαμηλό βάρος του νεογέννητου, λόγω μειωμένης μάζας του νεφρώνα κατά την κύηση(56). Υπάρχουν όμως ορισμένα χαρακτηριστικά της μιτοχονδριακής δυσλειτουργίας που παρουσιάζονται και στα πλαίσια της χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας, όπως δυσμορφία του οργανιδίου και αναδιαμόρφωση, αυξημένο μιτοχονδριακό οξειδωτικό στρες και μειωμένη μιτοχονδριακή βιογένεση και παραγωγή ενέργειας(57).

| ΑΙΤΙΑ ΧΡΟΝΙΑΣ ΝΕΦΡΙΚΗΣ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑΣ | | | |
|---|---|--|-------------------------------|
| Πρωτοπαθής σπειραματοπάθεια, | οξεία σπειραματονεφρίτιδα. | Νόσος αντισωμάτων έναντι της βασικής μεμβράνης των σπειραμάτων | Χρόνια σπειραματονεφρίτιδα |
| Σύνδρομο goodpasture | Διατριχοειδική σπειραματοσκλήρυνση | Ταχέως εξελισσόμενη σπειραματονεφρίτιδα | Πρωτοπαθής σωληναριακή νόσος |
| χρόνια υπερασβεστιαμία | Χρόνια υποκαλιαιμία | Σύνδρομο Fanconi | Δηλητηρίαση από βαρέα μέταλλα |
| Αγγειακή νόσος | ισχαιμική νόσος νεφρών, συγγενής-επίκτητη | Κακοήθης φάση υπέρτασης. | Νεφροσκλήρυνση |

| | | | |
|-----------------------|-----------------------|-------------------------------|---|
| Λοιμώξεις | Χρόνια Πυελονεφρίτιδα | Φυματίωση | Αποφρακτική νόσος |
| λίθοι | Νεοπλάσματα | Οπισθοπεριτοναϊκή ίνωση. | Συγγενείς ανωμαλίες του αυχένα της ουροδόχου κύστης |
| Υπερπλασία προστάτη | Στενώσεις ουρήθρας | Νοσήματα κολλαγόνου | συστηματικός ερυθματώδης λύκος |
| Οζώδης πολυαρτηρίτιδα | Σκληρόδερμα | Μεταβολική νεφροπάθεια | αμυλοείδωση |
| Ουρική αρθρίτιδα | Σαρκοείδωση | Υπερδοσολογία φαινακετύνης | Συγγενείς ανωμαλίες |
| υποπλασία νεφρών | Πολυκυστικοί νεφροί | Μυελώδης κυστική νόσος νεφρών | |

Πίνακας 6 Πιθανά αίτια Χρόνιας Νεφρικής Ανεπάρκειας(54)

IIIβ. Παθολογία Χρόνιας Νεφρικής Ανεπάρκειας

Η διάγνωση της Χρόνιας Νεφρικής Ανεπάρκειας γίνεται συνήθως με χημικό προφίλ ορού, μελέτες ούρων ή κάποιο ασυμπτωματικό εύρημα. Κάποια συμπτώματα που μπορεί να προδώσουν τη νόσο στον ασθενή και τον γιατρό είναι η μεικτή αιματουρία, τα αφρώδη ούρα που προκύπτουν λόγω της αλβουμινουρίας, νυκτουρία, πόνος στο πλευρό ή και μειωμένη παραγωγή ούρων. Σε πιο προχωρημένα επίπεδα της νόσου παρατηρείται και μειωμένη όρεξη, ναυτία, έμετος, μεταλλική γεύση, ακούσια απώλεια βάρους, κνησμός, αλλαγές στη διανοητική κατάσταση (όπως η άνοια στο 10-40% των ασθενών(58), δύσπνοια ή περιφερικό οίδημα(59), ενώ το πιο συχνό και εξουθενωτικό χαρακτηριστικό για ένα ποσοστό 60-97% των ασθενών, είναι η κόπωση(60) (βλ. Πίνακα 6). Οι ασθενείς πρέπει να ελέγχονται από τον γιατρό τους για παράγοντες κινδύνου της νεφρικής νόσου, οι οποίοι μπορεί να είναι προηγούμενη έκθεση σε νεφροτοξίνες, παρασκευάσματα με φωσφορικά άλατα, αντιβιοτικές θεραπείες όπως γενταμικίνη και χημειοθεραπείες, ιστορικό νεφρολιθίασης ή επαναλαμβανόμενες λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος, παρουσία συννοσηρότητας, και οικογενειακό ιστορικό νεφρικής νόσου(61). Αφού ο ασθενής διαγνωστεί, ο γιατρός καλείται να καθορίσει το στάδιο της νόσου με βάση το GFR (βλέπε Πιν.4), τη λευκωματουρία (βλέπε Πιν.5) και την αιτία(51).

ΚΛΙΝΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΤΗΣ ΧΡΟΝΙΑΣ ΝΕΦΡΙΚΗΣ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑΣ

| | | |
|--|--|--|
| Νευρολογικά Λήθαργος Περιφερική νευροπάθεια | Μυοσκελετικά Βλάβη ανάπτυξης Οστεοαλγία | Γαστρεντερικά Ανορεξία Λόξυγγας |
|--|--|--|

| | | |
|--|--|--|
| | Μυοπάθεια | Ναυτία και εμετοί Γαστρεντερική αιμορραγία |
| Καρδιαγγειακά Αναιμία Υπέρταση Περικαρδίτιδα | Δερματικά Κνησμός Ωχρότητα Πορφύρα | Ουροποιογεννητικά Νυχτούρια Ανικανότητα |

Πίνακας 7 Κλινικά Χαρακτηριστικά της Χρόνιας Νεφρικής Ανεπάρκειας(37)

Ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια έχουν αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακών ασθενειών και θνησιμότητας σε σύγκριση με το γενικό σύνολο. Περνούν επίσης ένα μεγάλο ποσοστό της ασθένειας τους σε νοσοκομεία, καθώς είναι πιο επιρρεπείς σε διατροφικές, μολυσματικές, ορμονικές, και ψυχολογικές διαταραχές(51). Με την παροδική απώλεια της λειτουργίας των νεφρών η ασθένεια επιδεινώνεται και μπορεί να οδηγηθεί σε ανεπάρκεια τελικού σταδίου, η οποία απαιτεί συνεχείς μεταγγίσεις ή και μεταμόσχευση(62). Σε έρευνα του 2013, διαπιστώθηκε πως το 4% των θανάτων παγκοσμίως συσχετιζόταν με χαμηλά επίπεδα GFR. Από τους 2.2 εκατομμύρια θανάτους, οι 0.96 προκλήθηκαν από νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου, ενώ οι υπόλοιποι από κάποια καρδιακή νόσο(63). Σε έρευνα στις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής, διαπιστώθηκε στατιστικά πως ο μέσος όρος μείωσης GFR είναι 1 ml/min/1,73m² ετησίως(64,65), ενώ η πιθανότητα ενός ατόμου να αποκτήσει GFR < 60 ml/min/1.73m² κυμαίνεται στο 50%(66).

Παρατηρείται ανεξέλεγκτη και επίμονη φλεγμονή, η οποία φαίνεται να είναι αποτέλεσμα ουραιμικού περιβάλλοντος(67) και αποτελεί σημαντικό δείκτη για την πορεία της αιμοκάθαρσης του ασθενή(68). Μάλιστα αλληλεπιδρά με έναν αριθμό παραγόντων που εμφανίζονται όταν συσσωρεύονται ουραιμικές τοξίνες(67). Κάποιοι παράγοντες είναι είτε εξωγενείς, όπως οι μεμβράνες αιμοκάθαρσης και οι κεντρικοί φλεβικοί καθετήρες, ή κυτταρικοί, όπως το οξειδωτικό στρες και η κυτταρική γήρανση, ή ιστικοί, όπως η υποξία, η υπερφόρτωση υγρών και η υπερφόρτωση νατρίου, ή μικροβιακοί, όπως ανοσολογική δυσλειτουργία. Άλλος ένας παράγοντας μπορεί να είναι η κατακράτηση ουραιμικών τοξινών, όπως θεικού ινδοξυλίου, τελικών προϊόντων προηγμένης γλυκοζυλίωσης και σωματιδίων καλσιπρωτεΐνης(67). Η φλεγμονή σε μία τέτοια ασθένεια παίζει καθοριστικό ρόλο. Βάσει ορισμένων ερευνών, το 1/3 των ασθενών με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια σταδίου 3 και πάνω έχουν υψηλά επίπεδα C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (69), μιας πρωτεΐνης που παράγεται στο συκώτι και εκκρίνεται στην κυκλοφορία του αίματος ως απόκριση στη φλεγμονή. Ακόμα πιο υψηλά επίπεδα παρατηρούνται σε ασθενείς τελικού σταδίου και σε ασθενείς υπό αιμοκάθαρση(70). Ένας ισχυρός βιοδείκτης για την φλεγμονή είναι η ιντερλευκίνη-6 (IL-6) που σχετίζεται με τη νοσηρότητα της ασθένειας(71).

IIIγ. Θεραπεία Χρόνιας Νεφρικής Ανεπάρκειας

Η πρόωγη διάγνωση και θεραπεία μπορεί να βελτιώσει την ποιότητα ζωής του ασθενή, ακόμα και το ποσοστό επιβίωσης του(72). Μια σύγχρονη θεραπεία έχει ως στόχο την επιβράδυνση της εξέλιξης της Χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας και την αντιμετώπιση των επιπλοκών που προκαλούνται από τη νόσο, όπως είναι η αναιμία (ορθόχρωμη ορθοκυτταρική, λόγω μειωμένης σύνθεσης ερυθροποιητίνης από το προσβεβλημένο νεφρό), η σιδηροπενία, οι υδροηλεκτρικές διαταραχές, η μεταβολική οξέωση και η καρδιαγγειακή νόσος(43). Επίσης στη θεραπεία συμπεριλαμβάνεται η προετοιμασία του ασθενή για μεταμόσχευση και η καθιέρωση ρουτίνας ανοσοποίησης, κυρίως για την ηπατίτιδα Β. Ο ασθενής ελέγχεται διαρκώς από ειδικούς για τη διατροφή του, αλλά και την ψυχική του υγεία(42).

Οι παράγοντες διέγερσης της ερυθροποίησης (ESAs) σε συνδυασμό με τα συμπληρώματα σιδήρου είναι η κύρια στρατηγική θεραπείας για τη διαχείριση της αναιμίας. Μόνο το 10-20% των ασθενών δεν ανταπόκρινεται στην θεραπεία αυτή, για το οποίο μπορεί να ευθύνεται η ανεπάρκεια σιδήρου που προκύπτει από μειωμένη απορρόφηση σιδήρου και χρόνια φλεγμονή(73). Για να φτάσουν στον στόχο τους οι ειδικοί χρησιμοποιούν ορισμένες στρατηγικές. Για αρχή χρησιμοποιούν *αναστολείς του ενζύμου μετατροπής αγγειοτενσίνης* ή εμποδίζουν τους υποδοχείς της αγγειοτενσίνης II σε ασθενείς με πρωτεϊνουρία άνω των 500 mg/24h (καταπολέμηση της υπέρτασης)(74–76). Ένα μικρό δείγμα σε έρευνα έδειξε πως οι *ανταγωνιστές ορυκτο-κορτικοειδών* έχουν ένα όφελος στην επιβίωση ασθενή που υπόκειται σε αιμοκάθαρση(77). Επίσης προσπαθούν να *μειώσουν την αρτηριακή πίεση* κάτω από 130x80 mmHg και τα επίπεδα γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης κάτω από 7% σε διαβητικούς ασθενείς. Υπάρχει και η επιλογή *χορήγησης ερυθροποιητίνης* και *δαρβεποετίνης άλφα* για τη διατήρηση των επιπέδων αιμοσφαιρίνης, αυξάνεται όμως ο κίνδυνος θνησιμότητας του ασθενή(43). Ορισμένες έρευνες δε συνιστούν την ομαλοποίηση των επιπέδων αιμοσφαιρίνης σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με ερυθροποιητίνη, καθώς δεν βρέθηκε κανένα όφελος, ούτε βέβαια δυσμενείς επιδράσεις στις κλινικές δοκιμές(78). Για την πρόληψη της καρδιαγγειακής νόσου αλλά και την προστασία της νεφρικής λειτουργίας αποτελεσματική είναι και η *θεραπεία δυσλιπιδαιμίας*(37). Ο διατροφολόγος αναλαμβάνει τον *περιορισμό των πρωτεϊνών* που καταναλώνονται και τη διόρθωση της μεταβολικής οξέωσης(42). Τα τελευταία χρόνια έρευνες βασίζονται στη διατροφική προσέγγιση της νόσου, καθώς μια εξειδικευμένη διατροφή πιστεύεται ότι βελτιώνει την ποιότητα ζωής του ασθενή, μειώνει την ανάγκη νοσοκομειακής περίθαλψης και αναστέλλει την ανάγκη αιμοκάθαρσης(79–82). Παρόλα αυτά υπάρχουν ακόμα αμφιβολίες στο χώρο για τα αποτελέσματα αυτής της θεραπείας(83). Καθώς πολλοί ασθενείς αρνούνται διατροφικές θεραπείες, οι ιατροί χορηγούν *διουρητικά* για να προάγουν την έκκριση νατρίου (καταπολέμηση διαταραχής ισοζυγίου ύδατος και νατρίου)(37). Για την αντιμετώπιση

της οξέωσης και της υπερκαλιαιμίας χορηγούνται στους ασθενείς διττανθρακικά και ιοντοανταλλακτικά ρητίνων από το στόμα, αντίστοιχα. Ο έλεγχος της υπερφωσφαταιμίας γίνεται με την από του στόματος χορήγηση ανθρακικού ασβεστίου(37). Η χορήγηση αρκετών υδατανθράκων οδηγεί σε μείωση της απέκκρισης αζωτούχων ουσιών με τα ούρα, διότι ελαττώνεται η χρήση αμινοξέων για την παραγωγή ενέργειας και τη γλυκονεογένεση(41).

Στο τελικό πλέον στάδιο της ασθένειας όπου οι νεφροί έχουν χάσει πλήρως την λειτουργικότητα τους, ο ασθενής χρειάζεται μεταμόσχευση του οργάνου. Μια διαδικασία πολύ δαπανηρή την οποία δεν μπορούν να στηρίζουν οικονομικά πολλές χώρες. Είναι απαραίτητο το κάθε κράτος να γνωρίζει την επιδημιολογία της ασθένειας και τους ασθενείς του. Καθώς οι ασθενείς που χρειάζονται μεταμόσχευση είναι αρκετοί, απαιτούνται αρκετοί δωρητές οργάνων και σωστά κριτήρια για να ανέβει ο ασθενής στη λίστα όσων περιμένουν το μόσχευμα. Όλες αυτές οι πληροφορίες είναι απαραίτητες για τον σχεδιασμό των εγκαταστάσεων αιμοκάθαρσης και των προγραμμάτων μεταμόσχευσης(84). Οι μέθοδοι της αιμοκάθαρσης δεν αποκαθιστούν την ενδοκρινή λειτουργία των νεφρών. Ασθενείς που υπόκεινται σε αιμοκάθαρση χρειάζονται διαρκώς θεραπεία με ερυθροποιητίνη και παράγωγα της Βιταμίνης D. Ενώ ασθενείς με επιτυχημένη μεταμόσχευση δεν χρειάζονται κάποια περαιτέρω θεραπεία ή διατροφικό έλεγχο, όμως πρέπει να βρίσκονται σε ανοσοκαταστολή για την πρόληψη της απόρριψης του μοσχεύματος(37).

Η χρόνια νεφρική ανεπάρκεια χαρακτηρίζεται από ελαττωμένη νεφρική ικανότητα αναγέννησης κυττάρων, επομένως έρευνες βασίζονται στην αναγεννητική ιατρική σαν νέα μορφή θεραπείας. Συγκεκριμένα τα κύτταρα που ερευνώνται είναι τα αρχέγονα αιμοποιητικά κύτταρα, τα προγονικά και τα μεσεγχυματικά βλαστοκύτταρα (MSC)(85–88). Αυτή η μέθοδος έχει δοκιμαστεί σε ζώα και έχει παρατηρηθεί επιβράδυνση της εξέλιξης της νόσου με μειωμένα επίπεδα ουρίας σε πρωτεΐνες και ουρίας πλάσματος(89). Επίσης, φάνηκε να έχουν καλύτερα αποτελέσματα οι δοκιμασίες με προγονικά κύτταρα από τον μυελό των οστών και με μεσεγχυματικά στρωματικά κύτταρα. Τα μεσεγχυματικά βλαστοκύτταρα χρησιμοποιούνται και σε αρκετές κλινικές δοκιμές σε δέκτες μεταμόσχευσης νεφρού με σκοπό την ανοσοκαταστολή και την αναγέννηση(90,91).

IV. Αναιμία στη Χρόνια Νεφρική Ανεπάρκεια

Όπως προαναφέρθηκε ένα μεγάλο ποσοστό των ασθενών πάσχει από ορθόχρωμη ορθοκυτταρική αναιμία. Μάλιστα επιδημιολογικές έρευνες έχουν αποδείξει πως από τους ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου πριν ξεκινήσουν αιμοκάθαρση, το 48-68% είχαν αιμοσφαιρίνη κάτω από 12 g/dL και το 51% είχαν αιματοκρίτη χαμηλότερο από 25% (92,93). Αυτό οφείλεται στην αδυναμία των νεφρών να παράγουν έναν απαραίτητο

αυξητικό παράγοντα για τον οργανισμό μας, την ερυθροποιητίνη (Epo). Αυτή η ορμόνη έχει βασικό ρόλο από την αρχή της ερυθροποίησης, επομένως η απουσία της προκαλεί μεγάλες διαταραχές στα ερυθρόκυτταρα. Παρατηρούμε μια σημαντική αύξηση στα ποσοστά αναιμίας από το στάδιο III προς το στάδιο IV, καθώς στο στάδιο III αναιμία παρουσιάζει το 5.2% των ασθενών, ενώ στο στάδιο IV παρουσιάζει το 44.1%(93). Περαιτέρω αίτια της αναιμίας αποτελούν και οι ουραιμικές τοξίνες που δρουν ως αναστολείς της Epo, η διαταραγμένη ομοιόσταση σιδήρου, ο μειωμένος χρόνος επιβίωσης των ερυθροκυττάρων και η ταυτόχρονη απώλεια αίματος λόγω δυσλειτουργίας των ουραιμικών αιμοπεταλίων(94). Ακόμα και η ίδια η αιμοκάθαρση μπορεί να αποτελεί παράγοντα αναιμίας, σε περίπτωση απώλειας αίματος κατά την διαδικασία αυτή λόγω αιμόλυσης (διαταραχές θερμοκρασίας, μόλυνση από χαλκό, φορμαλδεϋδη, χλώριο, νιτρικά άλατα και χλωραμίνη(95)). Θεωρείται πως και ο δευτεροπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός συνεισφέρει στην αναιμία των ασθενών με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια μέσω της καταστολής του μυελού των οστών(96).

Η ουραιμία επίσης προκαλεί στα ερυθροκύτταρα μειωμένη δραστηριότητα ενζύμων που εμπλέκονται στο βιοχημικό μονοπάτι της μονοφωσφορικής εξόζης και μειώνει την παραγωγή ενέργειας(97). Η συνολική αντιοξειδωτική ικανότητα του ουραιμικού πλάσματος είναι υψηλή, αλλά μειώνεται σημαντικά μετά την απομάκρυνση του ουρικού οξέος(98–100). Αυτό έχει ως αποτέλεσμα αύξηση ευαισθησίας στο οξειδωτικό στρες, διαταραχές στη διαπερότητα της μεμβράνης και αυξημένη οσμωτική ευθραυστότητα(95). Επιπλέον, έχει παρατηρηθεί και αλλοιωμένη έκφραση CD55 και CD59 στα ερυθροκύτταρα, μια έλλειψη που προκαλεί κυτταρική λύση λόγω ενεργοποίησης του συμπληρώματος (101). Η ερευνητική ομάδα των Wiśniewska και συν. απέδειξε μέσω στατιστικής έρευνας πως τα ερυθροκύτταρα εμφανίζουν και μείωση του ενζύμου ρεναλάση (102), μια νέα διουκλεοτιδική αμινοξειδάση εξαρτώμενη από φλαβίνη και αδενίνη με δραστηριότητα αποικοδόμησης κατεχολαμίνης(103). Αυτό το ένζυμο παράγεται κυρίως στους νεφρούς, αλλά και από το ήπαρ, τους σκελετικούς μύες, τα καρδιομυοκύτταρα, στο κεντρικό και περιφερικό νευρικό σύστημα, στο ενδοθήλιο και το λιπώδη ιστό(104). Λειτουργεί κυρίως ως αυξητικός παράγοντας υπεύθυνος για την επιβίωση των σωληνοειδών κυττάρων(103).

Η φλεγμονή παίζει επίσης σημαντικό ρόλο στην καταστροφή των ερυθροκυττάρων, καθώς έχουν βρεθεί υψηλά ποσοστά κυτταροκινών και του παράγοντα νέκρωσης όγκων-α σε ασθενείς(105–108). Η φλεγμονώδης κυτταροκίνη IL-6 διεγείρει τη σύνθεση επιδίνης στο ήπαρ, η οποία προκαλεί ανεπάρκεια σιδήρου(13). Η σιδηροπενία αυτή εμποδίζει τα ερυθροκύτταρα να ωριμάσουν σωστά και να ακολουθήσουν τον κύκλο ζωής τους. Η φλεγμονώδης κυτταροκίνη IL-1 και ο παράγοντας νέκρωσης όγκων-α TNF-A επηρεάζουν την αιμοποίηση στο μυελό των οστών, καθώς αναστέλλουν τα πρόδρομα κύτταρα της ερυθράς σειράς(13). Παρατηρείται επίσης

μια αύξηση της πρωτεΐνης CRP (αντίδραση σε φλεγμονή), η οποία συσχετίζεται με την μείωση των επιπέδων της αιμοσφαιρίνης(109). Η φλεγμονή οφείλεται κυρίως στην αιμοκάθαρση (110), όμως και ασθενείς που δεν υποβάλλονται σε θεραπεία αιμοκάθαρσης εμφάνισαν ορισμένους δείκτες φλεγμονής(111). Αυτό δείχνει πως η ουραιμία καθαυτή αποτελεί μια φλεγμονώδη κατάσταση.

1. Διαταραχές των ερυθρών αιμοσφαιρίων στη Χρόνια Νεφρική Ανεπάρκεια

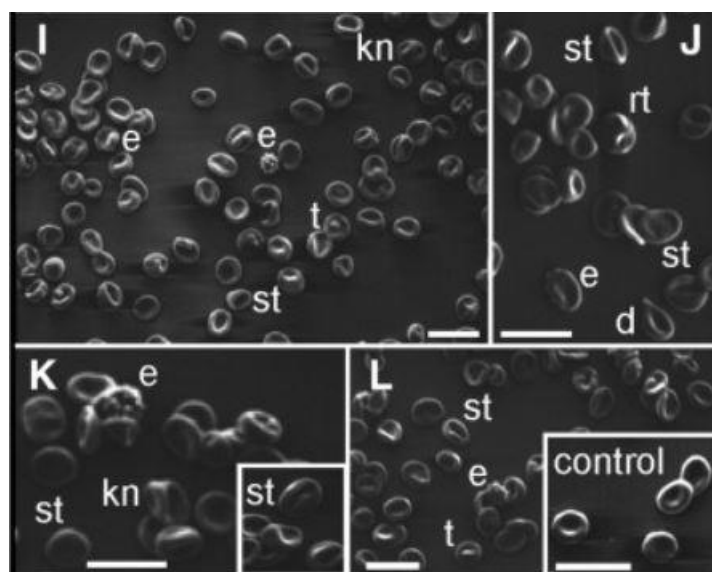
Ενώ η αιμοκάθαρση αντιπροσωπεύει την κύρια θεραπεία νεφρικής υποκατάστασης για την αποβολή των μεταβολικών τελικών προϊόντων και της περίσσειας νερού από το αίμα, εκθέτει επίσης τα κύτταρα του αίματος σε οξειδωτικές, μεταβολικές και μηχανικές καταπονήσεις που επηρεάζουν περαιτέρω τη λειτουργικότητα και τη βιωσιμότητα των ερυθρών αιμοσφαιρίων(112). Οι ασθενείς με αυτή τη νόσο χαρακτηρίζονται από χαμηλό αριθμό ερυθρών αιμοσφαιρίων και συγκέντρωση αιμοσφαιρίνης που βελτιώνονται εν μέρει κατά την αιμοκάθαρση. Ο υψηλός δείκτης πλάτους κατανομής ερυθροκυττάρων (RDW) σχετίζεται με αυξημένο αριθμό δικτυοερυθροκυττάρων, ανισοκυττάρωση λόγω μορφολογικών αλλαγών των ερυθροκυττάρων και ανεπάρκειας σιδήρου (112,113).

I. Μορφολογία

Τα ερυθροκύτταρα χάνουν το σχήμα αμφίκοιλου δίσκου, το οποίο τα βοηθάει να παραμορφώνονται κάτω από τις πιέσεις τις οποίες δέχονται στο κυκλοφορικό σύστημα. Αυτό τα καθιστά πιο ευαίσθητα σε μηχανική καταστροφή και πιο ευάλωτα προς τα μακροφάγα(97). Παρουσιάζουν αυξημένη ακαμψία αλλά μειωμένο επιφανειακό φορτίο και παραμορφωσιμότητα σε σύγκριση με των υγιών μαρτύρων (114). Η ευαισθησία τους στην οσμωτική λύση αυξάνεται παθολογικά ή μειώνεται, ως αποτέλεσμα των διαταραχών στην περιεκτικότητά τους στα λιπίδια των μεμβρανών, της αντιοξειδωτικής ικανότητας, της δραστηριότητας ΑΤΡασών (όπου η ΑΤΡ είναι αδενοσίνη 5'-τριφωσφορική) και των επιπέδων παραθορμόνης στο πλάσμα(95). Το 2009 η ερευνητική ομάδα των Fakhry και συνεργάτες, έχοντας συλλέξει δείγματα από ασθενείς πριν και μετά την αιμοκάθαρση, αλλά και από υγιείς μάρτυρες, κατάφεραν να δείξουν την παραμορφωσιμότητα των ερυθρών κυττάρων (114) (Εικ.4).

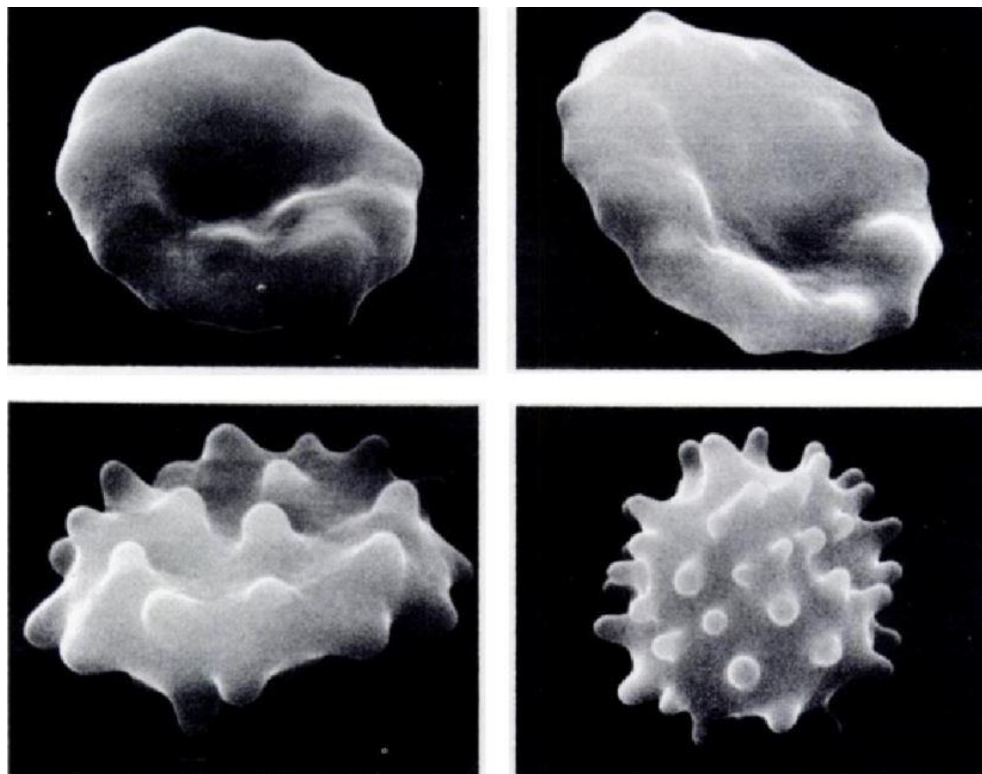
Στη Χρόνια Νεφρική Ανεπάρκεια, η ωσμωτικότητα του πλάσματος, οι ουραιμικές τοξίνες και οι δομικές/λειτουργικές τροποποιήσεις στη μεμβράνη των ερυθροκυττάρων προκαλούν διαταραχές του σχήματος των ερυθρών αιμοσφαιρίων και τα μετατρέπουν σε στοματοκύτταρα, σφαιροκύτταρα, εχνοκύτταρα και στοχοκύτταρα (Εικ.4) (112,115–117). Από έρευνα του 2015 που πραγματοποίησαν οι Antonelou Η. και συν. προκύπτει πως σε σύγκριση με υγιή άτομα παρατηρείται σημαντικά αυξημένος ο αριθμός κυκλοφορούντων εχνοκυττάρων ($2,68 \pm 0,77\%$, επιπλέον του υψηλότερου ποσοστού δισκοκυττάρων που παρουσιάζουν ελάχιστονες εχνοκυτταρικές τάσεις), στοχοκυττάρων (κωδοκύτταρα, $2,4 \pm 0,73\%$), καθώς και στοματοκυττάρων ($3,86 \pm 1,37\%$). Περιστασιακά, παρατηρήθηκαν επίσης άλλοι τύποι

μορφολογικών αλλαγών των κυττάρων όπως δακρυκύτταρα, ελλειπτοκύτταρα και σχιστοκύτταρα(112)



Εικόνα 4. Εμφανίζονται στοματοκύτταρα (st), εχινοκύτταρα (e), τρίκοιλα knizocytes(kn), στοχοκύτταρα (t), δακρυκύτταρα (d) και δικτυοερυθροκύτταρα (rt). Κάτω δεξιά εμφανίζονται τα ερυθροκύτταρα στο φυσιολογικό τους σχήμα αμφίκιου δίσκου (control)(112).

Συγκεκριμένα, όταν τα ερυθροκύτταρα εμφανίζουν λεπτές ακανθώδεις προεκβολές και μεταμορφώνονται σε εχινοκύτταρα(Εικ5). Η αλλαγή στο σχήμα των ερυθροκυττάρων από τον σχήμα αμφίκιου δίσκου σε εχινοκύτταρο μπορεί να προκληθεί από αυξημένη ενδοκυτταρική συγκέντρωση ιόντων Ca^{2+} . Ένα άμεσο βιοχημικό αποτέλεσμα της αύξησης του ενδοκυτταρικού $[Ca^{2+}]$ είναι η αύξηση της παραγωγής 1,2-διακυλογλυκερόλης και η πρόκληση συσσώρευσής της στην πλασματική μεμβράνη. Αυτή η αλλαγή στη σύνθεση της μεμβράνης μπορεί να αλλάξει τη δομή της μεμβράνης και έτσι να προκαλέσει την αλλαγή στο σχήμα. Τα κύτταρα με εξάντληση ενέργειας παρουσιάζουν επίσης αυξημένη 1,2-διακυλογλυκερόλη και παρόμοιες αλλά λιγότερο ακραίες μορφολογικές αλλαγές, ακόμη και απουσία Ca^{2+} (118). Συχνά συγγεόμενα κύτταρα με τα εχινοκύτταρα είναι τα ακανθοκύτταρα, τα οποία εμφανίζουν λίγες προεκβολές διαφορετικών μεγεθών, που προβάλλουν από την επιφάνεια της μεμβράνης των ερυθρών αιμοσφαιρίων σε ακανόνιστα διαστήματα και είναι χαρακτηριστικός τύπος ερυθροκυτταρικών μεταβολών στην ηπατική δυσλειτουργία(119).

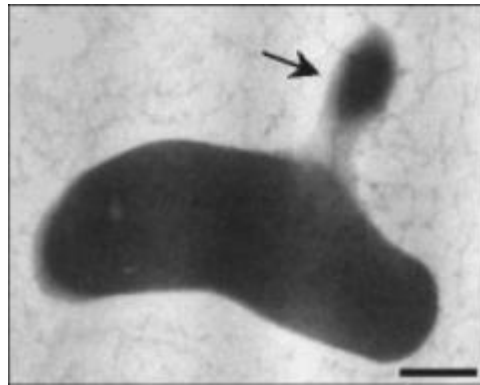


Εικόνα 5. Στάδιο 1 Εχينوκυττάρωσης(120)

Άλλες δυσμορφίες που παρατηρούνται συχνά είναι η ελλειπτοκυττάρωση και η οβαλοκυττάρωση, όπου χαρακτηρίζονται από επιμήκη, ελλειπτικού σχήματος ή οβάλ ερυθροκύτταρα στο επίχρισμα του περιφερικού αίματος.

Όσον αφορά σε αλλαγές της πρωτεϊνικής σύστασης της μεμβράνης, αλλοιώσεις στην άλφα σπεκτρίνη, τη βήτα σπεκτρίνη, την πρωτεΐνη 4.1, τη ζώνη 3 και σπάνια τη γλυκοφορίνη C έχουν ως αποτέλεσμα την απώλεια των ελαστικών ιδιοτήτων της μεμβράνης στην περιφερική κυκλοφορία με αποτέλεσμα την απόκτηση ελλειπτικού σχήματος (121). Πιο συχνά συναντώνται τα σφαιροκύτταρα τα οποία χαρακτηρίζονται από διαφορετική αναλογία επιφάνειας προς όγκο σε σχέση με τα δισκοκύτταρα. Σε αντίθεση με τα σφαιροκύτταρα, τα στοχοκύτταρα είναι ερυθροκύτταρα στα οποία ο όγκος τους βρέθηκε να είναι μικρός για την επιφάνεια τους. Η δυσαναλογία αυτή εμφανίζεται εάν ο όγκος μειωθεί όπως όταν τα κύτταρα εκτίθενται σε υπερτονικό περιβάλλον ή αν αυξηθεί η επιφάνεια της μεμβράνης (122). Άλλα κύτταρα που συναντάμε στη Χρόνια Νεφρική Ανεπάρκεια είναι τα στοματοκύτταρα, με μια κεντρική περιοχή της ωχρότητας η οποία είναι ελλειπτική παρά στρογγυλή, δίνοντας στο κύτταρο την εμφάνιση του ανοίγματος ενός στόματος από όπου και παίρνουν το όνομα τους(123). Συνήθως προκύπτουν από την επέκταση της εσωτερικής στιβάδας της μεμβράνης των ερυθρών αιμοσφαιρίων ή είναι συνέπεια της αύξησης της διαπερατότητας κατιόντων της μεμβράνης των ερυθρών αιμοσφαιρίων(124). Τα σχιζοκύτταρα (σχιστοκύτταρα) είναι κατακερματισμένα ερυθροκύτταρα και εμφανίζονται με μια ποικιλία μορφολογικών αλλαγών (123).

Τα ερυθροκύτταρα, επίσης, απελευθερώνουν εξωκυτταρικά κυστίδια (Εικ.6) από την πλασματική τους μεμβράνη. Τα κυστίδια είναι δομές εμπλουτισμένες με διάφορα βιοενεργά μόρια που διευκολύνουν την επικοινωνία μεταξύ των κυττάρων και λειτουργούν και ως βιοδείκτες σε διάφορες ασθένειες. Εκκρίνονται κατά την ερυθροποίηση, τη φυσιολογική κυτταρική γήρανση, τις ασθένειες και ως απόκριση σε περιβαλλοντικούς στρεσογόνους παράγοντες και για τα ερυθροκύτταρα αποτελούν και τον κύριο μηχανισμό απομάκρυνσης κυτταρικού υλικού το οποίο είναι πλέον άχρηστο ή δυνητικά βλαβερό για το κύτταρο (125). Συγκεκριμένα, τα ερυθροκύτταρα ανταποκρίνονται με κυστίδια στις αυξήσεις της ενδοκυτταρικής συγκέντρωσης Ca^{2+} , στην εξάντληση του ATP, στη θέρμανση ή, υπό πιο φυσιολογικές συνθήκες, όταν αντιμετωπίζουν την ενεργοποίηση του συστήματος συμπληρώματος και σε κάποιο βαθμό μπορεί να ξεφύγουν από τη λύση αποβάλλοντας κυστίδια που περιέχουν το σύμπλεγμα μεμβρανικής επίθεσης(118). Αυτή είναι μια διαδικασία που ακολουθούν και στην πρόωρη γήρανση τους που προκαλείται από τη χρόνια νόσο.

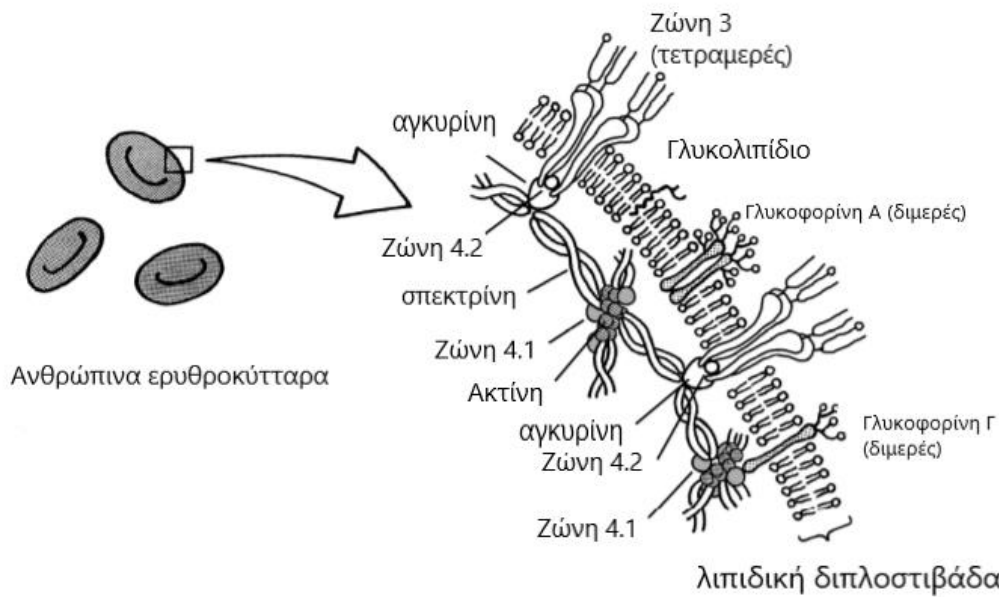


Εικόνα 6: Απελευθέρωση κυστιδίου από ερυθροκύτταρο(112).

II. Δομή

I. Πρωτεΐνες της ερυθροκυτταρικής μεμβράνης και του υπομεμβρανικού σκελετού

Η μεμβράνη των ερυθροκυττάρων είναι ένα διπλό λιπιδικό στρώμα που καταλαμβάνεται πυκνά από διαμεμβρανικές πρωτεΐνες και συνδέεται με έναν υπομεμβρανικό σκελετό με βάση τη σπεκτρίνη(126). Η διπλοστοιβάδα λιπιδίων αποτελείται από ίσες αναλογίες κατά βάρος χοληστερόλης και φωσφολιπιδίων(127). Λιπίδια όπως η φωσφατιδυλοχολίνη, η σφιγγομυελίνη και τα γλυκοφωσφολιπίδια, τα οποία είναι ουδέτερα σε φυσιολογικό pH, είναι κοινά στο εξωτερικό φύλλο, ενώ η φωσφατιδυλοσερίνη και η φωσφατιδυλαιθανολαμίνη κυριαρχούν στο εσωτερικό φύλλο(Εικ.5)(128).



Εικόνα 7. Απεικόνιση που δείχνει τη θέση της ζώνης 3 και των γλυκοφορινών στις μεμβράνες των ανθρώπινων ερυθρών αιμοσφαιρίων. Σε αυτήν την απεικόνιση, αυτές οι γλυκοπρωτεΐνες παραλείπονται, το σύμπλεγμα συνδέσμων ακτίνης (σύμπλεγμα 4.1R) απλοποιείται(129).

Η ρευστότητα της μεμβράνης των ερυθρών αιμοσφαιρίων έχει αναφερθεί ότι είναι μειωμένη σε ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, ιδιαίτερα σε αυτούς που υποβάλλονται σε συμβατική αιμοκάθαρση (130). Μπορούν να επηρεαστούν οι ιδιότητες της φωσφολιπιδικής διπλής στιβάδας από την κυτταρική μεμβράνη, η οποία αλλάζει τα βιοχημικά -βιοφυσικά χαρακτηριστικά της. Οι αλλαγές στις δομικές και βιομηχανικές ιδιότητες της κυτταρικής μεμβράνης επηρεάζουν την επικοινωνία των κυττάρων με άλλα κύτταρα και ολόκληρη την κυτταρική μεταβολική δραστηριότητα(131). Οι δραστικές μορφές οξυγόνου (ROS) που απελευθερώνονται από φαγοκύτταρα και αιμοπετάλια κατά την επαφή του αίματος με τις μεμβράνες αιμοκάθαρσης αποτελούν έναν ακόμη παράγοντα στρες για τα ερυθροκύτταρα σε ασθενείς με Χρόνια Νεφρική ανεπάρκεια Τελικού Σταδίου που υπόκεινται σε αιμοκάθαρση(112).

Τα ερυθροκύτταρα ενός ασθενή που πάσχει από Χρόνια Νεφρική Ανεπάρκεια παρουσιάζουν διαταραχές στην ωσμωτική τους ευθραυστότητα και δεν είναι τόσο ανθεκτικά στο ωσμωτικό στρες. Η μηχανική ευθραυστότητα αφορά την παραμόρφωση των ερυθρών αιμοσφαιρίων και επηρεάζεται από την αναλογία επιφάνειας (SA) προς όγκο (V) ενός κυττάρου, το ενδοκυτταρικό ιξώδες και την ιξωδοελαστικότητα της μεμβράνης. Το ενδοκυτταρικό ιξώδες ενός ερυθροκυττάρου αντανακλάται κυρίως από τη μέση συγκέντρωση της αιμοσφαιρίνης (MCHC)(126). Η ωσμωτική ευθραυστότητα από την άλλη πλευρά αφορά την ανθεκτικότητα της κυτταρικής μεμβράνης σε υποτονικό στρες. Επειδή η ωσμωτική ευθραυστότητα υπολογίζεται με την αλλαγή της τονικότητας, αυτή η μέθοδος είναι ευαίσθητη στις κινήσεις ιόντων και νερού κατά μήκος της μεμβράνης των ερυθρών αιμοσφαιρίων. Η

κατεύθυνση της ροής ιόντων (ή νερού) μέσω της ζώνης 3 (ή AQP1) ακολουθεί τις διαβαθμίσεις συγκέντρωσης μεμονωμένων ιόντων (ή νερού) εάν δεν επιβάλλεται κυτταρική ή μοριακή ρύθμιση. Τα ερυθροκύτταρα διογκώνονται στο υποτονικό περιβάλλον και ακολουθεί κυτταρική λύση, ενώ στο υπερτονικό περιβάλλον συρρικνώνονται(132). Οι ασθενείς με προχωρημένη νεφρική ανεπάρκεια έχουν δευτεροπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό και αυξημένα επίπεδα παραθορμόνης (PTH) στο πλάσμα. Έτσι, είναι θεωρητικά πιθανό τα υπερβολικά επίπεδα PTH στο αίμα στους ουραιμικούς ασθενείς να είναι εν μέρει ή πλήρως υπεύθυνα για τη μειωμένη επιβίωση των RBC, καθώς η ορμόνη αυτή αυξάνει την οσμωτική ευθραυστότητα των RBC και προκαλεί αιμόλυση (133).

Σε μια ερευνητική εργασία των Antonelou και συν (2012) πραγματοποιήθηκε σύγκριση 10 υγιών μαρτύρων με 6 ασθενείς με Χρόνια Νεφρική Ανεπάρκεια Τελικού Σταδίου σε αιμοκάθαρση, ως προς την αλλοίωση σε χαρακτηριστικά των ερυθροκυττάρων τους. Οι πάσχοντες από τη νόσο παρουσίασαν μειωμένη μεμβρανική έκφραση στοματίνης, ακτίνης (Πιν.8), HSP70, ουμπικουτινυλιωμένων συστατικών, συμπλέγματος φασκτίνης-Hb και δεσμευμένης μεμβράνης Hb και IgGs σε σύγκριση με τους υγιείς μάρτυρες, οι οποίοι παρουσίασαν 100% έκφραση των πρωτεϊνών(117). Η ανεπάρκεια στη ζώνη-3 και στις πρωτεΐνες του υπομεμβρανικού σκελετού μπορεί να επηρεάσει τις μηχανικές ιδιότητες της μεμβράνης και να αποδυναμώσει την προσκόλληση του κυτταροσκελετού στη διπλοστοιβάδα λιπιδίων, προάγοντας έτσι την κυστιδοποίηση(117,134). Η διακύμανση στην έκφραση της πρωτεΐνης υδατοπορίνης-1 σχετίζεται πιθανώς με την ωσμωτικότητα του ουραιμικού πλάσματος, ενώ η υψηλότερη έκφραση της β-αδουσίνης, έχει ερμηνευτεί ως αντισταθμιστική απόκριση στην αυξημένη ωσμωτική ευθραυστότητα των RBC και τη διαταραγμένη ομοιόσταση του ασβεστίου(135).

| Πρωτεΐνη | | Επίδραση στα ερυθροκύτταρα |
|-------------------|-----------|--|
| Ακτίνη | Μειώνεται | Δομική ακεραιότητα |
| α-αδουσίνη | Μειώνεται | Δομική ακεραιότητα |
| β-αδουσίνη | Αυξάνεται | |
| Αγκυρίνη | Μειώνεται | Δομική ακεραιότητα |
| Ζώνη 3 | Μειώνεται | Γήρανση, αφαίρεση RBC, οξειδωτικό στρες |
| CD47 | Μειώνεται | Γήρανση, αφαίρεση RBC |

| | | |
|------------------------|-----------|---|
| GAPDH | Αυξάνεται | Ενεργειακός μεταβολισμός |
| Hsp 71/72 | Αυξάνεται | |
| Γλυκοφορίνη 1 | Αυξάνεται | Δομική ακεραιότητα, Ενεργειακός μεταβολισμός, ομοιόσταση οξειδοαναγωγής |
| Στοματίνη | Αυξάνεται | Απελευθέρωση κυστιδίων |
| Σπεκτρίνη | Μειώνεται | Δομική ακεραιότητα |
| Παλλιδίνη | Μειώνεται | Δομική ακεραιότητα |
| Τροπομοντουλίνη | Αυξάνεται | Δομική ακεραιότητα |
| Ακουαπορίνη-1 | Μειώνεται | Ρύθμιση όγκου και σχήματος |

Πίνακας 8: Αλλαγές στην πρωτεϊνική σύνθεση του ερυθροκυτταρικού σκελετού(112,117,135).

2. Διαταραχές του πλάσματος στη Χρόνια Νεφρική Ανεπάρκεια

I. Ουραιμικές τοξίνες

Στη Χρόνια Νεφρική Ανεπάρκεια η προοδευτική απώλεια της λειτουργίας των νεφρών συνοδεύεται από την κατακράτηση πολυάριθμων διαλυμένων ουσιών που φυσιολογικά θα αποβάλλονταν με τα ούρα. Αυτές οι ουσίες είναι βλαβερές για τα όργανα και ονομάζονται ουραιμικές τοξίνες(136). Το 2003, η Ευρωπαϊκή Ομάδα Εργασίας για Ουρεμικές Τοξίνες (EUTOx) ταξινόμησε 90 ουσίες ως ουραιμικές τοξίνες. Το 2007, ο κατάλογος των ουραιμικών τοξινών επεκτάθηκε για να περιλαμβάνει 14 ακόμη ενώσεις(137). Μεταξύ των τοξινών, περίπου 25 ενώσεις δείχνουν την ικανότητα δέσμευσης πρωτεϊνών. Ταξινομούνται με βάση τα φυσικοχημικά χαρακτηριστικά τους σε τρεις κατηγορίες: ελεύθερες υδατοδιαλυτές ουσίες χαμηλού μοριακού βάρους, συνδεδεμένες με πρωτεΐνη και μεσαία μόρια(138). Η συνολική αντιοξειδωτική ικανότητα του ουραιμικού πλάσματος είναι υψηλότερη από ό, τι στους μάρτυρες, αλλά μειώνεται σημαντικά μετά την αιμοκάθαρση, συνεπώς την αφαίρεση του ουρικού οξέος το οποίο συμβάλλει σε σημαντικό ποσοστό στην συνολική αντιοξειδωτική ικανότητα του πλάσματος των ασθενών (98–100). Βέβαια μελέτες δείχνουν πως τα περισσότερα από αυτά είναι πεπτίδια που είναι δύσκολο να απομακρυνθούν κατά τη διάρκεια της αιμοκάθαρσης, εκτός εάν το μέγεθος των πόρων του φίλτρου αιμοκάθαρσης είναι αρκετά μεγάλο. Αντίστοιχα, η απομάκρυνση των τοξινών που σχετίζονται με τις πρωτεΐνες από το σώμα ενός ασθενούς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια είναι σχεδόν αδύνατη με τη χρήση

αιμοκάθαρσης(139). Το ουραιμικό πλάσμα περιέχει χαμηλά επίπεδα αντιοξειδωτικών βιταμινών, όπως η βιταμίνη C (ασκορβικό) και η βιταμίνη E (98,100,140), συνήθως ως απάντηση στη φλεγμονώδη κατάσταση των ασθενών(141).

Το ουραιμικό περιβάλλον που συνοδεύει την ΧΝΑ έχει συνδεθεί με ένα κλινικό μοντέλο πρόωρης γήρανσης, που χαρακτηρίζεται από χρόνια φλεγμονή χαμηλού βαθμού, μυϊκή εξάντληση, οστεοπόρωση και αδυναμία, και εξαιρετικά υψηλή καρδιαγγειακή θνησιμότητα που είναι πάνω από 10 φορές υψηλότερη σε νεφροπαθείς τελικού σταδίου σε σύγκριση με το γενικό πληθυσμό(67). Το ουραιμικό σύνδρομο εκδηλώνεται όταν η νεφρική λειτουργική έκπτωση προσεγγίζει το 85-90% της φυσιολογικής νεφρικής λειτουργίας. Αναφέρεται σε σύνολο συμπτωμάτων και σημείων που οφείλονται στην τοξική επίδραση των αζωτούχων ενώσεων που κατακρατούνται στον οργανισμό, εξαιτίας της νεφρικής δυσλειτουργίας. Με επίπεδα ουρίας μεγαλύτερα από 300 mgr/dl αίματος εμφανίζονται τα ουραιμικά συμπτώματα. Χαρακτηρίζεται από αιμολυτική αναιμία συνδυαζόμενη με νεφρική ανεπάρκεια. Παρατηρείται κυρίως σε παιδιά. Αναπτύσσεται μετά από κάποιο εμπύρετο νόσημα συνοδευόμενο από διάρροια και εμέτους. Συνήθως προηγείται μικρή περίοδος (48 ώρες) ολιγουρίας, την οποία ακολουθεί μεγάλη πτώση του αιματοκρίτη, λόγω αθρόας καταστροφής των ερυθροκυττάρων, αιμοσφαιρινουρία, κοιλιακά άλγη και ταχεία επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας. Εργαστηριακά διαπιστώνονται σχιστοκύτταρα, σφαιροκύτταρα, κατεστραμμένα ερυθροκύτταρα στο περιφερικό αίμα. Στο πλάσμα ανευρίσκεται ελεύθερη αιμοσφαιρίνη και μεθαιμαλβουμίνη που σε συνδυασμό με την εξαφάνιση των απτοσφαιρινών βεβαιώνουν τη διάγνωση της ενδοαγγειακής αιμόλυσης. Η παρουσία διάχυτης ενδοαγγειακής πήξης χαρακτηρίζεται από τη συνεχή παρουσία στον ορό του αίματος προϊόντων αποδόμησης ινώδους, ή από την ελάττωση των παραγόντων πήξης του αίματος.

| Ηλεκτρολύτες | Καρδιαγγειακό | Μυοσκελετικό |
|--|---------------------|-----------------------------|
| Μειωμένη απέκκριση ιόντων υδρογόνου | Υπερφόρτωση υγρών | Υπερκαλιαιμία |
| Μειωμένη απέκκριση αμμωνίας | Κατακράτηση νατρίου | Υποφωσφαταιμία |
| Μειωμένη επαναρρόφηση νατρίου (υπονατρίαση) | Υπερκαλιαιμία | Χρόνια οξέωση |
| Μειωμένη απομάκρυνση ιόντων καλίου (υπερκαλιαιμία) | Υπασβεστιαμία | Αύξηση της παραθορμόνης |
| Κατακράτηση νερού | | Εναπόθεση β2-μικροσφαιρίνης |

| | | |
|--|--|--|
| Μεταβολική οξέωση | | Διαταραχή του μεταβολισμού ασβεστίου/φωσφορικών. |
| Μειωμένη έκκριση φωσφορικών αλάτων (υπασβεστιαμία) | | Ανεπάρκεια ψευδαργύρου |
| Μειωμένη επαναρρόφηση/έκκριση διτανθρακικών | | |

| Πεπτικό | Αιμοποιητικό |
|-----------------------------|--|
| Παραγωγή ουραιμικών τοξινών | Αναιμία νομόχρωμη, νορμοκυτταρική |
| Παραγωγή αμμωνίας | Μειωμένος χρόνος επιβίωσης ερυθροκυττάρων εξαιτίας των ουραιμικών τοξινών. |
| | Έλλειψη σιδήρου, φυλλικού οξέος, B12 |

Πίνακας 9 Κύριες εκδηλώσεις ουραιμικού συνδρόμου

Ορισμένες ουραιμικές τοξίνες προκύπτουν από τον μεταβολισμό της τρυπτοφάνης στο έντερο μέσω των οδών ινδόλης και κυνουρενίνης (142). Σε αυτό το μονοπάτι, η τρυπτοφάνη μετατρέπεται σε ινδόλη από τη μικροχλωρίδα του εντέρου και απορροφάται στην κυκλοφορία του αίματος, στη συνέχεια οξειδώνεται και θειώνεται στο ήπαρ από το μικροσωμικό ένζυμο p450 κυτοχρώματος CYP2E1 και σουλφατάση (SULT1A1) για να σχηματίσει IS (indoxyl sulfate) (143). Το IAA (ινδολο-3-οξικό οξύ) παράγεται απευθείας στο έντερο από το μεταβολισμό της τρυπτοφάνης ή ενδογενώς στον ιστό μέσω τρυπταμίνης(144). Επειδή συνδέονται με πρωτεΐνες, το IS και το IAA απομακρύνονται δύσκολα με αιμοκάθαρση(145). Ένας μεγάλος αριθμός μελετών αναδεικνύει τη σχέση μεταξύ μεταβολιτών τρυπτοφάνης και θρομβωτικών γεγονότων στη Χρόνια Νεφρική Ανεπάρκεια. Μελέτες υποστηρίζουν ένα ρόλο ουραιμικών τοξινών που προέρχονται από τρυπτοφάνη (TDUT) και θρόμβωσης αγγειακής πρόσβασης σε ασθενείς με αιμοκάθαρση(146). Άλλες ουραιμικές τοξίνες που έχουν μελετηθεί περαιτέρω είναι η αλβουμίνη (λευκωματίνη) και το νιτρικό οξείδιο, τα οποία θα αναλυθούν παρακάτω.

Ια. Λευκωματίνη

Περίπου το 50% της πρωτεΐνης του πλάσματος είναι λευκωματίνη. Λόγω του χαμηλού μοριακού βάρους της, η λευκωματίνη συμβάλλει σημαντικά στη στήριξη της οσμωτικής πίεσης στο πλάσμα και δρα ως πρωτεΐνη δέσμευσης υψηλής χωρητικότητας για ελεύθερα λιπαρά οξέα και δισθενή κατιόντα. Η αλβουμίνη δεσμεύει επίσης άλλα βιολογικά σχετικά λιπόφιλα μόρια, όπως στεροειδείς ορμόνες και χολερυθρίνη(147). Ο υποσιτισμός και η χρόνια φλεγμονή προκαλούν μειωμένη σύνθεση ή αυξημένο καταβολισμό της λευκωματίνης στη Χρόνια Νεφρική Ανεπάρκεια Τελικού Σταδίου(148,149). Σε αρκετές μελέτες, η ουραιμική λευκωματίνη σε συνδυασμό με τη συνολική αντιοξειδωτική ικανότητα έχει συσχετιστεί θετικά με την αιμοσφαιρίνη (Hb) (149,150) και αρνητικά με τα επίπεδα β_2 μικροσφαιρίνης(151). Οι ασθενείς με συνεχή περιπατητική περιτοναϊκή κάθαρση είναι σε θέση να αυξήσουν τη σύνθεση λευκωματίνης για να αντικαταστήσουν τις απώλειες. Αυτό μας δείχνει πως η Χρόνια Νεφρική Ανεπάρκεια δεν καταστέλλει άμεσα τη σύνθεση λευκωματίνης. Ο ρυθμός σύνθεσης λευκωματίνης είναι αντιστρόφως ανάλογος με τη συγκέντρωση στον ορό μιας πρωτεΐνης οξείας φάσης (α_2 μακροσφαιρίνη), ενώ είναι αντιστρόφως ανάλογη με εκείνη της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης στον ορό τόσο σε ασθενείς που υπόκεινται σε αιμοκάθαρση όσο και σε περιτοναϊκή κάθαρση. Η αιτία της μειωμένης σύνθεσης λευκωματίνης είναι κυρίως μια απάντηση στη φλεγμονή (η απόκριση οξείας φάσης), αν και είναι πιθανό ότι η ανεπαρκής διατροφή μπορεί επίσης να συμβάλλει(148).

Ιβ. Νιτρικό οξείδιο

Το Νιτρικό οξείδιο (ή μονοξείδιο του αζώτου NO) παίζει σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση της αγγειογένεσης και στην επιβράδυνση της διάμεσης ίνωσης του αποφραγμένου νεφρού. Έχει επίσης συγκεκριμένες λειτουργίες στο νεφρό, ρυθμίζοντας την αιμοδυναμική, την επαναρρόφηση αλατιού και νερού και την έκκριση ρενίνης. Οι ανωμαλίες της βιοδιαθεσιμότητάς του σχετίζονται με διάφορες καρδιαγγειακές και νεφρικές διαταραχές(152). Η συγκέντρωση του μονοξειδίου του αζώτου στο πλάσμα είναι συνήθως υψηλότερη σε ασθενείς με Χρόνια Νεφρική Ανεπάρκεια από ό, τι στους μάρτυρες (98), πιθανώς ως αποτέλεσμα είτε της διατημητικής τάσης που επιβάλλεται στο ενδοθήλιο από την αιμοκάθαρση (153) είτε της αυξημένης έκφρασης της NO συνθετάσης που προκαλείται από κυτταροκίνες (154). Αντίθετα στη μονομερή απόφραξη του ουρητήρα, η έκφραση του της NO συνθετάσης από το ενδοθήλιο μειώνεται στον προσβεβλημένο νεφρό(152). Αυτές οι καταστάσεις ενέχουν υψηλό κίνδυνο τραυματισμού κυττάρων και ιστών, συμβάλλοντας έτσι σε αναιμία, καρδιαγγειακές παθήσεις και άλλες επιπλοκές που σχετίζονται με ουραιμία(155). Το νιτρικό οξείδιο μπορεί να ενισχύσει την απέκκριση νατρίου από τα ούρα αναστέλλοντας τη σωληνοειδή μεταφορά και αυξάνοντας

το ρυθμό σπειραματικής διήθησης, του οποίου ο αποκλεισμός μπορεί στη συνέχεια να οδηγήσει σε θετικό ισοζύγιο νατρίου και ανάπτυξη υπέρτασης(156).

Όσον αφορά την ενζυμική αντιοξειδωτική ικανότητα στο πλάσμα ασθενών με ΧΝΑ, παρατηρήθηκε αύξηση στη δραστηριότητα της αναγωγάσης της γλουταθειόνης (GR), ενώ παρατηρήθηκε σημαντική μείωση στα επίπεδα υπεροξειδάσης της γλουταθειόνης (GPx) σε σύγκριση με τις τιμές των δειγμάτων ελέγχου (μάρτυρες)(157–159). Η χαμηλή δραστηριότητα μπορεί να είναι το αποτέλεσμα τροποποιήσεων πρωτεΐνης με αντιδράσεις οξειδωσης, καρβαμυλίωσης ή γλυκοζυλίωσης, αναστολής από ουραιμικές τοξίνες, χαμηλής σύνθεσης από τους νεφρώνες, ή ανεπάρκεια πλάσματος σε μικροθρεπτικά συστατικά που είναι κρίσιμοι συμπαράγοντες (160–163).

Ιγ. Ουρία

Μία από τις πρώτες γνωστές τοξίνες είναι η ουρία, η αυξημένη συγκέντρωση της οποίας αρχικά θεωρήθηκε αμελητέα σε ασθενείς με Χρόνια Νεφρική Ανεπάρκεια. Ωστόσο, μεταγενέστερες μελέτες έδειξαν ότι μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένη παραγωγή δραστικών μορφών οξυγόνου (ROS) και να προκαλέσει αντίσταση στην ινσουλίνη *in vitro* και *in vivo*, καθώς και να προκαλέσει καρβονυλίωση πρωτεϊνών, πεπτιδίων και αμινοξέων(164). Η ουρία συνιστά τελικό προϊόν του μεταβολισμού των πρωτεϊνών. Παράγεται στα ηπατοκύτταρα και ποσοστό 90% απεκκρίνεται από τους νεφρούς με τα ούρα. Η μέτρηση της συγκέντρωσης ουρίας στο πλάσμα αποτελεί δείκτη της νεφρικής λειτουργίας. Σε περίπτωση ΧΝΑ παρουσιάζεται αύξηση της συγκέντρωσής της στο πλάσμα. Οι φυσιολογικές τιμές ουρίας πλάσματος είναι 10-50 mgr/dl. Τα επίπεδα ουρίας σε έναν ασθενή που πάσχει από την νόσο μπορεί να είναι 5 έως 7 φορές υψηλότερα από τη φυσιολογική τιμή σε ένα υγιές άτομο προκαλώντας, πέρα από τα παραπάνω, και την απόπτωση και τη διαταραχή του εντερικού προστατευτικού φραγμού(165).

II. Ηλεκτρολύτες και πρωτεΐνες πλάσματος

Φυσιολογικά το αίμα διηθείται στο νεφρικό σπείραμα και συγκρατούνται οι πρωτεΐνες. Σε περίπτωση Χρόνιας Νεφρικής Ανεπάρκειας παρατηρείται πρωτεϊνουρία, δηλαδή συσσώρευση πρωτεϊνών στα ούρα. Φυσιολογικές τιμές αναφοράς για τους ενήλικες είναι: 30-150 mgr/24h(166).

IIα. Ηλεκτρολύτες

Το κάλιο συνιστά ενδοκυττάριο στοιχείο κυρίως, και η περίσσεια καλίου αποβάλλεται κυρίως μέσω των νεφρών. Ένα πολύ μικρό ποσοστό απεκκρίνεται με τα κόπρανα. Σε περίπτωση

ΧΝΑ τελικού σταδίου αναπτύσσεται υπερκαλιαιμία, με σημαντικές επιπτώσεις στην καρδιακή λειτουργία. Η αύξηση του καλίου πλάσματος, αποτελεί μια δυνητικά επικίνδυνη κατάσταση, που μπορεί να προκαλέσει καρδιακές αρρυθμίες. Στην περίπτωση του τελικού σταδίου ΧΝΑ παρατηρείται αύξηση του καλίου στο πλάσμα καθώς και ενδοκυττάρια. Ο αντιρροπιστικός μηχανισμός-που αφορά την αύξηση της απέκκρισης καλίου από τους νεφρώνες-δεν λειτουργεί, υπό την επίδραση των μεγάλων διακυμάνσεων της διαιτητικής πρόσληψης καλίου, και από τον αυξημένο καταβολισμό, τη μεταβολική οξέωση, την χρήση καλιοσυντηρητικών διουρητικών, με αποτέλεσμα τη συσσώρευση καλίου και υπερκαλιαιμία(167).

Το νάτριο συνιστά εξωκυττάριο ιόν, που επηρεάζει τη ρύθμιση του νερού του σώματος. Είναι απαραίτητο για την επιτέλεση φυσιολογικών λειτουργιών, όπως η μετάδοση των νευρικών ώσεων, η νευρομυϊκή λειτουργία, η διακυτταρική επικοινωνία(167). Οι φυσιολογικές τιμές νατρίου πλάσματος είναι:135-154 meq/l. Σε περίπτωση ΧΝΑ παρουσιάζεται υπερνατρίαμία-αυξημένη συγκέντρωση νατρίου στο πλάσμα. Ο αντιρροπιστικός μηχανισμός-που αφορά την αύξηση του αποβαλλόμενου νατρίου ανά τους νεφρώνες μέσω ελάττωσης της επαναρρόφησης από τα ουροφόρα σωληνάρια-δεν λειτουργεί υπό την επίδραση των μεγάλων διακυμάνσεων της διαιτητικής λήψης άλατος, με συνέπεια αδυναμία αποβολής νατρίου, κατακράτηση νερού, οίδημα και υπέρταση(166).

Επίσης υφίσταται μειωμένη ικανότητα απομάκρυνσης ιόντων υδρογόνου, λόγω μείωσης της έκκρισης επαναρρόφησης των διττανθρακικών ιόντων, με συνέπεια τη μείωση των διττανθρακικών ιόντων του ορού και την ανάπτυξη μεταβολικής οξέωσης(167).

Πβ. Πρωτεΐνες

Η υπερφωσφαταιμία συνιστά συχνό πρόβλημα των πασχόντων από ΧΝΑ. Συνήθως συνδυάζεται με μεταβολές στο μεταβολισμό του ασβεστίου. Η υπερφωσφαταιμία, σε συνδυασμό με την υπασβεστιαϊμία, προάγει την έκκριση παραθορμόνης από τους παραθυρεοειδείς αδένες (δευτεροπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός). Στόχος της θεραπευτικής προσέγγισης σε ασθενείς με ΧΝΑ, είναι η επίτευξη φυσιολογικών τιμών φωσφόρου στο αίμα, η αύξηση των επιπέδων ασβεστίου στο αίμα και η χορήγηση βιταμίνης D, καθώς παρατηρείται και μειωμένη παραγωγή ενεργούς μορφής βιταμίνης D-καλσιτριόλης(167)

Η κρεατινίνη αποτελεί αζωτούχο προϊόν του μεταβολισμού των πρωτεϊνών, που παράγεται σε καθημερινή βάση και απεκκρίνεται φυσιολογικά μέσω των νεφρών. Στη ΧΝΑ παρατηρείται αυξημένη συγκέντρωση κρεατινίνης πλάσματος λόγω μειωμένης νεφρικής λειτουργίας(166). Οι φυσιολογικές τιμές κρεατινίνης στον άνδρα είναι 0,7-1,3 mgr/dl και στη γυναίκα 0,6-1,1 mgr/dl. Σε τελικό στάδιο ΧΝΑ η συγκέντρωση κρεατινίνης υπερβαίνει τις παραπάνω τιμές.

Ο μεταβολισμός και τα επίπεδα συγκεντρώσεων των ιχνοστοιχείων μεταβάλλονται σημαντικά σε ασθενείς με ΧΝΑ. Ο βαθμός έκπτωσης της νεφρικής λειτουργίας, η υφιστάμενη φαρμακευτική αγωγή, η μέθοδος υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας-αιμοκάθαρση, περιτοναϊκή κάθαρση, η διατροφική κατάσταση του ασθενούς, η διαιτητική πρόσληψη, επηρεάζουν τις θρεπτικές ανάγκες. Τα επίπεδα αργιλίου και χαλκού είναι αυξημένα. Η έλλειψη σιδήρου, ασκορβικού οξέος, ριβοφλαβίνης-B2-πυριδοξίνης-B6-είναι συχνά επακόλουθα της πτωχής δίαιτας σε πρωτεΐνη. (156).

Το ουρικό οξύ είναι παράγωγο του μεταβολισμού των πουρινών, που προέρχονται από τον καταβολισμό των νουκλεϊκών οξέων και των πουρινών. Καθημερινά παράγονται 600-800 mgr ουρικού οξέος στα ηπατοκύτταρα. Τα 2/3 του παραγόμενου ουρικού οξέος αποβάλλονται από τους νεφρούς και το υπόλοιπο 1/3 από τον πεπτικό σωλήνα. Σε τελικό στάδιο ΧΝΑ ελαττώνεται η νεφρική απέκκριση ουρικού οξέος και αυξάνεται το ποσοστό του αποβαλλόμενου με την πεπτική οδό(166). Οι φυσιολογικές τιμές ουρικού οξέος είναι για τον άνδρα: 7 mgr/dl, για τη γυναίκα:6 mgr/dl.

III. Παράγοντες πήξης

Το σύστημα πήξης θεωρείται παραδοσιακά ως σύστημα που μοιάζει με καταρράκτη με δύο διαδρομές ενεργοποίησης: την ενδογενή οδό και την εξωγενή οδό. Οι παράγοντες πήξης αναγράφονται με το αρχικό F (Factor) και τον αριθμό τους στα λατινικό (I,II,III κ.ο.κ.). Αυτές οι δύο διαδρομές ενεργοποίησης οδηγούν σε ένα κοινό μονοπάτι που παράγει θρομβίνη. Στην εξωγενή οδό, τραυματισμός ιστού ή φλεγμονώδεις κυτταροκίνες προκαλούν έκφραση του TF (ιστικός παράγοντας) στην κυτταρική επιφάνεια. Το σύμπλεγμα TF/FVIIa ενεργοποιεί τον FX , ο οποίος μετατρέπει τον FII σε θρομβίνη. Στην ενδογενή οδό, αρνητικά φορτισμένες επιφάνειες (όπως φωσφολιπίδια και πολυφωσφορικά άλατα από ενεργοποιημένα αιμοπετάλια) ενεργοποιούν τον FXII, ξεκινώντας έναν καταρράκτη που οδηγεί σε ενεργοποίηση του FX και παραγωγή θρομβίνης. Η θρομβίνη προκαλεί σχηματισμό θρόμβων αίματος, παρέχει ενίσχυση ανάδρασης ή αναστολή της διαδικασίας ενεργοποίησης της πήξης και εμπλέκεται σε σηματοδότηση που εξαρτάται από τον υποδοχέα. Η υπερβολική ενεργοποίηση της πήξης αποφεύγεται μέσω πολλών αντιπηκτικών μηχανισμών, συμπεριλαμβανομένης της αναστολής του συμπλόκου TF/FVIIa/FXa από τον αναστολέα της οδού των παραγόντων του ιστού (TFPI), της αναστολής πολλών παραγόντων πήξης από την αντιθρομβίνη (AT) και της πρωτεολυτικής απενεργοποίησης των FVa και FVIIIa από την ενεργοποιημένη πρωτεΐνη C (aPC).

νεφρικής βλάβης. Επιπλέον, εκτεταμένη έρευνα έχει διαπιστώσει ότι το vWF, το ινωδογόνο και το FVIII σχετίζονται με τη φλεγμονώδη απόκριση(169).

III. Αντιοξειδωτικά ένζυμα, βιταμίνες και ιχνοστοιχεία

Στη Χρόνια Νεφρική Ανεπάρκεια παρατηρείται και μεγάλη ελάττωση των αντιοξειδωτικών ενζύμων. Σε έρευνα του 2010, οι Kim και Vaziri επιβεβαίωσαν πως αντιοξειδωτικά ένζυμα, όπως η καταλάση, η υπεροξειδική δισμουτάση, η οξυγενάση της αίμης, η υπεροξειδάση της γλουταθειόνης, η εξαρτώμενη από το NADPH οξειδοαναγωγή της κουϊνόνης (NQO1) και η λιγάση γλουταμικού-κυστεΐνης (glutamate-cysteine ligase) παρουσίασαν μεγάλη ελάττωση στις 12 εβδομάδες παρουσίας της νόσου(170). Μεγάλη μείωση παρατηρείται και στα ποσοστά της θειαμίνης (Βιταμίνη Β1), μια υδατοδιαλυτή βιταμίνη που ανήκει στην οικογένεια του συμπλέγματος Β, η οποία δρα ως συνένζυμο σε μια σειρά από βασικές μεταβολικές διεργασίες, συμπεριλαμβανομένης της οδού της φωσφορικής πεντόζης και του μεταβολισμού των υδατανθράκων(171). Παράλληλα, παρατηρείται ανεπάρκεια της βιταμίνης D, η οποία συσχετίζεται με λευκωματουρία, ταχύτερη εξέλιξη της νεφρικής νόσου και οδηγεί σε αυξημένη θνησιμότητα από κάθε αιτία(172). Μία λιγότερο σημαντική ελάττωση παρατηρείται στις βιταμίνες Α, C και Β12, διατηρώντας όμως τις φυσιολογικές τους τιμές εντός ορίων στους πάσχοντες από τη νόσο(173).

Μεγάλη ελάττωση παρατηρείται και στις τιμές σιδήρου στους ασθενείς με Χρόνια Νεφρική Ανεπάρκεια, λόγω αυξημένης απώλειας αίματος και μείωσης της εντερικής απορρόφησης σιδήρου που προκαλείται από την εψιδίνη(174). Πολλά άλλα ιχνοστοιχεία του πλάσματος επηρεάζονται από τη νόσο (Πιν. 10)(175).

| Ιχνοστοιχεία | Υγιείς Μάρτυρες | Ασθενείς με ΧΝΑ 3 ^{ου} σταδίου | Ασθενείς που υπόκεινται σε αιμοδιάλυση |
|--------------|-----------------|---|--|
| Αλουμίνιο | 5,87 | 11,2 | 30,4 |
| Χρόμιο | 0,54 | 0,15 | 0,12 |
| Μαγνήσιο | 2,34 | 4,06 | 4,41 |
| Κοβάλτιο | 0,76 | 0,96 | 0,95 |
| Χαλκός | 855 | 1148 | 1045 |
| Νικέλιο | 2,59 | 8,86 | 10,5 |

| | | | |
|--------------------|-------|-------|--------|
| Ψευδάργυρος | 607 | 445 | 399 |
| Αρσενικό | 0,54 | 0,97 | 0,83 |
| Σελήνιο | 61,8 | 68,7 | 81,8 |
| Ρουβίδιο | 160 | 190 | 106 |
| Στρόντιο | 24,6 | 51,8 | 45,0 |
| Κάδμιο | 0,05 | 0,014 | 0,015 |
| Μόλυβδος | 0,31 | 3,04 | 4,13 |
| Ουράνιο | 0,021 | 0,013 | 0,0014 |

Πίνακας 10: Μέτρηση ιχνοστοιχείων πλάσματος σε µg/L. Σύγκριση μεταξύ υγιειών μαρτύρων (n=50), ασθενείς με ΧΝΑ 3ου σταδίου (n=34) και ασθενείς υπό αιμοδιάλυση (n=37). Οι τιμές στον πίνακα αφορούν τη μέση τιμή. (175).

3.Συμπέρασμα

Η Χρόνια Νεφρική Ανεπάρκεια είναι μια νόσος η οποία επηρεάζει τόσο τη φυσιολογία των ερυθροκυττάρων όσο και του πλάσματος. Τα ερυθροκύτταρα υφίστανται μια πληθώρα αλλαγών συμπεριλαμβανομένων μεταβολικών, μορφολογικών, δομικών, λειτουργικών τροποποιήσεων και αναδιαμόρφωση της πρωτεϊνικής σύστασης της κυτταρικής μεμβράνης. Στο πλάσμα αντίστοιχα παρατηρούνται τροποποιήσεις στα επίπεδα πρωτεϊνών και αντιοξειδωτικών ενζύμων, ιχνοστοιχείων, βιταμινών και παραγόντων πήξης. Όλες αυτές οι διαταραχές επηρεάζονται τόσο από το βαθμό νεφρικής ανεπάρκειας όσο και από τη θεραπεία νεφρικής υποκατάστασης. Μελλοντικά, απώτερος στόχος των μελετών στην επίδραση της ΧΝΑ στα ερυθροκύτταρα αλλά και στο πλάσμα είναι η εύρεση μεταβολών οι οποίες μπορούν να λειτουργήσουν ως βιοδείκτες έναρξης ή εξέλιξης της νόσου ή ανταπόκρισης στη θεραπεία.

Βιβλιογραφία

1. Izaguirre-Ávila R, de Micheli A. Evolución del conocimiento sobre la sangre y su movimiento: Parte II. El saber sobre su composición. Iatroquímica de la sangre. Rev Investig Clínica. 2005 Feb;57(1):85–97.
2. Coller BS. Blood at 70: its roots in the history of hematology and its birth. Blood. 2015 Dec 10;126(24):2548–60.

3. Anderson NL, Anderson NG. The human plasma proteome: history, character, and diagnostic prospects. *Mol Cell Proteomics MCP*. 2002 Nov;1(11):845–67.
4. Hortin GL, Jortani SA, Ritchie JC, Valdes R, Chan DW. Proteomics: a new diagnostic frontier. *Clin Chem*. 2006 Jul;52(7):1218–22.
5. Dzierzak E, Philipsen S. Erythropoiesis: Development and Differentiation. *Cold Spring Harb Perspect Med* [Internet]. 2013 Apr [cited 2021 Apr 20];3(4). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3684002/>
6. Franco RS. The measurement and importance of red cell survival. *Am J Hematol*. 2009 Feb;84(2):109–14.
7. Bull B, Brenton-Gorius J. Morphology of the erythron. In: *William's Hematology*. New York: McGraw-Hill; p. 349–63.
8. Evans EA. Structure and deformation properties of red blood cells: concepts and quantitative methods. *Methods Enzymol*. 1989;173:3–35.
9. Bosman GJCGM, Lasonder E, Groenen-Döpp Y a. M, Willekens FLA, Werre JM, Novotný VMJ. Comparative proteomics of erythrocyte aging in vivo and in vitro. *J Proteomics*. 2010 Jan 3;73(3):396–402.
10. Bosman GJCGM, Lasonder E, Luten M, Roerdinkholder-Stoelwinder B, Novotný VMJ, Bos H, et al. The proteome of red cell membranes and vesicles during storage in blood bank conditions. *Transfusion (Paris)*. 2008 May;48(5):827–35.
11. 16. BC of M. Erythropoiesis and Red Blood Cell Physiology [Internet]. Available from: <http://www.bcm.edu/medicine/heme-onc/index.cfm?pmid=4536>.
12. Lang K, Lang P, Bauer C, Duranton C, Wieder T, Huber S, et al. Mechanisms of Suicidal Erythrocyte Death. *Cell Physiol Biochem Int J Exp Cell Physiol Biochem Pharmacol*. 2005 Feb 1;15:195–202.
13. Yan Z, Xu G. A Novel Choice to Correct Inflammation-Induced Anemia in CKD: Oral Hypoxia-Inducible Factor Prolyl Hydroxylase Inhibitor Roxadustat. *Front Med*. 2020;7:393.
14. Ghashghaieina M, Cluitmans JCA, Akel A, Dreischer P, Toulany M, Köberle M, et al. The impact of erythrocyte age on eryptosis. *Br J Haematol*. 2012 Jun;157(5):606–14.
15. Repsold L, Joubert AM. Eryptosis: An Erythrocyte's Suicidal Type of Cell Death. *BioMed Res Int*. 2018 Jan 3;2018:e9405617.
16. Berg CP, Engels IH, Rothbart A, Lauber K, Renz A, Schlosser SF, et al. Human mature red blood cells express caspase-3 and caspase-8, but are devoid of mitochondrial regulators of apoptosis. *Cell Death Differ*. 2001 Dec;8(12):1197–206.
17. Lang E, Qadri SM, Lang F. Killing me softly—suicidal erythrocyte death. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*. 2012;44(8):1236–43.

18. Föller M, Bobbala D, Koka S, Huber SM, Gulbins E, Lang F. Suicide for Survival - Death of Infected Erythrocytes as a Host Mechanism to Survive Malaria. *Cell Physiol Biochem*. 2009;24(3-4):133-40.
19. Lang F, Huber SM, Szabo I, Gulbins E. Plasma membrane ion channels in suicidal cell death. *Archives of Biochemistry and Biophysics*. 2007;462(2):189-94.
20. Bratosin D, Estaquier J, Petit F, Arnoult D, Quatannens B, Tissier JP, et al. Programmed cell death in mature erythrocytes: a model for investigating death effector pathways operating in the absence of mitochondria. *Cell Death Differ*. 2001 Dec;8(12):1143-56.
21. Schneider J, Nicolay JP, Föller M, Wieder T, Lang F. Suicidal Erythrocyte Death Following Cellular K⁺ Loss. *Cell Physiol Biochem*. 2007;20(1-4):035-44.
22. Maher AD, Kuchel PW. The Gárdos channel: a review of the Ca²⁺-activated K⁺ channel in human erythrocytes. *Int J Biochem Cell Biol*. 2003 Aug;35(8):1182-97.
23. Boas FE, Forman L, Beutler E. Phosphatidylserine exposure and red cell viability in red cell aging and in hemolytic anemia. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998 Mar 17;95(6):3077-81.
24. Ranney H, Sharma V. Structure and function of hemoglobin. In: *William's Hematology*. New York: McGraw-Hill; 1995. p. 417-25.
25. Pawloski JR, Hes DT, Stamler JS. Export by red blood cells of nitric oxide bioactivity. *Nature*. 2001;409(6820):622-6.
26. Manca L, Masala B. Disorders of the synthesis of human fetal hemoglobin. *IUBMB Life*. 2008 Feb;60(2):94-111.
27. Holguin MH, Fredrick LR, Bernshaw NJ, Wilcox LA, Parker CJ. Isolation and characterization of a membrane protein from normal human erythrocytes that inhibits reactive lysis of the erythrocytes of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *J Clin Invest*. 1989 Jul;84(1):7-17.
28. Meri S, Jarva H. Complement regulation. *Vox Sang*. 1998;74 Suppl 2:291-302.
29. Mathew J, Sankar P, Varacallo M. Physiology, Blood Plasma. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 [cited 2021 Apr 20]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK531504/>
30. Burnouf T. Recombinant plasma proteins. *Vox Sang*. 2011 Jan;100(1):68-83.
31. Dean L, Dean L. *Blood Groups and Red Cell Antigens*. National Center for Biotechnology Information (US); 2005.
32. Benjamin RJ, McLaughlin LS. Plasma components: properties, differences, and uses. *Transfusion (Paris)*. 2012 May;52 Suppl 1:9S-19S.

33. Keshishian H, Burgess MW, Specht H, Wallace L, Clauser KR, Gillette MA, et al. Quantitative, multiplexed workflow for deep analysis of human blood plasma and biomarker discovery by mass spectrometry. *Nat Protoc.* 2017 Aug;12(8):1683–701.
34. Heim MU, Meyer B, Hellstern P. Recommendations for the use of therapeutic plasma. *Curr Vasc Pharmacol.* 2009 Apr;7(2):110–9.
35. Hall MP, Band PA, Meislin RJ, Jazrawi LM, Cardone DA. Platelet-rich plasma: current concepts and application in sports medicine. *J Am Acad Orthop Surg.* 2009 Oct;17(10):602–8.
36. Vander’s Human Physiology [Internet]. 2018 [cited 2021 Apr 20]. Available from: <https://www.mheducation.com/highered/product/vander-s-human-physiology-widmaier-raff/M9781259903885.html>
37. Márta Lapsley Stephen K. Bangert WJM. *Clinical Chemistry.* 7th edition. Edinburgh: Elsevier; 2012.
38. Costanzo L. *Physiology.* Sixth Edition. Philadelphia: Elsevier; 2018.
39. Καρκαλούσος ΠΛ. Γενική Εξέταση Ούρων, Σπέρματος & Άλλων Βιολογικών Υγρών. Ιατρικές Εκδόσεις Λίτσας; 2013.
40. Soriano RM, Penfold D, Leslie SW. Anatomy, Abdomen and Pelvis, Kidneys. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 [cited 2021 Apr 20]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482385/>
41. Χανιώτης Φ, Χανιώτης Δ. Νοσολογία- Παθολογία. Ιατρικές Εκδόσεις Λίτσας; 2002.
42. Ammirati AL. Chronic Kidney Disease. *Rev Assoc Medica Bras* 1992. 2020 Jan 13;66Suppl 1(Suppl 1):s03–9.
43. Abbasi M, Chertow G, Hall Y. End-stage Renal Disease. *Am Fam Physician.* 2010 Dec 15;82(12):1512.
44. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found.* 2002 Feb;39(2 Suppl 1):S1-266.
45. McPhee SJ. Παθολογική φυσιολογία /. Λίτσας,; 1994.
46. Levin A, Tonelli M, Bonventre J, Coresh J, Donner J-A, Fogo AB, et al. Global kidney health 2017 and beyond: a roadmap for closing gaps in care, research, and policy. *Lancet Lond Engl.* 2017 Oct 21;390(10105):1888–917.
47. Khwaja A, Kossi ME, Floege J, Nahas ME. The management of CKD: A look into the future. *Kidney Int.* 2007 Dec 1;72(11):1316–23.
48. Zhang Q-L, Rothenbacher D. Prevalence of chronic kidney disease in population-based studies: Systematic review. *BMC Public Health.* 2008 Apr 11;8(1):117.

49. Lambers Heerspink H, de Zeeuw D. Should microalbuminuria ever be considered as a renal endpoint in any clinical trial? *Am J Nephrol*. 2010;31:458–61.
50. Ntriniias T, Papisotiriou M, Balta L, Kalavrizioti D, Vamvakas S, Papachristou E, et al. Biomarkers in Progressive Chronic Kidney Disease. Still a Long Way to Go. *Pril Makedon Akad Na Nauk Umet Oddelenie Za Med Nauki*. 2019 Dec 1;40(3):27–39.
51. Levin A, Stevens PE, Bilous RW, Coresh J, Francisco ALMD, Jong PED, et al. Kidney disease: Improving global outcomes (KDIGO) CKD work group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl*. 2013 Jan 1;3(1):1–150.
52. Lamb EJ, Levey AS, Stevens PE. The Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) guideline update for chronic kidney disease: evolution not revolution. *Clin Chem*. 2013 Mar;59(3):462–5.
53. Tuot DS, Plantinga LC, Hsu C, Jordan R, Burrows NR, Hedgeman E, et al. Chronic Kidney Disease Awareness Among Individuals with Clinical Markers of Kidney Dysfunction. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011 Aug 1;6(8):1838–44.
54. Greganti MA, Runge M. *Netter Παθολογία* [Internet]. Broken Hill Publishers LTD. 2015 [cited 2022 Feb 6]. Available from: <http://www.brokenhill.com.cy/product/runge-netter-pathologia/>
55. Galvan DL, Green NH, Danesh FR. The Hallmarks of Mitochondrial Dysfunction in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int*. 2017 Nov;92(5):1051–7.
56. Starr MC, Hingorani SR. Prematurity and future kidney health: the growing risk of chronic kidney disease. *Curr Opin Pediatr*. 2018 Apr;30(2):228–35.
57. Zschiedrich S, Bork T, Liang W, Wanner N, Eulenbruch K, Munder S, et al. Targeting mTOR Signaling Can Prevent the Progression of FSGS. *J Am Soc Nephrol JASN*. 2017 Jul;28(7):2144–57.
58. Vahia VN. Diagnostic and statistical manual of mental disorders 5: A quick glance. *Indian J Psychiatry*. 2013;55(3):220–3.
59. Skorecki K, Chertow GM, Marsden PA, Brenner BM, Rector FC. *Brenner & Rector's the kidney*. Philadelphia (Pa.): Elsevier; 2016.
60. Jhamb M, Liang K, Yabes J, Steel JL, Dew MA, Shah N, et al. Prevalence and correlates of fatigue in chronic kidney disease and end-stage renal disease: are sleep disorders a key to understanding fatigue? *Am J Nephrol*. 2013;38(6):489–95.
61. Inker LA, Astor BC, Fox CH, Isakova T, Lash JP, Peralta CA, et al. KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for the evaluation and management of CKD. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found*. 2014 May;63(5):713–35.

62. Kim S, Kim Y-S, Choi KH, Kim YO, Yoo T-H. Chronic kidney disease--current issue in medicine. Preface. *J Korean Med Sci*. 2009 Jan;24 Suppl:S2.
63. Thomas B, Matsushita K, Abate KH, Al-Aly Z, Ärnlöv J, Asayama K, et al. Global Cardiovascular and Renal Outcomes of Reduced GFR. *J Am Soc Nephrol JASN*. 2017 Jul;28(7):2167–79.
64. Grams ME, Rebholz CM, Chen Y, Rawlings AM, Estrella MM, Selvin E, et al. Race, APOL1 Risk, and eGFR Decline in the General Population. *J Am Soc Nephrol*. 2016 Sep 1;27(9):2842–50.
65. Peralta CA, Vittinghoff E, Bansal N, Jacobs D, Muntner P, Kestenbaum B, et al. Trajectories of Kidney Function Decline in Young Black and White Adults With Preserved GFR: Results From the Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) Study. *Am J Kidney Dis*. 2013 Aug 1;62(2):261–6.
66. Grams ME, Chow EKH, Segev DL, Coresh J. Lifetime incidence of CKD stages 3-5 in the United States. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found*. 2013 Aug;62(2):245–52.
67. Cobo G, Lindholm B, Stenvinkel P. Chronic inflammation in end-stage renal disease and dialysis. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc*. 2018 Oct 1;33(suppl_3):iii35–40.
68. Zimmermann J, Herrlinger S, Pruy A, Metzger T, Wanner C. Inflammation enhances cardiovascular risk and mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int*. 1999 Feb;55(2):648–58.
69. Eustace JA, Astor B, Muntner PM, Ikizler TA, Coresh J. Prevalence of acidosis and inflammation and their association with low serum albumin in chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2004 Mar;65(3):1031–40.
70. Carrero JJ, Stenvinkel P. Inflammation in end-stage renal disease--what have we learned in 10 years? *Semin Dial*. 2010 Oct;23(5):498–509.
71. Sun J, Axelsson J, Machowska A, Heimbürger O, Bárány P, Lindholm B, et al. Biomarkers of Cardiovascular Disease and Mortality Risk in Patients with Advanced CKD. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN*. 2016 Jul 7;11(7):1163–72.
72. Levey AS, Coresh J. Chronic kidney disease. *Lancet Lond Engl*. 2012 Jan 14;379(9811):165–80.
73. Locatelli F, Andrulli S, Memoli B, Maffei C, Del Vecchio L, Aterini S, et al. Nutritional-inflammation status and resistance to erythropoietin therapy in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2006 Apr 1;21(4):991–8.
74. Shen JJ, Saxena AB, Montez-Rath ME, Chang TI, Winkelmayr WC. Angiotensin-converting enzyme inhibitor/angiotensin receptor blocker use and cardiovascular outcomes in

patients initiating peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc.* 2017 May 1;32(5):862–9.

75. Wu C-K, Yang Y-H, Juang J-MJ, Wang Y-C, Tsai C-T, Lai L-P, et al. Effects of Angiotensin Converting Enzyme Inhibition or Angiotensin Receptor Blockade in Dialysis Patients: A Nationwide Data Survey and Propensity Analysis. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2015 Jan 26 [cited 2021 Apr 20];94(3). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4602640/>

76. Chen TK, Knicely DH, Grams ME. Chronic Kidney Disease Diagnosis and Management. *JAMA.* 2019 Oct 1;322(13):1294–304.

77. Quach K, Ltvyn L, Baigent C, Buetti J, Garg AX, Hawley C, et al. The Safety and Efficacy of Mineralocorticoid Receptor Antagonists in Patients Who Require Dialysis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found.* 2016 Oct;68(4):591–8.

78. Locatelli F, Aljama P, Canaud B, Covic A, De Francisco A, Macdougall IC, et al. Target haemoglobin to aim for with erythropoiesis-stimulating agents: a position statement by ERBP following publication of the Trial to reduce cardiovascular events with Aranesp therapy (TREAT) study. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc.* 2010 Sep;25(9):2846–50.

79. Hanafusa N, Lodebo BT, Kopple JD. Current Uses of Dietary Therapy for Patients with Far-Advanced CKD. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN.* 2017 Jul 7;12(7):1190–5.

80. Klahr S, Levey AS, Beck GJ, Caggiula AW, Hunsicker L, Kusek JW, et al. The Effects of Dietary Protein Restriction and Blood-Pressure Control on the Progression of Chronic Renal Disease. *N Engl J Med.* 1994 Mar 31;330(13):877–84.

81. Fouque D, Laville M, Boissel JP. Low protein diets for chronic kidney disease in non diabetic adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006 Apr 19;(2):CD001892.

82. Robertson L, Waugh N, Robertson A. Protein restriction for diabetic renal disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007 Oct 17;(4):CD002181.

83. Johnson DW. Dietary protein restriction as a treatment for slowing chronic kidney disease progression: the case against. *Nephrol Carlton Vic.* 2006 Feb;11(1):58–62.

84. Golshayan D, Pascual M. Burden of end-stage renal disease and evolving challenges in kidney transplantation. *Transpl Int Off J Eur Soc Organ Transplant.* 2019 Sep;32(9):889–91.

85. Chen Y-T, Cheng B-C, Ko S-F, Chen C-H, Tsai T-H, Leu S, et al. Value and level of circulating endothelial progenitor cells, angiogenesis factors and mononuclear cell apoptosis in patients with chronic kidney disease. *Clin Exp Nephrol.* 2013 Feb 1;17(1):83–91.

86. Krenning G, Dankers PYW, Drouven JW, Waanders F, Franssen CFM, van Luyn MJA, et al. Endothelial progenitor cell dysfunction in patients with progressive chronic kidney disease. *Am J Physiol-Ren Physiol*. 2009 Jun 1;296(6):F1314–22.
87. Roemeling-van Rhijn M, Reinders MEJ, de Klein A, Douben H, Korevaar SS, Mensah FKF, et al. Mesenchymal stem cells derived from adipose tissue are not affected by renal disease. *Kidney Int*. 2012 Oct;82(7):748–58.
88. Yamanaka S, Yokote S, Yamada A, Katsuoka Y, Izuhara L, Shimada Y, et al. Adipose Tissue-Derived Mesenchymal Stem Cells in Long-Term Dialysis Patients Display Downregulation of PCAF Expression and Poor Angiogenesis Activation. *PLOS ONE*. 2014;9(7):e102311.
89. Papazova DA, Oosterhuis NR, Gremmels H, van Koppen A, Joles JA, Verhaar MC. Cell-based therapies for experimental chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Dis Model Mech*. 2015 Mar;8(3):281–93.
90. Reinders MEJ, de Fijter JW, Roelofs H, Bajema IM, de Vries DK, Schaapherder AF, et al. Autologous bone marrow-derived mesenchymal stromal cells for the treatment of allograft rejection after renal transplantation: results of a phase I study. *Stem Cells Transl Med*. 2013 Feb;2(2):107–11.
91. Tan J, Wu W, Xu X, Liao L, Zheng F, Messinger S, et al. Induction therapy with autologous mesenchymal stem cells in living-related kidney transplants: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2012 Mar 21;307(11):1169–77.
92. McClellan WM, Jurkovitz C, Abramson J. The epidemiology and control of anaemia among pre-ESRD patients with chronic kidney disease. *Eur J Clin Invest*. 2005;35(s3):58–65.
93. McClellan W, Aronoff SL, Bolton WK, Hood S, Lorber DL, Tang KL, et al. The prevalence of anemia in patients with chronic kidney disease. *Curr Med Res Opin*. 2004 Sep;20(9):1501–10.
94. McGonigle RJ, Wallin JD, Shaddock RK, Fisher JW. Erythropoietin deficiency and inhibition of erythropoiesis in renal insufficiency. *Kidney Int*. 1984 Feb;25(2):437–44.
95. Wu SG, Jeng FR, Wei SY, Su CZ, Chung TC, Chang WJ, et al. Red blood cell osmotic fragility in chronically hemodialyzed patients. *Nephron*. 1998;78(1):28–32.
96. Meytes D, Bogin E, Ma A, Dukes PP, Massry SG. Effect of parathyroid hormone on erythropoiesis. *J Clin Invest*. 1981 May;67(5):1263–9.
97. Langer RS. Proceedings of the XI Congress of the International Society for Artificial Cells, Blood Substitutes and Immobilization Biotechnology Held in Boston, Massachusetts on 24-27 July 1994, [Internet]. MASSACHUSETTS INST OF TECH CAMBRIDGE; 1994 Nov [cited 2021 Apr 20]. Available from: <https://apps.dtic.mil/sti/citations/ADA290342>

98. Clermont G, Lecour S, Lahet J, Siohan P, Vergely C, Chevet D, et al. Alteration in plasma antioxidant capacities in chronic renal failure and hemodialysis patients: a possible explanation for the increased cardiovascular risk in these patients. *Cardiovasc Res*. 2000 Aug 18;47(3):618–23.
99. Senol E, Ersoy A, Erdinc S, Sarandol E, Yurtkuran M. Oxidative stress and ferritin levels in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2008 Feb 1;23(2):665–72.
100. Jackson P, Loughrey CM, Lightbody JH, McNamee PT, Young IS. Effect of hemodialysis on total antioxidant capacity and serum antioxidants in patients with chronic renal failure. *Clin Chem*. 1995 Aug 1;41(8):1135–8.
101. Al-Faris L, Al-Humood S, Behbehani F, Sallam H. Altered Expression Pattern of CD55 and CD59 on Red Blood Cells in Anemia of Chronic Kidney Disease. *Med Princ Pract Int J Kuwait Univ Health Sci Cent*. 2017;26(6):516–22.
102. Wiśniewska M, Serwin N, Dziedziejko V, Marchelek-Myśliwiec M, Dołęgowska B, Domański L, et al. Chronic kidney disease is associated with increased levels of renalase in serum and decreased in erythrocytes. *Pol Arch Intern Med*. 2019 Nov 29;129(11):790–7.
103. Xu J, Li G, Wang P, Velazquez H, Yao X, Li Y, et al. Renalase is a novel, soluble monoamine oxidase that regulates cardiac function and blood pressure. *J Clin Invest*. 2005 May;115(5):1275–80.
104. Desir GV, Tang L, Wang P, Li G, Sampaio-Maia B, Quelhas-Santos J, et al. Renalase lowers ambulatory blood pressure by metabolizing circulating adrenaline. *J Am Heart Assoc*. 2012 Aug;1(4):e002634.
105. Bradbury BD, Critchlow CW, Weir MR, Stewart R, Krishnan M, Hakim RH. Impact of elevated C-reactive protein levels on erythropoiesis-stimulating agent (ESA) dose and responsiveness in hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc*. 2009 Mar;24(3):919–25.
106. Cooper AC, Mikhail A, Lethbridge MW, Kemeny DM, Macdougall IC. Increased expression of erythropoiesis inhibiting cytokines (IFN-gamma, TNF-alpha, IL-10, and IL-13) by T cells in patients exhibiting a poor response to erythropoietin therapy. *J Am Soc Nephrol JASN*. 2003 Jul;14(7):1776–84.
107. Kalantar-Zadeh K, McAllister CJ, Lehn RS, Lee GH, Nissenson AR, Kopple JD. Effect of malnutrition-inflammation complex syndrome on EPO hyporesponsiveness in maintenance hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found*. 2003 Oct;42(4):761–73.
108. Bárány P. Inflammation, serum C-reactive protein, and erythropoietin resistance. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc*. 2001 Feb;16(2):224–7.

109. Chonchol M, Lippi G, Montagnana M, Muggeo M, Targher G. Association of inflammation with anaemia in patients with chronic kidney disease not requiring chronic dialysis. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc*. 2008 Sep;23(9):2879–83.
110. Hakim RM, Breillatt J, Lazarus JM, Port FK. Complement activation and hypersensitivity reactions to dialysis membranes. *N Engl J Med*. 1984 Oct 4;311(14):878–82.
111. Stenvinkel P, Heimbürger O, Paultre F, Diczfalusy U, Wang T, Berglund L, et al. Strong association between malnutrition, inflammation, and atherosclerosis in chronic renal failure. *Kidney Int*. 1999 May;55(5):1899–911.
112. Antonelou MH, Kriebardis AG, Velentzas AD, Kokkalis AC, Georgakopoulou S-C, Papassideri IS. Oxidative stress-associated shape transformation and membrane proteome remodeling in erythrocytes of end stage renal disease patients on hemodialysis. *J Proteomics*. 2011 Oct 19;74(11):2441–52.
113. Costa E, Rocha S, Rocha-Pereira P, Castro E, Miranda V, do Sameiro Faria M, et al. Altered erythrocyte membrane protein composition in chronic kidney disease stage 5 patients under haemodialysis and recombinant human erythropoietin therapy. *Blood Purif*. 2008;26(3):267–73.
114. Ibrahim FF, Ghannam MM, Ali FM. Effect of dialysis on erythrocyte membrane of chronically hemodialyzed patients. *Ren Fail*. 2002 Nov;24(6):779–90.
115. Sakthivel R, Farooq SM, Kalaiselvi P, Varalakshmi P. Investigation on the early events of apoptosis in senescent erythrocytes with special emphasis on intracellular free calcium and loss of phospholipid asymmetry in chronic renal failure. *Clin Chim Acta Int J Clin Chem*. 2007 Jul;382(1–2):1–7.
116. Saradhadevi V, Sakthivel R, Vedamoorthy S, Selvam R, Parinandi N. Alterations in band 3 protein and anion exchange in red blood cells of renal failure patients. *Mol Cell Biochem*. 2005 Dec;273(1–2):11–24.
117. Antonelou MH, Georgatzakou HT, Tzounakas VL, Velentzas AD, Kokkalis AC, Kriebardis AG, et al. Blood modifications associated with end stage renal disease duration, progression and cardiovascular mortality: a 3-year follow-up pilot study. *J Proteomics*. 2014 Apr 14;101:88–101.
118. Allan D, Michell RH. Accumulation of 1,2-diacylglycerol in the plasma membrane may lead to echinocyte transformation of erythrocytes. *Nature*. 1975 Nov 27;258(5533):348–9.
119. Shah PR, Grewal US, Hamad H. Acanthocytosis. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [cited 2022 Feb 20]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK549788/>

120. Brecher G, Bessis M. Present status of spiculed red cells and their relationship to the discocyte-echinocyte transformation: a critical review. *Blood*. 1972 Sep;40(3):333–44.
121. Jha SK, Vaqar S. Hereditary Elliptocytosis. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [cited 2022 Feb 20]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK562333/>
122. CROSBY WH. Analytical Review: The Pathogenesis of Spherocytes and Leptocytes (Target Cells). *Blood*. 1952 Oct 1;7(2):261–74.
123. Lynch EC. Peripheral Blood Smear. In: Walker HK, Hall WD, Hurst JW, editors. *Clinical Methods: The History, Physical, and Laboratory Examinations* [Internet]. 3rd ed. Boston: Butterworths; 1990 [cited 2022 Feb 20]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK263/>
124. Bruce LJ. Hereditary stomatocytosis and cation-leaky red cells--recent developments. *Blood Cells Mol Dis*. 2009 Jun;42(3):216–22.
125. Thangaraju K, Neerukonda SN, Katneni U, Buehler PW. Extracellular Vesicles from Red Blood Cells and Their Evolving Roles in Health, Coagulopathy and Therapy. *Int J Mol Sci*. 2020 Dec 25;22(1):153.
126. Mohandas N, Gallagher PG. Red cell membrane: past, present, and future. *Blood*. 2008 Nov 15;112(10):3939–48.
127. *Blood: Principles and Practice of Hematology - Βιβλία Google* [Internet]. [cited 2022 Feb 12]. Available from: https://books.google.gr/books?hl=en&lr=&id=H85dwxYTKLwC&oi=fnd&pg=PA363&ots=AdqcGVthMZ&sig=F1njDaxV8gkjiDQ7698R3ttp0y0&redir_esc=y#v=onepage&q&f=false
128. Mukhopadhyay R, Lim H W G, Wortis M. Echinocyte shapes: bending, stretching, and shear determine spicule shape and spacing. *Biophys J*. 2002 Apr;82(4):1756–72.
129. Aoki T. A Comprehensive Review of Our Current Understanding of Red Blood Cell (RBC) Glycoproteins. *Membranes*. 2017 Dec;7(4):56.
130. Dintenfass L. THEORETICAL ASPECTS AND CLINICAL APPLICATIONS OF THE BLOOD VISCOSITY EQUATION CONTAINING A TERM FOR THE INTERNAL VISCOSITY OF THE RED CELL. 1977 [cited 2021 Sep 10]; Available from: <http://pascal-francis.inist.fr/vibad/index.php?action=getRecordDetail&idt=PASCAL7850240313>
131. Nikolaos S, George A, Telemachos T, Maria S, Yannis M, Konstantinos M. Effect of L-Carnitine Supplementation on Red Blood Cells Deformability in Hemodialysis Patients. *Ren Fail*. 2000 Jan 1;22(1):73–80.

132. Hsu K, Lee T-Y, Periasamy A, Kao F-J, Li L-T, Lin C-Y, et al. Adaptable interaction between aquaporin-1 and band 3 reveals a potential role of water channel in blood CO₂ transport. *FASEB J Off Publ Fed Am Soc Exp Biol.* 2017 Oct;31(10):4256–64.
133. Cunningham J, Locatelli F, Rodriguez M. Secondary hyperparathyroidism: pathogenesis, disease progression, and therapeutic options. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN.* 2011 Apr;6(4):913–21.
134. Costa E, Rocha S, Rocha-Pereira P, Castro E, Miranda V, Faria M do S, et al. Changes in red blood cells membrane protein composition during hemodialysis procedure. *Ren Fail.* 2008;30(10):971–5.
135. Alvarez-Llamas G, Zubiri I, Maroto AS, de la Cuesta F, Posada-Ayala M, Martin-Lorenzo M, et al. A role for the membrane proteome in human chronic kidney disease erythrocytes. *Transl Res J Lab Clin Med.* 2012 Nov;160(5):374–83.
136. Kyriakidis NC, Cobo G, Dai L, Lindholm B, Stenvinkel P. Role of Uremic Toxins in Early Vascular Ageing and Calcification. *Toxins.* 2021 Jan;13(1):26.
137. Vanholder R, Meert N, Schepers E, Glorieux G, Argiles A, Brunet P, et al. Review on uraemic solutes II--variability in reported concentrations: causes and consequences. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc.* 2007 Nov;22(11):3115–21.
138. Vanholder R, De Smet R, Glorieux G, Argilés A, Baurmeister U, Brunet P, et al. Review on uremic toxins: classification, concentration, and interindividual variability. *Kidney Int.* 2003 May;63(5):1934–43.
139. van Gelder MK, Middel IR, Vernooij RWM, Bots ML, Verhaar MC, Masereeuw R, et al. Protein-Bound Uremic Toxins in Hemodialysis Patients Relate to Residual Kidney Function, Are Not Influenced by Convective Transport, and Do Not Relate to Outcome. *Toxins.* 2020 Apr 7;12(4):E234.
140. Peuchant E, Carbonneau MA, Dubourg L, Thomas MJ, Perromat A, Vallot C, et al. Lipoperoxidation in plasma and red blood cells of patients undergoing haemodialysis: vitamins A, E, and iron status. *Free Radic Biol Med.* 1994 Mar;16(3):339–46.
141. Zhang K, Liu L, Cheng X, Dong J, Geng Q, Zuo L. Low levels of vitamin C in dialysis patients is associated with decreased prealbumin and increased C-reactive protein. *BMC Nephrol.* 2011 May 6;12:18.
142. Addi T, Dou L, Burtey S. Tryptophan-Derived Uremic Toxins and Thrombosis in Chronic Kidney Disease. *Toxins.* 2018 Oct 12;10(10):412.
143. Meyer TW, Hostetter TH. Uremic solutes from colon microbes. *Kidney Int.* 2012 May;81(10):949–54.

144. Sallée M, Dou L, Cerini C, Poitevin S, Brunet P, Burtey S. The aryl hydrocarbon receptor-activating effect of uremic toxins from tryptophan metabolism: a new concept to understand cardiovascular complications of chronic kidney disease. *Toxins*. 2014 Mar 4;6(3):934–49.
145. Neiryneck N, Glorieux G, Schepers E, Pletinck A, Dhondt A, Vanholder R. Review of protein-bound toxins, possibility for blood purification therapy. *Blood Purif*. 2013;35 Suppl 1:45–50.
146. Wu C-C, Hsieh M-Y, Hung S-C, Kuo K-L, Tsai T-H, Lai C-L, et al. Serum Indoxyl Sulfate Associates with Postangioplasty Thrombosis of Dialysis Grafts. *J Am Soc Nephrol JASN*. 2016 Apr;27(4):1254–64.
147. Albumin: Structure, Function and Uses - 1st Edition [Internet]. [cited 2021 Sep 7]. Available from: <https://www.elsevier.com/books/albumin-structure-function-and-uses/rosenoer/978-0-08-019603-9>
148. Kaysen GA. Biological basis of hypoalbuminemia in ESRD. *J Am Soc Nephrol JASN*. 1998 Dec;9(12):2368–76.
149. Dimitrijevic ZM, Cvetkovic TP, Djordjevic VM, Pavlovic DD, Stefanovic NZ, Stojanovic IR, et al. How the duration period of erythropoietin treatment influences the oxidative status of hemodialysis patients. *Int J Med Sci*. 2012;9(9):808–15.
150. Kalender B, Mutlu B, Ersöz M, Kalkan A, Yilmaz A. The effects of acute phase proteins on serum albumin, transferrin and haemoglobin in haemodialysis patients. *Int J Clin Pract*. 2002 Sep;56(7):505–8.
151. Filiopoulos V, Hadjiyannakos D, Takouli L, Metaxaki P, Sideris V, Vlassopoulos D. Inflammation and oxidative stress in end-stage renal disease patients treated with hemodialysis or peritoneal dialysis. *Int J Artif Organs*. 2009 Dec;32(12):872–82.
152. Lee J, Bae EH, Ma SK, Kim SW. Altered Nitric Oxide System in Cardiovascular and Renal Diseases. *Chonnam Med J*. 2016 May;52(2):81–90.
153. Buga GM, Gold ME, Fukuto JM, Ignarro LJ. Shear stress-induced release of nitric oxide from endothelial cells grown on beads. *Hypertens Dallas Tex 1979*. 1991 Feb;17(2):187–93.
154. Busse R, Mülsch A. Induction of nitric oxide synthase by cytokines in vascular smooth muscle cells. *FEBS Lett*. 1990 Nov 26;275(1–2):87–90.
155. Georgatzakou HT, Antonelou MH, Papassideri IS, Kriebardis AG. Red blood cell abnormalities and the pathogenesis of anemia in end-stage renal disease. *PROTEOMICS – Clin Appl*. 2016;10(8):778–90.

156. Kim JS, Choi KC, Jeong MH, Kim SW, Oh YW, Lee JU. Increased expression of sodium transporters in rats chronically inhibited of nitric oxide synthesis. *J Korean Med Sci.* 2006 Feb;21(1):1–4.
157. Melissinos KG, Delidou AZ, Varsou AG, Begiatti SS, Drivas GJ. Serum and erythrocyte glutathione reductase activity in chronic renal failure. *Nephron.* 1981;28(2):76–9.
158. Ceballos-Picot I, Witko-Sarsat V, Merad-Boudia M, Nguyen AT, Thévenin M, Jaudon MC, et al. Glutathione antioxidant system as a marker of oxidative stress in chronic renal failure. *Free Radic Biol Med.* 1996;21(6):845–53.
159. Roxborough HE, Mercer C, McMaster D, Maxwell AP, Young IS. Plasma glutathione peroxidase activity is reduced in haemodialysis patients. *Nephron.* 1999;81(3):278–83.
160. Arai K, Maguchi S, Fujii S, Ishibashi H, Oikawa K, Taniguchi N. Glycation and inactivation of human Cu-Zn-superoxide dismutase. Identification of the in vitro glycated sites. *J Biol Chem.* 1987 Dec 15;262(35):16969–72.
161. Niwa T, Tsukushi S. 3-deoxyglucosone and AGEs in uremic complications: inactivation of glutathione peroxidase by 3-deoxyglucosone. *Kidney Int Suppl.* 2001 Feb;78:S37-41.
162. Avissar N, Ornt DB, Yagil Y, Horowitz S, Watkins RH, Kerl EA, et al. Human kidney proximal tubules are the main source of plasma glutathione peroxidase. *Am J Physiol.* 1994 Feb;266(2 Pt 1):C367-375.
163. Richard MJ, Arnaud J, Jurkovitz C, Hachache T, Meftahi H, Laporte F, et al. Trace elements and lipid peroxidation abnormalities in patients with chronic renal failure. *Nephron.* 1991;57(1):10–5.
164. Pieniazek A, Bernasinska-Slomczewska J, Gwozdziński L. Uremic Toxins and Their Relation with Oxidative Stress Induced in Patients with CKD. *Int J Mol Sci.* 2021 Jun 8;22(12):6196.
165. Vanholder R, Gryp T, Glorieux G. Urea and chronic kidney disease: the comeback of the century? (in uraemia research). *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc.* 2018 Jan 1;33(1):4–12.
166. Webster AC, Nagler EV, Morton RL, Masson P. Chronic Kidney Disease. *Lancet Lond Engl.* 2017 Mar 25;389(10075):1238–52.
167. Lin J, Cheng Z, Ding X, Qian Q. Acid-Base and Electrolyte Managements in Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease: Case-Based Discussion. *Blood Purif.* 2018;45(1–3):179–86.
168. Huang M-J, Wei R, Wang Y, Su T, Di P, Li Q, et al. Blood coagulation system in patients with chronic kidney disease: a prospective observational study. *BMJ Open.* 2017 Jun 1;7(5):e014294.

169. Levi M, Keller TT, van Gorp E, ten Cate H. Infection and inflammation and the coagulation system. *Cardiovasc Res*. 2003 Oct 15;60(1):26–39.
170. Kim HJ, Vaziri ND. Contribution of impaired Nrf2-Keap1 pathway to oxidative stress and inflammation in chronic renal failure. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2010 Mar;298(3):F662-671.
171. Said HM. Intestinal absorption of water-soluble vitamins in health and disease. *Biochem J*. 2011 Aug 1;437(3):357–72.
172. Franca Gois PH, Wolley M, Ranganathan D, Seguro AC. Vitamin D Deficiency in Chronic Kidney Disease: Recent Evidence and Controversies. *Int J Environ Res Public Health*. 2018 Aug 17;15(8):E1773.
173. Wang Y, Zheng Y, Chen P, Liang S, He P, Shao X, et al. The weak correlation between serum vitamin levels and chronic kidney disease in hospitalized patients: a cross-sectional study. *BMC Nephrol*. 2021 Aug 26;22:292.
174. Batchelor EK, Kapitsinou P, Pergola PE, Kovesdy CP, Jalal DI. Iron Deficiency in Chronic Kidney Disease: Updates on Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment. *J Am Soc Nephrol JASN*. 2020 Mar;31(3):456–68.
175. Stojsavljević A, Ristić-Medić D, Krstić Đ, Rovčanin B, Radjen S, Terzić B, et al. Circulatory Imbalance of Essential and Toxic Trace Elements in Pre-dialysis and Hemodialysis Patients. *Biol Trace Elem Res*. 2021 Sep 29;1–9.