

ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ REVIEW

Μη επουλώσιμα έλκη και ακρωτηριασμοί κάτω άκρων σε ασθενείς με εξωνεφρική κάθαρση

Οι ασθενείς τελικού σταδίου νεφρικής νόσου, οι οποίοι υποβάλλονται σε εξωνεφρική κάθαρση, αποτελούν μια κατηγορία ασθενών που παρουσιάζουν αυξημένη συννοσηρότητα και αρκετές επιπλοκές. Σε αυτές περιλαμβάνονται τα έλκη και οι ακρωτηριασμοί των κάτω άκρων, που οδηγούν σε επιδείνωση της ποιότητας ζωής τους και σε αυξημένη θνητότητα. Ο σακχαρώδης διαβήτης, η περιφερική αρτηριακή νόσος, η ουραιμική πολυνευροπάθεια και η καλσιφύλαξη συνιστούν παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη χρόνιου έλκους και ακρωτηριασμού των κάτω άκρων στους συγκεκριμένους ασθενείς. Δεδομένου ότι ο πληθυσμός των αιμοκαθαιρόμενων ασθενών παρακολουθείται επαρκώς με συχνές επισκέψεις σε χώρο υγειονομικής περίθαλψης, είναι απαραίτητη η οργάνωση και η υλοποίηση ενός συστηματικού προγράμματος πρόληψης που θα μπορούσε να οδηγήσει σε βελτιωμένα αποτελέσματα και να μειώσει τον κίνδυνο των ελκών και των ακρωτηριασμών των κάτω άκρων.

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι ασθενείς που βρίσκονται στο τελικό στάδιο της χρόνιας νεφρικής νόσου (ΧΝΝ) και υποβάλλονται σε εξωνεφρική κάθαρση, δηλαδή αιμοκάθαρση ή περιτοναϊκή κάθαρση, αποτελούν μια ομάδα ασθενών με αρκετές συνυπάρχουσες επιβαρυντικές καταστάσεις και αυξημένο κίνδυνο επιπλοκών. Σύμφωνα με την Ευρωπαϊκή Νεφρολογική Εταιρεία (European Renal Association/European Dialysis and Transplant Association, ERA/EDTA), στην Ελλάδα υπήρχαν 14.665 ασθενείς σε τελικό στάδιο ΧΝΝ στο τέλος του 2018, με την επίπτωση να προσεγγίζει τους 264 ασθενείς ανά εκατομμύριο πληθυσμού, γεγονός που κατατάσσει τη χώρα στην πρώτη θέση σε όλη την Ευρωπαϊκή Ένωση (ΕΕ).¹ Οι εν λόγω ασθενείς εμφανίζουν πλήθος επιπλοκών, με κυριότερες την αναιμία, τις καρδιαγγειακές επιπλοκές και την οστεοδυστροφία.²

Μελέτες δείχνουν ότι η ανάπτυξη χρόνιου έλκους άκρου ποδός σε ασθενείς υπό εξωνεφρική κάθαρση είναι μια συχνή επιπλοκή, με επιπολασμό 21–31,8%.^{3–5} Αντίστοιχα, ο επιπο-

λασμός των ακρωτηριασμών των κάτω άκρων κυμαίνεται από 10–13,3%.^{4,6} Οι ασθενείς υπό εξωνεφρική κάθαρση έχουν μειωμένη ποιότητα ζωής,⁷ που επιδεινώνεται από την ανάπτυξη του χρόνιου έλκους.^{8,9}

Συχνά σε αυτούς τους ασθενείς το κύριο νόσημα είναι ο σακχαρώδης διαβήτης (ΣΔ), ο οποίος συνιστά τη βασική αιτία που τους οδηγεί σε ΧΝΝ¹⁰ και επί πλέον αποτελεί επιβαρυντικό παράγοντα για την εμφάνιση διαβητικού έλκους.¹¹ Στους ασθενείς με ΣΔ, η εξωνεφρική κάθαρση αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα ανάπτυξης διαβητικού έλκους,¹² ενώ ταυτόχρονα συνιστά και ανεξάρτητο παράγοντα αδυναμίας επούλωσης.¹³ Επί πλέον, η ΧΝΝ συνδέεται άμεσα με την εμφάνιση περιφερικής αρτηριακής νόσου (ΠΑΝ),¹⁴ οδηγώντας σε ισχαιμία του άκρου και αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης χρόνιου έλκους και ακρωτηριασμού.¹³

Η ΧΝΝ τελικού σταδίου έχει ως ανεξάρτητες επιπλοκές την ουραιμική πολυνευροπάθεια¹⁵ και την καλσιφύλαξη,¹⁶ οι οποίες μπορεί και αυτές να οδηγήσουν σε εμφάνιση χρόνιου έλκους κάτω άκρου.

ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2022, 39(5):583–589
ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE 2022, 39(5):583–589

Ε. Μπαλανίκας,¹
Γ. Βασιλόπουλος,²
Γ. Φασόη,²
Α. Καυγά,²
Ο. Γκοβίνα,²
Ι. Καλεμικεράκης²

¹Τμήμα Επειγόντων Περιστατικών,
Ναυτικό Νοσοκομείο Αθηνών, Αθήνα
²Τμήμα Νοσηλευτικής, Πανεπιστήμιο
Δυτικής Αττικής, Αθήνα

Non healing wounds
and lower extremity amputation
in the dialysis population

Abstract at the end of the article

Λέξεις ευρητηρίου

Ακρωτηριασμός
Έλκη ποδός
Εξωνεφρική κάθαρση

Υποβλήθηκε 20.7.2021
Εγκρίθηκε 7.8.2021

2. ΧΡΟΝΙΑ ΝΕΦΡΙΚΗ ΝΟΣΟΣ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ ΥΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗΣ ΤΗΣ ΝΕΦΡΙΚΗΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ

Ως ΧΝΝ ορίζεται η διαταραχή στη λειτουργία και στη δομή των νεφρών, διάρκειας >3 μηνών, με επιπτώσεις στην υγεία του ασθενούς. Σύμφωνα με την έκθεση Global Burden of Disease (GBD) του 2017, παγκοσμίως υπήρχαν 697,5 εκατομμύρια περιπτώσεις ΧΝΝ. Ο επιπολασμός της ΧΝΝ υπολογίστηκε σε περίπου 9,1% στο σύνολο του παγκόσμιου πληθυσμού. Από αυτό το ποσοστό, το 5% αντιστοιχεί στα στάδια 1 και 2, το 3,9% αντιστοιχεί στο στάδιο 3, το 0,16% στο στάδιο 4 και το 0,07% στο στάδιο 5. Επί πλέον, σύμφωνα με την ίδια έκθεση, η ΧΝΝ προκάλεσε 1,2 εκατομμύρια θανάτους, ενώ από 17η αιτία θανάτου το 1990 ανήλθε στη 12η το 2017.¹⁰

Για την εκτίμηση της νεφρικής βλάβης γίνεται υπολογισμός του ρυθμού σπειραματικής διήθησης (glomerular filtration rate, GFR), ο οποίος αποτελεί και τον σημαντικότερο δείκτη λειτουργικότητας των νεφρών.¹⁷ Τα βασικότερα σημεία είναι η χρονιότητα (>3 μήνες), η ύπαρξη νεφρικής βλάβης, ο μειωμένος εκτιμώμενος GFR και οι επιπτώσεις στην υγεία του ατόμου. Η νεφρική βλάβη μπορεί να διαγνωστεί από την ύπαρξη αιματοουρίας, πρωτεϊνουρίας, λειτουργικών διαταραχών όπως η νεφρική οξέωση, παθολογικών διαταραχών που εντοπίζονται με βιοψία όπως η IgA νεφροπάθεια, και δομικών διαταραχών όπως οι πολυκυστικοί νεφροί. Η μείωση του GFR είναι ουσιαστικά μια απεικόνιση της υποκείμενης νεφρικής παθολογίας. Το όριο που τέθηκε για τη διάγνωση της ΧΝΝ είναι GFR <60 mL/min/1,73 m² επιφάνειας σώματος.¹⁷

Το Εθνικό Ίδρυμα για τον Νεφρό των Ηνωμένων Πολιτειών της Αμερικής (ΗΠΑ) (National Kidney Foundation, NKF) εξέδωσε το 2002 κατευθυντήριες οδηγίες (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative, KDOQI) που καθιέρωσαν ένα

σύστημα πέντε σταδίων με βάση τον GFR για την κατηγοριοποίηση της ΧΝΝ, οι οποίες αργότερα επεκτάθηκαν για να συμπεριλάβουν τη λευκωματινουρία και το αίτιο (σταδιοποίηση με βάση το αίτιο, τη λευκωματινουρία και τον GFR) (πίν. 1).¹⁸

Ως νεφρική νόσος τελικού σταδίου ορίζεται η απώλεια λειτουργικότητας των νεφρών μέχρι το σημείο όπου η διατήρηση της ζωής είναι αδύνατη χωρίς κάποια θεραπεία υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας (ΘΥΝΛ). Αντιστοιχεί στο στάδιο 5 της ΧΝΝ, ενδέχεται όμως να επέλθει και ως αποτέλεσμα οξείας νεφρικής ανεπάρκειας (ΟΝΑ), η οποία μπορεί να είναι συνέπεια καταπληξίας, κυρίως ισχαιμικής ή σηπτικής.¹⁹ Στις ΘΥΝΛ περιλαμβάνονται δύο μεγάλες κατηγορίες, η μεταμόσχευση νεφρού και η εξω-νεφρική κάθαρση, που υποκαθιστούν σε κάποιο βαθμό τη φυσιολογική λειτουργία του νεφρού.²⁰

Σύμφωνα με την ετήσια έκθεση του 2018 από την ERA-EDTA, 81.714 ασθενείς ξεκίνησαν ΘΥΝΛ στην ΕΕ, με τη μη προσαρμοσμένη επίπτωση να είναι 129 ασθενείς ανά εκατομμύριο πληθυσμού. Το εύρος όμως είναι μεγάλο μεταξύ των χωρών και εκτείνεται από τους 37 ασθενείς ανά εκατομμύριο πληθυσμού στην Ουκρανία έως τους 264 ανά εκατομμύριο πληθυσμού στην Ελλάδα. Το 62% των ασθενών αυτών ήταν άνδρες, το 51% ήταν ηλικίας >65 ετών και το 20% είχαν ΣΔ ως βασική διάγνωση. Στα τέλη του 2018, 569.678 ασθενείς λάμβαναν ΘΥΝΛ συνολικά στην Ευρώπη, με μη προσαρμοσμένο επιπολασμό τους 897 ασθενείς ανά εκατομμύριο πληθυσμού. Από τους συγκεκριμένους ασθενείς, το 57% υποβαλλόταν σε αιμοκάθαρση, το 38% ήταν μεταμοσχευμένοι και μόνο το 5% υποβαλλόταν σε περιτοναϊκή κάθαρση. Στην Ελλάδα, την ίδια περίοδο καταγράφηκαν 14.665 ασθενείς σε ΘΥΝΛ, με επιπολασμό 1.366 ασθενείς ανά εκατομμύριο πληθυσμού και η μη προσαρμοσμένη επίπτωση των ασθενών που

Πίνακας 1. Σταδιοποίηση ΧΝΝ σύμφωνα με τις διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες.¹⁸

Περιγραφή σύμφωνα με τον GFR και εύρος (mL/min/1,73 m ²)	Κατηγορίες λευκωματινουρίας, χαρακτηριστικά και δείκτης λευκωματίνης/κρεατινίνης				
		Φυσιολογική έως ήπια αυξημένη (<30 mg/g)	Ήπια έως μέτρια αυξημένη (30–300 mg/g)	Μέτρια έως σοβαρά αυξημένη (>300 mg/g)	
Στάδιο 1	Φυσιολογική ή υψηλή ΝΛ	≥90	1	1	2
Στάδιο 2	Ελαφρά μειωμένη ΝΛ	60–89	1	1	2
Στάδιο 3α	Ελαφρά προς μέτρια μειωμένη ΝΛ	45–59	1	2	3
Στάδιο 3β	Μέτρια προς σοβαρά μειωμένη ΝΛ	30–44	2	3	3
Στάδιο 4	Σοβαρά μειωμένη ΝΛ	15–29	3	3	≥4
Στάδιο 5	Νεφρική ανεπάρκεια	<15	≥4	≥4	≥4

GFR: Glomerular filtration rate (ρυθμός σπειραματικής διήθησης), ΝΛ: Νεφρική λειτουργία, ΧΝΝ: Χρόνια νεφρική νόσος

άρχισαν να λαμβάνουν ΘΥΝΛ διαμορφώθηκε σε 264 ανά εκατομμύριο πληθυσμού.⁷

3. ΕΞΩΝΕΦΡΙΚΗ ΚΑΘΑΡΣΗ, ΧΡΟΝΙΑ ΕΛΚΗ ΚΑΙ ΑΚΡΩΤΗΡΙΑΣΜΟΙ – ΕΠΙΒΑΡΥΝΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

Οι ασθενείς σε τελικό στάδιο ΧΝΝ είναι από τις πλέον στενά παρακολουθούμενες κατηγορίες ασθενών, καθώς η πλειοψηφία τους υποβάλλεται σε εξωνεφρική κάθαρση 3 φορές την εβδομάδα σε ειδικά κέντρα. Ωστόσο, δεν γίνεται συστηματική καταγραφή των ελκών άκρου ποδός και δεν υπάρχει μητρώο με αυτές τις πληροφορίες, ενώ τα δεδομένα προέρχονται από μεμονωμένες επιδημιολογικές μελέτες. Συγκεκριμένα, μελέτη έδειξε ότι οι ασθενείς υπό εξωνεφρική κάθαρση που παρακολουθήθηκαν για διάστημα 3 ετών ανέπτυξαν έλκος άκρου ποδός σε ποσοστό 13,3%. Η επίπτωση των ακρωτηριασμών ήταν 6,4% σε αυτούς που ανέπτυξαν έλκος έναντι 2,3% για όσους δεν ανέπτυξαν. Οι ασθενείς με έλκος είχαν 2,5 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα ακρωτηριασμού και 1,5 φορές υψηλότερη θνητότητα.²¹ Σε άλλες μελέτες ανιχνεύτηκαν παρόμοια υψηλά ποσοστά, με τον επιπολασμό επανεμφάνισης χρόνιου έλκους σε ασθενείς με προηγούμενο ιστορικό ελκών να κυμαίνεται από 21–31,8%,^{3–5} την επίπτωση των νέων ελκών από 7–10%^{3,4} και τον επιπολασμό των ακρωτηριασμών από 10–13,3%.^{4,6} Επίσης, μελέτες έδειξαν ότι το 10% των ασθενών υπό εξωνεφρική κάθαρση πάσχουν από ΠΑΝ.²²

3.1. Σακχαρώδης διαβήτης και εξωνεφρική κάθαρση

Ο ΣΔ συνιστά την κυριότερη αιτία που οδηγεί στο τελικό στάδιο της ΧΝΝ. Ταυτόχρονα, είναι μια από τις βασικές αιτίες εμφάνισης χρόνιων επιπλοκών στα κάτω άκρα, όπως το διαβητικό πόδι, το διαβητικό έλκος και ο ακρωτηριασμός. Η σχέση μεταξύ ΣΔ, εξωνεφρικής κάθαρσης και επιπλοκών των κάτω άκρων έχει περιγραφεί στη διεθνή βιβλιογραφία, υποδεικνύοντας ότι οι διαβητικοί ασθενείς με τελικό στάδιο ΧΝΝ έχουν πενταπλάσια πιθανότητα να αναπτύξουν χρόνια έλκος και διπλάσια πιθανότητα να υποστούν ακρωτηριασμό.¹² Διαφαίνεται μάλιστα η ύπαρξη χρονικής σύνδεσης στην εν λόγω μετάβαση, καθώς τα δεδομένα δείχνουν ότι η επίπτωση των χρόνιων ελκών και των ακρωτηριασμών αυξάνεται εκθετικά λίγο πριν από την έναρξη της εξωνεφρικής κάθαρσης.²³ Υπάρχουν όμως ενδείξεις ότι ακόμη και σε πρώιμα στάδια ΧΝΝ ο κίνδυνος είναι αυξημένος, καθώς ένας διαβητικός ασθενής με ΧΝΝ σταδίου 3 έχει διπλάσιες πιθανότητες εμφάνισης χρόνιου έλκους σε σύγκριση με ασθενή με ΣΔ χωρίς ή με ήπια νεφρική δυσλειτουργία,²⁴ ενώ η μέτρια ή η σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία συνιστά

ανεξάρτητο παράγοντα κακής πρόγνωσης της βιωσιμότητας των κάτω άκρων, αλλά και των ίδιων των ασθενών.²⁵ Στη μελέτη EURODIALE, στην οποία συμπεριλήφθηκαν 1.088 ασθενείς με διαβητικό έλκος από 14 διαφορετικά κέντρα της Ευρώπης, βρέθηκε ότι το τελικό στάδιο ΧΝΝ αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα μη επούλωσης του διαβητικού έλκους.¹³

Ένα βασικό ερώτημα που τίθεται αφορά στα αίτια του αυξημένου κινδύνου σε αυτή την κατηγορία ασθενών. Μια εξήγηση που προτάθηκε ήταν η διαταραχή της αιμάτωσης των κάτω άκρων κατά τη διάρκεια της εξωνεφρικής κάθαρσης και κυρίως της αιμοκάθαρσης, η οποία προκαλεί μεγαλύτερη αιμοδυναμική αστάθεια στους ασθενείς. Τα δεδομένα υποδεικνύουν ότι η διαδερμική πίεση οξυγόνου (transcutaneous oxygen tension, TcPO₂) μειώνεται κατά τη διάρκεια της αιμοκάθαρσης και διατηρείται χαμηλή για τουλάχιστον 4 ώρες μετά τη θεραπεία.²⁶ Βέβαια, τα δεδομένα αυτά αφορούν σε μια συγκεκριμένη κατηγορία ασθενών, καθώς στη μελέτη συμπεριλήφθηκαν μόνο ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή ΠΑΝ χωρίς την παρουσία έλκους. Αντίθετα, σε άλλη μελέτη που διεξήχθη σε αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς χωρίς ΠΑΝ έγινε σύγκριση της διαδερμικής πίεσης του οξυγόνου μεταξύ διαβητικών και μη διαβητικών ασθενών και δεν διαπιστώθηκε διαφορά. Όμως, υπήρξε διαφορά στην αρτηριακή πίεση των δακτύλων του άκρου ποδός, με τους διαβητικούς ασθενείς να εμφανίζουν χαμηλότερες τιμές.²⁷ Επί πλέον, δεδομένα από σύγκριση διαβητικών και μη διαβητικών ασθενών υπό αιμοκάθαρση έδειξαν ότι η πρώτη κατηγορία ασθενών παρουσιάζει χαμηλότερη υποδόρια ροή αίματος κατά τη θεραπεία, ενώ στη δεύτερη κατηγορία φαίνεται να αυξάνεται η αιμάτωση κατά την αιμοκάθαρση.²⁸ Τα ανωτέρω δεδομένα προήλθαν στο σύνολό τους από μικρά δείγματα ασθενών, χωρίς να υπάρχει σαφής σύνδεση με την εμφάνιση έλκους σε βάθος χρόνου, και συνεπώς απαιτούνται περισσότερες μελέτες για ασφαλή συμπεράσματα.

Μια ακόμη αιτία που έχει προταθεί ως εξήγηση του αυξημένου κινδύνου εμφάνισης έλκους σε ασθενείς υπό εξωνεφρική κάθαρση είναι η ύπαρξη χρόνιας φλεγμονής, αλλά τα ερευνητικά στοιχεία είναι ελάχιστα προς αυτή την κατεύθυνση.²⁹ Τα υπάρχοντα δεδομένα υποδεικνύουν ότι η χρόνια φλεγμονή μειώνει την επούλωση ικανότητα του οργανισμού μετά την εμφάνιση διαβητικού έλκους.³⁰ Επί πλέον, είναι σαφώς τεκμηριωμένο ότι η χρόνια φλεγμονή αποτελεί εγγενές χαρακτηριστικό της ΧΝΝ.³¹

Μια πλευρά της συγκεκριμένης αντίδρασης που διερευνάται τα τελευταία έτη είναι η δράση των ουδετερόφιλων και του μηχανισμού της απελευθέρωσης του γονιδιωματός τους στον τρίτο χώρο κατά τη φάση της φλεγμονής. Ο μη-

χανισμός αυτός ονομάζεται neutrophil extracellular traps (NETs) και κινητοποιείται για την αντιμετώπιση των παθογόνων που εισέρχονται στον οργανισμό. Κάποιες φορές όμως πυροδοτούνται από την υπεργλυκαιμία, ενώ η εκτεταμένη δράση τους οδηγεί σε μια μορφή «άσηπτης» φλεγμονής. Οι μελέτες δείχνουν ότι σε ασθενείς με διαβητικό πόδι η παρουσία αυξημένων NETs φαίνεται να συνοδεύεται από μειωμένη επούλωση του διαβητικού έλκους.^{32,33} Υπάρχουν επίσης ενδείξεις ότι η παραγωγή των NETs είναι αυξημένη σε ασθενείς υπό εξωνεφρική κάθαρση και πιθανόν συνδέεται με βλάβες του ενδοθηλίου των αγγείων και καρδιαγγειακά νοσήματα.³⁴ Μέχρι στιγμής, τα δεδομένα αυτά συνιστούν ενδείξεις που χρήζουν περαιτέρω διερεύνησης.

3.2. Περιφερική αρτηριακή νόσος και εξωνεφρική κάθαρση

Η ΠΑΝ συνδέεται άμεσα με την εμφάνιση χρόνιου έλκους και, κυρίως, μπορεί να οδηγήσει σε κρίσιμη ισχαιμία και ακρωτηριασμό των κάτω άκρων. Ο ΣΔ είναι μια από τις βασικές αιτίες εμφάνισης ΠΑΝ, ενώ η μελέτη EURODIAB ανέδειξε ότι διαβητικά έλκη με συνυπάρχουσα ΠΑΝ θα μπορούσαν να χαρακτηριστούν ως διακριτή νόσος, καθώς η πρόγνωση είναι δυσμενέστερη.¹³ Η ΧΝΝ θεωρείται ανεξάρτητος παράγοντας εμφάνισης ΠΑΝ,¹⁴ συχνά ασυμπτωματικής,³⁵ και δεν αφορά μόνο στους ασθενείς με ΣΔ. Η ασβεστοποίηση των αγγείων, η οποία είναι ιδιαίτερα συχνή στους ασθενείς υπό εξωνεφρική κάθαρση λόγω διαταραχών του μεταβολισμού του ασβεστίου, φαίνεται να συνδέεται με την εμφάνιση και τη σοβαρότητα της ΠΑΝ.³⁶ Επί πλέον, οι ασθενείς με ΠΑΝ υπό εξωνεφρική κάθαρση έχουν μεγαλύτερη θνησιμότητα από καρδιαγγειακά νοσήματα συνολικά, σε σύγκριση με τους ασθενείς που δεν έχουν εμφανίσει ΠΑΝ.^{22,37,38}

3.3. Περιφερική νευροπάθεια και εξωνεφρική κάθαρση

Η περιφερική νευροπάθεια αποτελεί επίσης μια επιπλοκή που συνδέεται άμεσα με την εμφάνιση χρόνιων ελκών άκρου ποδός, και ειδικά η πολυνευροπάθεια. Η διαβητική πολυνευροπάθεια, ως η συνηθέστερη μορφή, οδηγεί κυρίως σε απώλεια της αισθητικότητας των κάτω άκρων, σε παραμόρφωση αυτών και σε μικροτραυματισμούς που μπορούν να εξελιχθούν σε διαβητικά έλκη.³⁹ Όμως, οι ασθενείς με ΧΝΝ αντιμετωπίζουν μια επί πλέον μορφή πολυνευροπάθειας, την ουραιμική νευροπάθεια, η οποία αποτελεί μια από τις επιπλοκές της ΧΝΝ και επιδεινώνεται συνεχώς με την πρόοδο της νεφρικής βλάβης. Οι ΘΥΝΛ φαίνεται ότι αναστέλλουν αυτή την εξέλιξη, αν και η πλέον

αποτελεσματική θεραπεία είναι η μεταμόσχευση νεφρού.

Η πολυνευροπάθεια επηρεάζει όλες τις λειτουργίες των νευρώνων (κινητικές, αυτόνομες, αισθητηριακές), με την απώλεια της αισθητικότητας να αποτελεί μια από αυτές και ενδεχομένως να επηρεάζει την εμφάνιση χρόνιου έλκους, όπως συμβαίνει και στην αντίστοιχη διαβητική νευροπάθεια. Τα αίτια της εν λόγω κατάστασης δεν είναι απολύτως τεκμηριωμένα, αλλά δύο είναι οι πλέον επικρατούσες θεωρίες. Η πρώτη υποστηρίζει ότι η λειτουργία των νευρώνων επηρεάζεται από τις μέσου μοριακού βάρους ουσίες, οι οποίες συγκεντρώνονται στον οργανισμό και αδυνατούν να απομακρυνθούν, με την παραθορμόνη και τη β₂-μικροσφαιρίνη να διαδραματίζουν πιθανόν σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξή της. Η δεύτερη θεωρία υποστηρίζει ότι η υπερκαλιαιμία, η οποία είναι συνήθης στους ασθενείς με ΧΝΝ, διαταράσσει την αντλία καλίου/νατρίου προκαλώντας συνεχή εκπόλωση των νευρικών κυττάρων και συνεπακόλουθη βλάβη τους, οδηγώντας σταδιακά στην ανάπτυξη περιφερικής νευροπάθειας.^{15,40}

4. ΚΑΛΣΙΦΥΛΑΞΗ

Η καλσιφύλαξη είναι μια δερματική επιπλοκή που μπορεί να οδηγήσει σε εξέλκωση, η οποία αποτελεί χαρακτηριστικό των ασθενών με ΧΝΝ και κυρίως αυτών που βρίσκονται στο τελικό στάδιο, αν και περίπου 20% των περιπτώσεων παρατηρούνται και σε ασθενείς που δεν υποβάλλονται ακόμα σε εξωνεφρική κάθαρση. Μπορεί αρχικά να εμφανιστεί με τη μορφή υποδόριων βλαβών «δίκην συμμετρικής δικτυωτής πελίωσης», αγγειοιδήματος και οζιδίων, ενώ στη συνέχεια ενδέχεται να οδηγήσει σε εξέλκωση, η οποία συχνά είναι και επώδυνη. Ο επιπολασμός της νόσου κυμαίνεται από 0,35–4%, χωρίς εκτενείς επιδημιολογικές μελέτες και με μεγάλη πιθανότητα υποδιάγνωσης.

Ο βασικός μηχανισμός είναι η επικάλυψη ασβεστίου στο εσωτερικό των αγγείων, με προοδευτική μείωση της διαμέτρου του αυλού, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε πλήρη απόφραξη των αρτηριδίων και νέκρωση. Ο μηχανισμός προσομοιάζει με αυτόν του καρδιακού εμφράγματος και αποτελεί τη βασική αιτία εμφάνισης της βλάβης. Η έκτοπη εναπόθεση ασβεστίου προκαλείται από τη διαταραχή της ισορροπίας ασβεστίου και φωσφόρου, η οποία είναι εγγενής στη ΧΝΝ, οδηγώντας συνήθως σε υπερασβεστιαϊμία και υπερφωσφαταιμία. Η έλλειψη βιταμίνης Κ, που ενισχύεται από τη χορήγηση αναστολέων της, όπως η βαρφαρίνη, μειώνει τη δράση του αναστολέα matrix Gla protein (MGP), ο οποίος ρυθμίζει την ασβεστοποίηση των αγγείων.

Η διάγνωση συνήθως τίθεται με την κλινική εικόνα, ενώ

βοηθητική ενδέχεται να είναι η λήψη βιοψιών, οι οποίες μπορεί να διαπιστώσουν την ύπαρξη αλάτων ασβεστίου στα τοιχώματα των αγγείων. Οι ασθενείς με καλσιφύλαξη έχουν κακή πρόγνωση, ειδικά όταν η εξέγκωση συνδυάζεται με λοίμωξη.^{16,41,42}

5. ΠΡΟΛΗΨΗ ΧΡΟΝΙΩΝ ΕΛΚΩΝ ΚΑΙ ΑΚΡΩΤΗΡΙΑΣΜΩΝ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΣΕ ΕΞΩΝΕΦΡΙΚΗ ΚΑΘΑΡΣΗ

Τα χρόνια έλκη και οι ακρωτηριασμοί είναι συχνές και δύσκολα διαχειρίσιμες επιπλοκές. Υπάρχουν διάφορες προσεγγίσεις για την αντιμετώπισή τους, με την πρόληψη όμως να αποτελεί την κύρια στρατηγική. Σε ποιοτική μελέτη που εκπονήθηκε σε ασθενείς τελικού σταδίου ΧΝΝ βρέθηκε ότι οι ασθενείς αυτοί δεν είχαν γνώση του κινδύνου ανάπτυξης επιπλοκών των κάτω άκρων,⁴³ ενώ ερευνητικά δεδομένα δείχνουν ότι οι συγκεκριμένοι ασθενείς φέρουν αρκετές φορές ακατάλληλα υποδήματα.⁴⁴ Φαίνεται ότι υπάρχει σημαντικό περιθώριο ενίσχυσης των γνώσεων των ασθενών, καθώς όπου εφαρμόστηκαν εκπαιδευτικά προγράμματα προήγαγαν την επίγνωση των ασθενών σχετικά με τον κίνδυνο επιπλοκών των κάτω άκρων και μείωσαν την επίπτωση των χρόνιων ελκών και των ακρωτηριασμών.⁴⁵⁻⁴⁷

Ένα σημαντικό μέτρο πρόληψης και πρώιμης διάγνωσης είναι ο συστηματικός έλεγχος για ΠΑΝ, ο οποίος μπορεί να πραγματοποιηθεί με τη χρήση του κνημοβραχιόνιου δείκτη (ankle brachial pressure index, ABPI). Με τη μέτρησή του είναι δυνατή η έγκαιρη ανίχνευση της ισχαιμίας των κάτω άκρων, ώστε να παραπεμφθεί ο ασθενής σε ειδικό για περαιτέρω αντιμετώπιση. Δείκτες ABPI <0,9 ή ABPI >1,3 έχουν συνδεθεί με υψηλή θνητότητα τόσο από καρδιαγγειακά νοσήματα όσο και συνολικά.⁴⁸ Επί πλέον, η πρώιμη παρέμβαση και η επαναγγείωση του κάτω άκρου φαίνεται να οδηγεί σε μεγαλύτερη βιωσιμότητα του πάσχοντος άκρου.⁴⁹ Η συνεχής εκπαίδευση των επαγγελματιών υγείας με βάση τα νεότερα δεδομένα για την αντιμετώπιση του προβλήματος κρίνεται αναγκαία και θα πρέπει να συνοδεύεται από κατάλληλες εκπαιδευτικές παρεμβάσεις και προς τους ασθενείς. Οι εν λόγω παρεμβάσεις στοχεύουν στην αποτελεσματικότερη πρόληψη των ελκών άκρου

ποδός ασθενών υπό εξωνεφρική κάθαρση, στην αύξηση της αποτελεσματικότητας της φροντίδας, στη βελτίωση της συμμόρφωσης των ασθενών στο θεραπευτικό πλάνο και στην ενίσχυση των δυνατοτήτων αυτοφροντίδας τους.

Επί πλέον, αν ληφθεί υπ' όψιν η συχνή επαφή των ασθενών με το ιατρονοσηλευτικό προσωπικό, εξ αιτίας της προσέλευσης των ασθενών 3 φορές την εβδομάδα σε κάποιο ιατρικό κέντρο για εξωνεφρική κάθαρση, η οργάνωση ενός προγράμματος πρόληψης των ελκών άκρου ποδός φαίνεται ως η προφανής επιλογή. Επίσης, είναι χρήσιμη η διερεύνηση των στάσεων-απόψεων των ασθενών έναντι αυτών των καταστάσεων, καθώς και των νοσηλευτών Νεφρολογίας, οι οποίοι συνιστούν μια υγειονομική ομάδα που βρίσκεται σε συχνότατη επαφή με τους ασθενείς. Εν κατακλείδι, η οργάνωση ενός προγράμματος πρόληψης ελκών κάτω άκρου στους ασθενείς υπό εξωνεφρική κάθαρση φαίνεται να αποτελεί μονόδρομο για την αποφυγή αυτών των δύσκολα διαχειρίσιμων και ενδεχομένως απειλητικών για τη ζωή επιπλοκών.

6. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Οι ασθενείς σε εξωνεφρική κάθαρση αποτελούν μια κατηγορία με πολλαπλούς επιβαρυντικούς παράγοντες για την ανάπτυξη έλκους των κάτω άκρων, με συχνό επακόλουθο τον ακρωτηριασμό. Η συνύπαρξη ΣΔ σε πολλούς από αυτούς τους ασθενείς, η εμφάνιση ΠΑΝ και περιφερικής νευροπάθειας, καθώς και η επιπλοκή της καλσιφύλαξης μπορεί να οδηγήσουν στην ανάπτυξη χρόνιων ελκών στους ασθενείς με ΧΝΝ. Λαμβάνοντας υπ' όψιν τον επιπολασμό (13,3%) των χρόνιων ελκών στη συγκεκριμένη κατηγορία ασθενών, καθώς και την υψηλή θνητότητα (26%) αυτών που αναπτύσσουν χρόνια έλκος,²¹ καθίσταται εμφανής η αξία του «προλαμβάνειν» σε σύγκριση με το «θερατεύειν». Η συστηματική εκπαίδευση και η παρακολούθηση των ασθενών για την πρόληψη και την πρώιμη διάγνωση των εξελκώσεων θα βελτιώσει την έκβαση των ασθενών με ΧΝΝ. Η ευαισθητοποίηση των επαγγελματιών υγείας και η εκπαίδευσή τους σε μεθόδους αξιολόγησης των κάτω άκρων είναι υψίστης σημασίας και μπορεί να συμβάλει σε μεγάλο βαθμό προς αυτή την κατεύθυνση.

ABSTRACT

Non healing wounds and lower extremity amputation in the dialysis populationE. BALANIKAS,¹ G. VASILOPOULOS,² G. FASOI,² A. KAVGA², O. GOVINA,² I. KALEMIKERAKIS²¹Emergency Department, Naval Hospital of Athens, Athens, ²Department of Nursing, University of West Attica, Athens, Greece*Archives of Hellenic Medicine 2022, 39(5):583–589*

Patients with end stage renal disease who are receiving dialysis present several comorbidities and complications, including foot ulceration and amputation, which lead to a decrease in their quality of life and increased mortality. Diabetes mellitus (DM), peripheral arterial disease, uremic polyneuropathy and calciphylaxis are some of the risk factors that can lead to the occurrence of foot ulcers, often necessitating lower limb amputation. The dialysis population is well monitored during frequent visits to a healthcare setting for regular treatment, and organization of a systematic foot health prevention program for these patients in this setting could reduce their risk of foot ulceration and lower limb amputation, and lead to improved outcomes.

Key words: Amputation, Dialysis, Leg ulcers**Βιβλιογραφία**

- KRAMER A, BOENINK R, STEL VS, DE PABLOS CS, TOMOVIĆ F, GOLAN E ET AL. The ERA-EDTA Registry Annual Report 2018: A summary. *Clin Kidney J* 2020, 14:107–123
- NISSENSON AR, FINE RN. *Handbook of dialysis therapy*. 5th ed. Elsevier, Philadelphia, PA, 2017:68–72
- JONES NJ, CHESS J, CAWLEY S, PHILLIPS AO, RILEY SG. Prevalence of risk factors for foot ulceration in a general haemodialysis population. *Int Wound J* 2013, 10:683–688
- KAMINSKI MR, RASPOVIC A, McMAHON LP, LAMBERT KA, ERBAS B, MOUNT PF ET AL. Factors associated with foot ulceration and amputation in adults on dialysis: A cross-sectional observational study. *BMC Nephrol* 2017, 18:293
- BREKELMANS W, VAN DER BURG BLSB, VROOM MA, KREUGER MJ, VAN DER MEER AMS, HOENCAMP R. Prevalence of foot ulcers in dialysis-dependent patients. *Wound Repair Regen* 2019, 27:687–692
- GILHOTRA RA, RODRIGUES BT, VANGAVETI VN, KAN G, PORTER D, SANGLA KS ET AL. Non-traumatic lower limb amputation in patients with end-stage renal failure on dialysis: An Australian perspective. *Ren Fail* 2016, 38:1036–1043
- KIM JY, KIM B, PARK KS, CHOI JY, SEO JJ, PARK SH ET AL. Health-related quality of life with KDQOL-36 and its association with self-efficacy and treatment satisfaction in Korean dialysis patients. *Qual Life Res* 2013, 22:753–758
- JULL A, MUCHONEY S, PARAG V, WADHAM A, BULLEN C, WATERS J. Impact of venous leg ulceration on health-related quality of life: A synthesis of data from randomized controlled trials compared to population norms. *Wound Repair Regen* 2018, 26:206–212
- PEDRAS S, CARVALHO R, PEREIRA MG. Predictors of quality of life in patients with diabetic foot ulcer: The role of anxiety, depression, and functionality. *J Health Psychol* 2018, 23:1488–1498
- GBD CHRONIC KIDNEY DISEASE COLLABORATION. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990–2017: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet* 2020, 395:709–733
- EDMONDS ME, FOSTER AV. *Managing the diabetic foot*. 3rd ed. Wiley-Blackwell, Hoboken, New Jersey, 2014:24–27
- NDIP A, RUTTER MK, VILEIKYTE L, VARDHAN A, ASARI A, JAMEEL M ET AL. Dialysis treatment is an independent risk factor for foot ulceration in patients with diabetes and stage 4 or 5 chronic kidney disease. *Diabetes Care* 2010, 33:1811–1816
- PROMPERS L, SCHAPER N, APELQVIST J, EDMONDS M, JUDE E, MAURICIO D ET AL. Prediction of outcome in individuals with diabetic foot ulcers: Focus on the differences between individuals with and without peripheral arterial disease. The EURODIABLE Study. *Diabetologia* 2008, 51:747–755
- NORGREN L, HIATT WR, DORMANDY JA, NEHLER MR, HARRIS KA, FOWKES FG ET AL. Inter-society consensus for the management of peripheral arterial disease (TASC II). *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2007, 33(Suppl 1):S1–S75
- KRISHNAN AV, KIERNAN MC. Uremic neuropathy: Clinical features and new pathophysiological insights. *Muscle Nerve* 2007, 35:273–290
- CHANG JJ. Calciphylaxis: Diagnosis, pathogenesis, and treatment. *Adv Skin Wound Care* 2019, 32:205–215
- SHAFIT, CORESH J. Chronic kidney disease: Definition, epidemiology, cost, and outcomes. In: Himmelfarb J, Ikizler TA (eds) *Chronic kidney disease, dialysis, and transplantation: A companion to Brenner and Rector's the kidney*. 4th ed. Elsevier, Philadelphia, PA, 2019:2–22
- WEBSTER AC, NAGLER EV, MORTON RL, MASSON P. Chronic kidney disease. *Lancet* 2017, 389:1238–1252
- WETMORE JB, COLLINS AJ. Dialysis and end-stage kidney disease: Epidemiology, costs, and outcomes. In: Himmelfarb J, Ikizler

- TA (eds) *Chronic kidney disease, dialysis, and transplantation: A companion to Brenner and Rector's the kidney*. 4th ed. Elsevier, Philadelphia, PA, 2019:311–338
20. YEUN JY, DEPNERTA, ANANTHAKRISHNAN S. Principles of hemodialysis. In: Himmelfarb J, Ikizler TA (eds) *Chronic kidney disease, dialysis, and transplantation: A companion to Brenner and Rector's the kidney*. 4th ed. Elsevier, Philadelphia, PA, 2019:339–360
 21. GARIMELLA PS, WANG W, LIN SF, HYMES J, LACSON E Jr. Incident diabetic foot ulcers and mortality in hemodialysis patients. *Hemodial Int* 2017, 21:145–147
 22. JABBARI M, JAHROMI MK, BAHAR N, YOUSEFI-FAR ES, ARABI M, ASEFI N ET AL. Prevalence of peripheral arterial disease in hemodialysis patients. *Iran J Kidney Dis* 2012, 6:441–445
 23. GAME FL, CHIPCHASE SY, HUBBARD R, BURDEN RP, JEFFCOATE WJ. Temporal association between the incidence of foot ulceration and the start of dialysis in diabetes mellitus. *Nephrol Dial Transplant* 2006, 21:3207–3210
 24. MARGOLIS DJ, HOFSTAD O, FELDMAN HI. Association between renal failure and foot ulcer or lower-extremity amputation in patients with diabetes. *Diabetes Care* 2008, 31:1331–1336
 25. HE Y, QIAN H, XU L, ZHANG S, GU X, GU J ET AL. Association between estimated glomerular filtration rate and outcomes in patients with diabetic foot ulcers: A 3-year follow-up study. *Eur J Endocrinol* 2017, 177:41–50
 26. HINCHLIFFE RJ, KIRK B, BHATTACHARJEE D, ROE S, JEFFCOATE W, GAME F. The effect of haemodialysis on transcutaneous oxygen tension in patients with diabetes – a pilot study. *Nephrol Dial Transplant* 2006, 21:1981–1983
 27. KAY DB, RAY S, HALLER NA, HEWIT M. Perfusion pressures and distal oxygenation in individuals with diabetes undergoing chronic hemodialysis. *Foot Ankle Int* 2011, 32:700–703
 28. BECKERT S, SUNDERMANN K, WOLF S, KÖNIGSRAINER A, COERPER S. Haemodialysis is associated with changes in cutaneous microcirculation in diabetes mellitus. *Diabet Med* 2009, 26:89–92
 29. GAME FL, SELBY NM, MCINTYRE CW. Chronic kidney disease and the foot in diabetes – is inflammation the missing link? *Nephron Clin Pract* 2013, 123:36–40
 30. DINH T, TECILAZICH F, KAFANAS A, DOUPIS J, GNARDELLIS C, LEAL E ET AL. Mechanisms involved in the development and healing of diabetic foot ulceration. *Diabetes* 2012, 61:2937–2947
 31. COBO G, JANKOWSKA M, STENVINKEL P, LINDHOLM B. Inflammation in chronic kidney disease. In: Himmelfarb J, Ikizler TA (eds) *Chronic kidney disease, dialysis, and transplantation: A companion to Brenner and Rector's the kidney*. 4th ed. Elsevier, Philadelphia, PA, 2019:208–223
 32. FADINI GP, MENEGAZZO L, RIGATO M, SCATTOLINI V, PONCINA N, BRUTTOCAO A ET AL. NETosis delays diabetic wound healing in mice and humans. *Diabetes* 2016, 65:1061–1071
 33. YANG S, GU Z, LU C, ZHANG T, GUO X, XUE G ET AL. Neutrophil extracellular traps are markers of wound healing impairment in patients with diabetic foot ulcers treated in a multidisciplinary setting. *Adv Wound Care (New Rochelle)* 2020, 9:16–27
 34. KIM JK, PARK MJ, LEE HW, LEE HS, CHOI SR, SONG YR ET AL. The relationship between autophagy, increased neutrophil extracellular traps formation and endothelial dysfunction in chronic kidney disease. *Clin Immunol* 2018, 197:189–197
 35. DE GRAAUW J, CHONCHOL M, POPPERT H, ETGEN T, SANDER D. Relationship between kidney function and risk of asymptomatic peripheral arterial disease in elderly subjects. *Nephrol Dial Transplant* 2011, 26:927–932
 36. OHTAKE T, OKA M, IKEE R, MOCHIDA Y, ISHIOKA K, MORIYA H ET AL. Impact of lower limbs' arterial calcification on the prevalence and severity of PAD in patients on hemodialysis. *J Vasc Surg* 2011, 53:676–683
 37. AL THANI H, EL-MENYAR A, HUSSEIN A, SADEK A, SHARAF A, SINGH R ET AL. Prevalence, predictors, and impact of peripheral arterial disease in hemodialysis patients: A cohort study with a 3-year follow-up. *Angiology* 2013, 64:98–104
 38. YOSHIKAWA H, KUJIME S, IWASAKI M, YOSHIKAWA M. Poor survival of dialysis patients with unhealed wounds because of critical limb ischemia: Limb salvage and survival requires wound healing. *Int Wound J* 2019, 16:1112–1118
 39. SUNSHEIN KF, SAMOUILOV A. Evaluation of peripheral neuropathy in the diabetic foot. *Prim Care Rep* 2017, 23:1–16
 40. SAID G. Uremic neuropathy. *Handb Clin Neurol* 2013, 115:607–612
 41. ΑΡΑΜΠΑΤΖΗΣ Σ, ΛΙΑΚΟΠΟΥΛΟΣ Β, ΣΠΑΝΟΥ Ζ, ΣΤΕΦΑΝΙΔΗΣ Ι. Δερματικές παθήσεις στη χρόνια νεφρική ανεπάρκεια. *Ελληνική Νεφρολογία* 2010, 22:130–140
 42. SEETHAPATHY H, BRANDENBURG VM, SINHA S, EL-AZHARY RA, NIGWEKAR SU. Review: Update on the management of calciphylaxis. *QJM* 2019, 112:29–34
 43. YUMANG MJ, HAMMOND L, FILTEAU N, PURDEN M. Perceptions of risk for foot problems and foot care practices of patients on hemodialysis. *Nephrol Nurs J* 2009, 36:509–516
 44. NEIL JA, KNUCKEY CJ, TANENBERG RJ. Prevention of foot ulcers in patients with diabetes and end stage renal disease. *Nephrol Nurs J* 2003, 30:39–43
 45. PERNAT AM, PERŠIČ V, USVYAT L, SAUNDERS L, ROGUS J, MADDUX FW ET AL. Implementation of routine foot check in patients with diabetes on hemodialysis: Associations with outcomes. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2016, 4:e000158
 46. PRENTICE D, RITCHIE L, CRANDALL J, HARWOOD L, McAUSLAN D, LAWRENCE-MURPHY JA ET AL. Implementation of a diabetic foot management best practice guideline (BPG) in hemodialysis units. *CANNT J* 2009, 19:20–24
 47. WILSON B, LAWRENCE JA. Implementation of a foot assessment program in a regional satellite hemodialysis setting. *CANNT J* 2013, 23:41–47
 48. ADRAGAO T, PIRES A, BRANCO P, CASTRO R, OLIVEIRA A, NOGUEIRA C ET AL. Ankle-brachial index, vascular calcifications and mortality in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2012, 27:318–325
 49. MELONI M, GIURATO L, IZZO V, STEFANINI M, PAMPANA E, GANDINI R ET AL. Long term outcomes of diabetic haemodialysis patients with critical limb ischemia and foot ulcer. *Diabetes Res Clin Pract* 2016, 116:117–122
- Corresponding author:*
- E. Balanikas, Naval Hospital of Athens, 70 Dinokratous street, 115 21 Athens, Greece
e-mail: ntc17028@uniwa.gr