



Πανεπιστήμιο Δυτικής Αττικής
Τμήμα Βιοϊατρικών Επιστημών
Τομέας Ιατρικών Εργαστηρίων

Μελέτη οξειδοαναγωγικού δυναμικού του πλάσματος ασθενών με νεφρική ανεπάρκεια που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση

Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών
«Βιοϊατρικές Μέθοδοι Και Τεχνολογία Στη Διάγνωση»

Χρήστου Ευάγγελος

Επιβλέπουσα: Δρ. Χαρά Γεωργατζάκου

2019

Περιεχόμενα

Περίληψη.....	5
Abstract	6
Εισαγωγή	7
1. Νεφρική ανεπάρκεια.....	7
1.1 Ανατομία των νεφρών.....	7
1.2 Εκκριτική ικανότητα νεφρών.....	8
1.3 Συμπτώματα νόσου	9
2. Τύποι νεφρικής ανεπάρκειας.....	10
2.1 Χρόνια νεφρική ανεπάρκεια	11
2.1.1 Παράγοντες που προδιαθέτουν την νόσο	11
2.1.2 Χαρακτηριστικά και κατάταξη της νόσου	12
2.1.3 Διαγνωστικά κριτήρια για την νόσο.....	14
2.1.4 Οξεοβασικές διαταραχές της νόσου	14
2.2 Οξεία νεφρική ανεπάρκεια	15
2.2.1 Συμπτωματολογία της νόσου.....	15
3. Πλάσμα.....	16
3.1 Το πλάσμα και τα έμμορφα συστατικά του	16
3.2 Λειτουργία του πλάσματος.....	18
3.2.1 Χρόνια Νεφρική Ανεπάρκεια και πήξη	19
4. Οξειδοαναγωγικό δυναμικό.....	20
4.1 Δραστικές μορφές οξυγόνου και αζώτου	21
4.2 Ενζυμικά αντιοξειδωτικά.....	23
4.3 Γλουταθειόνη	24
4.4 Βιταμίνες	25
4.5 Αλβουμίνη και χολερυθρίνη	25
4.6 Υποξία.....	26
4.7 Ουρικό οξύ.....	26
4.8 Ουραιμία και οξειδωτικό στρες	28
5. Δείκτες οξειδωτικού στρες στον οργανισμό	28
5.1 Πρωτεϊνικοί δείκτες.....	28
5.2 Λιπιδικοί δείκτες	29
6. Αιμοκάθαρση.....	30
6.1 Οξειδωτικο στρες και αιμοκάθαρση	33

6.2 Ερυθρά αιμοσφαίρια και οξειδωτικό στρες	33
6.3 GSH και αιμοκάθαρση	34
6.4 Δίαιτα και επίπεδα ROS	34
6.4.1 Αυξημένα επίπεδα Na ⁺ και υγρών στον οργανισμό	34
6.5 Τύποι των μεμβρανών του αναλυτή	35
Συζήτηση	Σφάλμα! Δεν έχει οριστεί σελιδοδείκτης.

Περίληψη

Οι ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία αιμοκάθαρσης αφορούν ένα πολύ σημαντικό ποσοστό του πληθυσμού ανά τον κόσμο. Η αιμοκάθαρση είναι η κύρια θεραπεία που χρησιμοποιείται σε ασθενείς που αντιμετωπίζουν παθήσεις στους νεφρούς και ειδικότερα νεφρική ανεπάρκεια. Η εμφάνιση βλαβών στη λειτουργία των νεφρών, δηλαδή η απώλεια της ικανότητάς τους να φιλτράρουν και να απομακρύνουν τις βλαβερές για τον οργανισμό τοξίνες που υπάρχουν στην κυκλοφορία του αίματος, έχουν σαν αποτέλεσμα να εκθέτουν τον ασθενή σε υψηλό κίνδυνο για την υγεία του.

Μέσω αυτής της θεραπείας, οι τοξίνες απομακρύνονται και ο ασθενής μπορεί να διατηρήσει την κατάσταση της υγείας του σε ζωτικά επίπεδα. Η θεραπεία αυτή εξελίσσεται συνεχώς με το πέρασμα των χρόνων, αλλά ακόμα και σήμερα υπάρχουν επιπλοκές που δυσχεραίνουν τη ζωή του ασθενή σε διάφορα επίπεδα. Μια από τις κύριες επιπλοκές που πρέπει να αντιμετωπιστεί είναι τα επίπεδα οξειδωτικού στρες που δημιουργούνται πριν, κατά την διάρκεια και μετά το πέρας της θεραπείας.

Η νεφρική ανεπάρκεια αλλά και η αιμοκάθαρση είναι καταστάσεις που σχετίζονται με την εμφάνιση ή την επιδείνωση ήδη υπάρχοντος οξειδωτικού στρες. Λόγω της ασθένειας, οι άμυνες του οργανισμού κατά του οξειδωτικού στρες μειώνονται ή ακόμα και εκμηδενίζονται, καθώς πολλά αντιοξειδωτικά συστατικά του οργανισμού έχουν υφίστανται αλλοιώσεις με αποτέλεσμα να μην είναι πλέον λειτουργικά. Ο οργανισμός πλέον αδυνατεί να προστατευτεί και έτσι παρουσιάζονται φλεγμονές, καταστροφές κυττάρων και ιστών ακόμα και νεκρώσεις αυτών.

Η αιμοκάθαρση απομακρύνει τις τοξίνες, που προκαλούν ένα σημαντικό ποσοστό των παραπάνω επιπλοκών, αλλά και η ίδια η θεραπεία επηρεάζει το οξειδοαναγωγικό δυναμικό του ασθενή. Στόχος της παρούσας διπλωματικής εργασίας είναι η ανασκόπηση και μελέτη, του πως η αιμοκάθαρση, σαν θεραπεία, επηρεάζει το ήδη επιβαρυσμένο οξειδοαναγωγικό δυναμικό των ασθενών με νεφρική ανεπάρκεια.

Abstract

Patients undergoing dialysis treatment account for a very significant proportion of the world's population. Hemodialysis is the main treatment performed in patients with kidney disease, especially end stage renal disease. If a kidney damage or kidney failure occurs, this organ usually loses its main ability, namely the filtration of blood and the removal of metabolic toxins. This situation puts the patient in a extremely dangerous and life threatening position.

By this treatment, toxins are removed and the patient can maintain his or her state of health at vital levels. This treatment is constantly evolving over the years, but even today there are complications that make patient's living difficult. One of the major complications that need to be addressed is the levels of oxidative stress that occurs before, during and after treatment.

Kidney failure and dialysis are conditions associated with the occurrence or exacerbation of already existing oxidative stress. On account of the disease, the body's defenses against oxidative stress are reduced or even eliminated, as many of the body's antioxidant components have been altered so they are no longer functional. The organism is no longer able to protect itself, because of the appearance of inflammation, cell and tissue damage and even necrosis.

Hemodialysis removes toxins, which cause a significant proportion of the above complications, but the treatment itself affects the patient's redox potential. The purpose of this thesis is to review and study how dialysis, as a treatment, affects the already burdened redox potential of patients with renal impairment.

Εισαγωγή

1. Νεφρική ανεπάρκεια

Βασική λειτουργία των νεφρών είναι η απέκκριση των άχρηστων ουσιών και της περίσσειας νερού από το αίμα μέσω της διαδικασίας της ούρησης, η διατήρηση του όγκου και της σύστασης του εξωκυττάριου υγρού και των ηλεκτρολυτών, συμβάλλοντας στην ομοιόσταση του οργανισμού, καθώς και η παραγωγή ορμονών όπως η ερυθροποιητίνη, ρενίνη κα.. Άλλη βασική λειτουργία των νεφρών είναι η παροχή γλυκόζης μέσω της γλυκονεογένεσης σε καταστάσεις νηστείας και η ενεργοποίηση της βιταμίνης D για την διατήρηση της φυσιολογικής κατάστασης των οστών του οργανισμού.

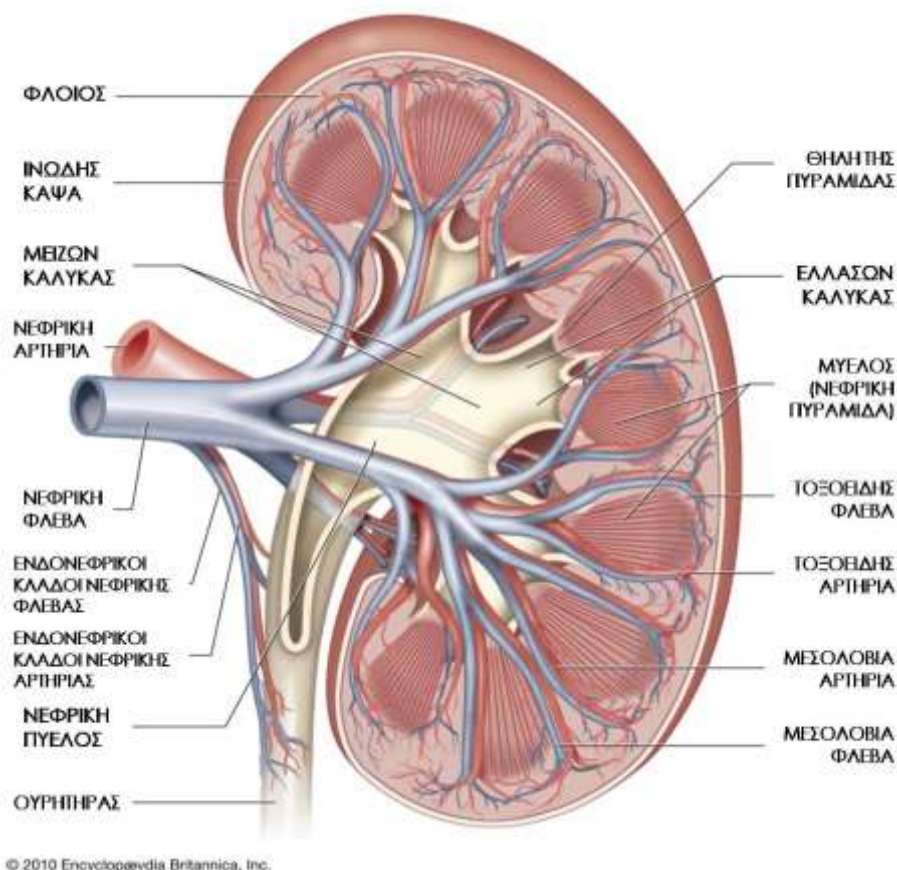
1.1 Ανατομία των νεφρών

Οι νεφροί έχουν πλούσια αιμάτωση και δέχονται το 25% της καρδιακής παροχής. Οι δυο νεφροί βρίσκονται στο οπισθοπεριτοναϊκό χώρο δεξιά και αριστερά από την οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης στο ύψος του 12^{ου} θωρακικού έως το ύψος του 3^{ου} οσφυϊκού σπονδύλου. Κάθε νεφρός ζυγίζει περίπου 150 γραμμάρια και ο δεξιός βρίσκεται λίγο χαμηλότερα από τον αριστερό. Από κάθε νεφρό ξεκινάει ένας ουρητήρας ο οποίος καταλήγει στην ουροδόχο κύστη και στην συνέχεια στην ουρήθρα. [1]

Το εσωτερικό ενός νεφρού αποτελείται από τη φλοιώδη μοίρα εξωτερικά και την μυελώδη εσωτερικά. Η σύσταση των φλοιώδους μοίρας είναι κοκκώδης και περιβάλλει την μυελώδη μοίρα. Από αυτή ξεκινούν οι νεφρικοί στύλοι οι οποίοι εισέρχονται στην μυελώδη μοίρα. Η μυελώδης μοίρα είναι γραμμωτή και αποτελείται από τις νεφρικές πυραμίδες που αριθμούνται από 8-18 κωνοειδείς περιοχές. Από τις κωνοειδείς περιοχές ξεκινούν και οι μυελώδεις ακτίνες οι οποίες εισέρχονται στη φλοιώδη μοίρα. Η κορυφή της πυραμίδας ονομάζεται θηλή και κάθε θηλή περιβάλλεται από έναν ελάσσονα κάλυκα. Στο επάνω μέρος κάθε θηλής βρίσκονται 12 έως 30 οπές, όπου καταλήγουν τα ουροφόρα σωληνάρια μήκους περίπου 5,5cm. Τα ουροφόρα σωληνάρια αποτελούν το βασικό λειτουργικό στοιχείο του νεφρού. Έτσι η σειρά που ακολουθούν τα παραγόμενα ούρα είναι από τα ουροφόρα σωληνάρια μέσω των θηλών στους ελάσσονες κάλυκες. [1]

Ο νεφρώνας αποτελείται από: 1) την κάψα ή έλυτρο του Bowman που σε συνδυασμό με το αγγειώδες σπείραμα αποτελούν το νεφρικό σωματίο, 2) το εγγύς σπειροειδές σωληνάριο, 3) την αγκύλη του Henle, 4) το άπω εσπειραμένο

σωληνάριο, 5) το αθροιστικό σωληνάριο. Τα αθροιστικά σωληνάρια είναι υπεύθυνα για την αποχέτευση των ούρων ενώ όλα τα υπόλοιπα τμήματα αποτελούν την λειτουργική μονάδα του νεφρού και ονομάζονται νεφρώνας. Κάθε νεφρώνας παράγει μια μικρή ποσότητα ούρων ενώ τα ούρα που αποβάλλονται είναι το άθροισμα της παραγωγής και των δυο νεφρών. [1]



Εικόνα 1. Ανατομία νεφρού.[2]

1.2 Εκκριτική ικανότητα νεφρών

Οι νεφροί είναι βασικά ενδοκρινή όργανα που παράγουν την ρενίνη, την ερυθροποιητίνη και την καλσιτριόλη. Είναι υπεύθυνοι για την απόκριση σε ορμόνες όπως αλδοστερόνη και παραθυροειδής ορμόνη. Είναι επίσης υπεύθυνοι για την απενεργοποίηση ορισμένων ορμονών όπως η ινσουλίνη και η γλυκαγόνη. Η έκκριση των ορμονών όπως και οι υπόλοιπες αλληλεπιδράσεις με αυτές επηρεάζονται σημαντικά κατά τις νεφροπάθειες. Τα ποσοστά τους στο αίμα διαφοροποιούνται με αποτέλεσμα τη μη σωστή λειτουργία του οργανισμού, δημιουργώντας καταστάσεις που τις περισσότερες φορές οδηγούν ακόμα και στο θάνατο.

Οι νεφροί αποτελούν το κύριο όργανο παραγωγής της ερυθροποιητίνης και οποιαδήποτε διαταραχή της λειτουργίας τους επηρεάζει άμεσα την ερυθροποίηση. Σε ποσοτικό επίπεδο επηρεάζονται σημαντικά τα ερυθρά αιμοσφαίρια και τα αιμοπετάλια ενώ σπανιότερα τα λευκά αιμοσφαίρια και οι παράγοντες πήξης.

Έτσι μια από τις κυριότερες επιπλοκές στον οργανισμό από την νεφρική ανεπάρκεια είναι η αναιμία. Συχνά, ταυτόχρονα με την αναιμία παρουσιάζεται και αιμόλυση η οποία ενισχύει την αναιμία και σχετίζεται με καρδιαγγειακά προβλήματα μέσω της επίδρασης που έχει στην αγγειοδιαστολή. [3] Η αιμόλυση που παρατηρείται κατά την νεφρική ανεπάρκεια οφείλεται κυρίως σε μεταβολικά και μηχανικά αίτια. Οι ασθενείς παράγουν τοξικούς μεταβολίτες οι οποίοι προκαλούν αιμόλυση λόγω της μεγάλης ευαισθησίας που παρουσιάζουν τα ερυθρά αιμοσφαίρια. Λόγω της αιμόλυσης κυκλοφορούν πλέον αυξημένα ποσοστά νιτρώδων, χαλκού και φορμαλδεΐδης συμβάλλοντας σε μεγαλύτερα επίπεδα αιμόλυσης στον οργανισμό. [3, 4]

Η παραθορμόνη, η οποία είναι αυξημένη σε περιστατικά χρόνιας νεφρικής ανεπάρκεια, συμβάλει και αυτή σε αυξημένα επίπεδα αιμόλυσης καθώς αυξάνει την οσμωτική ευθραυστότητα των ερυθρών αιμοσφαιρίων.

1.3 Συμπτώματα νόσου

Κάποια από τα πρώτα συμπτώματα που μπορεί να εμφανίσει ένας ασθενής με νεφρική ανεπάρκεια είναι η υπέρταση, οι αλλαγές στην όψη των ούρων, η αιματουρία και οι αλλαγές στην ποσότητα των ούρων και στη συχνότητα ούρησης. Γενικότερα οι νεφροί από την στιγμή που επηρεάζεται η φυσιολογική λειτουργία τους, αδυνατούν να αποβάλλουν από τον οργανισμό την απαιτούμενη ποσότητα άχρηστων ουσιών. Υπάρχει αλλαγή στην ποσότητα των ούρων που αποβάλλεται, στην σύσταση, το χρώμα και την όψη τους, καθώς και στην συχνότητα με την οποία παράγονται υπό φυσιολογικές συνθήκες. Για παράδειγμα τα ούρα μπορεί να εμφανιστούν αφρώδη, με πιο ανοιχτό ή πιο σκούρο χρώμα από το φυσιολογικό. Οποιαδήποτε εμφάνιση αίματος κατά την ούρηση είναι ανησυχητικό εύρημα και η εξέταση από ιατρό είναι αναγκαία για τον ασθενή. [4]



Εικόνα 2. Παραδείγματα παθολογικών αφρωδών ούρων. (Πηγή: <https://brightside.me/inspiration-health/10-signs-that-your-kidneys-arent-working-properly-425510/>)

Από τη στιγμή που δεν αποβάλλονται τα περιττά υγρά από τον ασθενή είναι σύνηθες φαινόμενο η εμφάνιση οιδημάτων σε διάφορες περιοχές του σώματος, όπως τα πόδια, οι αστράγαλοι, το πρόσωπο και τα χέρια. Όπως αναφέρθηκε επηρεάζεται και η ερυθροποιητίνη, η ορμόνη που επιδρά στον μυελό των οστών και επιφέρει την παραγωγή των ερυθρών αιμοσφαιρίων.[5] Με τη μείωση των επιπέδων αυτής της πρωτεΐνης ο οργανισμός μειώνει τα επίπεδα των ερυθρών αιμοσφαιρίων στην κυκλοφορία του, με αποτέλεσμα την εμφάνιση αναιμίας η οποία δημιουργεί μια αίσθηση κόπωσης για τον ασθενή, καθώς οι μυς και ο εγκέφαλος αδυνατούν να αιματωθούν καταλλήλως.

Λόγω της μη αποβολής άχρηστων ουσιών μπορεί να εμφανιστεί έντονος κνησμός σε διάφορα μέρη του σώματος, καθώς και σημαντικού βαθμού κακοσμία, η οποία αλλάζει τη γεύση του ασθενή. Οι διατροφικές συνήθειες του ατόμου μεταβάλλονται καθώς μπορεί να εμφανιστεί αποστροφή προς το κρέας, όπως και σημαντική μείωση της διάθεσης για συνολική κατανάλωση τροφής που θα οδηγήσει σε υποσιτισμό και απώλεια βάρους. Η ναυτία και η συχνή τάση για εμετούς δυσχεραίνουν την κατάσταση ενώ υπάρχει και ο κίνδυνος για εμφάνιση δύσπνοιας. Ο ασθενής αισθάνεται συνεχώς ένα περιβάλλον ψύχους ακόμα όταν βρίσκεται και σε θερμά δωμάτια ενώ η αναιμία προκαλεί ζάλη και απώλεια μνήμης και σωστής πνευματικής λειτουργίας. [6]

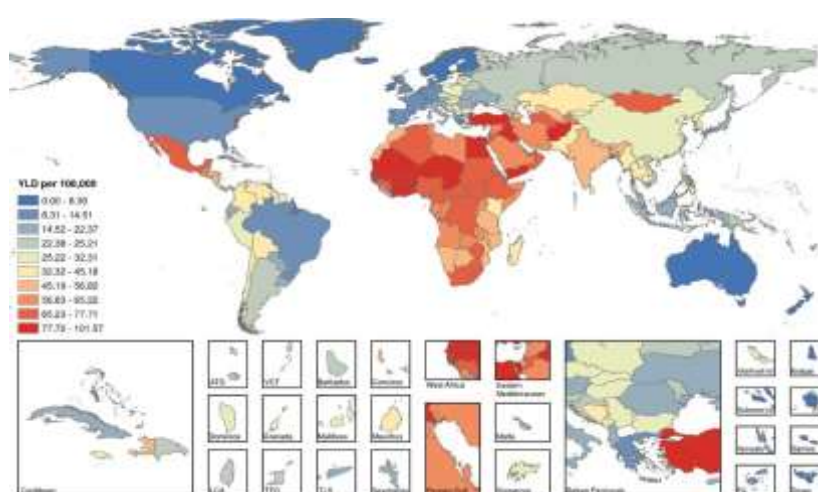
2. Τύποι νεφρικής ανεπάρκειας

Η νεφρική ανεπάρκεια χωρίζεται σε δυο μεγάλες κατηγορίες, την οξεία νεφρική ανεπάρκεια (ΟΝΑ) και την χρόνια νεφρική ανεπάρκεια (ΧΝΑ). Η οξεία νεφρική ανεπάρκεια χαρακτηρίζεται από ξαφνική καταστολή του νεφρώνα, ενώ η

χρόνια νεφρική ανεπάρκεια είναι μια προοδευτική μείωση της νεφρικής λειτουργίας.

2.1 Χρόνια νεφρική ανεπάρκεια

Η χρόνια νεφρική ανεπάρκεια (ΧΝΑ) είναι μια νόσος παγκόσμιας εμβέλειας και μη μεταδοτική. Κατηγοριοποιείται με βάση το ποσοστό λειτουργίας των νεφρών, που στην ουσία κατηγοριοποιούν τον κίνδυνο που διατρέχει ο ασθενής, χρησιμοποιώντας διάφορους δείκτες.[5, 7] Σε σπάνιες περιπτώσεις η ΧΝΑ μπορεί να εξελιχθεί σε ΟΝΑ ή να παρουσιαστούν τραύματα στους νεφρούς παρόμοια με αυτά μιας ΟΝΑ, περιπτώσεις που σε μεγάλο ποσοστό μπορεί να είναι θανατηφόρες.



Εικόνα 3. Παγκόσμιος χάρτης της Χρόνιας Νεφρικής Ανεπάρκειας.[8]

Είναι μια νόσος που συνήθως να εμφανίζεται σε συνδυασμό με άλλες νόσους όπως διαβήτη, καρδιαγγειακή νόσο και υπέρταση. Υψηλότερα ποσοστά της νόσου παρατηρούνται σε οικονομικά ασθενέστερες περιοχές. Η έγκαιρη ταυτοποίηση της νόσου είναι αναγκαία για της αποφυγή της επιδείνωσης της.[5]

2.1.1 Παράγοντες που προδιαθέτουν την νόσο

Οι παράγοντες που προδιαθέτουν για ΧΝΑ είναι συνήθως η υπέρταση, η πολυκυστική νόσος των νεφρών, ο σακχαρώδης διαβήτης, οι καρδιακές παθήσεις, οι σπειραματονεφρίτιδες, το οικογενειακό ιστορικό εμφάνισης νεφρικής ανεπάρκειας, τα αυτοάνοσα νοσήματα όπως ο ερυθροματώδης λύκος, η ουρολοίμωξη και νεφρολιθίαση, οι κακοήθειες και χημικοί παράγοντες στους οποίους μπορεί να είχε εκτεθεί ο ασθενής.[9, 10]

2.1.2 Χαρακτηριστικά και κατάταξη της νόσου

Σαν νόσος στα αρχικά στάδια είναι συνήθως ασυμπτωματική. Για το λόγω αυτό σπανιότερα θα δοθεί από τον θεράποντα ιατρό διάγνωση για ΧΝΑ, σε διάστημα μικρότερο των 3 μηνών από την αρχή της νόσου. Παρατηρούνται αλλαγές στην δομή και την λειτουργία των νεφρών και ανάλογα το ποσοστό της δυσλειτουργίας κατηγοριοποιείται και το στάδιο της νόσου.[11, 12]

Η κατάταξη γίνεται με βάση τον ρυθμό σπειραματικής διήθησης [eGFR][11], ο οποίος αντιπροσωπεύει τον όγκο του πλάσματος που διηθείται από τους νεφρούς στη μονάδα του χρόνου, το μέγεθος της αλλοίωσης των νεφρών και από άλλες ενδείξεις. Η μη κερδοσκοπική οργάνωση για την βελτίωση των αποτελεσμάτων για την νεφρική νόσο (KDIGO), χώρισε σε πέντε στάδια (G1-G5) τη νόσο με βάση το eGFR και σε τρία στάδια (A1-A3) με βάση τη λευκωματουρία.[11]

				ΚΑΤΗΓΟΡΙΕΣ ΑΛΒΟΥΜΙΝΟΥΡΙΑΣ		
				A1	A2	A3
				ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΑ ΕΩΣ ΗΠΙΑ ΑΥΞΗΜΕΝΑ ΕΠΙΠΕΔΑ	ΜΕΤΡΙΩΣ ΑΥΞΗΜΕΝΑ ΕΠΙΠΕΔΑ	ΕΠΙΚΥΝΔΙΝΑ ΑΥΞΗΜΕΝΑ ΕΠΙΠΕΔΑ
				<30 mg/g <3 mg/mmol	30-299 mg/g 3-29 mg/mmol	≥300 mg/g ≥30 mg/mmol
ΣΤΑΔΙΑ GFR	G1	ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟ ΕΩΣ ΑΥΞΗΜΕΝΟ	≥90			
	G2	ΗΠΙΑ ΜΕΙΩΜΕΝΟ	60-90			
	G3a	ΗΠΙΑ ΕΩΣ ΜΕΤΡΙΩΣ ΜΕΙΩΜΕΝΟ	45-59			
	G3b	ΜΕΤΡΙΩΣ ΕΩΣ ΣΟΒΑΡΑ ΜΕΙΩΜΕΝΟ	30-44			
	G4	ΣΟΒΑΡΑ ΜΕΙΩΜΕΝΟ	15-29			
	G5	ΝΕΦΡΙΚΗ ΑΝΕΠΙΤΑΡΧΕΙΑ	<15			
<p>ΧΡΩΜΑΤΑ: Αντιπροσωπεύουν τον κίνδυνο εξέλιξης, νοσηρότητας και θνησιμότητας μέσω χρωμάτων, από την καλύτερη έως την χειρότερη πρόβλεψη.</p> <p>Πράσινο: Χαμηλός κίνδυνος (σε έλλειψη άλλων δεικτών νεφρικής ασθένειας, όχι CKD)</p> <p>Κίτρινο: Μετρίως αυξημένος κίνδυνος</p> <p>Πορτοκαλί: Αυξημένος κίνδυνος</p> <p>Κόκκινο: Πολύ αυξημένος κίνδυνος</p> <p>Βαθύ κόκκινο: Σοβαρά αυξημένος κίνδυνος</p>						

Εικόνα 4. Πίνακας κατάταξης E-GFR. [13]

Ο GFR εξαρτάται από την πίεση διαμέσου της μεμβράνης του αγγειώδους σπειράματος, από την φυσιολογική φύση της μεμβράνης και από την φυσιολογική

της επιφάνεια, η οποία με την σειρά της αντανακλά τον αριθμό των λειτουργικών αγγειωδών σπειραμάτων. Αν οι μεταβολές στην δομή της μεμβράνης ή στη πίεση διήθησης δεν είναι μεγάλες τότε ο GFR παρέχει ένα χρήσιμο δείκτη για την εκτίμηση του βαθμού νεφρικής βλάβης.

Η ακριβής μέτρηση του GFR γίνεται με την μέτρηση μιας ουσίας στο αίμα αλλά και στα ούρα. Αυτή η ουσία δεν θα πρέπει να απορροφάται ούτε να εκκρίνεται από τα σωληνάκια. Έτσι η συγκέντρωσή της θα πρέπει να μένει σταθερή τόσο στο πλάσμα όσο και στα ούρα. Η διαδικασία αυτή ονομάζεται κάθαρση και δίνεται από τον τύπο $K=UxV/P$. Όπου U είναι η συγκέντρωση στα ούρα, V είναι ο όγκος που παράγεται ανά λεπτό και P η συγκέντρωση στο πλάσμα. Η ουσία που τηρεί τα κριτήρια είναι συνήθως η ινουλίνη, που είναι ένα φυτικό σύμπλεγμα υδατανθράκων, και χορηγείται ενδοφλέβια. Συνήθως δεν είναι επιλογή για κλινική χρήση ρουτίνας αλλά παραμένει μια σταθερά για την μέτρηση GFR.

Πίνακας 1. Διάγνωση και πορεία θεραπείας για ΧΝΑ με βάση το GFR. [14]

ΣΤΑΔΙΟ	ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ	ΤΙΜΕΣ GFR (mL ανά λεπτό σε 1.73m ³)	Σχέδιο αντιμετώπισης
1	Νεφρική βλάβη με φυσιολογική ή αυξημένη τιμή GFR	≥90	Διάγνωση και θεραπεία για ΧΝΑ, ήπια ανάπτυξη και χαμηλός κίνδυνος για καρδιαγγειακή νόσο.
2	Νεφρική βλάβη με ήπια μειωμένη τιμή GFR	60-89	Εκτίμηση εξέλιξης της νόσου
3	Μετρίως μειωμένες τιμές GFR	30-59	Αξιολόγηση και αντιμετώπιση επιπλοκών
4	Σημαντικά μειωμένες τιμές GFR	15-29	Προετοιμασία για μεταμόσχευση νεφρού
5	Νεφρική ανεπάρκεια	<15 (αιμοκάθαρση)	Μεταμόσχευση νεφρού(ειδικά σε εμφάνιση ουραιμίας)

Για την σωστή διάγνωση ακολουθείται μια σειρά από εξετάσεις όπως αίματος, ούρων, ακτινογραφία θώρακος, αξονική των οστών, υπέρηχο και βιοψία νεφρών, και καρδιογράφημα.

Η αντιμετώπιση της ΧΝΑ με αιμοκάθαρση και μεταμόσχευση είναι πολύ δαπανηρές και επίπονες για τους ασθενείς και τα συστήματα υγείας, παρά το γεγονός ότι σπάνια οδηγεί σε τελικού σταδίου νεφρική ανεπάρκεια. Η αυστηρή παρακολούθηση της εξέλιξης της νόσου και η πρόληψη διαφόρων επιπλοκών είναι

κομβικής σημασίας για την ποιότητα ζωής για τον ασθενή, καθώς και λιγότερο δαπανηρή για το σύστημα υγείας αλλά και τον ίδιο.

2.1.3 Διαγνωστικά κριτήρια για την νόσο

Τα διαγνωστικά κριτήρια για την χρόνια νεφρική ανεπάρκεια είναι τα εξής:

- 1) Μειωμένα επίπεδα eGFR <60ml/min/1.73m²
- 2) Εμφάνιση δεικτών μη σωστής λειτουργίας των νεφρών όπως:
 - Λευκωματουρία (αλβουμίνη στα ούρα/κρεατινίνη ≥30mg/g-3mg/mmol)
 - Δομικές αλλοιώσεις των νεφρών
 - Διαταραχές στα ευρήματα των ιζημάτων των ούρων
 - Διαταραχές σε ηλεκτρολύτες που οφείλονται σε σωληνιακές διαταραχές
 - Ιστολογικά ευρήματα
 - Ιστορικό από προηγούμενη μεταμόσχευση νεφρού[11]

Ένα από τα παραπάνω πρέπει να έχει εμφανιστεί στον ασθενή για τουλάχιστον τρεις μήνες, για να θεωρηθεί υπολογίσιμο στοιχείο για την διάγνωση της ΧΝΑ. Υπάρχουν ομάδες ασθενών που χαρακτηρίζονται ως ομάδες κινδύνου οι οποίοι εξετάζονται για την προδιάθεση σε ΧΝΑ ανεξαρτήτως ενδείξεων και είναι οι ακόλουθες: διαβητικοί, υπέρτασικοί, οι φέροντες τραύμα από οξεία νεφρική ανεπάρκεια, ασθενείς με καρδιαγγειακές παθήσεις, υπερτροφία του προστάτη, ερυθηματώδη λύκο, ιστορικό κληρονομικότητας σε παθήσεις που αφορούν τους νεφρούς και τέλος ασθενείς που εμφανίζουν ευκαιριακή αιματουρία.[11] [5, 10]

2.1.4 Οξεοβασικές διαταραχές της νόσου

Όσον αφορά στις οξεοβασικές διαταραχές που παρατηρούνται, έχουμε μείωση της ολικής έκκρισης H⁺, κυρίως λόγω της μειωμένης νεφρικής ικανότητας σχηματισμού NH₄⁺. Παρά την συγκεκριμένη μείωση η σοβαρότητα της μεταβολικής οξέωσης των ασθενών παραμένει σχετικά σταθερή. Μπορεί να υπάρχει κάποιος έξωνεφρικός μηχανισμός για την αποβολή των H⁺, όπως για παράδειγμα μέσω των αλάτων του ασβεστίου, γεγονός που δικαιολογεί γιατί οι ασθενείς με ΧΝΑ παρουσιάζουν απασβέστωση των οστών.[9, 15]

Συνεπώς, υπάρχουν σημαντικές κλινικές ενέργειες και ευρήματα που πρέπει να ληφθούν υπόψη πριν κάποιος ασθενής διαγνωστεί με ΧΝΑ. Εξετάσεις όπως ο eGFR και τα επίπεδα κρεατινίνης και λευκωματουρίας επηρεάζονται σημαντικά από την κατάσταση του ασθενούς. Χαρακτηριστικό παράδειγμα είναι η κακή διαίτα που ακολουθεί ο εξεταζόμενος και φυσική κατάσταση στην οποία βρίσκεται, που

μπορεί να οδηγήσουν σε λάθος συμπεράσματα με τιμές που να υποδηλώνουν ΧΝΑ αλλά στην πραγματικότητα να απέχουν από την σωστή διάγνωση. Ο σωστός συνδυασμός των ευρημάτων, η άριστη λήψη του ιστορικού του ασθενή και η έγκαιρη διάγνωση συμβάλουν στην σωστή διάγνωση μιας ΧΝΑ.

2.2 Οξεία νεφρική ανεπάρκεια

Η οξεία νεφρική ανεπάρκεια (ΟΝΑ) χαρακτηρίζεται από την ξαφνική απώλεια της λειτουργίας των νεφρών. Κομβικό σημείο είναι η διάγνωση της νόσου προτού φτάσει σε επίπεδα σωληναριακής καταστροφής των νεφρών. Τα προηγούμενα χρόνια η τεχνική που ακολουθούνταν ήταν η μέτρηση των επιπέδων των νιτρωδών της ουρίας στο αίμα. Αν τα επίπεδα μειώνονταν τότε η βλάβη στα αγγεία ήταν αναστρέψιμη. Σε περιπτώσεις που η συσσώρευση αυξάνονταν σε συνδυασμό με την μέτρηση της κρεατινίνης ορού τότε η διάγνωση ήταν ΟΝΑ.[16]

2.2.1 Συμπτωματολογία της νόσου

Ένα από τα ευρήματα κατά την ΟΝΑ είναι η oligουρία. Στην κατάσταση αυτή παράγονται ουρά <400ml ανά ημέρα. Σε περιπτώσεις που η βλάβη οδηγήσει σε φραγή ροής μπορεί να προκαλέσει ακόμα και ανουρία. Η oligουρία οφείλεται στην μείωση του GFR.[16-18] Τα σωληνάρια λόγω της πάθησης είναι συνήθως κατεστραμμένα και τα ούρα που δημιουργούνται είναι υψηλά σε ποσοστά Na^+ και έχουν ωσμωτικότητα παρόμοια με του πλάσματος. Σε αντίθεση το K^+ του πλάσματος είναι σε αυξημένα επίπεδα λόγω της βλάβης στην νεφρική έκκριση και της αύξησης του ιστικού καταβολισμού. Ο τελευταίος διεγείρεται καθώς το K^+ συμμετέχει στη μεταβολική οξέωση που αναπτύσσεται, λόγω ανεπάρκειας έκκρισης των ιόντων H^+ και λόγω αυξημένου σχηματισμού του από τον καταβολισμό των ιστών[17, 18].

Κατά την ΟΝΑ παρατηρείται κατακράτηση ουρίας, κρεατινίνης, φωσφορικών και άλλων άχρηστων για τον οργανισμό προϊόντων. Η ουρία που αυξάνεται στον πλάσμα επηρεάζεται από τον ρυθμό ιστικού καταβολισμού, ο οποίος με τη σειρά του επηρεάζεται από την οξεία νεφρική ανεπάρκεια. Σε περιπτώσεις νεφρικής ανεπάρκειας λόγω τραύματος, όπως συμβαίνει μετά από κάποια χειρουργική διαδικασία, η ουρία του πλάσματος αυξάνεται ταχύτερα σε σχέση με ασθενείς που έχουν νεφρική ανεπάρκεια λόγω κάποιον άλλων ιατρικών αιτιών.[17, 18]

Για την παρακολούθηση των ασθενών με oligουρία σε οξεία νεφρική ανεπάρκεια πρέπει να μετράται το K^+ καθημερινά τουλάχιστον μια φορά, όπως

επίσης και η ουρία και η κρεατινίνη του πλάσματος. Η εφαρμογή αντιμετώπισης της νεφρικής ανεπάρκειας στον ασθενή μέσω αιμοκάθαρσης εξαρτάται από τα αποτελέσματα αυτών των μετρήσεων, όπως επίσης και από τον όγκο των ούρων και του αίματος, τη σύσταση των ηλεκτρολυτών και τη διαδικασία αντικατάστασης και αναπλήρωσης αυτών[16, 17].

Αντίθετα, η ONA μπορεί να οδηγήσει και σε αυξημένη διούρηση. Σε αυτή την περίπτωση αυξάνεται ο όγκος των ούρων αλλά η κάθαρση της κρεατινίνης, της ουρίας και των άλλων άχρηστων προϊόντων δεν βελτιώνεται. Τα ποσοστά τους συνεχίζουν να είναι αυξημένα στο πλάσμα, τουλάχιστον στο ξεκίνημα της συγκεκριμένης φάσης[17, 18].

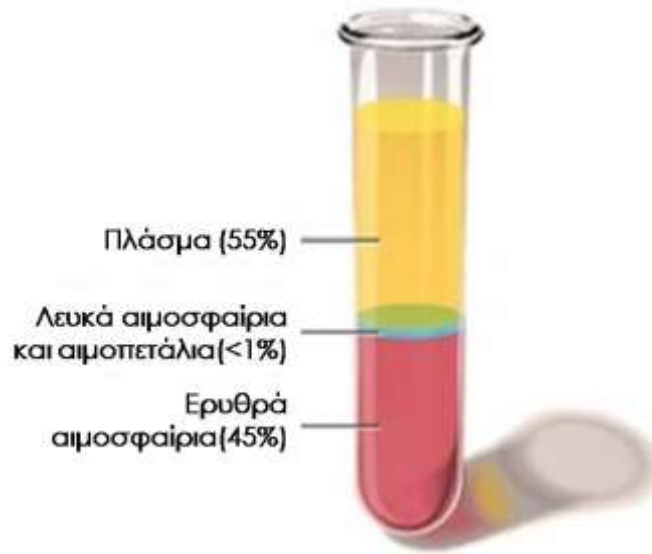
Στα ούρα παρατηρούνται αυξημένα ποσοστά ηλεκτρολυτών χρήσιμων για τον οργανισμό και πρέπει να γίνει αντικατάστασή τους με δόσεις από το στόμα ή παρεντερικά. Η παραπάνω διαδικασία επιβάλλει την συλλογή ούρων του ασθενή και μέτρηση των επιπέδων Na^+ και K^+ και τον ημερήσιο ρυθμό αποβολής τους.[16, 18]

Το γεγονός ότι τα σωληνάρια που έχουν υποστεί βλάβη αδυνατούν να διατηρήσουν το K^+ με αποτέλεσμα αυτό να αποβάλλεται στα ούρα, οδηγεί σε μείωση των ποσοστών του στο πλάσμα. Την ίδια πορεία ακολουθεί και το Na^+ , για αυτό το λόγω είναι σημαντικό κατά την περίπτωση της αυξημένης διούρησης να μετρώνται και τα δυο κατά την διάρκεια της ημέρας.[9, 16, 18]

3. Πλάσμα

3.1 Το πλάσμα και τα έμμορφα συστατικά του

Το αίμα αποτελείται από τα έμορφα συστατικά όπως ερυθρά αιμοσφαίρια, λευκά αιμοσφαίρια, αιμοπετάλια και άμορφα όπως είναι το πλάσμα. Το πλάσμα είναι η υγρή μορφή του αίματος και αποτελεί μέρος του εξωκυττάριου υγρού του σώματος κινούμενο στον κλειστό αγγειακό χώρο. Κατά 91,5% αποτελείται από νερό και το υπόλοιπο ποσοστό αποτελείται από ουσίες χρήσιμες για τον οργανισμό όπως πρωτεΐνες, υδατάνθρακες, λίπη, ηλεκτρολύτες, ορμόνες, βιταμίνες κ.α., καθώς και άχρηστες ουσίες οι οποίες μεταφέρονται μέσω του πλάσματος στα αντίστοιχα όργανα του οργανισμού για απέκκριση. Σε ένα υγιές άτομο ο όγκος του πλάσματος είναι κατά μέσον όρο 3 λίτρα. [19]



Εικόνα 5. Διαχωρισμός συστατικών ολικού αίματος. [20]

Κατά κύριο λόγο το πλάσμα αποτελείται από :

- Παράγοντες πήξης, επί τω πλείστον ινωδογόνο, για την πήξη του αίματος σε περίπτωση κάποιου τραυματισμού.
- Πρωτεΐνες, όπως αλβουμίνη και σφαιρίνη, οι οποίες βοηθούν στην διατήρηση της κολλοειδούς μορφής και οσμωτικής πίεσης (25mmHg).
- Ηλεκτρολύτες, όπως κάλιο, ασβέστιο κτλ. Για να διατηρηθεί σταθερό το pH του αίματος.
- Ανοσοσφαιρίνες, για την προστασία από μολύνσεις, και διάφορα ένζυμα, ορμόνες και βιταμίνες. [19]

Το ειδικό βάρος του πλάσματος σε ένα υγιές άτομο κυμαίνεται από 1.022-1.026g/mL, ενώ του αίματος 1.052-1.061g/mL. Η προέλευση του δεν είναι από κάποιο συγκεκριμένο όργανο, αλλά σχηματίζεται κατά κύριο λόγο από νερό και άλατα που προέρχονται από την εντερική οδό σε μεγαλύτερο ποσοστό. Το πλάσμα μπορεί να μετρηθεί με την βοήθεια ουσιών-δεικτών όπως το ραδιενεργό ιώδιο (^{131}I), και η χρωστική Evans Blue(T-1824) η οποία σχηματίζει δεσμό με την αλβουμίνη.[19]

Πίνακας 2. Τα συστατικά του πλάσματος αναλυτικά. [21]

Συστατικά και % του αίματος	Υποσυστατικά και % των συστατικών	Τύπος και %	Τόπος παραγωγής	Κυρίως λειτουργίες
Πλάσμα 46-63%	Νερό 92%	Υγρό	Απορρόφηση από το έντερο ή προϊόν μεταβολισμού	Μεταφορά
	Πρωτεΐνες πλάσματος 7%	Αλβουμίνη 54-60%	Συκώτι	Διατήρηση οσμωτικής συγκέντρωσης και μεταφορά λιπιδίων
		Σφαιρίνες 35-38%	A-σφαιρίνες, συκώτι	Μεταφορά και διατήρηση οσμωτικής συγκέντρωσης
			B-σφαιρίνες, συκώτι	Μεταφορά και διατήρηση οσμωτικής συγκέντρωσης
			Γ-σφαιρίνες, πλάσματοκύτταρα	Ανοσολογική ανταπόκριση
	Ινοδογόνο 4-7%	Συκώτι	Πήξη αίματος	
	Ρυθμιστικές πρωτεΐνες <1%	Ορμόνες και ένζυμα	Ποικίλες πηγές	Ρύθμιση ποικίλων λειτουργιών του οργανισμού
	Άλλες διαλυτές ουσίες 1%	Θρεπτικά συστατικά, αέρια και απόβλητα	Εντερική απορρόφηση, ανταλλαγή στο αναπνευστικό σύστημα, από διάφορα κύτταρα	Διάφορες
Σχηματιζόμενα προϊόντα 37-54%	Ερυθροκύτταρα 99%	Ερυθροκύτταρα	Μυελό των οστών	Μεταφορά αερίων
	Λευκά αιμοσφαίρια <1% και αιμοπετάλια <1%	Κοκκιοκύτταρα	Μυελό των οστών	Μη ειδική ανοσολογική απέκκριση
		Ακοκκιοκύτταρα	Λεμφοκύτταρα, Μυελό των οστών και λεμφικά κύτταρα	Λεμφοκύτταρα και ειδική ανοσία
			Μονοκύτταρα, μυελός των οστών	Μονοκύτταρα και μη ειδική ανοσία
	Αιμοπετάλια <1%		Μεγακαρουστικά κύτταρα, μυελός των οστών	Αιμόσταση

3.2 Λειτουργία του πλάσματος

Κάποιες από τις λειτουργίες του πλάσματος αναγράφονται συνοπτικά παρακάτω:

-**Πήξη:** το ινωδογόνο σε συνδιασμό με την προθρομβίνη και τον παράγοντα Χ κατέχουν σημαντικό ρόλο στην πήξη του αίματος.

-**Άμυνα:** τα αντισώματα και οι ανοσοσφαιρίνες του πλάσματος είναι η κύρια γραμμή άμυνας εναντίων βακτηρίων, ιών, παρασίτων, μυκήτων που έχουν εισέλθει στον οργανισμό.

-**Διατήρηση της οσμωτικής πίεσης:** οι πρωτεΐνες του πλάσματος, όπως η αλβουμίνη, διατηρούν τη κολλοειδή οσμωτική πίεση στα 25mmHg.

-**Διατροφή:** θρεπτικά συστατικά όπως γλυκόζη, αμινοξέα, λιπίδια και βιταμίνες, που απορροφώνται από την εντερική οδό μεταφέρονται μέσω του πλάσματος σε όλο τον οργανισμό σε οποιοδήποτε ιστό χρειαστεί.

-**Αναπνοή:** μέσω του πλάσματος μεταφέρεται το οξυγόνο σε όλο τον οργανισμό και το διοξείδιο του άνθρακα στους πνεύμονες για απέκκρισή.

-**Ορμόνες:** οι ορμόνες μέσω του πλάσματος μεταφέρονται σε όλο τον οργανισμό.

-**Ρύθμιση της ισορροπίας:** οι πρωτεΐνες του πλάσματος είναι υπεύθυνες για την εξισορρόπηση μεταξύ οξέων και βάσεων στον οργανισμό.

-**Θερμοκρασία:** είναι υπεύθυνο για να διατηρεί τη θερμοκρασία του σώματος σταθερή παρά τις εξωτερικές μεταβολές.

-**Ρυθμός καθίζησης ερυθρών:** το ινωδογόνο κατά τις φλεγμονές, επηρεάζει τα ερυθρά αιμοσφαίρια και τον ρυθμό καθίζησης τους, μια από τις πιο χρήσιμες διαγνωστικές τεχνικές. [19]

3.2.1 Χρόνια Νεφρική Ανεπάρκεια και πήξη

Οι ασθενείς με ΧΝΑ συχνά εμφανίζουν προβλήματα με την πήξη του αίματος, τα οποία στις περισσότερες περιπτώσεις αποτελούν μείζονα κίνδυνο για την υγεία τους. Παρατηρούνται πολλά περιστατικά θρομβώσεων, σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση, τα οποία καταλήγουν σε θάνατο. Οι ασθενείς με

ΧΝΑ χαρακτηρίζονται από ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, αυξημένο κίνδυνο θρόμβωσης και αυξημένη λειτουργία του παράγοντα πήξης FVIII.[22-24]

Αντίθετα με τις περιπτώσεις θρόμβωσης, οι ασθενείς είναι πιθανόν να παρουσιάσουν αιμορραγίες οι οποίες δεν μπορούν να περιοριστούν και να αντιμετωπιστούν, παρά μόνο με ιατρική επέμβαση. [22]

Τα παραπάνω φαινόμενα υποδηλώνουν ότι το αντιπηκτικό σύστημα του οργανισμού και κατά επέκταση οι παράγοντες πήξης του οργανισμού, δέχονται ισχυρό πλήγμα σε καταστάσεις νεφρικής ανεπάρκειας, αφήνοντας τον ασθενή εκτεθειμένο και την κατάσταση της υγείας του σε κρίσιμη κατάσταση. [22, 23]

4. Οξειδοαναγωγικό δυναμικό

Ως “οξειδωτικό στρες” ορίζεται η κατάσταση κατά την οποία διαταράσσεται η ισορροπία μεταξύ της παραγωγής δραστικών ριζών οξυγόνου (ROS) και αντιοξειδωτικών μορίων, είτε εξαιτίας της έλλειψης αντιοξειδωτικών, είτε λόγω αυξημένης παραγωγής και συσσώρευσης ROS ή λόγω και των δύο αυτών καταστάσεων[15, 25].

Η αύξηση των ROS και RNS (δραστικές ρίζες αζώτου), οδηγεί σε οξείδωση των πρωτεϊνών, των λιπιδίων και του DNA. Σε περιπτώσεις ένα άτομο διαγνωστεί με κάποιας μορφής νεφροπάθεια είναι βέβαιο ότι θα αντιμετωπίσει συνθήκες οξειδωτικού στρες.[15, 26] Αυτό συμβαίνει καθώς οι νεφροί είναι όργανα με υψηλή μεταβολική δράση, πλούσιοι σε αντιδράσεις που περιλαμβάνουν το οξυγόνο, λόγω του υψηλού αριθμού των μιτοχονδρίων που διαθέτουν.[9] Αυτό κάνει τους νεφρούς όργανα ευαίσθητα σε καταστάσεις οξειδωτικού στρες. Οι ασθενείς με Χρόνια Νεφρική Ανεπάρκεια (ΧΝΑ) παρουσιάζουν μεταβολές στην ομοιόσταση του οξειδοαναγωγικού τους δυναμικού, καθώς και στην άμυνά τους ως προς το οξειδωτικό στρες. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την καταστροφή των κυττάρων και σε μεγαλύτερη έκταση ολόκληρων ιστών και οργάνων.[9, 27]

Οι ασθενείς με ΧΝΑ που παρουσιάζουν ουραιμία, είναι σύνηθες φαινόμενο να παρουσιάζουν και καρδιαγγειακές παθήσεις, οι οποίες είναι ο κύριος λόγος θανάτου.[28, 29] Αυτό συμβαίνει καθώς το οξειδωτικό στρες που βιώνουν οι ασθενείς ενισχύει την όποια προδιάθεση για καρδιαγγειακή νόσο. Παράλληλα εμφανίζονται και άλλα παθολογικά ευρήματα όπως απότομη απώλεια βάρους,

αναιμία και αρτηριοσκληρίωση. Η τελευταία παρατηρείται λόγω της οξειδωσης της λιποπρωτεΐνης LDL, καθώς οι άμυνες του οργανισμού αδυνατούν να την προστατεύσουν από το οξειδωτικό στρες.[30] Έχουν παρατηρηθεί και άλλοι λιποπρωτεϊνικοί δείκτες αυξημένοι στη ΧΝΑ όπως η μαλονδυαλδεΐδη, τα AGEs (advanced glycation end products) και τα AOPPs (advanced oxidation protein products) [25]

Τα ερυθρά αιμοσφαίρια υπόκεινται και αυτά σε σημαντικές δομικές και κατά επέκταση λειτουργικές αλλαγές από το οξειδωτικό στρες, με αποτέλεσμα την μείωση του χρόνου ζωής τους και την επιδείνωση της αναιμίας στον ασθενή. Οι πρωτεΐνες και τα λιπίδια των μεμβρανών επηρεάζονται σημαντικά κατά την οξειδωσή τους.[15, 31, 32]

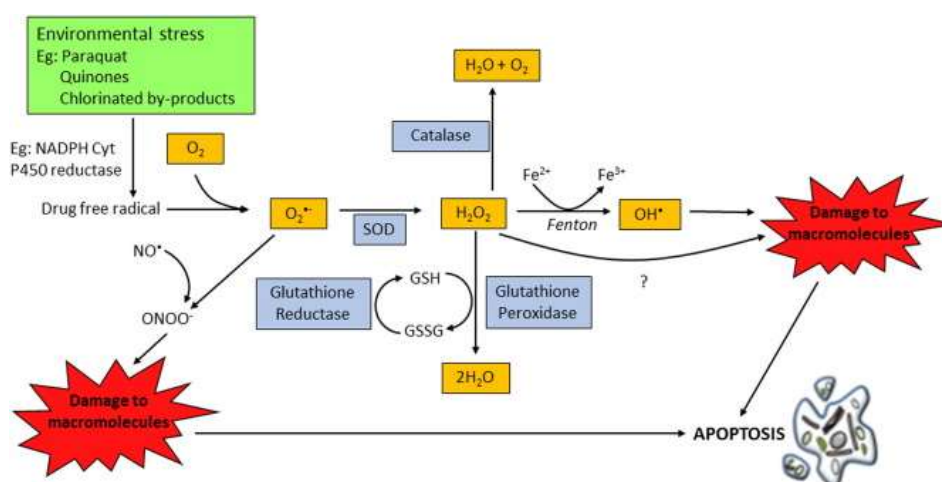
4.1 Δραστικές μορφές οξυγόνου και αζώτου

Το οξειδωτικό στρες παρουσιάζεται στον οργανισμό, όταν τα επίπεδα των δραστικών μορφών οξυγόνου (ROS) σε αυτόν υπερβαίνουν κατά πολύ τους αμυντικούς αντιοξειδωτικούς μηχανισμούς που διαθέτει. Η συγκεκριμένη κατάσταση είναι συχνό φαινόμενο σε ασθενείς με ΧΝΑ και σχετίζεται άμεσα με την πορεία που θα ακολουθήσει η νόσος. Το μεγαλύτερο ποσοστό (~90%) των ROS παράγεται στα μιτοχόνδρια. Κατά την κυτταρική αναπνοή το μεγαλύτερο ποσοστό του οξυγόνου μετατρέπεται σε νερό (H_2O), αλλά με την αναγωγή ενός ηλεκτρονίου του οξυγόνου δημιουργείται το πρωταρχικό ROS, το υπεροξείδιο του οξυγόνου (O_2^-). Με τη σειρά του το H_2O στα μιτοχόνδρια μετατρέπεται σε H_2O_2 , δηλαδή υπεροξείδιο του υδρογόνου.[15, 27]

Επιπλοκές στην μιτοχονδριακή λειτουργία έχουν συνδεθεί με προβλήματα με την επιθηλιακή μεσεγγυματική μεταφορά, τα επιθηλιακά κύτταρα των νεφρικών σωληναρίων και την νεφρική ίνωση.[33] Σε ασθενείς με ΧΝΑ τελικού σταδίου που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση παρατηρείται μειωμένη λειτουργία των μιτοχονδρίων καθώς και υψηλά επίπεδα δεικτών οξειδωτικού στρες.[9]

Πρόσθετες κυτοσολικές πηγές ROS είναι η NADPH-οξειδάση, η οξειδάση της ξανθίνης και οι λιπογενάσες με αποτέλεσμα να ανεβαίνουν τα επίπεδα ROS στον οργανισμό. Τα αυξημένα επίπεδα της NADPH-οξειδάσης, συνδέονται με αυξημένα ποσοστά υπεροξειδίων στον οργανισμό, ειδικά στα αρχικά στάδια της ΧΝΑ. Επιπλέον ένας σημαντικός πολυμορφισμός στη κωδικοποιούσα περιοχή p22phox, βασικό στοιχείο για την NADPH-οξειδάση, σχετίστηκε με αυξημένα επίπεδα οξειδωτικού στρες στη περιοχή των νεφρών και μόνη θεραπεία τη αιμοκάθαρση. [34]

Οι δραστικές μορφές οξυγόνου και αζώτου περιγράφουν όχι μόνο τις ελεύθερες ρίζες που εμφανίζονται στον οργανισμό κατά το οξειδωτικό στρες (O_2 , OH , NOH), αλλά και διάφορα άλλα παράγωγα, που ενισχύουν την καταστροφική δράση. Αυτή η περίσσεια σε οξειδωτικά και ελεύθερες ρίζες μεταφράζεται σε οξείδωση και καταστροφή διαφόρων μεγαλομορίων εντός του οργανισμού, όπως πρωτεΐνες, υδατάνθρακες, λιπίδια και νουκλεϊκά οξέα.



Εικόνα 6. Επίδραση των ROS στα κύτταρα, μικρομόρια και μακρομόρια. [35]

Το υπεροξειδίου του οξυγόνου ($O_2^{\cdot-}$), είναι η κύρια ελεύθερη δραστική ρίζα που δημιουργείται *in vivo*, από τη μείωση του μοριακού οξυγόνου, λόγω της δράσης του ενζυμικού συμπλέγματος της οξειδάσης του νικοτινο-αδενινωδινουκλεοσιδίου (NADPH). Η υπερβολική παραγωγή ROS από την NADPH οξειδάση, θεωρείται ένα από τα πιο σημαντικά αίτια καταστροφής και τραυματισμού των ιστών κατά την ΧΝΑ. [15]

Οι διάφορες μορφές υπεροξειδίου έχουν υψηλή συγγένεια με τις δραστικές μορφές αζώτου, με αποτέλεσμα να παράγονται οι δραστικές μορφές υπεροξυνιτρώδους ($ONOO^-$). [36] Η επικείμενη απενεργοποίηση του νιτρικού μονοξειδίου έχει συνδεθεί με την αύξηση του οξειδωτικού στρες, την εμφάνιση διαφόρων ενδοθηλιακών δυσλειτουργιών και με την αθηρογένεση. Επιπρόσθετα η αυξημένη παραγωγή του $ONOO^-$ προκαλεί ποικίλες μετατροπές στις πρωτεΐνες, τα λιπίδια και τα νουκλεϊκά οξέα. Το συζυγές οξύ $ONOO^-$ αντιδρά σε δυο μονοπάτια. Κατά το πρώτο παράγεται NO_3^- χωρίς να παράγονται περαιτέρω ισχυρά οξειδωτικά παράγωγα. Κατά το δεύτερο παράγεται OH^{\cdot} και NO_2^{\cdot} τα οποία οξειδώνουν τα λιπίδια και αυξάνουν τα νιτρώδη στα νουκλεϊκά οξέα. [9, 10, 30, 37]

Η μέτρηση των παραπάνω μπορούν να χρησιμοποιηθεί ως δείκτης για την μέτρηση του οξειδωτικού στρες που έχουν υποστεί τα κύτταρα και οι ιστοί καθώς η συγκέντρωσή τους παραμένει σταθερή σε σχέση με τα ROS και RNS.[9] Τα συγκεκριμένα οξειδωτικά παραπροϊόντα βρίσκονται στους νεφρούς, όπως επίσης και στον ορό των ασθενών με ΧΝΑ, κατάσταση που υποδηλώνει ότι υπάρχει αυξημένο οξειδωτικό στρες κατά τη διάρκεια μιας νεφροπάθειας. Σε περιπτώσεις διαβήτη, ο οποίος συχνά αναπτύσσεται σε ασθενείς με ΧΝΑ, τα υψηλά επίπεδα γλυκόζης στο αίμα ενεργοποιούν την παραγωγή ROS από τα κύτταρα. Ο οργανισμός αδυνατεί να αντιμετωπίσει το οξειδωτικό στρες καθώς δεν μπορεί πλέον να αμυνθεί εναντίων των ελευθέρων ριζών που σχηματίζονται. Αυτό συμβαίνει γιατί τα μιτοχόνδρια σε ασθενείς με ΧΝΑ επηρεάζονται, με αποτέλεσμα την μειωμένη παραγωγή ATP που συμβάλει στην μείωση των επιπέδων γλουταθειόνης (GSH) στον οργανισμό, καθώς τα δυο αυτά συσχετίζονται. Τα πρωτογενή μέσα αντιμετώπισης του οξειδωτικού στρες στον οργανισμό είναι η υπεροξειδική δισμουτάση, η καταλάση, και η υπεροξειδάση της γλουταθειόνης. Αν τα επίπεδα των παραπάνω ενζύμων μειωθούν, τότε ο οργανισμός αδυνατεί να προστατευθεί από τις ελεύθερες ρίζες υπεροξειδίου που συνεχώς αυξάνονται. Η μόνη λύση είναι να βρεθούν διαφορετικοί τρόποι αντιμετώπισης και ενεργοποίησης διαφορετικών μονοπατιών.[38]

4.2 Ενζυμικά αντιοξειδωτικά

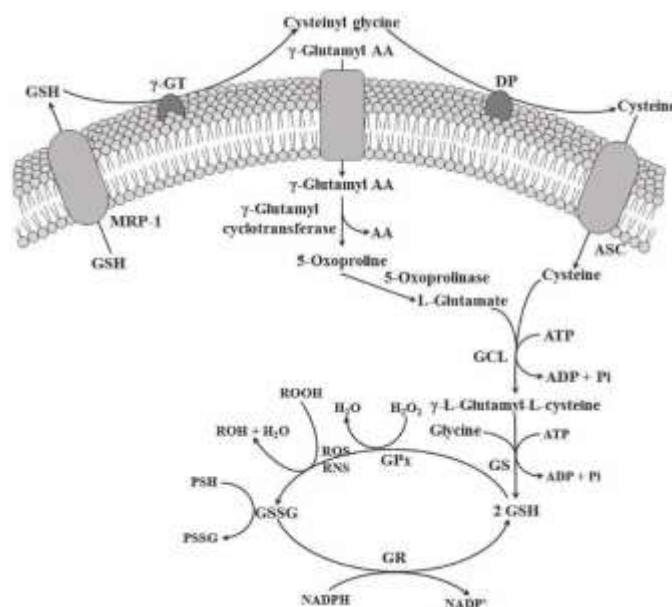
Τα επίπεδα των ROS στον οργανισμό διατηρούνται στα επιθυμητά επίπεδα χάρη στη λειτουργία των αντιοξειδωτικών ενζύμων τα οποία χωρίζονται σε δυο κατηγορίες. Πρώτη είναι τα πρωταρχικά ή συστηματικά αντιοξειδωτικά ένζυμα. Σε αυτά ανήκουν η υπεροξειδική δισμουτάση (SOD), η καταλάση (CAT) και η υπεροξειδάση της γλουταθειόνης (GPx). [10]Στόχος των συγκεκριμένων ενζύμων είναι η διατήρηση των δραστικών ριζών οξυγόνου εντός των φυσιολογικών επιπέδων. Στη δεύτερη κατηγορία είναι τα αντιοξειδωτικά ένζυμα απόκρισης, που χάρη στην γονιδιακή τους έκφραση δρουν απευθείας στα οξειδωτικά μόρια, απενεργοποιώντας τα μέσω ενεργοποίησης θειικών μορίων όπως η γλουταθειόνη (GSH) και μέσω αύξησης των επιπέδων NADPH. Σε αυτά τα ένζυμα ανήκουν η οξυγενάση της αίμης (HO-1) και η NADPH-αφυδρογονάση ή κουινόνη-1(NQO-1).

Η SOD κατέχει κομβικό ρόλο στην αντιοξειδωτική άμυνα εντός του κυττάρου, καθώς μετατρέπει το O_2^- σε H_2O_2 και O_2 , και στη συνέχεια η CAT ή η GPx ανάγει το H_2O_2 σε νερό. Η SOD εμποδίζει επίσης την οξειδωτική απενεργοποίηση του NO. Με τη σειρά τους η CAT και άλλες υπεροξειδάσεις (PX) μετατρέπουν το H_2O_2 σε νερό και οξυγόνο. Αντίστοιχα, άλλες υπεροξειδάσεις χρησιμοποιούν το H_2O_2 για να οξειδώσουν την GSH σε GSSG το οποίο με τη σειρά του ανάγεται από την

αναγωγάση της GSH. Η GSH χρησιμοποιείται σαν δότης H^+ για τη διάσπαση του H_2O_2 σε συνεργασία με το σελήνιο (Se). [10]

4.3 Γλουταθειόνη

Επιπροσθέτως, παρουσιάζονται σημαντικές μεταβολές σε έναν από τους πιο σημαντικούς αντιοξειδωτικούς μηχανισμούς του οργανισμού μας, αυτόν του μονοπατιού της γλουταθειόνης (GSH).[39] Η γλουταθειόνη είναι ένα αντιοξειδωτικό τριπεπτίδιο το οποίο οξειδώνεται σε GSSG σε συνθήκες οξειδωτικού στρες ενώ η αναγωγάση της γλουταθειόνης είναι το ένζυμο που την επαναφέρει στην αρχική GSH μορφή της, χρησιμοποιώντας το NADPH ως δότη H^+ . Η GSH προστατεύει τα λιπίδια από την οξείδωση, μειώνοντας τα επίπεδα των υπεροξειδάσων των λιπιδίων στις μεμβράνες των κυττάρων.[38] Οι νεφροί χρειάζονται υψηλά ποσοστά GSH για την σωστή λειτουργία τους, λόγω των πολυάριθμων αερόβιων μεταβολισμών που πραγματοποιούνται. Τα επίπεδα της GSH διατηρούνται είτε με ενδοκυττάρια σύνθεση τοπικά από τα κύτταρα είτε με μεταφορά του συγκεκριμένου τριπεπτιδίου μέσω της κυκλοφορίας στους νεφρούς. Κατά την χρόνια νεφρική ανεπάρκεια τα επίπεδα της υπεροξειδάσης της γλουταθειόνης μειώνονται σημαντικά.[40] Το ένζυμο αυτό παράγεται στους νεφρούς και όσο περισσότερο εξελίσσεται η νόσος τόσο μειώνονται τα επίπεδά του στην κυκλοφορία. [40]



Εικόνα 7. Το μονοπάτι της Γλουταθειόνης. [41]

4.4 Βιταμίνες

Στη ΧΝΑ οι βιταμίνες C και E έχουν καθοριστικό ρόλο, καθώς αποτελούν μη ενζυμικά αντιοξειδωτικά συστατικά του οργανισμού.[42] Κυκλοφορούν στο πλάσμα και είναι υδροδιαλυτές (βιταμίνη-C) ή λιποδιαλυτές (βιταμίνη-E). Η σύνθεση την ενεργής μορφής της βιταμίνης C εξαρτάται άμεσα από την παραγωγή της GSH κατά την ΧΝΑ. Με τη σειρά της η βιταμίνη E, που η λειτουργία της είναι να εμποδίζει την οξείδωση των λιπιδίων, αλληλεπιδρά με τη βιταμίνη C δρώντας προστατευτικά και επαναφέροντας τη βιταμίνη E από την οξειδωμένη στη λειτουργική ανηγμένη μορφή της.[5] Ο βασικός ρόλος της βιταμίνης C (γνωστή και ως ασκορβικό οξύ), είναι η αναγωγική της δράσης που εκδηλώνεται σε καταστάσεις υδροξυλίωσης των αμινοξέων. Επιπλέον συμβάλλει στην απορρόφηση του τρισθενούς σιδήρου τον οποίο και ανάγει σε δυσθενή στο στομάχο. Σε περιόδους στρες έχει παρατηρηθεί ότι οι συγκεντρώσεις της βιταμίνης είναι αυξημένες στην περιοχή των επινεφριδίων για την υδροξυλίωση των κορτικοστεροειδών. [10] Η περίσσεια αυτής της βιταμίνης έχει ως αποτέλεσμα τον σχηματισμό νεφρικών λίθων από οξαλικά άλατα. Τέλος η βιταμίνη C είναι αρκετά ευαίσθητη στην επίδραση των οξειδωτικών ουσιών οπότε σε καταστάσεις υψηλού οξειδωτικού στρες όπως παρατηρείται στη ΧΝΑ, τα επίπεδα και λειτουργικότητα της επηρεάζονται σημαντικά. [10]

Η βιταμίνη E ή αλλιώς τοκοφερόλη, δρα ως αντιοξειδωτική ουσία, δεσμεύοντας το μοριακό οξυγόνο και τις ελεύθερες ρίζες, που επηρεάζουν την λειτουργία των λιποπρωτεϊνών και των κυτταρικών μεμβρανών. Η απουσία της βιταμίνης E έχει σημαντικές επιπτώσεις για τον οργανισμό και κάποιες από αυτές είναι η κρεατινουρία, η χρόνια ξανθωμάτωση, η κίρρωση και η αυξημένη συγγένεια με καρδιαγγειακά νοσήματα. [5, 10]

Μειωμένες τιμές εμφανίζονται και στα επίπεδα της καταλάσης, ενός ενζύμου που προστατεύει τον οργανισμό από το υπεροξείδιο του υδρογόνου, καθώς και από την οξείδωση διαφόρων οργανικών ενώσεων. Όλα τα παραπάνω σε συνδυασμό με την αύξηση του νιτρικού οξέος(NO) συμβάλλουν στην εμφάνιση υπέρτασης στη ΧΝΑ.[10]

4.5 Αλβουμίνη και χολερυθρίνη

Η αλβουμίνη του ορού συντίθεται στο ήπαρ και βρίσκεται σε αφθονία στην κυκλοφορία του αίματος. Η λειτουργίες της είναι η μεταφορά μετάλλων, λιπαρών οξέων, μεταφορά φαρμάκων μέσω του αίματος, σταθεροποίηση της οσμωτικής

πίεσης και μεταφορά υγρών μεταξύ διαφόρων τμημάτων του σώματος. Η αντιοξειδωτική ιδιότητα της αλβουμίνης οφείλεται στην ικανότητά της να προσδένεται με πολλών ειδών μόρια, όπως ιόντα σιδήρου και χαλκού, εμποδίζοντας έτσι την αντίδραση Fenton.[43] Επίσης έχει την ικανότητα να προσδένει την ελεύθερη χολερυθρίνη του πλάσματος στην κυκλοφορία, σχηματίζοντας ένα σύμπλοκο που δεν επιτρέπει την οξείδωση των λιπιδίων και συμβάλλει στην προστασία της α-τοκοφερόλης. Τέλος περιέχει υψηλά ποσοστά θεικών τα οποία απομακρύνουν από την κυκλοφορία ελεύθερες ρίζες υδροξυλίων.

4.6 Υποξία

Οι νεφροί στη χρόνια νεφρική ανεπάρκεια είναι σύνηθες να έρχονται αντιμέτωποι με καταστάσεις υποξίας. Αυτό συμβαίνει γιατί με την έναρξη της βλάβης και την πάροδο του χρόνου, όλο και περισσότερα αγγεία των νεφρών καταστρέφονται και το οξυγόνο δεν καταφέρνει να φτάσει σε όλα τα σημεία των νεφρών. Η επικινδυνότητα της νεφρικής υποξίας είναι μεγάλη, καθώς σε πολλές περιπτώσεις μετά την εμφάνισή της ακολουθεί η πλήρης νεφρική ανεπάρκεια.[44, 45]

Το υδρόθειο (H_2S) τα τελευταία χρόνια έχει παρουσιάσει ποικίλα προστατευτικά χαρακτηριστικά.[7] Δεν είναι τυχαίο ότι σε περιπτώσεις όπου τα ποσοτικά του επίπεδα μειωθούν στον οργανισμό, τότε αναπτύσσονται με μεγαλύτερη ευκολία διάφορες παθολογικές καταστάσεις όπως διαβητικές και υπερτασικές νεφρικές ανεπάρκειες, νεφροτοξικότητες που προκαλούνται από ποικίλα φάρμακα, υποθερμίες από νεφρική ανεπάρκεια λόγω τραύματος και προβλήματα στο μόσχευμα μετά από μεταμοσχεύσεις νεφρών. Σε αρκετές έρευνες έχει συσχετιστεί το υδρόθειο με την ΧΝΑ και έχουν αναφερθεί οι προστατευτικές του ιδιότητες.[7]

4.7 Ουρικό οξύ

Τα αυξημένα ποσοστά ουρικού οξέος (UA) στο αίμα και κατά επέκταση στο πλάσμα ονομάζεται *υπερουριχαιμία*. Τα επίπεδα που χαρακτηρίζουν την συγκεκριμένη κατάσταση είναι για τους άνδρες τιμές ≥ 7 mg/dL και για τις γυναίκες ≥ 6.0 mg/dL. Φυσιολογικά οι τιμές του UA του πλάσματος ανεβαίνουν με την αύξηση της ηλικίας του ατόμου. [46]

Το ουρικό οξύ (2,6,8-τριοξυπουρίνη- $C_5H_4N_4O_3$) είναι μια οργανική ένωση που παράγεται ενδογενώς από τα ζώα ως μεταβολίτης πουρίνης. Δημιουργείται από το ήπαρ και εκκρίνεται κυρίως από τους νεφρούς (65-75%) και το έντερο (25-

35%). Το UA είναι το τελικό προϊόν του μεταβολισμού ουρίνης στον άνθρωπο λόγω της απώλειας της δραστηριότητας ουρικάσης, με αποτέλεσμα οι άνθρωποι να έχουν υψηλότερα επίπεδα UA από τα άλλα θηλαστικά. Το UA λόγω των διπλών δεσμών που διαθέτει έχει εξαιρετική αντιοξειδωτική δράση και για το λόγο αυτό είναι υπεύθυνο για το 60-70% του συνόλου της αντιοξειδωτικής ικανότητας του πλάσματος. [47, 48]

Η ισορροπία μεταξύ παραγωγής ουρικού οξέος και απέκκρισης σε άνδρες κυμαίνεται σε τιμές 600-700 mg / ημέρα με μέγιστο όριο 1.000 mg,. Η είσοδος ουρικού οξέος στην κυκλοφορία ελέγχεται από την ηπατική παραγωγή, η οποία εξαρτάται από τις ενδογενείς (νουκλεοπρωτεΐνες) και εξωγενείς (διαιτητικές) πρόδρομες πρωτεΐνες. Η έξοδος του ουρικού οξέος από την κυκλοφορία ελέγχεται κυρίως από τους νεφρούς και από παράγοντες που συμμετέχουν στην παραγωγή των ούρων, από τη ροή του νεφρικού πλάσματος, τη σπειραματική διήθηση και την σωληνοειδή ανταλλαγή. Έτσι προκύπτει ότι σε ανθρώπους με μη φυσιολογική λειτουργία νεφρών θα υπάρχουν σημαντικές διακυμάνσεις στα επίπεδα UA στο πλάσμα και αυτό έχει αντίκτυπο στην αποτελεσματικότητα του πλάσματος να προστατεύεται από το οξειδωτικό στρες. Επίσης η κατανάλωση κάποιων φαρμάκων επηρεάζει τα επίπεδα UA στο πλάσμα. Φάρμακα όπως κυκλοσπορίνη, αιθαμβουτόλη, πυραζιναμίδη και η κυτταροτοξική χημειοθεραπεία αυξάνουν τα επίπεδά του στο πλάσμα, ενώ αντιθέτως φάρμακα όπως η βενζοβρωμόνη, λοσαρτάνη, προβενεσίδη, σουλφινπυραζόνη τα μειώνουν αναστέλλοντας τον ειδικό μεταφορέα URAT1 που είναι υπεύθυνος για την επαναρρόφηση του UA από τους νεφρούς. [48-51]

Το ουρικό οξύ σχηματίζεται από τον μεταβολισμό των ξανθινών και συγκεκριμένα από την υποξανθίνη και την οξειδάση της ξανθίνης στο ήπαρ. Στη διαδικασία αυτή το UA ανακυκλώνεται βοηθώντας στον μεταβολισμό των ξανθινών, ενώ η σύνθεση μπορεί να γίνει και *de novo* αλλά με μεγαλύτερη κατανάλωση ενέργειας ATP. Στα περισσότερα θηλαστικά το UA μετατρέπεται σε αλλαντοΐνη από την ουρικάση και μετέπειτα σε ουρία η οποία αποβάλλεται από τον οργανισμό. [52]

Η απέκκριση του UA πραγματοποιείται από τους νεφρούς. Το μεγαλύτερο ποσοστό ωστόσο (~90%) επιστρέφει στην κυκλοφορία του αίματος. Οι παράγοντες που μπορούν να επηρεάσουν την φυσιολογική απέκκριση της ουσίας από τους νεφρούς είναι η βουλιμία, δηλαδή η δίαιτα του ατόμου, παράγοντες που ρυθμίζουν την ροή του πλάσματος που φιλτράρεται στους νεφρούς και τα ίδια τα επίπεδα της ουσίας στον οργανισμό. Η οξεία νεφρική ανεπάρκεια μπορεί επίσης να επηρεάσει

την απέκκριση του UA από την στιγμή που υπάρχει βλάβη στη λειτουργία των νεφρών. [50, 53]

4.8 Ουραιμία και οξειδωτικό στρες

Η ουραιμία είναι ένα χαρακτηριστικό που απαντάται πολύ συχνά σε άτομα με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια. Η συγκεκριμένη πάθηση συνδυάζεται με υψηλά επίπεδα οξειδωτικού στρες και στις περισσότερες των περιπτώσεων οδηγεί σε καρδιαγγειακές νόσους με υψηλά ποσοστά θνησιμότητας. Κατά την ουραιμία, αυξάνονται τα επίπεδα των οξειδωτικών παραγόντων και λόγω της νόσου οι αντιοξειδωτικοί μηχανισμοί έχουν εξασθενήσει και υπολειτουργούν ενώ σε πολλές περιπτώσεις δεν ενεργοποιούνται καθόλου. Η παραπάνω συνθήκη δημιουργείται λόγω των πολλαπλών επιπλοκών σε κύτταρα και ιστούς που έχουν προκληθεί στον ασθενή από την ΧΝΑ.[54]

5. Δείκτες οξειδωτικού στρες στον οργανισμό

Μεγάλη ποικιλία μορίων μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως δείκτης οξειδωτικού στρες στον οργανισμό αναλόγως την προέλευσή του(πλάσμα, ούρα, ορός, ιστός κτλ.) Οι τεχνικές ανίχνευσης ποικίλουν και αυτές με την σειρά τους ανάλογα με τη χημική ταυτότητα του μορίου που ανιχνεύεται. Έτσι επιλέγεται η αντίστοιχη τεχνική. Κάποιες από αυτές είναι ενζυμικές, ραδιοανοσολογικές, αέρια χρωματογραφία, φασματομετρία μάζας, υγρή χρωματογραφία, ανοσοαποτύπωση, ανοσοιστοχημική κ.α.

5.1 Πρωτεϊνικοί δείκτες

Έχει παρατηρηθεί ότι σε ασθενείς με ΧΝΑ λόγω του οξειδωτικού στρες, υπάρχουν σημαντικές αλλοιώσεις στη δομή τόσο στις ενδοκυτταρικές, όσο και εξωκυττάρια πρωτεΐνες. Εκτός από τα υψηλά επίπεδα οξείδωσης των θειολών στο πλάσμα, παρατηρείται και υψηλός αριθμός καρβονυλιωμένων πρωτεϊνών, συνδυασμός που μπορεί να οδηγήσει σε νεφρική δυσλειτουργία. Κάποιοι από τους πρωτεϊνικούς δείκτες είναι η μυελοϋπεροξειδάση (MPO), η νιτρο-τυροσίνη (Tyr-NO₂) και η οξειδωμένη-χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη (Ox-LDL). [10]

Η Tyr-NO₂ θεωρείται οξειδωτικός δείκτης σε φλεγμονώδεις καταστάσεις. Η νιτροποίηση της τυροσίνης συγκεκριμένα χρησιμοποιείται ως δείκτης οξείδωσης, καθώς η νιτροποίηση των πρωτεϊνών και των λιποπρωτεϊνών διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στη παθοφυσιολογία της νόσου.

Η MPO ανιχνεύεται στα κοκκιοκύτταρα του οργανισμού όπως τα ουδετερόφιλα, τα μακροφάγα και τα μονοκύτταρα. Σαν πρωτεΐνη έχει την ικανότητα να μετατρέπει το H_2O_2 σε άλλους τύπου ROS όπως HO, $ONOO^-$, NO_2 και HOCl, τα οποία με τη σειρά τους τροποποιούν πρωτεΐνες, λιπίδια και λιποπρωτεΐνες. Το HOCl δυναμικά έχει αντιμικροβιακή δράση, οπότε η MPO κατέχει σημαντικό ρόλο στο ανοσολογικό σύστημα του οργανισμού. Επίσης υψηλά ποσοστά της στην κυκλοφορία, έχουν ανιχνευτεί σε καρδιαγγειακές νόσους που συνδέονται άμεσα με τη ΧΝΑ.

Όσο για την Ox-LDL, αυξημένη συσσώρευση της σε ασθενείς με ΧΝΑ ενεργοποιεί την παραγωγή των προ-φλεγμονώδων κυτοκινών από τα ενδοθηλιακά κύτταρα, οδηγώντας σε καρδιαγγειακές νόσους. Επίσης χρησιμοποιείται σα δείκτης για την κολπική μαρμαρυγή κατά την νεφρική ανεπάρκεια, όμως ο ακριβής ρόλος της χρήζει περαιτέρω μελέτης. [55, 56]

5.2 Λιπιδικοί δείκτες

Εκτός από τις πρωτεΐνες, ευαίσθητα σε καταστάσεις οξειδωτικού στρες είναι και τα λιπίδια. Η δομή τους και οι διπλοί δεσμοί που σχηματίζουν τα καθιστούν εύκολο στόχο για οξείδωση σε καταστάσεις στρες. Ως δείκτες μπορούν να χρησιμοποιηθούν οι λιπιδικές υπεροξειδάσεις, προϊόντα λιπιδικής υπεροξειδωσης, τεστ αντοχής στην οξείδωση και οι οξυστερόλες. Η παρατήρηση της οξείδωσης των λιπιδίων κατέχει σημαντικό ρόλο στην πρόβλεψη της εξέλιξης νεφρικής ανεπάρκειας και καρδιαγγειακής νόσου, καθώς και στην ανταπόκρισης τους σε θεραπείες. Συγκριμένα σε νεφρικές παθήσεις ως δείκτες χρησιμοποιούνται η μαλονδιαλδεύδη (MDA), η ισοπροστανία (IsoPs) και οι ισολεβουγλαδίνες (IsoLGs).

Η MDA παράγεται από την υπεροξειδωση των πολυακόρεστων λιπιδίων, αλληλεπιδρά με πρωτεΐνες και είναι υπεύθυνη για τον σχηματισμό αθηρογενών πλακών στα αγγεία. Μπορεί να ανιχνευτεί κουλομετρικά κυρίως στο πλάσμα, χάρη στην αντίδρασή της με το θειοβαρβιτουρικό οξύ (TBA). Η συγκεκριμένη μέθοδος μπορεί να δώσει μια πρώτη εικόνα για την οξειδωτική κατάσταση του οργανισμού.

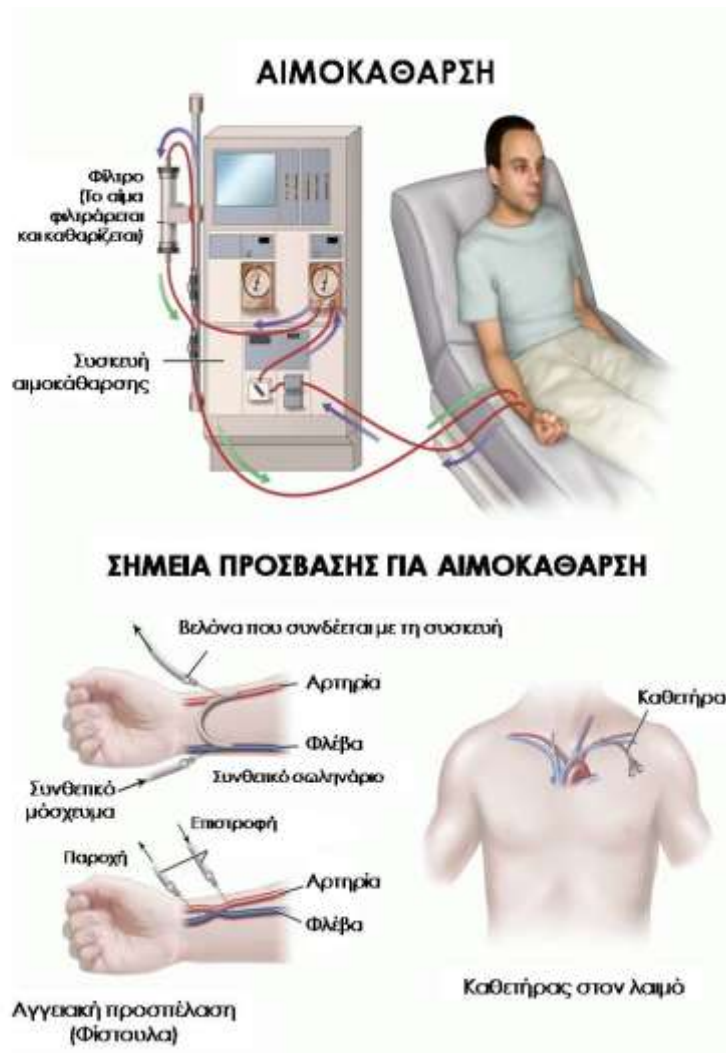
Τα IsoPs είναι ενώσεις που σχετίζονται με την οικογένεια των προσταγλαδίνων. Σχηματίζονται *in vivo* από την οξείδωση των λιπαρών οξέων που καταλύονται από τις ελεύθερες ρίζες. Ανευρίσκονται στην κυτταρική μεμβράνη και απελευθερώνονται στην κυκλοφορία από τις φωσφολιπάσες και καταλήγουν να συσσωρεύονται στους ιστούς, στα ούρα και στο αίμα. Ο πιο σταθερός δείκτης από τις συγκεκριμένες ενώσεις θεωρείται το F_2- IsoPs. Αυξημένα επίπεδα των ενώσεων συναντούμε σε καταστάσεις οξειδωτικού στρες καθώς και σε άλλες παθήσεις που

σχετίζονται με νεφρικές ανεπάρκειες όπως διαβήτης, παχυσαρκία, κάπνισμα, υπερχοληστεριναίμια, νεφρική αγγειοσυστολή και οξεία νεφρική ανεπάρκεια.

6. Αιμοκάθαρση

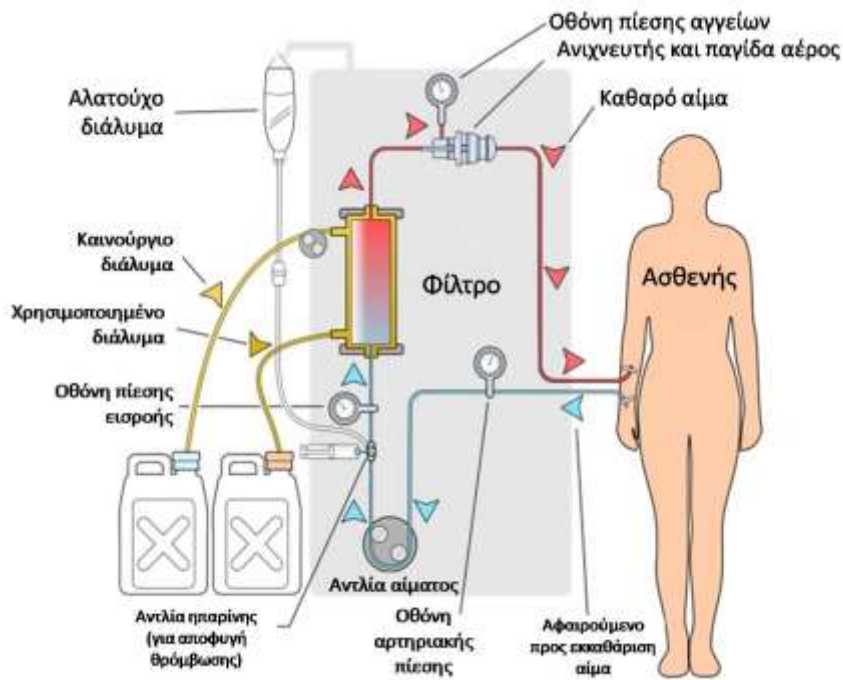
Οι ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια δεν εμφανίζουν συχνά συμπτώματα σοβαρά που να απειλούν τη ζωή τους. Το κατώτερο ποσοστό λειτουργίας των νεφρών, κάτω του οποίου υπάρχουν σοβαρά προβλήματα για τον ασθενή είναι το 15%. Μέχρι το στάδιο αυτό ο οργανισμός είναι ικανός να ανταπεξέλθει στις δυσλειτουργίες και να βρίσκει τις ισορροπίες του. Όταν ο οργανισμός φτάσει κάτω από 10ml/min τότε η νεφρική λειτουργία πρέπει να υποκατασταθεί με άλλα μέσα. Ένα από αυτά είναι η αιμοκάθαρση.

Η αιμοκάθαρση είναι η πιο κοινή μέθοδος υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας. Στην ουσία με τη βοήθεια μηχανήματος απομακρύνονται από το αίμα του ασθενή οι άχρηστες ουσίες. Για να πραγματοποιηθεί αυτή η διαδικασία χρειάζονται ειδικά φίλτρα καθώς και διαλύματα, τα οποία απομακρύνουν τις βλαβερές ουσίες κατακρατώντας αυτές και εμποδίζοντάς τις να επιστρέψουν και πάλι στην κυκλοφορία του αίματος. Παράλληλα προσλαμβάνονται κάποια χρήσιμα συστατικά για τον οργανισμό (πχ. βιταμίνες κα) . [57]



Εικόνα 8. Κύκλωμα αιμοκάθαρσης και τύποι εισόδου καθετήρα. [58]

Η αιμοκάθαρση αντικαθιστά ένα μερικές από τις λειτουργίες των νεφρών, αυτή που αφορά στο φιλτράρισμα του αίματος του ασθενή και αυτή που απομακρύνει τις βλαβερές και άχρηστες ουσίες. Όμως υπάρχουν και άλλες λειτουργίες των συγκεκριμένων οργάνων που δεν αντικαθίστανται με την αιμοκάθαρση. Μια από αυτές είναι η παραγωγή της ερυθροποιητίνης και η ενεργοποίηση της βιταμίνης D.



Εικόνα 13. Αναλυτικά το σύστημα αιμοκάθαρσης.[59]

Οι ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση έχουν υψηλότερα ποσοστά θνησιμότητας, σε σύγκριση με άτομα υγιή της ίδιας ηλικίας.[60] Αυτή η δυσμενής κατάσταση δημιουργείται λόγω του υψηλού κινδύνου εμφάνισης καρδιαγγειακών νοσημάτων και μολύνσεων στα συγκεκριμένα άτομα. [61, 62] Εκτός από τους συνηθισμένους κινδύνους που έρχονται αντιμέτωποι οι συγκεκριμένοι ασθενείς σε αιμοκάθαρση, όπως διαβήτης, υπέρταση και καρδιαγγειακά νοσήματα, στη λίστα προστίθενται και άλλα μη παραδοσιακά όπως η αγγειακή ασβεστοποίηση, το οξειδωτικό στρες, η απώλεια σημαντικών πρωτεϊνών για τον οργανισμό, οι ουραιμικές τοξίνες, ο υπερθυρεοειδισμός και η αιμόλυση. [63] Τελευταίες μελέτες δείχνουν ότι εμφανίζονται υψηλά ποσοστά της νόσου μη αλκοολικού λιπώδους νεφρού σε ασθενείς με ΧΝΑ υπό αιμοκάθαρση. Η συγκεκριμένη νόσος ακολουθείται από άλλες παθήσεις όπως ποικίλα μεταβολικά σύνδρομα, παχυσαρκία και δυσλιπιδαιμία. Κύρια αιτιολογία της συγκεκριμένης νόσου είναι οι δραστικές μορφές οξειδωτικού (ROS) που προκαλούν το οξειδωτικό στρες. [62]

Για τον κάθε ασθενή ο τρόπος που θα πραγματοποιηθεί η αιμοκάθαρση και η συχνότητα διαφέρουν. Κάποια άτομα διατηρούν καλή κατάσταση της υγείας τους με μία συνεδρία την εβδομάδα ενώ άλλοι μπορεί να χρειαστούν και τρεις φορές την εβδομάδα (τελικού σταδίου).[61] Αυτό εξαρτάται από τη γενική κατάσταση του ατόμου, την ηλικία του, το φύλο, τα κιλά κ.α.[64] Πραγματοποιούνται εξετάσεις αίματος πριν από κάθε αιμοκάθαρση για να διαπιστωθεί η κατάσταση του ασθενή

πριν ξεκινήσει η θεραπεία. Για τα παιδιά και τις εγκύους εφαρμόζονται περαιτέρω εξετάσεις και ακολουθούνται διαφορετικά πρωτόκολλα.

6.1 Οξειδωτικό στρες και αιμοκάθαρση

Το οξειδωτικό στρες είναι μια κατάσταση που θα αντιμετωπίσουν όλοι οι ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση.[62, 65] Αυτό συμβαίνει γιατί οι συγκεκριμένοι ασθενείς, έχουν συσσωρευμένες τοξίνες στον οργανισμό τους που δε αποβάλλονται με τον ίδιο ρυθμό όπως στα υγιή άτομα.[66] Επίσης δεν μπορούν να λάβουν τα απαραίτητα αντιοξειδωτικά στοιχεία, λόγω της περιορισμένης διαίτας που πρέπει να ακολουθούν. Κατά την διάρκεια της θεραπείας χάνονται επίσης σημαντικά αντιοξειδωτικά στοιχεία τα οποία με μεγάλη δυσκολία αναπληρώνονται.[67] Τέλος παρατηρείται αυξημένη λειτουργία των λευκών αιμοσφαιρίων, τα οποία με την σειρά τους συμβάλλουν στις οξειδωτικές καταστάσεις.[68]

Η αιμοκάθαρση σαν θεραπεία παρότι συμβάλλει στην απομάκρυνση των τοξινών από τον οργανισμό, ταυτόχρονα επιβαρύνει σημαντικά τα επίπεδα του οξειδωτικού στρες.[62] Η συνεχής χορήγηση σιδήρου στον ασθενή και η αναιμία που επιδεινώνεται λόγω καταστροφής των ευπαθών ερυθρών αιμοσφαιρίων και , επιβαρύνουν περαιτέρω έναν οργανισμό που ήδη βρίσκεται σε κατάσταση οξειδωτικού στρες. Τα συμπληρώματα που χορηγούνται παρέχουν μια σημαντική αντιοξειδωτική προστασία, αλλά σε καμία περίπτωση δεν μπορούν να προστατέψουν πλήρως τον ασθενή από το οξειδωτικό στρες που προκύπτει από τη θεραπεία με αιμοκάθαρση. Ωστόσο επιτυγχάνεται σε κάποιο βαθμό ο περιορισμός της φλεγμονής των νεφρών που οφείλεται στο οξειδωτικού στρες.

6.2 Ερυθρά αιμοσφαίρια και οξειδωτικό στρες

Τα ερυθρά αιμοσφαίρια κατά την αιμοκάθαρση υποβάλλονται σε υψηλό οξειδωτικό στρες. Τα ερυθρά αιμοσφαίρια των ασθενών εξέρχονται από το φυσικό τους περιβάλλον και εισέρχονται στο σύστημα αιμοκάθαρσης, κατάσταση η οποία τα υποβάλλει σε μηχανικό στρες καθώς αυτά εισέρχονται στο μηχάνημα κάθαρσης. Επιπλέον, η επαφή των κυττάρων με το φίλτρο επάγει επιδεινώνει το οξειδωτικό στρες μέσω ενεργοποίησης των λευκών αιμοσφαιρίων αλλά και μέσω απώλειας αντιοξειδωτικών ουσιών. [66] Η όλη διαδικασία εκθέτει τα ερυθρά αιμοσφαίρια των ασθενών σε οξειδωτικό στρες και για το λόγο αυτό ο χρόνος ζωής των συγκεκριμένων κυττάρων μειώνεται κατά 20% σε σχέση με τα φυσιολογικά ερυθρά αιμοσφαίρια μέσω αιμόλυσης επιδεινώνοντας την ήδη υπάρχουσα αναιμία.[69] Αυτή η αιμόλυση οφείλεται στην οξείδωση των λιπιδίων της κυτταρικής μεμβράνης των ερυθρών αιμοσφαιρίων, μειώνοντας την ικανότητα της κυτταρικής μεμβράνης

να παραμορφώνεται με τέτοιο τρόπο ώστε να περνάει από τα πιο τριχοειδή αγγεία του σώματος. [70, 71]

Ορισμένοι δείκτες οι οποίοι μπορούν να δώσουν μια εικόνα για τα επίπεδα του οξειδωτικού στρες που υπάρχουν στα ερυθρά αιμοσφαίρια είναι τα ενδοκυττάρια επίπεδα ROS, τα επίπεδα πρωτεϊνικής οξείδωσης και καρβονυλίωσης, των ενδοκυττάρων αντιοξειδωτικών ενζύμων, της ενδοκυττάριας GSH κα.[66]

6.3 GSH και αιμοκάθαρση

Σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση έχουν παρατηρηθεί μειωμένα τα επίπεδα της GSH στο πλάσμα. Η μειωμένη GSH συχνά ακολουθείται από αιμόλυση και μειωμένη ικανότητα του οργανισμού να αντιμετωπίσει οξειδωτικές καταστάσεις. Στους ασθενείς, χορηγείται αντιοξειδωτική αγωγή με GSH και βιταμίνη E.

6.4 Δίαιτα και επίπεδα ROS

Σε γενικές γραμμές, έχει παρατηρηθεί ότι οι ασθενείς που ακολουθούν μεσογειακή διατροφή και οι χορτοφάγοι (vegetarian), έχουν μειωμένα επίπεδα οξειδωτικού στρες και δεικτών φλεγμονής σε σχέση με αυτούς που ακολουθούν την καθιερωμένη δίαιτα κατά την αιμοκάθαρση. Μια δίαιτα με ενισχυμένο γλυκαιμικό φορτίο έχει παρατηρηθεί ότι ενεργοποιεί τους παράγοντες που μειώνουν την εμφάνιση φλεγμονών αλλά και μετριάζουν τα επίπεδα του οξειδωτικού στρες σε ασθενείς με προχωρημένη χρόνια νεφρική ανεπάρκεια κατά την αιμοκάθαρση. Συνοπτικά σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια υπό αιμοκάθαρση προτιμάται μια δίαιτα χαμηλή σε υδατάνθρακες, μεσογειακού τύπου ή χορτοφαγική, ώστε οι ασθενείς να έχουν μια καλύτερη ποιότητα ζωής, ισορροπημένη αρτηριακή πίεση και λιπιδαιμικό προφίλ. Όσο αναφορά στην μείωση του οξειδωτικού στρες συνιστώνται τροφές με φυτικές ίνες, παρθένο argan oil και λιναρόσπορο.[66, 72]

6.4.1 Αυξημένα επίπεδα Na^+ και υγρών στον οργανισμό

Η αυξημένη πρόσληψη Na^+ σε ασθενείς υπό αιμοκάθαρση έχει αρνητικές συνέπειες. Τροφές με υψηλά επίπεδα Na^+ επιφέρουν κινδύνους για τον ασθενή, όπως αυξημένα επίπεδα οξείδωσης, καθώς το Na^+ συμμετέχει σε όλα τα οξειδωτικά μονοπάτια ROS, NADPH, SOD και NO. Επιπροσθέτως ο συνδυασμός Na^+ και πολλών υγρών κατά την αιμοκάθαρση, αυξάνει τις πιθανότητες για καρδιοπάθειες. Αν τα δυο αυτά στοιχεία διατηρηθούν σε χαμηλά επίπεδα στον ασθενή, τότε αυξάνεται κατά πολύ η πιθανότητα επιβίωσης για περισσότερα χρόνια ζωής. Έχει παρατηρηθεί

ότι η μείωση των επιπέδων Na^+ στον οργανισμό αν μειωθεί από 140 mEq/L στα 137 mEq/L, ελαχιστοποιούνται οι πιθανότητες εμφάνισης αγγειακών νοσημάτων και παρατηρείται επίσης και μείωση του οξειδωτικού στρες στον οργανισμό. [66]

6.5 Τύποι των μεμβρανών του αναλυτή

Έχουν γίνει ποικίλες μελέτες σχετικά με τον αν οι μεμβράνες που χρησιμοποιούνται κατά την αιμοκάθαρση επηρεάζουν το αίμα σε οξειδωτικό επίπεδο. Τα αποτελέσματα είναι αντιφατικά αλλά σε γενικές γραμμές έχει βρεθεί ότι η βιοσυμβατότητα της μεμβράνης επηρεάζει τα επίπεδα οξειδωτικού στρες. Οι αναλυτές που έχουν μεμβράνες πολυσουλφόνης έδειξαν μείωση της λιπιδικής υπεροξειδωσης σε σύγκριση με τις μεμβράνες κουπροφάνης. Οι αναλυτές που χρησιμοποιούν κυτταρίνη έδειξαν μειωμένα επίπεδα οξειδωτικών δεικτών σε σύγκριση με τις μεμβράνες κουπροφάνης.[66] Είναι ένα αντικείμενο που χρήζει περαιτέρω ανάλυσης, καθώς η οποιαδήποτε μείωση του οξειδωτικού στρες στα κύτταρα κατά τη διάρκεια της αιμοκάθαρσης, μπορεί να αποβεί καθοριστικός παράγοντας για την βελτιστοποίηση της ποιότητας ζωής των ασθενών με ΧΝΑ. [66, 73]

Συμπεράσματα

Οι ασθενείς με νεφρικές παθήσεις και ειδικότερα όσοι νοσούν από νεφρική ανεπάρκεια έχουν ένα ήδη επιβαρυσμένο οξειδοαναγωγικό δυναμικό. Οι μηχανισμοί αντιμετώπισης του οξειδωτικού στρες έχουν χάσει την ικανότητα να αντιμετωπίσουν περαιτέρω οξειδωτικά φορτία που δέχεται ή δημιουργεί ο ίδιος ο οργανισμός και πλέον η υγεία του ασθενούς βρίσκεται σε κρίσιμη κατάσταση. Η κύρια θεραπεία για την νεφρική ανεπάρκεια είναι η αιμοκάθαρση, αλλά και αυτή σαν θεραπεία επιβαρύνει τον ασθενή με επιπρόσθετο οξειδωτικό φορτίο. Μπορεί να απομακρύνεται από τον οργανισμό ένα σημαντικό επιβλαβές τοξικό φορτίο χάρη στην θεραπεία, αλλά ο ίδιος ο οργανισμός δυσκολεύεται να προστατεύσει τα κύτταρα που εισέρχονται και πάλι στην κυκλοφορία του. Τεχνικές όπως η εύρεση μεμβρανών για τους αναλυτές αιμοκάθαρσης και η χρήση διαλυμάτων πλούσια σε αντιοξειδωτικά όπως βιταμίνης C και D βελτιώνουν σε μεγάλο βαθμό την αντιμετώπιση του οξειδωτικού στρες που υποβάλλονται τα κύτταρα, αλλά σε καμία περίπτωση δεν αντιμετωπίζεται η κατάσταση σε ικανοποιητικό βαθμό καθώς ο ασθενής και μετά το πέρας της θεραπείας βρίσκεται σε κίνδυνο. Η καλή διατροφή, ξεκούραση και ο τρόπος ζωής δείχνουν να συμβάλλουν σημαντικά στην αύξηση του επιπέδου ζωής μετά την θεραπεία της αιμοκάθαρσης καθώς δεν επιβαρύνουν περαιτέρω τον οργανισμό με οξειδωτικό φορτίο. Μελλοντικά θα ήταν ωφέλιμο να

πραγματοποιηθούν περαιτέρω έρευνες καθώς η συγκεκριμένες παθήσεις αφορούν ένα σημαντικό ποσοστό του πληθυσμού ανά τον κόσμο.

Βιβλιογραφία

1. Sampaio, F.J., *Renal anatomy. Endourologic considerations*. Urol Clin North Am, 2000. **27**(4): p. 585-607, vii.
2. Brittanica, E., *Calyx Anatomy*.
3. Sureshbabu, A., S.W. Ryter, and M.E. Choi, *Oxidative stress and autophagy: crucial modulators of kidney injury*. Redox Biol, 2015. **4**: p. 208-14.
4. Chen, T.K., D.H. Knicely, and M.E. Grams, *Chronic Kidney Disease Diagnosis and Management: A Review*. JAMA, 2019. **322**(13): p. 1294-1304.
5. Cho, K.S., I.K. Ko, and J.J. Yoo, *Bioactive Compounds for the Treatment of Renal Disease*. Yonsei Med J, 2018. **59**(9): p. 1015-1025.
6. Webster, A.C., et al., *Chronic Kidney Disease*. Lancet, 2017. **389**(10075): p. 1238-1252.
7. Dugbartey, G.J., *The smell of renal protection against chronic kidney disease: Hydrogen sulfide offers a potential stinky remedy*. Pharmacol Rep, 2018. **70**(2): p. 196-205.
8. et.al., B.B., *Estimates of the 2016 global burden of kidney disease attributable to ambient fine particulate matter air pollution*. **BMJ** 2016.
9. Modaresi, A., M. Nafar, and Z. Sahraei, *Oxidative stress in chronic kidney disease*. Iran J Kidney Dis, 2015. **9**(3): p. 165-79.
10. Sung, C.C., et al., *Oxidative stress and nucleic acid oxidation in patients with chronic kidney disease*. Oxid Med Cell Longev, 2013. **2013**: p. 301982.
11. Fraser, S.D. and T. Blakeman, *Chronic kidney disease: identification and management in primary care*. Pragmat Obs Res, 2016. **7**: p. 21-32.
12. Canas, L., et al., *Inflammation and oxidation: do they improve after kidney transplantation? Relationship with mortality after transplantation*. Int Urol Nephrol, 2017. **49**(3): p. 533-540.
13. Foundation, N.K., *Estimated Glomerular Filtration Rate (eGFR)*.
14. Garabed Eknoyan , N.W.L., *K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification, and Stratification*. American Journal of Kidney Diseases, 2002. **39**.
15. Kao, M.P., et al., *Oxidative stress in renal dysfunction: mechanisms, clinical sequelae and therapeutic options*. J Hum Hypertens, 2010. **24**(1): p. 1-8.
16. Schrier, R.W., et al., *Acute renal failure: definitions, pathogenesis, and therapy*. J Clin Invest, 2004. **114**(1): p. 5-14.
17. Basile, D.P., M.D. Anderson, and T.A. Sutton, *Pathophysiology of acute kidney injury*. Compr Physiol, 2012. **2**(2): p. 1303-53.
18. Chawla, L.S. and P.L. Kimmel, *Acute kidney injury and chronic kidney disease: an integrated clinical syndrome*. Kidney Int, 2012. **82**(5): p. 516-24.
19. Mathew, J. and M. Varacallo, *Physiology, Blood Plasma*, in *StatPearls*. 2019: Treasure Island (FL).
20. Adam, *The components of blood*. Health Education Library.
21. *The Cardiovascular System: Blood*. ANATOMY AND PHYSIOLOGY.
22. Lutz, J., et al., *Haemostasis in chronic kidney disease*. Nephrol Dial Transplant, 2014. **29**(1): p. 29-40.
23. Huang, M.J., et al., *Blood coagulation system in patients with chronic kidney disease: a prospective observational study*. BMJ Open, 2017. **7**(5): p. e014294.

24. Previato, G., et al., *Clinical significance of plasma factor VIII levels in renal disease*. Clin Nephrol, 1981. **16**(4): p. 200-6.
25. Ilori, T.O., et al., *Oxidative Balance Score and Chronic Kidney Disease*. Am J Nephrol, 2015. **42**(4): p. 320-7.
26. Daenen, K., et al., *Oxidative stress in chronic kidney disease*. Pediatr Nephrol, 2019. **34**(6): p. 975-991.
27. Krata, N., et al., *Oxidative Stress in Kidney Diseases: The Cause or the Consequence?* Arch Immunol Ther Exp (Warsz), 2018. **66**(3): p. 211-220.
28. Terawaki, H., et al., *Relationship between Xanthine Oxidoreductase Redox and Oxidative Stress among Chronic Kidney Disease Patients*. Oxid Med Cell Longev, 2018. **2018**: p. 9714710.
29. Terawaki, H., et al., *Decrease in reduced-form albumin among chronic kidney disease patients: new insights in cardiovascular complications*. Ther Apher Dial, 2011. **15**(2): p. 156-60.
30. Miljkovic, M., et al., *Association of Dyslipidemia, Oxidative Stress, and Inflammation With Redox Status in VLDL, LDL, and HDL Lipoproteins in Patients With Renal Disease*. Angiology, 2018. **69**(10): p. 861-870.
31. Stepniewska, J. and K. Ciechanowski, [*Oxidative stress as a reason of treatment difficulties in chronic renal failure*]. Pol Merkur Lekarski, 2005. **19**(113): p. 697-700.
32. Grune, T., O. Sommerburg, and W.G. Siems, *Oxidative stress in anemia*. Clin Nephrol, 2000. **53**(1 Suppl): p. S18-22.
33. Poulianiti, K.P., et al., *Systemic Redox Imbalance in Chronic Kidney Disease: A Systematic Review*. Oxid Med Cell Longev, 2016. **2016**: p. 8598253.
34. Sedeek, M., et al., *NADPH oxidases, reactive oxygen species, and the kidney: friend and foe*. J Am Soc Nephrol, 2013. **24**(10): p. 1512-8.
35. Redza-Dutordoir, M. and D.A. Averill-Bates, *Activation of apoptosis signalling pathways by reactive oxygen species*. Biochim Biophys Acta, 2016. **1863**(12): p. 2977-2992.
36. Rasool, M., et al., *Comparative study of extrapolative factors linked with oxidative injury and anti-inflammatory status in chronic kidney disease patients experiencing cardiovascular distress*. PLoS One, 2017. **12**(2): p. e0171561.
37. Nistala, R., A. Whaley-Connell, and J.R. Sowers, *Redox control of renal function and hypertension*. Antioxid Redox Signal, 2008. **10**(12): p. 2047-89.
38. Lash, L.H., *Role of glutathione transport processes in kidney function*. Toxicol Appl Pharmacol, 2005. **204**(3): p. 329-42.
39. Weinberg, J.M., *Glutathione and glycine in acute renal failure*. Ren Fail, 1992. **14**(3): p. 311-9.
40. Zachara, B.A., et al., *Selenium supplementation on plasma glutathione peroxidase activity in patients with end-stage chronic renal failure*. Biol Trace Elem Res, 2004. **97**(1): p. 15-30.
41. Singh, S., A.R. Khan, and A.K. Gupta, *Role of glutathione in cancer pathophysiology and therapeutic interventions*. J Exp Ther Oncol, 2012. **9**(4): p. 303-16.

42. Yang, C.C., et al., *Effects of vitamin C infusion and vitamin E-coated membrane on hemodialysis-induced oxidative stress*. *Kidney Int*, 2006. **69**(4): p. 706-14.
43. Terawaki, H., et al., *Oxidative stress is enhanced in correlation with renal dysfunction: examination with the redox state of albumin*. *Kidney Int*, 2004. **66**(5): p. 1988-93.
44. Pruijm, M., et al., *Reduced cortical oxygenation predicts a progressive decline of renal function in patients with chronic kidney disease*. *Kidney Int*, 2018. **93**(4): p. 932-940.
45. Pruijm, M., et al., *Renal blood oxygenation level-dependent magnetic resonance imaging to measure renal tissue oxygenation: a statement paper and systematic review*. *Nephrol Dial Transplant*, 2018. **33**(suppl_2): p. ii22-ii28.
46. Lippi, G., et al., *The paradoxical relationship between serum uric acid and cardiovascular disease*. *Clin Chim Acta*, 2008. **392**(1-2): p. 1-7.
47. Fabbrini, E., et al., *Effect of plasma uric acid on antioxidant capacity, oxidative stress, and insulin sensitivity in obese subjects*. *Diabetes*, 2014. **63**(3): p. 976-81.
48. Cirillo, P., et al., *Uric acid, the metabolic syndrome, and renal disease*. *J Am Soc Nephrol*, 2006. **17**(12 Suppl 3): p. S165-8.
49. Kuwata, H., et al., *Serum uric acid levels are associated with a high risk of rapid chronic kidney disease progression among patients with type 2 diabetes: a prospective cohort study [Diabetes Distress and Care Registry at Tenri (DDCRT 12)]*. *Diabetol Int*, 2016. **7**(4): p. 352-360.
50. Kang, D.H., et al., *A role for uric acid in the progression of renal disease*. *J Am Soc Nephrol*, 2002. **13**(12): p. 2888-97.
51. Furuhashi, M., et al., *Unexpected high plasma xanthine oxidoreductase activity in female subjects with low levels of uric acid*. *Endocr J*, 2018. **65**(11): p. 1083-1092.
52. Gondouin, B., et al., *Plasma Xanthine Oxidase Activity Is Predictive of Cardiovascular Disease in Patients with Chronic Kidney Disease, Independently of Uric Acid Levels*. *Nephron*, 2015. **131**(3): p. 167-74.
53. Kang, D.H. and T. Nakagawa, *Uric acid and chronic renal disease: possible implication of hyperuricemia on progression of renal disease*. *Semin Nephrol*, 2005. **25**(1): p. 43-9.
54. de Oliveira, E.P. and R.C. Burini, *High plasma uric acid concentration: causes and consequences*. *Diabetol Metab Syndr*, 2012. **4**: p. 12.
55. Shah, A. and J.J. Olivero, *Lipids and Renal Disease*. *Methodist Debakey Cardiovasc J*, 2019. **15**(1): p. 88-89.
56. Anderson, J.L., et al., *High density lipoprotein (HDL) particles from end-stage renal disease patients are defective in promoting reverse cholesterol transport*. *Sci Rep*, 2017. **7**: p. 41481.
57. Ashby, D., et al., *Renal Association Clinical Practice Guideline on Haemodialysis*. *BMC Nephrol*, 2019. **20**(1): p. 379.
58. RelayHealth, *KIDNEY DIALYSIS*. Summit Medical Group Foundation, 2014.
59. Mrabet, Y., *Simplified hemodialysis circuit*. Unpublished, 2008.

60. Sangeetha Lakshmi, B., et al., *Changes in the inflammatory and oxidative stress markers during a single hemodialysis session in patients with chronic kidney disease*. Ren Fail, 2018. **40**(1): p. 534-540.
61. Hasan, R., et al., *Range for normal body temperature in hemodialysis patients and its comparison with that of healthy individuals*. Nephron Clin Pract, 2010. **114**(4): p. c303-8.
62. Namiduru, E.S., et al., *Evaluation of oxidative and nitrosative stress in hemodialysis patients*. Minerva Med, 2010. **101**(5): p. 305-10.
63. Himmelfarb, J., *Uremic toxicity, oxidative stress, and hemodialysis as renal replacement therapy*. Semin Dial, 2009. **22**(6): p. 636-43.
64. Nyitrai, M., G. Balla, and J. Balla, [*Oxidative stress: one of the major causes of vascular calcification in chronic kidney disease patients*]. Orv Hetil, 2015. **156**(47): p. 1926-31.
65. Mekki, K., et al., *Effect of hemodialysis and peritoneal dialysis on redox status in chronic renal failure patients: a comparative study*. Lipids Health Dis, 2010. **9**: p. 93.
66. Liakopoulos, V., et al., *Oxidative Stress in Hemodialysis Patients: A Review of the Literature*. Oxid Med Cell Longev, 2017. **2017**: p. 3081856.
67. Ross, E.A., L.C. Koo, and J.B. Moberly, *Low whole blood and erythrocyte levels of glutathione in hemodialysis and peritoneal dialysis patients*. Am J Kidney Dis, 1997. **30**(4): p. 489-94.
68. Ogunleye, A., et al., *Changes in antioxidant status associated with haemodialysis in chronic kidney disease*. Ghana Med J, 2018. **52**(1): p. 29-33.
69. Tharmaraj, D. and P.G. Kerr, *Haemolysis in haemodialysis*. Nephrology (Carlton), 2017. **22**(11): p. 838-847.
70. Liakopoulos, V., et al., *Oxidative stress in hemodialysis: Causative mechanisms, clinical implications, and possible therapeutic interventions*. Semin Dial, 2019. **32**(1): p. 58-71.
71. Wu, P.J., et al., *Oxidative Stress and Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Hemodialysis Patients*. Biomed Res Int, 2018. **2018**: p. 3961748.
72. Esgalhado, M., et al., *Could resistant starch supplementation improve inflammatory and oxidative stress biomarkers and uremic toxins levels in hemodialysis patients? A pilot randomized controlled trial*. Food Funct, 2018. **9**(12): p. 6508-6516.
73. Rodriguez-Ribera, L., et al., *Vitamin E-coated dialysis membranes reduce the levels of oxidative genetic damage in hemodialysis patients*. Mutat Res, 2017. **815**: p. 16-21.