

# Ἡ ἀρτηριακὴ σκληρία στὴ χρόνια νεφρική νόσο καὶ τὴ μεταμόσχευση νεφροῦ

↔ **Μαρία Κ. Κορογιάννου**

*Εἰδικευόμενη Νεφρολογίας, Νεφρολογικὴ Κλινικὴ καὶ Μονάδα Μεταμόσχευσης Νεφροῦ, Ε.Κ.Π.Α.,  
Ἱατρικὴ Σχολή, Γ.Ν.Α. “Λαϊκὸ”*

**Εὐστάθιος Δ. Ξαγᾶς**

*Εἰδικευόμενος Νεφρολογίας, Νεφρολογικὴ Κλινικὴ καὶ Μονάδα Μεταμόσχευσης Νεφροῦ, Ε.Κ.Π.Α.,  
Ἱατρικὴ Σχολή, Γ.Ν.Α. “Λαϊκὸ”*

**Σμαράγδη Α. Μαρινάκη**

*Ἐπιμελήτρια Α΄ Νεφρολογίας, Νεφρολογικὴ Κλινικὴ καὶ Μονάδα Μεταμόσχευσης Νεφροῦ, Ε.Κ.Π.Α.,  
Ἱατρικὴ Σχολή, Γ.Ν.Α. “Λαϊκὸ”*

**Ἰωάννης Ν. Μπολέτης**

*Καθηγητὴς Παθολογίας- Νεφρολογίας, Ἱατρικὴ Σχολή Ε.Κ.Π.Α., Διευθυντὴς Νεφρολογικῆς Κλινικῆς  
καὶ Μονάδας Μεταμόσχευσης Νεφροῦ, Γ.Ν.Α. “Λαϊκὸ”*

**Η** χρόνια νεφρική νόσος (ΧΝΝ) ἀποτελεῖ παγκόσμιο πρόβλημα γιὰ τὴ Δημόσια Ὑγεία. Ὁ ἐπιπολασμός της, σύμφωνα μὲ πρόσφατα ἐπιδημιολογικὰ δεδομένα, ἀνέρχεται στὸ 14.8%.<sup>1</sup> Οἱ ἀσθενεῖς μὲ χρόνια νεφρική νόσο ἐμφανίζουν αὐξημένο καρδιαγγειακὸ κίνδυνο, σὲ σύγκριση μὲ τὸ γενικὸ πληθυσμὸ, ὁ ὁποῖος εἶναι ἕως καὶ 10-20 φορές μεγαλύτερος στοὺς πάσχοντες ἀπὸ χρόνια νεφρική νόσο τελικοῦ σταδίου ὑπὸ αἱμοκάθαρση.<sup>2,3</sup>

Ἡ ἐμφάνιση σημαντικῆς συσχέτισης τῆς ΧΝΝ μὲ τὰ καρδιαγγειακὰ συμβάματα εἶναι διαπιστωμένη, ἀκόμη καὶ ἀπὸ ἐπίπεδα ἥπιας ἔκπτωσης τῆς νεφρικῆς λειτουργίας, πού δὲν ἔχει ἀκόμα προκαλέσει ἐμφανῆ αὐξηση στὴν κρεατινίνη ὄρου.<sup>4</sup> Στὸ γενικὸ πληθυσμὸ, παραδοσιακοὶ παράγοντες καρδιαγγειακοῦ κινδύνου εἶναι μείζονος σημασίας, γιὰ τὸν ἐντοπισμὸ ἀτόμων πού διατρέχουν κίνδυνο ἐκδήλωσης καρδιαγγειακῆς νόσου. Ὡστόσο, παρὰ τὸ γεγονὸς ὅτι οἱ παράγοντες αὐτοὶ ἐντοπίζονται συχνὰ στοὺς ἀσθενεῖς μὲ ΧΝΝ, ἀδυνατοῦν

νὰ προβλέψουν μὲ ἀκρίβεια τὴν ἐπιβίωση. Νέοι βιοδείκτες καρδιαγγειακοῦ κινδύνου, ὅπως ἡ ἀρτηριακὴ σκληρία, ἔχουν προταθεῖ προκειμένου νὰ ἀποσαφηνιστεῖ ἐν μέρει ὁ αὐξημένος κίνδυνος σὲ αὐτὸν τὸν πληθυσμὸ.

Ἡ μεταμόσχευση νεφροῦ, ἡ ὁποία ἀποτελεῖ τὴ θεραπεία ἐκλογῆς σὲ ὅ,τι ἀφορᾷ τὴν ἀντιμετώπιση τῶν ἀσθενῶν μὲ χρόνια νεφρική νόσο τελικοῦ σταδίου, βελτιώνει τὴν ποιότητα ζωῆς καὶ αὐξάνει τὸ προσδόκιμο ἐπιβίωσης, συγκριτικὰ μὲ τοὺς ἀσθενεῖς σὲ αἱμοκάθαρση. Ὡστόσο, οἱ λήπτες νεφρικοῦ μοσχεύματος συνεχίζουν νὰ ἔχουν σημαντικὰ αὐξημένο κίνδυνο νοσηρότητας καὶ θνησιμότητας, σὲ σύγκριση μὲ τὸ γενικὸ πληθυσμὸ, κατὰ κύριο λόγο ἐξαιτίας τοῦ αὐξημένου καρδιαγγειακοῦ κινδύνου, ὁ ὁποῖος παραμένει 3-5 φορές ὑψηλότερος.<sup>5</sup> Ἡ ἐπίδραση τῆς μεταμόσχευσης στὴν ἀρτηριακὴ σκληρία παραμένει ἀκόμη ἀδιευκρίνιστη, κυρίως ἐξαιτίας τοῦ μικροῦ ἀριθμοῦ μεταμοσχευμένων πού ἔχουν περιληφθεῖστίς ὑπάρχουσες μελέτες.

## Άρτηριακή σκληρία και κύμα παλμού

Η άρτηριακή δυσκαμψία ή άρτηριακή σκληρία (arterial stiffness) είναι ένας όρος που περιγράφει την απώλεια της ευενδοτότητας των άρτηριών ελαστικού τύπου, δηλαδή της αορτής και των άλλων μεγάλων άρτηριών και έχει αναγνωρισθεί ως ανεξάρτητος προγνωστικός δείκτης για καρδιαγγειακή και όλική θνησιμότητα στο γενικό πληθυσμό, αλλά και σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη, άρτηριακή υπέρταση, δυσλιπιδαιμία, στεφανιαία νόσο και καρδιακή ανεπάρκεια.

Οι άρτηρίες ελαστικού τύπου (ή μεταφορικές αρτηρίες) δέχονται αίμα κατευθείαν από την καρδιά. Τα τοιχώματα αυτών των άρτηριών διαθέτουν άφθονες ελαστικές ίνες, οι οποίες, πέρα από τη στερεότητα, προσφέρουν δυνατότητα διάτασης των αγγείων και υποδοχής ενός μέρους του έξωθούμενου όγκου αίματος, έτσι ώστε να αποφεύγονται οι μεγάλες μεταβολές στην άρτηριακή πίεση και να διατηρείται κατά το δυνατόν όμαλη ή ροή του αίματος στο χρονικό διάστημα που μεσολαβεί μεταξύ δύο καρδιακών παλμών. Η άρτηριακή σκληρία οφείλεται σε δομικές και λειτουργικές μεταβολές του άρτηριακού δένδρου και αυξάνεται προοδευτικά με την ηλικία, ανεξάρτητα με τα επίπεδα της άρτηριακής πίεσης. Έτσι, η άρτηριακή σκληρία είναι αποτέλεσμα της γήρανσης του άρτηριακού δέντρου και της επίδρασης σε αυτό κλασικών και μη κλασικών παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου.

Σε περιπτώσεις αυξημένης άρτηριακής σκληρίας, η όμαλη λειτουργία της αορτής και των μεγάλων αγγείων διαταράσσεται, με αποτέλεσμα μεγάλες μεταβολές στο κυκλοφορικό σύστημα. Φυσιολογικά, το αρχικό άρτηριακό κύμα (arterial wave) παράγεται από την άριστερη κοιλία κατά τη διάρκεια της συστολής και ταξιδεύει προς την περιφέρεια μέσω μίας διαδρομής χαμηλής αντίστασης, η οποία κρατά τη μέση πίεση σχεδόν αμετάβλητη. Όταν το κύμα παλμού φθάσει στην περιφέρεια, ανακλάται και επιστρέφει στην αορτή. Τα σημεία στα οποία συμβαίνει η ανάκλαση του κύματος παλμού είναι οι άρτηριακές διακλαδώσεις και τα αρτηρίδια. Σε καταστάσεις αυξημένης άρτηριακής σκληρίας, λόγω της αυξημένης ταχύτητας του σφυγμικού κύματος, παρατηρείται ταχύτερη επιστροφή των άρτηριακών

κυμάτων από την περιφέρεια (κύματα ανάκλασης), με αποτέλεσμα αυτά αντί να επανέρχονται στην αορτή κατά τη φάση της διαστολής, όπως συμβαίνει φυσιολογικά, να επιστρέφουν κατά τη φάση της συστολής και να αυξάνουν τη συστολική άρτηριακή πίεση (ΣΑΠ) και την πίεση ένισης (augmentation pressure). Έτσι η αύξηση της άρτηριακής σκληρίας, συνδέεται με μεταβολές στην άρτηριακή πίεση, όπως αύξηση της συστολικής άρτηριακής πίεσης, μείωση της διαστολικής (ΔΑΠ) και έπομένως αύξηση της πίεσης παλμού (ΠΠ). Χαρακτηριστικά, η αυξημένη άρτηριακή σκληρία αποτελεί σημαντικό παράγοντα μη ανταπόκρισης της συστολικής πίεσης στην αντιυπερτασική αγωγή και κεντρικό χαρακτηριστικό γνώρισμα ατόμων με ανθεκτική υπέρταση. Επιπλέον, η αύξηση της άρτηριακής σκληρίας θεωρείται ο κύριος μηχανισμός για τη δημιουργία μεμονωμένης συστολικής υπέρτασης, υπερτροφίας της άριστερης κοιλίας και μειωμένης καρδιακής παροχής.

Στην κλινική πράξη, η ταχύτητα μετάδοσης του σφυγμικού κύματος (Pulse Wave Velocity, PWV) κατά μήκος της κατιούσας αορτής είναι η κύρια μη επεμβατική παράμετρος που χρησιμοποιείται για τον προσδιορισμό της άρτηριακής σκληρίας. Ως PWV ορίζεται η ταχύτητα μετάδοσης του σφυγμικού κύματος κατά μήκος του άρτηριακού τοιχώματος και υπολογίζεται από τον λόγο της απόστασης δύο σημείων του άρτηριακού δέντρου προς τον χρόνο διάδοσης του σφυγμικού κύματος μεταξύ των σημείων αυτών, δηλαδή:

$$PWV = \frac{\text{απόσταση δύο σημείων άρτηριακού δέντρου (σε μ)}}{\text{χρόνος διάδοσης του σφυγμικού κύματος μεταξύ αυτών των σημείων (σε sec)}}$$

Με τις σύγχρονες μεθόδους προσδιορισμού της PWV, μπορεί να υπολογιστεί στην πράξη, η ταχύτητα με την οποία ταξιδεύει το σφυγμικό κύμα μεταξύ δύο επιφανειακών σημείων του άρτηριακού δέντρου. Για τον προσδιορισμό της PWV χρησιμοποιούνται τονομετρικές τεχνικές με συσκευές όπως το Sphygmocor, υπερηχογραφικές τεχνικές, πηθυσμογραφία και τεχνικές έμμεσου προσδιορισμού με συσκευές όπως το Mobilograph. Αντίστοιχα,

μὲ τὴ μέθοδο τῆς τονομετρίας, στὸ ἐπίπεδο μίας ἐπιφανειακῆς προσβάσιμης ἀρτηρίας, μπορεῖ νὰ προσδιοριστῆ τὸ κύμα παλμοῦ στὴν ἀορτὴ καὶ νὰ ἐκτιμηθεῖ ἔμμεσα ἡ ἀορτικὴ σκληρία ἀπὸ τὸν προσδιορισμὸ τοῦ δείκτη ἐνίσχυσης (augmentation index, AIX). Ἀρχικὰ, προσδιορίζεται ἡ κυματομορφὴ τοῦ σφυγμικοῦ κύματος πίεσης-ροῆς σὲ μίαν ἐπιφανειακὴ ἀρτηρία (π.χ. κερκιδική) καὶ στὴ συνέχεια, μὲ τὴ βοήθεια μίας μαθηματικῆς συνάρτησης μεταφορᾶς (generalized transfer function), λαμβάνεται ἡ ἀντίστοιχη κυματομορφὴ στὴν ἀορτὴ. Ἡ κυματομορφὴ τοῦ ἀορτικοῦ σφυγμικοῦ κύματος ἀναλύεται, προκειμένου νὰ ὑπολογιστῆ ἡ πίεση ἐνίσχυσης, ὁ AIX ἢ ἡ ἀορτικὴ (κεντρικὴ) συστολικὴ καὶ διαστολικὴ πίεση, ἡ διάρκεια τῆς φάσης ἐξώθησης τῆς ἀριστερῆς κοιλίας καὶ ὁ χρόνος κατὰ τὸν ὁποῖο ἐμφανίζεται τὸ ἀνακλῶμενο κύμα.

Ἡ ταχύτητα μετάδοσης τοῦ σφυγμικοῦ κύματος, κατὰ μῆκος τοῦ ἀρτηριακοῦ τοιχώματος, αὐξάνεται ὅσο προχωρᾶμε ἀπὸ τὰ κεντρικὰ πρὸς τὰ περιφερικὰ τμήματα τοῦ ἀρτηριακοῦ δέντρου. Αὐτὸ ὀφείλεται στὴν ἀλλαγὴ τῶν ἰδιοτήτων τοῦ ἀρτηριακοῦ τοιχώματος, λόγω προσοδευτικῆς μεταβολῆς του κατὰ τὴ μετάβαση ἀπὸ «ἐλαστικοῦ τύπου» σὲ «μυϊκοῦ τύπου» ἀρτηρίες. Λόγω τῆς διαφορετικῆς ἀπόστασης ἀπὸ τὰ σημεία ἀνάκλασης, ἡ μορφολογία τοῦ τελικοῦ σφυγμικοῦ κύματος (σύνθεση προωθούμενου καὶ ἀνακλῶμενου κύματος) σὲ κάθε σημεῖο τοῦ ἀρτηριακοῦ δέντρου εἶναι διαφορετικὴ ἀπὸ τὰ ἄλλα. Ἔτσι, ἡ μέγιστη ΣΑΠ καὶ κατὰ συνέπεια καὶ ἡ ΠΠ εἶναι διαφορετικὲς κατὰ μῆκος τοῦ ἀρτηριακοῦ δέντρου. Σὲ φυσιολογικὲς συνθήκες, ἡ ΣΑΠ στὸ ἐπίπεδο τῆς βραχιονίου ἀρτηρίας εἶναι ὑψηλότερη ἀπὸ τὴν ἀντίστοιχη στὸ ἐπίπεδο τῶν κεντρικῶν ἀρτηριῶν, ἐνῶ ἡ διαστολικὴ καὶ ἡ μέση ΑΠ διαφέρουν ἐλάχιστα. Εἰδικὰ σὲ ὑγιεῖς νέους, ἡ κεντρικὴ (ἀορτικὴ) συστολικὴ ΑΠ εἶναι χαμηλότερη ἀπὸ τὴν περιφερικὴ ἕως καὶ τὰ 30 mmHg ἢ καὶ περισσότερο. Τὸ φαινόμενο αὐτὸ ὀρίζεται ὡς «ἐνίσχυση διαφορικῆς πίεσης» (pulse pressure amplification). Ἡ ἐν λόγω διαφορὰ μεταξὺ τῶν περιφερικῶν καὶ τῶν κεντρικῶν ΑΠ δὲν εἶναι πάντα σταθερὴ. Ἡ διαφορὰ μεταξὺ κεντρικῆς ΣΑΠ ἢ πίεσης παλμοῦ ἐξαρτᾶται ἀπὸ πολλοὺς φυσιολογικοὺς παράγοντες ὅπως καρδιακὴ συχνότητα, γεωμετρία

καὶ μηχανικὲς ιδιότητες τοῦ ἀρτηριακοῦ δικτύου, φύλο, ἀλλὰ καὶ ἀπὸ παθολογικοὺς παράγοντες ὅπως μεταβολικοὺς ἢ φλεγμονώδεις, καθὼς καὶ ἀπὸ τὴ χρῆση φαρμακευτικῶν οὐσιῶν. Χαρακτηριστικὰ, μὲ τὴν αὐξηση τῆς ἀρτηριακῆς σκληρίας στὴν ἀορτὴ καὶ τὶς ὑπόλοιπες, μεγάλου μεγέθους κλασικοῦ τύπου, ἀρτηρίες, ἡ φυσιολογικὴ διαφορὰ μεταξὺ περιφερικῶν καὶ κεντρικῶν ΣΑΠ καὶ ΠΠ μειώνεται σημαντικὰ.

Ἡ καρδιά, οἱ νεφροὶ καθὼς καὶ τὰ μεγάλα ἀγγεῖα, πού τροφοδοτοῦν τὸν ἐγκέφαλο βρίσκονται ἀνατομικὰ πλησιέστερα καὶ ὑπόκεινται ἐντονότερα στὶς ἐπιδράσεις τῆς κεντρικῆς παρὰ τῆς βραχιονίας ΑΠ. Συνεπῶς, εἶναι εὐλόγο νὰ ὑποθέσει κάποιος, ὅτι ἡ πρώτη σχετίζεται πρὸς στενὰ μὲ τὶς βλάβες ὀργάνου-στόχου καὶ ὅτι ἔχει αὐξημένη προγνωστικὴ ἀξία ὡς πρὸς τὴν καρδιαγγειακὴ θνητότητα. Πληθώρα δεδομένων ὑποστηρίζουν, ὅτι οἱ κεντρικὲς πιέσεις σχετίζονται καλύτερα ἀπ' ὅ,τι οἱ περιφερικὲς μὲ τὶς βλάβες ὀργάνων-στόχων ὅπως καρδιά καὶ ἐγκέφαλος, μὲ τὸν καρδιαγγειακὸ κίνδυνο καὶ τὰ συμβάματα, καθὼς καὶ μὲ τὴ θνητότητα.<sup>6</sup> Πρόσφατη μετα-ἀνάλυση μελετῶν, πού διερεύνησαν τὴν προγνωστικὴ ἀξία τῶν κεντρικῶν πιέσεων, ὅσον ἀφορᾶ στὴν ἐμφάνιση καρδιαγγειακῶν συμβάντων καὶ στὴ θνητότητα, ἀνέδειξε τὴν ἀνεξάρτητη ἀλλὰ καὶ ἰσχυρότερη προγνωστικὴ ἀξία τῶν κεντρικῶν πιέσεων ἔναντι τῶν περιφερικῶν.<sup>7</sup> Πράγματι, ἔχει φανεῖ, ὅτι ἡ κεντρικὴ ΑΠ σχετίζεται πρὸς στενὰ μὲ τὴν πάχυνση τοῦ ἔσω-μέσου χιτῶνα τῶν καρωτίδων καθὼς καὶ μὲ τὴν ὑπερτροφία τῆς ἀριστερῆς κοιλίας τῆς καρδιᾶς, συγκριτικὰ μὲ τὴ βραχιονία ΑΠ. Ἀλλὰ καὶ προοπτικὰ, ἡ ὑποστροφή τῆς ὑπερτροφίας τῆς ἀριστερῆς κοιλίας καὶ ἡ υποστροφή τῆς πάχυνσης τοῦ ἔσω-μέσου χιτῶνα τῶν καρωτίδων σχετίστηκαν μὲ τὴ μεταβολὴ τῆς κεντρικῆς καὶ ὄχι τῆς βραχιονίας ΑΠ. Ἐπιπλέον, σὲ ἄτομα χωρὶς ἐγκατεστημένη καρδιαγγειακὴ νόσο, ἡ κεντρικὴ ΑΠ ὑπερεῖχε τῆς βραχιονίας ὡς πρὸς τὴν πρόγνωση μελλοντικῶν καρδιαγγειακῶν ἐπεισοδίων<sup>8</sup>. Σὲ μίαν ἄλλη μελέτη, πού περιλάμβανε ἀσθενεῖς μὲ τελικοῦ σταδίου νεφρικὴ ἀνεπάρκεια, μόνον ἡ κεντρικὴ ΑΠ καθὼς καὶ ἡ μείωση τῆς ἐνίσχυσης τῆς ΑΠ ἦταν ἀνεξάρτητοι προγνωστικοὶ παράγοντες γιὰ τὴ συνολικὴ καὶ καρδιαγγειακὴ θνητότητα<sup>9</sup>.

## Ἡ ἀρτηριακὴ σκληρία στὴ Χρόνια Νεφρική Νόσο

Ἔνας ἀπὸ τοὺς πληθυσμοὺς ἀσθενῶν, στοὺς ὁποίους χαρακτηριστικὰ παρατηρεῖται πρῶιμη αὐξηση τῆς ἀρτηριακῆς σκληρίας, εἶναι οἱ ἀσθενεῖς μὲ χρόνια νεφρική νόσο καὶ περισσότερο ἔκδηλα οἱ ἀσθενεῖς μὲ χρόνια νεφρική νόσο τελικοῦ σταδίου (ΧΝΝΤΣ). Παρόλο πὺ ὁ μηχανισμὸς ἀνάπτυξης τῆς ἀρτηριακῆς σκληρίας στὴ ΧΝΝ εἶναι πολὺπλοκος καὶ δὲν ἔχει ἀκόμη πλήρως ἀποσαφηνιστεῖ, δεδομένα ἀπὸ πειραματικὲς καὶ κλινικὲς μελέτες καταδεικνύουν, ὅτι σημαντικὸ ρόλο στὴν ἀρτηριακὴ ἀναδιαμόρφωση διαδραματίζουν τόσο κλασικοὶ ὅσο καὶ μη-κλασικοὶ παράγοντες κινδύνου πὺ σχετίζονται μὲ τὴ ΧΝΝ. Στους κλασικοὺς περιλαμβάνονται ἡ ἡλικία, ἡ ΑΥ, ἡ δυσλιπιδαιμία, ἡ παχυσαρκία, ὁ ΔΣ καὶ τὸ κάπνισμα. Στους μὴ κλασικοὺς σημαντικὸ ρόλο φαίνεται νὰ διαδραματίζουν ἡ ἀγγειακὴ ἐπασβέστωση, ὁ διαταραγμένος μεταβολισμὸς ἀσβεστίου-φωσφόρου καὶ ἡ ὑπερδιέγερση τοῦ συστήματος ρενίνης-ἀγγειοτασίνης-ἀλδοστερόνης, κυρίως μέσω τῶν αὐξητικῶν δράσεων τῆς ἀγγειοτασίνης II. Ἐπιπλέον, ἡ ενδοθηλιακὴ δυσλειτουργία καὶ ἡ χρόνια φλεγμονή, πὺ συνυπάρχουν στους ἀσθενεῖς μὲ ΧΝΝ, διαδραματίζουν σημαντικὸ ρόλο στὴ δυσμενῆ ἀρτηριακὴ ἀναδιαμόρφωση.

Προοπτικὲς μελέτες σὲ διαφορετικοὺς πληθυσμοὺς, συμπεριλαμβανομένων ἀσθενῶν μὲ ΧΝΝ τελικοῦ σταδίου, ἔδειξαν ὅτι παράμετροι πὺ ἀντανაკλοῦν τὴν ἀρτηριακὴ σκληρία ὅπως ἡ PWV, καὶ τὴ δυσμενῆ μορφολογία τοῦ σφυγμικοῦ κύματος, ὅπως ἡ αὐξημένη πίεση ἐνίσχυσης καὶ ὁ αὐξημένος δείκτης ἐνίσχυσης, ἀποτελοῦν ἰσχυροὺς καὶ ἀνεξάρτητους προγνωστικοὺς δείκτες καρδιαγγειακῆς καὶ συνολικῆς θνητότητας. Μετα-ανάλυσεις μὲ μεγάλο ἀριθμὸ ἀσθενῶν ἔχουν καταλήξει σὲ ἀντίστοιχα συμπεράσματα. Παράλληλα, ἀρκετὲς μελέτες ἔχουν δείξει, ὅτι οἱ πιέσεις στὴν κεντρικὴ ἀορτὴ συνδέονται σὲ γενικὲς γραμμὲς στενότερα μὲ τὴν ἐμφάνιση καρδιαγγειακῶν συμβαμάτων καὶ τὴ συνολικὴ θνητότητα σὲ ἀσθενεῖς μὲ ΧΝΝ, σὲ σχέση μὲ τὴς περιφερικὲς πιέσεις πὺ καταγράφονται στὸ ἐπίπεδο τῆς βραχιονίου ἀρτηρίας.

Πρόσφατα, μελέτες τῆς περιπατητικῆς ἀορτικῆς πίεσης καὶ τῆς ἀρτηριακῆς σκληρίας ἔχουν

διεξαχθεῖ σὲ ἀσθενεῖς μὲ χρόνια νεφρική νόσο μὲ τὴ χρήση τοῦ Mobil-O-Graph, μὲ ἰδιαίτερα ἐνδιαφέροντα ἀποτελέσματα. Συγκεκριμένα, οἱ Karretas καὶ συν. μελέτησαν τὴ μεταβλητότητα τῆς 48ωρης περιπατητικῆς ἀρτηριακῆς σκληρίας καὶ τῶν λοιπῶν αἰμοδυναμικῶν παραμέτρων τῆς ἀορτῆς, ὅπως αὐτὲς καταγράφονται μὲ τὴ χρήση τῆς συσκευῆς Mobil-O-Graph, σὲ ἀσθενεῖς μὲ χρόνια νεφρική νόσο τελικοῦ σταδίου ὑπὸ αἰμοκάθαρση τόσο μεταξὺ τῶν συνεδριῶν αἰμοκάθαρσης ὅσο καὶ κατὰ τὴ διάρκεια τῆς συνεδρίας. Ἡ μελέτη, πὺ περιελάμβανε 153 ἀσθενεῖς μὲ χρόνια νεφρική νόσο τελικοῦ σταδίου ὑπὸ αἰμοκάθαρση, ἔδειξε μίαν σταδιακὴ αὐξηση τοῦ δείκτη ἐνίσχυσης (AIx) κατὰ τὸ μεσοδιαλυτικὸ διάστημα, ἐνῶ ἀντιθέτως ἡ ταχύτητα σφυγμικοῦ κύματος (PWV) δὲν παρουσίαζε ἰδιαίτερες μεταβολὲς πλὴν μίας μικρῆς αὐξησης κατὰ τὴ διάρκεια τῆς ἡμέρας ἐκτὸς αἰμοκάθαρσης.<sup>10</sup> Παράλληλα, ἡ ἴδια ὁμάδα ἔδειξε πρόσφατα, πὺς ἡ περιπατητικὴ PWV, ὁ AIx καὶ ἡ κεντρικὴ πίεση παλμοῦ συνδέονταν μὲ αὐξημένο κίνδυνο γιὰ καρδιαγγειακὰ συμβάματα, καρδιαγγειακὴ καὶ ὀλικὴ θνησιμότητα ἀσθενῶν ὑπὸ αἰμοκάθαρση, ἐνῶ ἀντίθετα ἡ περιπατητικὴ περιφερικὴ συστολικὴ ἀρτηριακὴ πίεση καὶ οἱ μετρήσεις τῆς ἀρτηριακῆς πίεσης στὸ ἱατρεῖο δὲν ἐμφάνιζαν προγνωστικὴ ἀξία.<sup>11</sup>

## Ἡ ἀρτηριακὴ σκληρία σὲ λήπτες νεφρικοῦ μοσχεύματος

Ἡ μεταμόσχευση νεφροῦ ἀποτελεῖ τὴ θεραπεία ἐκλογῆς σὲ ἀσθενεῖς μὲ ΧΝΝΤΣ, καθὼς συνδέεται μὲ τουλάχιστον διπλάσια ἐπιβίωσή τους σὲ σχέση μὲ τὴν αἰμοκάθαρση ἢ τὴν περιτοναϊκὴ κάθαρση καὶ σημαντικὰ ὀφέλη στὴν ποιότητα ζωῆς τῶν ἀσθενῶν. Παρόλα αὐτά, ὁ κίνδυνος καρδιαγγειακοῦ θανάτου στους μεταμοσχευμένους ἀσθενεῖς παραμένει σημαντικὰ ὑψηλότερος ἀπ' ὅτι στὸ γενικὸ πληθυσμὸ<sup>5</sup>. Εἶχε διατυπωθεῖ ἡ ὑπόθεση, ὅτι μέρος τοῦ ὑψηλοῦ καρδιαγγειακοῦ κινδύνου τῶν ἀσθενῶν αὐτῶν ἀποδίδεται σὲ μὴ ἀναστρέψιμες βλάβες στὸ ἀγγειακὸ δέντρο, οἱ ὁποῖες δημιουργοῦνται κατὰ τὴν περίοδο πρὶν τὴ νεφρική μεταμόσχευση καὶ οἱ ὁποῖες δὲν υποστρέφουν πλήρως μετὰ ἀπὸ αὐτὴν. Πράγματι, σὲ σημαντικὸ ἀριθμὸ μελετῶν ἔχει παρατηρηθεῖ, ὅτι ἡ PWV ἀποτελεῖ ἰσχυρὸ καὶ ἀνεξάρτητο προγνωστικὸ

δείκτη για καρδιαγγειακά συμβάματα και συνολική θνητότητα σε λήπτες νεφρικού μοσχεύματος. Πιο συγκεκριμένα, σε μελέτη παρατήρησης των Dahle και συν., που συμπεριέλαβε 1.497 λήπτες νεφρικού μοσχεύματος, παρατηρήθηκε, ότι αύξημένη τιμή της PWV κατά 1 m/sec (έως την τιμή των 12 m/sec) συνδέεται με αύξημένο κίνδυνο θανάτου κατά 36%<sup>12</sup>.

Σε μικρό αριθμό μελετών έχει εκτιμηθεί η μεταβολή της αρτηριακής σκληρίας μετά τη μεταμόσχευση νεφρού. Οί μελέτες αυτές συνηγορούν στο γεγονός, ότι οι δείκτες αρτηριακής σκληρίας βελτιώνονται μετά την έπιτυχή μεταμόσχευση νεφρού, αν και παραμένουν σημαντικά υψηλότεροι από αυτούς του γενικού πληθυσμού. Στην πιο πρόσφατη από αυτές και συγκεκριμένα σε μία μελέτη των Karras και συν., που συνέκρινε την αρτηριακή σκληρία 3 και 12 μήνες μετά τη μεταμόσχευση σε 161 λήπτες νεφρικού μοσχεύματος, μετρώντας την καρωτιδο-μηριαία PWV (c-f PWC) με τη χρήση της συσκευής Sphygmocor, διαπιστώθηκε μείωση της PWV από 10.8 m/s σε 10.1 m/s ( $P < 0.001$ ).<sup>13</sup> Μία δεύτερη αναδρομική μελέτη των Ignace και συν., που μελέτησε 52 λήπτες νεφρικού μοσχεύματος πριν την μεταμόσχευση και τρεις μήνες μετά, μετρώντας την c-f PWC με τη συσκευή Complior, διαπίστωσε μείωση της c-f PWV από  $12.1 \pm 3.3$  σε  $11.6 \pm 2.3$  m/s ( $P < 0.05$ ), με τους ηλικιωμένους να φαίνεται ότι ωφελούνται περισσότερο<sup>14</sup>. Το παραπάνω συμπέρασμα έρχεται σε συμφωνία με το γεγονός, ότι τα παραπάνω εύρηματα δεν επιβεβαιώνονται σε παιδιά-λήπτες νεφρικού μοσχεύματος<sup>15</sup>.

Σε μελέτη των Kim και συν., με 171 ασθενείς με ΧΝΝ τελικού σταδίου προς μεταμόσχευση, που συνέκρινε την αρτηριακή σκληρία πριν και ένα χρόνο μετά τη μεταμόσχευση μετρώντας την brachial-ankle PWV, παρατηρήθηκε μείωση αυτής από  $1.517 \pm 293$  cm/s σε  $1.418 \pm 235$  cm/s ( $p < 0.05$ ). Παράλληλα, στη μελέτη αυτή φάνηκε ότι η αρτηριακή σκληρία, προ της μεταμόσχευσης, μπορεί να αποτελέσει δείκτη πρόγνωσης του καρδιαγγειακού κινδύνου, μετά τη μεταμόσχευση<sup>16</sup>. Σημαντικό ρόλο στο βαθμό βελτίωσης της αρτηριακής σκληρίας φαίνεται να διαδραματίζουν και χαρακτηριστικά του δότη όπως η ηλικία, καθώς και το αν είναι ζών ή αποβιώσας δότης ή δότης διευρυμένων κριτηρίων. Συγκεκριμένα, η μελέτη των Karras και συν., που προαναφέρθηκε,

άνδειξε εξάλειψη του όφελους στην αρτηριακή σκληρία, αν ο δότης είναι διευρυμένων κριτηρίων και η βελτίωση στην αρτηριακή σκληρία ήταν σημαντικά μεγαλύτερη στη μεταμόσχευση από ζώντα δότη.<sup>13</sup>

Σε ό,τι αφορά τη συσχέτιση της αρτηριακής σκληρίας με τη νεφρική λειτουργία, προοπτική μελέτη σε 101 λήπτες νεφρικού μοσχεύματος και τους δότες αυτών έδειξε, ότι η μείωση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης των μεταμοσχευμένων ασθενών παρουσιάζει σημαντική συσχέτιση με την ηλικία του δότη και την αρτηριακή σκληρία, μετά τον πρώτο χρόνο από τη μεταμόσχευση.<sup>17,18</sup>

Όσον αφορά στην κεντρική (αρτητική) πίεση σε λήπτες νεφρικού μοσχεύματος, σε πολλές από τις μελέτες που αναφέρθηκαν παραπάνω, έχουν προσδιοριστεί παράμετροι των κεντρικών πιέσεων, όπως ο Aκx και η κεντρική πίεση παλμού, ως δείκτες αρτηριακής σκληρίας και οι μεταβολές τους στο χρόνο.<sup>14</sup> Παρόλα αυτά, δεν υπάρχουν μελέτες που να έχουν διεξαχθεί αποκλειστικά σε μεταμοσχευμένους και να συγκρίνουν τις κεντρικές και περιφερικές πιέσεις και τις έπιπτώσεις τους στην πρόβλεψη του καρδιαγγειακού και νεφρικού κινδύνου.

## Η αρτηριακή σκληρία σε δότες νεφρικού μοσχεύματος

Μία ειδική κατηγορία είναι οι ζώντες δότες νεφρικού μοσχεύματος, καθώς πρόκειται για ασθενείς που αποφασίζουν να «νοσήσουν» έκούσια και βρίσκονται υπό συστηματική ιατρική παρακολούθηση, για διάστημα που ξεκινά πριν τη δωρεά και φτάνει πολλές φορές μέχρι το τέλος της ζωής τους. Λόγω του μικρού αριθμού μοσχευμάτων από αποβιώσαντες δότες, σε σύγκριση με τον αριθμό των ασθενών σε αναμονή για νεφρικό μόσχευμα, το ενδιαφέρον για τις μεταμοσχεύσεις από ζώντες δότες αυξάνεται διαρκώς. Οί δότες νεφρικού μοσχεύματος γενικά διατηρούν μία ικανοποιητική νεφρική λειτουργία, όπως αποδεικνύει έκτενως η βιβλιογραφία, παρά τη μείωση του αριθμού των νεφρώνων κατά 50% άμέσως μετά τη νεφρεκτομή. Το παραπάνω θα μπορούσε να δικαιολογηθεί από την προσεκτική έπιλογή των δοτών και από την αντισταθμιστική υπερτροφία του έναπομείναντα νεφρού, ή όποια ολοκληρώνεται σχεδόν πλήρως ένα χρόνο μετά τη νεφρεκτομή.

Μακρᾶς διάρκειας μελέτες παρακολούθησης ἔχουν δείξει, ὅτι οἱ ζῶντες δότες νεφρικοῦ μοσχεύματος δὲν ἔχουν αὐξημένο κίνδυνο ἀνάπτυξης ΧΝΝΤΣ καὶ ἔχουν τὸ ἴδιο προσδόκιμο ἐπιβίωσης ὅταν συγκριθοῦν μὲ τὸ γενικὸ πληθυσμὸ<sup>19</sup>. Ὅμως, ὁ γενικὸς πληθυσμὸς ἀντιπροσωπεύει ἓνα μὴ ἐλεγμένο σύνολο, ποὺ πιθανὸν νὰ περιλαμβάνει μὴ ὑγιῆ ἄτομα. Πράγματι, ἂν οἱ δότες συγκριθοῦν μὲ ἐξίσου ἐλεγμένους ὑγιεῖς μη-δότες, δηλαδή μὲ ἄλλα ἄτομα τὰ ὁποῖα θὰ ἦσαν κατάλληλα νὰ προχωρήσουν σὲ δωρεὰ ἂν τὸ ἐπιθυμοῦσαν, ὁ κίνδυνος γιὰ τὰ προαναφερθέντα ἐμφανίζεται ὑψηλότερος.<sup>20</sup>

Ὅσον ἀφορᾷ στὴν ἀρτηριακὴ σκληρία, ἡ νεφρεκτομὴ δὲν φαίνεται νὰ ἐπηρεάζει ἀρνητικὰ τὴν ἀρτηριακὴ σκληρία τουλάχιστον ἓνα χρόνο μετὰ, ὅπως φαίνεται ἀπὸ προοπτικὴ μελέτη τῶν Seigneux καὶ συν., σὲ 21 δότες νεφρικοῦ μοσχεύματος, ποὺ συνέκρινε τὴν c-f PWV καὶ A1x πρὶν τὴ νεφρεκτομὴ καὶ ἓνα χρόνο μετὰ μὲ τὴ χρήση τῆς συσκευῆ SphygmoCor.<sup>21</sup> Ἀντίστροφα, ἡ αὐξημένη ἀρτηριακὴ

σκληρία πρὶν τὴ νεφρεκτομὴ ἐπηρεάζει ἀρνητικὰ τὸ βαθμὸ ὑπερδιήθησης τοῦ ἔναπομείναντα νεφροῦ, ἀνεξάρτητα ἀπὸ τὴν ἡλικία, τὸ ρυθμὸ σπειραματικῆς διήθησης καὶ τὴν ἀρτηριακὴ πίεση, ὅπως φάνηκε σὲ μελέτη τῶν Fesler καὶ συν, ἡ ὁποία περιελάμβανε 45 δότες νεφρικοῦ μοσχεύματος καὶ στὴν ὁποία μετρήθηκε ἡ c-f PWV καὶ ὁ A1x μὲ τὴ χρήση τῆς συσκευῆ SphygmoCor, πρὶν καὶ ἓνα χρόνο μετὰ τὴ νεφρεκτομὴ<sup>22</sup>. Ὅσον ἀφορᾷ στὶς ἐπιπτώσεις στὸν λήπτη, μελέτη μὲ 95 ζεύγη ληπτῶν-δοτῶν ἔχει δείξει, ὅτι ἡ PWV τοῦ δότη ἀποτελεῖ ἰσχυρὸ καὶ ἀνεξάρτητο προγνωστικὸ δείκτη τόσο γιὰ καρδιαγγειακὰ συμβάματα τοῦ λήπτη ὅσο καὶ γιὰ τὴν ἔκβαση τῆς νεφρικῆς του λειτουργίας.<sup>23</sup> Πιὸ συγκεκριμένα, ἡ αὐξημένη ἀρτηριακὴ σκληρία τοῦ δότη φαίνεται νὰ ἐπιδρᾷ ἀρνητικὰ στὸ ρυθμὸ μείωσης τοῦ ρυθμοῦ σπειραματικῆς διήθησης τοῦ λήπτη<sup>18</sup> καὶ νὰ ἀποτελεῖ ἀνεξάρτητο προγνωστικὸ παράγοντα καρδιαγγειακοῦ κινδύνου καὶ ἐπιβίωσης τοῦ μοσχεύματος.<sup>23</sup> ■

## Συμπεράσματα

Ἡ ἀρτηριακὴ σκληρία, ἡ ὁποία περιγράφει τὴν ἀπώλεια τῆς εὐενδοτότητας τῶν ἀρτηριῶν ἐλαστικοῦ τύπου, εἶναι ἀποτέλεσμα τῆς γήρανσης τοῦ ἀρτηριακοῦ δέντρου καὶ τῆς ἐπίδρασης σὲ αὐτὸ κλασικῶν καὶ μὴ κλασικῶν παραγόντων καρδιαγγειακοῦ κινδύνου. Σὲ ἀσθενεῖς πάσχοντες ἀπὸ χρόνια νεφρική νόσο καὶ ἰδιαίτερα σὲ ἐκείνους μὲ χρόνια νεφρική νόσο τελικοῦ σταδίου παρατηρεῖται πρῶιμη αὐξηση τῆς ἀρτηριακῆς σκληρίας μέσω πολὺπλοκων μηχανισμῶν, μὲ τὴν ἀγγειακὴ ἐπασβέστωση, τὸ διαταραγμένο μεταβολισμὸ ἀσβεστίου-φωσφόρου, τὴν ὑπερδιέγερση τοῦ συστήματος ρενίνης-ἀγγειοτασίνης-ἄλδοστερόνης, τὴν ἐνδοθηλιακὴ

δυσλειτουργία καὶ τὴ χρόνια φλεγμονὴ νὰ διαδραματίζουν προεξάρχοντα ρόλο. Μελέτες σὲ διαφορετικούς πληθυσμούς, συμπεριλαμβανομένων ἀσθενῶν μὲ ΧΝΝ τελικοῦ σταδίου καθὼς καὶ λήπτες νεφρικοῦ μοσχεύματος, ἔχουν δείξει ὅτι παράμετροι ποὺ ἀντανაკλοῦν τὴν ἀρτηριακὴ σκληρία, ὅπως ἡ PWV, ἀποτελοῦν ἰσχυροὺς καὶ ἀνεξάρτητους προγνωστικούς δείκτες καρδιαγγειακῆς καὶ συνολικῆς θνητότητας. Ἡ ἐπίδραση τῆς μεταμόσχευσης στὴν ἀρτηριακὴ σκληρία μένει νὰ ἀποσαφηνιστεῖ πλήρως, καθὼς μικρὸς μόνον ἀριθμὸς μελετῶν ὑπάρχει στὴ διεθνή βιβλιογραφία σὲ ὅ,τι ἀφορᾷ τόσο λήπτες ὅσο καὶ δότες νεφρικοῦ μοσχεύματος.

## ► ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. 2017 USRDS Annual Data Report: Executive Summary. *American Journal of Kidney Diseases* 71, S1–S8 (2018).
2. Baigent, C. et al. Premature cardiovascular disease in chronic renal failure. *The Lancet* 356, 147–152 (2000).
3. Go, A. S. et al. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N. Engl. J. Med.* 351, 1296–1305 (2004).
4. Shlipak, M. G. et al. Cystatin C and Prognosis for Cardiovascular and Kidney Outcomes in Elderly Persons without Chronic Kidney Disease. *Annals of Internal Medicine* 145, 237 (2006).
5. Jardine, A.G. et al. Prevention of cardiovascular disease in adult recipients of kidney transplants. *The Lancet* 378, 1419–1427 (2011).
6. Protogerou, A. D. et al. Central blood pressures: do we need them in the management of cardiovascular disease? Is it a feasible therapeutic target?: *Journal of Hypertension* 25, 265–272 (2007).
7. Vlachopoulos, C. et al. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with central haemodynamics: a systematic review and meta-analysis. *European Heart Journal* 31, 1865–1871 (2010).
8. Roman, M. J. et al. Central Pressure More Strongly Relates to Vascular Disease and Outcome Than Does Brachial Pressure: The Strong Heart Study. *Hypertension* 50, 197–203 (2007).
9. Safar, M. E. et al. Central Pulse Pressure and Mortality in End-Stage Renal Disease. *Hypertension* 39, 735–738 (2002).
10. Karpetas, A. et al. Ambulatory Recording of Wave Reflections and Arterial Stiffness during Intra- and Interdialytic Periods in Patients Treated with Dialysis. *CJASN* 10, 630–638 (2015).
11. Sarafidis, P. A. et al. Ambulatory Pulse Wave Velocity Is a Stronger Predictor of Cardiovascular Events and All-Cause Mortality Than Office and Ambulatory Blood Pressure in Hemodialysis Patients Novelty and Significance. *Hypertension* 70, 148–157 (2017).
12. Dahle, D. O. et al. Aortic Stiffness in a Mortality Risk Calculator for Kidney Transplant Recipients. *Transplantation* 99, 1730–1737 (2015).
13. Karras, A. et al. Reversal of Arterial Stiffness and Maladaptive Arterial Remodeling After Kidney Transplantation. *Journal of the American Heart Association* 6, e006078 (2017).
14. Ignace, S. et al. Age-related and blood pressure-independent reduction in aortic stiffness after kidney transplantation. *Journal of Hypertension* 29, 130–136 (2011).
15. Aoun, B. et al. Aortic stiffness in ESRD children before and after renal transplantation. *Pediatr Nephrol* 25, 1331–1336 (2010).
16. Kim, H. S. et al. Clinical Significance of Pre-Transplant Arterial Stiffness and the Impact of Kidney Transplantation on Arterial Stiffness. *PLOS ONE* 10, e0139138 (2015).
17. Bahous, S. A. et al. Aortic pulse wave velocity in renal transplant patients. *Kidney International* 66, 1486–1492 (2004).
18. Bahous, S. A. et al. Renal Function Decline in Recipients and Donors of Kidney Grafts: Role of Aortic Stiffness. *AJN* 41, 57–65 (2015).
19. Long-Term Consequences of Kidney Donation. *The New England Journal of Medicine* 11 (2009).
20. Muzaale, A. D. et al. Risk of End-Stage Renal Disease Following Live Kidney Donation. *JAMA* 311, 579–586 (2014).
21. Seigneux, S. de et al. Living kidney donation does not adversely affect serum calcification propensity and markers of vascular stiffness. *Transplant International* 28, 1074–1080
22. Fesler, P. et al. Arterial stiffness: an independent determinant of adaptive glomerular hyperfiltration after kidney donation. *American Journal of Physiology-Renal Physiology* 308, F567–F571 (2015).
23. Bahous, S.A. et al. Cardiovascular and renal outcome in recipients of kidney grafts from living donors: role of aortic stiffness. *Nephrol Dial Transplant* 27, 2095–2100 (2012).

