



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΔΥΤΙΚΗΣ ΑΤΤΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ ΠΡΟΝΟΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΒΙΟΪΑΤΡΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΒΙΟΪΑΤΡΙΚΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ ΚΑΙ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑ ΣΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ»

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

με τίτλο:

**«Διαταραχές της πήξης στη χρόνια νεφρική ανεπάρκεια και κίνδυνος
καρδιαγγειακής θνησιμότητας»**

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟΣ ΦΟΙΤΗΤΗΣ: ΧΑΜΕΤΗΣ ΠΑΝΑΓΙΩΤΗΣ

ΕΠΙΒΛΕΠΟΥΣΑ ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ: ΓΕΩΡΓΑΤΖΑΚΟΥ ΧΑΡΑ

ΑΘΗΝΑ 2019

Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή

Γεωργατζάκου Χαρά (Επιβλέπουσα Καθηγήτρια), Ακαδημαϊκή Υπότροφος,
Τμήμα Βιοϊατρικών Επιστημών, Τομέας Ιατρικών Εργαστηρίων

Χανιώτης Φραγκίσκος, Καθηγητής, Τμήμα Βιοϊατρικών Επιστημών, Τομέας
Ιατρικών Εργαστηρίων

Χανιώτης Δημήτριος, Καθηγητής, Τμήμα Βιοϊατρικών Επιστημών, Τομέας
Ιατρικών Εργαστηρίων



UNIVERSITY OF WEST ATTICA
FACULTY OF HEALTH AND WELFARE SCIENCES
DEPARTMENT OF BIOMEDICAL SCIENCES

PROGRAM OF POSTGRADUATE STUDIES
«BIOMEDICAL METHODS AND TECHNOLOGY IN DIAGNOSIS»

MASTER'S DEGREE DISSERTATION

entitled:

**«Coagulation disorders and the risk of cardiovascular mortality in
chronic kidney disease patients»**

POSTGRADUENT STUDENT: CHAMETIS PANAGIOTIS

SUPERVISOR: GEORGATZAKOU HARA

ATHENS 2019

Πίνακας περιεχομένων

ΠΕΡΙΛΗΨΗ	7
ABSTRACT	8
1. Χρόνια Νεφρική Ανεπάρκεια (ΧΝΑ)	9
1.1. Ορισμός.....	10
1.1.1. Κλινικοί βιοδείκτες νεφρικής βλάβης	10
1.1.2. Μειωμένα επίπεδα ρυθμού σπειραματικής διήθησης (GFR).....	11
1.2. Σταδιοποίηση της ΧΝΑ.....	11
1.2.1. Κατηγορίες GFR (G Στάδια).....	12
1.2.2. Στάδια αλβουμινουρίας (A Στάδια)	12
1.3. Εξέλιξη της ΧΝΑ	13
1.4. Νεφρική ίνωση	14
1.4.1. Μηχανισμοί νεφρικής ίνωσης	14
1.4.2. PAI-1	17
1.5. Επιπλοκές	18
1.5.1. Αναιμία	18
1.5.2. Μεταβολική οξέωση	20
1.5.3. Διαταραχή οστών και μετάλλων (ΔΟΜ).....	20
1.5.4. Καρδιαγγειακή νόσος.....	21
2. Διαταραχές της αιμόστασης στη ΧΝΑ	23
2.1. Αιμόσταση	23
2.1.1. Παραγωγή θρομβίνης	25
2.1.2. Φυσιολογικοί αντισπηκτικοί μηχανισμοί	26
2.1.3. Σύστημα ινωδόλυσης	26
2.2. Αυξημένος κίνδυνος αιμορραγίας στη ΧΝΑ.....	30
2.2.1. Αιμοπεταλιακά α-κοκκία	30
2.2.2. Αλληλεπίδραση αιμοπεταλίων με το αγγειακό τοίχωμα.....	31
2.2.3. Νεφρική αναιμία.....	32
2.2.4. Φάρμακα	33
2.3. Αυξημένος κίνδυνος θρόμβωσης στη ΧΝΑ	34
2.3.1. Καταρράκτης της πήξης.....	35
2.3.2. Αιμοπετάλια.....	36

2.3.3.	Ενδοθήλιο	36
2.3.4.	Μικροκυτίδια.....	37
2.3.5.	Αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα	38
3.	Νεφρική Ανεπάρκεια Τελικού Σταδίου	40
3.1.	Ενδείξεις και συμπτώματα.....	40
3.1.1.	Απόλυτες ενδείξεις.....	40
3.1.2.	Κοινές ενδείξεις	40
3.2.	Επίπεδα eGFR	41
3.3.	Αιμοπεταλιακή δυσλειτουργία στον ουραιμικό ασθενή.....	43
3.3.1.	Κλινικά και εργαστηριακά ευρήματα	43
3.3.2.	Παθογένεση.....	44
3.3.3.	Θεραπεία	45
4.	Καρδιαγγειακή θνησιμότητα στη ΧΝΑ	47
4.1.	Επιδημιολογικά στοιχεία της CVD σε προχωρημένα στάδια νεφρικής νόσου	47
4.2.	Επιδημιολογικά στοιχεία της CVD σε ΧΝΑ τελικού σταδίου	48
4.3.	CVD και θνησιμότητα κατά τις πρώτες 90 ημέρες έναρξης αιμοκάθαρσης	48
4.4.	Υποκλινική καρδιαγγειακή νόσος κατά την εξέλιξη της ΧΝΑ.....	49
4.4.1.	Δομή και λειτουργία αριστερού κόλπου.....	49
4.4.2.	Αγγειακή ασβεστοποίηση	49
4.4.3.	Δυσκαμψία αρτηριών	50
	ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ.....	51
	ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	52

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η χρόνια νεφρική ανεπάρκεια (ΧΝΑ) είναι ένα σύνδρομο το οποίο χαρακτηρίζεται από δομικές ή λειτουργικές αλλοιώσεις των νεφρών ή συνδυασμό και των δύο. Ορίζεται επίσης από την παρουσία νεφρικής βλάβης ή μειωμένης νεφρικής λειτουργίας σε διάστημα τριών ή περισσότερων μηνών.

Η ΧΝΑ έχει αναγνωριστεί ως ο σημαντικότερος παράγοντας κινδύνου γενικευμένης νοσηρότητας αλλά και καρδιαγγειακής θνησιμότητας. Ασθενείς με ΧΝΑ έχουν πέντε με δέκα φορές περισσότερες πιθανότητες να καταλήξουν στο θάνατο λόγω επιπλοκών από ότι έχουν λόγω εξέλιξης της νόσου σε ανεπάρκεια τελικού σταδίου.

Η νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου ορίζεται ως η μη αναστρέψιμη μείωση της νεφρικής λειτουργίας ενός ατόμου, η οποία μπορεί να προκαλέσει τον θάνατο του ασθενούς εάν δεν αντιμετωπισθεί με θεραπεία νεφρικής υποκατάστασης ή μεταμόσχευση νεφρού.

Η εμφάνιση της ΧΝΑ συνοδεύεται από μια πληθώρα επιπλοκών όπως αναιμία, μεταβολική οξέωση, διαταραχή οστών και μετάλλων και καρδιαγγειακή νόσο. Οι διαταραχές της πήξης που εμφανίζονται επί παρουσίας ΧΝΑ είναι πολλές και καλύπτουν όλο το αιμοστατικό φάσμα, από αιμορραγία μέχρι θρόμβωση.

Η καρδιαγγειακή νόσος παραμένει η πρωταρχική αιτία νοσηρότητας και θνησιμότητας μεταξύ των ασθενών με ΧΝΑ, ενώ η στεφανιαία νόσος και η καρδιακή ανεπάρκεια είναι οι πιο συχνές εκδηλώσεις της καρδιαγγειακής νόσου μεταξύ ασθενών με προχωρημένου σταδίου ΧΝΑ.

ABSTRACT

Chronic kidney disease (CKD) is characterized by structural and/or functional deteriorations of the kidneys. CKD is also characterized by the presence of renal damage or reduced renal function for a period of three months or longer.

CKD has been recognized as the most important risk factor for overall morbidity but also for cardiovascular mortality. Patients with CKD have a five- to tenfold chance of dying due to complications than progressing to end stage renal disease.

End stage renal disease is characterized as an irreversible decrease of renal function that might lead to death if not treated by renal replacement therapy or renal transplantation.

CKD is accompanied by a plethora of complications, such as anemia, metabolic acidosis, mineral and bone disorder and cardiovascular disease. Also, there are many coagulation disorders that manifest with CKD and cover a wide haemostatic spectrum, from bleeding to thrombosis.

Cardiovascular disease remains the primary cause of morbidity and mortality for patients with CKD. Coronary heart disease and heart failure are the most common manifestations of cardiovascular disease in patients with severe CKD.

1. Χρόνια Νεφρική Ανεπάρκεια (ΧΝΑ)

Οι βλάβες των νεφρών μπορούν να οδηγήσουν σε πληθώρα κλινικών εκδηλώσεων, οι οποίες κυμαίνονται από την ασυμπτωματική αιματοουρία έως και τη βαριά νεφρική ανεπάρκεια. Για παράδειγμα, η παιδική σπειραματονεφρίτιδα, η οποία εμφανίζεται ύστερα από στρεπτοκοκκική λοίμωξη, δεν προκαλεί τις περισσότερες φορές περαιτέρω επιπλοκές έχοντας συνήθως καλή πρόγνωση (1). Αντίθετα ορισμένοι ασθενείς, όπως οι πάσχοντες από ερυθματώδη λύκο οι οποίοι εκδηλώνουν νεφρίτιδα, υφίστανται επαναλαμβανόμενη καταπόνηση στους νεφρούς, η οποία οδηγεί στην εμφάνιση χρόνιας νόσου.

Η πληθώρα των κλινικών εκδηλώσεων οφείλεται στον τρόπο με τον οποίο αντιδρούν οι νεφροί στις διάφορες βλάβες. Οι νεφροί έχουν την ικανότητα να προσαρμόζονται στην εκάστοτε βλάβη, αυξάνοντας τον ρυθμό διήθησης των εναπομείναντων φυσιολογικών νεφρώνων. Η διαδικασία αυτή ονομάζεται προσαρμοστική υπερδιήθηση. Έτσι, ασθενείς με ήπια νεφρική ανεπάρκεια, συχνά έχουν φυσιολογικά ή σχεδόν φυσιολογικά επίπεδα κρεατινίνης ορού. Επιπροσθέτως, ομοιοστατικοί μηχανισμοί, οι οποίοι πραγματοποιούνται κυρίως εντός των νεφρικών σωληναρίων, επιτρέπουν την διατήρηση των επιπέδων νατρίου, καλίου, ασβεστίου και φωσφόρου στο αίμα, εντός των φυσιολογικών ορίων (2).

Η προσαρμοστική υπερδιήθηση, παρότι δρα αρχικά ευεργετικά, έχει βρεθεί ότι μακροπρόθεσμα οδηγεί σε βλάβη των σπειραμάτων των εναπομείναντων νεφρώνων. Η βλάβη αυτή εκδηλώνεται με πρωτεϊνουρία και προοδευτική νεφρική ανεπάρκεια. Ο υπολογισμός του ρυθμού της σπειραματικής διήθησης (GFR) ενός νεφρώνα (SNGFR) στον άνθρωπο χαρακτηρίζει την διαδικασία της υπερδιήθησης ως παθοφυσιολογικό μηχανισμό (3).

Η σταδιακή μείωση της νεφρικής λειτουργίας σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο (CKD, Chronic Kidney Disease) είναι αρχικά ασυμπτωματική. Ωστόσο, μπορεί να παρατηρηθούν διάφορα συμπτώματα επί προχωρημένης νεφρικής νόσου, όπως υπερκαλιαιμία, μεταβολική οξέωση, υπέρταση και αναιμία. Η εμφάνιση της νεφρικής ανεπάρκειας τελικού σταδίου (ESRD, End Stage Renal Disease) είναι απόρροια διαφόρων συμπτωμάτων, τα οποία αναφέρονται ως ουραιμία (4).

Οι κατευθυντήριες οδηγίες για τον ορισμό και την σταδιοποίηση της ΧΝΑ παρουσιάστηκαν για πρώτη φορά το 2002 από την επιτροπή KDOQI (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative) του Εθνικού Νεφρολογικού Ιδρύματος (NKF) των Η.Π.Α. και αργότερα υιοθετήθηκαν, με μικρές τροποποιήσεις, από την διεθνή ομάδα για τις κατευθυντήριες οδηγίες της ΧΝΑ, Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) το 2004 (5, 6).

1.1. Ορισμός

Η χρόνια νεφρική ανεπάρκεια είναι ένα σύνδρομο το οποίο χαρακτηρίζεται από δομικές ή λειτουργικές αλλοιώσεις των νεφρών ή συνδυασμό και των δύο (7). Μερικά παραδείγματα δομικών ανωμαλιών είναι οι κύστες, οι όγκοι, η νεφρική δυσπλασία και ατροφία, οι οποίες εντοπίζονται με απεικονιστικές εξετάσεις. Αντίθετα, η νεφρική δυσλειτουργία μπορεί να παρουσιαστεί με την μορφή υπέρτασης, οιδήματος, μεταβολής της παραγωγής ή ποιότητας των ούρων και καθυστερημένη ανάπτυξη. Οι αλλαγές αυτές συνήθως εμφανίζονται έπειτα από αυξημένα επίπεδα κρεατινίνης, κυστατίνης C ή ουρίας στον ορό (8). Ως χρόνια νεφρική νόσος ορίζεται επίσης η παρουσία νεφρικής βλάβης ή μειωμένης νεφρικής λειτουργίας σε διάστημα τριών ή περισσότερων μηνών, ανεξαρτήτως της πρωταρχικής αιτίας (9). Η διάρκεια της βλάβης ή της μειωμένης λειτουργίας είναι απαραίτητη προϋπόθεση για την διαφορική διάγνωση της χρόνιας νεφρικής νόσου από την οξεία (Acute Kidney Disease, AKD). Η νεφρική βλάβη ορίζεται από παθολογικές ανωμαλίες, οι οποίες είτε βρίσκονται από νεφρική βιοψία ή μέσω απεικονιστικών εξετάσεων, είτε ύστερα από την εμφάνιση ορισμένων δεικτών, όπως παθολογικά ευρήματα στο ίζημα των ούρων ή αυξημένα επίπεδα έκκρισης αλβουμίνης ούρων. Η μειωμένη νεφρική λειτουργία συμβαδίζει με χαμηλά επίπεδα σπειραματικής διήθησης, η οποία συνήθως υπολογίζεται χρησιμοποιώντας τα επίπεδα κρεατινίνης ορού (eGFR).

1.1.1. Κλινικοί βιοδείκτες νεφρικής βλάβης

Η νεφρική βλάβη χαρακτηρίζεται από την παρουσία ενός εκ των ακόλουθων κλινικών βιοδεικτών.

- Αλβουμινουρία: Ο βιοδείκτης αυτός αντανακλά αυξημένη σπειραματική διαπερατότητα από μακρομόρια. Η αλβουμινουρία μπορεί να οφείλεται σε πρωτοπαθή νεφροπάθεια ή σε συστηματική νόσο στην οποία συμμετέχουν και οι νεφροί. Συγκεκριμένα, η αλβουμινουρία μπορεί να αντιπροσωπεύει μια γενικότερη ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, όπως συμβαίνει για παράδειγμα στην υπέρταση, το διαβήτη, την υπερχοληστεριναμία, το κάπνισμα, την παχυσαρκία αλλά και σε άλλες παθήσεις (10).
- Μη φυσιολογικά ευρήματα στο ίζημα των ούρων: Η παρουσία ερυθρών αιμοσφαιρίων ή πυοσφαιρίων μπορεί να υποδηλώνει την παρουσία σπειραματικής βλάβης ή φλεγμονής των νεφρικών σωληναρίων.
- Μη φυσιολογικά ευρήματα σε απεικονιστικές εξετάσεις: Η νεφρική βλάβη μπορεί να εντοπιστεί από απεικονιστικές εξετάσεις των νεφρών, που υποδηλώνουν πολυκυστικούς νεφρούς, υδρονέφρωση και μικρούς και ηχογενείς νεφρούς.
- Παθολογικά ευρήματα: Μία νεφρική βιοψία μπορεί να αποκαλύψει σπειραματική νόσο, αγγειακή νόσο ή διάμεση σωληναριακή νεφρίτιδα.

1.1.2. Μειωμένα επίπεδα ρυθμού σπειραματικής διήθησης (GFR).

Ο ρυθμός σπειραματικής διήθησης ισούται με το σύνολο των ρυθμών διήθησης όλων των λειτουργικών νεφρώνων, και για αυτό μας δίνει μία εκτίμηση του αριθμού των λειτουργικών νεφρώνων. Τα σπειράματα των νεφρών είναι υπεύθυνα για την διήθηση και διηθούν κάθε ημέρα περίπου 180 λίτρα πλάσμα (125 mL/min). Οι φυσιολογικές τιμές του GFR εξαρτώνται από την ηλικία, το φύλο και το σωματικό βάρος και είναι περίπου 130 και 120 mL/min/1.73 m² για τους άντρες και τις γυναίκες αντίστοιχα, με σημαντικές διαφοροποιήσεις ακόμα και μεταξύ υγιών ατόμων (11). Τα επίπεδα του ρυθμού της σπειραματικής διήθησης θεωρούνται ως ο καλύτερος δείκτης της συνολικής νεφρικής λειτουργίας και η σταδιακή μείωση του GFR αποτελεί απόδειξη προοδευτικής νεφροπάθειας (12, 13).

1.2. Σταδιοποίηση της ΧΝΑ

Η σταδιοποίηση της ΧΝΑ γίνεται με βάση:

- Τα αιτία της νόσου
- Το GFR (6 Στάδια, G1- G5)

- Την αλβουμινουρία (3 Στάδια, A1-A3)

Εάν εντοπιστεί η πρωταρχική αιτία της νεφροπάθειας (π.χ. σακχαρώδης διαβήτης, τοξικότητα οφειλόμενη σε φάρμακα, μεταμόσχευση νεφρού) μπορεί να εφαρμοσθεί στοχευμένη θεραπεία, η οποία θα αποτρέπει περαιτέρω νεφρική βλάβη. Επιπρόσθετα, η ανεύρεση της αιτίας της νόσου μπορεί να υποδείξει την εξέλιξη της νόσου καθώς και την πιθανότητα εμφάνισης επιπλοκών.

Όμως, σε πολλές περιπτώσεις είναι δύσκολο να εξακριβωθεί η πρωταρχική αιτία της νόσου. Στην κλινική πράξη, η χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, συνήθως ανευρίσκεται μέσω του μειωμένου eGFR κατά την αξιολόγηση άλλων κλινικών καταστάσεων (Εικόνα 1).

1.2.1. Κατηγορίες GFR (G Στάδια)

1. Στάδιο G1: $\text{GFR} > 90 \text{ mL/min/1.73 m}^2$
2. Στάδιο G2: $\text{GFR} 60 - 89 \text{ mL/min/1.73 m}^2$
3. Στάδιο G3:
 - 3.1. G3a: $\text{GFR} 45 - 59 \text{ mL/min/1.73 m}^2$
 - 3.2. G3b: $\text{GFR} 30 - 44 \text{ mL/min/1.73 m}^2$
4. Στάδιο G4: $\text{GFR} 15 - 29 \text{ mL/min/1.73 m}^2$
5. Στάδιο G5: $\text{GFR} < 15 \text{ mL/min/1.73 m}^2$

1.2.2. Στάδια αλβουμινουρίας (A Στάδια)

1. A1: Λόγος Αλβουμίνης/κρεατινίνης (ACR) $< 30 \text{ mg/g}$
2. A2: ACR $30 - 299 \text{ mg/g}$
3. A3: ACR $\geq 300 \text{ mg/g}$

Πρόγνωση της ΧΝΑ χρησιμοποιώντας τα Στάδια GFR και τα Στάδια αλβουμινουρίας: KDIGO 2012				Στάδια αλβουμινουρίας: Περιγραφή και εύρος		
				A1	A2	A3
				Φυσιολογικό έως ελαφρώς αυξημένο	Ελαφρώς αυξημένο	Πολύ αυξημένο
				<30 mg/g <3 mg/mmol	30-300 mg/g 3-30 mg/mmol	>300 mg/g >30 mg/mmol
Στάδια GFR (mL/min/1.73 m ²) Περιγραφή και εύρος	G1	Φυσιολογικό ή υψηλό	≥90			
	G2	Ελαφρώς μειωμένο	60-89			
	G3a	Ελαφρώς έως αρκετά μειωμένο	45-59			
	G3b	Αρκετά έως σοβαρά μειωμένο	30-44			
	G4	Σοβαρά μειωμένο	15-29			
	G5	Νεφρική ανεπάρκεια	<15			

Εικόνα 1: Πρόγνωση της ΧΝΑ μέσω κατηγοριοποίησης με βάση το GFR και την αλβουμινουρία. Με πράσινο χρώμα απεικονίζεται ο χαμηλός κίνδυνος, με κίτρινο χρώμα ο μέτρια υψηλός κίνδυνος, με πορτοκαλί χρώμα ο υψηλός κίνδυνος και με κόκκινο χρώμα ο πολύ υψηλός κίνδυνος.

Η χρόνια νεφρική ανεπάρκεια στα αρχικά στάδια είναι συνήθως ασυμπτωματική. Τα συμπτώματα εμφανίζονται σε επόμενα στάδια, όπου η κατάσταση έχει επιδεινωθεί, και οφείλονται σε επιπλοκές. Εκτός από ορμονικές και μεταβολικές επιπλοκές, όπως η αναιμία και ο υπερπαραθυρεοειδισμός, υπάρχουν και άλλες επιπλοκές στην χρόνια νεφρική νόσο, όπως ο αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου, λοιμώξεων και γνωστικής δυσλειτουργίας (14,15,16).

1.3. Εξέλιξη της ΧΝΑ

Η παρακολούθηση των ασθενών με ΧΝΑ βοηθά στην αξιολόγηση και την πρόβλεψη της εξέλιξης της νόσου. Κάποιοι από τους ασθενείς μελλοντικά ίσως να χρειαστεί να υποβληθούν σε κάποια θεραπεία νεφρικής υποκατάστασης (αιμοκάθαρση ή περιτοναϊκή κάθαρση). Ένα διεθνώς αποδεκτό μοντέλο πρόγνωσης κινδύνου, το οποίο βασίζεται στην ηλικία, το φύλο, το eGFR και την αλβουμινουρία,

μπορεί να βοηθήσει στη διάκριση των ασθενών με υψηλότερα ποσοστά κινδύνου (17). Σύμφωνα με μελέτες, σε διάστημα πέντε ετών, ένα ποσοστό μικρότερο από το 2% των ασθενών με ΧΝΑ παρουσιάζουν εξέλιξη της νόσου, η οποία απαιτεί θεραπεία. Ένα ποσοστό της τάξης του 1,1% των ασθενών με ΧΝΑ σταδίου 2, 1,3% των ασθενών με ΧΝΑ σταδίου 3 και 19,9% των ασθενών με ΧΝΑ σταδίου 4 χρειάζεται να ξεκινήσουν αιμοκάθαρση ή να υποβληθούν σε μεταμόσχευση νεφρού (18). Ωστόσο, πλέον η ΧΝΑ έχει αναγνωριστεί ως σημαντικός παράγοντας κινδύνου γενικευμένης νοσηρότητας αλλά και καρδιαγγειακής θνησιμότητας. Η συσχέτιση της ΧΝΑ με άλλα χρόνια νοσήματα και τελικά με την θνητότητα περιπλέκεται περισσότερο λόγω των επιπλοκών της νόσου. Ασθενείς με ΧΝΑ έχουν πέντε με δέκα φορές περισσότερες πιθανότητες να καταλήξουν στο θάνατο λόγω των επιπλοκών από ότι έχουν λόγω εξέλιξης της νόσου σε ανεπάρκεια τελικού σταδίου (19).

1.4. Νεφρική ίνωση

Η διαδικασία της αναμενόμενης και ραγδαίας μείωσης της νεφρικής λειτουργίας στη ΧΝΑ οφείλεται σε μια ιδιαίτερα καταστροφική ινωτική αντίδραση, που πραγματοποιείται στο διάμεσο νεφρικό χώρο, αντικαθιστώντας σταδιακά τους λειτουργικούς νεφρώνες με ουλές, οι οποίες αποτελούνται από πληθώρα εξωκυτταρικών πρωτεϊνών (20). Η ινωτική αυτή απόκριση των νεφρών παρατηρείται σε όλους τους ασθενείς με ΧΝΑ ανεξαρτήτως της πρωτοπαθούς αιτίας της νεφρικής βλάβης. Επιπρόσθετα, μια παρόμοια αλληλουχία παθολογικών εκδηλώσεων πραγματοποιείται, σε πολύ πιο αργούς ρυθμούς, στη φυσιολογική διαδικασία της γήρανσης. Από την ηλικία των 20 ετών και έπειτα, ο ρυθμός της σπειραματικής διήθησης μειώνεται, ακόμα και χωρίς στοιχεία προ υπάρχουσας νεφροπάθειας, με αποτέλεσμα ο μέσος φυσιολογικός ρυθμός σπειραματικής διήθησης στην ηλικία των 85 ετών να είναι 60 mL/min/1.73 m² (21, 22).

1.4.1. Μηχανισμοί νεφρικής ίνωσης

Υπάρχουν διάφοροι μηχανισμοί που συνεργάζονται με τελικό αποτέλεσμα την δημιουργία νεφρικών ουλών και την καταστροφή λειτουργικών νεφρώνων (Εικόνα 2). Ο βαθμός της ίνωσης των ενδιάμεσων σωληναρίων των νεφρών αποτελεί τον πιο αξιόπιστο προβλεπτικό δείκτη της σοβαρότητας της ΧΝΑ, επειδή τα νεφρικά

σωληνάρια και ο παρακείμενος ενδιάμεσος χώρος καταλαμβάνουν τον περισσότερο νεφρικό όγκο (περίπου 80%). Παρόμοιοι, αλλά όχι ακριβώς ίδιοι μηχανισμοί οδηγούν επίσης σε σπειραματοσκλήρυνση (23).

- Φλεγμονώδη κύτταρα που διηθούν τον ενδιάμεσο χώρο του νεφρού αποτελούν χαρακτηριστικό ιστολογικό εύρημα στη ΧΝΑ. Ιδιαίτερως σημαντικό ρόλο έχουν τα μακροφάγα, τα οποία προσελκύνονται από τη δεξαμενή των μονοκυττάρων που κυκλοφορούν στο αίμα. Τα ενεργοποιημένα μακροφάγα εκκρίνουν μια πληθώρα ετερογενών προϊόντων που επάγουν τη φλεγμονή και την ίωση με αποτέλεσμα να συνεχίζεται η νεφρική βλάβη και να επάγεται η δημιουργία ουλών. Τα μακροφάγα που προέρχονται από τον αυξητικό παράγοντα μετασχηματισμού-β (TGF-β) έχουν εξέχοντα ρόλο στη νεφρική ίωση. Η διαφορετική λειτουργία των μακροφάγων είναι πολύ σημαντική (24, 25). Τα μακροφάγα χωρίζονται κυρίως σε δύο φαινοτύπους τον M1, τα οποία επάγουν τη φλεγμονή, και τον M2, τα οποία έχουν επιδιορθωτικό ρόλο. Η επιδιόρθωση των ιστών έχει συσχετιστεί με μηχανισμούς που επιτελούν τα μακροφάγα, οι οποίοι ρυθμίζονται από κυτταρικούς υποδοχείς, όπως ο υποδοχέας της αγγειοτενσίνης 1 και ο υποδοχέας (uPAR) του ενεργοποιητή πλασμινογόνου τύπου ουροκινάσης (uPA) (26, 27).
- Οι μυοϊνοβλάστες αποτελούν έναν πολύ σημαντικό πληθυσμό ενεργοποιημένων διάμεσων κυττάρων, που αναγνωρίζονται κυρίως ως κύτταρα που εκφράζουν άλφα λεία μυϊκή ακτίνη (αSMA). Τα αSMA (+) κύτταρα δεν ανευρίσκονται φυσιολογικά στο διάμεσο νεφρικό χώρο. Τα κύτταρα αυτά προέρχονται κυρίως από διάφορους διάμεσους ινοβλάστες της περιοχής αλλά υπάρχουν και άλλες πηγές που συμβάλλουν στην εμφάνισή τους, όπως περιαγγειακοί ινοβλάστες, κυκλοφορούντα ινοκύτταρα και σωληνοειδή επιθηλιακά κύτταρα, τα οποία διαφοροποιούνται μέσω μιας διαδικασίας μετάβασης από επιθηλιακά σε μεσεγχυματικά (EMT, epithelial-to-mesenchymal transition) (28, 29).
- Τα μικροαγγειακά ενδοθηλιακά κύτταρα έχουν ενεργό ρόλο στο αρχικό στάδιο της βλάβης του νεφρού, επάγοντας την προσέλκυση διάμεσων κυττάρων, παράγοντας χημειοελκυστικά και προσκολλητικά μόρια, και

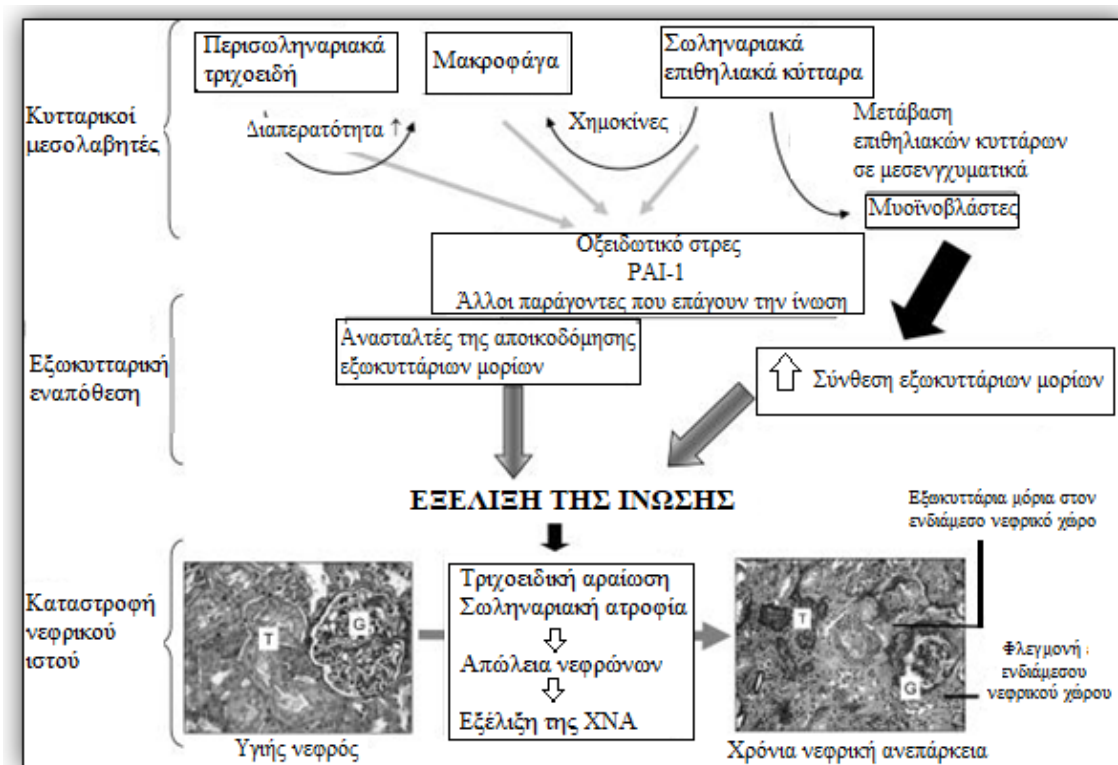
αλλάζοντας την διαπερατότητα επιτρέποντας έτσι τη διαρροή διαφόρων πρωτεϊνών του πλάσματος (όπως το ινωδογόνο και η οξειδωμένη αλβουμίνη) σε ένα οιδηματικό διάμεσο χώρο. Ανεξάρτητα από το αν η διαταραχή του διαμέσου τριχοειδικού δικτύου είναι υπό τη μορφή οξείας δυσλειτουργίας ή χρόνιας βλάβης, οδηγεί τελικά σε υποξία των σωληνοειδών κυττάρων και σε μια κατάσταση οξειδωτικού στρες που εντείνει την νεφρική ίνωση (30, 31). Η διαταραγμένη ικανότητα αγγειογένεσης συμβάλλει στο οξειδωτικό στρες και στην απώλεια διαμέσων τριχοειδών αγγείων στη ΧΝΑ.

- Τα σωληνοειδή επιθηλιακά κύτταρα παράγουν μία πληθώρα μορίων, ορισμένα εκ των οποίων ρυθμίζονται από την νεφρική βλάβη ή εκφράζονται *de novo* ως απάντηση στη βλάβη. Τα νεφρικά σωληνάρια μπορούν να επάγουν τη φλεγμονή στο διάμεσο νεφρικό χώρο μέσω της ικανότητάς τους να συνθέτουν χημειοκίνες και χημειοελκυστικά μόρια (32). Καθώς η νεφρική βλάβη εξελίσσεται από οξεία φλεγμονώδη σε χρόνια ινωτική φάση, τα σωληνοειδή επιθηλιακά κύτταρα αποκτούν νέους ρόλους καθώς ξεκινούν να παράγουν πλέον μια σειρά μορίων, που επάγουν την νεφρική ίνωση, και ενδέχεται να μετατραπούν σε πρόδρομους μυοϊνοβλάστες (33, 34). Η απόπτωση των σωληνοειδών κυττάρων είναι σύνηθες χαρακτηριστικό της ΧΝΑ. Με την εξέλιξη της νόσου, τα σωληνοειδή επιθηλιακά κύτταρα χάνουν την ικανότητα αυτοανανέωσης, με αποτέλεσμα να ακολουθεί ατροφία των σωληνοειδών κυττάρων.
- Μόρια μεσολαβητές της νεφρικής ίνωσης. Όλα τα προαναφερθέντα κύτταρα μπορούν να εκκρίνουν μόρια, τα οποία επάγουν την νεφρική ίνωση (20). Ιδιαίτερα σημαντικό ρόλο στους νεφρούς έχουν οι δραστικές μορφές οξυγόνου/αζώτου, ο TGF-β, μέλη του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης και ο τύπου 1 αναστολέας ενεργοποίησης πλασμινογόνου (PAI-1). Μερικά ακόμη μόρια που φαίνεται να έχουν κάποια σχέση είναι ο αιμοπεταλιακός αυξητικός παράγοντας (PDGF), ο αυξητικός παράγοντας των ινοβλαστών (FGF), ο επιδερμικός αυξητικός παράγοντας (EGF), ο παράγοντας νέκρωσης όγκων-α (TNF-α) και η πρωτεΐνη που σχετίζεται με την παραθυρεοειδική ορμόνη (PTH-rP). Η μειωμένη έκφραση ορισμένων ενδοκυττάρων ανασταλτών ινωτικών μηχανισμών, μπορεί επίσης να επάγει την νεφρική ίνωση. Ορισμένα τέτοια παραδείγματα είναι ο αυξητικός

παράγοντας των ηπατοκυττάρων (HGF), η οστική μορφογενετική πρωτεΐνη 7 (BMP7), η ρελαζίνη και η οξυγενάση της αίμης.

1.4.2. PAI-1

Ο PAI-1 είναι μια γλυκοπρωτεΐνη μεγέθους 50 kd και αποτελεί τον κύριο φυσιολογικό αναστατή των δύο τύπων ενεργοποιητών πλασμονιγόνου (ιστικός και ουρικήνωσης, tPA και uPA) (35). Παράγεται στο ήπαρ, ως πρωτεΐνη οξείας φάσης, και κυκλοφορεί στο πλάσμα σε μικρή συγκέντρωση, με χρόνο ημιζωής μερικών λεπτών εκτός εάν σχηματίσει ένα σταθερό σύμπλοκο με τη βιτρονεκτίνη (πρωτεΐνη S) (36). Ο PAI-1 φυσιολογικά δεν εντοπίζεται στους νεφρούς, αλλά η έκφρασή του επάγεται σε διάφορα κύτταρα (όλα τα ενδογενή πειραματικά κύτταρα, τα σωληνοειδή επιθηλιακά κύτταρα, τα μακροφάγα και τους ινοβλάστες) μετά από οξεία ή χρόνια βλάβη, συμπεριλαμβανομένης και της ΧΝΑ (37). Επομένως αύξηση της συγκέντρωσης των επιπέδων του PAI-1 σχετίζεται άμεσα με επιδεινούμενη ίνωση. Αντιθέτως, βελτίωση της βλάβης συνεπάγεται μειωμένα επίπεδα PAI-1 (23).



Εικόνα 2: Σχηματική αναπαράσταση των κυριότερων μονοπατιών που σχετίζονται με την παθογένεση της ΧΝΑ. Το αρχικό στάδιο χαρακτηρίζεται από εισροή μακροφάγων και (μύο)ινοβλαστών στον ενδιάμεσο χώρο. Η προσέλωση των μακροφάγων διευκολύνεται από την αυξημένη διαπερατότητα των ενδιάμεσων τριχοειδών και από την απελευθέρωση χημειοελκυστικών μορίων από τα ενεργοποιημένα σωληνοειδή επιθηλιακά κύτταρα. Τα τοπικά μακροφάγα παράγουν μία πληθώρα βιολογικά ενεργών παραγώγων, τα οποία

μπορούν να επάγουν την βλάβη και δίνουν σήμα για την παραγωγή εξωκυτταρικής μήτρας πρωτεϊνών από τους μυοϊνωβλάστες. Οι πρωτεΐνες αυτές είναι πρόδρομες του ουλώδους ιστού, ο οποίος ξεκινά να παράγεται εντός του ενδιάμεσου χώρου. Οι μυοϊνωβλάστες του ενδιάμεσου χώρου, οι οποίοι εκκρίνουν εξωτερικής μήτρας πρωτεΐνες, φαίνεται να έχουν αρκετά διαφορετικά σημεία προέλευσης, όπως: ηπατικούς ινωβλάστες, κυκλοφορούντες ινωβλάστες, αγγειακούς ινωβλάστες και τραυματισμένα σωληνοειδή επιθηλιακά κύτταρα, τα οποία διαφοροποιούνται σε μεσεγγυματικά κύτταρα. Οι εικόνες απεικονίζουν τα αποτελέσματα των προαναφερθέντων παθολογικών διαδικασιών, τα οποία μετατρέπουν την φυσιολογική αρχιτεκτονική του νεφρού (αριστερά) σε περιοχές ενδιάμεσης φλεγμονής και ίνωσης και απώλεια σωληναρίων (δεξιά). Ο υγιής νεφρός, που χαρακτηρίζεται από άθικτα σπειράματα (G) και σωληνάκια (T), μεταξύ των οποίων παρεμβάλλεται ελάχιστος ενδιάμεσος χώρος, μετατρέπεται σε νεφρό, ο οποίος χαρακτηρίζεται από έναν προεξέχον και παθολογικό ενδιάμεσο χώρο που οποίος απαρτίζεται από εξωτερικής μήτρας πρωτεΐνες και φλεγμονώδη κύτταρα. Οι αλλαγές αυτές προκαλούν σοβαρές επιπτώσεις σε αρκετούς λειτουργικούς και άθικτους νεφρώνες, όπως απεικονίζεται από τα μειωμένα σε μέγεθος σπειράματα και τα ατροφικά σωληνάκια (δεξιά).

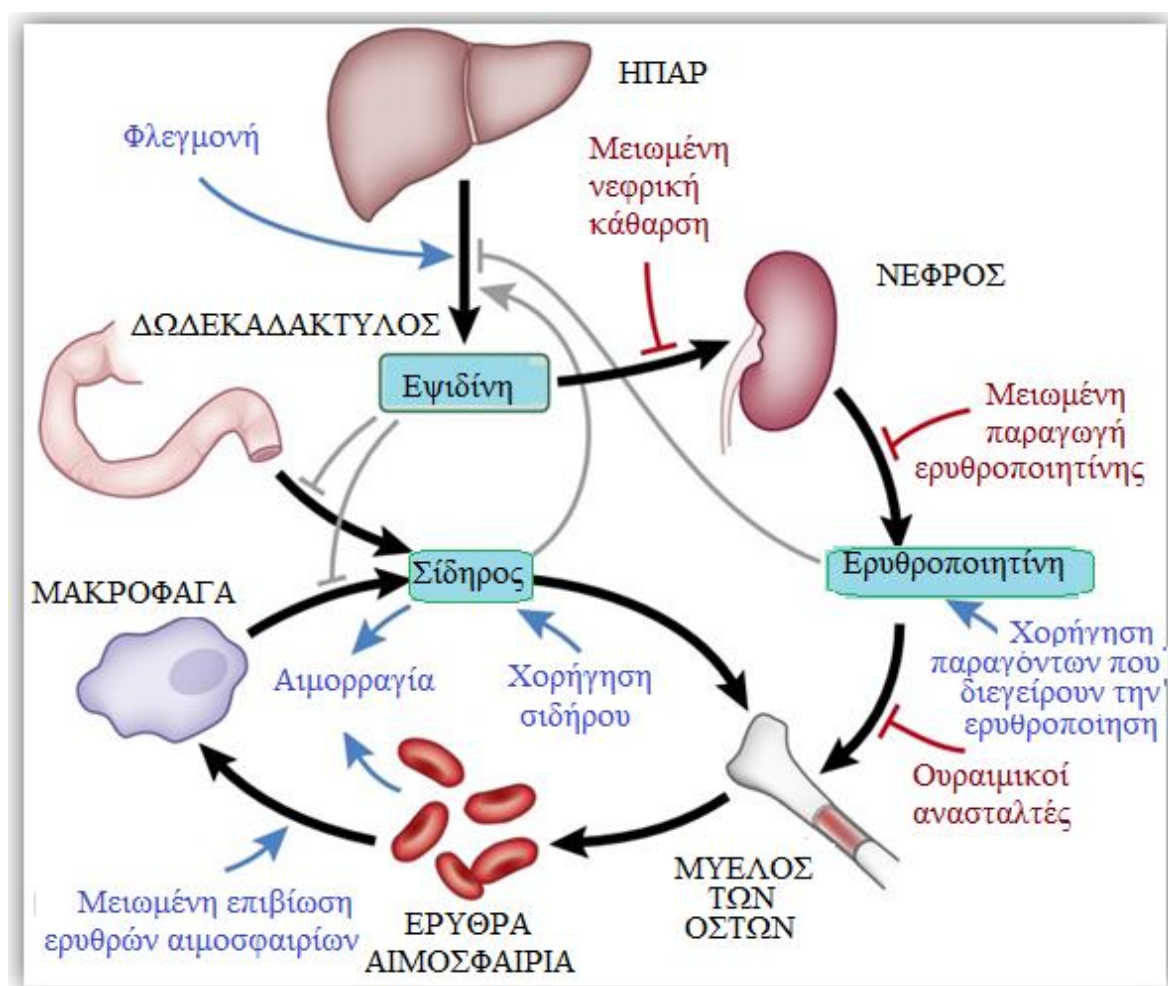
1.5. Επιπλοκές

Οι νεφροί συμμετέχουν σε αρκετές πολύπλοκες διαδικασίες, οι οποίες σχετίζονται με την ομοιοστάση του αίματος, της οσμικής ακεραιότητας, της οξεοβασικής ισορροπίας, των επιπέδων των ηλεκτρολυτών και της αρτηριακής πίεσης. Όσο ο αριθμός των νεφρώνων μειώνεται, λόγω της χρόνιας νεφρικής νόσου, οι ασθενείς εμφανίζουν επιπλοκές, που σχετίζονται με τη δυσλειτουργία πολλών εκ των προαναφερθέντων συστημάτων, όπως μεταβολική οξέωση, αναιμία, διαταραχή οστών και μετάλλων (DOM), υπερκαλιαιμία, αρτηριακή υπέρταση, υπερουριχαιμία και κατακράτηση υγρών (38). Παρά την πληθώρα των επιπλοκών, η κύρια αιτία θνησιμότητας παγκοσμίως στη ΧΝΑ οφείλεται στην εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου (39), η οποία σχετίζεται με τη δυσλιπιδαιμία, την υπερουριχαιμία και την υπέρταση. Ορισμένα μη ειδικά συμπτώματα που οφείλονται στις προαναφερθείσες επιπλοκές είναι η κόπωση, η ανορεξία, η απώλεια βάρους, ο κνησμός, η ναυτία, ο εμετός, οι κράμπες, το οίδημα και η δυσκολία στην αναπνοή.

1.5.1. Αναιμία

Τα αίτια εμφάνισης της αναιμίας στη ΧΝΑ είναι πολυπαραγοντικά και συμπεριλαμβάνουν την μειωμένη παραγωγή ερυθροποιητίνης από τους νεφρούς, την μειωμένη διάρκεια ζωής των ερυθρών αιμοσφαιρίων, την μειωμένη εντερική απορρόφηση σιδήρου, η οποία ελέγχεται από την εψιδίνη, και τις διαρκείς αιμορραγίες στους ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία αιμοκάθαρσης (40)

(Εικόνα 3). Η εικόνα της αναιμίας της ΧΝΑ συνήθως είναι ορθοκυτταρική και ορθόχρωμη (41). Οι νεφροί αποτελούν την κύρια πηγή ερυθροποιητίνης, η οποία είναι μια γλυκοπρωτεϊνικής φύσεως ορμόνη με μοριακό βάρος 34 kDa, που παράγεται από ενδιάμεσους ινοβλάστες μεταξύ τριχοειδών αγγείων και σπειροειδών σωληνίσκων. Η ερυθροποιητίνη δρα ως ερέθισμα στην παραγωγή των ερυθρών αιμοσφαιρίων από τον μυελό των οστών (42). Συνήθως, η αναιμία εμφανίζεται σε ασθενείς με eGFR κάτω από 60 mL/min/1.73 m², (43) και ιδιαίτερος στους διαβητικούς (44). Η αναιμία στη ΧΝΑ έχει συσχετιστεί με μειωμένη ποιότητα ζωής, αυξημένες πιθανότητες εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου και αυξημένα ποσοστά νοσηλείας, γνωστικής δυσλειτουργίας και θνησιμότητας (45, 46).



Εικόνα 3: Σχηματική αναπαράσταση των μηχανισμών της αναιμίας της ΧΝΑ. Ο σίδηρος και η ερυθροποιητίνη είναι απαραίτητοι για την παραγωγή της ερυθράς σειράς από τον μυελό των οστών. Η διαθεσιμότητα του σιδήρου ελέγχεται από την επιδίνη, μία ορμόνη του ήπατος, η οποία ρυθμίζει απορρόφηση του σιδήρου που προσλαμβάνεται από την τροφή και την απομάκρυνση του σιδήρου από τα μακροφάγα. Υπάρχουν αρκετοί ανατροφοδοτικοί μηχανισμοί, οι οποίοι ελέγχουν τα επίπεδα της επιδίνης, καθώς και του σιδήρου και της ερυθροποιητίνης. Τα επίπεδα της επιδίνης στους ασθενείς με ΧΝΑ, και ιδιαίτερα σε ασθενείς

τελικού σταδίου υπό αιμοκάθαρση, έχουν βρεθεί σε πολύ υψηλά επίπεδα, πιθανώς λόγω μειωμένης νεφρικής κάθαρσης και επαγωγής της από τη φλεγμονή, με αποτέλεσμα την ερυθροποίηση με περιορισμένο σίδηρο. Η ΧΝΑ επίσης αναστέλλει την παραγωγή της ερυθροποιητίνης από τους νεφρούς, και μπορεί να οδηγήσει σε κυκλοφορούντες αναστολές της ερυθροποίησης, οι οποίοι επάγονται από την ουραιμία, σε ερυθρά αιμοσφαίρια με μικρότερη διάρκεια ζωής από το φυσιολογικό και αυξημένη απώλεια αίματος. Τα μαύρα και γκρι βέλη αναπαριστούν τις φυσιολογικές λειτουργίες (τα μαύρα το σίδηρο και τις ορμόνες, τα γκρι για τις ρυθμιστικές διεργασίες). Τα χρωματιστά βέλη αναπαριστούν τις επιμέρους δράσεις της ΧΝΑ (μπλε για ενεργοποίηση και κόκκινο για αναστολή).

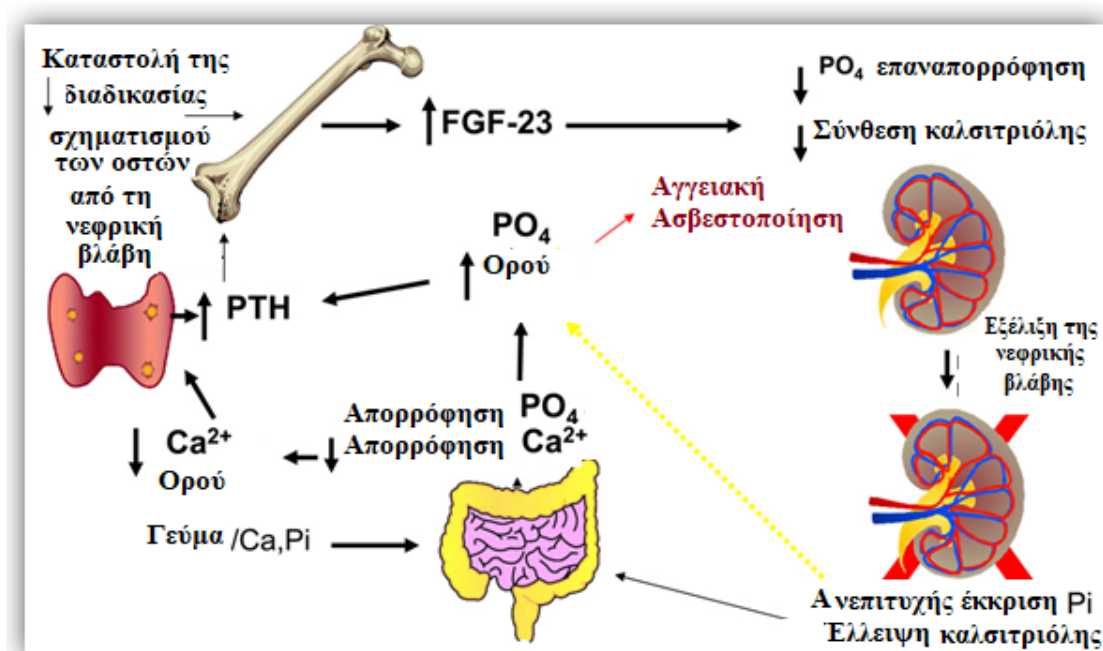
1.5.2. Μεταβολική οξέωση

Οι νεφροί διατηρούν σταθερά τα επίπεδα των διττανθρακικών ιόντων μέσω μεταβολής του ρυθμού επαναπορρόφησης και παραγωγής τους, για την εξουδετέρωση του ενδογενούς όξινου φορτίου (47). Επομένως, κατά τη μείωση της νεφρικής λειτουργίας, μπορεί να εμφανιστεί μείωση της συγκέντρωσης των επιπέδων των διττανθρακικών ιόντων. Η κατάσταση αυτή, που παλαιότερα ονομαζόταν ουραιμική οξέωση, καλείται πλέον μεταβολική οξέωση της χρόνιας νεφρικής νόσου, επειδή συνήθως δεν παρατηρούνται ταυτόχρονα συμπτώματα ουραιμίας (48). Η μεταβολική οξέωση ορίζεται ως συγκέντρωση επιπέδων διττανθρακικών ορού <22 mEq/L σε άτομα με μειωμένη νεφρική λειτουργία (49). Έχει βρεθεί ότι εμφανίζεται σε ποσοστό 2,3-13% σε άτομα με ΧΝΑ σταδίου 3 και 19-37% σε άτομα με ΧΝΑ σταδίου 4 (50). Η εμφάνιση της μεταβολικής οξέωσης συνεπάγεται αυξημένη αποικοδόμηση των μυϊκών πρωτεϊνών και αυξημένη αποβολή τους, με αποτέλεσμα απώλεια μυϊκής μάζας, μειωμένη παραγωγή αλβουμίνης και υποαλβουμιναιμία, διαταραχές των οστών, εξέλιξη της ΧΝΑ, πιθανή εμφάνιση ή επιδείνωση καρδιαγγειακής νόσου, και αύξηση των ποσοστών θνητότητας (51).

1.5.3. Διαταραχή οστών και μετάλλων (ΔΟΜ)

Οι νεφροί ρυθμίζουν τα επίπεδα ασβεστίου και φωσφόρου στο αίμα, ρυθμίζοντας την εντερική απορρόφηση, καθώς μετατρέπουν τη βιταμίνη D σε καλσιτριόλη, και την απέκκριση από τα νεφρικά σωληνάρια, μέσω αρνητικής τροφοδότησης της παραθυρεοειδικής ορμόνης (PTH) (52). Η ΔΟΜ είναι συχνή επιπλοκή της ΧΝΑ και μπορεί να εκδηλωθεί με την παρουσία μη φυσιολογικών επιπέδων ασβεστίου, φωσφόρου, παραθυρεοειδικής ορμόνης και διαταραχής του μεταβολισμού της βιταμίνης D. Συνήθως ανευρίσκονται αυξημένες τιμές, εκτός των φυσιολογικών ορίων, στα επίπεδα φωσφόρου και PTH αίματος, ενώ μπορεί να σημειωθούν χαμηλά,

φυσιολογικά ή αυξημένα επίπεδα ασβεστίου. Η επιδείνωση της ΧΝΑ συμβάλει στην αύξηση της έλλειψης των επιπέδων της ενεργούς βιταμίνης D, η οποία καταλήγει σε υπασβεστιαμία και δευτεροπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό, γεγονότα που διεγείρουν την ενεργοποίηση των οστεοκλαστών (53). Συγκεκριμένα, ασθενείς με ήπια ΧΝΑ (στάδιο G2) μπορεί να έχουν μειωμένα επίπεδα 25-υδροξυβιταμίνης D ή/και 1,25-υδροξυβιταμίνης D₃, αυξημένα επίπεδα PTH και αυξητικού παράγοντα ινοβλαστών 23 (FGF23) (54) (Εικόνα 4). Ασθενείς με ΔΟΜ-ΧΝΑ προχωρημένου σταδίου μπορεί να εμφανίσουν πόνο στα οστά, δυσκολία στο περπάτημα ή/και σκελετικές ανωμαλίες, καθώς και μεγαλύτερα ποσοστά κινδύνου κατάγματος (55).



Εικόνα 4: Σχηματική αναπαράσταση της παθογένεσης της ΧΝΑ-ΔΟΜ. Η εμφάνιση της ΧΝΑ-ΔΟΜ πραγματοποιείται νωρίς στη ΧΝΑ όταν η νεφρική βλάβη/νόσος προκαλεί καταστολή της διαδικασίας σχηματισμού των οστών. Η καταστολή αυτή μπορεί να κρατήσει τον ρυθμό οστικού σχηματισμού εντός φυσιολογικού εύρους, αλλά δίνει σήμα στα οστεοκύτταρα να εκκρίνουν τον αυξητικό παράγοντα ινοβλαστών 23 (FGF23). Αυξημένα επίπεδα FGF23 έχουν παρατηρηθεί σε παιδιατρική ΧΝΑ σταδίου 2 σε παιδιά πριν εμφανίζουν ανωμαλίες στην ομοιόσταση του φωσφόρου, έλλειψη καλσιτριόλης ή έκκριση παραθυρεοειδούς ορμόνης. Οι δράσεις του FGF23 είναι η μείωση της σωληναριακής επαναπορρόφησης των φωσφορικών αλάτων και η αναστολή της παραγωγής της καλσιτριόλης. Οι αλλαγές αυτές χειροτερεύουν με την εξέλιξη της ΧΝΑ.

1.5.4. Καρδιαγγειακή νόσος

Τα αυξημένα ποσοστά εκδήλωσης καρδιαγγειακής νόσου στη ΧΝΑ αποδίδονται στην αυξημένη συχνότητα εμφάνισης υπέρτασης, δυσλιπιδαιμίας, υπερουριχαιμίας, μη φυσιολογικού μεταβολισμού γλυκόζης, παχυσαρκίας, φλεγμονής και οξειδωτικού

στρες. Νεαροί ενήλικες, ηλικίας 25 – 34, με ΧΝΑ έχουν τουλάχιστον 100 φορές αυξημένο κίνδυνο θνητότητας, οφειλόμενη στην καρδιαγγειακή νόσο, από ότι ο γενικός πληθυσμός (56). Τα αυξημένα επίπεδα ουρικού οξέος εμφανίζονται σε ασθενείς με ΧΝΑ λόγω μειωμένης απέκκρισής του στα ούρα, ενώ επίπεδα ουρικού οξέος ορού > 7,5 mg/dl αποτελούν ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου επιταχυνόμενης εξέλιξης της ΧΝΑ. Επίσης, η υπέρταση που αποτελεί συνέπεια της ΧΝΑ στην πλειοψηφία των ασθενών, μπορεί να εμφανιστεί στα αρχικά στάδια της ΧΝΑ και συμβάλλει στη καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνητότητα (57). Ο μη φυσιολογικός μεταβολισμός των λιπών και οι μεταβολές των λιπιδικών μορίων, οι οποίες οφείλονται στις ουραιμικές τοξίνες, επάγουν την αθηρογένεση και εμφανίζονται συχνά στους ασθενείς με ΧΝΑ (58).

2. Διαταραχές της αιμόστασης στη ΧΝΑ

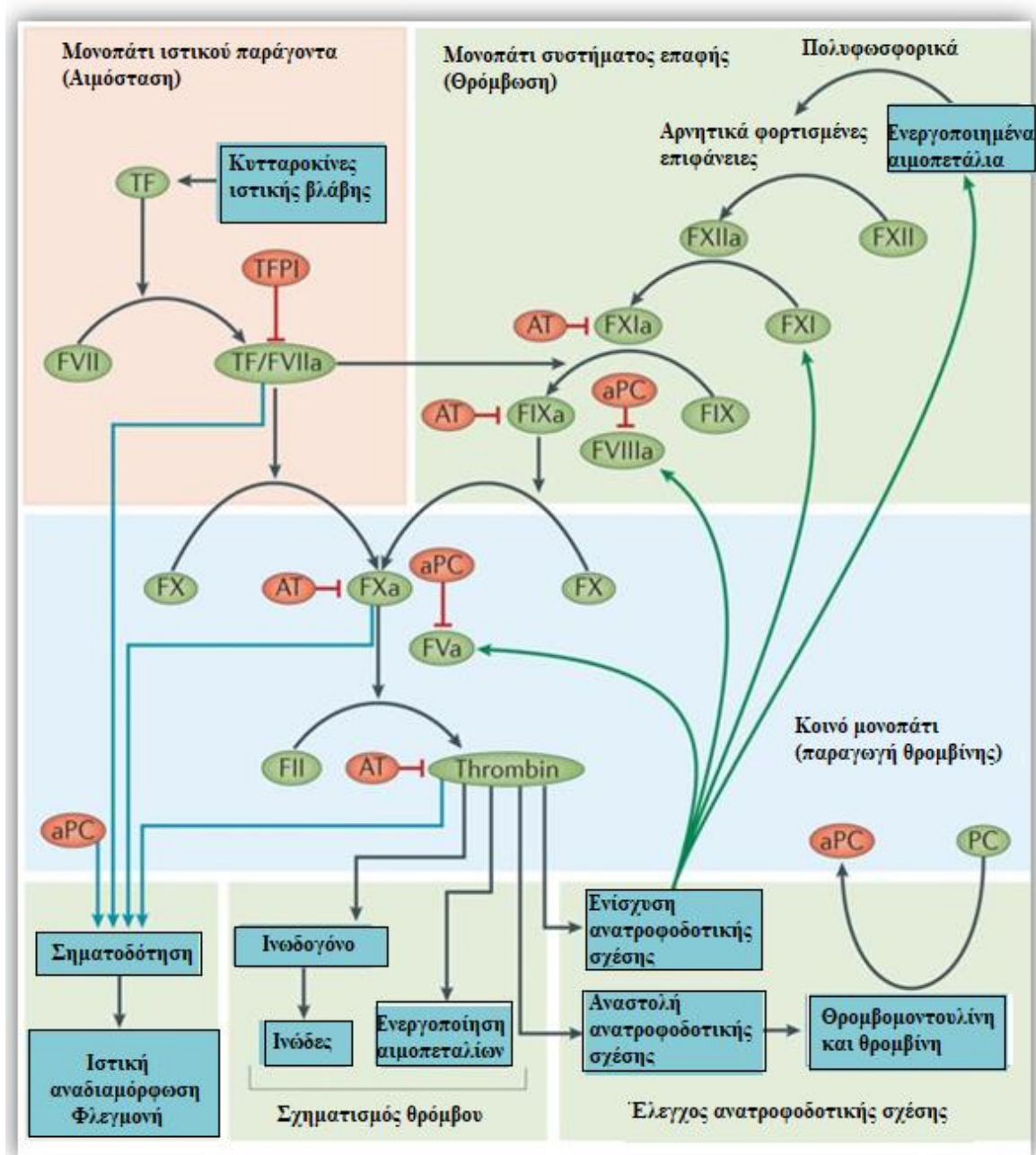
Η φυσιολογική λειτουργία του μηχανισμού της αιμόστασης στους νεφρούς γίνεται μέσω της ισχυρής ρύθμισης των πρωτεασών της πήξης. Ο μηχανισμός της αιμόστασης σχετίζεται άμεσα με τη παρουσία φλεγμονής και η λειτουργία του συστήματος επεκτείνεται πέραν της διατήρησης της ακεραιότητας του αγγείου και της αντιμετώπισης εκτεταμένης απώλειας αίματος (59).

Οι ασθενείς με ΧΝΑ είναι περισσότερο επιρρεπείς στην εμφάνιση παρατεταμένων αιμορραγιών και στον υπέρμετρο σχηματισμό θρόμβων (60).

2.1. Αιμόσταση

Το σύστημα της αιμόστασης, μέχρι πρόσφατα, παρουσιαζόταν ως ένα σύστημα καταρράκτη με δύο οδούς ενεργοποίησης: την οδό του ιστικού παράγοντα (TF) (ή εξωγενή οδό) και την ενδογενή οδό (61) (Εικόνα 5). Ο ιστικός παράγοντας και το σύστημα επαφής (ενδογενής οδός) καταλήγουν σε ένα κοινό μονοπάτι, το οποίο τελικά παράγει τη θρομβίνη. Η έκφραση του ιστικού παράγοντα, στην εξωγενή οδό, επάγεται μετά από αγγειακή βλάβη ή ενεργοποίηση των κυτταροκινών της φλεγμονής. Το σύμπλοκο TF/ VIIa ενεργοποιεί τον παράγοντα X, ο οποίος ενεργοποιεί την θρομβίνη.

Αρνητικά φορτισμένες επιφάνειες, όπως τα φωσφολιπίδια ενεργοποιημένων αιμοπεταλίων, ενεργοποιούν τον παράγοντα XII και στη συνέχεια ενεργοποιούνται διαδοχικά παράγοντες, με την μορφή καταρράκτη, έως ότου ενεργοποιηθεί ο παράγοντας X και παραχθεί θρομβίνη. Η παραγόμενη θρομβίνη δρα ως ερέθισμα σχηματισμού των θρόμβων και δημιουργεί μια ανατροφοδοτική σχέση ενίσχυσης ή αναστολής της λειτουργίας του μηχανισμού της πήξης.



Εικόνα 5: Τα μονοπάτια του ιστικού παράγοντα και του συστήματος επαφής οδηγούν σε ένα κοινό μονοπάτι από το οποίο παράγεται η θρομβίνη. Η έκφραση ιστικού παράγοντα επάγεται ύστερα από ιστική βλάβη ή από φλεγμονώδεις κυτταροκίνες. Στη συνέχεια το σύμπλοκο TF/FVIIa ενεργοποιεί τον FX, ο οποίος μετατρέπει τον FII σε θρομβίνη. Στο μονοπάτι του συστήματος επαφής, αρνητικά φορτισμένες επιφάνειες (όπως τα φωσφολιπίδια των ενεργοποιημένων αιμοπεταλίων) ενεργοποιούν τον FXII, και ξεκινά έτσι ένας καταρράκτης διαδοχικής ενεργοποίησης παραγόντων οδηγώντας τελικά στην ενεργοποίηση του FX και την παραγωγή της θρομβίνης. Η θρομβίνη επάγει τον σχηματισμό θρόμβων και δημιουργεί ανατροφοδοτικές θηλές αύξησης ή αναστολής της ενεργοποίησης των παραγόντων της πήξης. Η ανατροφοδοτική αύξηση της ενεργοποίησης των παραγόντων επιτυγχάνεται μέσω της ενεργοποίησης των μη καταλυτικών συμπαράγοντων V και VIII, της ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων και ενεργοποίηση του FXI που επάγεται από την θρομβίνη. Η υπέρμετρη ενεργοποίηση της αιμόστασης αποφεύγεται από διάφορους αντιπηκτικούς μηχανισμούς. Ορισμένοι τέτοιοι μηχανισμοί είναι η αναστολή του συμπλόκου TF/FVIIa/FXa από τον αναστολέα του μονοπατιού του ιστικού παράγοντα (TFPI), η αναστολή διάφορων

παραγόντων της πήξης από την αντιθρομβίνη και η πρωτεολυτική απενεργοποίηση των FVa και FVIIIa από την ενεργοποιημένη πρωτεΐνη C (aPC). Η θρομβίνη, η aPC και άλλες πρωτεάσες της πήξης αλληλεπιδρούν με υποδοχείς ενεργοποιημένων πρωτεασών, ξεκινώντας έτσι την κυτταρική σηματοδότηση η οποία ρυθμίζει την φλεγμονή και την κυτταρική ανάπλαση.

2.1.1. Παραγωγή θρομβίνης

Ο ιστικός παράγοντας είναι ένας διαμεμβρανικός υποδοχέας τύπου 1, ο οποίος έχει παρόμοια δομή με τους τύπου II υποδοχείς κυτταροκινών. Ο ιστικός παράγοντας είναι μια πρωτεΐνη που αποτελείται από 263 αμινοξέα (62). Εκφράζεται φυσιολογικά από τα εξωτερικά κύτταρα του αυλού του αγγείου και όχι από τα ενδοθηλιακά κύτταρα, λευκοκύτταρα ή άλλα κύτταρα, τα οποία έρχονται σε άμεση επαφή με το περιφερικό αίμα. Επομένως, ο ιστικός παράγοντας έρχεται σε επαφή με το περιφερικό αίμα μόνο μετά από αγγειακή βλάβη ή μετά από επαγωγή του στα ενδοθηλιακά κύτταρα ή λευκοκύτταρα.

Ο TF επάγεται σε διάφορες νεφρικές παθήσεις και ρυθμίζει την νεφρική λειτουργία μέσω διάφορων μηχανισμών. Δεν έχει ενδογενή πρωτεολυτική λειτουργία, αλλά μπορεί να δεσμεύσει τον παράγοντα VII ή τον ενεργοποιημένο παράγοντα VII (VIIa), επάγοντας την ενεργοποίηση του παράγοντα VII ή ενισχύοντας την καταλυτική λειτουργία του ενεργοποιημένου παράγοντα VII (63). Το σύμπλοκο TF/VIIa αλληλεπιδρά με τους παράγοντες IX και X και τους ενεργοποιεί. Ο ενεργοποιημένος παράγοντας X καθιστά εφικτό το σχηματισμό του συμπλόκου της προθρομβινάσης, το οποίο αποτελείται από τους ενεργοποιημένους παράγοντες X (Xa) και V (Va), από ασβέστιο και αρνητικά φορτισμένα φωσφολιπίδια ενεργοποιημένων κυττάρων, όπως για παράδειγμα τα αιμοπετάλια. Το σύμπλοκο της προθρομβινάσης επάγει την μετατροπή της προθρομβίνης (παράγοντας II) σε θρομβίνη (παράγοντας IIa). Η παραγόμενη ποσότητα θρομβίνης αρχικά είναι μικρή, ενεργοποιείται όμως αργότερα μια ανατροφοδοτική σχέση ενίσχυσής της μέσω παραγωγής ενεργοποιημένου παράγοντα XI (XIa), ενεργοποίησης των μη πρωτεολυτικών συμπαραγόντων V και VIII και συγκέντρωσης στην περιοχή της βλάβης ενεργοποιημένων αιμοπεταλίων, γεγονός που επιταχύνει κατά 1000 φορές την παραγωγή θρομβίνης. Έπειτα, η θρομβίνη ενεργοποιεί το ινωδογόνο και τα αιμοπετάλια, παράγοντας έτσι συσσωματώματα ινώδους και αιμοπεταλίων, γνωστά ως θρόμβους.

2.1.2. Φυσικοί αντιπηκτικοί μηχανισμοί

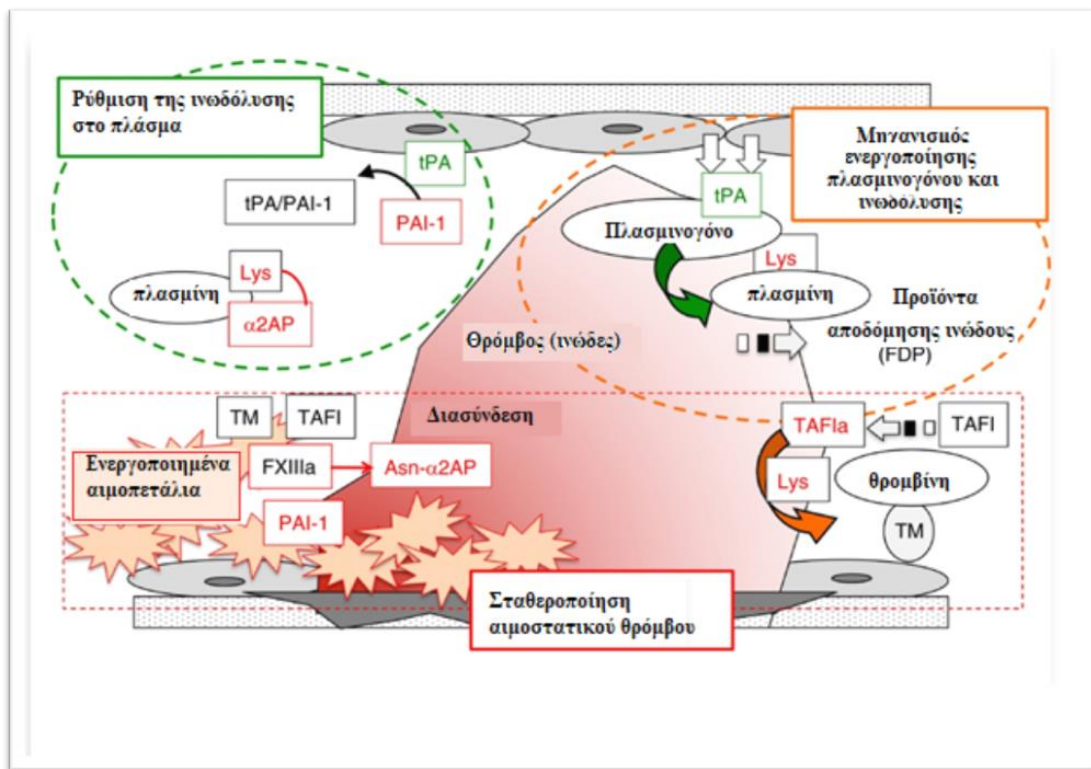
Υπάρχουν πολλοί αντιπηκτικοί μηχανισμοί, που δρουν φυσιολογικά ώστε να αποφευχθεί εκτεταμένη λειτουργία του μηχανισμού της πήξης. Ο αναστολέας του μονοπατιού του ιστικού παράγοντα (TFPI) είναι ένας αναστολέας πρωτεάσης, τύπου Kunitz, ο οποίος περιορίζει την λειτουργικότητα των συμπλόκων TF/ VIIa και προθρομβινάσης, περιορίζοντας αντίστοιχα την έναρξη της πήξης. Η αντιθρομβίνη III, η οποία είναι ένας αναστολέας πρωτεασών σερίνης, αναστέλλει πολλαπλούς παράγοντες πήξης, συμπεριλαμβανομένης της θρομβίνης και των ενεργοποιημένων παραγόντων VII, IX, X, XI και XII. Η αντιθρομβίνη III αναστέλλει επίσης και άλλες πρωτεάσες σερίνης, όπως η καλλικρεΐνη, η πλασμίνη, και η τρυψίνη καθώς και το μονοπάτι συμπληρώματος/λεκτίνης. Η ανασταλτική δράση της αντιθρομβίνης III αυξάνεται κατά 2000 – 4000 φορές περίπου επί παρουσίας ηπαρίνης (64).

Ένας πιο εξειδικευμένος αλλά εξίσου σημαντικός αντιπηκτικός μηχανισμός ενεργοποιείται από την ενδοθηλιακή θρομβομοντουλίνη, η οποία ρυθμίζει τη λειτουργία της θρομβίνης. Όταν η θρομβίνη δεσμεύεται από τη θρομβομοντουλίνη χάνει την προπηκτική της λειτουργία αλλά ενεργοποιεί την πρωτεΐνη C. Η ενεργοποιημένη πρωτεΐνη C (aPC) στη συνέχεια επαναφέρει τους ενεργοποιημένους συμπαράγοντες Va και VIIIa στην αρχική τους μη ενεργοποιημένη μορφή, επηρεάζοντας έτσι δραστικά την ενίσχυση της παραγωγής της θρομβίνης. Επιπλέον, το σύμπλοκο θρομβομοντουλίνη/θρομβίνη ενεργοποιεί τον αναστολέα ινωδόλυσης που ενεργοποιείται από τη θρομβίνη (TAFI), ο οποίος αφαιρεί τα C-τελικά κατάλοιπα λυσίνης και αργινίνης από τα πεπτίδια (65). Στην περίπτωση του ινώδους όμως, τα καρβοξυτελικά κατάλοιπα είναι απαραίτητα για την ενεργοποίηση του πλασμινογόνου, που επάγεται από τον ιστικού τύπου ενεργοποιητή πλασμινογόνου (tPA).

2.1.3. Σύστημα ινωδόλυσης

Ο κύριος ρόλος του ινωδολυτικού συστήματος είναι η διάσπαση των θρόμβων (Εικόνα 6), που περιέχουν ινώδες, μέσω της κύριας εξωκυτταρικής πρωτεάσης της πλασμίνης, ώστε να διατηρηθεί η διαπερατότητα του αγγείου (65). Η ενεργοποίηση του προενζύμου, πλασμινογόνου, σε πλασμίνη καταλύεται από τους φυσικούς ενεργοποιητές πλασμινογόνου, τον τύπο-ουροκινάσης (uPA) και τον ιστικό-τύπο (tPA) (66). Ο tPA, ο κυριότερος ενεργοποιητής πλασμινογόνου, εκκρίνεται στο

αγγειακό σύστημα από τα αγγειακά ενδοθηλιακά κύτταρα (VECs) ως ενεργό ένζυμο. Η ενεργοποίηση του πλασμινογόνου καθορίζεται από τη γραμμομοριακή ισορροπία του tPA και του τύπου 1 ανασταλτή ενεργοποίησης πλασμινογόνου (PAI-1), καθώς ο PAI-1 βρίσκεται σε περίσσεια στο πλάσμα (67). Η ενεργοποίηση του πλασμινογόνου λαμβάνει χώρα όταν ο tPA και το πλασμινογόνο είναι δεσμευμένα ταυτόχρονα σε αδιάλυτα υλικά, όπως για παράδειγμα στο ινώδες (68). Η πλασμίνη κόβει και αποδομεί τόσο το ινωδογόνο όσο και το ινώδες σε παρόμοια κομμάτια. Εξαιρεση, αποτελούν τα διμερή του ινώδους (D-dimer), τα οποία παράγονται ύστερα μόνο από διασύνδεση (cross-link) του ινώδους με την τρασγλουταμινάση FXIIIa (ενεργοποιημένος παράγοντας XIII, FXIIIa) (69). Επειδή μόνο το ινώδες, και όχι το ινωδογόνο, επιταχύνει την ενεργοποίηση του πλασμινογόνου, που επάγεται από το tPA, η παραγόμενη πλασμίνη επαρκεί ώστε να αποδομήσει με επιτυχία το ινώδες, το οποίο είναι προσδεμένο στην πλασμίνη, στα προϊόντα αποδόμησης ινώδους. Επομένως, το ινώδες, συμπεριλαμβανομένου και του διαλυτού ινώδους, αλλά όχι του ινωδογόνου, θεωρείται ως ο φυσιολογικός στόχος της πλασμίνης *in vivo*.



Εικόνα 6: Σχηματική αναπαράσταση του μηχανισμού ενεργοποίησης πλασμινογόνου και ινωδολύσης και οι τροποποιήσεις της από τα αγγειακά ενδοθηλιακά κύτταρα (VECs) και τα αιμοπετάλια. Ο κύκλος επάνω δεξιά δείχνει τον μηχανισμό ενεργοποίησης πλασμινογόνου και την ινωδολύση. Τα VECs εκκρίνουν και συγκρατούν το tPA και διατηρούν ικανοποιητική ινωδολυτική ικανότητα. Όταν παραχθεί το ινώδες, δεσμεύονται στην επιφάνεια του ινώδους tPA και πλασμινογόνο. Το κάτω δεξιά τμήμα της εικόνας απεικονίζει την ανασταλτική

λειτουργία των VECs στο μηχανισμό της ινωδόλυσης. Το κάτω αριστερά τμήμα της εικόνας αναπαριστά την ανασταλτική δράση των αιμοπεταλίων στον μηχανισμό της ινωδόλυσης. Τα ενεργοποιημένα αιμοπετάλια εκκρίνουν PAI-1 και την καταλυτική υπομονάδα A του FXIIIa, η οποία συνδέει την α2-αντιπλασμίνη με το ινώδες, ώστε να σταθεροποιηθεί ο θρόμβος. Στο πάνω αριστερά τμήμα της εικόνας φαίνεται πως στο πλάσμα, ελεύθερο tPA και ελεύθερη πλασμίνη αναστέλλονται από το PAI-1 και την α2-αντιπλασμίνη, αντίστοιχα. Ο PAI-1 αναστέλλει επίσης την λειτουργία του tPA στα VECs και ρυθμίζει την ενεργοποίηση του πλασμινογόνου.

- Ενεργοποιητές πλασμινογόνου (PAs): ο tPA παράγεται και εκκρίνεται από τα VECs μέσω αυτόνομων ή ρυθμιζόμενων μηχανισμών (70) υπό τη μορφή μονής έλικας (71). Ο tPA αποκτά περίπου 10 φορές υψηλότερη ενεργότητα (72), είτε μετά την μετατροπή του στην διπλής έλικας μορφή του, η οποία καταλύεται από την πλασμίνη (73), είτε αφού προσδεθεί στο ινώδες (74), παίζοντας έτσι καθοριστικό ρόλο στην ενδαγγειακή ινωδόλυση. Ο uPA εκφράζεται σε διάφορα κύτταρα, όπως τα φλεβμονώδη και καρκινικά κύτταρα (75). Αρχικά παράγεται ως ένα μονής έλικας προένζυμο, το οποίο μετατρέπεται σε μια διπλής έλικας πρωτεάση, ύστερα από ωρίμανση, και δρα κύριως εξωαγγειακά (π.χ. ιστική ανάπλαση και αγγειογένεση) μαζί με τον ειδικό του υποδοχέα, uPAR (76, 77).
- Καταστολείς PA: ο PAI-1 και καταστολέας PA ο τύπου 2, οι οποίοι ρυθμίζουν την ενεργότητα των ενεργοποιητών πλασμινογόνου, παίζουν καθοριστικό ρόλο σε μια πληθώρα παθοφυσιολογικών καταστάσεων (78) και ανήκουν στην οικογένεια ανασταλτών των πρωτεασών σερίνης (SERPIN). Ο PAI-2 μπορεί να αναστείλλει τον uPA και τον tPA (79). Τα επίπεδα του PAI-2 στο πλάσμα είναι οριακά ανιχνεύσιμα, εκτός από την περίοδο της εγκυμοσύνης (80), και η ικανότητά του να αναστέλλει το tPA είναι ασθενέστερη συγκριτικά με τον PAI-1 (81).
- Πλασμινογόνο: είναι μια μονής έλικας γλυκοπρωτεΐνη, η οποία παράγεται από το ήπαρ και κυκλοφορεί στο αίμα σε αδρανή μορφή. Η ενεργοποίηση του πλασμινογόνου από το uPA ή το tPA επάγεται από την ικανότητα κυτταρικών υποδοχέων να αλλάζουν τη διαμόρφωση του πλασμινογόνου (82). Συγκεκριμένα, ο uPA παράγεται και εκκρίνεται ως προένζυμο (προ- uPA) και ενεργοποιείται αφού προσδεθεί στον κυτταρικό του υποδοχέα, τον uPAR. Επομένως, η επαρκής ενεργοποίηση του πλασμινογόνου εξαρτάται από: α) πρόσδεση του uPA στον υποδοχέα του, β) πρόσδεση του πλασμινογόνου στην κυτταρική επιφάνεια και γ) αλληλεπίδραση μεταξύ uPA και πλασμινογόνου (83). Ωστόσο, η πρόσδεση του πλασμινογόνου και αργότερα η παραγωγή πλασμίνης δεν περιορίζονται μόνο

στην κυτταρική επιφάνεια. Πολλά εξωκυττάρια στοιχεία, όπως το ινώδες, η λαμίνη και η φιμπρονεκτίνη, έχουν την ικανότητα πρόσδεσης του πλασμινογόνου. Για παράδειγμα, η ταυτόχρονη απορρόφηση του πλασμινογόνου και του tPA στο ινώδες οδηγεί σε επαρκή επίπεδα παραγωγής πλασμίνης, γεγονός που επάγει την ινωδόλυση (84). Η φυσιολογική ρύθμιση του συστήματος πλασμινογόνου/πλασμίνης εναπόκειται σε διάφορες πρωτεάσες και αναστολείς πρωτεασών. Ο κύριος αναστολέας αυτού του συστήματος είναι η α 2-αντιπλασμίνη (α 2AP). Ο αναστολέας αυτός διακόπτει μόνο την ενεργότητα της ελεύθερης πλασμίνης, ενώ δεν αναστέλλει την πλασμίνη που σχετίζεται με την κυτταρική επιφάνεια (85). Επίσης, το σύστημα πλασμινογόνου/πλασμίνης ρυθμίζεται και στο στάδιο ενεργοποίησης πλασμινογόνου από δύο αναστολείς πρωτεασών σερίνης, τους PAI-1 και PAI-2.

- Πλασμίνη: η κύρια λειτουργία της πλασμίνης είναι η λύση και η αποικοδόμηση του θρόμβου από τις εξωκυττάρια πρωτεΐνες. Η πλασμίνη μπορεί επίσης να ενεργοποιήσει μεταλλοπρωτεΐνες του υποστρώματος (MMPs), όπως την MMP-1, την MMP-3 και την MMP-9, και αυξητικούς παράγοντες, όπως ο TGF- β , ο βασικός αυξητικός παράγοντας των ινοβλαστών (bFGF) και ο αγγειακός ενδοθηλιακός παράγοντας (VEGF) (86).
- Ινώδες: Η δομή του ίδιου του ινώδους ρυθμίζει την αποτελεσματικότητα της ινωδόλυσης αλλάζοντας ταυτόχρονα το ρυθμό ενεργοποίησης του πλασμινογόνου και τη διαπερατότητα του θρόμβου, τα οποία ρυθμίζονται από την απομάκρυνση του θρόμβου (87). Η αφαίρεση του θρόμβου, η οποία επάγεται από την διαδικασία της ινωδόλυσης, καθιστά το θρόμβο ανθεκτικό στη θρομβόλυση μέσω τροποποίησης της δομής του θρόμβου καθώς και του σχήματος και της λειτουργίας των συμβαλλόμενων αιμοπεταλίων και ερυθρών αιμοσφαιρίων (88). Επιπλέον, η πρόσδεση των ερυθρών αιμοσφαιρίων στο ινώδες, μέσω ειδικού υποδοχέα, τροποποιεί επίσης τη δομή του ινώδους ώστε να είναι ανθεκτικότερο στην ινωδόλυση (89).
- α 2-αντιπλασμίνη: Η α 2AP, η οποία ανήκει στην οικογένεια SERPIN, αναστέλλει ειδικά την ελεύθερη κυκλοφορούμενη πλασμίνη, δημιουργώντας ένα σύμπλοκο (90). Όταν όμως, παράγεται πλασμίνη από πλασμινογόνο, το οποίο έχει ήδη προσδεθεί στο ινώδες, τότε η ανασταλτική δράση της α 2AP παύει να είναι λειτουργική και η πλασμίνη διατηρείται ενεργή στην επιφάνεια του ινώδους. Επομένως, η πλασμίνη η οποία παράγεται στην επιφάνεια του ινώδους

προστατεύεται από την άμεση ανασταλτική δράση της α2AP, με αποτέλεσμα να συμβάλει ουσιαστικά στην ινωδόλυση (66).

- **FXIII:** Ο ενεργοποιημένος παράγοντας XIII (FXIIIa), ο οποίος προέρχεται είτε από το πλάσμα είτε βρίσκεται στην επιφάνεια των αιμοπεταλίων, καταλύει την διασύνδεση των γ-αλυσίδων των μονομερών του ινώδους (69). Το ένζυμο αυτό καταλύει επίσης την διασύνδεση της α2AP με το ινώδες, η οποία επιτρέπει στην α2AP να παραμείνει ενεργή (91), (92). Μόλις συνδεθεί η α2AP, ο θρόμβος προστατεύεται από πρόωμη λύση και επιβιώνει ως αιμοστατικός θρόμβος για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα (93), (94), (95).

2.2. Αυξημένος κίνδυνος αιμορραγίας στη ΧΝΑ

Αιμορραγικά επεισόδια έχουν παρατηρηθεί στο 40-50% των ασθενών με ΧΝΑ ή σε ασθενείς υπό αιμοκάθαρση (96). Σύμφωνα με άλλη μελέτη αναφέρονται αιμορραγικά επεισόδια στο 24% των ασθενών σε αιμοκάθαρση (97). Κλινικά, η αυξημένη αιμορραγική διάθεση σε ασθενείς με ΧΝΑ μπορεί να εκδηλωθεί ως γαστρεντερική αιμορραγία, αιμορραγία από τα σημεία φλεβοκέντησης, αιμορραγία του αμφιβληστροειδούς, υποδόριο αιμάτωμα, επίσταξη, αιματουρία, εκχύμωση, πορφύρα, αιμορραγία από τα ούλα, αιμορραγία από τα γεννητικά όργανα, αιμόπτυση, τελαγγειεκτασία, αιμάρθρωση και πετέχειες (98).

2.2.1. Αιμοπεταλιακά α-κοκκία

Έχει βρεθεί πως η λειτουργικότητα των αιμοπεταλίων είναι μειωμένη στους ασθενείς με σοβαρή νεφρική βλάβη (99). Μία πλέον καλά αναγνωρισμένη ανωμαλία της φυσιολογίας των αιμοπεταλίων, η οποία συμβάλλει στη δυσλειτουργία των αιμοπεταλίων επιφέροντας αιμορραγικά επεισόδια σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια, είναι η διατάραξη των α-κοκκίων των αιμοπεταλίων (100). Φυσιολογικά, τα α-κοκκία περιέχουν αιμοπεταλιακό παράγοντα 4 (platelet factor 4), TGF-β1, PDGF, φμπρονεκτίνη, Β-θρομβοσφαιρίνη, παράγοντα von Willebrand (vWF), ινωδογόνο, σεροτονίνη και τους παράγοντες της πήξης V και XIII. Οι ουραιμικοί ασθενείς έχουν στα α-κοκκία των αιμοπεταλίων αυξημένη αναλογία ATP/ADP και μειωμένη ποσότητα σεροτονίνης.

Επιπρόσθετα, η απελευθέρωση ATP, η οποία επάγεται από τη θρομβίνη, σε συνδυασμό με την αυξημένη περιεκτικότητα ασβεστίου και τη διαταραγμένη ενδοκυτταρική ροή ασβεστίου σε διάφορα ερεθίσματα, έχουν συσχετιστεί με τη δυσλειτουργία των αιμοπεταλίων και την αιμορραγική διάθεση στους ουραιμικούς ασθενείς (101). Τα αιμοπετάλια των ουραιμικών ασθενών παρουσιάζουν απορυθμισμένο μεταβολισμό αραχιδονικού οξέος και προσταγλανδίνης, με μειωμένη σύνθεση ή/και απελευθέρωση θρομβοξάνης A₂, έχοντας ως αποτέλεσμα μειωμένη ικανότητα προσκόλλησης και συσσώρευσης των αιμοπεταλίων, που οδηγεί τελικά σε αιμορραγικές διαταραχές, γεγονός που μπορεί να αναστραφούν με θεραπεία περιτοναϊκής κάθαρσης (102).

Επίσης, έχει αναφερθεί πως θραύσματα ινωδογόνου που κυκλοφορούν στο περιφερικό αίμα έχουν την ικανότητα παρέμβασης στο σύστημα της αιμόστασης, καθώς προσδένονται ανταγωνιστικά στον γλυκοπρωτεϊνικό υποδοχέα (GP) IIb/IIIa των αιμοπεταλίων με αποτέλεσμα τη μειωμένη ικανότητα προσκόλλησης και συσσώρευσης των αιμοπεταλίων (103). Η αιμοκάθαρση αποτελεί μια κατάσταση που επηρεάζει συνολικά τον οργανισμό, συμπεριλαμβανομένων και των αιμοπεταλίων. Αρχικά, διάφορες ουραιμικές τοξίνες, όπως η φαινόλη, το φαινολικό οξύ και το γουανιδινοσουκινικό οξύ, επηρεάζουν την αιμοπεταλιακή λειτουργία (104, 105). Ωστόσο, δεν έχει ανιχνευθεί συσχέτιση μεταξύ του χρόνου ροής (bleeding time) και των διαλυτών ουραιμικών μεταβολιτών (106).

2.2.2. Αλληλεπίδραση αιμοπεταλίων με το αγγειακό τοίχωμα

Η πρόσδεση των αιμοπεταλίων στο αγγειακό τοίχωμα ρυθμίζεται από τις πρωτεΐνες προσκόλλησης ινωδογόνο και vWF και τους υποδοχείς GP Ib, καθώς και του συμπλόκου GP IIb/IIIa (60). Έχουν παρατηρηθεί στους ουραιμικούς ασθενείς μειωμένα επίπεδα GP Ib στα αιμοπετάλια (96), γεγονός το οποίο αποδόθηκε στην αυξημένη πρωτεόλυση της GP Ib που μπορεί να γίνει κάτω από αυτές τις συνθήκες (107). Η ανεπαρκής πρόσδεση ινωδογόνου και vWF στα ενεργοποιημένα αιμοπετάλια ουραιμικών ασθενών πιθανά ευθύνεται για τη μειωμένη λειτουργικότητα του συμπλόκου GP IIb/IIIa. Το πρόβλημα πρόσδεσης μπορεί να σχετίζεται με την παρέμβαση ουραιμικών τοξινών στη διαδικασία της πρόσδεσης, καθώς παρουσιάζεται βελτίωση του προβλήματος με τη θεραπεία περιτοναϊκής κάθαρσης (108, 109, 110).

Επίσης, μια λειτουργική διαταραχή της αλληλεπίδρασης του vWF με τα αιμοπετάλια μπορεί να συσχετιστεί με αυξημένη αιμορραγική διάθεση, καθώς το πρόβλημα αυτό μπορεί να διορθωθεί στον ουραιμικό ασθενή με τη χρήση κρυοϊζήματος και δεσμοπρεσσίνης (111, 112). Επιπλέον, αγγειοδραστικές ουσίες, όπως το μονοξείδιο του αζώτου (NO), που αναστέλλουν την συγκόλληση των αιμοπεταλίων, η οποία πραγματοποιείται με τον σχηματισμό της διαλυτής γουανιλικής κυκλάσης (cGMP) ή της προστακυκλίνης, τα οποία ρυθμίζουν τον αγγειακό τόνο, μπορεί να συμβάλουν στην μειωμένη λειτουργία του συστήματος της αιμόστασης που παρατηρείται στη νεφρική ανεπάρκεια. Τα επίπεδα προστακυκλίνης στο πλάσμα, η παραγωγή NO από τα αιμοπετάλια και η συγκέντρωση των μεταβολιτών του NO παρουσιάζουν αύξηση στο πλάσμα των ουραιμικών ασθενών, συμβάλλοντας έτσι σε ένα δυσλειτουργικό σύστημα αιμόστασης, με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγικής διάθεσης (113, 114).

2.2.3. Νεφρική αναιμία

Ένας σημαντικός παράγοντας εμφάνισης αιμορραγικών διαταραχών στους ουραιμικούς ασθενείς είναι η αναιμία της ΧΝΑ (115). Η αναιμία επηρεάζει άμεσα τον χρόνο ροής στους ασθενείς με ΧΝΑ (116, 117). Τα ερυθρά αιμοσφαίρια, σε συνδυασμό με ερεθίσματα τα οποία οδηγούν σε απελευθέρωση ADP και απενεργοποίηση της προστακυκλίνης, οδηγούν σε συγκέντρωση των αιμοπεταλίων σε όλο το μήκος του αγγειακού τοιχώματος εντός της αιματικής ροής με αποτέλεσμα να ενεργοποιείται η αιμοπεταλιακή λειτουργία (118). Επίσης, η αιμοσφαιρίνη μειώνει τη βιοδιαθεσιμότητα του NO (119).

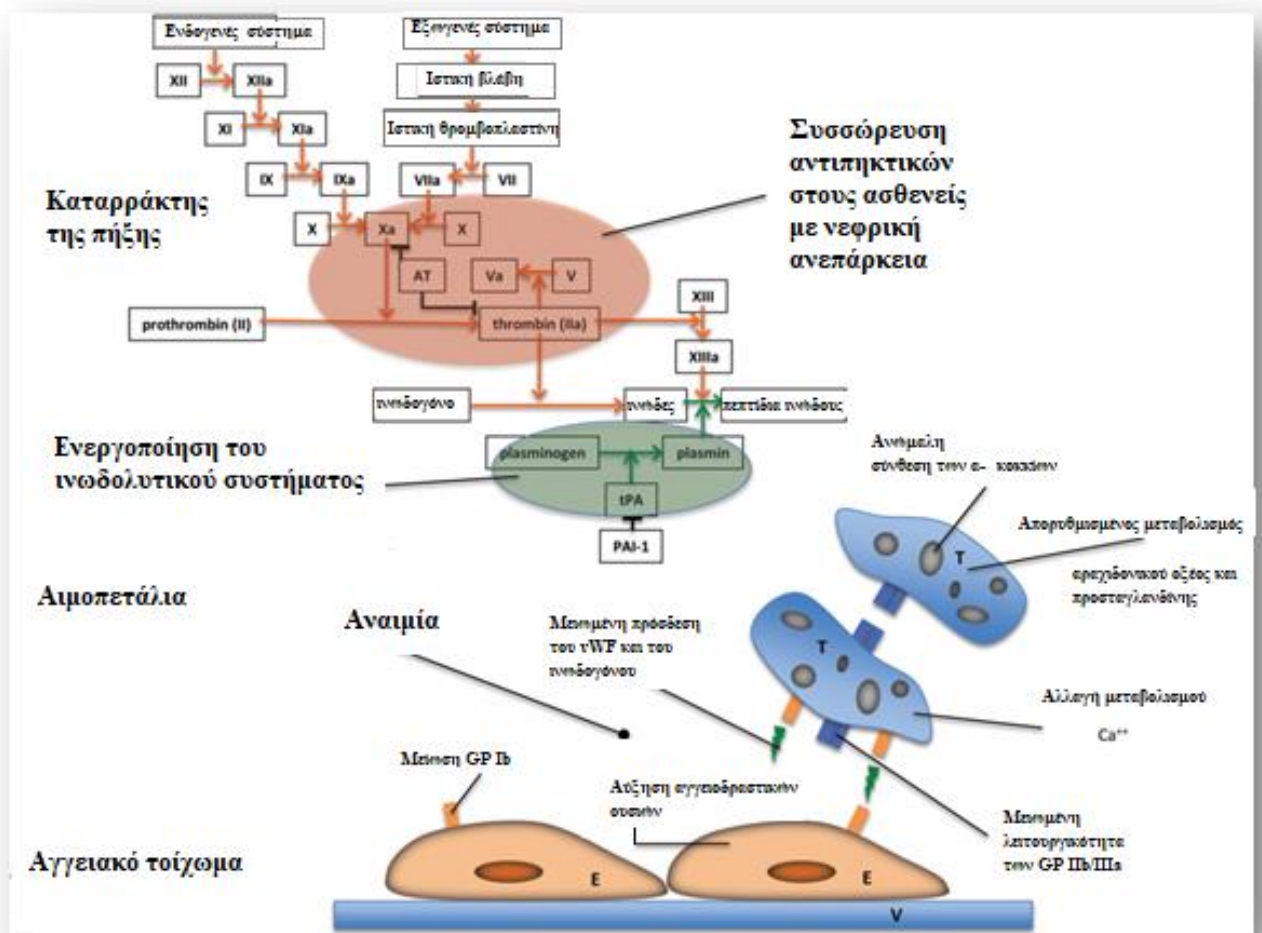
Η μειωμένη αλληλεπίδραση των αιμοπεταλίων με το αγγειακό τοίχωμα, η μειωμένη απελευθέρωση ADP και η απενεργοποίηση της προστακυκλίνης, καθώς η μειωμένη απομάκρυνσή του NO είναι απόρροια της αναιμίας. Επομένως, η αναιμία μειώνει έμμεσα την αιμοπεταλιακή λειτουργία. Τα ευρήματα αυτά υποστηρίζονται από παρατήρηση αυραιμικών ασθενών στους οποίους χορηγήθηκαν ερυθρά αιμοσφαίρια (120) ή ερυθροποιητίνη (121, 122) και ο χρόνος ροής τους διορθώθηκε. Ωστόσο, φυσιολογικά επίπεδα αιματοκρίτη συνδέθηκαν με αυξημένα επεισόδια εμφράγματος μυοκαρδίου και υψηλότερη θνησιμότητα (123). Επομένως, σε ασθενείς που υπόκεινται σε αιμοκάθαρση ή περιτοναϊκή κάθαρση θα πρέπει να ορίζεται ιδανικά επίπεδα αιματοκρίτη, ώστε να αποφευχθούν τόσο οι αιμορραγικές διαταραχές όσο και τα θρομβωτικά επεισόδια.

2.2.4. Φάρμακα

Οι αλληλεπιδράσεις των φαρμάκων με τα αιμοπετάλια έχουν ουσιώδη επίδραση στη λειτουργικότητα των αιμοπεταλίων και κατ' επέκταση στις αιμορραγικές διαταραχές ή στη μη φυσιολογική συσσώρευση των αιμοπεταλίων ασθενών με ΧΝΑ. Αντιβιοτικά όπως οι κεφαλοσπορίνες τρίτης γενιάς και οι β-λακτάμες παίζουν καθοριστικό ρόλο σε τέτοιου είδους περιστατικά (124), (125). Τα β-λακταμικά αντιβιοτικά μπορούν να αλληλεπιδράσουν με τη λειτουργικότητα της μεμβράνης των αιμοπεταλίων επηρεάζοντάς την μέσω υποδοχέων ADP. Η επίδραση των αντιβιοτικών στα αιμοπετάλια σχετίζονται με την δοσολογία και τη χρονική διάρκεια της αγωγής. Η ασπιρίνη αποτελεί άλλο ένα συχνά χορηγούμενο φάρμακο σε ασθενείς με ΧΝΑ λόγω του υψηλού επιπολασμού των καρδιαγγειακών διαταραχών και την πρόληψη σχηματισμού θρόμβων στις φλέβες που καταπονούνται κατά την διαδικασία της αιμοκάθαρσης. Έχει βρεθεί πως η ασπιρίνη προκαλεί μεγαλύτερη παράταση του χρόνου ροής σε ασθενείς με ΧΝΑ σε σχέση με δείγμα ελέγχου (μάρτυρες) με φυσιολογική νεφρική λειτουργία (126).

Επιπρόσθετα, υπάρχουν και άλλα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα που επηρεάζουν τη λειτουργικότητα των αιμοπεταλίων μέσω αναστολής του ενζύμου κυκλοοξυγενάση. Όμως, η επιρροή είναι αντιστρεπτή μετά το πέρας της αγωγής. Καθώς τα περισσότερα αντιπηκτικά φάρμακα απομακρύνονται από τους νεφρούς, είναι πιθανό να συσσωρευτούν εκεί εάν η δοσολογία τους δεν έχει ρυθμιστεί κατάλληλα σύμφωνα με τη νεφρική λειτουργία του εκάστοτε ασθενούς (127). Τέτοιου είδους αντιπηκτικά φάρμακα, τα οποία μπορούν να συσσωρευτούν επί μειωμένης νεφρικής λειτουργίας, είναι μεταξύ άλλων οι ηπαρίνες χαμηλού μοριακού βάρους (LMWHs), οι άμεσοι αναστολείς του ενεργοποιημένου παράγοντα X όπως το δαναπαροϊδικό νάτριο (danaparoid) και η φονταπαρινόξη (fondaparinux) καθώς και οι άμεσοι αναστολείς της θρομβίνης όπως η λεπιρουδίνη (refludan) και η δαμπιγατράνη (dabigatran). Ο αυξημένος κίνδυνος αιμορραγίας στους ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια οφείλεται στις αλλαγές των αιμοπεταλίων, οι οποίες σχετίζονται με την σύσταση των α-κοκκίων. Συγκεκριμένα οι αλλαγές στα α-κοκκία αφορούν στην απορύθμιση του μεταβολισμού του αραχιδινικού οξέος και της προσταγλανδίνης, κυκλοφορούντα θραύσματα ινωδογόνου, διαφορετική περιεκτικότητα και κινητικότητα ασβεστίου και οξειδωτικό στρες (Εικόνα 7).

Έχει βρεθεί άμεση συσχέτιση μεταξύ της αυξημένης ενεργοποίησης του ινωδολυτικού συστήματος και του οξειδωτικού στρες σε ασθενείς υπό αιμοκάθαρση, το οποίο μπορεί να αποτελεί αντίδραση στον μηχανισμό της πήξης του αίματος (128). Κατά τη διάρκεια της αιμοκάθαρσης, μία επιπλέον ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων εντός του φίλτρου της αιμοκάθαρσης συμβάλει στον αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας.



Εικόνα 7: Σχηματική αναπαράσταση του καταρράκτη της πήξης, της συμμετοχής των αιμοπεταλίων και του αγγειακού τοιχώματος στη ΧΝΑ. Συγκεκριμένα, στον κόκκινο κύκλο φαίνεται η συγκέντρωση αντιπηκτικών στους ασθενείς με ΧΝΑ. Στον πράσινο κύκλο φαίνεται η ενεργοποίηση του ινωδολυτικού συστήματος. Στα αιμοπετάλια των ασθενών με ΧΝΑ παρατηρείται μη φυσιολογική σύνθεση α-κοκκίων, απορυθμισμένος μεταβολισμός αραχιδονικού οξέος και προσταγλάνδινης, μειωμένη λειτουργικότητα της γλυκοπρωτεΐνης Πβ/IIIα και διαφορετικός μεταβολισμός ασβεστίου. Παρατηρείται επίσης μειωμένη ικανότητα πρόσδεσης του vWF και του ινωδογόνου. Αυτό οδηγεί σε μειωμένη αλληλεπίδραση μεταξύ αιμοπεταλίων και αγγειακού τοιχώματος.

2.3. Αυξημένος κίνδυνος θρόμβωσης στη ΧΝΑ

Ο κίνδυνος φλεβικής θρομβοεμβολής είναι αυξημένος στους ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια (98, 129, 130). Τα ποσοστά θνησιμότητας, τα οποία σχετίζονται

με πνευμονική εμβολή, είναι υψηλότερα σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια από ότι σε ασθενείς χωρίς νεφρική ανεπάρκεια. Η θρομβοεμβολή έχει δύο φορές υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης σε ασθενείς με προχωρημένη νεφρική νόσο (131, 132, 133), ενώ οι ασθενείς που νοσηλεύονται με νεφρική βλάβη παρουσιάζουν ακόμη υψηλότερα ποσοστά κινδύνου (134). Τα ποσοστά κινδύνου ξεκινούν να αυξάνονται όταν ο υπολογιζόμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης (eGFR) πέφτει <75 mL/min/1.73 m². Έχει φανεί πως κατά τη διάρκεια των αρχικών σταδίων της ΧΝΑ ο κίνδυνος θρομβώσεων σχετίζεται με την αλβουμινουρία (135). Οι κλινικά σημαντικές θρομβώσεις που μπορεί να αναπτύξουν οι ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια είναι εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση με ή χωρίς παρουσία πνευμονικής εμβολής, θρόμβωση σε φλέβα πρόσβασης για αιμοκάθαρση (είτε σε αναστόμωση για την σύνδεση του αρτηριακού και φλεβικού δικτύου του ασθενούς ή σε μόσχευμα για την επίτευξη της αρτηριοφλεβικής σύνδεσης), θρόμβωση κεντρικού φλεβικού καθετήρα με ή χωρίς θρόμβωση της κεντρικής φλέβας και θρόμβωση του δεξιού κόλπου. Επιπρόσθετα, ο σχηματισμός θρόμβου μπορεί να πραγματοποιηθεί και σε αρτηρίες στις οποίες έχει σχηματιστεί αθηρωματική πλάκα και εκδηλώνεται ως οξύ στεφανιαίο σύνδρομο, εγγεφαλοαγγειακό επεισόδιο ή περιφερική αποφρακτική αρτηριοπάθεια (130).

2.3.1. Καταρράκτης της πήξης

Οι ασθενείς με ΧΝΑ έχουν αυξημένα επίπεδα ινωδογόνου στο αίμα, που συμβάλει άμεσα σε μια υπερπηκτική προδιάθεση. Αυτό σχετίζεται με αυξημένα επίπεδα φλεγμονωδών δεικτών όπως η C αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP) και η ιντερλευκίνη-6 (136, 137). Επιπρόσθετα, έχουν παρατηρηθεί αυξημένα επίπεδα ιστικού παράγοντα στο πλάσμα ασθενών με νεφρική ανεπάρκεια. Εκτός από τον μηχανισμό της πήξης, ο ιστικός παράγοντας μπορεί να συμβάλει και στη φλεγμονή καθώς μπορεί να επάγει την φλεγμονώδη μεταγραφή του παράγοντα Nf-κB (138). Έχει βρεθεί επίσης πως τα επίπεδα των ενεργοποιημένων παραγόντων της πήξης XIIa και VIIa καθώς και το σύμπλοκο της ενεργοποιημένης πρωτεΐνης C και το σύμπλοκο θρομβίνης-αντιθρομβίνης (TAT) είναι αυξημένα σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια (139,140). Αντίθετα, η λειτουργικότητα της αντιθρομβίνης μειώνεται (141). Ένα κλινικά σημαντικό σύστημα, το οποίο μπορεί να σχετίζεται με την υπερπηκτική προδιάθεση των ασθενών με νεφρική ανεπάρκεια είναι το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης καθώς η ενεργοποίηση του έχει συσχετιστεί με αυξημένα επίπεδα ινωδογόνου, D-dimer και PAI-1 στο πλάσμα (142). Ο PAI-1

αναστέλλει την ενεργοποίηση του ινωδολυτικού συστήματος καθώς αναστέλλει τον tPA και uPA.

2.3.2. Αιμοπετάλια

Σε ασθενείς που υποβάλλονται σε περιτοναϊκή κάθαρση, έχει βρεθεί πως τα αιμοπετάλια τους μπορούν να ενεργοποιηθούν ως αποτέλεσμα της υποαλβουμιναιμίας (143). Έχει παρατηρηθεί πως σε ουραιμικούς ασθενείς, μειωμένα επίπεδα L-αργινίνης και NO πλάσματος έχουν συσχετιστεί με αυξημένη συσσώρευση αιμοπεταλίων. Αυτό υποστηρίζεται από το γεγονός ότι συγκεντρώνεται μια ουραιμική τοξίνη, το φαινυλαιθανικό οξύ, το οποίο δεσμεύει την επαγωγίμη συνθετάση του NO (inducible NO synthase, iNOS) με αποτέλεσμα να μειώνεται η παραγωγή του NO (144). Έχει επίσης, σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια έχουν παρατηρηθεί αυξημένα επίπεδα φωσφατιδυλοσερίνης στην επιφάνεια των αιμοπεταλίων (145) γεγονός που έχει συσχετιστεί με την ενεργοποίηση της κασπάσης-3. Η φωσφατιδυλοσερίνη προσδένεται στον ενεργοποιημένο παράγοντα V, επάγοντας έτσι την πρόσδεση του παράγοντα X με αποτέλεσμα την παραγωγή θρομβίνης και σχηματισμό του θρόμβου (145).

2.3.3. Ενδοθήλιο

Το ενδοθήλιο έχει εξίσου σημαντικό ρόλο στο μηχανισμό της αιμόστασης. Είναι υπεύθυνο για την έκκριση παραγόντων που ρυθμίζουν: α) τον καταρράκτη της πήξης, όπως ο PAI-1 και ο vWF, β) τον αγγειακό τόνο, γ) το οξειδωτικό στρες, δ) τις φλεγμονώδεις αποκρίσεις, καθώς και για την παραγωγή ενδοθηλιακών μικροκυστιδίων (MPs) (146, 147). Επιπρόσθετα, επηρεάζει τον μηχανισμό της αιμόστασης μέσω διαδικασιών πολλαπλασιασμού/επιδιόρθωσης που συμπεριλαμβάνουν και ενδοθηλιακά προγονικά κύτταρα (EPCs) (148, 149). Το ενδοθήλιο ενδέχεται να χάσει τις αντι-θρομβογόνες ιδιότητές του εάν δεχθεί διάφορα ερεθίσματα, στα οποία συμπεριλαμβάνονται η θρομβίνη, η υποξία, η διατημητική πίεση, τα οξειδωτικά μέσα, η ιντερλευκίνη-1, ο TNF-α, η ιντερφερόνη-γ, η δεσμοπρεσσίνη και η ενδοτοξίνη (146).

Η βλάβη των ενδοθηλιακών κυττάρων των ασθενών με νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου, σε συνδυασμό με θρομβοφιλία, μπορεί να οδηγήσει σε διαταραχές της αιμόστασης. Η ομοκυστεΐνη έχει ρυθμιστικό ρόλο μεταξύ της νεφρικής

δυσλειτουργίας και της βλάβης των ενδοθηλιακών κυττάρων. Μπορεί να αναστείλει το εξαρτώμενο από τη θρομβομοντουλίνη ενεργοποιημένο σύστημα της πρωτεΐνης c, που οδηγεί σε μόνιμη ενεργοποίηση της θρομβίνης και τελικά σε σχηματισμό ινώδους. Επίσης, παρεμβαίνει στην ενδοθηλιακή έκκριση του tPA οδηγώντας σε υποϊνωδόλυση. Η υπερομοκυστεϊναιμία επηρεάζει επίσης, τον υπενδοθηλιακό κυτταρικό πολλαπλασιασμό καθώς οδηγεί σε ενεργοποίηση της μεταλλοπρωτεϊνάσης-9. Επίσης, έχει βρεθεί πως αυξημένα επίπεδα PAI-1 αποτελούν δείκτη ενεργοποίησης ενδοθηλιακών κυττάρων. Ωστόσο, η αυξημένη συγκέντρωση ινωδογόνου, διμερών D, συμπλόκου θρομβίνης-αντιθρομβίνης, παράγοντα VII, vWF, θρομβομοντουλίνης και PAI-1 στο πλάσμα μπορεί να υποδεικνύει ενδοθηλιακή κυτταρική βλάβη και θρομβοφιλική κατάσταση σε ουραιμικούς ασθενείς (146).

Επιπρόσθετα, έχει βρεθεί πως τα αιμοπετάλια και το σύστημα της πήξης των ασθενών με νεφρική ανεπάρκεια μπορεί να ενεργοποιηθούν σε αγγεία με αθηρωσκληρωτική πλάκα, συμβάλλοντας έτσι στο σχηματισμό φλεβικής θρόμβωσης σε διάφορα αγγειακά σημεία. Σε μία πληθυσμιακή μελέτη παρατηρήθηκε ότι 26% των ασθενών με φλεβική θρόμβωση είχε θετικό ιστορικό συμπτωματικής αθηρωσκλήρωσης (150). Επίσης, η μικροαλβουμιουρία έχει συσχετιστεί με την εμφάνιση φλεβικής θρόμβωσης. Αυτό πιθανά οφείλεται στο γεγονός πως η αλβουμιουρία αντανάκλα τη σοβαρότητα της ενδοθηλιακής βλάβης, η οποία με τη σειρά της επάγει το σχηματισμό θρόμβου (151).

2.3.4. Μικροκυστίδια

Έχει βρεθεί πρόσφατα πως τα μικροκυστίδια έχουν προπηκτικές ιδιότητες, με αποτέλεσμα πιθανώς να έχουν σημαντικό ρόλο στο μηχανισμό της πήξης (147, 152). Τα μικροκυστίδια προέρχονται από την πλασματική μεμβράνη διαφόρων κυττάρων, όπως ενδοθηλιακά κύτταρα, αιμοπετάλια καθώς και μονοκύτταρα/μακροφάγα (147). Ο σχηματισμός τους αποτελεί το αποτέλεσμα της κυτταρικής ενεργοποίησης κατά την διάρκεια φλεγμονωδών διαδικασιών αλλά πραγματοποιείται και κατά τη διάρκεια φυσιολογικών διαδικασιών όπως η κυτταρική διαφοροποίηση και γήρανση.

Αυξημένα επίπεδα μικροκυστιδίων έχουν περιγραφεί σε παθήσεις με αυξημένη προπηκτική διάθεση, όπως η χρόνια νεφρική ανεπάρκεια αλλά και ο καρκίνος (147). Η προπηκτική τους δράση προέρχεται από την παρουσία φωσφατιδυλοσερίνης και ιστικού παράγοντα, που επάγουν την μετατροπή της προθρομβίνης σε θρομβίνη, στην

επιφάνειά τους (153, 154, 155). Τα μικροκυστίδια, εκτός από τον ιστικό παράγοντα που βρίσκεται στην επιφάνειά τους, απελευθερώνουν επίσης διαλυτό ιστικό παράγοντα με αποτέλεσμα να επάγουν περαιτέρω τον μηχανισμό της πήξης, οδηγώντας έτσι σε υπέρμετρο σχηματισμό θρόμβων. Επιπρόσθετα, τα μικροκυστίδια μπορούν να συμβάλουν στη διαδικασία της πήξης μέσω ενός άλλου μηχανισμού, των microRNAs (miRNAs). Τα miRNAs είναι μικρά μονόκλιωνα RNAs τα οποία δεν κωδικοποιούν πεπτίδια και ρυθμίζουν την γονιδιακή έκφραση μέσω μετα-μεταγραφικών τροποποιήσεων και εκφράζονται από τα περισσότερα κύτταρα (147).

Σύμφωνα με μία έρευνα, τα miRNAs συνδέονται με τη λειτουργικότητα των αιμοπεταλίων μέσω ρύθμισης της μετάφρασης του αιμοπεταλιακού mRNA. Συγκεκριμένα, η έκφραση του υποδοχέα P2Y₁₂, ο οποίος είναι απαραίτητος για την ενεργοποίηση (ύστερα από ερέθισμα οφειλόμενο στο ADP) του GP υποδοχέα IIb/IIIa που οδηγεί σε παρατεταμένη αιμοπεταλιακή συσσώρευση, ρυθμίζεται μέσω των miRNAs (156).

2.3.5. Αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα

Τα αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα (αντιπηκτικά λύκου, αντισώματα καρδιολιπίνης, αντισώματα β2-γλυκοπρωτεΐνης) έχουν ανιχνευτεί σε πολλούς ασθενείς που βρίσκονται υπό θεραπεία αιμοκάθαρσης (157, 158). Τα αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα ενδέχεται να αποτελούν παράγοντα υψηλότερου κινδύνου για σχηματισμό θρόμβωσης στη συγκεκριμένη κατηγορία ασθενών. Μία μελέτη έδειξε αυξημένα επίπεδα αντισωμάτων έναντι καρδιολιπινών IgG σε ασθενείς με επαναλαμβανόμενα επεισόδια φλεβικών θρομβώσεων στις φλέβες που χρησιμοποιούνται για την αιμοκάθαρση (159). Αντιθέτως, η παρουσία αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων ενδέχεται να παρουσιάζεται έπειτα από χρήση ασπιρίνης ή από την ίδια τη διαδικασία της αιμοκάθαρσης, στη συγκεκριμένη κατηγορία ασθενών, χωρίς όμως να έχουν κλινική σημασία. Έχει παρατηρηθεί συσχέτιση ακόμα και για φλεβική στένωση, όχι μόνο θρόμβωση, με την παρουσία των συγκεκριμένων αντισωμάτων (160).

Επιπρόσθετα, έχει παρατηρηθεί αυξημένη επικράτηση αντισωμάτων έναντι των πρωτεϊνών C και S σε ασθενείς υπό αιμοκάθαρση με φλεβική θρόμβωση στα σημεία εισόδου (161). Η κλινική σημασία της συγκεκριμένης παρατήρησης δεν είναι ακόμα πλήρως κατανοητή. Τα αντισώματα έναντι της πρωτεΐνης C θεωρητικά οδηγούν σε αυξημένη λειτουργικότητα του παράγοντα VII και πιθανώς του ενεργοποιημένου

παράγοντα V, με αποτέλεσμα αυξημένη παραγωγή θρομβίνης και τελικά σχηματισμό θρόμβων (146).

3. Νεφρική Ανεπάρκεια Τελικού Σταδίου

Η νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου (ESRD, end stage renal disease) ορίζεται ως η μη αντιστρεπτή μείωση της νεφρικής λειτουργίας, η οποία μπορεί να προκαλέσει τον θάνατο του ασθενούς εάν δεν αντιμετωπισθεί με θεραπεία νεφρικής υποκατάστασης ή μεταμόσχευση νεφρού. Η ΧΝΑ τελικού σταδίου περιλαμβάνεται στο στάδιο 5 της σταδιοποίησης της ΧΝΑ από το NKF KDOQI, το οποίο αφορά ασθενείς με eGFR μικρότερο από 15 mL/min/1.73 m² ή ασθενείς που χρειάζονται αιμοκάθαρση ανεξαρτήτου ρυθμού σπειραματικής διήθησης (162).

3.1. Ενδείξεις και συμπτώματα

Τα σημεία και συμπτώματα που σχετίζονται με την ουραιμία ενδέχεται να εμφανιστούν όταν ο eGFR είναι μεταξύ 10 και 15 mL/min/1.73 m² και παρέχουν απόλυτες ή κοινές ενδείξεις έναρξης της αιμοκάθαρσης. Η ένταση των συμπτωμάτων διαφέρει σημαντικά μεταξύ των ασθενών. Ασθενείς μικρότερης ηλικίας και ασθενείς χωρίς άλλη συνοσηρότητα φαίνεται να αντέχουν σε χαμηλότερα επίπεδα eGFR, χωρίς να αναπτύσσουν τόσα συμπτώματα.

3.1.1. Απόλυτες ενδείξεις

Οι ασθενείς που εμφανίζουν απόλυτες ενδείξεις έναρξης αιμοκάθαρσης, θα πρέπει άμεσα να υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση. Τέτοιες ενδείξεις είναι οι ακόλουθες: α) ουραιμική περικαρδίτιδα ή πλευρίτιδα και β) ουραιμική εγκεφαλοπάθεια. Αυτές οι ενδείξεις παρατηρούνται σπάνια πλέον, καθώς οι ασθενείς υποβάλλονται ήδη σε διαδικασία αιμοκάθαρσης πριν προλάβουν να εμφανιστούν.

3.1.2. Κοινές ενδείξεις

Τα κοινά σημεία και συμπτώματα αποτελούν ένδειξη έναρξης της διαδικασίας της αιμοκάθαρσης χωρίς αυτή να είναι επιτακτική. Τέτοιου είδους ενδείξεις είναι οι ακόλουθες.

- Διατροφικές διαταραχές: Ασθενείς με eGFR <15 mL/min/1.73 m² που παρουσιάζουν ανορεξία, ναυτία, απώλεια βάρους ή κακή θερμιδική πρόσληψη θα πρέπει να ξεκινούν αιμοκάθαρση. Τα συμπτώματα της ανορεξίας και της απώλειας βάρους είναι συνήθως τα πρώτα που εμφανίζονται καθώς

μειώνονται τα επίπεδα του eGFR. Η απώλεια της όρεξης του ασθενή για κρέας είναι ένα σύνηθες πρώιμο σύμπτωμα. (163,164,165, 166). Ασθενείς που εμφανίζουν ανορεξία και απώλεια βάρους, αναπτύσσουν στην πορεία ναυτία και συχνούς εμετούς.

- Επίμονη υπερογκαιμία: Η κατακράτηση νατρίου χειροτερεύει όσο μειώνεται η νεφρική λειτουργία. Η υπερογκαιμία μπορεί να οδηγήσει σε υπέρταση και επαναλαμβανόμενες εισαγωγές σε νοσοκομεία για επεισόδια συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας.
- Κόπωση: Η κόπωση και η κακουχία των ασθενών γίνεται χειρότερη με την μείωση της νεφρικής λειτουργίας.
- Ήπια γνωστική δυσλειτουργία: Η γνωστική δυσλειτουργία μπορεί να εμφανιστεί ως σύμπτωμα σε μεγαλύτερης ηλικίας ασθενείς, των οποίων η νεφρική λειτουργία χειροτερεύει.
- Οξέωση, υπερκαλιαιμία και υπερφωσφαταιμία: Ενδέχεται να εμφανιστεί οξέωση των ασθενών αυτών, η οποία αντιμετωπίζεται δύσκολα. Οι ασθενείς ενδέχεται να μην αντέχουν υψηλές δόσεις κιτρικού νατρίου ώστε να επιτύχουν τα επιθυμητά επίπεδα διττανθρακικών ορού. Η εμφάνιση υπερκαλιαιμίας είναι επίσης πιθανή. Η εμφάνιση υπερφωσφαταιμίας ενδέχεται να απαιτεί διατροφικό περιορισμό πρόσληψης φωσφόρου ή/και την έναρξη δεσμευτικών φωσφορικών. Συνήθως η υπερφωσφαταιμία δεν εμφανίζεται σε τιμές eGFR <15 mL/min/1.73 m² και συνάδει με την ανάγκη του ασθενή για αιμοκάθαρση.

3.2. Επίπεδα eGFR

Δεν υπάρχουν επίπεδα eGFR τα οποία υποδηλώνουν άμεση έναρξη της αιμοκάθαρσης επί απουσίας συμπτωμάτων. Οι περισσότεροι ασθενείς είναι σχετικά ασυμπτωματικοί παρότι μπορεί να έχουν eGFR <10 mL/min/1.73 m². Συνήθως τέτοιοι ασθενείς έχουν και άλλες συννοσηρότητες και είναι σχετικά νέοι. Ωστόσο, αν και δεν υπάρχουν κατώτερα επίπεδα eGFR που να προϋποθέτουν την έναρξη αιμοκάθαρσης, πολλοί νεφρολόγοι ξεκινούν θεραπεία στους ασθενείς όταν τα επίπεδα του eGFR μειωθούν κάτω από 5 mL/min/1.73 m². Οι περισσότεροι ασθενείς παραμένουν ασυμπτωματικοί ακόμα και σε τόσο χαμηλά επίπεδα eGFR, όμως ο κίνδυνος εμφάνισης ενός αιφνίδιου επεισοδίου, όπως για παράδειγμα εγκεφαλικού,

έμφρακτου του μυοκαρδίου, γαστρεντερικής αιμορραγία, πνευμονία και συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας, θα οδηγήσει σε αυξημένο κίνδυνο επείγουσας αιμοκάθαρσης.

Υπάρχουν διάφοροι μέθοδοι υπολογισμού του eGFR. Μία συγκριτική μελέτη μεταξύ των διάφορων υπολογιστικών εξισώσεων παρουσιάστηκε χρησιμοποιώντας 409 ασθενείς, οι οποίοι θα ξεκινούσαν θεραπεία με αιμοκάθαρση (168). Ο μέσος eGFR στην έναρξη της αιμοκάθαρσης ήταν $7,8 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ για την διορθωμένη εξίσωση Cockcroft-Gault, $6,2 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ για την εξίσωση που προτάθηκε από την μελέτη Διόρθωσης της Διατροφής στη Νεφρική Νόσο [Modification of Diet in Renal Disease (MDRD)] και $5,6 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ για την εξίσωση της μελέτης Συνεργασία για την επιδημιολογία της Χρόνιας Νεφρικής Νόσου [Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI)]. Ο μέσος eGFR που υπολογίστηκε από την διορθωμένη εξίσωση Cockcroft-Gault είχε το χαμηλότερο συντελεστή μεταβλητότητας (CV).

Η μελέτη Έναρξη Πρώιμης και Καθυστερημένης Κάθαρσης [Initiating Dialysis Early and Late (IDEAL)], η οποία ήταν η μόνη τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη δοκιμή που μελέτησε τη θνητότητα που σχετίζεται με το χρόνο έναρξης της αιμοκάθαρσης, δεν ανέδειξε διαφορά στην επιβίωση των ασθενών μεταξύ της πρώιμης και της καθυστερημένης έναρξης (168). Μελετήθηκαν 828 ασθενείς με eGFR μεταξύ 10 και $15 \text{ mL/min/1.73 m}^2$, οι οποίοι χωρίστηκαν τυχαία σε δύο ομάδες, όπου η πρώτη ξεκίνησε τη διαδικασία της αιμοκάθαρσης με eGFR μεταξύ 10 και $14 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ και η δεύτερη με eGFR μεταξύ 5 και $7 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ (168). Ο μέσος χρόνος έναρξης ήταν 1,8 και 7,4 μήνες για την πρώτη και δεύτερη ομάδα, αντίστοιχα. Έπειτα από 3,6 χρόνια περίπου ακολούθησε παρακολούθηση των ασθενών, χωρίς όμως να εμφανίζεται σημαντική διαφορά στην επιβίωση των δύο ομάδων ή στην εμφάνιση καρδιαγγειακών επεισοδίων, λοιμώξεων ή επιπλοκών από την αιμοκάθαρση.

Τα αποτελέσματα της μελέτης αυτής ωστόσο δεν υποδεικνύουν πως μπορεί να καθυστερήσει η έναρξη της αιμοκάθαρσης για όλους τους ασθενείς έως ότου ο eGFR είναι μεταξύ 5 και $7 \text{ mL/min/1.73 m}^2$. Η έρευνα αυτή επιτρέπει στους κλινικούς ιατρούς να υπολογίσουν της έναρξη της αιμοκάθαρσης βασιζόμενοι στην παρουσία ουραιμικών συμπτωμάτων, καθώς και στα επίπεδα του eGFR. Αυτό είχε ως αποτέλεσμα το 76% των ασθενών της δεύτερης ομάδας, με καθυστερημένη έναρξη, να ξεκινήσουν αιμοκάθαρση με επίπεδα eGFR μεγαλύτερα από 5 με 7 mL/min/1.73

m². Έτσι, ο μέσος eGFR της δεύτερης ομάδας ήταν 9,8 mL/min/1.73 m² κατά την έναρξη της αιμοκάθαρσης, δηλαδή απείχε από τον μέσο eGFR της πρώτης ομάδας μόνο κατά 2,2 mL/min/1.73 m². Επομένως, περίπου 88% του συνόλου των ασθενών που συμμετείχαν στην μελέτη αυτή ξεκίνησαν αιμοκάθαρση με επίπεδα eGFR \geq 7,2 mL/min/1.73 m², είτε λόγω συμπτωμάτων είτε επειδή ανήκαν στην πρώτη ομάδα της μελέτης (πρώιμη έναρξη) (168). Τα αποτελέσματα λοιπόν της μελέτης αυτής υποδηλώνουν πως η πλειοψηφία των ασθενών θα αναπτύξει ουραιμικά συμπτώματα σχετικά γρήγορα μετά την πτώση του eGFR σε επίπεδα κάτω από 10 mL/min/1.73 m².

3.3. Αιμοπεταλιακή δυσλειτουργία στον ουραιμικό ασθενή

Η συσχέτιση μεταξύ της μειωμένης νεφρικής λειτουργίας και της αιμορραγικής διάθεσης έχει παρατηρηθεί πάνω από 200 χρόνια (169). Η μειωμένη λειτουργικότητα των αιμοπεταλίων αποτελεί την κυριότερη αιτιολογία της ουραιμικής αιμορραγίας.

3.3.1. Κλινικά και εργαστηριακά ευρήματα

Η κλινική εικόνα της ουραιμικής αιμορραγίας συμπεριλαμβάνει το δέρμα, με αποτέλεσμα εμφάνισης μολώπων, τους βλεννογόνους του στόματος και της μύτης, το αναπνευστικό σύστημα και τη γαστρεντερική και ουροποιητική οδό. Εκτεταμένη αιμορραγία ενδέχεται να εμφανιστεί ύστερα από ατύχημα ή επέμβαση (146), (170), (171).

Οι ουραιμικοί ασθενείς ενδέχεται να εμφανίσουν αυξημένη αιμορραγική ευαισθησία στην ασπιρίνη, καθώς υπάρχει μια παροδική, μη εξαρτώμενη από την κυκλοξυγενάση παράταση του χρόνου ροής, η οποία έπεται της χρήσης της ασπιρίνης. Η παράταση αυτή έχει βρεθεί πως είναι μεγαλύτερη στους ουραιμικούς ασθενείς που λαμβάνουν ασπιρίνη από ότι στον υγιή πληθυσμό (126).

Αν και έχει δειχθεί εδώ και καιρό συσχέτιση της ουραιμίας με παράταση του χρόνου ροής (172), δεν υπάρχουν ισχυρές μελέτες, σε δείγμα ασθενών με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, που να πιστοποιούν την εμφάνιση ξαφνικής αιμορραγίας ή αιμορραγία έπειτα από κάποια επέμβαση, η οποία να οφείλεται σε παρατεταμένο χρόνο ροής. Η εργαστηριακή εξέταση του χρόνου ροής πραγματοποιείται πλέον

σπάνια, καθώς δεν έχει ικανοποιητικά ποσοστά ακρίβειας, επαναληψιμότητας και ικανότητας πρόγνωσης του κινδύνου αιμορραγικής διάθεσης.

Τα επίπεδα των παραγόντων της πήξης είναι σε φυσιολογικά ή και υψηλά επίπεδα, αλλά δεν παρατηρείται παράταση του χρόνου προθρομβίνης ή/και του χρόνου ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστίνης, εκτός αν προϋπάρχει άλλου είδους αιμοστατική διαταραχή (115). Ορισμένοι ουραιμικοί ασθενείς ενδέχεται να εμφανίσουν μία ήπια θρομβοπενία, η οποία σπάνια είναι αρκετά σοβαρή ώστε να προκαλέσει αιμορραγία (173).

Υπάρχουν και άλλες εργαστηριακές εξετάσεις οι οποίες μπορεί να δείξουν παθολογικά ευρήματα στους ουραιμικούς ασθενείς, όπως για παράδειγμα ο έλεγχος συσσωμάτωσης των αιμοπεταλίων (aggregation), όπου ελέγχεται η λειτουργικότητα των αιμοπεταλίων μέσω της παρατήρησης της διακύμανσης της διφωσφορικής αδενοσίνης (ADP), του κολλαγόνου, της επινεφρίνης και της απελευθέρωσης της τριφωσφορικής αδενοσίνης (ATP) σε απάντηση του αραχιδονικού οξέος (174, 175., 176, 177). Επίσης παρατηρούνται ανωμαλίες στην έκφραση πρωτεϊνών σε δυσλειτουργικά ουραιμικά αιμοπετάλια.

3.3.2. Παθογένεση

Η αιτία της ουραιμικής αιμορραγίας είναι πολυπαραγοντική και συμπεριλαμβάνει μεταξύ άλλων δυσλειτουργικά αιμοπετάλια και μη φυσιολογική αλληλεπίδραση μεταξύ αιμοπεταλίων και ενδοθηλίου. Ο σημαντικότερος παράγοντας είναι τα δυσλειτουργικά αιμοπετάλια. Η δυσλειτουργικότητα των αιμοπεταλίων οφείλεται στην μειωμένη ικανότητα συσσώρευσης και προσκόλλησής τους. Η μειωμένη ικανότητα προσκόλλησης των αιμοπεταλίων προκαλείται μερικώς από ενδογενή δυσλειτουργία της πρωτεΐνης IIb/IIIa, μια μεμβρανική γλυκοπρωτεΐνη των αιμοπεταλίων η οποία φυσιολογικά σχετίζεται με την ικανότητα συσσώρευσης και προσκόλλησης των αιμοπεταλίων μέσω της αλληλεπίδρασής της με το ινωδογόνο και τον παράγοντα von Willebrand (179, 180, 181). Στους ουραιμικούς ασθενείς δεν έχει παρατηρηθεί έλλειψη του παράγοντα von Willebrand (182).

Υπάρχουν και άλλοι ενδογενείς και εξωγενείς παράγοντες που συντελούν στη δυσλειτουργία των αιμοπεταλίων. Ορισμένοι από τους ενδογενείς παράγοντες είναι η μη φυσιολογική έκφραση των γλυκοπρωτεϊνών των αιμοπεταλίων, η διαταραγμένη απελευθέρωση ADP και σεροτονίνης από τα α-κοκκία των αιμοπεταλίων, το

ελαττωματικό αραχιδονικό οξύ και ο μειωμένος μεταβολισμός της προσταγλανδίνης, η μειωμένη παραγωγή αιμοπεταλιακής θρομβοξάνης A₂ και η μη φυσιολογική διαρρυθμισμό του κυτταροσκελετού των αιμοπεταλίων. Εξωγενείς παράγοντες που συμβάλλουν στην δυσλειτουργία των αιμοπεταλίων συμπεριλαμβάνουν τη δράση των ουραιμικών τοξινών, την αναιμία, την αύξηση του μονοξειδίου του αζώτου και της παραγωγής της κυκλικής μονοφωσφορικής γουανοσίνης (GMP), την ελαττωματική λειτουργία του παράγοντα von Willebrand, τη μειωμένη παραγωγή αιμοπεταλίων και τη μη φυσιολογική αλληλεπίδραση μεταξύ των αιμοπεταλίων και ενδοθηλίου του αγγειακού τοιχώματος.

3.3.3. Θεραπεία

Ασθενείς με απουσία ενεργούς αιμορραγίας δεν απαιτούν κάποια συγκεκριμένη θεραπεία, ακόμα και επί σοβαρής αζωταιμίας. Ωστόσο, η διόρθωση της αιμοπεταλιακής δυσλειτουργίας είναι επιθυμητή σε ασθενείς που αιμορραγούν ή πρόκειται να υποβληθούν σε χειρουργική επέμβαση. Συνήθως, η χορήγηση δεσμοπρεσσίνης αποτελεί την αρχική θεραπεία (112). Αντίθετα, η μετάγγιση αιμοπεταλίων δεν συνιστάται ως τρόπος διόρθωσης της αιμορραγίας, η οποία οφείλεται σε δυσλειτουργικά ουραιμικά αιμοπετάλια, καθώς τα μεταγγιζόμενα υγιή αιμοπετάλια θα αναπτύξουν και αυτά τις βλάβες που οφείλονται στην ουραιμία.

Η χορήγηση δεσμοπρεσσίνης αποτελεί την λιγότερο τοξική αγωγή στη θεραπεία της αιμοπεταλιακής δυσλειτουργίας στον ουραιμικό ασθενή. Η δεσμοπρεσσίνη είναι ένα δομικό ανάλογο της φυσιολογικής αντιδιουρητικής ορμόνης βαζοπρεσσίνη (183), (184). Η δεσμοπρεσσίνη βελτιώνει διάφορες εργαστηριακές εξετάσεις της λειτουργικότητας των αιμοπεταλίων *in vitro*, τουλάχιστον στο ένα τρίτο των ουραιμικών ασθενών και φαίνεται να δρα μέσω αύξησης της απελευθέρωσης πολυμερών παράγοντα VIII:παράγοντα von Willebrand από τα ενδοθηλιακά κύτταρα (185). Η δράση της δεσμοπρεσσίνης παρατηρείται ακόμα και σε ουραιμικούς ασθενείς, οι οποίοι λαμβάνουν αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα (186).

Η αύξηση των επιπέδων της αιμοσφαιρίνης στα 10 g/dL ή παραπάνω μειώνει το χρόνο ροής σε πολλούς ασθενείς, αλλά όπως και με την χορήγηση της δεσμοπρεσσίνης δεν υπάρχουν αρκετά δεδομένα που να υποδεικνύουν πως η αιμορραγία ή ο κίνδυνος εμφάνισης αιμορραγίας βελτιώνεται με την διόρθωση της αναιμίας. Η αύξηση των επιπέδων της αιμοσφαιρίνης μπορεί να επιτευχθεί ταχέως με

την μετάγγιση ερυθρών αιμοσφαιρίων (120) ή σταδιακά με την χορήγηση ανασυνδυασμένων παραγόντων που διεγείρουν την ερυθροποίηση (Erythropoiesis Stimulating Agents, ESAs) (187, 188). Η βελτίωση της αιμοπεταλιακής λειτουργικότητας διαρκεί όσο τα επίπεδα της αιμοσφαιρίνης παραμένουν αυξημένα.

Οι ESAs ενδέχεται να επιφέρουν και άμεσα ευεργετικά αποτελέσματα στη λειτουργικότητα των αιμοπεταλίων. Ορισμένοι πιθανοί μηχανισμοί που υποστηρίζουν τη θέση αυτή συμπεριλαμβάνουν την αύξηση του αριθμού των μορίων γλυκοπρωτεΐνης IIb/IIIa στην μεμβράνη των αιμοπεταλίων, την βελτίωση της επαγόμενης από την θρομβίνη φωσφορυλίωση των αιμοπεταλιακών πρωτεϊνών, την μείωση των επιπέδων μονοξειδίου του αζώτου και την βελτίωση της σηματοδότησης του ασβεστίου από τα αιμοπετάλια (189, 190, 191). Ωστόσο, η χορήγηση των ESAs δεν συνδέεται πάντα με αλλαγές στον αριθμό των αιμοπεταλίων, βελτίωση της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων, αυξημένη αιμοπεταλιακή προσκόλληση στα ενδοθηλιακά κύτταρα, ή αλλαγές στη συγκέντρωση πολυμερών παράγοντα VIII:παράγοντα von Willebrand.

Μία πιο μακροπρόθεσμη ρύθμιση της αιμορραγικής διάθεσης των ουραιμικών ασθενών μπορεί να επιτευχθεί με την χορήγηση συζευγμένων οιστρογόνων (192, 193, 194, 195, 196). Η χορήγηση οιστρογόνων απευθύνεται κυρίως σε ασθενείς υπό αιμοκάθαρση με χρόνια αιμορραγία της γαστρεντερικής οδού, η οποία δεν αντιμετωπίζεται με άλλες θεραπείες. Η δράση των οιστρογόνων είναι δόσοεξαρτώμενη και πραγματοποιείται κυρίως από την οιστραδιόλη, η οποία δρα μέσω των οιστρογονικών υποδοχέων (197). Η μακροχρόνια χρήση του σκευάσματος αυτού περιορίζεται σε παρενέργειες που σχετίζονται με τα οιστρογόνα. Βέβαια, δεν έχει μελετηθεί πλήρως η ασφάλεια της χρήσης οιστρογόνων σε άντρες ασθενείς. Οι περισσότερες μελέτες με σχετικό θέμα ήταν μικρής διάρκειας. Η κύρια παρενέργεια σε άντρες ασθενείς, που τους χορηγήθηκαν οιστρογόνα για μικρό χρονικό διάστημα, ήταν η εμφάνιση εξάψεων (196, 198). Επομένως, η χορήγηση οιστρογόνων σε άντρες ασθενείς φαίνεται να είναι ασφαλής εάν περιοριστεί σε έως και πέντε ημέρες.

4. Καρδιαγγειακή θνησιμότητα στη ΧΝΑ

Η καρδιαγγειακή νόσος (CVD) είναι πολύ κοινή στο γενικό πληθυσμό, επηρεάζοντας την πλειοψηφία των ενηλίκων ηλικίας άνω των 60 ετών. Τα έτη 2012 και 2013 υπολογίστηκε πως η CVD ήταν υπεύθυνη για 17,3 εκατομμύρια θανάτους ετησίως διεθνώς (199, 200, 201).

Η CVD αποτελείται από τέσσερις μεγάλες κατηγορίες:

- Στεφανιαία νόσος (Coronary heart disease, CHD), η οποία εκδηλώνεται κλινικά με έμφρακτο του μυοκαρδίου (myocardial infarction, MI), στηθάγχη, καρδιακή ανεπάρκεια και θάνατο λόγω στεφανιαίας νόσου
- Εγκεφαλοαγγειακή νόσος, η οποία εκδηλώνεται κλινικά με εγκεφαλικό επεισόδιο και παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο
- Περιφερική αρτηριακή νόσος, με κλινική εκδήλωση διαλείπουσας χωλότητας
- Αθηροσκληρωτική νόσος αορτής και ανεύρισμα θωρακικής ή κοιλιακής αορτής

4.1. Επιδημιολογικά στοιχεία της CVD σε προχωρημένα στάδια νεφρικής νόσου

Η καρδιαγγειακή νόσος παραμένει η πρωταρχική αιτία νοσηρότητας και θνησιμότητας μεταξύ ασθενών με ΧΝΑ. Μελέτες έχουν δείξει πως ο κίνδυνος θανάτου οφειλόμενος σε CVD ξεπερνά τον κίνδυνο εξέλιξης της νόσου σε τελικού σταδίου ασθενών με ΧΝΑ. Συγκεκριμένα, στην μελέτη του Keith και των συνεργατών του μελετήθηκαν 27.998 ασθενείς με ΧΝΑ και έδειξε πως τα επίπεδα της πενταετούς θνησιμότητας στα στάδια 2, 3 και 4 της ΧΝΑ ήταν 19,5 %, 24,3 % και 45,7 %, αντίστοιχα, ενώ τα ποσοστά των ασθενών στα αντίστοιχα στάδια που η νόσος εξελίχθηκε σε τελικού σταδίου ήταν πολύ μικρότερα, 1,1 %, 1,3 % και 19,9 %. (18). Μεταξύ των ασθενών με ΧΝΑ, έχει παρατηρηθεί πως χαμηλότερος eGFR (ή πιο προχωρημένου σταδίου ΧΝΑ) σχετίζεται με ακόμη μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης CVD σε σχέση με ήπια ή αρχικών σταδίων ΧΝΑ.

Ο Go και οι συνεργάτες του, έδειξαν σε μια μελέτη με πάνω από 1,1 εκατομμύρια ενήλικες μία κλιμακωτή αύξηση της εμφάνισης των επιπέδων των ηλιακά εξαρτώμενων καρδιαγγειακών επεισοδίων (τα οποία συμπεριλαμβάνουν νοσηλεία για στεφανιαία νόσο, καρδιακή ανεπάρκεια, ισχαιμικό εγκεφαλικό και περιφερική

αρτηριακή νόσο) όσο μειώνονταν τα επίπεδα του eGFR (202). Σε μία ανάλυση 21 μελετών με πάνω από 1,2 εκατομμύρια συμμετέχοντες, οι ερευνητές παρατήρησαν ότι εμφανίζεται γραμμική συσχέτιση μεταξύ των χαμηλών επιπέδων eGFR και του κινδύνου καρδιαγγειακής θνησιμότητας. Οι ασθενείς με ΧΝΑ σταδίου 5 (eGFR 15 - 29 mL/min/1.73 m²) είχαν 5 με 13 φορές υψηλότερο κίνδυνο σε σχέση με ασθενείς με επίπεδα eGFR 90 - 104 mL/min/1.73 m², ο οποίος διαφοροποιούταν με βάση τα επίπεδα αλβουμινουρίας (203).

Η στεφανιαία νόσος και η καρδιακή ανεπάρκεια είναι οι πιο συχνές κλινικές εκδηλώσεις της καρδιαγγειακής νόσου μεταξύ ασθενών με προχωρημένου σταδίου ΧΝΑ. Δεδομένα που συλλέχθηκαν από το USRDS (United States Renal Data System) αναφέρουν πως μεταξύ των ασθενών με ΧΝΑ που έχασαν την ζωή τους, ένα ποσοστό 91% είχαν διαγνωσθεί με CVD, σε ποσοστό 57% είχαν διαγνωσθεί με στεφανιαία CVD και 63 % είχαν διαγνωσθεί με καρδιακή ανεπάρκεια (204).

4.2. Επιδημιολογικά στοιχεία της CVD σε ΧΝΑ τελικού σταδίου

Πάνω από 50 % των ασθενών που υποβάλλονται σε θεραπεία αιμοκάθαρσης εμφανίζουν CVD. Μελέτες έχουν δείξει πως η CVD συμβάλλει σημαντικά στην νοσηρότητα των ασθενών τελικού σταδίου, οδηγώντας σε συχνές και επαναλαμβανόμενες νοσηλείες (205, 206, 207). Η εμφάνιση της CVD επηρεάζει αρνητικά την μακροπρόθεσμη επιβίωση των ασθενών τελικού σταδίου. Η καρδιαγγειακή νόσος συμβάλλει σε πάνω από τους μισούς θανάτους συνολικά σε ασθενείς τελικού σταδίου. Μεταξύ των κλινικών εκδηλώσεων της CVD, η εμφάνιση αρρυθμιών και καρδιακής ανακοπής ευθύνονται για την πλειοψηφία των θανάτων των ασθενών (208, 209).

4.3. CVD και θνησιμότητα κατά τις πρώτες 90 ημέρες έναρξης αιμοκάθαρσης

Η περίοδος της έναρξης της αιμοκάθαρσης είναι μια πολύπλοκη περίοδος, αυξημένου κινδύνου εμφάνισης CVD και θνησιμότητας. Κατά την έναρξη της αιμοκάθαρσης οι ασθενείς υφίστανται σοβαρές αλλαγές στην πίεση του αίματος, στον συνολικό όγκο και στις κυκλοφορούντες ουσίες, αλλαγές που μπορούν όλες να συμβάλλουν στον αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης CVD. Σε μια μελέτη με 300.000 ασθενείς που ξεκίνησαν αιμοκάθαρση, παρατηρήθηκε πως ο κίνδυνος θνησιμότητας στις πρώτες δύο εβδομάδες μετά την έναρξη της αιμοκάθαρσης ήταν 2,72 φορές

υψηλότερος και ο κίνδυνος νοσηλείας ήταν 1,95 φορές υψηλότερος από τον κίνδυνο θνησιμότητας και νοσηλείας μετά από ένα χρόνο αιμοκάθαρσης (210). Ο κίνδυνος θνησιμότητας και νοσηλείας παρέμεινε υψηλός κατά τη διάρκεια των πρώτων 90 ημερών μετά την έναρξη της αιμοκάθαρσης, αλλά μειώθηκε σημαντικά μεταξύ των ημερών 91 και 365 (210). Στοιχεία από την μελέτη DOPPS (Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study) δείχνουν πως ο κίνδυνος θνησιμότητας ήταν υψηλός κατά τις πρώτες 120 ημέρες μετά την έναρξη της αιμοκάθαρσης σε σχέση με τις μέρες 121 έως 365 (211). Η πιο συχνή αιτία θανάτου στις πρώτες 120 ημέρες ήταν η εμφάνιση CVD.

4.4. Υποκλινική καρδιαγγειακή νόσος κατά την εξέλιξη της ΧΝΑ

Ο έλεγχος της εξέλιξης της υποκλινικής καρδιαγγειακής νόσου κατά την εξέλιξη της ΧΝΑ σε τελικού σταδίου μπορεί να προσφέρει σημαντικές πληροφορίες σχετικά με τους παράγοντες κινδύνου, οι οποίοι ενδέχεται να συμβάλλουν στον αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης CVD κατά την περίοδο αυτή. Επομένως θα μπορούσε και να προσδιοριστεί η στιγμή παρέμβασης στους ασθενείς με ΧΝΑ (212).

4.4.1. Δομή και λειτουργία αριστερού κόλπου

Οι ασθενείς με ΧΝΑ και τελικού σταδίου νεφρική ανεπάρκεια εμφανίζουν συχνά ανωμαλίες στη δομή και λειτουργία του αριστερού κόλπου, οι οποίες σχετίζονται με δυσμενή κλινικά αποτελέσματα (213). Έχει βρεθεί πως περίπου τρία τέταρτα των ασθενών που υπόκεινται σε περιστασιακή αιμοκάθαρση πάσχουν από υπερτροφία αριστερού κόλπου (214, 215) η οποία αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου και θνησιμότητας μετά την εξέλιξη της νόσου σε τελικού σταδίου (216, 217). Ομοίως, η χαμηλή εκτίμηση συστολικής λειτουργίας του αριστερού κόλπου (LVEF), ακόμη και επί απουσίας κλινικής καρδιακής ανεπάρκειας, έχει βρεθεί πως αποτελεί παράγοντα κινδύνου εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου και γενικής θνησιμότητας σε ασθενείς με ΧΝΑ οποιουδήποτε σταδίου (218, 219).

4.4.2. Αγγειακή ασβεστοποίηση

Η αγγειακή ασβεστοποίηση είναι άρρηκτα συνδεδεμένη με την στεφανιαία αθηροσκλήρωση και την καρδιακή κολπική νόσο. Η αγγειακή ασβεστοποίηση είναι πιο συχνή σε ασθενείς με ΧΝΑ οποιουδήποτε σταδίου σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό. Μία μελέτη με 56 ασθενείς υπό αιμοκάθαρση και 18 ασθενείς με ΧΝΑ

ανέφερε πως βρέθηκε αγγειακή ασβεστοποίηση στο 79% των ασθενών υπό αιμοκάθαρση και στο 44% των ασθενών με ΧΝΑ (220).

Η μέτρηση του ασβεστίου της στεφανιαίας αρτηρίας (Coronary Artery Calcium, CAC) μέσω στεφανιογραφίας, αποτελεί ένα τρόπο μέτρησης της αγγειακής ασβεστοποίησης. Υπάρχουν πολλές μελέτες οι οποίες έχουν υποδείξει μία αντιστρόφως ανάλογη σχέση μεταξύ του eGFR και του CAC, δηλαδή όσο χαμηλότερος ο eGFR τόσο υψηλότερο είναι το CAC (221, 222). Επίσης, έχει βρεθεί πως υψηλά επίπεδα CAC αποτελούν προβλεπτικό παράγοντα εμφάνισης CVD και θνησιμότητας σε ασθενείς με ΧΝΑ (223).

4.4.3. Δυσκαμψία αρτηριών

Η μέτρηση της δυσκαμψίας των αρτηριών γίνεται με την μέτρηση της ταχύτητας μετάδοσης του κύματος (Pulse Wave Velocity, PWV). Οι ασθενείς με ΧΝΑ σε οποιοδήποτε στάδιο εμφανίζουν συχνά πολύ υψηλά επίπεδα PWV και παρατηρείται βαθμιαία αύξηση της PWV όσο εξελίσσεται η νόσος (224). Έχει επίσης βρεθεί πως τα υψηλότερα επίπεδα PWV σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης CVD και θνησιμότητας των ασθενών (225, 226).

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

- Εικόνα 1: Chapter 1: Definition and classification of CKD. (2012). *Kidney international supplements*, 3(1), 19–62.
- Εικόνα 2: Eddy, A. A. (2009). Serine proteases, inhibitors and receptors in renal fibrosis. *Thrombosis and haemostasis*, 101(4), 656.
- Εικόνα 3: Babitt, J. L., & Lin, H. Y. (2012). Mechanisms of anemia in CKD. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN*, 23(10), 1631–1634.
- Εικόνα 4: Hruska, K. A., Choi, E. T., Memon, I., Davis, T. K., & Mathew, S. (2009). Cardiovascular risk in chronic kidney disease (CKD): the CKD-mineral bone disorder (CKD-MBD). *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)*, 25(4), 769–778.
- Εικόνα 5: Madhusudhan, T., Kerlin, B. A., & Isermann, B. (2016). The emerging role of coagulation proteases in kidney disease. *Nature reviews nephrology*, 12(2), 94.
- Εικόνα 6: Urano, T., Castellino, F. J., & Suzuki, Y. (2018). Regulation of plasminogen activation on cell surfaces and fibrin. *Journal of thrombosis and haemostasis: JTH*, 16(8), 1487–1497
- Εικόνα 7: Lutz, J., Menke, J., Sollinger, D., Schinzel, H., & Thürmel, K. (2013). Haemostasis in chronic kidney disease. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 29(1), 29-40.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Ayoob, R. M., & Schwaderer, A. L. (2016). Acute kidney injury and atypical features during pediatric poststreptococcal glomerulonephritis. *International journal of nephrology*, 2016:5163065.
2. Abboud, H., & Henrich, W. L. (2010). Stage IV chronic kidney disease. *New England Journal of Medicine*, 362(1), 56-65.
3. Denic, A., Mathew, J., Lerman, L. O., Lieske, J. C., Larson, J. J., Alexander, M. P., ... & Rule, A. D. (2017). Single-nephron glomerular filtration rate in healthy adults. *New England Journal of Medicine*, 376(24), 2349-2357.
4. Levey, A. S., Coresh, J., Balk, E., Kausz, A. T., Levin, A., Steffes, M. W., ... & Eknoyan, G. (2003). National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Annals of internal medicine*, 139(2), 137-147.
5. Levey, A. S., Coresh, J., Bolton, K., Culeton, B., Harvey, K. S., Izkizler, T. A., ... & Levin, A. (2002). K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *American Journal of Kidney Diseases*, 39(2 SUPPL. 1).
6. Levey, A. S., Eckardt, K. U., Tsukamoto, Y., Levin, A., Coresh, J., Rossert, J., ... & Eknoyan, G. (2005). Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney international*, 67(6), 2089-2100.
7. Levin, A., Stevens, P. E., Bilous, R. W., Coresh, J., De Francisco, A. L., De Jong, P. E., ... & Levey, A. S. (2013). Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney International Supplements*, 3(1), 1-150.
8. Zoccali, C., Vanholder, R., Massy, Z. A., Ortiz, A., Sarafidis, P., Dekker, F. W., ... & Kanbay, M. (2017). The systemic nature of CKD. *Nature Reviews Nephrology*, 13(6), 344.
9. Chapter, K. D. I. G. O. (2013). 1: Definition and classification of CKD. *Kidney Int Suppl*, 3, 19.
10. Remuzzi, G., Benigni, A., & Remuzzi, A. (2006). Mechanisms of progression and regression of renal lesions of chronic nephropathies and diabetes. *The Journal of clinical investigation*, 116(2), 288-296.
11. Stevens, L. A., Coresh, J., Greene, T., & Levey, A. S. (2006). Assessing kidney function—measured and estimated glomerular filtration rate. *New England Journal of Medicine*, 354(23), 2473-2483.
12. Hostetter, T. H., Olson, J. L., Rennke, H. G., Venkatachalam, M. A., & Brenner, B. M. (1981). Hyperfiltration in remnant nephrons: a potentially adverse response to renal ablation. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, 241(1), F85-F93.
13. Barr, D. B., Wilder, L. C., Caudill, S. P., Gonzalez, A. J., Needham, L. L., & Pirkle, J. L. (2004). Urinary creatinine concentrations in the US population: implications for urinary biologic monitoring measurements. *Environmental health perspectives*, 113(2), 192-200.

14. Fink, J. C., Brown, J., Hsu, V. D., Seliger, S. L., Walker, L., & Zhan, M. (2009). CKD as an underrecognized threat to patient safety. *American journal of kidney diseases: the official journal of the National Kidney Foundation*, 53(4), 681–688.
15. James, M. T., Quan, H., Tonelli, M., Manns, B. J., Faris, P., Laupland, K. B., ... & Alberta Kidney Disease Network. (2009). CKD and risk of hospitalization and death with pneumonia. *American Journal of Kidney Diseases*, 54(1), 24-32.
16. Hailpern, S. M., Melamed, M. L., Cohen, H. W., & Hostetter, T. H. (2007). Moderate chronic kidney disease and cognitive function in adults 20 to 59 years of age: Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *Journal of the American Society of Nephrology*, 18(7), 2205-2213.
17. Tangri, N., Kitsios, G. D., Inker, L. A., Griffith, J., Naimark, D. M., Walker, S., ... & Levey, A. S. (2013). Risk prediction models for patients with chronic kidney disease: a systematic review. *Annals of internal medicine*, 158(8), 596-603.
18. Keith, D. S., Nichols, G. A., Gullion, C. M., Brown, J. B., & Smith, D. H. (2004). Longitudinal follow-up and outcomes among a population with chronic kidney disease in a large managed care organization. *Archives of internal medicine*, 164(6), 659-663.
19. US Renal Data System. USRDS 2012 annual data report: atlas of chronic kidney disease and end-stage renal disease in the United States. Bethesda, MD: National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 2012
20. Eddy, A. A. (2005). Progression in chronic kidney disease. *Advances in chronic kidney disease*, 12(4), 353-365.
21. Levey, A. S., Coresh, J., Bolton, K., Culeton, B., Harvey, K. S., Ikizler, T. A., ... & Levin, A. (2002). K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *American Journal of Kidney Diseases*, 39(2 SUPPL. 1).
22. Neugarten, J., Gallo, G., Silbiger, S., & Kasiske, B. (1999). Glomerulosclerosis in aging humans is not influenced by gender. *American journal of kidney diseases*, 34(5), 884-888.
23. Eddy, A. A., & Fogo, A. B. (2006). Plasminogen activator inhibitor-1 in chronic kidney disease: evidence and mechanisms of action. *Journal of the American Society of Nephrology*.
24. Wang, Y., Wang, Y. P., Zheng, G., Lee, V. W. S., Ouyang, L., Chang, D. H. H., ... & Harris, D. C. H. (2007). Ex vivo programmed macrophages ameliorate experimental chronic inflammatory renal disease. *Kidney international*, 72(3), 290-299.
25. Ricardo, S. D., Van Goor, H., & Eddy, A. A. (2008). Macrophage diversity in renal injury and repair. *The Journal of clinical investigation*, 118(11), 3522-3530.
26. Nishida, M., Fujinaka, H., Matsusaka, T., Price, J., Kon, V., Fogo, A. B., ... & Yoshida, H. (2002). Absence of angiotensin II type 1 receptor in bone marrow–derived cells is detrimental in the evolution of renal fibrosis. *The Journal of clinical investigation*, 110(12), 1859-1868.
27. Zhang, G., Kim, H., Cai, X., López-Guisa, J. M., Alpers, C. E., Liu, Y., ... & Eddy, A. A. (2003). Urokinase receptor deficiency accelerates renal fibrosis in obstructive nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology*, 14(5), 1254-1271.

28. Engelholm, L. H., List, K., Netzel-Arnett, S., Cukierman, E., Mitola, D. J., Aaronson, H., ... & Holmbeck, K. (2003). uPARAP/Endo180 is essential for cellular uptake of collagen and promotes fibroblast collagen adhesion. *The Journal of cell biology*, *160*(7), 1009-1015.
29. Everts, V., van der Zee, E., Creemers, L., & Beertsen, W. (1996). Phagocytosis and intracellular digestion of collagen, its role in turnover and remodelling. *The Histochemical journal*, *28*(4), 229-245.
30. Singh, D. K., Winocour, P., & Farrington, K. (2008). Mechanisms of disease: the hypoxic tubular hypothesis of diabetic nephropathy. *Nature Reviews Nephrology*, *4*(4), 216.
31. Nangaku, M. (2006). Chronic hypoxia and tubulointerstitial injury: a final common pathway to end-stage renal failure. *Journal of the American Society of Nephrology*, *17*(1), 17-25.
32. Zandi-Nejad, K., Eddy, A. A., Glassock, R. J., & Brenner, B. M. (2004). Why is proteinuria an ominous biomarker of progressive kidney disease. *Kidney International*, *66*, S76-S89.
33. Liu, Y. (2004). Epithelial to mesenchymal transition in renal fibrogenesis: pathologic significance, molecular mechanism, and therapeutic intervention. *Journal of the American Society of Nephrology*, *15*(1), 1-12.
34. Zeisberg, M., & Kalluri, R. (2004). The role of epithelial-to-mesenchymal transition in renal fibrosis. *Journal of Molecular Medicine*, *82*(3), 175-181.
35. Loskutoff, D. J., & Edgington, T. S. (1981). An inhibitor of plasminogen activator in rabbit endothelial cells. *Journal of Biological Chemistry*, *256*(9), 4142-4145.
36. Dellas, C., & Loskutoff, D. J. (2005). Historical analysis of PAI-1 from its discovery to its potential role in cell motility and disease. *Thrombosis and haemostasis*, *93*(04), 631-640.
37. Eddy, A. A. (2002). Plasminogen activator inhibitor-1 and the kidney. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, *283*(2), F209-F220
38. Romagnani, P., Remuzzi, G., Glassock, R., Levin, A., Jager, K. J., Tonelli, M., ... & Anders, H. J. (2017). Chronic kidney disease. *Nature Reviews Disease Primers*, *3*, 17088.
39. Thomas, B., Matsushita, K., Abate, K. H., Al-Aly, Z., Ärnlöv, J., Asayama, K., ... & Barregård, L. (2017). Global cardiovascular and renal outcomes of reduced GFR. *Journal of the American Society of Nephrology*, *28*(7), 2167-2179
40. Babitt, J. L., & Lin, H. Y. (2012). Mechanisms of anemia in CKD. *Journal of the American Society of Nephrology*, *23*(10), 1631-1634.
41. Eschbach, J. W. (1991). Erythropoietin 1991--an overview. *American journal of kidney diseases: the official journal of the National Kidney Foundation*, *18*(4 Suppl 1), 3-9.
42. Jelkmann, W. (2013). Physiology and pharmacology of erythropoietin. *Transfusion Medicine and Hemotherapy*, *40*(5), 302-309.
43. Hsu, C. Y., McCulloch, C. E., & Curhan, G. C. (2002). Epidemiology of anemia associated with chronic renal insufficiency among adults in the United States: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Journal of the American Society of Nephrology*, *13*(2), 504-510.
44. El-Achkar, T. M., Ohmit, S. E., Mccullough, P. A., Crook, E. D., Brown, W. W., Grimm, R., ... & Flack, J. M. (2005). Higher prevalence of anemia with diabetes mellitus in moderate kidney insufficiency: The Kidney Early Evaluation Program. *Kidney international*, *67*(4), 1483-1488.

45. Lefebvre, P., Vekeman, F., Sarokhan, B., Enny, C., Provenzano, R., & Cremieux, P. Y. (2006). Relationship between hemoglobin level and quality of life in anemic patients with chronic kidney disease receiving epoetin alfa. *Current medical research and opinion*, 22(10), 1929-1937.
46. Locatelli, F., Pisoni, R. L., Combe, C., Bommer, J., Andreucci, V. E., Piera, L., ... & Held, P. J. (2004). Anaemia in haemodialysis patients of five European countries: association with morbidity and mortality in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Nephrology Dialysis Transplantation*, 19(1), 121-132.
47. Uribarri, J., Douyon, H., & Oh, M. S. (1995). A re-evaluation of the urinary parameters of acid production and excretion in patients with chronic renal acidosis. *Kidney international*, 47(2), 624-627.
48. Kraut, J. A., & Madias, N. E. (2010). Metabolic acidosis: pathophysiology, diagnosis and management. *Nature Reviews Nephrology*, 6(5), 274.
49. Kraut, J. A., & Kurtz, I. (2005). Metabolic acidosis of CKD: diagnosis, clinical characteristics, and treatment. *American journal of kidney diseases*, 45(6), 978-993.
50. Raphael, K. L., Zhang, Y., Ying, J., & Greene, T. (2014). Prevalence of and risk factors for reduced serum bicarbonate in chronic kidney disease. *Nephrology*, 19(10), 648-654.
51. Kraut, J. A., & Madias, N. E. (2011). Consequences and therapy of the metabolic acidosis of chronic kidney disease. *Pediatric nephrology*, 26(1), 19-28.
52. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group. (2009). KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney international. Supplement*, (113), S1.
53. Silver, J., & Naveh-Many, T. (2013). FGF-23 and secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease. *Nature Reviews Nephrology*, 9(11), 641.
54. Portale, A. A., Wolf, M., Jüppner, H., Messinger, S., Kumar, J., Wesseling-Perry, K., ... & Salusky, I. B. (2014). Disordered FGF23 and mineral metabolism in children with CKD. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 9(2), 344-353.
55. Denburg, M. R., Kumar, J., Jemielita, T., Brooks, E. R., Skversky, A., Portale, A. A., ... & Leonard, M. B. (2016). Fracture burden and risk factors in childhood CKD: results from the CKiD cohort study. *Journal of the American Society of Nephrology*, 27(2), 543-550.
56. Foley, R. N., Parfrey, P. S., & Sarnak, M. J. (1998). Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *American Journal of Kidney Diseases*, 32(5), S112-S119.
57. Freedman, B. I., & Cohen, A. H. (2016). Hypertension-attributed nephropathy: what's in a name?. *Nature Reviews Nephrology*, 12(1), 27.
58. Vaziri, N. D. (2006). Dyslipidemia of chronic renal failure: the nature, mechanisms, and potential consequences. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, 290(2), F262-F272.
59. Esmon, C. T. (2005). The interactions between inflammation and coagulation. *British journal of haematology*, 131(4), 417-430.
60. Boccardo, P., Remuzzi, G., & Galbusera, M. (2004). Platelet dysfunction in renal failure. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*, 30(5), 579-589.

61. Adams, R. L., & Bird, R. J. (2009). Coagulation cascade and therapeutics update: relevance to nephrology. Part 1: Overview of coagulation, thrombophilias and history of anticoagulants. *Nephrology*, *14*(5), 462-470.
62. Eisenreich, A., & Rauch, U. (2010). Regulation and differential role of the tissue factor isoforms in cardiovascular biology. *Trends in cardiovascular medicine*, *20*(6), 199-203.
63. Monroe, D. M., & Key, N. S. (2007). The tissue factor–factor VIIa complex: procoagulant activity, regulation, and multitasking. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, *5*(6), 1097-1105.
64. Jordan, R. E., Oosta, G. M., Gardner, W. T., & Rosenberg, R. D. (1980). The kinetics of hemostatic enzyme-antithrombin interactions in the presence of low molecular weight heparin. *Journal of Biological Chemistry*, *255*(21), 10081-10090.
65. Rijken, D. C., & Lijnen, H. R. (2009). New insights into the molecular mechanisms of the fibrinolytic system. *Journal of thrombosis and haemostasis*, *7*(1), 4-13.
66. Collen, D. (1999). The plasminogen (fibrinolytic) system. *Thrombosis and haemostasis*, *82*(02), 259-270.
67. Urano, T., Sumiyoshi, K., Pietraszek, M. H., Takada, Y., & Takada, A. (1991). PAI-1 plays an important role in the expression of t-PA activity in the euglobulin clot lysis by controlling the concentration of free t-PA. *Thrombosis and haemostasis*, *66*(4), 474-478.
68. Gebbink, M. F. B. G. (2011). Tissue-type plasminogen activator-mediated plasminogen activation and contact activation, implications in and beyond haemostasis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, *9*, 174-181.
69. Mosesson, M. W. (2005). Fibrinogen and fibrin structure and functions. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, *3*(8), 1894-1904.
70. Emeis, J. J., Van Den Eijnden-Schrauwen, Y., Van Den Hoogen, C. M., De Priester, W., Westmuckett, A., & Lupu, F. (1997). An endothelial storage granule for tissue-type plasminogen activator. *The Journal of cell biology*, *139*(1), 245-256.
71. Chapman, M. P., Moore, E. E., Moore, H. B., Gonzalez, E., Gamboni, F., Chandler, J. G., ... & Banerjee, A. (2016). Overwhelming tPA release, not PAI-1 degradation, is responsible for hyperfibrinolysis in severely injured trauma patients. *The journal of trauma and acute care surgery*, *80*(1), 16.
72. Kooistra, T., Schrauwen, Y., Arts, J., & Emeis, J. J. (1994). Regulation of endothelial cell t-PA synthesis and release. *International journal of hematology*, *59*(4), 233-255.
73. Madison, E. L., Kobe, A., Gething, M. J., Sambrook, J. F., & Goldsmith, E. J. (1993). Converting tissue plasminogen activator to a zymogen: a regulatory triad of Asp-His-Ser. *Science*, *262*(5132), 419-421
74. Urano, T., Urano, S., & Castellino, F. J. (1989). Stimulation by fibrinogen of the amidolytic activity of single-chain tissue plasminogen activator. *Archives of biochemistry and biophysics*, *270*(1), 356-362.
75. Nagamine, Y., Medcalf, R. L., & Muñoz-Cánoves, P. (2005). Transcriptional and posttranscriptional regulation of the plasminogen activator system. *Thrombosis and haemostasis*, *93*(04), 661-675.

76. Gonias, S. L., & Hu, J. (2015). Urokinase receptor and resistance to targeted anticancer agents. *Frontiers in pharmacology*, 6, 154.
77. Tkachuk, V. A., Plekhanova, O. S., & Parfyonova, Y. V. (2009). Regulation of arterial remodeling and angiogenesis by urokinase-type plasminogen activator. *Canadian journal of physiology and pharmacology*, 87(4), 231-251.
78. Medcalf, R. L., & Stasinopoulos, S. J. (2005). The undecided serpin: The ins and outs of plasminogen activator inhibitor type 2. *The FEBS journal*, 272(19), 4858-4867.
79. Gardiner, E. E., & Medcalf, R. L. (2014). Is plasminogen activator inhibitor type 2 really a plasminogen activator inhibitor after all?. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 12(10), 1703-1705.
80. Medcalf, R. L. (2007). Fibrinolysis, inflammation, and regulation of the plasminogen activating system. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 5, 132-142.
81. THORSEN, S., PHILIPS, M., SELMER, J., LECANDER, I., & ÅSTEDT, B. (1988). Kinetics of inhibition of tissue-type and urokinase-type plasminogen activator by plasminogen-activator inhibitor type 1 and type 2. *European journal of biochemistry*, 175(1), 33-39
82. Syrovets, T., Lunov, O., & Simmet, T. (2012). Plasmin as a proinflammatory cell activator. *Journal of leukocyte biology*, 92(3), 509-519.
83. Syrovets, T., & Simmet, T. (2004). Novel aspects and new roles for the serine protease plasmin. *Cellular and Molecular Life Sciences CMLS*, 61(7-8), 873-885
84. Ranson, M., & Andronicos, N. M. (2003). Plasminogen binding and cancer promises and pitfalls. *Front Biosci*, 8, s294-304.
85. Lal, I., Dittus, K., & Holmes, C. E. (2013). Platelets, coagulation and fibrinolysis in breast cancer progression. *Breast Cancer Research*, 15(4), 207.
86. Rifkin, D. B., Mazzieri, R., Munger, J. S., Noguera, I., & Sung, J. (1999). Proteolytic control of growth factor availability. *Apmis*, 107(1-6), 80-85.
87. Lord, S. T. (2011). Molecular mechanisms affecting fibrin structure and stability. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 31(3), 494-499.
88. Cines, D. B., Lebedeva, T., Nagaswami, C., Hayes, V., Masefski, W., Litvinov, R. I., ... Weisel, J. W. (2014). Clot contraction: compression of erythrocytes into tightly packed polyhedra and redistribution of platelets and fibrin. *Blood*, 123(10), 1596-1603.
89. Wohner, N., Sótonyi, P., Machovich, R., Szabó, L., Tenekedjiev, K., Silva, M. M. C. G., ... Kolev, K. (2011). Lytic resistance of fibrin containing red blood cells. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 31(10), 2306-2313.
90. Aoki, N. (2005). Discovery of α 2-plasmin inhibitor and its congenital deficiency. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 3: 623-631.
91. Sakata, Y., & Aoki, N. (1982). Significance of cross-linking of α 2-plasmin inhibitor to fibrin in inhibition of fibrinolysis and in hemostasis. *The Journal of clinical investigation*, 69(3), 536-542.
92. Lee, K. N., Jackson, K. W., Christiansen, V. J., Chung, K. H., & McKee, P. A. (2004). A novel plasma proteinase potentiates α 2-antiplasmin inhibition of fibrin digestion. *Blood*, 103(10), 3783-3788.

93. . Van De Craen, B., Declerck, P. J., & Gils, A. (2012). The biochemistry, physiology and pathological roles of PAI-1 and the requirements for PAI-1 inhibition in vivo. *Thrombosis research, 130*(4), 576-585.
94. Mutch, N. J., Koikkalainen, J. S., Fraser, S. R., Duthie, K. M., Griffin, M., Mitchell, J., ... & Booth, N. A. (2010). Model thrombi formed under flow reveal the role of factor XIII-mediated cross-linking in resistance to fibrinolysis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis, 8*(9), 2017-2024.
95. Fraser, S. R., Booth, N. A., & Mutch, N. J. (2011). The antifibrinolytic function of factor XIII is exclusively expressed through α 2-antiplasmin cross-linking. *Blood, 117*(23), 6371-6374.
96. Moal, V., Brunet, P., Dou, L., Morange, S., Sampol, J., & Berland, Y. (2003). Impaired expression of glycoproteins on resting and stimulated platelets in uraemic patients. *Nephrology Dialysis Transplantation, 18*(9), 1834-1841.
97. Kaufman, J. S., O'Connor, T. Z., Zhang, J. H., Cronin, R. E., Fiore, L. D., Ganz, M. B., ... & Peduzzi, P. N. (2003). Randomized controlled trial of clopidogrel plus aspirin to prevent hemodialysis access graft thrombosis. *Journal of the American Society of Nephrology, 14*(9), 2313-2321.
98. Pavord, S., & Myers, B. (2011). Bleeding and thrombotic complications of kidney disease. *Blood reviews, 25*(6), 271-278.
99. Glorieux, G., Cohen, G., Jankowski, J., & Vanholder, R. (2009, July). Progress in uremic toxin research: Platelet/Leukocyte Activation, Inflammation, and Uremia. In *Seminars in dialysis* (Vol. 22, No. 4, pp. 423-427). Oxford, UK: Blackwell Publishing Ltd.
100. Eknoyan, G., & Brown III, C. H. (1981). Biochemical abnormalities of platelets in renal failure. *American journal of nephrology, 1*(1), 17-23.
101. Di Minno, G., Martinez, J., McKean, M. L., De La Rosa, J., Burke, J. F., & Murphy, S. (1985). Platelet dysfunction in uremia. Multifaceted defect partially corrected by dialysis. *The American journal of medicine, 79*(5), 552-559.
102. Bloom, A., Greaves, M., Preston, F. E., & Brown, C. B. (1986). Evidence against a platelet cyclooxygenase defect in uraemic subjects on chronic haemodialysis. *British journal of haematology, 62*(1), 143-149.
103. Thekkedath, U. R., Chiranthavath, T., Leyboldt, J. K., Cheung, A. K., & Mohammad, S. F. (2006). Elevated fibrinogen fragment levels in uremic plasma inhibit platelet function and expression of glycoprotein IIb-IIIa. *American journal of hematology, 81*(12), 915-926.
104. Rabiner, S. F., & Molinas, F. (1970). The role of phenol and phenolic acids on the thrombocytopeny and defective platelet aggregation of patients with renal failure. *The American journal of medicine, 49*(3), 346-351.
105. Horowitz, H. I., Stein, I. M., Cohen, B. D., & White, J. G. (1970). Further studies on the platelet-inhibitory effect of guanidinosuccinic acid and its role in uremic bleeding. *The American journal of medicine, 49*(3), 336-345.
106. Remuzzi, G., Livio, M., Marchiaro, G., Mecca, G. D., & De Gaetano, G. (1978). Bleeding in renal failure: altered platelet function in chronic uraemia only partially corrected by haemodialysis. *Nephron, 22*(4-6), 347-353.

107. Mezzano, D., Tagle, R., Panes, O., Pérez, M., Downey, P., Muñoz, B., ... & Mezzano, S. (1996). Hemostatic disorder of uremia: the platelet defect, main determinant of the prolonged bleeding time, is correlated with indices of activation of coagulation and fibrinolysis. *Thrombosis and haemostasis*, 75(03), 312-321.
108. Benigni, A., Boccardo, P., Galbusera, M., Monteagudo, J., De Marco, L., Remuzzi, G., & Ruggeri, Z. M. (1993). Reversible activation defect of the platelet glycoprotein IIb-IIIa complex in patients with uremia. *American journal of kidney diseases*, 22(5), 668-676.
109. Gawaz, M. P., Dobos, G., Späth, M., Schollmeyer, P., Gurland, H. J., & Mujais, S. K. (1994). Impaired function of platelet membrane glycoprotein IIb-IIIa in end-stage renal disease. *Journal of the American Society of Nephrology*, 5(1), 36-46.
110. Sreedhara, R., Itagaki, I., & Hakim, R. M. (1996). Uremic patients have decreased shear-induced platelet aggregation mediated by decreased availability of glycoprotein IIb-IIIa receptors. *American journal of kidney diseases*, 27(3), 355-364.
111. Janson, P. A., Jubelirer, S. J., Weinstein, M. J., & Deykin, D. (1980). Treatment of the bleeding tendency in uremia with cryoprecipitate. *New England Journal of Medicine*, 303(23), 1318-1322.
112. Mannucci, P. M., Remuzzi, G., Pusineri, F., Lombardi, R., Valsecchi, C., Mecca, G., & Zimmerman, T. S. (1983). Deamino-8-D-arginine vasopressin shortens the bleeding time in uremia. *New England Journal of Medicine*, 308(1), 8-12.
113. Kyrle, P. A., Stockenhuber, F., Brenner, B., Gössinger, H., Korninger, C., Pabinger, I., ... & Lechner, K. (1988). Evidence for an increased generation of prostacyclin in the microvasculature and an impairment of the platelet α -granule release in chronic renal failure. *Thrombosis and haemostasis*, 59(02), 205-208.
114. Defreyn, G., Dauden, M. V., Machin, S. J., & Vermylen, J. (1980). A plasma factor in uraemia which stimulates prostacyclin release from cultured endothelial cells. *Thrombosis research*, 19(4), 695-699.
115. Galbusera, M., Remuzzi, G., & Boccardo, P. (2009, May). Treatment of bleeding in dialysis patients. In *Seminars in dialysis* (Vol. 22, No. 3, pp. 279-286). Oxford, UK: Blackwell Publishing Ltd.
116. Fernandez, F., Goudable, C., Sie, P., Ton-That, H., Durand, D., Suc, J. M., & Boneu, B. (1985). Low haematocrit and prolonged bleeding time in uraemic patients: effect of red cell transfusions. *British journal of haematology*, 59(1), 139-148.
117. Howard, A. D., Moore Jr, J., Welch, F. P. G., & Gouge, S. F. (1989). Analysis of the quantitative relationship between anemia and chronic renal failure. *The American journal of the medical sciences*, 297(5), 309-313.
118. Gaarder, A., Jonsen, J., Laland, S., Hellem, A., & Owren, P. A. (1961). Adenosine diphosphate in red cells as a factor in the adhesiveness of human blood platelets. *Nature*, 192(4802), 531.
119. Martin, W. I. L. L. I. A. M., Villani, G. M., Jothianandan, D., & Furchgott, R. F. (1985). Blockade of endothelium-dependent and glyceryl trinitrate-induced relaxation of rabbit aorta by certain ferrous hemoproteins. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 233(3), 679-685.

120. Livio, M., Marchesi, D., Remuzzi, G., Gotti, E., Mecca, G., & De Gaetano, G. (1982). Uraemic bleeding: role of anaemia and beneficial effect of red cell transfusions. *The Lancet*, 320(8306), 1013-1015.
121. Moia, M., Vizzotto, L., Cattaneo, M., Mannucci, P. M., Casati, S., & Ponticelli, C. (1987). Improvement in the haemostatic defect of uraemia after treatment with recombinant human erythropoietin. *The Lancet*, 330(8570), 1227-1229.
122. Viganò, G., Benigni, A., Mendogni, D., Mingardi, G., Mecca, G., & Remuzzi, G. (1991). Recombinant human erythropoietin to correct uremic bleeding. *American journal of kidney diseases*, 18(1), 44-49.
123. Besarab, A., Bolton, W. K., Browne, J. K., Egrie, J. C., Nissenson, A. R., Okamoto, D. M., ... & Goodkin, D. A. (1998). The effects of normal as compared with low hematocrit values in patients with cardiac disease who are receiving hemodialysis and epoetin. *New England Journal of Medicine*, 339(9), 584-590.
124. Fass, R. J., Copelan, E. A., Brandt, J. T., Moeschberger, M. L., & Ashton, J. J. (1987). Platelet-mediated bleeding caused by broad-spectrum penicillins. *Journal of Infectious Diseases*, 155(6), 1242-1248.
125. Shattil, S. J., Bennett, J. S., McDonough, M., & Turnbull, J. (1980). Carbenicillin and penicillin G inhibit platelet function in vitro by impairing the interaction of agonists with the platelet surface. *The Journal of clinical investigation*, 65(2), 329-337.
126. Gaspari, F., Viganò, G., Orisio, S., Bonati, M., Livio, M., & Remuzzi, G. (1987). Aspirin prolongs bleeding time in uremia by a mechanism distinct from platelet cyclooxygenase inhibition. *The Journal of clinical investigation*, 79(6), 1788-1797.
127. Dager, W. E., & Kiser, T. H. (2010). Systemic anticoagulation considerations in chronic kidney disease. *Advances in chronic kidney disease*, 17(5), 420-427.
128. Pawlak, K., Pawlak, D., & Mysliwiec, M. (2006). Oxidative stress effects fibrinolytic system in dialysis uraemic patients. *Thrombosis research*, 117(5), 517-522.
129. Parikh, A. M., Spencer, F. A., Lessard, D., Emery, C., Baylin, A., Linkletter, C., & Goldberg, R. J. (2011). Venous thromboembolism in patients with reduced estimated GFR: a population-based perspective. *American Journal of Kidney Diseases*, 58(5), 746-755.
130. Casserly, L. F., & Dember, L. M. (2003, May). Thrombosis in end-stage renal disease. In *Seminars in dialysis* (Vol. 16, No. 3, pp. 245-256). Malden, USA: Blackwell Science Inc.
131. Wattanakit, K., Cushman, M., Stehman-Breen, C., Heckbert, S. R., & Folsom, A. R. (2008). Chronic kidney disease increases risk for venous thromboembolism. *Journal of the American society of Nephrology*, 19(1), 135-140.
132. Folsom, A. R., Lutsey, P. L., Astor, B. C., Wattanakit, K., Heckbert, S. R., Cushman, M., & Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. (2010). Chronic kidney disease and venous thromboembolism: a prospective study. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 25(10), 3296-3301.
133. Wattanakit, K., & Cushman, M. (2009). Chronic kidney disease and venous thromboembolism: epidemiology and mechanisms. *Current opinion in pulmonary medicine*, 15(5), 408.

134. Cook, D. J., Crowther, M. A., Meade, M. O., & Douketis, J. (2005). Prevalence, incidence, and risk factors for venous thromboembolism in medical-surgical intensive care unit patients. *Journal of critical care*, 20(4), 309-313.
135. Ocak, G., Verduijn, M., Vossen, C. Y., Lijfering, W. M., Dekker, F. W., Rosendaal, F. R., ... & Mahmoodi, B. K. (2010). Chronic kidney disease stages 1–3 increase the risk of venous thrombosis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 8(11), 2428-2435.
136. Shlipak, M. G., Fried, L. F., Crump, C., Bleyer, A. J., Manolio, T. A., Tracy, R. P., ... & Psaty, B. M. (2003). Elevations of inflammatory and procoagulant biomarkers in elderly persons with renal insufficiency. *Circulation*, 107(1), 87-92.
137. de la Serna, G. (1994). Fibrinogen: A new major risk factor for cardiovascular disease. *Journal of Family Practice*, 39(5), 468-478.
138. Chu, A. J. (2005). Tissue factor mediates inflammation. *Archives of biochemistry and biophysics*, 440(2), 123-132.
139. Matsuo, T., Koide, M., Kario, K., Suzuki, S., & Matsuo, M. (1997). Extrinsic coagulation factors and tissue factor pathway inhibitor in end-stage chronic renal failure. *Pathophysiology of Haemostasis and Thrombosis*, 27(4), 163-167.
140. Takagi, M., Wada, H., Mukai, K., Minamikawa, K., Wakita, Y., Deguchi, K., ... & Shiku, H. (1999). State-of-the-Art Review: Increased Activated Protein C: Protein C Inhibitor Complex and Decreased Protein C Inhibitor Levels in Patients with Chronic Renal Failure on Maintenance Hemodialysis. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*, 5(2), 113-116.
141. Tomura, S., Nakamura, Y., Deguchi, F., Ando, R., Chida, Y., & Marumo, F. (1991). Coagulation and fibrinolysis in patients with chronic renal failure undergoing conservative treatment. *Thrombosis research*, 64(1), 81-90.
142. Tay, K. H., & Lip, G. Y. (2008). What “Drives” the Link Between the Renin–Angiotensin–Aldosterone System and the Prothrombotic State in Hypertension?.
143. Sloand, E. M., Bern, M. M., & Kaldany, A. (1986). Effect on platelet function of hypoalbuminemia in peritoneal dialysis. *Thrombosis research*, 44(4), 419-425.
144. Jankowski, J., Van Der Giet, M., Jankowski, V., Schmidt, S., Hemeier, M., Mahn, B., ... & Zidek, W. (2003). Increased plasma phenylacetic acid in patients with end-stage renal failure inhibits iNOS expression. *The Journal of clinical investigation*, 112(2), 256-264.
145. Bonomini, M., Dottori, S., Amoroso, L., Arduini, A., & Sirolli, V. (2004). Increased platelet phosphatidylserine exposure and caspase activation in chronic uremia. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2(8), 1275-1281.
146. Molino, D., De Lucia, D., & De Santo, N. G. (2006, January). Coagulation disorders in uremia. In *Seminars in nephrology* (Vol. 26, No. 1, pp. 46-51). WB Saunders.
147. Camaioni, C., Gustapane, M., Cialdella, P., Della Bona, R., & Biasucci, L. M. (2013). Microparticles and microRNAs: new players in the complex field of coagulation. *Internal and emergency medicine*, 8(4), 291-296.
148. Jourde-Chiche, N., Dou, L., Sabatier, F., Calaf, R., Cerini, C., Robert, S., ... & Brunet, P. (2009). Levels of circulating endothelial progenitor cells are related to uremic toxins and vascular injury in hemodialysis patients. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 7(9), 1576-1584.

149. Mohandas, R., & Segal, M. S. (2010). Endothelial Progenitor Cells and Endothelial Vesicles—What Is the Significance for Patients with Chronic Kidney Disease?. *Blood purification*, 29(2), 158-162.
150. Piazza, G., Goldhaber, S. Z., Lessard, D. M., Goldberg, R. J., Emery, C., & Spencer, F. A. (2011). Venous thromboembolism in heart failure: preventable deaths during and after hospitalization. *The American journal of medicine*, 124(3), 252-259.
151. Mahmoodi, B. K., Gansevoort, R. T., Veeger, N. J., Matthews, A. G., Navis, G., Hillege, H. L., & van der Meer, J. (2009). Microalbuminuria and risk of venous thromboembolism. *Jama*, 301(17), 1790-1797.
152. Daniel, L., Dou, L., Berland, Y., Lesavre, P., Mecarelli-Halbwachs, L., & Dignat-George, F. (2008). Circulating microparticles in renal diseases.
153. Freyssinet, J. M., & Toti, F. (2010). Formation of procoagulant microparticles and properties. *Thrombosis research*, 125, S46-S48.
154. Connor, D. E., Exner, T., Ma, D. D., & Joseph, J. E. (2009). Detection of the procoagulant activity of microparticle-associated phosphatidylserine using XACT. *Blood Coagulation & Fibrinolysis*, 20(7), 558-564
155. Key, N. S. (2010). Analysis of tissue factor positive microparticles. *Thrombosis research*, 125, S42-S45.
156. Landry, P., Plante, I., Ouellet, D. L., Perron, M. P., Rousseau, G., & Provost, P. (2009). Existence of a microRNA pathway in anucleate platelets. *Nature structural & molecular biology*, 16(9), 961.
157. Brunet, P., Aillaud, M. F., San Marco, M., Philip-Joet, C., Dussol, B., Bernard, D., ... & Berland, Y. (1995). Antiphospholipids in hemodialysis patients: relationship between lupus anticoagulant and thrombosis. *Kidney international*, 48(3), 794-800.
158. Chew, S. L., Lins, R. L., Daelemans, R., Zachee, P., De Clerck, L. S., & Vermynen, J. (1992). Are antiphospholipid antibodies clinically relevant in dialysis patients?. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 7(12), 1194-1198.
159. Prakash, R., Miller, C. C., & Suki, W. N. (1995). Anticardiolipin antibody in patients on maintenance hemodialysis and its association with recurrent arteriovenous graft thrombosis. *American journal of kidney diseases*, 26(2), 347-352.
160. Adler, S., Szczech, L., Qureshi, A., Bollu, R., & Thomas-John, R. (2001). IgM anticardiolipin antibodies are associated with stenosis of vascular access in hemodialysis patients but do not predict thrombosis. *Clinical nephrology*, 56(6), 428-434.
161. Molino, D., De Lucia, D., Marotta, R., Perna, A., Lombardi, C., Cirillo, M., & De Santo, N. G. (2005). In uremia, plasma levels of anti-protein C and anti-protein S antibodies are associated with thrombosis. *Kidney international*, 68(3), 1223-1229.
162. The National Kidney Foundation's Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI) Grant Initiative: Moving Clinical Practice Forward. Kramer H. (2010) *American Journal of Kidney Diseases*, 55 (3), pp.411-414.
163. Hakim, R. M., & Lazarus, J. M. (1995). Initiation of dialysis. *Journal of the American Society of Nephrology*, 6(5), 1319-1328.

164. Ikizler, T. A., Greene, J. H., Wingard, R. L., Parker, R. A., & Hakim, R. M. (1995). Spontaneous dietary protein intake during progression of chronic renal failure. *Journal of the American Society of Nephrology*, 6(5), 1386-1391.
165. Hakim, R. M., & Lazarus, J. M. (1988). Biochemical parameters in chronic renal failure. *American Journal of Kidney Diseases*, 11(3), 238-247.
166. Aguilera, A., Codoceo, R., Bajo, M. A., Iglesias, P., Diéz, J. J., Barril, G., ... & Montero, A. (2004, January). Eating behavior disorders in uremia: a question of balance in appetite regulation. In *Seminars in dialysis* (Vol. 17, No. 1, pp. 44-52). Oxford, UK: Blackwell Science Inc.
167. Lee, M. J., Kim, S., Park, I., Kim, H., & Shin, G. T. (2015). Comparison of estimated glomerular filtration rate equations at the time of hemodialysis initiation. *Kidney research and clinical practice*, 34(4), 207-211.
168. Cooper, B. A., Branley, P., Bulfone, L., Collins, J. F., Craig, J. C., Fraenkel, M. B., ... & Luxton, G. (2010). A randomized, controlled trial of early versus late initiation of dialysis. *New England Journal of Medicine*, 363(7), 609-619.
169. Morgagni, G. B. (1764). *Opera Omnia Ex Typographia Remondiniana. Venezia, Italy.*
170. Rath, C. E., Mailliard, J. A., & Schreiner, G. E. (1957). Bleeding tendency in uremia. *New England Journal of Medicine*, 257(17), 808-811.
171. LEWIS, J. H., ZUCKER, M. B., & FERGUSON, J. H. (1956). Bleeding tendency in uremia. *Blood*, 11(12), 1073-1076.
172. Steiner, R. W., Coggins, C., & Carvalho, A. C. (1979). Bleeding time in uremia: a useful test to assess clinical bleeding. *American journal of hematology*, 7(2), 107-117.
173. Eknoyan, G., Wacksman, S. J., Glueck, H. I., & Will, J. J. (1969). Platelet function in renal failure. *New England Journal of Medicine*, 280(13), 677-681.
174. Escolar, G., Díaz-Ricart, M., & Cases, A. (2005). Uremic platelet dysfunction: past and present. *Current hematology reports*, 4(5), 359.
175. Lee, H. K., Kim, Y. J., Jeong, J. U., Park, J. S., Chi, H. S., & Kim, S. B. (2010). Desmopressin improves platelet dysfunction measured by in vitro closure time in uremic patients. *Nephron Clinical Practice*, 114(4), c248-c252.
176. Waki, K., Hayashi, A., Ikeda, S., Ikeda, S., Nagatsuka, K., Honma, Y., ... & Yoshinoya, S. (2011). Measuring platelet aggregation in dialysis patients with a whole blood aggregometer by the screen filtration pressure method. *Therapeutic Apheresis and Dialysis*, 15(2), 203-206.
177. Zeck, J., Schallheim, J., Lew, S. Q., & DePalma, L. (2013). Whole blood platelet aggregation and release reaction testing in uremic patients. *BioMed research international*, 2013.
178. Marques, M., Sacristán, D., Mateos-Cáceres, P. J., Herrero, J., Arribas, M. J., González-Armengol, J. J., ... & López-Farré, A. J. (2010). Different protein expression in normal and dysfunctional platelets from uremic patients. *Journal of nephrology*, 23(1), 90-101.
179. Escolar, G., Cases, A., Bastida, E., Garrido, M., Lopez, J., Revert, L., ... & Ordinas, A. (1990). Uremic platelets have a functional defect affecting the interaction of von Willebrand factor with glycoprotein IIb-IIIa. *Blood*, 76(7), 1336-1340.

180. Gawaz, M. P., Dobos, G., Späth, M., Schollmeyer, P., Gurland, H. J., & Mujais, S. K. (1994). Impaired function of platelet membrane glycoprotein IIb-IIIa in end-stage renal disease. *Journal of the American Society of Nephrology*, 5(1), 36-46.
181. Benigni, A., Boccardo, P., Galbusera, M., Montegudo, J., De Marco, L., Remuzzi, G., & Ruggeri, Z. M. (1993). Reversible activation defect of the platelet glycoprotein IIb-IIIa complex in patients with uremia. *American journal of kidney diseases*, 22(5), 668-676.
182. Warrell, R. P., Hultin, M. B., & Collier, B. S. (1979). Increased factor VIII/von Willebrand factor antigen and von Willebrand factor activity in renal failure. *The American journal of medicine*, 66(2), 226-228.
183. Mannucci, P. M. (1998). Hemostatic drugs. *New England Journal of Medicine*, 339(4), 245-253.
184. Sidawy, A. N., Spergel, L. M., Besarab, A., Allon, M., Jennings, W. C., Padberg Jr, F. T., ... & Macsata, R. A. (2008). The Society for Vascular Surgery: clinical practice guidelines for the surgical placement and maintenance of arteriovenous hemodialysis access. *Journal of vascular surgery*, 48(5), S2-S25.
185. Zeigler, Z. R., Megaludis, A., & Fraley, D. S. (1992). Desmopressin (d-DAVP) effects on platelet rheology and von Willebrand factor activities in uremia. *American journal of hematology*, 39(2), 90-95.
186. Kim, J. H., Baek, C. H., Min, J. Y., Kim, J. S., Kim, S. B., & Kim, H. (2015). Desmopressin improves platelet function in uremic patients taking antiplatelet agents who require emergent invasive procedures. *Annals of hematology*, 94(9), 1457-1461.
187. Hedges, S. J., Dehoney, S. B., Hooper, J. S., Amanzadeh, J., & Busti, A. J. (2007). Evidence-based treatment recommendations for uremic bleeding. *Nature Reviews Nephrology*, 3(3), 138.
188. Cases, A., Escolar, G., Reverter, J. C., Ordinas, A., Lopez-Pedret, J., Revert, L., & Castillo, R. (1992). Recombinant human erythropoietin treatment improves platelet function in uremic patients. *Kidney international*, 42(3), 668-672.
189. Diaz-Ricart, M., Estebanell, E., Cases, A., López-Pedret, J., Castillo, R., Ordinas, A., & Escolar, G. (1999). Erythropoietin improves signaling through tyrosine phosphorylation in platelets from uremic patients. *Thrombosis and haemostasis*, 82(10), 1312-1317.
190. Zhou, X. J., & Vaziri, N. D. (2002). Defective calcium signalling in uraemic platelets and its amelioration with long-term erythropoietin therapy. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 17(6), 992-997.
191. van Geet, C., Hauglustaine, D., Verresen, L., Vanrusselt, M., & Vermylen, J. (1989). Haemostatic effects of recombinant human erythropoietin in chronic haemodialysis patients. *Thrombosis and haemostasis*, 61(01), 117-121.
192. Livio, M., Mannucci, P. M., Viganò, G., Mingardi, G., Lombardi, R., Mecca, G., & Remuzzi, G. (1986). Conjugated estrogens for the management of bleeding associated with renal failure. *New England Journal of Medicine*, 315(12), 731-735.
193. BRONNER, M. H., PATE, M. B., Cunningham, J. T., & MARSH, W. H. (1986). Estrogen-progesterone therapy for bleeding gastrointestinal telangiectasias in chronic renal failure: an uncontrolled trial. *Annals of internal medicine*, 105(3), 371-374.

194. Heistering, M., Stockenhuber, F., Schneider, B., Pabinger, I., Brenner, B., Wagner, B., ... & Kyrle, P. A. (1990). Effect of conjugated estrogens on platelet function and prostacyclin generation in CRF. *Kidney international*, 38(6), 1181-1186.
195. Viganò, G., Gaspari, F., Locatelli, M., Pusineri, F., Bonati, M., & Remuzzi, G. (1988). Dose-effect and pharmacokinetics of estrogens given to correct bleeding time in uremia. *Kidney international*, 34(6), 853-858.
196. Sloand, J. A., & Schiff, M. J. (1995). Beneficial effect of low-dose transdermal estrogen on bleeding time and clinical bleeding in uremia. *American journal of kidney diseases*, 26(1), 22-26.
197. Viganò, G. I. A. N. L. U. I. G. I., Zoja, C., Corna, D., Rossini, M., Pusineri, F., Garattini, S., & Remuzzi, G. (1990). 17 beta-estradiol is the most active component of the conjugated estrogen mixture active on uremic bleeding by a receptor mechanism. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 252(1), 344-348.
198. Shemin, D., Elnour, M., Amarantes, B., Abuelo, J. G., & Chazan, J. A. (1990). Oral estrogens decrease bleeding time and improve clinical bleeding in patients with renal failure. *The American journal of medicine*, 89(4), 436-440.
199. Laslett, L. J., Alagona, P., Clark, B. A., Drozda, J. P., Saldivar, F., Wilson, S. R., ... & Hart, M. (2012). The worldwide environment of cardiovascular disease: prevalence, diagnosis, therapy, and policy issues: a report from the American College of Cardiology. *Journal of the American College of Cardiology*, 60(25 Supplement), S1-S49.
200. Naghavi, M., Wang, H., Lozano, R., Davis, A., Liang, X., Zhou, M., ... & Aziz, M. I. A. (2015). Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*.
201. Roth, G. A., Huffman, M. D., Moran, A. E., Feigin, V., Mensah, G. A., Naghavi, M., & Murray, C. J. (2015). Global and regional patterns in cardiovascular mortality from 1990 to 2013. *Circulation*, 132(17), 1667-1678.
202. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med*. 2004;351(13):1296-1305.
203. Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium. (2010). Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *The Lancet*, 375(9731), 2073-2081.
204. <http://www.usrds.org>
205. Harel, Z., Wald, R., McArthur, E., Chertow, G. M., Harel, S., Gruneir, A., ... & Silver, S. (2015). Rehospitalizations and emergency department visits after hospital discharge in patients receiving maintenance hemodialysis. *Journal of the American Society of Nephrology*, 26(12), 3141-3150.
206. Erickson, K. F., Winkelmayr, W. C., Chertow, G. M., & Bhattacharya, J. (2014). Physician visits and 30-day hospital readmissions in patients receiving hemodialysis. *Journal of the American Society of Nephrology*, 25(9), 2079-2087.
207. Hall, R. K., Toles, M., Massing, M., Jackson, E., Peacock-Hinton, S., O'Hare, A. M., & Colón-Emeric, C. (2015). Utilization of acute care among patients with ESRD discharged home from skilled nursing facilities. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 10(3), 428-434.

208. Herzog, C. A., Li, S., Weinhandl, E. D., Strief, J. W., Collins, A. J., & Gilbertson, D. T. (2005). Survival of dialysis patients after cardiac arrest and the impact of implantable cardioverter defibrillators. *Kidney international*, 68(2), 818-825.
209. Whitman, I. R., Feldman, H. I., & Deo, R. (2012). CKD and sudden cardiac death: epidemiology, mechanisms, and therapeutic approaches. *Journal of the American Society of Nephrology*, 23(12), 1929-1939.
210. Chan, K. E., Maddux, F. W., Tolckoff-Rubin, N., Karumanchi, S. A., Thadhani, R., & Hakim, R. M. (2011). Early outcomes among those initiating chronic dialysis in the United States. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 6(11), 2642-2649.
211. Bradbury, B. D., Fissell, R. B., Albert, J. M., Anthony, M. S., Critchlow, C. W., Pisoni, R. L., ... & Gillespie, B. W. (2007). Predictors of early mortality among incident US hemodialysis patients in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Clinical journal of the American Society of Nephrology*, 2(1), 89-99.
212. Bansal, N. (2017, March). Evolution of cardiovascular disease during the transition to end-stage renal disease. In *Seminars in nephrology* (Vol. 37, No. 2, pp. 120-131). WB Saunders.
213. Herzog, C. A., Ma, J. Z., & Collins, A. J. (1998). Poor long-term survival after acute myocardial infarction among patients on long-term dialysis. *New England Journal of Medicine*, 339(12), 799-805.
214. Foley, R. N., Parfrey, P. S., Harnett, J. D., Kent, G. M., Murray, D. C., & Barre, P. E. (1996). Impact of hypertension on cardiomyopathy, morbidity and mortality in end-stage renal disease. *Kidney international*, 49(5), 1379-1385.
215. Parfrey, P. S., Foley, R. N., Harnett, J. D., Kent, G. M., Murray, D. C., & Barre, P. E. (1996). Outcome and risk factors for left ventricular disorders in chronic uraemia. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 11(7), 1277-1285.
216. Foley, R. N., Parfrey, P. S., Harnett, J. D., Kent, G. M., Murray, D. C., & Barre, P. E. (1995). The prognostic importance of left ventricular geometry in uremic cardiomyopathy. *Journal of the American Society of Nephrology*, 5(12), 2024-2031.
217. Silberberg, J. S., Barre, P. E., Prichard, S. S., & Sniderman, A. D. (1989). Impact of left ventricular hypertrophy on survival in end-stage renal disease. *Kidney international*, 36(2), 286-290.
218. Yamada, S., Ishii, H., Takahashi, H., Aoyama, T., Morita, Y., Kasuga, H., ... & Yasuda, Y. (2010). Prognostic value of reduced left ventricular ejection fraction at start of hemodialysis therapy on cardiovascular and all-cause mortality in end-stage renal disease patients. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 5(10), 1793-1798.
219. Wu, I. W., Hung, M. J., Chen, Y. C., Hsu, H. J., Cherng, W. J., Chang, C. J., & Wu, M. S. (2010). Ventricular function and all-cause mortality in chronic kidney disease patients with angiographic coronary artery disease. *JN journal of nephrology*, 23(2), 181.
220. Kuzela, D. C., Huffer, W. E., Conger, J. D., Winter, S. D., & Hammond, W. S. (1977). Soft tissue calcification in chronic dialysis patients. *The American journal of pathology*, 86(2), 403.

221. Kramer, H., Toto, R., Peshock, R., Cooper, R., & Victor, R. (2005). Association between chronic kidney disease and coronary artery calcification: the Dallas Heart Study. *Journal of the American Society of Nephrology*, 16(2), 507-513.
222. Budoff, M. J., Rader, D. J., Reilly, M. P., Mohler III, E. R., Lash, J., Yang, W., ... & CRIC Study Investigators. (2011). Relationship of estimated GFR and coronary artery calcification in the CRIC (Chronic Renal Insufficiency Cohort) Study. *American Journal of Kidney Diseases*, 58(4), 519-526.
223. Watanabe, R., Lemos, M. M., Manfredi, S. R., Draibe, S. A., & Canziani, M. E. F. (2010). Impact of cardiovascular calcification in nondialyzed patients after 24 months of follow-up. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 5(2), 189-194.
224. Wang, M. C., Tsai, W. C., Chen, J. Y., & Huang, J. J. (2005). Stepwise increase in arterial stiffness corresponding with the stages of chronic kidney disease. *American Journal of Kidney Diseases*, 45(3), 494-501.
225. Guérin, A. P., Pannier, B., Marchais, S. J., & London, G. M. (2006). Cardiovascular disease in the dialysis population: prognostic significance of arterial disorders. *Current opinion in nephrology and hypertension*, 15(2), 105-110.
226. Safar, M. E., Blacher, J., Pannier, B., Guerin, A. P., Marchais, S. J., Guyonvarc'h, P. M., & London, G. M. (2002). Central pulse pressure and mortality in end-stage renal disease. *Hypertension*, 39(3), 735-738.