



Ε.ΚΟ.Ν.Υ.

Διοργάνωση:

ΕΛΛΗΝΙΚΟ ΚΟΛΛΕΓΙΟ  
ΝΕΦΡΟΛΟΓΙΑΣ & ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ

[www.ekony.org](http://www.ekony.org)

2009 - 2010

13<sup>ο</sup> Σεμινάριο  
Επιστημονικών Εκδηλώσεων

πρόγραμμα  
συνεχιζόμενης  
εκπαίδευσης  
στη **νεφρολογία**  
και στην **αρτηριακή**  
**υπέρταση**

Ναύπακτος, **25-28** Ιουνίου 2009  
«Ιερά Μονή Μεταμορφώσεως του Σωτήρος»

**«Νεφρός & Παχυσαρκία»**

**Βιβλίο Περιλήψεων**



ΕΛΛΗΝΙΚΟ  
ΚΟΛΛΕΓΙΟ  
ΝΕΦΡΟΛΟΓΙΑΣ  
& ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ

Ε.ΚΟ.Ν.Υ.

## ΕΠΙΤΡΟΠΕΣ

### ΟΡΓΑΝΩΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Πρόεδρος: Ε. Ψημένου  
Αντιπρόεδρος: Ε. Κουλουρίδης  
Γραμματέας: Ε. Δαφνής  
Μέλη: Π. Ανάσης  
Α. Ζέρβα  
Π. Κουρέτα  
Κ. Στυλιανού  
Γ. Τσιρπανλής  
Ε. Χήναρη

### ΤΟΠΙΚΗ ΟΡΓΑΝΩΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Πρόεδρος: Κ. Παναγοδήμος  
Αντιπρόεδρος: Π. Γούδας  
Μέλη: Σ. Αλεξανδρή  
Κ. Γούλα  
Ο. Δρακουλόγκωνα  
Ι. Μάνος  
Κ. Τρίγκας  
Α. Φελέσκουρας  
Α. Ψηλοπαναγιώτης

### ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Πρόεδρος: Δ. Βλαχάκος  
Αντιπρόεδρος: Κ. Φουρτούνας  
Γραμματέας: Δ. Χατζηγιαννακός  
Μέλη: Γ. Βέργουλας  
Π. Γούναρη  
Σ. Κατσούδας  
Ε. Κουτρούλια  
Γ. Μυσερλής

Οι συμμετέχοντες στην εκδήλωση θα λάβουν πιστοποιητικό παρακολούθησης με μόρια, αμοιβαία αναγνωρίσιμα από την UEMS.

# Περιεχόμενα

<b>ΠΡΟΛΟΓΟΣ</b> .....	σελ. 4
<b>ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ</b> .....	σελ. 6
<b>ΠΕΡΙΛΗΨΕΙΣ</b>	
● <b>ΛΙΠΟΚΥΤΤΑΡΟΚΙΝΕΣ ΚΑΙ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ</b> Θεόδωρος Αλεξανδρίδης .....	σελ. 9
● <b>ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑΣ</b> Φωτεινή Αρβανίτη .....	σελ. 12
● <b>ΠΑΘΟΓΕΝΕΤΙΚΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ ΚΑΙ ΝΕΦΡΙΚΗΣ ΒΛΑΒΗΣ ΣΤΗΝ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ</b> Δημήτριος Β. Βλαχάκος .....	σελ. 13
● <b>ΝΕΦΡΙΚΗ ΒΛΑΒΗ - ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ</b> Δημήτριος Γρέκας .....	σελ. 16
● <b>ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ ΚΑΙ ΝΕΦΡΙΚΗ ΝΟΣΟΣ</b> Παναγιώτης Ζηρογιάννης, Σιμ. Προβατοπούλου, Ευαγ. Πουλημένου .....	σελ. 19
● <b>ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ ΚΑΙ ΠΕΡΙΤΟΝΑΪΚΗ ΚΑΘΑΡΣΗ</b> Σπυρίδων Κατσούδας .....	σελ. 26
● <b>ΠΑΙΔΙΚΗ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ ΚΑΙ ΝΕΦΡΟΣ</b> Ευστάθιος Κουλουριδής .....	σελ. 29
● <b>ΑΝΤΙΔΙΑΒΗΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΚΑΙ ΧΡΟΝΙΑ ΝΕΦΡΙΚΗ ΝΟΣΟΣ</b> Βάια Λαμπαδιάρη .....	σελ. 31
● <b>ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ ΚΑΤΑ ΤΗΣ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑΣ</b> Σαράντης Λιβαδάς, Ε. Διαμάντη-Κανδαράκη .....	σελ. 34
● <b>Η ΝΗΣΤΕΙΑ. ΠΝΕΥΜΑΤΙΚΟΙ, ΙΣΤΟΡΙΚΟΙ ΚΑΙ ΚΟΙΝΩΝΙΚΟΙ ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ</b> Σπυρίδων Λογοθέτης .....	σελ. 36
● <b>ΥΠΕΡΛΙΠΙΔΑΙΜΙΑ ΚΑΙ ΝΕΦΡΙΚΗ ΝΟΣΟΣ</b> Μιχάλης Κωσταπάνος, Ευάγγελος Λυμπερόπουλος .....	σελ. 40
● <b>ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΑΝΤΙΠΟΚΙΝΩΝ ΚΑΙ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΕΠΙ ΧΡΟΝΙΑΣ ΝΕΦΡΙΚΗΣ ΝΟΣΟΥ</b> Γρηγόριος Ε. Μυσερλής .....	σελ. 43
● <b>ΔΙΑΙΤΗΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑΣ</b> Αιμιλία Παπακωνσταντίνου .....	σελ. 47
● <b>ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ - ΑΝΤΙΣΤΑΣΗ ΣΤΗΝ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗ - ΧΡΟΝΙΑ ΝΕΦΡΙΚΗ ΝΟΣΟΣ</b> Μελπομένη Πέππα .....	σελ. 52
● <b>ΔΙΑΙΤΗΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ ΣΕ ΠΑΧΥΣΑΡΚΟΥΣ ΝΕΦΡΟΠΑΘΕΙΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ</b> Λιάνα Πούλια .....	σελ. 54
● <b>ΦΛΕΓΜΟΝΗ ΚΑΙ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ</b> Γεώργιος Φιλιππίδης, Ιωάννης Στεφανίδης .....	σελ. 58
● <b>ΑΝΤΙΥΠΕΡΤΑΣΙΚΗ ΑΓΩΓΗ ΣΕ ΠΑΧΥΣΑΡΚΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ</b> Ελένη Τριανταφυλλίδη .....	σελ. 59
● <b>ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ ΚΑΙ ΑΙΜΟΚΑΘΑΡΣΗ</b> Κωνσταντίνος Φουρτούνας .....	σελ. 61
● <b>ΑΠΝΟΙΑ ΥΠΝΟΥ - ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ - ΥΠΕΡΤΑΣΗ</b> Απόστολος Ι. Χατζητόλιος, Χαρίκλεια Β. Δημητρούλα .....	σελ. 65
● <b>ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ ΚΑΙ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ ΝΕΦΡΟΥ</b> Ερασμία Ψημένου .....	σελ. 68
● <b>ΟΔΟΙΠΟΡΙΚΟ ΣΤΗ ΡΟΥΜΕΛΗ</b> Στέφανος Ψημένος .....	σελ. 70
<b>ΕΥΡΕΤΗΡΙΟ ΟΜΙΛΗΤΩΝ</b> .....	σελ. 73

# Πρόλογος

Το θέμα του Συνεδρίου μας που θα γίνει στη **Ναύπακτο** από **25 έως 28 Ιουνίου** είναι **«Νεφρός και Παχυσαρκία»** και θα πραγματοποιηθεί στο **Συνεδριακό Κέντρο της Ιεράς Μονής Μεταμορφώσεως του Σωτήρος**. Θα υπάρξουν έξη Στρογγύλες Τράπεζες και δύο Διαλέξεις, σύμφωνα με το επισυναπτόμενο Πρόγραμμα. Το θέμα δεν έχει απασχολήσει καθόλου μέχρι σήμερα την Ελληνική Νεφρολογική οικογένεια σαν κύριο αντικείμενο συνεδρίου, ενώ υπάρχουν λίγες σποραδικές ανακοινώσεις και ένα κεφάλαιο στη «Κλινική Νεφρολογία». Αντιθέτως, στην Ευρώπη και στις ΗΠΑ πολλαπλασιάζονται τα σχετικά συνέδρια αφού η παχυσαρκία είναι μια από τις γρηγορότερα αυξανόμενες νοσηρές καταστάσεις της εποχής μας και η αιτιολογική της σχέση με τη νεφρική βλάβη κινεί αμέριστο το επιστημονικό ενδιαφέρον. Ήδη από το 1974 σχετικό μεγάλο άρθρο είχε δημοσιευθεί στο περιοδικό *Annals of Internal Medicine* και με επιταχυνόμενους ρυθμούς εμφανίζονται νέα άρθρα, συμπόσια, βιβλία. Μόλις το 2006 ένα βιβλίο αφιερωμένο στο θέμα εκδόθηκε από τον Karger, ενώ προ μηνός στη διάρκεια του Πανευρωπαϊκού και του Διεθνούς συνεδρίου Νεφρολογίας στο Μιλάνο είχε αφιερωθεί σε αυτό μια μεγάλη ενότητα. Προ ημερών στο Κόσσοβο, ο υπογράφων είχε την τιμή να δώσει σχετική διάλεξη στο Πανεπιστήμιο της Πρίστινα, ενώ τον ίδιο μήνα στο Άμστερνταμ της Ολλανδίας οργανώθηκε το 17<sup>ο</sup> Συνέδριο Παχυσαρκίας με συμμετοχή 3000 ειδικών από όλο τον κόσμο. Με όλα αυτά υπόψη, δικαιολογείται η διοργάνωση και του δικού μας συνεδρίου στη Ναύπακτο.

Η συνηθισμένη ερώτηση όταν αναγγέλλεις ένα συνέδριο είναι τι νέο θα παρουσιάσετε; Χωρίς να είναι απαραίτητο να υπάρχουν πάντα «νέα» σε ένα επιστημονικό συνέδριο, αφού οι ανασκοπήσεις είναι πολλαπλώς ωφέλιμες, εν τούτοις αυτή τη φορά πράγματι υπάρχουν νέα. Γνωρίζαμε από μερικές δεκαετίες πως η παχυσαρκία αυξάνει την πιθανότητα εμφάνισης διαβήτη και υπέρτασης. Οι δύο αυτές νοσηρές καταστάσεις αποτελούν τις κυριότερες αιτίες νεφρικής βλάβης σήμερα. Έτσι ο επιβαρυντικός ρόλος της παχυσαρκίας στη νεφρική λειτουργία - και όχι μόνο - ήταν εξηγησιμος. Σήμερα ξέρουμε πως ο ρόλος αυτός είναι πολύ πιο πολύπλοκος. Η παχυσαρκία αποτελεί το έδαφος για χρόνια φλεγμονή, μια κατάσταση πραγματικά δηλητηριώδη για τον οργανισμό. Επιπλέον, ο ίδιος ο λιπώδης ιστός δρα σαν ενδοκρινές όργανο, παράγοντας βλαπτικές για τον νεφρό ορμόνες. Η συνηθισμένη όλων αυτών των δράσεων προσβάλλει σε άλλοτε άλλον βαθμό το νεφρικό ιστό. Για όλα τα ανωτέρω θα μιλήσουν εκλεκτοί ειδικοί από την περιοχή μας αλλά και από όλη την Ελλάδα.

Το κοινό και εμάς μας ενδιαφέρει άμεσα να γνωρίζουμε πόσο συνηθισμένο είναι το πρόβλημα. Αν λάβουμε υπόψη μας πως η παχυσαρκία σήμερα έχει ονομαστεί επιδημία, πως στις ΗΠΑ το ένα τρίτο του πληθυσμού είναι υπέρβαρο και πως με την καθιέρωση του νέου τρόπου ζωής συνεχώς θα αυξάνεται, είναι φυσικό να περιμένουμε και αύξηση της νεφροπάθειας που οφείλεται στην παχυσαρκία. Μια θλιβερή πρωτιά της χώρας μας είναι πως οι Έλληνες είναι οι παχύτεροι κάτοικοι της Ευρωπαϊκής Ένωσης. Είναι περίεργο, πως όλοι οι κάτοικοι των Μεσογειακών χωρών είναι βαρύτεροι από τους Βορείους, όπως απέδειξε το Eurostat, αφού η Μεσογειακή διατροφή θεωρείται - και είναι - πολύ υγιεινή. Το παράδοξο εξηγείται αν υπολογίσουμε πως λόγω της οικονομικής ανάπτυξης και του αυξανόμενου πληθυσμού των γυναικών που εργάζονται, κατέληξε οι Έλληνες να υιοθετήσουμε την ταχυφαγία και

επιπλέον να καταναλώνουμε και την πλούσια σε ελαιόλαδο Μεσογειακή δίαιτα. Το τελευταίο αποτελεί και παρήγορο σημείο. Τα καρδιαγγειακά συμβλήματα στην Ελλάδα είναι πολύ χαμηλότερα του μέσου όρου της Ευρώπης, ενώ κατέχουμε την έβδομη καλύτερη θέση σε ένα κατάλογο 191 χωρών. Φαίνεται πως το λάδι μας προστατεύει μέχρι κάποιου σημείου από τις κακές μας συνήθειες, αφού το χρησιμοποιούμε στην υψηλότερη διεθνώς αναλογία των είκοσι λίτρων ανά άτομο ανά έτος με δεύτερη την Ισπανία με μόλις δεκατρία. Παρόμοιο παράδοξο παρατηρήθηκε και στη Γαλλία που παρά την υπερκατανάλωση λιπαρών φαγητών και κυρίως τυριών, οι παθήσεις του καρδιαγγειακού είναι λιγότερες από τις αναμενόμενες. Εκεί το ελιξίριο είναι τα περίφημα γαλλικά κρασιά που καταναλώνονται αφειδώς. Από τα ανωτέρω φαίνεται πόσο πολύπλοκη είναι η διερεύνηση της παχυσαρκίας αφού τα αίτια της δεν είναι μόνο ιατρικά αλλά και κοινωνικά, εθίμων, ψυχολογικά. Υπάρχει συχνά μια αντίθεση ανάμεσα στην εικόνα του Εγώ, δηλαδή της εντύπωσης που εμείς έχουμε για τον εαυτό μας και του εμένα, της εντύπωσης δηλαδή που οι άλλοι έχουν περί του ατόμου μου. Έτσι, όταν το πάχος λίγο - λίγο αθροίζεται δεν το καταλαβαίνουμε, νομίζουμε πως το εγώ μας έχει μείνει αναλλοίωτο, μέχρι που η εικόνα των άλλων για εμένα γίνεται τόσο απορριπτική, ώστε ξαφνικά το συνειδητοποιούμε. Η αντίθεση αυτή γίνεται εντονότερη σε άτομα των πιο φτωχών τάξεων. Ο παχύσαρκος δεν είναι πλέον ο πλούσιος μεγαλομπακάλης της παλιάς αφίσας «Ο πωλών τοις μετρητοίς» αλλά ίσως η καθαρίστρια του μπακάλικου. Διεθνείς στατιστικές διαρκώς επιβεβαιώνουν τη σχέση φτώχειας και πάχους. Τα φρέσκα υγιεινά φαγητά όπως π.χ. τα θαλασσιά και η συμμετοχή σε γυμναστήρια, λέσχες σπόρ κ.ο.κ. είναι ακριβότερα από τις πίτσες και την πολύωρη θέαση τηλεόρασης. Έχει λεχθεί πως αν θέλουμε να καταπολεμήσουμε το πάχος πρέπει να καταπολεμήσουμε τη φτώχεια. Στο συνέδριό μας δεν εξαντλούμε όσο θα θέλαμε τη σχέση παχυσαρκίας και κοινωνίας. Παρ' όλα αυτά στην τελετή έναρξης υπάρχει διάλεξη με θέμα οδοιπορικό στη Ρούμελη, που πέρα από τις συγκεκριμένες πληροφορίες υπενθυμίζει το πραγματικό νόημα του ταξιδεύειν και την απόλαυση της ενεργητικής διασκέδασης, ενώ στη τελετή λήξης υπάρχει μια εν τω βάθει ανάλυση της σχέσης νηστείας και παχυσαρκίας. Όχι μόνο από διαιτητικής άποψης αλλά σαν πνευματική και κοινωνική στάση απέναντι στα βαθύτερα αίτια μιας παχυσαρκιογενούς κοινωνίας.

Τελειώνοντας θα αναφερθώ στα θεραπευτικά μέσα που θα περιγραφούν. Σοβαρή διατροφολογική προσέγγιση, έγκαιρη αντιμετώπιση του διαβήτη και της υπέρτασης, ενδεδειγμένος έλεγχος της νεφρικής λειτουργίας και σε ακραίες περιπτώσεις χειρουργική αποκατάσταση θα αναλυθούν από τους έγκριτους αναλυτές. Ελπίζουμε πως αυτή θα είναι η ωφέλιμη συμβολή του συνεδρίου μας σε ένα φαινόμενο - την παχυσαρκία - που έλαβε διαστάσεις επιδημίας. Ακόμη μεγαλύτερη θα είναι η συμβολή του αν αποτελέσει το έναυσμα για περισσότερη ενασχόληση και της ιατρικής κοινότητας και του κοινού με το θέμα.

**Αθανάσιος Διαμαντόπουλος**  
Πρόεδρος Ε.ΚΟ.Ν.Υ.

# Επιστημονικό Πρόγραμμα

**Πέμπτη 25 Ιουνίου 2009**

---

- 17:30-18:30**    **Εγγραφές**
- 18:30-20:30**    **Στρογγυλή Τράπεζα «Θεραπεία Παχυσαρκίας»**  
Συντονιστής: **Φ. Καλφαρέντζος**  
Εισηγητές:  
**Φωτεινή Αρβανίτη** «Επιδημιολογικά δεδομένα της παχυσαρκίας»  
**Αιμιλία Παπακωνσταντίνου** «Διαιτητική αντιμετώπιση παχυσαρκίας»  
**Σ. Λιβαδάς** «Φαρμακευτική αντιμετώπιση Παχυσαρκίας»  
**Φ. Καλφαρέντζος** «Χειρουργική αντιμετώπιση Παχυσαρκίας»
- 20:30-21:00**    **Τελετή Έναρξης - Χαιρετισμοί**
- 21:00-21:30**    **Εναρκτήρια Ομιλία «Οδοιπορικό στη Ρούμελη»**  
Προεδρείο: **Αθ. Αγραφιώτης, Ν. Νικολακάκης**  
Ομιλητής: **Σ. Ψημένος**
- 21:30**            **Δείπνο**

## Παρασκευή 26 Ιουνίου 2009

---

- 09:00-11:00**     **Στρογγυλή Τράπεζα** «Φλεγμονή - Παχυσαρκία»  
Συντονιστής: Χ. Γώγος  
Εισηγητές:  
Θ. Αλεξανδρίδης «Αντιποκίνες και Παχυσαρκία»  
Γ. Μυσερλής «Διαταραχές αντιποκινών και φλεγμονωδών παραγόντων επί ΧΝΝ»  
Ι. Στεφανίδης «Φλεγμονή και Παχυσαρκία»
- 11:00-11:30**     **Διάλειμμα**
- 11:30-13:30**     **Στρογγυλή Τράπεζα** «Ειδικές μορφές Παχυσαρκίας»  
Συντονιστής: Π. Ζηρογιάννης  
Εισηγητές:  
Α. Χατζητόλιος - Χαρίκλεια Δημητρούλα «Άπνοια - Παχυσαρκία - Υπέρταση»  
Ε. Κουλουριδής «Παιδική Παχυσαρκία και νεφρός»  
Μελπομένη Πέππα «Ορμόνες και Παχυσαρκία»
- 13:30-17:00**     **Διακοπή**
- 17:00-19:00**     **Στρογγυλή Τράπεζα** «Παχυσαρκία - Υπέρταση - Νεφρική Βλάβη»  
Συντονιστής: Δ. Γρέκας  
Εισηγητές:  
Δ. Βλαχάκος «Μηχανισμοί Υπέρτασης επί παχυσαρκίας»  
Δ. Γρέκας «Νεφρική Βλάβη - Ιστολογική εικόνα»  
Π. Ζηρογιάννης «Νεφρική Βλάβη - Κλινική Εικόνα»
- 19:00-21:00**     **Στρογγυλή Τράπεζα** «Διαιτητική και Μεταβολική Προσέγγιση Παχυσαρκίας και Υπέρτασης»  
Συντονιστής: Δ. Βλαχάκος  
Εισηγητές:  
Ελένη Τριανταφυλλίδη «Αντιϋπερτασική αγωγή σε παχύσαρκους ασθενείς»  
Βαΐα Λαμπαδιάρη «Αντιδιαβητική αγωγή και ΧΝΝ»  
Λιάνα Πούλια «Διαιτητική αγωγή σε παχύσαρκους νεφροπαθείς»  
Ε. Λυμπερόπουλος «Υπερλιπιδαιμία και Νεφρική Νόσος»
- 21:00**             **Λήξη**
- 21:30**             **Δείπνο**

## Σάββατο 27 Ιουνίου 2009

---

- 09:00-11:00**     **Στρογγυλή Τράπεζα** «Παχυσαρκία και μέθοδοι Νεφρικής Υποκατάστασης»  
Συντονιστής: Γ. Βέργουλας  
Εισηγητές:  
Κ. Φουρτούνας «Παχυσαρκία και Αιμοκάθαρση»  
Σ. Κατσούδας «Παχυσαρκία και Περιτοναϊκή Κάθαρση»  
Ερασμία Ψημένου «Παχυσαρκία και Μεταμόσχευση»
- 11:00-11:30**     **Διάλεμμα**
- 11:30-12:00**     **Διάλεξη** «Η νηστεία. Πνευματικοί, Ιστορικοί και Κοινωνικοί Παράμετροι»  
Πρόεδρος: Αθ. Διαμαντόπουλος, Αγγελική Ζέρβα  
Ομιλητής: Αρχιμανδρίτης Σ. Λογοθέτης
- 12:00-14:00**     **Συμπεράσματα**  
Πρόεδρος: Δ. Βλαχάκος  
Ομιλητής: Ερασμία Ψημένου
- 14:30**             **Γεύμα**



# Περίληψεις

## ΛΙΠΟΚΥΤΤΑΡΟΚΙΝΕΣ ΚΑΙ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ

Θεόδωρος Αλεξανδρίδης

Καθηγητής Παθολογίας - Ενδοκρινολογίας, Διευθυντής Ενδοκρινολογικού Τμήματος  
Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Πατρών

Ο λευκός λιπώδης ιστός αποτελείται από λιποκύτταρα τα οποία βρίσκονται μέσα σε δίκτυο χαλαρού συνδετικού ιστού μαζί με προ-λιποκύτταρα, ινοβλάστες, κύτταρα του ανοσοποιητικού και άλλα κύτταρα. Εκτός από αποτελεσματική αποθήκη ενέργειας με τη μορφή τριγλυκεριδίων ο λιπώδης ιστός θεωρείται σήμερα ενδοκρινές όργανο το οποίο συμμετέχει στην ρύθμιση της μάζας του και την ενεργειακή ομοιοστασία και επιπλέον παράγει πολλές κυτταροκίνες (λιποκυτταροκίνες) οι οποίες επιδρούν στην αιμόσταση, την αρτηριακή πίεση, τον μεταβολισμό των λιπιδίων και της γλυκόζης, την φλεγμονή και την αθηρωμάτωση. Οι πιο γνωστές λιποκυτταροκίνες είναι η λεπτίνη, η λιπονεκτίνη (adiponectin), η resistin, η visfatin, η omentin, η retinol binding protein 4, η chemerin, η vaspin και apelin καθώς επίσης οι κυτταροκίνες ιντερλευκίνη-6 (IL-6), TNFα και MCP-1.

### Λεπτίνη

Η λεπτίνη (από το ελληνικό λεπτός) είναι η πρώτη λιποκυτταροκίνη που απομονώθηκε. Παράγεται από τα λιποκύτταρα αλλά έχει βρεθεί και σε άλλους ιστούς όπως ο πλακούντας, ο μαστός, ο όρχις, η ωοθήκη, το ενδομήτριο, το στομάχι και σε άλλους. Αποτελείται από 167 αμινοξέα, στο πλάσμα κυκλοφορεί ελεύθερη (βιολογικά δραστική) και δεσμευμένη σε πρωτεΐνες (leptin-binding proteins). Εκκρίνεται κατά ώσεις και εμφανίζει σημαντική ημερονύχτια διακύμανση. Τα επίπεδα της είναι ανάλογα της μάζας του λιπώδους ιστού και της πρόσληψης τροφής ενώ μειώνονται στη νηστεία. Συμμετέχει στην ρύθμιση της ενεργειακής ομοιοστασίας προάγοντας την κατανάλωση ενέργειας και μειώνοντας την πρόσληψη ενέργειας. Θεωρείται ότι επιτελεί τον ρόλο μεταβολικού δείκτη ενεργειακής επάρκειας.<sup>1</sup> Η λεπτίνη δρα στον υποθάλαμο και μειώνει την πρόσληψη τροφής ρυθμίζοντας έτσι την ανάπτυξη του λιπώδους ιστού.

Υποδοχείς λεπτίνης υπάρχουν στον υποθάλαμο αλλά και στο ήπαρ, στον σκελετικό μυ, στην καρδιά, στον νεφρό, στο πάγκρεας και σε άλλους ιστούς. Οι υποδοχείς της ανήκουν στην τάξη I των υποδοχέων των κυτταροκινών, υπάρχουν τρεις υπότυποι (μακρός, βραχύς και διαλυτός) και διάφορες ισομορφές. Οι υποδοχείς διμερίζονται με την πρόσδεση δύο μορίων λεπτίνης και η μεταγωγή του σήματος γίνεται μέσω της οδού της Janus kinase 2 (Jak2) / STAT και μέσω της AMP κινάσης.<sup>2</sup> Ενεργοποίηση των υποδοχέων στον υποθάλαμο καταστέλλει τις ορεξιογόνες οδούς του νευροπεπτιδίου Y (NPY) και agouti-related peptide (AgRP) και διεγείρει τις ανορεξιογόνες οδούς της προ-οπιομελανοκορτίνης (POMC) και cocaine and amphetamine regulated transcript (CART) μέσω των Jak2 / STAT και PI-3 κινάσης οδών.<sup>3</sup> Ενεργοποίηση της PI-3 κινάσης στον τοξοειδή πυρήνα του υποθαλάμου βελτιώνει την ευαισθησία στην ινσουλίνη ανεξάρτητα από την ανορεξιογόνο δράση ενώ η ενεργοποίηση της Jak2 / STAT οδού αναστέλλει την πρόσληψη τροφής. Η λεπτίνη μέσω ενεργοποίησης της AMP κινάσης και έμμεσα μέσω των δράσεων στο ΚΝΣ περιορίζει την άθροιση λίπους τόσο στο ήπαρ όσο και στο πάγκρεας βελτιώνοντας έτσι την λειτουργία των β-κυττάρων. Η ινσουλίνη προάγει την βιοσύνθεση και την έκκριση της λεπτίνης, υπάρχει δηλαδή μια αμφίδρομη σχέση μεταξύ τους σχηματίζοντας ένας σύστημα ανάδρασης (adipo-insular feedback loop ή adipoinsular axis).<sup>4</sup>

Συγγενής έλλειψη λεπτίνης προκαλεί σοβαρού βαθμού παχυσαρκία και η χορήγηση της μειώνει το σωματικό βάρος, ενώ σε άτομα με λιποδυστροφία βελτιώνει την ομοιοστασία της γλυκόζης. Εντούτοις σε άτομα με την κοινή παχυσαρκία τα αποτελέσματα ήταν απόγοιτευτικά καθώς φαίνεται ότι έχουν αντίσταση στην δράση της λεπτίνης η οποία πιθανόν να οφείλεται αφενός σε μειωμένη δράση στον υποθάλαμο λόγω μειωμένης διαπερατότητας του αιματοεγκεφαλικού φραγμού σε καταστάσεις με υπερλεπτιναιμία, όπως είναι η παχυσαρκία και αφετέρου λόγω μειωμένης σηματοδότησης μέσω της οδού Jak2 / STAT.<sup>5</sup>

Η έλλειψη λεπτίνης και η αντίσταση στην δράση της δεν προκαλεί μόνο υπερφαγία και άθροιση

λίπους στους μυς, ήπαρ και άλλα όργανα αλλά και δυσλειτουργία διαφόρων νευροενδοκρινικών αξόνων (αναπαραγωγικού, θυρεοειδικού, επινεφριαδικού) και επιπλέον δυσλειτουργία του ανοσοποιητικού και του αυτονόμου νευρικού (θερμορύθμιση, κατανάλωση ενέργειας).<sup>6</sup> Η σύγχρονη αντίληψη για την κύρια λειτουργία της λεπτίνης είναι ότι ενημερώνει διάφορα όργανα πως υπάρχει αρκετή ενέργεια για την επιβίωση του οργανισμού. Εν τούτοις ο κύριος φυσιολογικός της ρόλος είναι να σηματοδοτεί ότι υπάρχουν ανεπαρκή αποθέματα ενέργειας παρά περίσσεια αποθεμάτων.

### **Λιπονεκτίνη (adiponectin)**

Η λιπονεκτίνη είναι η αφθονότερη πρωτεΐνη που εκκρίνει ο λιπώδης ιστός. Κυκλοφορεί σε διάφορες ισομορφές και σχηματίζει τριμερή, εξαμερή ή 12-18/μερή τα οποία έχουν διαφορετικές βιολογικές δράσεις. Έχει δύο υποδοχείς (AdipoR1 και AdipoR2) οι οποίοι εκφράζονται σε όλους τους ιστούς, η έκφρασή τους όμως διαφέρει.<sup>7</sup> Τα επίπεδα της στο πλάσμα είναι μειωμένα στην παχυσαρκία που συνοδεύεται από αντίσταση στην ινσουλίνη. Τα χαμηλά επίπεδα συσχετίζονται με την εκδήλωση σακχαρώδη διαβήτη, υπέρτασης και αθηρωμάτωσης καθώς και με ενδοθηλιακή δυσλειτουργία.<sup>8</sup> Οι μορφές υψηλού μοριακού βάρους εμφανίζουν αντίστροφη συσχέτιση με τον σακχαρώδη διαβήτη και το μεταβολικό σύνδρομο.

Η λιπονεκτίνη βελτιώνει την ευαισθησία στην ινσουλίνη αυξάνοντας την ενεργειακή κατανάλωση και την οξειδωση των λιπαρών οξέων μέσω διέγερσης της ενεργοποιούμενης από το AMP πρωτεϊνικής κινάσης και μέσω αυξημένης έκφρασης των γονιδίων στόχων των PPARα υποδοχέων (π.χ. CD36, acyl-coenzyme oxidase και uncoupling protein 2). Εναλλακτικά η λιπονεκτίνη μπορεί να βελτιώσει τις μεταβολικές παραμέτρους αυξάνοντας τον υποδόριο λιπώδη ιστό και μειώνοντας την διήθηση του από μακροφάγα, με παρόμοιο δηλαδή μηχανισμό που το επιτυγχάνουν και οι PPARγ αγωνιστές, δηλαδή οι γλιταζόνες (θειαζολιδινεδιόνες). Οι γλιταζόνες είναι γνωστό ότι αυξάνουν τα επίπεδα της λιπονεκτίνης, κυρίως τις μορφές υψηλού μοριακού βάρους 2- έως 3-φορές και βελτιώνουν την ευαισθησία στην ινσουλίνη μετακινώντας το λίπος από τις έκτοπες θέσεις εναπόθεσης στον υποδόριο λιπώδη ιστό.<sup>9</sup> Οι δράσεις των γλιταζονών μειώνονται σημαντικά απουσία λιπονεκτίνης.

Η λιπονεκτίνη έχει επίσης προστατευτική επίδραση στα αγγεία μέσω αύξησης της παραγωγής NO στο ενδοθήλιο των αγγείων και μέσω δράσεων στα μόρια προσκόλλησης και τους υποδοχείς εκκαθαριστές (scavenger receptors) των μακροφάγων.<sup>8</sup> Τέλος η λιπονεκτίνη συμμετέχει στην ενεργειακή ομοιοστασία αυξάνοντας την πρόσληψη τροφής μέσω ενεργοποίησης της AMP κινάσης στον υποθάλαμο.

### **Resistin (αντιστασίνη)**

Η resistin ανακαλύφθηκε σαν μια πρωτεΐνη του λιπώδους ιστού της οποίας η έκφραση μειώνεται από την χορήγησή γλιταζονών σε ποντικούς και τα επίπεδα της είναι αυξημένα σε ποντικούς με αντίσταση στην ινσουλίνη. Η χορήγηση αντισωμάτων που εμποδίζουν την δράση της βελτιώνει την ευαισθησία στην ινσουλίνη και την πρόσληψη γλυκόζης από τους ιστούς.<sup>8</sup> Άλλες μελέτες δείχνουν ότι στον ποντικό αυξάνει την ηπατική παραγωγή γλυκόζης.

Ο ρόλος της resistin στον άνθρωπο δεν είναι ξεκάθαρος. Στον ποντικό παράγεται από τα λιποκύτταρα ενώ στον άνθρωπο από τα μακροφάγα του στρώματος του λιπώδους ιστού. Οι υποδοχείς της δεν έχουν ταυτοποιηθεί.<sup>10</sup> Στον άνθρωπο διάφορες μελέτες αναφέρουν αντικρουόμενα ευρήματα ως προς την συσχέτιση της με την αντίσταση στην ινσουλίνη.<sup>8</sup> Πρόσφατη μεγάλη μελέτη των απογόνων της μελέτης Framingham έδειξε συσχέτιση με την αντίσταση στην ινσουλίνη η οποία όμως είναι ασθενέστερη από αυτήν της λιπονεκτίνης.<sup>8</sup>

### **Visfatin**

Η visfatin εκφράζεται σε πολλούς ιστούς. Αρχικά ταυτοποιήθηκε σαν πρωτεΐνη που συμμετέχει στην ωρίμανση των Β-λεμφοκυττάρων και στην συνέχεια διαπιστώθηκε ότι εμφανίζει υψηλή έκφραση ιδιαίτερα στο σπλαχνικό λίπος από όπου προέρχεται και το όνομά της. Αρχικά θεωρήθηκε ότι έχει ινσουλινομιμητική δράση στον άνθρωπο όμως τα ευρήματα είναι αντιφατικά όσον αφορά

την συσχέτισή της με τον δείκτη μάζας σώματος, την αντίσταση στην ινσουλίνη και τον σακχαρώδη διαβήτη.<sup>8</sup> Σήμερα γνωρίζουμε ότι η visfatin είναι η εξωκυττάρια μορφή του ενζύμου φωσφοριβосуλτρανσφεράση (Nampt) που είναι απαραίτητο στην βιοσυνθετική οδό του NAD το οποίο με την σειρά του έχει καθοριστική σημασία στην έκκριση της ινσουλίνης από την γλυκόζη.<sup>11</sup>

### Omentin

Η omentin είναι μια νέα λιποκυτταροκίνη, κωδικοποιείται από δύο γονίδια (1 και 2), η οποία εκφράζεται ειδικά και σε αφθονία στο σπλαγχνικό λίπος και πιθανόν συμμετέχει στην ρύθμιση της δράσης της ινσουλίνης. Τα επίπεδα πλάσματος της omentin 1 και η έκφραση του γονιδίου στον λιπώδη ιστό είναι μειωμένα στην παχυσαρκία και εμφανίζουν θετική συσχέτιση με την λιπονεκτίνη πλάσματος και την HDL και αρνητική συσχέτιση με την περίμετρο μέσης, το BMI και την αντίσταση στην ινσουλίνη.<sup>12</sup>

### Apelin

Η apelin παράγεται και εκκρίνεται από λιποκύτταρα, αγγεία του στρώματος και άλλα όργανα (καρδιά). Τα επίπεδά της αυξάνουν στην παχυσαρκία και από την ινσουλίνη. Συμμετέχει στην λειτουργία του καρδιαγγειακού και την ομοιοστασία του ύδατος καθώς αυξάνει την καρδιακή συστολή και μειώνει την αρτηριακή πίεση.<sup>13</sup> Εμφανίζει ευνοϊκές μεταβολικές επιδράσεις όπως και η λιπονεκτίνη μέσω αύξησης των επιπέδων της λιπονεκτίνης, των αποσυζευκτικών πρωτεϊνών στο φαιό λίπος και της κατανάλωσης ενέργειας.<sup>14</sup> Το γονίδιο της εμφανίζει μεγάλη ομολογία με το γονίδιο του υποδοχέα AT1 της αγγειοτασίνης II. Η αγγειοτασίνη II προκαλεί μειωρύθμιση της έκφρασης της apelin ενώ οι αποκλειστές των AT1 υποδοχέων έχουν το αντίθετο αποτέλεσμα.<sup>15</sup> Η έκφρασή της μειώνεται στην καρδιακή ανεπάρκεια. Η χορήγηση της σε πειραματόζωα ασκεί θετική ινότροπη δράση σε φυσιολογικές καρδιές και σε ανεπαρκείς.<sup>16</sup>

### ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Beltowski J: 2006. Leptin and atherosclerosis. *Atherosclerosis* 189:47–60.
2. Lago F, Diéguez C, Gomez-Reino J, Gualillo O: 2007. The emerging role of adipokines as mediators of inflammation and immune responses. *Cytokine Growth Factor Rev*
3. Prodi E, Obici S. (2006) Minireview: the brain as a molecular target for diabetic therapy. *Endocrinology* 147:2664–9.18:313–325.
4. Kieffer TJ, Habener JF. (2000) The adipoinsular axis: effects of leptin on pancreatic beta-cells. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 278:E1-E14.
5. Rabe K, Lehrke M, Parhofer KG, Broedl UC: 2008. Adipokines and insulin resistance. *Mol Med* 14: 741-751.
6. Bluher S and Mantzoros CS: Leptin in humans: lessons from translational research *Am J Clin Nutr* 2009. 89(suppl):991S–7.
7. Kadowaki T, Yamauchi T, Kubota N, Hara K, Ueki K, Tobe K 2006 Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes, and the metabolic syndrome. *J Clin Invest* 116:1784–1792
8. Rasouli N and Kern PA: Adipocytokines and the metabolic complications of obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 93: S64–S73, 2008
9. Kadowaki T, Yamauchi T, Kubota N 2008 The physiological and pathophysiological role of adiponectin and adiponectin receptors in the peripheral tissues and CNS. *FEBS Lett* 582:74–80
10. Trujillo ME, Scherer PE: 2006. Adipose tissue-derived factors: impact on health and disease. *Endocr Rev* 27:762–778
11. Revollo JR, Korner A, Mills KF, Satoh A, Wang T, Garten A, et al. Nampt/PBEF/Visfatin regulates insulin secretion in beta cells as a systemic NAD biosynthetic enzyme. *Cell Metab* 2007;6:363e375.
12. De Souza CM, Yang RZ, Lee MJ, et al: 2007. Omentin plasma levels and gene expression are decreased in obesity. *Diabetes* 56: 1655–1661.
13. Kleinz MJ, Davenport AP. Emerging roles of apelin in biology and medicine. *Pharmacol Ther* 2005;107:198e211.
14. Higuchi K, Masaki T, Gotoh K, et al: 2007. Apelin, an APJ receptor ligand, regulates body adiposity and favors the messenger ribonucleic acid expression of uncoupling proteins in mice. *Endocrinology* 148: 2690–2697.
15. Iwanaga Y, Kihara Y, Takenaka H, Kita T: 2006. Down-regulation of cardiac apelin system in hypertrophied and failing hearts: possible role of angiotensin II–angiotensin type 1 receptor system. *J Mol Cell Cardiol* 41:798–806.
16. Berry MF, Pirolli TJ, Jayasankar V, et al: 2004. Apelin has in vivo inotropic effects on normal and failing hearts. *Circulation* 110: II187–II193.

# ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑΣ

Φωτεινή Αρβανίτη

Διαιτολόγος MSC, Υγειονομική Μονάδα Βουλής των Ελλήνων

Ως παχυσαρκία ορίζεται η υπερβολική συσσώρευση σωματικού λίπους. Η αύξηση του σωματικού λίπους συνεπάγεται και αύξηση του σωματικού βάρους. Από το 1948 ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας έχει εντάξει την παχυσαρκία στον κατάλογο των παθήσεων. Το υπερβολικό σωματικό βάρος είναι σήμερα ο 6<sup>ος</sup> πιο σημαντικός παράγοντας κινδύνου άλλων νοσημάτων. Την τελευταία δεκαετία η επίπτωση της παχυσαρκίας των ενηλίκων έχει αυξηθεί κατά 37%. Στην Αμερική το 63% του πληθυσμού είναι υπέρβαροι (ΔΜΣ >25) ενώ το 31% παχύσαρκοι (ΔΜΣ>30). Στην Ευρώπη ένας στους τέσσερις είναι παχύσαρκος, ενώ η Ασία και η Αφρική έχουν πολύ χαμηλότερα ποσοστά παχυσαρκίας. Σύμφωνα με στοιχεία του IOTF (International Obesity Taskforce) έως το 2030 τα ποσοστά παχυσαρκίας είναι πιθανό να διπλασιαστούν. Σύμφωνα με τα στοιχεία της Ευρωπαϊκής Στατιστικής Υπηρεσίας, η Ελλάδα κατέχει την πρώτη θέση στην Ευρώπη στους άνδρες με ποσοστό παχυσαρκίας 26,7%, ενώ στις γυναίκες μοιράζεται την δεύτερη θέση με τη Μεγάλη Βρετανία με ποσοστό 17,8%. Σε ότι αφορά στην παιδική παχυσαρκία σύμφωνα με στοιχεία του World Heart Federation 22 εκατομμύρια παιδιά προσχολικής ηλικίας (<6 ετών) παγκοσμίως και 150 εκατομμύρια σχολικής ηλικίας (6-14 ετών) θεωρούνται υπέρβαροι. Σύμφωνα με στοιχεία της Ευρωπαϊκής ένωσης το 2010 υπολογίζεται ότι 26 εκατομμύρια παιδιά προσχολικής ηλικίας θα είναι υπέρβαροι ή παχύσαρκα, αυξανόμενων κατά 1,3 εκατομμύρια παιδιά ανά έτος.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Cole TJ, Bellizzi MC, Flegal KM, et al. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. *BMJ* 2000;320:1240-3.
2. Foreyt J, Goodrick K. The ultimate triumph of obesity. *Lancet* 1995;346:134-5.
3. Kapantais E, Tzotzas T, Ioannidis I, et al. First national epidemiological survey on the prevalence of obesity and abdominal fat distribution in Greek adults. *Ann Nutr Metab* 2006;50:338-8.
4. Kosti RI, Panagiotakos DB. The epidemic of obesity in children and adolescents in the world. *Cent Eur J Public Health* 2006;14:151-9.
5. Panagiotakos DB, Pitsavos C, Chrysochoou C, et al. Epidemiology of overweight and obesity in a Greek adult population: the ATTICA study. *Obes Res* 2004;12:1914-20.
6. Bertias G, Mamas I, Linardakis M, et al. Overweight and obesity in relation to cardiovascular disease risk factors among medical students in Crete, Greece. *BMC Public Health* 2003;8:3.
7. Haftenberger M, Lahmann PH, Panico S, et al. Overweight, obesity and fat distribution in 50 to 64 year old participants in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Public Health Nutr* 2002;5:1147-62.

# ΠΑΘΟΓΕΝΕΤΙΚΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ ΚΑΙ ΝΕΦΡΙΚΗΣ ΒΛΑΒΗΣ ΣΤΗΝ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ

Δημήτριος Β. Βλαχάκος

Αναπληρωτής Καθηγητής Παθολογίας - Νεφρολογίας,  
Β' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο «ΑΤΤΙΚΟΝ»

Η παχυσαρκία σαν την υπέρταση πολυπαραγοντική νόσος, για την ανάπτυξη της οποίας ευθύνονται γενετικοί και περιβαλλοντικοί παράγοντες. Η σημασία της κληρονομικότητας γίνεται φανερή από τριών ειδών μελέτες. Σε μελέτες με δίδυμους, αν οι δίδυμοι είναι μονοζυγωτικοί το βάρος τους συσχετίζεται κατά τον υψηλό συντελεστή 0,66, ενώ αν είναι διζυγωτικοί το βάρος τους συσχετίζεται με πολύ χαμηλότερο συντελεστή 0,26. Δεύτερον, αύξηση ή απώλεια βάρους συνεπάγεται αύξηση ή μείωση του μεγέθους, αλλά όχι του αριθμού των λιποκυττάρων, ο αριθμός των οποίων κληρονομείται και καθορίζεται πολύ νωρίς στην ζωή του κάθε ατόμου. Τέλος, ταυτόχρονες μελέτες με αξονική τομογραφία και PET Scan έδειξαν πως οι παχύσαρκοι γεννώνται χωρίς φαιό λίπος, που είναι τό είδος του λίπους που αποδίδει ενέργεια, αλλά με λευκό λίπος, που είναι το είδος του λίπους, που αποθηκεύει ενέργεια.

Το περιβάλλον που ζούμε στις ανεπτυγμένες χώρες είναι «τοξικό» για την υγεία γιατί οι προσφερόμενες θερμίδες και το αλάτι ευρίσκονται εν αφθονία. Πράγματι, η προσφερόμενη μέση μερίδα σήμερα περιέχει τον διπλάσιο αριθμό θερμίδων (>1000 θερμίδες) σε σύγκριση με ότι συνέβαινε 20 χρόνια πριν και η πρόσληψη του άλατος υπερβαίνει πολλές φορές τα 15 g ημερησίως! Αυτές οι κακές διατροφικές συνήθειες και η έλλειψη σωματικής άσκησης ευθύνονται εν πολλοίς για την επιδημία παχυσαρκίας στις ονομαζόμενες ανεπτυγμένες Δυτικού τύπου κοινωνίες. Για παράδειγμα, η μελέτη PAMELA που διενεργήθη στην γειτονική μας Ιταλία έδειξε, πως σε μεσήλικες το ποσοστό των υπέρβαρων ήταν 38% και των παχύσαρκων το 14%. Και αφού η παχυσαρκία αποτελεί έναν από τους κυριότερους παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη νέου σακχαρώδη διαβήτη, δεν είναι απορίας άξιο για την επιδημία του σακχαρώδους διαβήτη, που ακολουθεί κατά πόδας την επιδημία της παχυσαρκίας. Σε αυτήν την ανασκόπηση θα καταδείξουμε ότι η παχυσαρκία συνδέεται με την νεφρική νόσο μέσω πολλαπλών παθογενετικών μηχανισμών, που περιλαμβάνουν την υπέρταση, το μεταβολικό σύνδρομο και τον σακχαρώδη διαβήτη με μεσολαβητές μόρια φλεγμονής, ελεύθερες ρίζες οξυγόνου, λιπαρά οξέα κλπ.

## ΠΑΘΟΓΕΝΕΤΙΚΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ ΣΤΗΝ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ

Όπως φαίνεται και στην Εικόνα 1, ο λιπώδης ιστός είναι ο μεγαλύτερος ενδοκρινής αδένας του οργανισμού και εκκρίνει πολλούς παράγοντες φλεγμονής (TNF- $\alpha$ , IL-6 κλπ), ενεργοποιεί το ιστικό σύστημα ρενίνης-αγγειοτασίνης και παράγει αγγειοτασινογόνο και αγγειοτασίνη II, και εκκρίνει λεπτίνη. Αυτά τα μόρια ευθύνονται για την αντίσταση της περιφέρειας στην ινσουλίνη και την υπερινσουλιναιμία, για πολλές εκδηλώσεις του μεταβολικού συνδρόμου (αύξηση των ελεύθερων λιπαρών οξέων και των ελεύθερων ριζών οξυγόνου) και για την δυσλειτουργία του ενδοθηλίου. Πράγματι, χορήγηση πιογλιταζόνης (αγωνιστής του υποδοχέα PPAR $\gamma$ ) σε παχύσαρκους επίμυς προστάτευσε από την ανάπτυξη υπέρτασης, αφού ελάττωσε τις ελεύθερες ρίζες οξυγόνου και αύξησε την παραγωγή NO. Όπως αναμένεται, η παραγωγή των ανωτέρω μορίων προκαλεί στους παχύσαρκους αυξημένη επίπτωση και επιπλοασμό της υπέρτασης, της στεφανιαίας νόσου με εμφράγματα μυοκαρδίου και καρδιακή ανεπάρκεια, των εγκεφαλικών επεισοδίων και της νεφρικής νόσου με πρωτεϊνουρία.

Οι μηχανισμοί υπέρτασης επί παχυσαρκίας δεν έχουν πλήρως διαλευκανθεί. Μετά την ανάπτυξη της παχυσαρκίας παρατηρείται υπερέκκριση δύο βασικών ορμονών και ταυτόχρονα αντί-

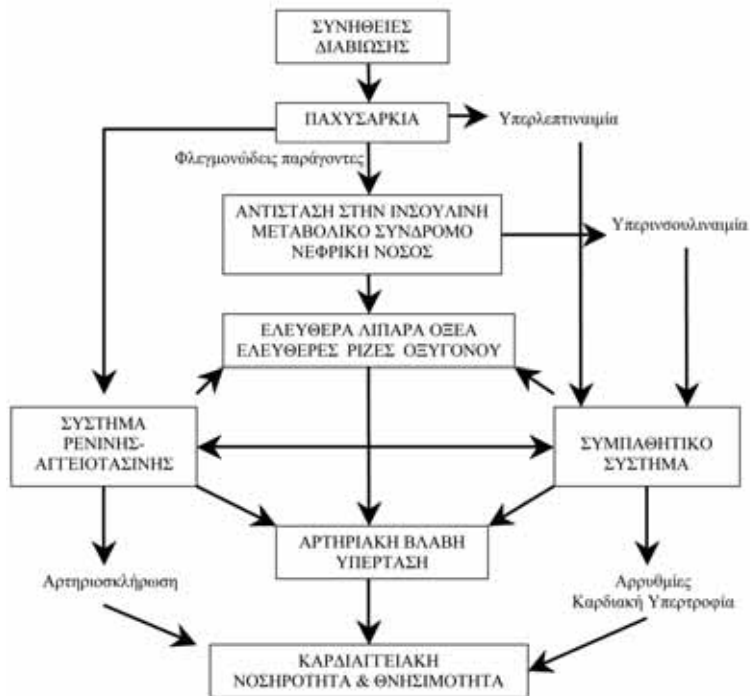
σταση στην δράση τους σε ιστικό επίπεδο. Πρόκειται για την ινσουλίνη, που εκκρίνεται από το πάγκρεας και για την λεπτίνη, που εκκρίνεται από τον λιπώδη ιστό. Τα επίπεδα και των δύο αυτών ορμονών στο πλάσμα παχυσάρκων πειραματοζώων και ανθρώπων είναι αυξημένα.

Η υπερινσουλιναμία, πρωτοπαθώς ή δευτεροπαθώς σχετίζεται με αυξημένη κατακράτηση άλατος από τους νεφρούς. Αυτό μπορεί να συμβαίνει γιατί η ινσουλίνη δρα απ' ευθείας στις αντλίες διαχείρισης νατρίου στα επιθηλιακά κύτταρα των ουροφόρων σωληναρίων και εμμέσως μέσω δράσης της ινσουλίνης και της λεπτίνης στο Κεντρικό Νευρικό Σύστημα, που καταλήγει σε ενεργοποίηση του Συμπαθητικού Συστήματος (ΣΣ), το οποίο ως γνωστόν προκαλεί αρρυθμίες, αγγειοσπασση, αύξηση της καρδιακής παροχής και καρδιακή υπερτροφία. Το Σύστημα Ρενίνης Αγγειοτασίνης Αλδοστερόνης (ΣΡΑΑ) είναι περισσότερο ενεργοποιημένο στους παχυσάρκους μέσω πολλών μηχανισμών. Ο ίδιος ο λιπώδης ιστός υπερεκκρίνει αγγειοτασινογόνο και αγγειοτασίνη II. Το ΣΣ ευθύνεται μέσω των αδρενεργών ινών προς την παρασπειραματική συσκευή για την έκκριση του 30% της ρενίνης από τον νεφρό. Το ΣΡΑΑ με την σειρά του κατακρατεί αλάτι από τα ουροφόρα σωληνάκια, αυξάνει τις περιφερικές αντιστάσεις και την αρτηριακή πίεση, συμμετέχει στον μηχανισμό της αρτηριοσκλήρωσης και επιταχύνει την μικροαγγειοπάθεια, που μεταφράζεται σαν αμφιβληστροειδοπάθεια και νεφρική νόσο με πρωτεϊνουρία. Ειδικότερα η αλδοστερόνη είναι αυξημένη σε ασθενείς με κεντρική παχυσαρκία. Η υπερέκκριση αλδοστερόνης, που παρατηρείται στους παχύσαρκους δεν εξαρτάται μόνο από την δράση της αγγειοτασίνης στα επινεφρίδια, αλλά και από την παραγωγή από τον ίδιο τον λιπώδη ιστό ορμονών, που ευοδώνουν την παραγωγή αλατοκορτικοστεροειδών. Πράγματι, η επρελενόνη, αναστολέας της αλδοστερόνης, χορηγούμενη σε σκύλους προλαμβάνει την ανάπτυξη υπέρτασης χωρίς να εμποδίσει την ανάπτυξη παχυσαρκίας.

Το σύστημα της μελανοκορτίνης στον εγκέφαλο φαίνεται να ολοκληρώνει τα σήματα από την ινσουλίνη, την λεπτίνη και τις άλλες ορμόνες, που εμπλέκονται με την ρύθμιση του ενεργειακού ισοζυγίου και της αρτηριακής πίεσης στα πειραματόζωα και στον άνθρωπο. Για παράδειγμα υπέρβαρα και παχύσαρκα άτομα με μεταλλαγμένο και ανενεργό τον υποδοχέα 4 της μελακορτίνης είχαν χαμηλότερη πίεση από τους μάρτυρες και όταν έλαβαν αγωνιστή του υποδοχέα αυτού από το στόμα άυξισαν κατά 10/6 mmHg την πίεση τους.

Τέλος, η άπνοια του ύπνου, που συνυπάρχει σε μεγάλο ποσοστό παχυσάρκων ατόμων, μπορεί με την σειρά της να ενεργοποιήσει το ΣΣ και το ΣΡΑΑ και να συνεισφέρει στην γένεση και διατήρηση της υπέρτασης. Ας σημειωθεί πως μαζί με τις θερμίδες, τα παχύσαρκα άτομα καταναλώνουν και μεγάλες ποσότητες άλατος καθιστώντας την υπέρταση σοβαρότερη και δυσκολότερα να τιθασευθεί.

**Εικόνα 1.:** Παθογενετικοί μηχανισμοί ανάπτυξης υπέρτασης, νεφρικής νόσου και καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνησιμότητας σε παχύσαρκους ασθενείς.



#### **ΣΥΝΙΣΤΩΜΕΝΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**

1. Friedman O, Logan AG. Sympathoadrenal mechanisms in the pathogenesis of sleep apnea-related hypertension. *Curr Hypertens Rep.* 2009;11(3):212-6.
2. Spalding KL, Amer E, Westermark PO, Bernard S, Buchholz Dynamics of fat cell turnover in humans. *Nature.* 2008;453(7196):783-7.
3. van Marken Lichtenbelt WD, Vanhommelrig JW, Smulders NM Cold-activated brown adipose tissue in healthy men. *N Engl J Med.* 2009;360(18):1917.
4. Greenfield JR, Miller JW, Keogh JM Modulation of blood pressure by central melanocortineric pathways. *N Engl J Med.* 2009;360(1):44-52.
5. Tiwari S, Riazi S, and Ecelbarger CA. Insulin's impact on renal sodium transport and blood pressure in health, obesity, and diabetes. *Am J Physiol Renal Physiol,* 2007; 293(4): F974 - F984.
6. Masuzaki H, Yamamoto H, Kenyon CJ, et al. Transgenic amplification of glucocorticoid action in adipose tissue causes high blood pressure in mice. *J Clin Invest.* 2003; 112: 83–90
7. Goodfriend TL, Ball DL, Egan BM, Campbell WB, Nithipatikom K. Epoxy-keto derivative of linoleic acid stimulates aldosterone secretion. *Hypertension.* 2004; 43: 358–363.
8. Dobrian AD, Schriver SD, Khraibi AA, Prewitt RL. Pioglitazone prevents hypertension and reduces oxidative stress in diet-induced obesity. *Hypertension.* 2004; 43: 48–56.

## ΝΕΦΡΙΚΗ ΒΛΑΒΗ - ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

Δημήτριος Γρέκας

Καθηγητής Παθολογίας - Νεφρολογίας, Διευθυντής Α' Προπαιδευτικής Παθολογικής Κλινικής Α.Π.Θ., Γενικό Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο «Α.Χ.Ε.Π.Α.» Θεσ/κης

Η παχυσαρκία ορίζεται ως δείκτης μάζας σώματος (Body Mass Index, BMI)  $> 30\text{kg/m}^2$ . Ιστολογικές μελέτες σε παχύσαρκα πειραματόζωα έδειξαν έκπτυξη της κάψας του Bowman, κυτταρική υπερπλασία των ποδοκυττάρων, πάχυνση της βασικής μεμβράνης των τριχοειδών του σπειράματος και των ουροφόρων σωληναρίων, υπερπλασία του μεσαγγείου και γενικά αύξηση του μεγέθους των νεφρών.<sup>1</sup> Ιστολογικές μελέτες σε νεφρούς παχύσαρκων ασθενών αναφέρουν σπειραματοπάθεια σχετιζόμενη με παχυσαρκία (obesity related glomerulopathy, ORG), η οποία περιλαμβάνει αύξηση του μεγέθους των σπειραμάτων (σπειρατομεγαλία), υπερπλασία του μεσαγγείου, τήξη και διαπλάτυνση των ποδοειδών προσεκβολών των ποδοκυττάρων με συχνότερη ιστολογική εικόνα της εστιακής και τμηματικής σπειρατοσκλήρυνσης (ΕΤΣΚ).

Οι Weisinger και συν<sup>2</sup> το 1974 περιέγραψαν για πρώτη φορά ότι το νεφρωσικό σύνδρομο ασθενών με μαζική παχυσαρκία είναι επιπλοκή του υπερβολικού βάρους των ασθενών και η πρωτεϊνουρία αυτών ελαττώθηκε όταν έχασαν βάρος. Η ιστολογική εικόνα δεν ήταν σαφής στις δυο περιπτώσεις, ενώ για τις άλλες δυο ήταν παρόμοια προς την εστιακή σπειρατοσκλήρυνση.

Το 1987 οι Jennette και συν<sup>3</sup> περιέγραψαν μια περίπτωση ασθενούς με μαζική παχυσαρκία και σύνδρομο άπνοιας του ύπνου, ο οποίος εμφάνισε νεφρωσικό σύνδρομο και στη συνέχεια χρόνια νεφρική νόσο. Η νεφρική βιοψία που έγινε στον ασθενή έδειξε εστιακή και τμηματική σπειρατοσκλήρυνση.

Το 1995 οι Praga και συν<sup>4</sup> μελέτησαν 17 παχύσαρκους ασθενείς με πρωτεϊνουρία. Σε 5 ασθενείς που έγινε βιοψία νεφρού βρέθηκε ότι 2/5 είχαν εστιακή σπειρατοσκλήρυνση, 2/5 ελάχιστες αλλοιώσεις και 1/5 υπερπλασία του μεσαγγείου.

Το 2001 οι Henegar και συν<sup>5</sup> σε πειραματική μελέτη σε σκύλους διερεύνησαν τις ιστολογικές και λειτουργικές βλάβες που συμβαίνουν στα πρώιμα στάδια της παχυσαρκίας που προκαλείται από δίαιτα υψηλής περιεκτικότητας σε λίπη. Οι ιστολογικές βλάβες περιελάμβαναν σπειρατομεγαλία, ήτοι διάταση της κάψας του Bowman, αύξηση της μεσαγγειακής θεμέλιας ουσίας, πάχυνση της βασικής μεμβράνης, τόσο των τριχοειδών αγγείων του σπειράματος όσο και των νεφρικών σωληναρίων και υπερπλασία του κυτταρικού πληθυσμού ανα σπείραμα.

Οι Adelman και συν<sup>6</sup> δημοσίευσαν 7 περιπτώσεις εφήβων με βαριά παχυσαρκία, πρωτεϊνουρία και εστιακή και τμηματική σπειρατοσκλήρυνση (ΕΤΣΚ). Διαπίστωσαν ότι η παθογένεια της ΕΤΣΚ που συνδέεται με την παχυσαρκία είναι διαφορετική της ιδιοπαθούς ΕΤΣΚ και δεν φαίνεται να έχει ανοσολογική βάση. Έτσι, παχύσαρκοι έφηβοι θα πρέπει να εξετάζονται για πρωτεϊνουρία, η οποία μπορεί να είναι η πρώτη εκδήλωση της ΕΤΣΚ που οδηγεί στη συνέχεια σε χρόνια νεφρική νόσο.

Η πρώτη συστηματική μελέτη της ιστοπαθολογίας του νεφρού έγινε το 2001 από τους Kambham και συν<sup>7</sup> όταν διαπίστωσαν ότι σε ένα υλικό 6818 νεφρικών βιοψιών που έγιναν από το 1986 μέχρι το 2000 υπήρχε αύξηση της σπειραματοπάθειας της σχετιζόμενης με την παχυσαρκία (ORG) κατά 10% (0,2% σε 2%  $p < 0,0001$ ). Μορφολογικά η ORG περιελάμβανε 57 περιπτώσεις ΕΤΣΚ και σπειρατομεγαλία και 14 περιπτώσεις μόνο με σπειρατομεγαλία. Διαπίστωσαν επίσης ότι η ORG διακρίνεται από την ιδιοπαθή ΕΤΣΚ σε ότι αφορά την μικρότερη συχνότητα εμφάνισης νεφρωσικού συνδρόμου, την καλύτερη πορεία και πρόγνωση, έχει σταθερή μορφολογική εικόνα σπειρατομεγαλίας και ηπιότερη βλάβη στις ποδοειδείς προσεκβολές των ποδοκυττάρων. Η κατά 10 φορές αύξηση στη συχνότητα εμφάνισής ORG μέσα σε 15 χρόνια δείχνει ότι η παχυ-



σαρκία και οι συνέπεια αυτής ιστολογικές βλάβες των νεφρών έχουν πάρει επιδημικές διαστάσεις και αποτελούν πλέον ένα νέο πρόβλημα διαγνωστικό και θεραπευτικό.

Οι Praga και συν<sup>8</sup> σε μια νέα μελέτη που περιελάμβανε 15 παχύσαρκους ασθενείς με ΕΤΣΚ (ΟΒ-ΕΤΣΚ) και 15 μη παχύσαρκους με ιδιοπαθή ΕΤΣΚ (Ι-ΕΤΣΚ) βρήκαν ότι οι ασθενείς με ΟΒ-ΕΤΣΚ είχαν διαφορετική κλινική και ιστολογική εικόνα από τις περιπτώσεις με Ι-ΕΤΣΚ (φτωχή πρόγνωση, ταχύτερη εξέλιξη προς χρόνια νεφρική νόσο).

Το 2006 οι Rea και συν<sup>9</sup> σε μελέτη που περιελάμβανε 49 δότες νεφρού παχύσαρκους και 41 δότες νεφρού μη παχύσαρκους βρήκαν ότι οι παχύσαρκοι δότες είχαν στη βιοψία νεφρού μεγαλύτερη επιφάνεια σπειραμάτων και διάταση των νεφρικών σωληναρίων (σπειραματομεγαλία).

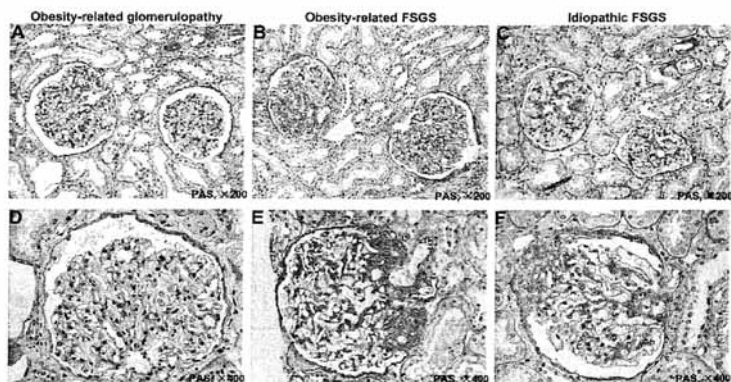
Οι Goumenos και συν<sup>10</sup> σε υπερμικροσκοπική μελέτη των πρώιμων ιστολογικών βλαβών του νεφρού σε 18 ασθενείς με κακοήθη παχυσαρκία βρήκαν ότι η σπειραματομεγαλία και οι αλλοιώσεις που είναι παρόμοιες με εκείνες της διαβητικής νεφροπάθειας είναι συχνό εύρημα σε ασθενείς με κακοήθη παχυσαρκία, ακόμη και πριν εμφανίσουν μικρο-αλβουμινουρία.

Οι Chen και συν<sup>11</sup> σε πρόσφατη μελέτη τους που αφορούσε την ιστολογική βλάβη 46 ασθενών με παχυσαρκία και ORG, όπως εμφανίστηκε στη βιοψία νεφρού, βρήκαν σπειραματομεγαλία και ελάττωση στην πυκνότητα και τον αριθμό των ποδοκυττάρων σε σύγκριση προς τους μάρτυρες (10 δότες νεφρού). Οι εν λόγω συγγραφείς συμπεραίνουν ότι εκτός από την αύξηση του όγκου των σπειραμάτων και οι μεταβολικές διαταραχές έχουν ρόλο στην ανάπτυξη των βλαβών στα ποδοκύτταρα των ασθενών με ORG (obesity related glomerulopathy).

Το 2008 οι Serra και συν<sup>12</sup> μελέτησαν την αρχιτεκτονική των νεφρικών βιοψιών σε 95 ασθενείς που υπέστησαν χειρουργική θεραπεία για βαρεία παχυσαρκία, είχαν φυσιολογική νεφρική λειτουργία. ΕΤΣΚ βρέθηκε μόνο σε 5/95 ασθενείς και καθόλου στους μάρτυρες. Αυξημένη μεσαγγειακή υπερπλασία, υπερτροφία ποδοκυττάρων και γενικά σπειραματομεγαλία βρέθηκαν πιο συχνά στους παχύσαρκους ασθενείς από ό,τι στους μάρτυρες. Στη μελέτη αυτή φάνηκε ότι η παχυσαρκία αυξάνει τον κίνδυνο και για την εμφάνιση νεφρικής νόσου αλλά και για την εξέλιξη προς χρόνια νεφρική ανεπάρκεια. Η διενέργεια νεφρικής βιοψίας σε συνδυασμό με μελέτη της νεφρικής λειτουργίας σε ασθενείς με βαρεία παχυσαρκία χωρίς να έχουν ακόμη εμφανίσει διαταραχές νεφρικής δυσλειτουργίας (π.χ πρωτεϊνουρία) έχει βοηθήσει αρκετά τους Νεφρολόγους να διερευνήσουν την Παθοφυσιολογία των νεφρών και την παθογένεια της ιστολογικής βλάβης αυτών.

Σε άλλη πολύ πρόσφατη μελέτη των Chen και συν<sup>13</sup> που αφορά τη διερεύνηση της σπειραματοπάθειας που σχετίζεται με την παχυσαρκία (ORG) 90 ασθενών βρέθηκε ότι οι περισσότεροι ασθενείς με ORG εμφάνισαν φυσιολογική νεφρική λειτουργία και ΕΤΣΚ.

Ο βαθμός παχυσαρκίας (BMI) συνδέονταν σημαντικά με το μέγεθος της πρωτεϊνουρίας, την κάθαρση κρεατινίνης και τη διαπλάτνυση των ποδοκυττάρων προσεκβολών.



**Εικόνα 1.**

Σύγκριση της ιστολογικής βλάβης μεταξύ της ORG, OR-ΕΤΣΚ και ιδιοπαθούς Ι-ΕΤΣΚ

## Συμπεράσματα

1. Η παχυσαρκία φαίνεται ότι συνδέεται με την εμφάνιση μικρο-λευκωματινουργίας, πρωτεϊνουρίας και την εξέλιξη αυτών προς χρόνια νεφρική νόσο
2. Οι ιστολογικές βλάβες που παρατηρούνται σε ασθενείς με βαρεία ή κακοήθη παχυσαρκία είναι πρώιμες και εμφανίζονται πριν την εμφάνιση κλινικοεργαστηριακών ευρημάτων
3. Η σπειραματοπάθεια που σχετίζεται με την παχυσαρκία (ORG) είναι η συνηθέστερη ιστολογική βλάβη και περιλαμβάνει:
  - α. σπειραματομεγαλία
  - β. υπερπλασία του μεσαγγείου
  - γ. ελάττωση της πυκνότητας και του αριθμού των ποδοκυττάρων
  - δ. αύξηση του πάχους των ποδοειδών προσεκβολών και
  - ε. κύρια εξέλιξη της ORG: Εστιακή και τμηματική σπειραματοσκλήρυνση

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Adelman RD. Obesity and renal disease. *Curr Opin Nephrol Hyperten* 2002, 11:331-335
2. Weisinger JR, Kempson RL, Eldridge FL, Swenson RS. The Nephrotic Syndrome: A complication of Massive Obesity. *Ann Int Med* 1974, 81:440-447
3. Jennette JC, Charles L, Grubb W. Glomerulomegaly and Focal Segmental Glomerulosclerosis Associated with Obesity and Sleep-Apnea Syndrome. *Am J Kidney Dis*, 1987, 10:470-472
4. Praga M, Hernandez E, Andres A, Leon M, Ruilope LM, Rodicio JL. Effects of Body-weight Loss and Captopril Treatment on Proteinuria Associated with Obesity. *Nephron* 1995, 70:35-41
5. Henegar JR, Bigler SA, Henegar LK, Tyagi SC, Hall JE. Functional and Structural Changes in the Kidney in the Early Stages of Obesity. *J Am Soc Nephrol* 2001, 12:1211-1217
6. Adelman RD, Restaino IG, Alon US, Blowey DL. Proteinuria and focal segmental glomerulosclerosis in severely obese adolescents. *J Pediatrics* 2001, 481-485
7. Kambham NK, Markowitz GS, Valeri AM, Lin J, D' Agati D. Obesity-related glomerulopathy: An emerging epidemic. *Kidney Int* 2001, 59:1498-1509
8. Praga M, Hernandez E, Morales E, Campos AP, Valero MA, Martinez MA, Leon M. Clinical features and Long-term outcome of obesity-associated focal and segmental glomerulosclerosis. *Nephrol Dial Transplant* 2001, 16:1790-1798
9. Rea DJ, Heimbach JK, Grande JP, Textor SC, Taler SJ, Prieto M, Larson TS, Cosio FG, Stegall MD. Glomerular volume and renal histology in obese and non-obese living kidney donors. *Kidney Int* 2006, 70:1636-1641
10. Goumenos DS, Kawar B, El Nahas M, Conti S, Wagner B, Spyropoulos C, Vlachojannis JG, Benigni A, Kalfarentzos F. Early histological changes in kidney of people with morbid obesity. *Nephrol Dial Transplant* (in Press)
11. Chen H-M, Liu Z-H, Zeng C-H, Li S-J, Wang Q-W, Li L-S. Podocyte Lesions in Patients with Obesity-Related Glomerulopathy. *Am J Kidney Dis* 2006, 48:772-779
12. Serra A, Romero R, Lopez D, Navarro M, Esteve A, Perez N, Alastrue A, Ariza A. Renal injury in the extremely obese patients with normal renal function. *Kidney Int* 2008, 73:947-755
13. Chen HM, Li Sj, Chen HP, Wang QW, Li LS, Liu ZH. Obesity-Related Glomerulopathy in China: A case series of 90 Patients. *Am J Kidney Dis* 2008, 52:58-65

## ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ ΚΑΙ ΝΕΦΡΙΚΗ ΝΟΣΟΣ

**Παναγιώτης Ζηρογιάννης**

Νεφρολόγος, Πρόεδρος Επιστημονικού Συμβουλίου, Διευθυντής Νεφρολογικού  
Τμήματος Πολυκλινικής Λαμίας

**Σιμ. Προβατοπούλου**

Ιατρός Πολυκλινική Λαμίας

**Ευαγ. Πουλημένου**

Ιατρός Πολυκλινική Λαμίας

### Εισαγωγή

Ο επιπολασμός της παχυσαρκίας στις ανεπτυγμένες χώρες παρουσιάζει αύξηση, τις τρεις τελευταίες δεκαετίες, φαινόμενο το οποίο αποδίδεται, κυρίως, στην αλλαγή των διατροφικών συνθηκών και του τρόπου ζωής. Η παχυσαρκία ορίζεται ως δείκτης μάζας σώματος (body mass index, BMI) > 30 kg/m<sup>2</sup>, ενώ ένα άτομο χαρακτηρίζεται ως υπέρβαρο όταν ο BMI > 25-29,9 kg/m<sup>2</sup>. Τα παχύσαρκα άτομα ταξινομούνται σε τρεις κατηγορίες: I, II, III, με BMI αντίστοιχα 30-34,9, 35-39,9 και ≥ 40 kg/m<sup>2</sup>.

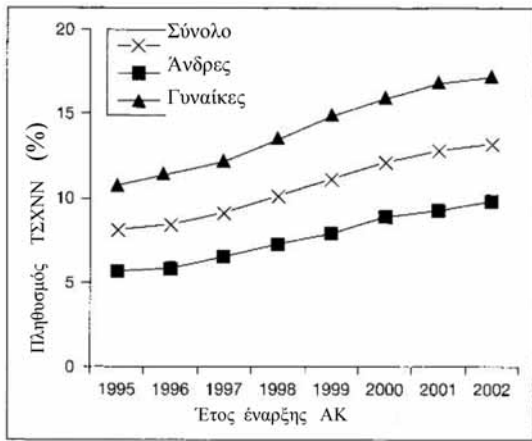
Στις ΗΠΑ, η επίπτωση της παχυσαρκίας καλύπτει το 56% του πληθυσμού, ενώ στα παιδιά η επίπτωσή της φθάνει το 21%, ποσοστό το οποίο έχει διπλασιαστεί την τελευταία δεκαετία. Ο αριθμός των επιπλοκών που αποδίδονται στην παχυσαρκία είναι μεγάλος, μεταξύ αυτών δε οι κυριότερες είναι: υπέρταση, προδιάθεση σε διάφορες μορφές καρκίνου, και διαταραχές μεταβολικές, νεφρικές, νερού, ηλεκτρολυτών και οξεοβασικής ισορροπίας. Η σχέση μεταξύ παχυσαρκίας και λευκωματουρίας είναι γνωστή εδώ και περισσότερα από 30 χρόνια, όταν οι Weisinger et al. (1974)<sup>1</sup> ανακοίνωσαν τις πρώτες δύο περιπτώσεις εξαιρετικά παχύσαρκων ασθενών με εστιακή τμηματική σπειραματοσκληρυνση (ΕΤΣΣ), οι οποίοι παρουσίαζαν λευκωματουρία νεφρωσικού συνδρόμου (ΝΣ). Ένα χρόνο αργότερα, ο Cohen<sup>2</sup> ανακοίνωσε την παρουσία σπειραματομεγαλίας σε νεκροτομές πέντε ασθενών με εκσεσημασμένη παχυσαρκία. Στη συνέχεια, ανακοινώθηκαν μελέτες που αφορούσαν στην παρουσία νεφρικής βλάβης σε περιορισμένο αριθμό παχύσαρκων ασθενών<sup>3-5</sup> ή σε νεκροτομικό υλικό<sup>6</sup> ασθενών με ιστορικό κλινικών εκδηλώσεων από τους νεφρούς.<sup>7</sup> Τα ευρήματα αυτά επιβεβαιώθηκαν από βιοψίες νεφρού, οι οποίες έδειξαν ότι η επικρατούσα βλάβη ήταν η ΕΤΣΣ.<sup>3,6</sup> Σε βιοψίες ασθενών με παχυσαρκία και ΝΣ εμφανίζεται ΕΤΣΣ, υπερπλασία του μεσαγγείου, νόσος ελαχίστων αλλοιώσεων, ή σπειραματομεγαλία. Πρόσφατα, οι Kambham et al.<sup>8</sup> περιέλαβαν σε αναδρομική κλινικοπαθολογοανατομική μελέτη 71 παχύσαρκους ασθενείς με λευκωματουρία ή ΧΝΝ και έδειξαν ότι η σπειραματοπάθεια που σχετίζεται με την παχυσαρκία (obesity related glomerulopathy, ORG) εμφανίζει επιδημική μορφή. Επιπλέον, επιδημιολογικές μελέτες διαπίστωσαν ότι η παχυσαρκία αποτελεί σημαντικό παράγοντα κινδύνου για την εκδήλωση ΧΝΝ στο γενικό πληθυσμό (ΓΠ).<sup>9,10</sup> Η αύξηση της συχνότητας της παχυσαρκίας διεθνώς έχει διεγείρει το ενδιαφέρον των ερευνητών για τις νεφρικές νόσους που σχετίζονται με την παχυσαρκία.<sup>11</sup>

### Επιδημιολογία της παχυσαρκίας

Η παχυσαρκία στις ανεπτυγμένες χώρες λαμβάνει επιδημική μορφή τις τελευταίες δεκαετίες. Τα τελευταία 30 έτη στις ΗΠΑ, η επίπτωσή της μεταξύ των ενηλίκων έχει διπλασιαστεί από 15% σε 30%.<sup>12</sup> Δεδομένα από τη NHANES III, μεταξύ των ετών 1999-2000, έδειξαν ότι το 60-65% των ενηλίκων στις ΗΠΑ είναι ήδη παχύσαρκοι ή υπέρβαροι,<sup>12</sup> δηλ. παρατηρείται μια ουσιαστική αύξηση από το 56%, που ήταν η επίπτωση των υπέρβαρων και των παχύσαρκων σε μελέτες της περιόδου 1988-1994. Η επίπτωση της παχυσαρκίας των ενηλίκων αυξάνει διεθνώς ταχύτατα, από 200 εκατ.

το 1995 σε 300 εκατ. το 2000, για να υπερβεί το ένα δισεκατ. το 2010.<sup>13</sup> Στις αναπτυσσόμενες χώρες, περισσότεροι από 115 εκατ. άνθρωποι αντιμετωπίζουν προβλήματα υγείας που σχετίζονται με την παχυσαρκία.<sup>13</sup>

Οι ενδείξεις του επιδημικού χαρακτήρα της παχυσαρκίας αναδύονται από τη δημογραφική μεταβολή των νέων ασθενών που υποβάλλονται σε χρόνια αιμοκάθαρση (ΧΑ). Έτσι, από το 1995 έως το 2002, ο ρυθμός αύξησης της μέσης τιμής του BMI μεταξύ των νέων ασθενών με τελικό στάδιο (ΤΣ) ΧΝΝ ήταν περίπου διπλάσιος, σε σύγκριση με τις αντίστοιχες του ΓΠ.<sup>14</sup> Η αυξημένη επίπτωση της παχυσαρκίας μεταξύ των νέων ασθενών σε ΧΑ φαίνεται στην **Εικόνα 1**.



**Εικόνα 1.** Επίπτωση της παχυσαρκίας σε ασθενείς κατά το έτος έναρξης της ΧΑ.

των Wang et al.<sup>16</sup> Στη μετά-ανάλυση αυτή περιελήφθησαν και άλλες μελέτες που σχετίζονται με την παχυσαρκία και με νόσους των νεφρών και των ουροφόρων οδών, όπως νεοπλασία νεφρού και νεφρολιθίαση.

### Η παχυσαρκία ως ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για ΧΝΝ

Λόγω της ισχυρής στατιστικά συσχέτισής της με τους κλασικούς παράγοντες κινδύνου της ΧΝΝ, όπως το σακχαρώδη διαβήτη (ΣΔ) τύπου 2 και την υπέρταση, η ίδια η παχυσαρκία αποτελεί έναν από τους σημαντικότερους παράγοντες κινδύνου για ΧΝΝ. Πρόσφατα επιδημιολογικά δεδομένα ενισχύουν τη σχέση αυτή.<sup>17-19</sup>

Επιπλέον, η παχυσαρκία αυξάνει την ευαισθησία στη ΧΝΝ, μέσω διαφόρων δυνητικών μηχανισμών. Η κεντρική εναπόθεση λίπους, εκτός από την τροποποίηση της σχέσης μεταξύ υπέρβαρων και παχύσαρκων, προσδιορίζει το δυνητικό παθογενετικό ρόλο του μεταβολικού συνδρόμου (ΜΣ).<sup>20-23</sup> Στη μελέτη PREVEND (Prevention of Renal and Vascular End-Stage Disease), η επίπτωση της μικρολευκωματινουρίας (ΜΛ) αυξάνεται με την αύξηση του BMI. Επιπλέον, είναι μεγαλύτερη σε άτομα με κεντρική εναπόθεση λίπους (πηλίκου μέσης- ισχίου  $\geq 0,9$  και  $\geq 0,8$  στους άντρες και τις γυναίκες, αντίστοιχα) για όλες τις κατηγορίες BMI.<sup>24</sup> Σε διασταυρούμενες μελέτες έχει επιβεβαιωθεί η παρουσία στατιστικά ισχυρής και σταθερής σχέσης μεταξύ του ΜΣ και των σταδίων της ΧΝΝ.<sup>25-27</sup> Στην πληθυσμιακή μελέτη Inter-Tribal Heart Project, σε μη διαβητικούς Αμερικανούς, η Odds Ratio (OR) για τη ΜΛ αυξάνεται κατά 80% παρουσία μιας παραμέτρου του ΜΣ και έως 230% παρουσία 3 ή περισσότερων, σε σύγκριση με άτομα χωρίς στοιχεία ΜΣ.<sup>26</sup> Παρόμοια αποτελέσματα παρουσίασε και η εθνική αντιπροσωπευτική μελέτη στις ΗΠΑ, σε ενήλικες χωρίς ΣΔ.<sup>25</sup>

Το 2002, 13% όλων των ασθενών που ξεκίνησαν ΧΑ στις ΗΠΑ είχαν BMI  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup>, τιμή που εκφράζει ένα επίπεδο παχυσαρκίας, το οποίο αποκλείει τη μεταμόσχευση νεφρού. Το 2007, το ποσοστό αυτό αυξήθηκε στο 18%.<sup>14</sup> Πρόσφατα, ποσοστό 60% όλων των ασθενών με ΤΣΧΝΝ οι οποίοι υποβλήθηκαν σε μεταμόσχευση νεφρού ήταν, κατά τη στιγμή της μεταμόσχευσης, υπέρβαροι ή παχύσαρκοι.<sup>15</sup>

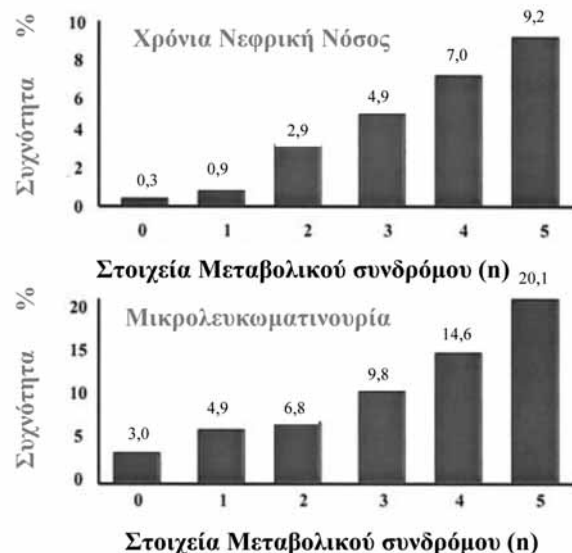
Η επιδημιολογική συσχέτιση της παχυσαρκίας με τη ΧΝΝ, και ιδιαίτερα το τελικό στάδιό της, έχει αναλυθεί σε πολλές διασταυρούμενες πληθυσμιακές προοπτικές μελέτες, συμπεριλαμβανομένων και ορισμένων μεγάλων μελετών. Οι μελέτες αυτές συμπεριλαμβάνονται στη συστηματική ανάλυση και μετά-ανάλυση

Στην **Εικόνα 2** απεικονίζεται η επίπτωση της ΧΝΝ και της ΜΛ, σε σχέση με τον αριθμό των παραμέτρων του ΜΣ. Διαπιστώθηκε σημαντικό βαθμού συσχέτιση μεταξύ του αριθμού των παραμέτρων του ΜΣ και της επίπτωσης της ΧΝΝ ή της ΜΛ ( $P < 0,001$  για κάθε παράμετρο).<sup>25</sup> Σε σύγκριση με την παρουσία κανενός ή ενός χαρακτηριστικού στοιχείου του ΜΣ, η παρουσία 2 στοιχείων συνοδεύεται από διπλάσια επίπτωση της ΧΝΝ. Η παρουσία 5 στοιχείων του ΜΣ συνοδεύεται από 5πλάσια αύξηση της επίπτωσης της ΧΝΝ, σε σύγκριση με την παρουσία κανενός ή ενός στοιχείου.

Παρά το γεγονός ότι η συμμετοχή της παχυσαρκίας ως αιτιολογικού παράγοντα της λευκωματουρίας και της ΕΤΣΣ είναι γνωστή από χρόνια, οι πληροφορίες για το ρόλο της ως παράγοντα κινδύνου για την εκδήλωση ΧΝΝ μόλις πρόσφατα άρχισαν να εμφανίζονται στη βιβλιογραφία.

Η κατανόηση των μοριακών μηχανισμών, που είναι υπεύθυνοι για την επίδραση της παχυσαρκίας στη νεφρική λειτουργία, είναι σε γενικές γραμμές περιορισμένη. Παρόλα αυτά, οι σύγχρονες εξελίξεις παρέχουν στοιχεία που ενισχύουν την άποψη ότι η παχυσαρκία προάγει τη νεφρική βλάβη (NB) με άμεσο και έμμεσο τρόπο. Ο έμμεσος τρόπος πρόκλησης της NB από την παχυσαρκία πηγάζει από το γεγονός ότι η παχυσαρκία συνδέεται μηχανιστικά με την εμφάνιση υπέρτασης και ΣΔ τύπου 2, παθήσεις οι οποίες αποτελούν τη συχνότερη αιτία ΧΝΝ στις ΗΠΑ και την Ευρώπη.<sup>29</sup> Παράλληλα, φαινοτυπικά η παχυσαρκία είναι παθολογική του ΜΣ, κατάσταση η οποία χαρακτηρίζεται από κοιλιακή παχυσαρκία, υπερτριγλυκεριδαιμία, χαμηλή στάθμη HDL χοληστερόλης, αυξημένη αρτηριακή πίεση, αντίσταση στην ινσουλίνη και υπερινσουλιαιμία. Το ΜΣ συμβάλλει στην εμφάνιση υπέρτασης, ΣΔ τύπου 2 και καρδιαγγειακής νόσου.<sup>30</sup> Παρόλα αυτά, τα δεδομένα μεταξύ του ΜΣ και του κινδύνου για ΧΝΝ είναι περιορισμένα.<sup>31</sup>

Η παχυσαρκία είναι δυνατό να προκαλέσει NB και με άμεσο τρόπο, μέσω αιμοδυναμικών, ορμονικών και μεταβολικών διαταραχών, οι οποίες παρατηρούνται σε άτομα με αυξημένη συσσώρευση λίπους και περιγράφονται στη συνέχεια.



**Εικόνα 2.** Κίνδυνος εμφάνισης ΧΝΝ (άνω) και ΜΛ (κάτω) σύμφωνα με τον αριθμό των παραμέτρων του ΜΣ. Μεταξύ του αριθμού των παραμέτρων και της επίπτωσης της ΧΝΝ ή της ΜΛ διαπιστώθηκε σημαντική συσχέτιση ( $P < 0,001$  για κάθε παράμετρο). (Από Chen et al *Ann Intern Med* 2004;140:167-174).

### Αιμοδυναμικές διαταραχές

Πειραματικές και κλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι η παχυσαρκία προκαλεί αύξηση της νεφρικής ροής αίματος (RBF), του ρυθμού σπειραματικής διήθησης (GFR), της σπειραματικής πίεσης και της κλασματικής απέκκρισης (FE). Οι διαταραχές αυτές αποδίδονται στη διάταση των προσαγγών αρτηριολίων.<sup>32,33</sup>

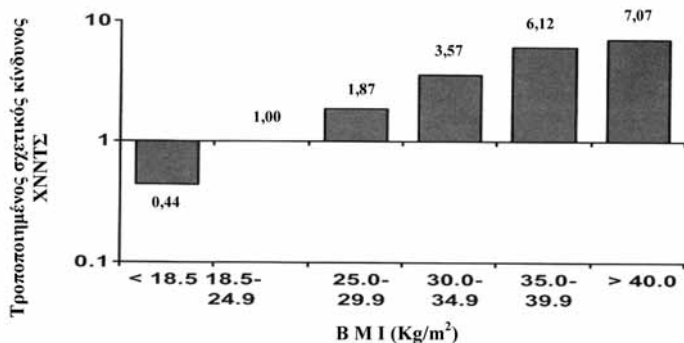
Η αύξηση της απέκκρισης λευκωματίνης στα ούρα και, τελικά, η εκδήλωση σπειραματοσκλήρυνσης μπορεί να είναι συνέπεια της σπειραματικής υπερλειτουργίας, της υπερδιήθησης και της σπειραματικής υπέρτασης. Η σπειραματική υπερδιήθηση- υπερλειτουργία και η λευκωματουρία έχει διαπιστωθεί ότι βελτιώνονται σημαντικά, μετά από δραστική μείωση του ΒΣ<sup>5,34</sup> και βαριατρική χειρουργική.

Ο μηχανισμός, μέσω του οποίου η παχυσαρκία προκαλεί τις πιο πάνω μεταβολές, δεν είναι πλήρως κατανοητός. Υποστηρίζεται ότι ενεργοποιεί το συμπαθητικό νευρικό σύστημα (ΣΝΣ) και το σύστημα ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης (ΣΡΑΑ), η αύξηση της δραστηριότητας των οποίων αποτελεί βασικά ερεθίσματα για την αύξηση της σωληναριακής επαναρρόφησης του  $\text{Na}^+$  στην παχυσαρκία. Παράλληλα, η παχυσαρκία ασκεί μηχανική πίεση στο νεφρό, λόγω της σπλαχνικής εναπόθεσης λίπους. Οι καταστάσεις αυτές διαταράσσουν τη φυσιολογική πίεση νατριούρησης και προκαλούν αύξηση της σωληναριακής επαναρρόφησης του  $\text{Na}^+$ , αύξηση του εξωκυττάριου όγκου και υπέρταση.<sup>35</sup> Η διαταραχή της νατριούρησης και η αυξημένη σωληναριακή επαναρρόφηση του  $\text{Na}^+$  έχουν ως αποτέλεσμα τη μείωση της άφιξης  $\text{NaCl}$  στην πυκνή κηλίδα, με συνέπεια τη διαστολή των προσαγωγών αρτηριολίων και τη μεταφορά όλου του κύματος της ΑΠ στα τριχοειδή του σπειράματος.

## Ορμονικές και μεταβολικές διαταραχές

### Μελέτες στο γενικό πληθυσμό

Η βλαπτική επίδραση του BMI στη νεφρική λειτουργία έχει επιβεβαιωθεί από πολλές μελέτες στο ΓΠ. Δύο μεγάλες προοπτικές πληθυσμιακές μελέτες εξέτασαν τη σχέση μεταξύ παχυσαρκίας και κινδύνου εμφάνισης ΧΝΝ. Η σημαντικότερη από αυτές είναι εκείνη των Hsu et al.<sup>18</sup>, η οποία πραγματοποιήθηκε σε πληθυσμό 320.252 ενήλικων εθελοντών, οι οποίοι προσήλθαν για εργαστηριακό έλεγχο ρουτίνας, μεταξύ των ετών 1964 και 1985. Διαπιστώθηκε ότι 1.471 άτομα παρουσίασαν ΤΣΧΝΝ, ενώ ο υψηλότερος BMI ήταν παράγοντας κινδύνου για ΤΣΧΝΝ μετά την προσαρμογή για άλλες μεταβλητές (Εικόνα 3).



**Εικόνα 3.** Συσχέτιση ανάμεσα στο BMI και στο σχετικό κίνδυνο ανάπτυξης ΤΣΧΝΝ. Τροποποίηση κατά ηλικία, φύλο, φυλή, μορφωτικό επίπεδο, ιστορικό καπνίσματος, ιστορικό εμφράγματος μυοκαρδίου, επίπεδο χοληστερόλης ορού, λευκωματουρία, αιματοουρία και επίπεδο Cr ορού.  
Από: Hsu et al 2006.

Η μελέτη των Iseki et al 2004<sup>10</sup> παρακολούθησε για 17 έτη 100.753 ενήλικες Ιάπωνες. Σε σύγκριση με άτομα που ανήκαν στο χαμηλότερο τεταρτημόριο του BMI (< 21,0), οι άνδρες στο 2<sup>ο</sup> (21,0-23,1), στο 3<sup>ο</sup> (23,2-25,4) και στο 4<sup>ο</sup> ( $\geq 25,5$  Kg/m<sup>2</sup>) είχαν σημαντικά αυξημένο πηλίκον κινδύνου για ΤΣΧΝΝ (1,79, 1,95 και 2,39, αντίστοιχα).

Πρόσφατη διασταυρούμενη ανάλυση 69.153 ανδρών και γυναικών ηλικίας > 20 ετών, από τη Νορβηγία, έδειξε μια τύπου U σχέση μεταξύ του BMI και του κινδύνου εκδήλωσης ΧΝΝ, η οποία ορίζεται ως GFR < 45 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>.<sup>36</sup>

Τα τελευταία πέντε χρόνια, η σχέση μεταξύ παχυσαρκίας και ΧΝΝ στο ΓΠ μελετήθηκε σε τρεις μικρότερες πληθυσμιακές ομάδες. Σε μια από αυτές, 9.082 ενήλικες ηλικίας 30-74 ετών, οι οποίοι συμμετείχαν στη NHANES III τα έτη 1976-1980, αντιμετωπίστηκαν για την εμφάνιση ΤΣΧΝΝ ή επιπλοκής από τη ΧΝΝ, έως το 1992. Μετά την κατηγοριοποίηση σε αδύνατους, με φυσιολογικό ΒΣ, υπέρβαρους και παχύσαρκους και την τροποποίηση ως προς την ηλικία, φύλο, κάπνισμα, χρήση αλκοόλ και άσκηση, τα παθολογικά παχύσαρκα άτομα διαπιστώθηκε ότι είχαν σημαντικά αυξημένο πηλίκον κινδύνου<sup>2,3</sup>, σε σύγκριση με εκείνα φυσιολογικού ΒΣ.<sup>17</sup>

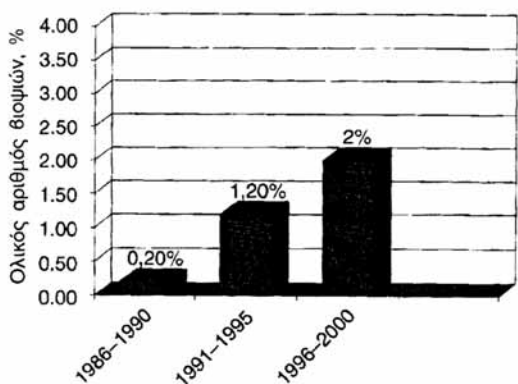
Σε διαχρονική μελέτη πληθυσμιακής ομάδας 2.585 ατόμων, ηλικίας 28 έως 62 ετών από την Framingham offspring study, την περίοδο 1978-1982, καταγράφηκαν οι τιμές αναφοράς τους, οι οποίες επαναλήφθηκαν την περίοδο 1998-2000. Οι τιμές της νεφρικής λειτουργίας, κατά τη φάση της αναφοράς, ήταν φυσιολογικές. Μετά από μια μέση περίοδο παρακολούθησης 18 ετών, ποσοστό 9,8% των συμμετεχόντων στη μελέτη εμφάνισαν ΧΝΝ.<sup>9</sup> Η συμμετοχή του BMI ως παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση ΧΝΝ ήταν σημαντική, μαζί με την ηλικία, το GFR κατά την αρχική μέτρηση, καθώς και με τους άλλους κλασικούς παράγοντες ΚΑ κινδύνου, όπως είναι η υπέρταση, ο ΣΔ, η χαμηλή HDL χοληστερόλη και το κάπνισμα.

### Μελέτες σε ασθενείς με ΧΝΝ

Μελέτες σε ασθενείς με ΧΝΝ περιέγραψαν το ρόλο της παχυσαρκίας, ως παράγοντα κινδύνου στην επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας. Σε ασθενείς με υπέρταση, οι υπέρβαροι ή οι παχύσαρκοι είχαν αυξημένο κίνδυνο ΧΝΝ, σε σύγκριση με άτομα με φυσιολογικό ΒΣ.<sup>37</sup> Σε ασθενείς με IgA νεφροπάθεια (IgAN), η αύξηση του BMI ήταν ανεξάρτητος παράγοντας πρόγνωσης της κλινικής και ιστολογικής εξέλιξης της νόσου. Σε 162 ασθενείς με IgAN διαπιστώθηκε ότι οι παχύσαρκοι παρουσίαζαν μεγαλύτερη λευκωματουρία, αρτηριακή υπέρταση και πιο σοβαρά ευρήματα στη βιοψία. Ασθενείς με κεντρικού τύπου παχυσαρκία έχουν χειρότερη πρόγνωση από εκείνους με περιφερικού τύπου.

### Κλινική εικόνα

Οι διάφορες επιδημιολογικές μελέτες, ενώ παρέχουν ισχυρές ενδείξεις για τη σημασία της παχυσαρκίας ως παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση ΧΝΝ, δεν προσφέρουν στοιχεία για την κλινική έκφραση των ασθενών που εκδηλώνουν αυτή τη βλάβη. Το 1974, οι Weisinger et al.<sup>1</sup> περιέγραψαν την εκδήλωση ΝΣ σε άτομα με παχυσαρκία. Δεκαεπτά χρόνια αργότερα, σε ανασκόπηση υλικού 6.800 βιοψιών νεφρού που πραγματοποιήθηκαν μεταξύ των ετών 1986-2000, διαπιστώθηκε ότι η συχνότητα της σπειραματοπάθειας που σχετίζεται με την παχυσαρκία (Obesity related glomerulopathy ORG) δεκαπλασιάστηκε, από 0,2% σε 2% (Εικόνα 4).<sup>8</sup>



Εικόνα 4. Αυξημένη επίπτωση της ORG ως εκατοστιαία αναλογία του ολικού αριθμού βιοψιών νεφρού στη διάρκεια 15 ετών.

οποία προηγείται της μείωσης του GFR κατά μερικά χρόνια.<sup>5,8,38,39</sup> Η σημαντικότερη και συχνότερη παθολογοανατομική έκφραση αυτών των κλινικών εκδηλώσεων περιλαμβάνει την ΕΤΣΣ και την αύξηση του μεγέθους των σπειραμάτων (σπειρατομεγαλία).<sup>5,8,39</sup>

Σε όλες τις περιπτώσεις, η ένδειξη βιοψίας ήταν η λευκωματουρία με ή χωρίς ΧΝΝ. Ποσοστό 80% των ασθενών παρουσίαζαν ΕΤΣΣ και αύξηση του μεγέθους του σπειράματος, ενώ 20% είχαν μόνο αύξηση του μεγέθους του σπειράματος. Παρόλα αυτά, υποστηρίζεται ότι η παχυσαρκία είναι δυνατό να επηρεάσει τη νεφρική λειτουργία με πολλούς μηχανισμούς. Από αυτούς, ο πιο ακριβής είναι αυτός που περιγράφει την ORG.

Η τυπική κλινική εκδήλωση της σπειραματικής νόσου, σε ασθενείς με παχυσαρκία, συνίσταται σε βραδεία εξέλιξη της λευκωματουρίας, η οποία είναι δυνατόν να φθάσει στο επίπεδο του ΝΣ. Το πρώτο κλινικό σημείο NB είναι η βραδεία και προοδευτική εμφάνιση λευκωματουρίας, η

Αυτή η κατάσταση καλείται ORG και διαφέρει από την ΕΤΣΣ στα εξής σημεία: α) χαρακτηρίζεται από την παρουσία σπειραματομεγαλίας, β) εμφανίζει ηπιότερου βαθμού λευκωματουρία και βλάβη των ποδοκυττάρων, και γ) έχει βραδεία εξέλιξη προς ΤΣΧΝΝ.<sup>5,8,39</sup>

Επίσης, η ΕΤΣΣ που οφείλεται στην παχυσαρκία διαφέρει από την πρωτοπαθή ΕΤΣΣ στα εξής σημεία: α) εμφανίζει βραδεία εξέλιξη της λευκωματουρίας προς ΤΣΧΝΝ, και β) η πρόγνωση της νεφρικής επιβίωσης είναι πτωχή. Σε αντίθεση με την ιδιοπαθή ΕΤΣΣ, οι παχύσαρκοι ασθενείς έχουν μικρότερη επίπτωση ΝΣ, υψηλότερη τιμή λευκωματίνης ορού, χαμηλότερη τιμή χοληστερόλης και μικρότερου βαθμού οίδημα.

Έτσι, η ΕΤΣΣ με λευκωματουρία που σχετίζεται με την παχυσαρκία εμφανίζει χαρακτηριστική κλινική εικόνα, η οποία συνίσταται στην παντελή απουσία εκδήλωσης οιδήματος, υπολευκωματιναιμίας, ή μεγάλης υπερλιπιδαιμίας, ακόμη και παρουσία μεγάλης λευκωματουρίας, της τάξεως των 15-20 g/ 24ωρο.<sup>8,39</sup>

#### **ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**

1. Weisinger JR, Kempson RL, Eldridge FL, Swenson RS. The nephrotic syndrome: a complication of massive obesity. *Ann Intern Med* 1974; 81:440-447.
2. Cohen AH. Massive obesity and the kidney. *Am J Pathol* 1975; 81: 117-130.
3. Jennette JC, Charles L, Grubb W. Glomerulomegaly and focal segmental glomerulosclerosis associated with obesity and sleep-apnea syndrome. *Am J Kidney Dis* 1987; 10: 470-472.
4. Bailey RR, Burry AF, Lynn KL et al. Proteinuria, glomerulomegaly and focal glomerulosclerosis in a grossly obese man with obstructive sleep apnea syndrome. *Aust NZ J Med* 1989; 19: 473-474.
5. Adelman RD, Restaino IG, Alon US et al. Proteinuria and focal segmental glomerulosclerosis in severely obese adolescents. *J Pediatr* 2001; 138: 481-485.
6. Verani RR. Obesity-associated focal segmental glomerulosclerosis: pathological features of the lesion and relationship with cardiomegaly and hyperlipidemia. *Am J Kidney Dis* 1992; 20: 629-634.
7. Serra A, Romero R, Lopez D, et al. Renal injury in the extremely obese patients with normal renal function. *Kidney Int* 2008;73:947-955.
8. Kambham N, Markowitz GS, Valeri AM et al. Obesity-related glomerulopathy: an emerging epidemic. *Kidney Int* 2001; 59: 1498-1509.
9. Fox CS, Larson MG, Leip EP, et al. Predictors of new-onset kidney disease in a community-based population. *JAMA* 2004; 291:844-850.
10. Iseki K, Ikemiya Y, Kinjo K, et al. Body mass index and the risk of development of end-stage renal disease in a screened cohort. *Kidney Int* 2004; 65:1870-1876.
11. Praga M, Morales E. Obesity, proteinuria and progression of renal failure. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2006;15:481-486.
12. Flegal KM, Carroll MD, Ogden CL, et al. Prevalence and trends in obesity among US adults, 1999-2000. *JAMA* 2002;288:1723-1727.
13. World Health Organization: The World Health Report 2002: Reducing Risk, Promoting Healthy Life. 2002.
14. Kramer H, Saranathan A, Luke A, et al: Increasing BMI and obesity in the incident end-stage renal disease population. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:1453-1459.
15. Friedman AN, Miskulin DC, Rosenberg IH, et al: Demographics and trends in overweight and obesity in patients at time of kidney transplantation. *Am J Kidney Dis* 2003;41:480-487.
16. Wang Y, Chen X, Song Y, et al. Association between obesity and kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Kidney Int* 2008; 73:19-33.
17. Stengel B, Tarver-Carr ME, Powe NR et al. Lifestyle factors, obesity and the risk of chronic kidney disease. *Epidemiology* 2003; 14: 479-487.
18. Hsu CY, Mc Culloch ChE, Iribarren C et al. Body mass index and risk for end-stage renal disease. *Ann Intern Med* 2006; 144: 21-28.
19. Ejerblad E, Foerd M, Lindblad P et al. Obesity and risk for chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 1695-1702.
20. Cirillo M, Senigalliesi L, Laurenzi M, et al : Microalbuminuria in nondiabetic adults: relation of blood pressure, body mass index, plasma cholesterol levels, and smoking: The Gubbio Population Study. *Arch Intern Med* 1998;158:1933-1939.



21. Liese AD, Hense HW, Doring A, et al: Microalbuminuria, central adiposity and hypertension in the non-diabetic urban population of the MONICA Augsburg survey 1994/95. *J Hum Hypertens* 2001;15:799-804.
22. Kim YI, Kim CH, Choi CS, et al : Microalbuminuria is associated with the insulin resistance syndrome independent of hypertension and type 2 diabetes in the Korean population. *Diabetes Res Clin Pract* 2001;52:145-152.
23. Metcalf P, Baker J, Scott A, et al : Albuminuria in people at least 40 years old: effect of obesity, hypertension, and hyperlipidemia. *Clin Chem* 1992;38:1802-1808.
24. Pinto-Sietsma SJ, Navis G, Janssen WM et al: A central body fat distribution is related to renal impairment, even in lean subjects. *Am J Kidney Dis* 2003;41:733-741.
25. Chen J, Munther P, Hamm LL, et al : The metabolic syndrome and chronic kidney disease in U.S adults. *Ann Intern Med* 2004;140:167-174.
26. Hoehner CM, Greenlund KJ, Rith-Najarian S, et al: Association of the insulin resistance syndrome and microalbuminuria among nondiabetic native Americans. The Inter-Tribal Heart Project. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:1626-1634.
27. Chen J, Muntner P, Hamm LL, et al : Insulin resistance and risk of chronic kidney disease in nondiabetic US adults. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:469-477.
28. Kramer H, Luke A. Obesity and kidney disease: a big dilemma. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2007;16:237-241.
29. Abrass CK. Overview: Obesity: What Does It Have to Do with Kidney Disease?. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:2768-2772.
30. DeFronzo RA, Ferrannini E: Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care* 1991;14:173-194.
31. Hoehner CM, Greenlund KJ, Rith-Najarian S, et al. Association of the insulin resistance syndrome and microalbuminuria among nondiabetic native Americans. The Inter-Tribal Heart Project. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:1626-1634.
32. Henegar JR, Bigler SA, Henegar LK. Functional and structural changes in the kidney in the early stages of obesity. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:1211-1217.
33. Chagnac A, Weinstein T, Korzets A, et al. Glomerular hemodynamics in severe obesity. *Am J Physiol* 2000;278:F817-F822.
34. Chagnac A, Weinstein T, Herman M, et al. The effects of weight loss on renal function in patients with severe obesity. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:1480-1486.
35. Hall JE, Henegar JR, Dwyer TM, et al. Is obesity a major cause of chronic kidney disease? *Adv Ren Replace Ther* 2004;11:41-54.
36. Hallan S, de Mutsert R, Carlsen S, et al. Obesity, smoking, and physical inactivity as risk factors for CKD: are men more vulnerable? *Am J Kidney Dis* 2006;47:396-405.
37. Kramer H, Luke A, Bldani A, et al. Obesity and prevalent and incident CKD: the Hypertension Detection and Follopw-Up Program. *Am J Kidney Dis* 2005;46:587-594.
38. Praga M. Obesity: A neglected culprit in renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:1157-1159.
39. Praga M, Hernandez E, Moralew E, et al. Clinical features and long-term outcome of obesity-associated focal segmental glomerulosclerosis. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16:1790-1798.

## ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ ΚΑΙ ΠΕΡΙΤΟΝΑΪΚΗ ΚΑΘΑΡΣΗ

Σπυρίδων Κατσούδας

Νεφρολόγος, Επιμελητής Α' Β' Προπαιδευτικής Παθολογικής Κλινικής Π.Γ.Ν. «Αττικόν»

Η παχυσαρκία έχει λάβει την μορφή επιδημίας στις ανεπτυγμένες χώρες. Ο τυπικός ασθενής που ξεκινάει αιμοκάθαρση σήμερα, δεν διαφέρει από τον γενικό πληθυσμό ως προς την εμφάνιση παχυσαρκίας, με αποτέλεσμα να παρατηρείται αύξηση του Δείκτη Μάζας Σώματος (ΔΜΣ) από 25,7 Kg/m<sup>2</sup> το 1995 σε 27,2 kg/m<sup>2</sup> το 2001.<sup>1</sup> Ενώ όμως στον γενικό πληθυσμό η παχυσαρκία συνδυάζεται με αυξημένο κίνδυνο νοσηρότητας και θνησιμότητας, στους αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς συνδυάζεται με αυξημένη επιβίωση. Το φαινόμενο αυτό έχει ονομασθεί «ανάστροφη επιδημιολογία» ή «νεφρολογικό παράδοξο».<sup>2</sup>

Για την αιμοκάθαρση υπάρχουν πάρα πολλές μελέτες για την ανάστροφη επιδημιολογία και την έκβαση των παχύσαρκων αιμοκαθαιρομένων, αλλά όχι και για την περιτοναϊκή κάθαρση. Μέχρι σήμερα δεν υπάρχει δημοσιευμένη ούτε μια τυχαίοποιημένη μελέτη, ή οποία να είναι εστιασμένη στους παχύσαρκους περιτοναϊκούς ασθενείς και ούτε προκύπτει από τις βάσεις δεδομένων ότι υπάρχει κάποια σε εξέλιξη. Η δυσαναλογία αυτή εν μέρει εξηγείται από τον μικρότερο αριθμό ασθενών στην περιτοναϊκή κάθαρση. Οι μέχρι σήμερα δημοσιευμένες μελέτες όσον αφορά την επίδραση της παχυσαρκίας στην έκβαση των περιτοναϊκών ασθενών, δείχνουν διαφορετικά αποτελέσματα. Παρακάτω θα επιχειρηθεί με την βοήθεια των σημαντικότερων, αναδρομικών κυρίως αλλά και μικρών προοπτικών μελετών, να δούμε την επίδραση της παχυσαρκίας τόσο στην έκβαση των ασθενών, όσο και στην ίδια την μέθοδο και τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά αυτής.

### Η επίδραση της παχυσαρκίας στην επιλογή μεθόδου εξωνεφρικής κάθαρσης

Στην αναδρομική μελέτη των Snyder et al, ο οποίος χρησιμοποίησε τα αρχεία του Medicare USA από τους 418.021 ασθενείς, που ξεκίνησαν εξωνεφρική κάθαρση την πενταετία 1995-2000, το 89,5% εντάχθηκε σε αιμοκάθαρση και 10,5% σε περιτοναϊκή κάθαρση. Από αυτούς που εντάχθηκαν σε ΠΚ το 4% ήταν ελλιποβαρείς, 42% είχαν φυσιολογικό ΔΜΣ, 31% ήταν υπέρβαροι και 22% ήταν παχύσαρκοι. Τα αντίστοιχα ποσοστά για τους αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς ήταν 7%, 43%, 27% και 23%. Συνεπώς οι ελλιποβαρείς είχαν 30% και οι παχύσαρκοι 13% λιγότερες πιθανότητες να ξεκινήσουν με ΠΚ, ενώ οι υπέρβαροι είχαν 12% περισσότερες πιθανότητες για ΠΚ. Επειδή η μελέτη είναι αναδρομική τα αποτελέσματα πρέπει να ερμηνευθούν με προσοχή.<sup>2</sup>

### Επιβίωση ασθενών με παχυσαρκία σε περιτοναϊκή κάθαρση

Πριν από την ανασκόπηση μελετών για την επιβίωση των παχύσαρκων ασθενών να υπενθυμίσουμε ότι σημαντικό ρόλο παίζει στην ΠΚ η υπολειπόμενη νεφρική λειτουργία η οποία με τον χρόνο μειώνεται. Η υπεροχή στην επιβίωση της ΠΚ έναντι της ΑΚ φαίνεται να χάνεται μετά τον πρώτο χρόνο. Επίσης η ΠΚ είναι μια βραχείβια μέθοδος με διάρκεια ζωής 3-5 χρόνια, με αποτέλεσμα να αλλάζει μέθοδο σε αυτό το χρονικό σημείο το 50% περίπου των ασθενών σε ΠΚ, ενώ πολλοί λιγότεροι αιμοκαθαιρόμενοι θα γυρίσουν σε ΠΚ.<sup>3</sup> Αυτό οδηγεί στην ανάγκη η σύγκριση της επιβίωσης των ασθενών να γίνεται σε συνάρτηση με τον χρόνο παραμονής σε κάθε μέθοδο.

Οι Aslam et al<sup>4</sup> σε μια ελεγχόμενη μελέτη 208 ασθενών σε ΠΚ για 2 χρόνια, διαπίστωσαν ότι οι ασθενείς με ΔΜΣ>27 Kg/m<sup>2</sup> δεν παρουσίασαν διαφορά στην επιβίωση των ιδίων και της μεθόδου σε σχέση με τους ασθενείς με ΔΜΣ<27 Kg/m<sup>2</sup>. Αντίθετα σε μία άλλη μικρή μελέτη οι Johnson et al<sup>5</sup> έδειξαν μετά παρακολούθηση 3 ετών, ότι οι ασθενείς με ΔΜΣ>27.5 Kg/m<sup>2</sup> είχαν λιγότερα καρδιαγγειακά επεισόδια και καλύτερη επιβίωση.

Εκτός από τις μικρές μελέτες υπάρχουν και μερικές που χρησιμοποίησαν τα αρχεία των χωρών τους για την συσχέτιση ΔΜΣ και επιβίωσης στην ΠΚ. Οι McDonald et al, σε μια μεγάλη αναδρομική μελέτη, 9679 ασθενών, στην οποία χρησιμοποίησαν τα αρχεία των χωρών Αυστραλίας και Ν. Ζηλανδίας, έδειξαν ότι ΔΜΣ>30 Kg/m<sup>2</sup> συνοδεύεται από αυξημένη συχνότητα θανάτου και απώ-

λειας της μεθόδου. Να σημειωθεί εδώ ότι η διαφορά στην επιβίωση για τους παχύσαρκους ασθενείς έγινε εμφανής μετά τον δεύτερο χρόνο.

Παρόμοια μελέτη διενεργήθηκε και από τους Snyder et al. Οι οποίοι χρησιμοποίησαν τον πληθυσμό του USRDS. Μελέτησαν την θνητότητα των ασθενών της ΠΚ σε συνάρτηση με τον ΔΜΣ έως και τον τρίτο χρόνο από την ένταξη τους στην μέθοδο. Από τους 41.197 ασθενείς που εντάχθηκαν σε ΠΚ οι ελλιποβαρές είχαν αυξημένη θνητότητα ενώ οι υπέρβαροι και παχύσαρκοι είχαν ίση ή μικρότερη θνητότητα σε σχέση με τους ασθενείς με φυσιολογικό ΔΜΣ. Οι παχύσαρκοι είχαν σημαντικά μικρότερη θνητότητα τον πρώτο χρόνο. Στην ανάλυση «as treated», οι παχύσαρκοι είχαν στατιστικά σημαντικότερη θνητότητα στον τρίτο χρόνο εφαρμογής της μεθόδου, συγκρινόμενοι με τους ασθενείς με φυσιολογικό ΔΜΣ.<sup>2</sup>

Μια διαφορετική προσέγγιση επιχειρήθηκε από τους Stack et al.<sup>6</sup> Σε αυτή την μελέτη που περιελάμβανε 134.728 ασθενείς, νέους στην εξωνεφρική κάθαρση, μελετήθηκε η επιβίωση σε 4 υποκατηγορίες ΔΜΣ (8.8-20.9, 20.9-23.5, 26.1-30 και >30 Kg/m<sup>2</sup>) σε σχέση με την μέθοδο (ΠΚ ή TN) και την παρουσία ή μη ΣΔ. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι οι παχύσαρκοι υπό TN είχαν καλύτερη επιβίωση από αυτούς σε ΠΚ, ανεξάρτητα από την κατάσταση του διαβήτη και μάλιστα η διαφορά αυτή ήταν μεγαλύτερη για του διαβητικούς με ΔΜΣ στην κατηγορία 26.1-30 kg/m<sup>2</sup>.

Ο Abbott et al<sup>3</sup> επίσης σε μια αναδρομική μελέτη, όπου χρησιμοποιήθηκαν τα αρχεία της μελέτης USRDS Dialysis Morbidity and mortality Wave II, παρακολούθησαν για 5 χρόνια όλους τους ασθενείς που εντάχθηκαν σε ΠΚ (1.662) το 1996 σε σύγκριση με ένα τυχαίο δείγμα 1.675 ασθενών που ξεκίνησαν την ίδια χρονιά TN. Η διαφορά αυτής της μελέτης, σε σχέση με άλλες που χρησιμοποίησαν τα ίδια δεδομένα, ήταν ότι έλαβαν υπόψιν τους για τον υπολογισμό του ΔΜΣ το βάρος των ασθενών 60 μέρες μετά την ένταξή τους σε εξωνεφρική κάθαρση, οπότε και το βάρος τους ήταν πλησιέστερο στο εκτιμώμενο «ξηρό» βάρος. Η μελέτη έδειξε ότι ειδικά για τους παχύσαρκους (ΔΜΣ>30 kg/m<sup>2</sup>) οι ασθενείς υπό TN είχαν σημαντικά καλύτερη επιβίωση συγκριτικά με αυτούς που είχαν χαμηλότερο ΔΜΣ, ενώ για τους ασθενείς σε ΠΚ δεν παρατηρήθηκε διαφορά στην επιβίωση. Δηλαδή αν η παχυσαρκία δίνει ένα πλεονέκτημα ως προς την επιβίωση των ΤΣΧΝΝ νεφροπαθών αυτό το κερδίζουν οι ενταγμένοι σε TN και όχι σε ΠΚ.

### Παχυσαρκία και επάρκεια κάθαρσης στην ΠΚ

Ελάχιστες μελέτες ασχολήθηκαν με το θέμα της επάρκειας της κάθαρσης στους παχύσαρκους περιτοναϊκούς ασθενείς. Η σημαντικότερη προέρχεται από τους Τζαμαλούκα και συνεργάτες (1996) και αφορά μια αναδρομική μελέτη με 199 ασθενείς από 4 κέντρα της Ελλάδας. Σκοπός της μελέτης ήταν να διαπιστωθεί κατά πόσον η ΣΦΠΚ μπορεί να αποδώσει αποδεκτά επίπεδα κάθαρσης κρεατινίνης σε υπέρβαρους ασθενείς. Η ομάδα των πάνω από 100 kg ασθενών ήταν όλοι παχύσαρκοι και συγκρίθηκαν οι καθάρσεις ΚΤ/Υ και κάθαρσης κρεατινίνης με αυτές των υπόλοιπων 177 ασθενών. Τα χαμηλότερα αποδεκτά εβδομαδιαία επίπεδα κάθαρσης καθορίστηκαν στα 1.70 ΚΤ/Υ και 54.4 L/1.7m<sup>2</sup> για την κρεατινίνη. Από την μελέτη δεν προέκυψε σημαντική διαφορά μεταξύ του ποσοστού και από τις δυο ομάδες, που δεν κατάφεραν να πιάσουν τα κατώτερα επιθυμητά επίπεδα καθάρσεων. Το εβδομαδιαίο ΚΤ/Υ ήταν 1.75 +0.41 για τους παχύσαρκους και 1.95 + 0.52 (p=0.047) για τους ασθενείς αναφοράς. Από τον αριθμό των μετρήσεων ΚΤ/Υ που έγιναν για κάθε ομάδα, 54.2% των μετρήσεων από τους παχύσαρκους ήταν εντός των αποδεκτών ορίων και 66.1% (NS) στην ομάδα αναφοράς. Οι συγγραφείς κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι δεν υπάρχει διαφορά στην απόδοση της ΠΚ μεταξύ παχύσαρκων και μη και πρότειναν τον συνδυασμό ΣΦΠΚ και ΑΠ για καλύτερη απόδοση.<sup>7</sup>

Σε έρευνα στις ΗΠΑ, διαπιστώθηκε ότι οι πιθανότητες να προτείνουν οι νεφρολόγοι την περιτοναϊκή κάθαρση σε ασθενή βάρους > 200lbs ήταν μόνο 28%, ενώ σε ασθενή με βάρος σώματος κάτω από 200lbs η πιθανότητα της σύστασης για ΠΚ ήταν 44%. Αυτό γιατί έχει δημιουργηθεί μια «παραδοχή» μεταξύ των νεφρολόγων ότι οι μεγάλοι σε όγκο ασθενείς και οι παχύσαρκοι δεν είναι κατάλληλοι για ΠΚ. Οι Shibagaki et al<sup>8</sup> μελέτησαν σε μια προοπτική μελέτη κατά πόσον ήταν

εφικτό οι παχύσαρκοι να επιτύχουν τις αποδεκτές από τα K/DOQI καθάρσεις. Μελετήθηκαν 58 ασθενείς (επιπολασμός), 25 από τους οποίους είχαν ΔΜΣ>29 Kg/m<sup>2</sup> και χαρακτηρίστηκαν ως παχύσαρκοι. Από τους 25 παχύσαρκους 10 ήταν ανουρικοί και μελετήθηκαν ξεχωριστά. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι το 88% των 25 παχύσαρκων ασθενών και το 90% των ανουρικών ασθενών πέτυχαν τους στόχους των K/DOQI, καταλήγοντας στο συμπέρασμα ότι είναι εφικτό να επιτευχθούν οι στόχοι της επάρκειας καθάρσης από τους παχύσαρκους ασθενείς.

### **Παχυσαρκία και περιτονίτιδα στην ΠΚ**

Οι McDonald et al<sup>9</sup> μελέτησαν αναδρομικά σε 10.709 Αυστραλούς και Νεοζηλανδούς την επίδραση της παχυσαρκίας στον αριθμό των περιτονιτίδων και τον χρόνο μέχρι την εμφάνιση του πρώτου επεισοδίου περιτονιτίδας. Οι ασθενείς ταξινομήθηκαν σε 4 ομάδες ανάλογα με τον ΔΜΣ, παχύσαρκοι (ΔΜΣ>30 Kg/m<sup>2</sup>), υπέρβαροι (ΔΜΣ: 25.0-29.9 Kg/m<sup>2</sup>), φυσιολογικού βάρους (ΔΜΣ: 20-24.9 Kg/m<sup>2</sup>) και ελλιποβαρείς (ΔΜΣ<20Kg/m<sup>2</sup>). Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι όσο υψηλότερος είναι ο ΔΜΣ τόσο συντομότερος ήταν ο χρόνος για την εκδήλωση του πρώτου επεισοδίου περιτονιτίδας. Για κάθε 5 κιλά αύξησης του βάρους ο σχετικός κίνδυνος αύξανε περίπου κατά 10%. Επίσης ο αριθμός περιτονιτίδων ανά ασθενή-έτος ήταν στατιστικά υψηλότερος όσο υψηλότερος ήταν ο ΔΜΣ. Αναλυτικότερα για τις 4 ομάδες ασθενών τα επεισόδια ανά χρόνο ήταν παχύσαρκοι 1.06, υπέρβαροι 0.88, φυσιολογικοί 0.79, ελλιποβαρείς 0.69. Ένα έμμεσο στοιχείο που προέκυψε από αυτή την μελέτη ήταν ότι υπήρχε ένα παράγοντας «παλαιότητας», δηλ οι ρυθμοί ανάπτυξης περιτονιτίδας ήταν μικρότεροι για τους ενταγμένους στα πιο πρόσφατα χρόνια.

### **ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**

1. U.S. Renal Data System: USRDS 2002 Annual Data Report, Bethesda, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 2002
2. Synder J, Foley N R, Gilbertson T D et al. Body size and outcomes on peritoneal dialysis in the United States. *Kidney Int* 64: 1838-1844, 2003
3. Abbott KC, Glanton CW, Trespalacios FC, et al: Body mass index, dialysis modality, and survival: analysis of the United States Renal Data System Dialysis Morbidity and Mortality Wave II Study. *Kidney Int* 65:597-605, 2004
4. Aslam N, Bernardini J, Fried L, Piraino B: Large body mass index does not predict short-term survival in peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int* 22:191-196, 2002
5. Johnson DW, Herzig KA, Purdie DM, et al: Is obesity a favorable prognostic factor in peritoneal dialysis patients? *Perit Dial Int* 20:715-721, 2000
6. Stack AG, Murthy B, Molony DA: Survival differences between peritoneal dialysis and hemodialysis among large ESRD patients in the United States. *Kidney Int* 65:2398-2408, 2004
7. Tzamaloukas A, Dimitriadis A, Glen H et al: Continuous peritoneal dialysis in Heavyweight individuals: urea and creatinine clearances. *Perit Dial Int* 16:302-306, 1996.
8. Shibagaki Y, Faber M, Divine G, et al: Feasibility of adequacy solute clearance in obese patients on peritoneal dialysis: A cross-sectional study. *Am J kidney Dis* 40(6):1295-300, 2002.
9. McDonald S, Collins J, Rumpsfeld M et al: Obesity is a risk factor for peritonitis in the Australian and new Zealand peritoneal Dialysis patient populations. *Perit Dial Int* 24:340-346, 2004.

## ΠΑΙΔΙΚΗ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ ΚΑΙ ΝΕΦΡΟΣ

Ευστάθιος Κουλουρίδης

Διευθυντής Νεφρολογικού Τμήματος Νοσοκομείου Κέρκυρας

Ο συνδυασμός παχυσαρκίας - υπερινσοουλιναιμίας ή αντίστασης στην ινσουλίνη - υπερλιπιδαιμίας και υπέρτασης είναι γνωστός ως σύνδρομο-X ή Μεταβολικό σύνδρομο<sup>1</sup> και αποτελεί αντικείμενο ενδελεχούς έρευνας εξ αιτίας των καταστροφικών του αποτελεσμάτων στην δημόσια υγεία. Παρά το γεγονός ότι το μεταβολικό σύνδρομο σχετίζεται με σακχαρώδη διαβήτη τύπου II και αυξημένη συχνότητα καρδιαγγειακών συμβαμάτων υπάρχουν αυξανόμενες ενδείξεις ότι σχετίζεται και με αυξημένη συχνότητα νεφρικής νόσου.

Η πρώτη περιγραφή νεφρικής νόσου που αποδόθηκε σε παχυσαρκία ανάγεται στο 1974 από τον Weisinger JR και συν.<sup>2</sup> και αφορούσε την συνύπαρξη νεφρωσικού συνδρόμου και βαριάς παχυσαρκίας. Από τότε περιγράφονται στην βιβλιογραφία μεμονωμένες περιπτώσεις συνύπαρξης παχυσαρκίας και νεφρικής νόσου έως ότου οι Kamtham N. και συν. το 2001 περιέγραψαν την παθολογοανατομική οντότητα της σπειραματοπάθειας που σχετίζεται με παχυσαρκία ως “Obesity-related glomerulopathy” (ORG).<sup>3</sup> Οι ανωτέρω συγγραφείς βασίστηκαν σε 6.818 νεφρικές βιοψίες και έδειξαν αύξηση της συχνότητας της νόσου κατά δέκα (10) φορές σε διάστημα δέκα πέντε (15) ετών.

Τα αποτελέσματα μεγάλων επιδημιολογικών μελετών όπως αυτές της ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities) study και NHANES III (National Health and Nutrition Examination Survey) έδειξαν αυξημένη συχνότητα χρόνιας νεφρικής νόσου μεταξύ ατόμων που παρουσίαζαν μεταβολικό σύνδρομο. Συγκεκριμένα η ARIC study έδειξε ότι μεταξύ 10.096, μη διαβητικών ατόμων, μετά από εννέα (9) χρόνια παρακολούθησης οι 691, ποσοστό 7%, παρουσίασαν e-GFR < 60 ml/min/1,72 m<sup>2</sup>. Η συχνότητα παρουσίας μεταβολικού συνδρόμου, μεταξύ αυτών των ατόμων, ήταν κατά 1,43 φορές μεγαλύτερη των υπολοίπων ( 95 % CI=1,18-1,98).<sup>4</sup>

Μολονότι δεν γνωρίζουμε τους ακριβείς μηχανισμούς βλάβης του νεφρού στην παχυσαρκία φαίνεται ότι λειτουργικές και δομικές διαταραχές στο επίπεδο του νεφρικού σπειράματος προκαλούν μόνιμες βλάβες ανεξάρτητες από την παρουσία υπεργλυκαιμίας.<sup>5</sup>

Τα βιοψικά ευρήματα στην σπειραματοπάθεια της παχυσαρκίας είναι παρόμοια με αυτά της διαβητικής νεφροπάθειας και συνίστανται σε: Σπειραματομεγαλία (100%), Εστιακή τμηματική σπειραματοσκλήρυνση (80%) και αύξηση της μεσαγγείου ουσίας και κυτταροβρίθειας (45%).<sup>3</sup>

Οι λειτουργικές διαταραχές του νεφρού στην παχυσαρκία συνίστανται κυρίως σε Σπειραματική υπέρ-άρδευση, υπέρ-διήθηση και υπέρταση.<sup>6</sup> Φαίνεται ότι η Νατριοευαισθησία αποτελεί τον ακρογωνιαίο λίθο της λειτουργικής διαταραχής του νεφρού στην παχυσαρκία και είναι υπεύθυνη για την αρτηριακή υπέρταση που την συνοδεύει. Πρώτος ο Dahl, το 1958, ήταν αυτός που υπέθεσε ότι η αυξημένη πρόσληψη νατρίου είναι υπεύθυνη για την υπέρταση της παχυσαρκίας.<sup>7</sup>

Οι Rocchini και συν έδειξαν ότι η Νατριοευαισθησία που συνοδεύει την παχυσαρκία εφήβων εξαφανίζεται μετά την απώλεια βάρους.<sup>8</sup> Οι ίδιοι συγγραφείς έδειξαν ότι η νατριοευαισθησία των παχύσαρκων εφήβων οφείλεται σε διαταραχή του φαινομένου «πίεσης - νατριούρησης» και συγκεκριμένα στην μετατόπιση της καμπύλης νεφρικής λειτουργίας προς τα δεξιά. Πιθανολογείται ότι η διαταραχή αυτή οφείλεται σε τρεις μηχανισμούς: 1. Αύξηση της συμπαθητικής δραστηριότητας του νεφρού, 2. Αύξηση της δραστηριότητας του συστήματος ρενίνης - αγγιοτενσίνης - αλδοστερόνης και 3. Αύξηση της ενδονεφρικής πίεσης ως αποτέλεσμα αύξησης του περινεφρικού λίπους, του ενδοκοιλιακού λίπους και αύξηση της θεμέλιας ουσίας του νεφρού.<sup>9</sup>

Σύμφωνα με τα δικά μας αποτελέσματα, από την μελέτη 167 υγιών παιδιών, 80 αγόρια και 87 κορίτσια, ηλικίας 10,6 ± 3,3 (3-18) ετών διαπιστώσαμε την παρουσία παχυσαρκίας (BMI > 90<sup>η</sup> εκατοστιαία θέση για την ηλικία και το φύλο του παιδιού) σε ποσοστό 35% των αγοριών και 16% των

κοριτσιών. Η αναζήτηση παραγόντων κινδύνου μεταβολικού συνδρόμου έδειξε έναν (1) παράγοντα κινδύνου σε ποσοστό 26,4% των παιδιών, δύο (2) παράγοντες σε ποσοστό 19,7% και πάνω από τρεις (>3) παράγοντες σε ποσοστό 10,2% των παιδιών. Τα αγόρια παρουσίαζαν σε στατιστικά σημαντικό βαθμό μεγαλύτερες τιμές e-GFR (estimated Glomerular Filtration Rate) από τα κορίτσια ( $A=135,5 \pm 25,5$ ,  $K=113,1 \pm 18,4$ ,  $F=37,4$ ,  $p=0,000000$ ). Η στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων έδειξε ότι η ισχυρότερη μεταβλητή που επηρέαζε, θετικά, την τιμή του e-GFR ήταν η περιμέτρος της μέσης ( $r=0,419$ ,  $p=0,000000$ ), αρνητική συσχέτιση βρέθηκε μεταξύ του e-GFR και των επιπέδων γλυκόζης νηστείας ( $r=-0,19$ ,  $p=0,01$ ). Η συσχέτιση του e-GFR και των παραγόντων κινδύνου μεταβολικού συνδρόμου έδειξε ότι η συσσώρευση παραγόντων κινδύνου αύξανε τον ρυθμό σπειραματική διήθησης σε στατιστικά σημαντικό βαθμό ( $F=2,691$ ,  $p=0,04$ ).

Συμπερασματικά τα αποτελέσματά μας δείχνουν ότι η παιδική παχυσαρκία αποτελεί, πλέον, ορατό πρόβλημα στον τόπο μας. Τα αγόρια παρουσιάζουν μεγαλύτερη συχνότητα παχυσαρκίας από τα κορίτσια καθώς επίσης και υψηλότερη σπειραματική διήθηση. Η κεντρική παχυσαρκία (περίμετρος μέσης) αναδεικνύεται στον ισχυρότερο παράγοντα καθορισμού του ρυθμού σπειραματικής διήθησης. Η συσσώρευση παραγόντων κινδύνου μεταβολικού συνδρόμου φαίνεται ότι οδηγεί σε σπειραματική υπερδιήθηση από την παιδική ηλικία. Η γλυκόζη νηστείας δεν προκαλεί υπερδιήθηση αντίθετα σχετίζεται αρνητικά με την σπειραματική διήθηση.

#### **ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**

1. Reaven GM: Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988 Dec; 37(12): 1595-607.
2. Weisinger JR, Kempson R, Eldrige FL, Swenson RS: The nephrotic syndrome; a complication of massive obesity. *Ann Intern Med.* 1974 Oct; 81(4): 440-447.
3. Kambham N, Markowitz GS, Valeri AM, D'Agati VD: Obesity-related glomerulopathy; an emerging epidemic. *Kidney Int* 2001, 59(4): 1498-1509.
4. Kurella M, Lo JC, Chertow GM: Metabolic syndrome and the risk for chronic kidney disease among nondiabetic adults. *J Am Soc Nephrol.* 2005 Jul; 16(7):2134-40.
5. Tuttle KR: Renal manifestations of the metabolic syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 2005, 20: 861-864.
6. Chagnac A, Weinstein T, Korzets A, Ramadan E, Hirsh J, Gafter U: Glomerular hemodynamics in severe obesity. *Am J Physiol Renal Physiol* 2000, 278: F817-F822.
7. Dahl LK, Silver L, Christie RW: The role of salt in the fall of blood pressure accompanying reduction in obesity. *N Engl J Med* 1958, 258: 1186-1192.
8. Rocchini AP, Key J, Bondie D, Chico R, Moorehead C, Katch V, Martin M: The effect of weight loss on the sensitivity of blood pressure to sodium in obese adolescents. *N Engl J Med* 1989, 321: 580-585.
9. Hall JE: The kidney, hypertension and obesity. *Hypertension* 2003; 41(part 2): 625-633.

# ΑΝΤΙΔΙΑΒΗΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΚΑΙ ΧΡΟΝΙΑ ΝΕΦΡΙΚΗ ΝΟΣΟΣ

Βάϊα Λαμπαδιάρη

Λέκτορας Παθολογίας Μεταβολισμού Διαβήτη Πανεπιστημίου Αθηνών, Π.Γ.Ν. «Αττικόν»

Ο σακχαρώδης διαβήτης είναι η κύρια αιτία τελικού σταδίου νεφρικής ανεπάρκειας στο Δυτικό κόσμο. Αντίστροφα, η χρόνια νεφρική νόσος (ΧΝΝ) σχετίζεται άμεσα με μεταβολές στο μεταβολισμό γλυκόζης αλλά και ινσουλίνης. Η επαρκής γλυκαιμική ρύθμιση έχει συσχετιστεί με την καθυστέρηση της έναρξης αλλά και της επιδείνωσης της διαβητικής νεφροπάθειας, τη μείωση της νοσηρότητας και θνησιμότητας των ουραιμικών ασθενών σε αιμοκάθαρση.<sup>1-3</sup> Παρ' όλα αυτά οι θεραπευτικοί στόχοι θα πρέπει να εξατομικεύονται. Έτσι, η γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη σε άτομα με ήπια έως μέτρια νεφροπάθεια ιδανικά πρέπει να κυμαίνεται σε επίπεδα 6,5-7,0%, πριν την έναρξη αιμοκάθαρσης (CrCl<10ml/min) <7,5%, ενώ στους αιμοκαθαιρόμενους <7,5-8,0%.<sup>4</sup>

Στους διαβητικούς ασθενείς με διαταραγμένη νεφρική λειτουργία η θεραπευτική φαρέτρα είναι περιορισμένη λόγω της μείωσης της σπειραματικής διήθησης που οδηγεί σε συσσώρευση κάποιων από τους αντιδιαβητικούς παράγοντες ή/και των μεταβολιτών τους. Παράλληλα, με την πτώση της σπειραματικής διήθησης (CrCl<50ml/min), η ινσουλινοευαισθησία μειώνεται μέχρι και κατά 60%.<sup>1</sup> Συνεπώς, η θεραπεία οφείλει να εξατομικεύεται ανάλογα με την προεξάρχουσα διαταραχή.

Οι αντιδιαβητικοί παράγοντες που συνήθως χρησιμοποιούμε στην αντιμετώπιση των ασθενών αυτών συνοπτικά είναι:

## **1) Ευαισθητοποιτές της ινσουλινικής δράσης:**

α) **Διγουανίδια**, με κύριο εκπρόσωπο τη **μετφορμίνη (Glucophage)**. Αυξάνει την καταστολή της νεογλυκογένεσης στο ήπαρ από την ινσουλίνη. Αποτελεί αγωγή έναρξης για όλους πρακτικά τους διαβητικούς ασθενείς με σύνδρομο ινσουλινοαντοχής, συνολική ή κεντρική παχυσαρκία. Αντενδείκνυται σε διαταραγμένη ηπατική λειτουργία. Σε σχέση με τη νεφρική λειτουργία, αντενδείκνυται σε τιμές κρεατινίνης >1,5mg/dl για τους άνδρες και >1,4 mg/dl για τις γυναίκες. Πρακτικά σε ασθενείς με CrCl<60-70mL/min δε θα πρέπει να χορηγείται λόγω του αυξημένου κινδύνου γαλακτικής οξέωσης.<sup>5</sup>

β) **Θειαζολιδινεδιόνες** [ροζιγλιταζόνη (Avandia), πιογλιταζόνη (Actos)]. Αποτελούν παράγοντες με πλειοτροπικές δράσεις. Δρουν μέσω ενεργοποίησης των πυρηνικών PPARγ υποδοχέων. Όσον αφορά το μεταβολισμό, προκαλούν ανακατανομή του λίπους, διαφοροποίηση των λιποκυττάρων σε περισσότερα, ωριμότερα, μικρότερα και μεταβολικά λιγότερο ενεργά. Αυξάνουν την ινσουλινοευαισθησία στο μυϊκό και λιπώδη ιστό και ασκούν αντιπεργλυκαιμική δράση μειώνοντας παράλληλα τις ανάγκες σε ινσουλίνη. Η δράση τους αυτή μπορεί να είναι ευεργετική στους ασθενείς με νεφροπάθεια και προεξάρχουσα ινσουλινοαντοχή. Αντενδείκνυται σε ασθενείς με ηπατική δυσπραγία, καρδιακή ανεπάρκεια τάξης III, IV κατά NYHA. Δεν χρειάζονται καμία προσαρμογή της δόσης στη νεφροπάθεια. Παρ' όλα αυτά, η συχνή τους παρενέργεια που είναι το οίδημα και η γενικευμένη κατακράτηση υγρών, περιορίζει συχνά τη χρήση τους στους ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο, λόγω της συχνής συνύπαρξης καρδιαγγειακής νόσου σε αυτή την ομάδα. Επιπλέον, η συσχέτισή τους με απώλεια οστικής μάζας και με παθολογικά κατάγματα καθιστούν απαραίτητη την εγρήγορση ιδιαίτερα στους αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς.<sup>6-8</sup>

## **2) Αναστολείς των α-γλυκοσιδασών [ακαρβόζη (Glucobay)]:**

Οι παράγοντες αυτοί δρουν μέσω αναστολής των α-γλυκοσιδασών στο λεπτό έντερο. Οι τελευταίες αποτελούν τα υπεύθυνα ένζυμα για τη διάσπαση των σύμπλοκων υδατανθράκων σε μονομερή γλυκόζης, τα οποία και απορροφούνται. Το αποτέλεσμα είναι η καθυστέρηση της εισόδου της γλυκόζης στην κυκλοφορία και η ομαλοποίηση του μεταγευματικού προφίλ γλυκόζης και ινσουλίνης. Γενικά η απορρόφηση του φαρμάκου στην κυκλοφορία είναι μικρή. Η ακαρβόζη είναι ένα

χρήσιμο θεραπευτικό εργαλείο σε ήπιες μορφές διαβήτη, συνήθως σε συνδυασμό με άλλα αντιδιαβητικά σκευάσματα. Σε νεφροπάθεια με τιμή κρεατινίνης  $>2$  mg/dl, ή CrCl  $<25$  mL/min η χορήγηση αντενδείκνυται. Σε ηπιότερες μορφές νεφρικής νόσου θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή, αν και η αποτελεσματικότητά της σε ασθενείς με ήδη εγκατεστημένες επιπλοκές αμφισβητείται.<sup>9</sup>

### 3) Ινσουλινοεκκριταγωγά:

α) Σουλφονουλουρίες με κύριους εκπροσώπους που χρησιμοποιούνται σήμερα τη γλιβενκλαμίδη(Daonil), τη γλικλαζίδη(Diamicon) και τη γλιμεπιρίδη(Solosa). Οι παράγοντες αυτοί δρουν μέσω διέγερσης της έκκρισης ινσουλίνης από το β-κύτταρο του παγκρέατος. Συνδέονται με ειδικούς υποδοχείς στην κυτταρική μεμβράνη, προκαλούν αλλαγές στη ροή ιόντων  $K^+$  και  $Ca^{++}$  κατά μήκος αυτής και έτσι διεγείρουν την ινσουλινοέκκριση. Προκαλούν σημαντική υπερινσουλαιμία και γι' αυτό συνήθως είναι δεύτερης γραμμής θεραπεία σε παχύσαρκους ινσουλινοάντοχους διαβητικούς. Επειδή κάποιοι από τους ενεργούς μεταβολίτες της γλιβενκλαμίδης και της γλιμεπιρίδης αποβάλλονται από τα ούρα, σε νεφρική νόσο συσσωρεύονται και μπορεί να προκαλέσουν σοβαρή και παρατεταμένη υπογλυκαιμία. Συγκεκριμένα, σε CrCl $<50$  mL/min αντενδείκνυται η χορήγηση γλιβενκλαμίδης ενώ η γλιμεπιρίδη σε CrCl $<22$  mL/min. Σε ενδιάμεσες καταστάσεις θα πρέπει να προτιμώνται χαμηλές δόσεις γλιμεπιρίδης(1mg) και να αυξάνονται με προσοχή ανάλογα με το σάκχαρο νηστείας. Η γλικλαζίδη μεταβολίζεται από το ήπαρ σε ανενεργούς μεταβολίτες και ως εκ τούτου θεωρείται πιο ασφαλής. Θα πρέπει να διακόπτονται όταν υπάρχει μεταβολή της νεφρικής λειτουργίας. Ο κίνδυνος βαριάς υπογλυκαιμίας είναι μεγαλύτερος σε ηλικιωμένους ασθενείς, και οι σουλφονουλουρίες γενικά δεν προτιμώνται.<sup>10</sup>

β) Μεγλιτινίδες [ρεπαγλινίδη(Novonorm)-νατεγλινίδη(Starlix)]. Οι μεγλιτινίδες είναι εκκριταγωγά με μικρή περίοδο ημίσειας ζωής και ταχύτερη και μικρότερης διάρκειας δράση σε σχέση με τις σουλφονουλουρίες, που πρακτικά καλύπτει τη μεταγευματική περίοδο. Ως εκ τούτου, χορηγούνται πριν από κάθε κύριο γεύμα σε συνδυασμό με ευαισθητοποιητές ή ινσουλίνη. Ο κίνδυνος υπογλυκαιμίας είναι μικρός. Θεωρούνται ασφαλή φάρμακα στους ασθενείς με νεφρική νόσο και σε μέτρια προς σοβαρή νεφροπάθεια δε χρειάζεται προσαρμογή της δόσης. Ένα μικρό ποσοστό της νατεγλινίδης και ένας ενεργός μεταβολίτης της εκκρίνονται στα ούρα, και συνεπώς σε τελικού σταδίου νεφροπάθεια αυξάνει τον κίνδυνο υπογλυκαιμίας και θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή και αρχικά σε μειωμένη δόση(60mg προγευματικά) και κατόπιν τιτλοποίηση. Σε αιμοκάθαρους ασθενείς έχει φανεί μειωμένη βιοδιαθεσιμότητα του φαρμάκου και ελαττωμένη σύνδεση με πρωτεΐνες πλάσματος. Η ρεπαγλινίδη σε CrCl $<20-40$  mL/min θα πρέπει να ξεκινά με δόσεις 0.5mg προγευματικά και προσεκτικά να τιτλοποιείται. Σε σοβαρότερες καταστάσεις δεν υπάρχουν σαφή δεδομένα.<sup>11</sup>

γ) Εκκριταγωγά που δρουν μέσω του συστήματος των ινκρετινών. Η κατηγορία περιλαμβάνει τους αγωνιστές του υποδοχέα του GLP-1, και τους αναστολείς της διπεπτυλ-πεπτιδάσης-4(DPP4). Ο εκπρόσωπος της πρώτης ομάδας που κυκλοφορεί στη χώρα μας είναι η εξενατιδίνη(Byetta) και της δεύτερης η σιταγλιπτίνη(Januvia) και η βιλνταγλιπτίνη(Galvus). Δρουν μέσω άμεσης ή έμμεσης ενεργοποίησης της δράσης του GLP-1, προκαλώντας γλυκοζοεξαρτώμενη έκκριση ινσουλίνης, καταστολή της γλυκαγόνης, ενώ έχουν αντιαιμοπεπτική δράση στα β-κύτταρα του παγκρέατος. Εμφανίζουν μειωμένο κίνδυνο υπογλυκαιμίας, αλλά η ασφάλειά τους στη νεφροπάθεια δεν έχει ακόμη πλήρως εκτιμηθεί. Η εξενατιδίνη σε CrCl $>30$  mL/min δε χρειάζεται προσαρμογή δόσης, ενώ σε χαμηλότερες τιμές δε συνιστάται. Η σιταγλιπτίνη σε CrCl $>50$  mL/min δε χρειάζεται τροποποίηση δόσης, σε CrCl:30-50 mL/min χρειάζεται υποδιπλασιασμός δόσης (50mg/ημέρα), και σε CrCl $<30$  mL/min και αιμοκάθαρση περαιτέρω μείωση(25mg/ημέρα) και χορήγηση ανεξάρτητη χρονικά με την αιμοκάθαρση.<sup>12</sup> Τα δεδομένα για τη βιλνταγλιπτίνη είναι πολύ λιγότερα, αν και φαίνεται πως σε ήπια προς μέτρια νεφρική βλάβη δεν παρσουσιάζονται παρενέργειες. Σε σοβαρότερα στάδια η ασφάλεια δεν έχει πλήρως τεκμηριωθεί.<sup>13</sup>



#### **4) Ινσουλίνη:**

Γενικά η χρήση ανθρώπινης ινσουλίνης ή αναλόγων είναι η ενδεδειγμένη θεραπεία για νεφροπάθεια σταδίου 3-5. Επειδή η εξωγενής ινσουλίνη απεκκρίνεται από τους νεφρούς, σε CrCl:50-10mL/min συστήνεται μείωση δόσης κατά 25%, ενώ σε CrCl<10mL/min 50% μείωση. Τα εντατικοποιημένα σχήματα ινσουλινοθεραπείας έχουν φανεί ευεργετικά στους αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς, όσων αφορά τη συνολική νοσηρότητα και θνητότητα, και θα πρέπει να προτιμώνται σε άτομα με ικανό προσδόκιμο επιβίωσης.<sup>14</sup> Παράλληλα, θα πρέπει να ρυθμίζεται η δοσολογία χρονικά σε σχέση με την αιμοδιάλυση, αφού ανάλογα με τον τύπο του χρησιμοποιούμενου φίλτρου έχουν φανεί μεταβολές στη φαρμακοκινητική των ινσουλινών.<sup>15</sup>

#### **Συμπέρασμα:**

Στους τύπου 2 διαβητικούς με νεφρική νόσο σταδίου 1-2 πρακτικά όλοι οι αντιδιαβητικοί παράγοντες μπορούν να χορηγηθούν. Στα πιο προχωρημένα στάδια 3-5, κάποιος αντενδείκνυται, και άλλοι πρέπει να χορηγούνται με προσοχή και σε μειωμένες δόσεις για την αποφυγή υπογλυκαιμικών επεισοδίων. Σε αυτή την περίπτωση, η μετάβαση σε ινσουλινοθεραπεία με συχνή αυτομέτρηση της γλυκόζης αίματος είναι προτιμότερη. Η δόση της ινσουλίνης πρέπει επίσης να μειώνεται σε σοβαρές μορφές νεφρικής νόσου.

#### **ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**

1. Iglesias P, Diez JJ. Insulin therapy in renal disease. *Diab Obes Metab* 2008;10:811-823
2. Centers for Disease Control and Prevention(CDC). Incidence of end-stage renal disease among persons with diabetes-United states 1990-2002. *MMWR* 2005;54:1097-1100
3. Holman R, Sanjoy KP, Bethel A, Matthews DR, Neil HA. 10-Year Follow-up of Intensive Glucose Control in Type 2 Diabetes. *NEJM* 2008;359:1577-89.
4. Morioka T, Emoto M, Tabata T, et al. Glycemic control is a predictor of survival for diabetic patients on hemodialysis. *Diabetes Care* 2001;24:909-913.
5. DeFronzo, RA. Pharmacologic Therapy for Type 2 Diabetes Mellitus. *Ann Intern Med* 1999;131:281.
6. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, et al. Secondary Prevention of Macrovascular Events in Patients With Type 2 Diabetes in the PROactive Study (PROspective PioglitAzone Clinical Trial In MacroVascular Events):A Randomised Controlled Trial. *Lancet* 2005;366:1279.
7. Lago RM, Singh PP, Nesto RW. Congestive Heart Failure and Cardiovascular Death in Patients With Prediabetes and Type 2 Diabetes Given Thiazolidinediones:A Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Lancet* 2007;370:1129.
8. Schwartz AV, Sellmeyer DE, Vittinghoff E, et al. Thiazolidinedione Use and Bone Loss in Older Diabetic Adults. *J Clin Endocrin Metab* 2006;91:3349.
9. Harrower AD. Pharmacokinetics of oral antihyperglycaemic agents in patients with renal insufficiency. *Clin Pharmacokinet* 1996;31:111-119
10. Lubowsky ND, Siegel R, Pittas AG. Management of glycemia in patients with diabetes mellitus and CKD. *Am J Kidney Dis* 2007;50:865-879
11. Haneda M, Morikawa A. Which hypoglycaemic agents to use in type 2 diabetic subjects with CKD and how? *Nephrol Dial Transplant* 2009;24 338-341
12. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes Mellitus-2008. *Diabetes Care* 2008;30(Suppl1):12.
13. Pratley RE, Rosenstock J, Pi-Sunyer FX, Banerji MA, Schweizer A, Couturier A, Dejager S. Management of type 2 diabetes in treatment-naive elderly patients: benefits and risks of vildagliptin monotherapy. *Diabetes Care* 2007;30:3017-22
14. Aronoff GR, Berns JS, Brier ME et al(eds). Drug prescribing in renal failure. Dosing Guidelines for Adults. 4th edn. Philadelphia:American College of Physicians, 1999, p84
15. Abe M, Kaizu K, Matsumoto K. Evaluation of the hemodialysis-induced changes in plasma glucose and insulin concentrations in diabetic patients:comparison between the hemodialysis and non-hemodialysis days. *Ther Apher Dial*. 2007;11:288-95.

## ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ ΚΑΤΑ ΤΗΣ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑΣ

Σαράντης Λιβαδάς, Ε. Διαμάντη-Κανδαράκη

Τμήμα Ενδοκρινολογίας, Διαβήτη, Μεταβολισμού  
Α' Παθολογική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, Ιατρική Σχολή

Η παχυσαρκία σήμερα αποτελεί ένα μείζον ιατρικό και κοινωνικό πρόβλημα καθώς συνδέεται άμεσα και έμμεσα με πληθώρα νοσημάτων που αφενός ελαττώνουν το προσδόκιμο επιβίωσης και αφετέρου επηρεάζουν δραστικά την ποιότητα ζωής. Αν και έχει τεκμηριωθεί ότι ο δυτικός τρόπος ζωής που κυριαρχείται από με αυξημένη πρόσληψη θερμίδων και ελαττωμένη κατανάλωση ενέργειας αποτελεί το κυρίαρχο στοιχείο στην αιτιοπαθογένεια της νόσου, η τροποποίηση του τρόπου ζωής με συνακόλουθη απώλεια του σωματικού βάρους δεν ακολουθείται μακροπρόθεσμα από την πληθώρα των ασθενών. Επιπλέον, η απώλεια του βάρους με αυτό τον τρόπο πολλές φορές δεν προσεγγίζει το ιδανικό βάρος στόχος με αποτέλεσμα να απαιτούνται δραστικότερες θεραπείες. Τέλος, κάποιοι ασθενείς επιζητούν ένα αρχικό θετικό αποτέλεσμα κατά την έναρξη του συνδυασμού άσκησης και διατροφής ή μια επιπρόσθετη βοήθεια σε φάσεις που ο συνδυασμός αυτός δεν αποδίδει τα προσδοκώμενα αποτελέσματα.

Η φαρμακευτική αντιμετώπιση της παχυσαρκίας αποτελεί στόχο της ιατρικής κοινότητας από μακρόν και την τελευταία εικοσαετία που το πρόβλημα έχει λάβει επιδημικές διαστάσεις έχουν διατεθεί τεράστια ποσά στην έρευνα με πενιχρά αποτελέσματα. Σήμερα στην Ελλάδα κυκλοφορούν μόλις δύο σκευάσματα με ένδειξη την αντιμετώπιση της παχυσαρκίας, η Ορλιστάτη και η Σιβουτραμίνη. Η Ορλιστάτη αποτελεί έναν εκλεκτικό αναστολέα της γαστρικής και παγκρεατικής λιπάσης αποτρέποντας την υδρόλυση των τριγλυκεριδίων στα απορροφήσιμα λιπαρά οξέα και μονογλυκερίδια. Η χορήγησή της οδηγεί σε μια δοσο-εξαρτώμενη ελάττωση της διαιτητικής πρόσληψης λίπους που εγγίζει το 30%. Ως σημαντικότερη παρενέργεια καταγράφονται οι διάρροιες και στεατόρροια σε άτομα που δεν περιορίζουν επαρκώς την διατροφική πρόσληψη λίπους.

Η Σιβουτραμίνη είναι ένας κεντρικός αναστολέας επαναπρόσληψης σεροτονίνης και νοραδρεναλίνης. Αν και οι μηχανισμοί δράσης της δεν έχουν πλήρως διευκρινισθεί φαίνεται το μόριο αυτό να έχει διπλή δράση, επιτείνοντας την αίσθηση κορεσμού και παράλληλα αυξάνοντας το βασικό μεταβολικό ρυθμό, αυξάνοντας συνεπώς την κατανάλωση ενέργειας. Η αύξηση της αρτηριακής πίεσης και του σφυγμού, σε μικρό αλλά σημαντικό ποσοστό των ασθενών, επιβάλλει προσοχή κατά τη χορήγηση της και περιοδική επανεκτίμηση του ασθενούς, δεδομένου μάλιστα του αυξημένου καρδιαγγειακού κινδύνου που παρουσιάζουν αυτοί οι ασθενείς. Δεν συστήνεται η χορήγηση του σε ασθενείς με ιστορικό στεφανιαίας νόσου, συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας και αρρυθμιών.

Αναφορικά με την αποτελεσματικότητα των παραπάνω σκευασμάτων, πληθώρα μελετών και μετα-αναλύσεων έχουν καταδείξει ότι κανένα από τα δύο φάρμακα δεν οδηγεί σε σημαντική απώλεια βάρους (> του 4% ή 1 σημείο BMI) σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο κατά τη διάρκεια ενός έτους. Επιπλέον, κανένα σκευάσμα δεν υπερέχει σημαντικότερα του άλλου. Ενδιαφέρον παρουσιάζει η παρατήρηση ότι η απώλεια βάρους ήταν παρόμοια σε ασθενείς που ελάμβαναν σιβουτραμίνη είτε σε συνεχή χορήγηση είτε διαλειπόντως. Τα δεδομένα από το συνδυασμό των δύο σκευασμάτων, ως προς την απώλεια βάρους είναι σαφώς καλύτερα, αλλά λείπουν μακροπρόθεσμα δεδομένα ως προς την ασφάλεια της συγχορήγησής τους.

Ως εκ τούτου η φαρμακευτική αντιμετώπιση της παχυσαρκίας καλό είναι να γίνεται για περιορισμένο χρονικό διάστημα με χαμηλές προσδοκίες και σε εξατομικευμένη βάση, επιδιώκοντας την περαιτέρω κινητοποίηση του ασθενούς στο θεραπευτικό δίπολο διατροφής-άσκησης και όχι σε εφθουχασμό του. Ίσως η ανάπτυξη νεότερων φαρμάκων όπως τα ανάλογα λεπτίνης, οι ανταγωνιστές του NPY κλπ, να επιτύχουν θεαματικότερα αποτελέσματα στο μέλλον. Δεν πρέπει να ξε-

χνάμε όμως ότι η πολυπλοκότητα του ενδοκρινικού συστήματος ρύθμισης της πρόσληψης και κατανάλωσης ενέργειας και το γεγονός ότι οι λειτουργίες αυτές αποτελούν από τους κυρίαρχους μηχανισμούς διατήρησης της ζωής, μεταθέτουν αυτές τις ελπίδες στο απώτερο μέλλον.

#### **ΕΠΙΛΕΓΜΕΝΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**

- Van Gaal L, Mertens I, Ballaux D, Verkade HJ. Modern, new pharmacotherapy for obesity. A gastrointestinal approach. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology* 2004(18): 1049-1072.
- Kaya A, Ayd n N, Topsever P, Filiz M, Öztürk A, Dagara A, K I nç E, Ekmekcioglu E. Efficacy of sibutramine, orlistat and combination therapy on short-term weight management in obese patients. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 58 (2004) 582-587
- Adam T, Epel E. Stress, eating and the reward system. *Physiology & Behavior* 91 (2007) 449-458
- Nieuwenhuizen AG, Rutters F. The hypothalamic-pituitary-adrenal-axis in the regulation of energy balance. *Physiology & Behavior* 94 (2008) 169-177
- Bray GA. Lifestyle and Pharmacological Approaches to Weight Loss: Efficacy and Safety. *J Clin Endocrinol Metab* 93: S81-S88, 2008
- Kiortsis DN, Tsouli S, Filippatos T, Konitsiotis S, Elisaf MS. Effects of sibutramine and orlistat on mood in obese and overweight subjects: A randomized study. *Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases* (2008) 18, 207-210.
- Halford J. Pharmacotherapy for obesity. *Appetite* 46 (2006) 6-10
- Avenell A, Broom J, Brown TJ, Poobalan A, Aucott L, Stearns SC, Smith WCS, Jung RT, Campbell MK, Grant AM. Systematic review of the long-term effects and economic consequences of treatments for obesity and implications for health improvement. *Health Technology Assessment* 2004 Vol. 8: No. 21

# Η ΝΗΣΤΕΙΑ. ΠΝΕΥΜΑΤΙΚΟΙ, ΙΣΤΟΡΙΚΟΙ ΚΑΙ ΚΟΙΝΩΝΙΚΟΙ ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ

## Σπυρίδων Λογοθέτης

Θεολόγος, Αρχιμανδρίτης - Ηγούμενος Ιεράς Μονής Μεταμορφώσεως του Σωτήρος

### 1. ΑΡΧΑΙΕΣ ΓΛΩΣΣΙΚΕΣ ΚΑΙ ΙΑΤΡΙΚΕΣ ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ

Νηστεία, σημαίνει αποχή από φαγητό, δηλαδή αφαγία. Η λέξη προέρχεται από την σύνθεση δύο λέξεων: νή και εσθίω = Δεν τρώγω.

Οι ιατροί χρησιμοποιούν τη νηστεία προκειμένου να βοηθήσουν στην θεραπεία των ασθενειών. Επιβάλλουν την αποχή από κάθε τροφή και παρέχουν στον ασθενή μόνο ορό, μέχρις ότου ξεπεράσει τα σοβαρότερα στάδια της ασθένειάς του, ιδίως την πρώτη μετεγχειρητική περίοδο.

### 2. ΘΡΗΣΚΕΥΤΙΚΕΣ ΚΑΙ ΙΣΤΟΡΙΚΕΣ ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ

Η νηστεία είναι πανάρχαια παράδοση στους Λαούς και στις Θρησκείες.

Οι Αρχαίοι Ασιατικοί Λαοί. Νήστευαν π.χ. για να εξευμενίσουν κάποιο Θεό, είτε για να γιορτάσουν μία θρησκευτική γιορτή, είτε και για λόγους υγείας.

Οι Αρχαίοι Έλληνες. Νήστευαν για λόγους θρησκευτικής συμμετοχής στα «ελευσίνια μυστήρια» για κάθαρση και εξιλασμό. Νηστείες είχαν και φιλοσοφικές σχολές όπως οι Ορφικοί και οι Πυθαγόριοι.

Οι Αρχαίοι Εβραίοι. Νήστευαν διότι η Παλαιά Διαθήκη θεωρούσε την νηστεία ως ευάρεστη στον Θεό και προκαλούσε τη συγγνώμη του Θεού για τις αμαρτίες των ανθρώπων.

Οι Μουσουλμάνοι. Νήστευαν κατά το μήνα Ραμαζάν και πριν τις εορτές του Μπαϊράμ.

Οι Βουδδιστές. Νήστευαν και αυτοί. Είχαν δύο ειδών νηστείες. Και οι δύο νηστείες ήταν θρησκευτικές και είχαν σκοπό τον εξιλασμό.

Οι Ινδοί Βραχμάνοι. Νήστευαν πολύ συχνά και αυστηρά, ιδίως οι φανατικοί βραχμάνοι που λεγόντουσαν φακίρηδες

Οι Κινέζοι και οι Ιάπωνες νήστευαν σε περιόδους μεγάλων συμφορών θεομηνιών, σεισμών, πλημμυρών και άλλων καταστροφών.

### 3. Η ΟΡΘΟΔΟΞΗ ΧΡΙΣΤΙΑΝΙΚΗ ΝΗΣΤΕΙΑ

Δόθηκε από τον Θεό σαν εντολή στους Πρωτοπλάστους στον Αδάμ και στην Εύα, όταν ο Θεός τους είπε να τρώγουν από όλους τους καρπούς του παραδείσου, εκτός από τον καρπό ενός δένδρου. Μετά την έξοδο των Πρωτοπλάστων από τον Παράδεισο, ο Θεός δεν εγκατέλειψε τους ανθρώπους, αλλά μέσω των θρησκειών απαγόρευσε την κατανάλωση ορισμένων τροφών, για κάποιες χρονικές περιόδους.

Η νηστεία επιτελείται

- α) Κάθε Τετάρτη και Παρασκευή
- β) Νηστεία διάρκειας μίας ημέρας σε ορισμένες εορτές και
- γ) Τέσσερις περιόδους νηστείας.<sup>3-11</sup>

A. Η νηστεία της Μεγάλης Τεσσαρακοστής προ του Πάσχα. Καθιερώθηκε τον πρώτο αιώνα. Διάρκει 42 ημέρες, και μαζί με τη Μεγάλη Εβδομάδα 49 ημέρες. Νηστεύεται το κρέας, το ψάρι και όλα τα γαλακτερά. Επίσης, νηστεύεται το λάδι και το κρασί όλη την εβδομάδα εκτός από το Σάββατο και την Κυριακή.<sup>12-16</sup>

B. Η νηστεία των Χριστουγέννων, καθιερώθηκε πιθανότατα στα μοναστήρια της Συρίας και της Παλαιστίνης κατά τον ΣΤ' αιώνα.

Διάρκει 40 ημέρες. Νηστεύεται το κρέας και όλα τα γαλακτερά. Επιτρέπεται το ψάρι και τα λαδερά φαγητά, εκτός Τετάρτης και Παρασκευής.<sup>17-19</sup>

Γ. Η Νηστεία των Αγίων Αποστόλων. Είναι αρχαιότατη αλλά καθιερώθηκε επισήμως τον ΣΤ αιώνα.

Αρχίζει την Δευτέρα των Αγίων Πάντων και διαρκεί μέχρι την εορτή των Αγίων Αποστόλων Πέτρου και Παύλου 29 Ιουνίου. Νηστεύεται το κρέας και όλα τα γαλακτερά. Επιτρέπεται το ψάρι και τα λαδερά φαγητά, εκτός Τετάρτης και Παρασκευής.

**Δ. Η Νηστεία του Δεκαπενταύγουστου - της Παναγίας.** Είναι αρχαιότατη αλλά καθιερώθηκε επισήμως τον ΣΤ αιώνα. Διαρκεί 14 ημέρες και είναι αυστηρή νηστεία. Νηστεύεται το κρέας το ψάρι και όλα τα γαλακτερά. Επίσης, νηστεύεται το λάδι και το κρασί όλη την εβδομάδα εκτός από το Σάββατο και την Κυριακή.

Για την ιστορικότητα αλλά και για τους σκοπούς των νηστειών αυτών, γράφουν πολλά οι Πατέρες της Εκκλησίας όπως π.χ. ο Άγιος Συμεών Θεσσαλονίκης, ο Άγιος Νικοδημος ο Αγιορείτης, ο Μ. Αθανάσιος, ο Άγιος Θεόδωρος ο Στουδίτης, τα αρχαία κείμενα, όπως π.χ. Αποστολικές Διαταγές, και Διαταγές των Αγίων Αποστόλων, αλλά και το Πηδάλιο και οι εκκλησιαστικές ιστορίες.<sup>20-29</sup>

Γενικά, ο αριθμός των ημερών νηστείας του όλου έτους, κυμαίνεται από 180 έως 200 ημέρες νηστείας.

#### **5. ΣΚΟΠΟΙ ΤΗΣ ΝΗΣΤΕΙΑΣ:**

**α) ΑΣΚΗΤΙΚΟΣ:** Με διάφορες ασκήσεις επιδιώκεται η αυτοκυριαρχία, η αυτοσυγκράτηση, η αυτοπειθαρχία και η εγκράτεια. Η νηστεία είναι ο καλύτερος βοηθός στην αγωγή των παιδιών.

**β) ΚΑΘΑΡΙΣΤΙΚΟΣ:** Με την αποφυγή των διαφόρων τροφών επιδιώκεται ο καθαρισμός του σώματος και με την μετάνοια εξομολόγηση και την αποχή από τις αμαρτίες, επιδιώκεται ο καθαρισμός της ψυχής.

**γ) ΚΟΙΝΩΝΙΚΟΣ:** Με την πνευματικότερη καλλιέργεια του ανθρώπου, να τιθασεύσει τα πάθη του, να αποφεύγει τις αμαρτίες και να αποκτήσει αρετές, γίνεται σωστότερος άνθρωπος, σωστότερος οικογενειάρχης, σωστότερος συνεργάτης, σωστότερος προϊστάμενος, σωστότερος υπάλληλος, σωστότερος χριστιανός. Γίνεται αληθινά κοινωνικός άνθρωπος ξεφεύγοντας από το εγώ του.

**δ) ΦΙΛΑΝΘΡΩΠΙΚΟΣ:** Η νηστεία βοηθάει τον άνθρωπο να καταλάβει τους φτωχούς και πεινασμένους. Με τα όσα χρήματα του εξασφαλίζει η νηστεία εφοδιάζει τους φτωχούς με τα αναγκαία για να ζήσουν και για να εορτάσουν και αυτοί.

**ε) ΕΟΡΤΑΣΤΙΚΟΣ:** Ο νηστεύων ασχολείται κατά την περίοδο της νηστείας με πνευματικά θέματα, σχετικά με την ερχόμενη εορτή, μελετάει βιβλία, συμμετέχει σε σχετικές συζητήσεις, ακούει ομιλίες σχετικές με το νόημα της επερχόμενης γιορτής και προετοιμάζεται για να γιορτάσει.

**στ) ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑ ΤΗΣ ΝΗΣΤΕΙΑΣ:** Η νηστεία, δεν έχει σκοπό το αδυνάτισμα. Φυσική, όμως, συνέπεια της νηστείας είναι και η αφαίρεση περιττών κιλών. Και έτσι με τη νηστεία καταπολεμείται η παχυσαρκία.

#### **6. ΥΠΟΔΕΙΞΕΙΣ ΤΗΣ ΟΡΘΟΔΟΞΟΥ ΝΗΣΤΕΙΑΣ**

Η ορθόδοξη νηστεία υποδεικνύει:

1. τον περιορισμό της ποσότητας του φαγητού,
2. τον περιορισμό της νοστιμιάς, και της ηδονής και μάλιστα του αλατιού και της ζάχαρης,
3. την απαγόρευση των κορεσμένων και υδρογονωμένων λιπαρών,
4. υποδεικνύει τη λήψη φρούτων λαχανικών και οσπρίων, ξηρών καρπών,
5. ακόρεστων ή μονοακόρεστων λιπών, όπως του ελαιολάδου,
6. ψωμιού ολικής αλέσεως ή άλλων σιτηρών,
7. θαλασσινών,
8. απλών φαγητών,
9. υποδεικνύει την ξηροφαγία ή ωμοφαγία, που σήμερα προβάλλεται ως μόδα, από διαφόρους στις ΗΠΑ.<sup>30</sup>

## 7. ΟΙ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΕΣ ΕΡΕΥΝΕΣ

Η ειδική επιστήμη έχει αποδείξει πλέον ότι στην ορθόδοξη νηστεία, περιλαμβάνονται τα απαραίτητα για τον άνθρωπο συστατικά.

Α. Πρωτεΐνες: ανεπεξέργαστα δημητριακά, ανάλατοι άψητοι ξηροί καρποί, όσπρια, προϊόντα σόγιας και θαλασσινά.

Β. Υδατάνθρακες: ανεπεξέργαστα δημητριακά, όσπρια, φρούτα, λαχανικά

Γ. Λίπη: ξηροί καρποί, σπασίμι ταχίνι, καλβάς, μονοακόρεστο ελαιόλαδο και θαλασσινά.

Δ. Αλάτι δίνουν τα ίδια τα φαγητά και γλυκύτητα, αντί για ζάχαρη και μάλιστα με μηδέν θερμίδες, η γλυκόριζα.

Ωφελούνται ή και θεραπεύονται από τη νηστεία: τα προβλήματα χοληστερίνης διαβήτη, καρδιάς, η υπέρταση, οι καρκίνοι, ο προστάτης, τα ορμονικά προβλήματα, η ρευματοειδής αρθρίτιδα η πέτρα στη χολή και στα νεφρά, η σκωληκοειδίτιδα κ.ά.

Η Ορθόδοξη νηστεία, συνδέεται άρρηκτα με τη Μεσογειακή διατροφή, που έχει χαρακτηριστεί ως μία από τις υγιεινότερες δίαιτες στον κόσμο. Τελευταία, ο όρος Μεσογειακή διατροφή έχει αντικατασταθεί, σε πολλά μέρη, με τον όρο «**Greek orthodox fast**». Η νηστεία μπορεί να ωφελήσει πολύ στην αντιμετώπιση του προβλήματος της παχυσαρκίας.

Μερικές από τις επιστημονικές έρευνες που καταδεικνύουν τις ευεργετικές επιδράσεις της νηστείας στον ανθρώπινο οργανισμό έγιναν από Ελληνικά Πανεπιστήμια

α. Από την ερευνητική ομάδα του κ. Αντώνη Καφάτου, καθηγητή Προληπτικής Ιατρικής και Διατροφής της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Κρήτης. Μία έρευνα σε 800 ανθρώπους, κατέληξε ότι όσοι νηστεύουν μόνο λίγες φορές το χρόνο, δηλαδή 2-3 μέρες πριν κοινωνήσουν και τη Μεγάλη Εβδομάδα, στην συνέχεια παρουσιάζονται με αυξημένη χοληστερόλη, αφού μετά την ολιγόημερη νηστεία τους, καταναλώνουν αυξημένες ποσότητες κάθε είδους τροφών.

Σε παρόμοια έρευνα με 120 εθελοντές, μεταξύ των οποίων 40 μοναχοί, που έκαναν αυστηρή νηστεία, 180 ημερών το χρόνο, διαπιστώθηκε ότι η ολική χοληστερόλη τους ήταν 12,5% χαμηλότερη από εκείνους που δεν νήστευαν, ενώ η «κακή» χοληστερόλη, που θεωρείται επιζήμια για την καρδιαγγειακή υγεία, ήταν 20% χαμηλότερη.

Ο καθηγητής κ. Καφάτος τονίζει: *«Η νηστεία, όπως αυτή συνιστάται από την Ορθόδοξη Εκκλησία, επιδρά θετικά στην ψυχική και σωματική υγεία των ανθρώπων»*.<sup>31</sup>

β. Επίσης, η έρευνα του Δόκτωρος Ιωάννου Τσαγκαράκη Εντεταλμένου Επίκουρου Καθηγητού του Τμήματος Χημείας του Πανεπιστημίου Κρήτης, κατέληξε στα ίδια συμπεράσματα.<sup>32</sup>

γ. Από το τμήμα Γεωπονίας του ΑΡΙΣΤΟΤΕΛΕΙΟΥ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗΣ έγινε η έρευνα με θέμα *«Σπασίμι, ταχίνι, καλβάς. Για μία καλύτερη διατροφή»* που δημοσιεύθηκε στο INTERNET<sup>33</sup> και απέδειξε ότι το σπασίμι και τα παράγωγά του, ο καλβάς και το ταχίνι αποτελούν ένα μικρό διατροφικό θαύμα. Περιέχουν πολλές αντιοξειδωτικές ουσίες-περίπου 2,5 φορές περισσότερες από το ελαιόλαδο-που μειώνουν τη χοληστερίνη, προστατεύουν από τον καρκίνο και βοηθούν στην καλή λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος. Αποτελούν πλούσια πηγή σιδήρου, φωσφόρου, καλίου και περιέχουν μαγνήσιο, ψευδάργυρο και σελήνιο. Είναι πλούσιες πηγές πρωτεϊνών (περίπου 20%) μεγάλης θρεπτικής αξίας, ιδιαίτερα σε συνδυασμό με δημητριακά και όσπρια.

## 8. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Α. Την χριστιανική νηστεία την δίδαξε έμπρακτα ο Χριστός.

Β. Το συμπέρασμα του καθηγητού κ.Καφάτου: «Η νηστεία, όπως αυτή συνιστάται από την Ορθόδοξη Εκκλησία, επιδρά θετικά στην ψυχική και σωματική υγεία των ανθρώπων».

## **ΠΑΡΑΠΟΜΠΕΣ, ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**

1. ΑΓΙΑ ΓΡΑΦΗ, ΣΟΦΙΑ ΣΕΙΡΑΧ κεφ. 38
2. ΑΓΙΑ ΓΡΑΦΗ, ΠΡΑΞΕΙΣ 10, 38
3. Αρχιμ.Βασιλείου Στεφανίδου, Εκκλησιαστική Ιστορία, ΕΚΔΟΣΕΙΣ ΑΣΤΗΡ Αθήναι 1959, σελ. 322.
4. Θ. Βαλσαμώνος, Επιστολή περί νηστειών: Γ.Ράλλη-Μ.Ποτλή, Σύνταγμα ΤΩΝ ΘΕΙΩΝ ΚΑΙ ΙΕΡΩΝ ΚΑΝΟΝΩΝ. ΕΚΔΟΣΕΙΣ ΓΡΗΓΟΡΗ, ΑΘΗΝΑ 1966, IV, σελ. 567.
5. Θ. Βαλσαμώνος, Ερωτήσεις Κανονικάί, απόκριαι ΝΕ' κλπ. IV, σελ. 488.
6. Θ. Βαλσαμώνος, Επιστολή περί νηστειών: κλπ. IV, σελ. 577.
7. Θ. Βαλσαμώνος, Ερωτήσεις Κανονικάί, Απόκριαι ΝΕ' κλπ. IV, σελ. 488.
8. Ως ανωτέρω, IV, σελ. 488.
9. Ως ανωτέρω, IV, σελ. 577
10. Πηδάλιον, ΕΚΔΟΣΕΙΣ ΑΣΤΗΡ, ΑΘΗΝΑ 1982, σελ. 94
11. Πηδάλιον, ΕΚΔΟΣΕΙΣ ΑΣΤΗΡ, ΑΘΗΝΑ 1982, σελ. 94
12. Συμεών Θεσσαλονίκης, Απόκριαι ΝΔ' PATROLOGIA GRECA MIGNE 155, 900D.
13. Ως ανωτέρω ΝΣΤ' 155,908D
14. Γ. Ράλλη-Μ. Ποτλή, Σύνταγμα κλπ. II, σελ. 88-89
15. Συμεών Θεσσαλονίκης, Απόκριαι ΝΒ' PG 155, 897A.
16. Γ. Ράλλη-Μ. Ποτλή, Σύνταγμα, III, σελ. 217.
17. Βλασίου Φειδά, Εκκλησιαστική Ιστορία, τόμ. Α', Αθήναι 1992, σελ. 953.
18. Βλασίου Φειδά, Εκκλησιαστική Ιστορία, τόμ. Α', Αθήναι 1992, σελ. 953.
19. Θεοδώρου Στουδίτου, Διδασκαλία..., 6, P.G. 99, 1696D.
20. Βλασίου Φειδά, Εκκλησιαστική Ιστορία, σελ. 952.
21. Συμεών Θεσσαλονίκης, Απόκριαι ΝΔ', P.G. E 155, 901A.
22. Πηδάλιον, σελ. 93.
23. ΑΓΙΑ ΓΡΑΦΗ Πράξ.13,23
24. Μ. Αθανασίου, PG, 25, 652.
25. Β. Στεφανίδου, Εκκλησιαστική Ιστορία, σελ. 317.
26. Αποστολικά Διαταγαί, V, 20, 14, SC 329, σελ. 282.
27. Θεοδώρου Στουδίτου, P.G. 99, 1701BC.
28. Πηδάλιον, σελ.734
29. Πηδάλιον, σελ.387
30. INTERNET [www.alissacohen.com](http://www.alissacohen.com)
31. INTERNET [cretanstate.blogspot.com/2009/03/httpfakawseasorg-7749.html](http://cretanstate.blogspot.com/2009/03/httpfakawseasorg-7749.html)
32. INTERNET [www.dailygreece.com/2008/04/post\\_267.php](http://www.dailygreece.com/2008/04/post_267.php)
33. INTERNET [www.care.gr/mag//topic/?id=846](http://www.care.gr/mag//topic/?id=846)
34. Η ΝΗΣΤΕΙΑ ΤΗΣ ΕΚΚΛΗΣΙΑΣ. ΑΡΧΙΜ.ΣΥΜΕΩΝ ΚΟΥΤΣΑ. ΕΚΔΟΣΕΙΣ ΑΠΟΣΤ. ΔΙΑΚΟΝΙΑ 1991
35. ΝΗΣΤΕΙΑ ΚΑΙ ΕΠΙΣΤΗΜΗ. ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΥ Π. ΚΑΡΒΑΝΟΥ ΕΚΔΟΣΕΙΣ ΟΡΘΟΔΟΞΟΥ ΤΥΠΟΥ ΑΘΗΝΑΙ 1988
36. ΧΡΙΣΤΙΑΝΙΚΑΙ ΜΕΛΕΤΑΙ ΜΗΤΡΟΠΟΛΙΤΟΥ ΛΑΡΙΣΗΣ ΙΑΚΩΒΟΥ ΑΘΗΝΑΙ 1970
37. Ο ΘΕΣΜΟΣ ΤΗΣ ΝΗΣΤΕΙΑΣ. ΕΚΔΟΣΕΙΣ ΠΕΡΙΟΔΙΚΟΝ ΕΝΟΡΙΑ ΑΘΗΝΑΙ 1985
38. ΔΥΟ ΛΟΓΟΙ ΠΕΡΙ ΝΗΣΤΕΙΑΣ ΜΕΓΑΛΟΥ ΒΑΣΙΛΕΙΟΥ. ΕΚΔΟΣΕΙΣ ΝΕΚΤΑΡΙΟΣ ΠΑΝΑΓΟΠΟΥΛΟΣ.
39. Η ΔΙΑΙΤΑ ΤΟΥ ΘΕΟΥ, ΕΚΔΟΣΕΙΣ ΣΠΗΛΙΩΤΗ, ΑΘΗΝΑ 2009.
40. Η ΥΠΕΡΟΧΗ ΤΗΣ ΕΚΚΛΗΣΙΑΣ Τ. ΝΗΣΤΕΙΑΣ, ΕΚΔΟΣΕΙΣ ΑΡΜΟΣ, ΑΘΗΝΑ 2006.
41. Η ΕΦΑΡΜΟΓΗ ΤΗΣ ΝΗΣΤΕΙΑΣ, Ζ.ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣ, ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗ 1995.
42. INTERNET, «Νηστεία»

## ΥΠΕΡΛΙΠΙΔΑΙΜΙΑ ΚΑΙ ΝΕΦΡΙΚΗ ΝΟΣΟΣ

Μιχάλης Κωσταπάνος, Ιατρός

Ευάγγελος Λυμπερόπουλος, Λέκτορας Παθολογίας

Τομέας Παθολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Τα τελευταία χρόνια υπάρχει αυξημένο ενδιαφέρον όσον αφορά στην αμφίδρομη συσχέτιση της καρδιαγγειακής νόσου (KAN) με τη χρόνια νεφρική νόσο (XNN), καθώς και με τους κλασικούς παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση αυτών των δύο νοσολογικών οντοτήτων.<sup>1</sup> Σήμερα είναι γνωστό ότι η ΚAN αποτελεί τη συχνότερη αιτία θανάτου μεταξύ των ασθενών με XNN. Επιπρόσθετα, η δυσλιπιδαιμία, η οποία αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντο κινδύνου για την εμφάνιση καρδιαγγειακών συμβαμάτων, φαίνεται ότι συμβάλλει αποφασιστικά και στην εμφάνιση και εξέλιξη της XNN. Οι ασθενείς με XNN εμφανίζουν ένα ιδιαίτερα αθηρογόνο λιπιδαιμικό προφίλ που αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακών συμβαμάτων. Φάρμακα για την αντιμετώπιση της δυσλιπιδαιμίας, όπως είναι οι στατίνες, φαίνεται ότι είναι αποτελεσματικά όσον αφορά την πρόληψη της ΚAN, ενώ διαθέτουν και νεφροπροστατευτικές ιδιότητες.

### Δυσλιπιδαιμία και νεφρική βλάβη

Ο μηχανισμός με τον οποίο η δυσλιπιδαιμία συμβάλλει στην εμφάνιση νεφρικής βλάβης είναι παρόμοιος με το μηχανισμό της αθηρογένεσης. Τα λιπίδια που εναποτίθενται στο νεφρικό παρέγχυμα, εκτός από την άμεση τοξική επίδρασή τους στο νεφρικό σπείραμα, προκαλούν ενεργοποίηση και πολλαπλασιασμό των μεσαγγειακών κυττάρων του σπειράματος. Αυτά τα ενεργοποιημένα μεσαγγειακά κύτταρα εκκρίνουν ποικίλες κυταροκίνες και χημειοτακτικούς παράγοντες που προκαλούν τη μετανάστευση των μονοπύρνων του περιφερικού αίματος στο νεφρικό μεσάγγειο και τη μετατροπή αυτών των κυττάρων σε ενεργοποιημένα μακροφάγα. Τα μακροφάγα φαγοκυττώνουν τις χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνες (LDL) που έχουν υποστεί οξειδωτική τροποποίηση, με αποτέλεσμα να μετατρέπονται σε «αφρώδη κύτταρα». Τα αφρώδη κύτταρα εκκρίνουν αυξητικούς και χημειοτακτικούς παράγοντες που ευνοούν τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό των μεσαγγειακών κυττάρων, καθώς και την περαιτέρω προσέλκυση άλλων μονοπύρνων του περιφερικού αίματος στο νεφρικό σπείραμα. Η διάχυτη φλεγμονή του νεφρικού σπειράματος, που προκαλείται με αυτόν το μηχανισμό, σε συνδυασμό με την παραγωγή αυξητικών παραγόντων από τα ενεργοποιημένα μεσαγγειακά κύτταρα έχουν ως αποτέλεσμα την εμφάνιση ίνωσης στο νεφρικό παρέγχυμα. Παράλληλα, τα ενεργοποιημένα μεσαγγειακά κύτταρα, τα αφρώδη κύτταρα και τα μακροφάγα παράγουν ουσίες που αυξάνουν το οξειδωτικό stress στο νεφρό, με αποτέλεσμα την περαιτέρω οξειδωτική τροποποίηση των LDL στο νεφρικό παρέγχυμα. Η συσσώρευση των LDL που έχουν υποστεί οξειδωση προκαλεί την προσέλκυση και άλλων μονοπύρνων στο νεφρικό παρέγχυμα, έχει άμεση κυτταροτοξική επίδραση στα μεσαγγειακά κύτταρα, ενώ προάγει τον πολλαπλασιασμό των μεσαγγειακών κυττάρων και τη δυσλειτουργία του ενδοθηλίου του σπειράματος.<sup>2</sup>

### Χαρακτηριστικά της δυσλιπιδαιμίας σε ασθενείς με XNN

Οι διαταραχές του μεταβολισμού των λιπιδίων αποτελούν συχνές επιπλοκές της XNN και γίνονται έκδηλες όταν ο ρυθμός σπειραματικής διήθησης μειωθεί κάτω από 70 ml/min/1.73m<sup>2</sup>. Η δυσλιπιδαιμία σε ασθενείς με XNN εκφράζεται κυρίως με μεταβολές των απολιποπρωτεϊνών του ορού. Όταν ο ρυθμός σπειραματικής διήθησης μειωθεί κάτω από αυτά τα επίπεδα, ακόμη και σε περιπτώσεις νορμολιπιδαιμικών ουραιμικών ασθενών, παρατηρείται μείωση των ApoAI και ApoAII, ενώ τα επίπεδα της ApoCIII είναι αυξημένα. Παρά την αύξηση των επιπέδων της ApoCII, ο λόγος ApoCII/ApoCIII είναι συχνά μειωμένος, όπως και ο λόγος ApoAI/ApoCIII. Παρατηρείται επίσης αύξηση των επιπέδων της ApoB, ιδιαίτερα σε ασθενείς που υποβάλλονται σε συνεχή φορητή περιτοναϊκή κάθαρση.<sup>3,4</sup>

Οι διαταραχές των λιπιδίων στη XNN μη νεφρωσικού τύπου προσομοιάζουν με αυτές που χαρακτηρίζουν την οικογενή υπερτριγλυκεριδαιμία (τύπος IV κατά Fredrickson), παρατηρείται δηλαδή υπερτριγλυκεριδαιμία και μείωση των επιπέδων της χοληστερόλης των υψηλής πυκνότητας



λιποπρωτεϊνών (HDL χοληστερόλης), ενώ τα επίπεδα της LDL χοληστερόλης δεν παρουσιάζουν σημαντικές μεταβολές.<sup>5,6</sup> Αντίθετα, σε ασθενείς με νεφρωσικό σύνδρομο, τα επίπεδα της ολικής χοληστερόλης, της LDL χοληστερόλης και των τριγλυκεριδίων είναι ιδιαίτερα αυξημένα, ενώ τα επίπεδα της HDL χοληστερόλης είναι χαμηλά.<sup>7</sup>

Σε ασθενείς με ΧΝΝ, εκτός των ποσοτικών διαταραχών των λιπιδίων, παρατηρούνται επίσης και διαταραχές της σύστασης των λιποπρωτεϊνικών σωματιδίων. Συγκεκριμένα, παρατηρείται αύξηση της συγκέντρωσης των πυκνότερων, πλούσιων σε χοληστερόλη σωματιδίων των πολύ χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών (VLDL), καθώς και των ενδιάμεσης πυκνότητας λιποπρωτεϊνών (IDL), μείωση του μεγέθους των HDL, οι οποίες είναι πλούσιες σε τριγλυκερίδια και πτωχές σε χοληστερόλη, καθώς και αύξηση της συγκέντρωσης των αθηρογόνων μικρών και πυκνών LDL.<sup>8</sup>

Τέλος, σε ασθενείς με ΧΝΝ παρατηρείται αύξηση των επιπέδων της λιποπρωτεΐνης [Lp(a)] σε όλα τα στάδια της ΧΝΝ.<sup>8</sup>

Ο κύριος παθοφυσιολογικός μηχανισμός της δυσλιπιδαιμίας σε ασθενείς με ΧΝΝ είναι η μείωση του καταβολισμού των πλούσιων σε τριγλυκερίδια λιποπρωτεϊνών που περιέχουν ApoB, με αποτέλεσμα τη συσσώρευση λιποπρωτεϊνικών καταλοίπων των πολύ χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών (VLDL) και των κυλομικών. Αυτή η διαταραχή οφείλεται σε μείωση της ενεργότητας των λιπολυτικών ενζύμων και κυρίως της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης (LPL), καθώς και της ηπατικής λιπάσης των τριγλυκεριδίων (HTGL) και της λεκιθινο-χοληστερολ-ακετυλ-τρανσφεράσης (LCAT).<sup>9</sup>

Σημαντικό ρόλο στην εμφάνιση της δυσλιπιδαιμίας στη ΧΝΝ, εκτός από τις διαταραχές των λιπολυτικών ενζύμων, διαδραματίζουν και οι διαταραχές της σύστασης των λιποπρωτεϊνικών σωματιδίων. Έτσι, εξαιτίας διαταραχών των LDL στην ουραιμία ή διαταραχών της δομής της ApoB μειώνεται η ικανότητα σύνδεσής τους με τον LDL υποδοχέα, με αποτέλεσμα να μειώνεται ο καταβολισμός τους και να αυξάνεται ο χρόνος παραμονής τους στην κυκλοφορία. Πρέπει πάντως να τονισθεί ότι σε ουραιμικούς ασθενείς παρατηρείται μείωση του αριθμού και της ενεργότητας των LDL υποδοχέων, η οποία συνεισφέρει στη μείωση του καταβολισμού των LDL.<sup>9</sup>

Η μείωση των επιπέδων της HDL χοληστερόλης σε ασθενείς με έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας αποδίδεται στη μείωση του καταβολισμού των πλούσιων σε τριγλυκερίδια λιποπρωτεϊνών και την επακόλουθη μειωμένη μεταφορά επιφανειακού υλικού, πλούσιου σε φωσφολιπίδια και απολιποπρωτεΐνες, στις HDL. Οι αυξημένες συγκεντρώσεις των πλούσιων σε τριγλυκερίδια λιποπρωτεϊνών συνεισφέρουν στα χαμηλά επίπεδα της HDL χοληστερόλης, διαμέσου της αυξημένης μεταφοράς χοληστερόλης από τις HDL στις VLDL και τριγλυκεριδίων από τις VLDL στις HDL.<sup>9</sup> Αυτή η ανάστροφη μεταφορά χοληστερόλης από τις HDL στις VLDL έχει ως αποτέλεσμα τη δημιουργία μικρών πυκνών HDL με μικρότερη περιεκτικότητα σε χοληστερόλη, οι οποίες καταβολίζονται με ταχύτερο ρυθμό σε σύγκριση με τα μεγαλύτερα HDL σωματίδια. Παράλληλα στη ΧΝΝ παρατηρείται μείωση της ενεργότητας της ηπατικής λιπάσης και της LCAT, και μείωση της σύνθεσης της ApoA1.<sup>9</sup>

## Στατίνες και νεφρός

Υπάρχουν αρκετές μελέτες που τεκμηριώνουν την ευνοϊκή επίδραση των στατινών στη νεφρική λειτουργία. Μία μετα-ανάλυση 27 τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών, στις οποίες συμμετείχαν 39.704 άτομα, η χορήγηση στατινών συσχετίστηκε με μία σημαντική βελτίωση των παραμέτρων εκτίμησης της νεφρικής λειτουργίας (ρυθμός σπειραματικής διήθησης και πρωτεϊνουρία), ιδιαίτερα μεταξύ των ασθενών με γνωστή ΚΑΝ.<sup>10</sup> Μία ελληνική μελέτη, η μελέτη GREACE (GREEk Atorvastatin and Coronary heart disease Evaluation), έδειξε ότι η χορήγηση ατορβαστατίνης συσχετίστηκε με μία σημαντική (κατά 12%) αύξηση της κάθαρσης κρεατινίνης σε ασθενείς με γνωστή ΚΑΝ. Μάλιστα, αυτό το όφελος από τη χορήγηση ατορβαστατίνης εξηγήθηκε σε σημαντικό βαθμό και το καρδιαγγειακό όφελος που προέκυψε από τη χορήγηση αυτής της στατίνης.<sup>11</sup> Επιπρόσθετα, η μελέτη TNT (Treating to New Targets) έδειξε ότι η χορήγηση υψηλότερης δόσης μίας στατίνης (ατορβαστατίνης 80 mg/ημέρα) αυξάνει το ρυθμό σπειραματικής διήθησης περισσότερο, σε σύγκριση με τη χορήγηση συμβατικής δόσης της ίδιας στατίνης (10 mg/ημέρα).<sup>12</sup>

Το όφελος όσον αφορά τη βελτίωση της νεφρικής λειτουργίας, από τη χορήγηση των στατινών δεν μπορεί να εξηγηθεί εξολοκλήρου από τη βελτίωση του λιπιδαιμικού προφίλ που προκαλούν

αυτά τα φάρμακα. Οι ποικίλες αντιφλεγμονώδεις και αντιοξειδωτικές δράσεις των στατινών στο νεφρικό παρέγχυμα, σε συνδυασμό με την ικανότητα αυτών των φαρμάκων να βελτιώνουν την αιμάτωση του νεφρού διαμέσου της βελτίωσης της ενδοθηλιο-εξαρτώμενης αγγειοδιαστολής των νεφρικών αγγείων, φαίνεται ότι συνεισφέρουν σημαντικά στη νεφροπροστατευτική επίδραση των στατινών. Επιπρόσθετα, οι στατίνες, διαμέσου της επίδρασής τους σε μηχανισμούς του κυτταρικού πολλαπλασιασμού και της απόπτωσης των κυττάρων, έχουν την ικανότητα να αναστέλλουν την υπερπλασία των μεσαγγειακών κυττάρων και την ίνωση του νεφρικού μεσάγγειου, που αποτελούν σημαντικά πρόδρομα γεγονότα στο μηχανισμό πρόκλησης της νεφρικής βλάβης.<sup>13</sup>

Μία πρόσφατη μετα-ανάλυση 50 τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών, έδειξε ότι οι στατίνες μειώνουν την πρωτεϊνουρία, εντούτοις δεν βελτιώνουν το ρυθμό σπειραματικής διήθησης σε άτομα με εγκατεστημένη χρόνια νεφρική νόσο (ρυθμός σπειραματικής διήθησης < 60 ml/min/1.73m<sup>2</sup>).<sup>14</sup> Επιπρόσθετα, η χορήγηση αυτών των φαρμάκων συσχετίστηκε με μείωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων, χωρίς ωστόσο να προκαλεί μείωση της συνολικής θνητότητας, σε αυτούς τους ασθενείς.<sup>14</sup> Μία πρόσφατη μεγάλη τυχαιοποιημένη μελέτη, η μελέτη AURORA (A study to Evaluate the Use of Rosuvastatin in Subjects on Regular Hemodialysis: An Assessment of Survival and Cardiovascular Events) έδειξε ότι η χορήγηση ροσουβαστατίνης 10 mg/ημέρα δεν είχε σημαντική επίδραση στην καρδιαγγειακή και συνολική θνησιμότητα, καθώς και στην καρδιαγγειακή νοσηρότητα, σε ασθενείς με τελικού σταδίου ΧΝΝ που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση.<sup>15</sup>

#### ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Kostapanos MS, Liasis GL, Elisaf MS. Features of the metabolic syndrome relating to cardiorenal outcomes. *Arch Med Sci* 2008; 4: 424-426.
2. Agarwal R. Effect of statins on renal function. *Am J Cardiol* 2006;97: 748-755.
3. Lee DM, Knight-Gibson C, Samuelsson O, Attman PO, Wang CS, Alaupovic P. Lipoprotein particle abnormalities and the impaired lipolysis in renal insufficiency. *Kidney Int* 2002; 61: 209-218.
4. Attman P-O, Samuelson O, Moberly J, Johansson AC, Ljungman S, Weiss LG, Knight-Gibson C, Alaupovic P. Apolipoprotein B-containing lipoproteins in renal failure: The relation to mode of dialysis. *Kidney Int* 1999; 55: 1536-1542.
5. Elisaf M, Mikhailidis DP, Siamopoulos KC. Dyslipidaemia in patients with renal diseases. *J Drug Dev Clin Pract* 1996; 7: 331-348.
6. Elisaf MS, Dardamanis MA, Papagalani ND, Siamopoulos KC. Lipid abnormalities in chronic uremic patients. Response to treatment with gemfibrozil. *Scand J Urol Nephrol* 1993; 27: 101-108.
7. Kronenberg F. Dyslipidemia and nephrotic syndrome: recent advances. *J Ren Nutr*. 2005; 15 :195-203.
8. Attman PO, Samuelsson O. Dyslipidemia of kidney disease. *Curr Opin Lipidol* 2009.
9. Tsimihodimos V, Dounousi E, Siamopoulos KC. Dyslipidemia in chronic kidney disease: an approach to pathogenesis and treatment. *Am J Nephrol* 2008; 28 :958-973.
10. Sandhu S, Wiebe N, Fried LF, Tonelli M. Statins for improving renal outcomes: a meta-analysis. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17 : 2006-2016.
11. Athyros VG, Mikhailidis DP, Liberopoulos EN, Kakafika AI, Karagiannis A, Papageorgiou AA, Tziomalos K, Ganotakis ES, Elisaf M. Effect of statin treatment on renal function and serum uric acid levels and their relation to vascular events in patients with coronary heart disease and metabolic syndrome: a subgroup analysis of the GREek Atorvastatin and Coronary heart disease Evaluation (GREACE) Study. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 118-127.
12. Shepherd J, Kastelein JJ, Bittner V, Deedwania P, Breazna A, Dobson S, Wilson DJ, Zuckerman A, Wenger NK; Treating to New Targets Investigators. Effect of intensive lipid lowering with atorvastatin on renal function in patients with coronary heart disease: the Treating to New Targets (TNT) study. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2007; 2: 1131-1139.
13. Kostapanos MS, Liberopoulos EN, Elisaf MS. Statin pleiotropy against renal injury. *J Cardiometaab Syndr* 2009; 4 : E4-E9.
14. Strippoli GFM, Navaneethan SD, Johnson DW, Perkovic V, Pellegrini F, Nicolucci A, Craig JC. Effects of statins in patients with chronic kidney disease: meta-analysis and meta-regression of randomized controlled trials. *BMJ* 2008; 336: 645-651.
15. Fellström BC, Jardine AG, Schmieder RE, Holdaas H, Bannister K, Beutler J, Chae DW, Chevaile A, Cobbe SM, Grönhagen-Riska C, De Lima JJ, Lins R, Mayer G, McMahon AW, Parving HH, Remuzzi G, Samuelsson O, Sonkodi S, Sci D, Süleymanlar G, Tsakiris D, Tesar V, Todorov V, Wiecek A, Wüthrich RP, Gottlow M, Johnsson E, Zannad F; AURORA Study Group. Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2009; 360: 1395-1407.

## ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΑΝΤΙΠΟΚΙΝΩΝ ΚΑΙ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΕΠΙ ΧΡΟΝΙΑΣ ΝΕΦΡΙΚΗΣ ΝΟΣΟΥ

Γρηγόριος Ε. Μυσερλής

Νεφρολόγος, Αν. Διευθυντής Κλινικής Μεταμοσχεύσεων Α.Π.Θ.,  
Νοσοκομείο «Ιπποκράτειο» Θεσ/κης

Τα τελευταία χρόνια παράλληλα με τον αυξημένο επιπολασμό της παχυσαρκίας στο γενικό πληθυσμό, αυξήθηκαν και οι επιπλοκές της όπως το μεταβολικό σύνδρομο, ο σακχαρώδης διαβήτης, η καρδιαγγειακή νόσος και η χρόνια νεφρική νόσος (ΧΝΝ). Ιδιαίτερο ενδιαφέρον λοιπόν παρουσιάζει η συσχέτιση της παχυσαρκίας με τους παθογενετικούς μηχανισμούς ανάπτυξης των επιπλοκών αυτών. Ο λιπώδης ιστός αποτελεί ένα ενεργό ενδοκρινές όργανο σημαντικό για την ενεργειακή ομοιόσταση και τον μεταβολισμό. Πολλές κυττοκίνες και ορμόνες (αντιποκίνες) εκκρίνονται από το λιπώδη ιστό όπως η λεπτίνη, η αντιπονεκτίνη, ο παράγοντας νέκρωσης των όγκων (TNF-α), η ιντερλευκίνη-6 (IL-6), η ρεισιστίνη και η βισφατίνη. Ο κατάλογος των αντιποκινών αυξάνεται με ταχείς ρυθμούς.

Τα επίπεδα των αντιποκινών του ορού μεταβάλλονται στη νεφρική ανεπάρκεια<sup>1</sup>, γεγονός που μπορεί να έχει επιπτώσεις στο μεταβολισμό (Πίνακας 1). Υπολογίζοντας την δραματική επίπτωση που μπορεί να έχει η απώλεια νεφρικής μάζας στην κάθαρση αυτών των κυττοκινών, οι άμεσες συσχετίσεις μεταξύ των αντιποκινών και του λιπώδους ιστού δεν παρατηρούνται σε όλους ανεξαιρέτως τους ασθενείς με ΧΝΝ. Το μεταβαλλόμενο ισοζύγιο των αντιποκινών στη ΧΝΝ συνεισφέρει στις παρατηρούμενες διαταραχές της ρύθμισης του σακχάρου και του μεταβολισμού των λιπιδίων. Οι αντιποκίνες μπορεί επίσης να εμπλέκονται στην ανάπτυξη αντίστασης στην ινσουλίνη, στην φλεγμονή και την αθηροσκλήρωση.<sup>1</sup> Ο λιπώδης ιστός οδηγεί σε αυξημένα επίπεδα IL-6 ασθενών με ΧΝΝ, η οποία με τη σειρά της σχετίζεται με την υποθρεψία και την καρδιαγγειακή νόσο (KAN).<sup>2</sup> Η IL-6 θεωρείται ισχυρός δείκτης κινδύνου θνητότητας των αιμοκαθαιρόμενων ασθενών.<sup>3</sup> Παρόλο που η IL-6 εκκρίνεται στο μεγαλύτερο ποσοστό από τα ενεργοποιημένα λεμφοκύτταρα και τα μακροφάγα, φαίνεται ότι ο λιπώδης ιστός συνεισφέρει κατά 20% περίπου στα κυκλοφορούντα επίπεδα ιντερλευκίνης-6.<sup>4</sup>

Η αντιπονεκτίνη εκκρίνεται αποκλειστικά από τα λιποκύτταρα και συναντάται στον ορό σε δύο κύριες μορφές: α) την χαμηλού μοριακού και β) την υψηλού μοριακού βάρους αντιπονεκτίνη με την τελευταία να συνιστά και την δραστική μορφή της.<sup>5</sup> Σε αντίθεση με τις υπόλοιπες αντιποκίνες, χαμηλά κυκλοφορούντα επίπεδα αντιπονεκτίνης ανευρίσκονται γενικά σε πληθυσμούς με αυξημένο κίνδυνο ΚΑΝ.<sup>6</sup> Πολλές μελέτες σε μη νεφροπαθείς έδειξαν ότι τα επίπεδα αντιπονεκτίνης ελαττώνονται με την αύξηση του δείκτη μάζας σώματος (body mass index - BMI), της ινσουλίνης του πλάσματος και των λιπιδίων του αίματος.<sup>7</sup> Τα επίπεδα αντιπονεκτίνης του πλάσματος είναι γενικά αυξημένα σε ασθενείς με ΧΝΝ και τόσο σε βαρεία ΧΝΝ<sup>8</sup> όσο και στην αιμοκάθαρση<sup>9</sup> η υποαντιπονεκτιναιμία προδιαθέτει σε αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο και θνητότητα. Παρότι η «προστατευτική» επίδραση της αντιπονεκτίνης στο καρδιαγγειακό σύστημα δεν έχει πλήρως εξηγηθεί, πρόσφατες μελέτες έδειξαν ότι η αντιαθηρογόνος δράση της σχετίζεται πιθανόν με τις αντιφλεγμονώδεις ιδιότητές της μέσω αναστολής του πυρηνικού παράγοντα-καππα Β (nuclear factor-kappa B, NF-κΒ) και του TNF-α.<sup>10</sup> Μειωμένα επίπεδα αντιπονεκτίνης σχετίσθηκαν επίσης με αντίσταση στην ινσουλίνη τόσο στον υγιή πληθυσμό<sup>11</sup> όσο και σε ασθενείς με ήπια ή βαρεία ΧΝΝ.<sup>8</sup> Αν και τα επίπεδα της αντιπονεκτίνης ανευρίσκονται σημαντικά αυξημένα σε αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς, φαίνεται ότι η αρνητική συσχέτιση μεταξύ αντιπονεκτίνης και του BMI ή του δείκτη μάζας λίπους είναι εκείνη που υπερισχύει σε ασθενείς με μέτρια ή προχωρημένη νεφρική

ανεπάρκεια<sup>12,13</sup> καθώς επίσης και σε ασθενείς υπό αιμοκάθαρση.<sup>14</sup> Σε παιδιά που υποβάλλονταν σε χρόνια περιτοναϊκή κάθαρση τα αυξημένα επίπεδα αντιπνεκτίνης ορού σχετίσθηκαν θετικά με τα επίπεδα της LDL χοληστερόλης.<sup>15</sup> Το εύρημα αυτό ήταν αντίθετο με ότι παρατηρήθηκε σε ενήλικες με ΧΝΝ και φαίνεται ότι οφειλόταν στις διαφορές στον πληθυσμό των ασθενών (παιδιών vs ενήλικων) ή στις μεγάλες διαφορές ηλικίας και σωματικού βάρους μεταξύ των παιδιών με ΧΝΝ.<sup>13,14,16</sup> Στην ίδια μελέτη οι συγγραφείς βρήκαν αρνητική συσχέτιση μεταξύ κρεατινίνης ορού και επιπέδων αντιπνεκτίνης.<sup>15</sup> Σε παιδιατρικούς επομένως ασθενείς με ΧΝΝ χρειάζονται περισσότερες μελέτες επειδή ακόμη και οι κλασσικοί παράγοντες κινδύνου ΚΑΝ περιορίζονται και διαφοροποιούνται από αυτούς των ενηλίκων.

Ανάμεσα στις άλλες αντιποκίνες, το προϊόν του ob γονιδίου λεπτίνη, που εκκρίνεται επίσης από το λιπώδη ιστό μπορεί να επηρεάσει το μεταβολισμό (συνδέεται με αυξημένο ενεργειακό καταβολισμό) όπως έχει δείχθει σε πειραματικές μελέτες. Είναι γνωστό ότι ασθενείς με ΧΝΝ έχουν σημαντικά αυξημένα επίπεδα λεπτίνης ορού καθώς επίσης και ότι τα κυκλοφορούντα επίπεδα της αντιποκίνης αυτής αυξάνονται ακόμη περισσότερο σε ασθενείς υπό περιτοναϊκή κάθαρση.<sup>14,17</sup> Παρόλα αυτά οι περισσότερες μελέτες απέτυχαν στο να καταδείξουν συσχέτιση μεταξύ λεπτίνης και ανορεξίας σε αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς και δεν γνωρίζουμε εάν η ίδια η λεπτίνη αποτελεί δείκτη της μάζας του λίπους η εάν οδηγεί σε ουραιμική ανορεξία και καχεξία.<sup>1,18</sup> Σημειώνεται εξάλλου ότι ασθενείς με ΧΝΝ (όπως και οι παχύσαρκοι ασθενείς) συνιστούν μια ιδιαίτερη ομάδα ασθενών με αντίσταση του ΚΝΣ στην δράση της λεπτίνης εξαιτίας μιας χρόνιας διαταραχής της μεταφοράς της λεπτίνης στο επίπεδο του αιματο-εγκεφαλικού φραγμού.<sup>1</sup>

Η ρειστίνη, ένα άλλο πεπτίδιο που εκκρίνεται από τον λιπώδη ιστό, απέκτησε τα τελευταία χρόνια σημαντικό ενδιαφέρον. Όπως και η αντιπνεκτίνη έτσι και η ρειστίνη κυκλοφορεί στο πλάσμα υπό την μορφή δυο διακριτών διμερών με διαφορετικό βαθμό βιοδραστικότητας.<sup>19</sup> Η ρειστίνη διαταράσσει την ανοχή της γλυκόζης ενώ παράλληλα μειώνει τη δράση της ινσουλίνης στα ποντίκια.<sup>20</sup> Σε αντίθεση με τα πειραματόζωα, η ρειστίνη στον άνθρωπο εκφράζεται κυρίως στα φλεγμονώδη κύτταρα.<sup>21</sup> Αν και τα επίπεδα της ρειστίνης βρίσκονται σημαντικά αυξημένα στην ΧΝΝ<sup>14,22</sup> μια μικρή μελέτη με ασθενείς διαφορετικών σταδίων ΧΝΝ απέτυχε στο να αποδείξει κάποια συσχέτιση μεταξύ αυξημένων επιπέδων ρειστίνης και δεικτών αντίστασης στην ινσουλίνη.<sup>22</sup> Επιπρόσθετα σε πιο πρόσφατη μελέτη 879 ασυμπτωματικών ασθενών, τα επίπεδα της ρειστίνης σχετίσθηκαν με δείκτες φλεγμονής και αθηροσκλήρωσης παρά με την αντίσταση της ινσουλίνης στην πολυπαραγοντική ανάλυση.<sup>23</sup>

Μια νεώτερη αντιποκίνη που εκκρίνεται από το σπλαγχνικό λίπος, η βισφατίνη, αναφέρεται ότι δεσμεύεται στον υποδοχέα της ινσουλίνης (σε διαφορετική θέση από την ινσουλίνη) και δρα σαν ένας φυσικός μιμητής της ινσουλίνης.<sup>24</sup> Αναμένεται να διευκρινιστεί ο ρόλος της βισφατίνης στην ομοίωση της γλυκόζης σε μελέτες ασθενών με ΧΝΝ.

## Πίνακας 1.

Ιδιότητες των αντιποκινών και η επίδραση της νεφρικής ανεπάρκειας στα επίπεδα των κυκλοφορούντων αντιποκινών.

ΑΝΤΙΠΟΚΙΝΗ	ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ	ΧΝΝ	ΠΚ	ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ ΣΕ ΧΝΝ
Αντιπονεκτίνη	Αντιαθηρογόνος			Χαμηλά επίπεδα πλάσματος προγνωστικά πτωχής κλινικής έκβασης
Λεπτίνη	Αναστέλλει την όρεξη, αυξάνει τον καταβολισμό, πρωτεΐνη οξείας φάσης (?)			Συσχέτιση με όρεξη και το ενεργειακό ισοζύγιο (?)
Ρεισιστίνη	Προφλεγμονώδης δείκτης σχετιζόμενος με την αντίσταση της ινσουλίνης			Φλεγμονώδης δείκτης
Ιντερλευκίνη-6	Προφλεγμονώδης κυττοκίνη			Υψηλά επίπεδα πλάσματος προγνωστικά πτωχής κλινικής έκβασης
Βισφατίνη	Μιμητής της ινσουλίνης			?

ΧΝΝ = χρόνια νεφρική νόσος, ΠΚ = περιτοναϊκή κάθαρση

Τελικά, παρά την ταχεία αύξηση της γνώσης για τις αντιποκίνες, πολλά ακόμη χρειάζεται να διερευνηθούν σχετικά με τη διαφορετικότητα της δράσης τους σε ασθενείς με διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας ή σχετικά με τον πιθανό ρόλο τους στην παθογένεια της αντίστασης της ινσουλίνης, της φλεγμονής και της καρδιαγγειακής νόσου. Επίσης, ορισμένες μέθοδοι ανίχνευσης των αντιποκινών αποδεικνύονται στην πράξη μη ειδικές, λόγω του ότι μπορεί στο πλάσμα να κυκλοφορούν ενεργά και μη ενεργά τμήματα των πεπτιδίων αυτών. Συμπερασματικά η ογκοκμνη έρευνα στο πεδίο των αντιποκινών, πιστεύεται ότι από τη μια πλευρά θα οδηγήσει σε καλύτερη κατανόηση των μηχανισμών αλληλεπίδρασης μεταξύ λιπώδους ιστού, φλεγμονής, δυσλιπιδαιμίας και αντίστασης στην ινσουλίνη και από την άλλη σε ανάδειξη του ρόλου των αντιποκινών στην εξέλιξη της καρδιαγγειακής νόσου.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Axelsson J, Heimbürger O, Lindholm B, Stenvinkel P. Adipose tissue and its relation to inflammation: the role of adipokines. *J Ren Nutr* 2005; 15:131-6.
2. Axelsson J, Qureshi AR, Suliman ME, Honda H, Pecoits-Filho R, Heimbürger O, et al. Truncal fat mass as a contributor to inflammation in end-stage renal disease. *Am J Clin Nutr* 2004; 80:1222-9.
3. Stenvinkel P, Chung S-H, Heimbürger O, Lindholm B. Malnutrition, inflammation, and atherosclerosis in peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int* 2001; 21(Suppl 3):S157-62.
4. Mohamed-Ali V, Goodrick S, Rawesh A, Katz DR, Miles JM, Yudkin JS, et al. Subcutaneous adipose tissue releases interleukin-6, but not tumour necrosis factor- $\alpha$ , in vivo. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:4196-200.
5. Pajvani UB, Hawkins M, Combs TP, Rajala MW, Doebber T, Berger JP, et al. Complex distribution, not absolute amount of adiponectin, correlates with thiazolidinedione-mediated improvement in insulin sensitivity. *J Biol Chem* 2004; 279:12152-62.
6. Hotta K, Funahashi T, Arita Y, Takahashi M, Matsuda M, Okamoto Y, et al. Plasma concentrations of a novel, adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20:1595-9.

7. Rajala MW, Scherer PE. Minireview: The adipocyte — at the crossroads of energy homeostasis, inflammation, and atherosclerosis. *Endocrinology* 2003; 144:3765-73.
8. Becker B, Kronenberg F, Kielstein JT, Haller H, Morath C, Ritz E, et al. Renal insulin resistance syndrome, adiponectin and cardiovascular events in patients with kidney disease: the mild and moderate kidney disease study. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16:1091-8.
9. Zoccali F, Mallamaci F, Tripepi G, Cutrupi S, Parlongo S, Malatino L, et al. Adiponectin, metabolic risk factors, and cardiovascular events among patients with end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13:134-41.
10. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Okamoto Y, Maeda K, Kuriyama H, et al. Adiponectin, an adipocyte-derived plasma protein, inhibits endothelial NF- $\kappa$ B signalling through a cAMP-dependent pathway. *Circulation* 2000; 102:1296-301.
11. Spranger J, Kroke A, Mohlig M, Bergmann MM, Ristow M, Boeing H, et al. Adiponectin and protection against type-2 diabetes mellitus. *Lancet* 2003; 361:226-8.
12. Guebre-Egziabher F, Bernhard J, Funahashi T, Hadj-Aissa A, Fouque D. Adiponectin in chronic kidney disease is related more to metabolic disturbances than to decline in renal function. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20:129-34.
13. Stenvinkel P, Marchlewska A, Pecoits-Filho R, Heimbürger O, Zhang Z, Hoff C, et al. Adiponectin in renal disease: relationship to phenotype and genetic variation in the gene encoding adiponectin. *Kidney Int* 2003; 65:274-81.
14. Díez JJ, Iglesias P, Fernández-Reyes MJ, Aguilera A, Bajo MA, Alvarez-Fidalgo P, et al. Serum concentrations of leptin, adiponectin and resistin, and their relationship with cardiovascular disease in patients with end-stage renal disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005; 62:242-9.
15. Bakaloglu SA, Buyan N, Funahashi T, Pasaoglu H, Elhan AH, Hasanoglu E, et al. Adiponectin levels and atherosclerotic risk factors in pediatric chronic peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int* 2005; 25:357-61.
16. Shoji T, Shinohara K, Hatsuda S, Kimoto E, Fukumoto M, Emoto M, et al. Altered relationship between body fat and plasma adiponectin in end-stage renal disease. *Metabolism* 2005; 54:330-4.
17. Heimbürger O, Lonnqvist F, Danielsson A, Nordenstrom J, Stenvinkel P. Serum immunoreactive leptin concentration and its relation to the body fat content in chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8:1423-30.
18. Stenvinkel P, Lindholm B, Lönnqvist F, Katzarski K, Heimbürger O. Increases in serum leptin during peritoneal dialysis are associated with inflammation and a decrease in lean body mass. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11:1303-9.
19. Patel SD, Rajala MW, Rosetti L, Scherer PE, Shapiro L. Disulfide-dependent multimeric assembly of resistin family hormones. *Science* 2004; 304:1154-8.
20. Stepan CM, Bailey ST, Bhat S, Brown EJ, Banerjee RR, Wright CM, et al. The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature* 2001; 409:307-12.
21. Patel L, Buckels AC, Kinghorn IJ, Murdock PR, Holbrook JD, Plumpton C, et al. Resistin is expressed in human macrophages and directly regulated by PPAR $\gamma$  activators. *Biochem Biophys Res Commun* 2003; 300:472-6.
22. Kielstein JT, Becker B, Graf S, Brabant G, Haller H, Fliser D. Increased resistin blood levels are not associated with insulin resistance in patients with renal disease. *Am J Kidney Dis* 2003; 42:62-6.
23. Reilly MP, Lehrke M, Wolfe ML, Rohatgi A, Lazar MA, Rader DJ. Resistin is an inflammatory marker of atherosclerosis in humans. *Circulation* 2005; 111:932-9.
24. Hug C, Lodish HF. Visfatin: a new adipokine. *Science* 2005; 307:366-7.

## ΔΙΑΙΤΗΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑΣ

Αιμιλία Παπακωνσταντίνου

Κλινική Διαιτολόγος - Διατροφολόγος, Β' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, Διαβητολογικό Κέντρο Π.Γ.Ν. «Αττικόν»

Ο επιπολασμός της παχυσαρκίας και του διαβήτη λαμβάνει διαστάσεις επιδημίας παγκοσμίως. Ο διαβήτης τύπου 2 συσχετίζεται άμεσα με την παχυσαρκία και αποτελεί ίσως τη σοβαρότερη επίπτωσή της.<sup>1-3</sup> Στις Η. Π. Α. τουλάχιστον 14 εκατομμύρια Αμερικανοί έχουν διαγνωστεί με διαβήτη τύπου 2 και αυτός ο αριθμός φαίνεται να αυξάνεται παράλληλα με την επιδημία της.<sup>4</sup> Σχεδόν το 90% των ατόμων με διαβήτη τύπου 2 είναι υπέρβαρα ή παχύσαρκα.<sup>5</sup>

Η Αμερικάνικη Διαβητολογική Εταιρεία υποστηρίζει ότι η μέτρια απώλεια βάρους (5-10%) και η μειωμένη πρόσληψη ενέργειας βοηθούν τα άτομα με αντίσταση στην ινσουλίνη να βελτιώσουν τον γλυκαιμικό τους έλεγχο.<sup>6</sup> Επιπρόσθετα, η ιατρική κοινότητα αναγνωρίζει όλο και περισσότερο την ανάγκη ενσωμάτωσης στρατηγικών για τη διαχείριση του σωματικού βάρους στο γενικό πλάνο αντιμετώπισης του διαβήτη.<sup>7,8</sup> Εντούτοις, τα άτομα στα επαγγέλματα υγείας ανταγωνίζονται συχνά τα ΜΜΕ προσφέροντας συμβουλές για απώλεια βάρους. Οι πληροφορίες αυτές τις περισσότερες φορές είναι υπερβολικές, συστήνονται στερητικές διατροφές οι οποίες μπορεί να είναι άκρως επικίνδυνες, και υπάρχει φαινομενικά μικρό ποσοστό συναίνεσης σχετικά με το ποιο πρόγραμμα διατροφής έχει το καλύτερο αποτέλεσμα.

**Πόσα κιλά μπορεί να χάσει κανείς ακολουθώντας ένα πρόγραμμα απώλειας βάρους; Εάν τα άτομα που συμμετέχουν θέτουν μη ρεαλιστικούς στόχους, αυτό θα έχει επιπτώσεις στην επιτυχία τους;**

Τα άτομα που συμμετέχουν σε προγράμματα απώλειας βάρους που περιλαμβάνουν το συνδυασμό δίαιτας χαμηλών θερμίδων και φυσικής δραστηριότητας μπορούν να χάσουν 5-11 κιλά σε διάστημα 6 μηνών, στο οποίο διάστημα η απώλεια βάρους φτάνει συνήθως σε κάποιο τέλμα.<sup>9,10</sup> Για τους περισσότερους, αυτή η απώλεια βάρους είναι η επιθυμητή για 5-10% απώλεια σύμφωνα με τις συστάσεις των οργανισμών για βέλτιστη υγεία.<sup>11</sup> Εντούτοις, η απώλεια αυτή είναι συχνά μικρότερη από εκείνη την οποία αναμένουν οι ασθενείς αναμένουν να χάσουν κατά την έναρξη ενός προγράμματος απώλειας βάρους. Οι ασθενείς συνήθως απαιτούν απώλεια βάρους δύο έως τρεις φορές εκείνη που συστήνεται ή αναμένεται όταν ξεκινούν την προσπάθειά τους.<sup>12,13</sup> Ακόμα και όταν οι ασθενείς ενθαρρύνονται για το τι ακριβώς να αναμείνουν, εκείνοι ακόμα προσδοκούν μια μη ρεαλιστική απώλεια βάρους.<sup>12</sup>

Υπάρχει η ανησυχία ότι μη ρεαλιστικές προσδοκίες μπορεί να εμποδίσουν την αποτελεσματικότητα ενός προγράμματος απώλειας βάρους και μπορεί να οδηγήσουν σε ψυχολογικό κάματο. Εντούτοις, αποτελέσματα τουλάχιστον έξι μελετών που εξέτασαν τη συσχέτιση ανάμεσα στους στόχους απώλειας βάρους, στα όνειρα απόκτησης ιδανικού βάρους, και στην πραγματική απώλεια βάρους, βρήκαν θετικό όφελος από τις μη ρεαλιστικές προσδοκίες και καμία μελέτη δεν έδειξε αρνητική συσχέτιση.<sup>14-19</sup>

Συμπερασματικά, οι ασθενείς μπορούν να αναμένουν μια απώλεια βάρους 5-11 κιλών όταν καταναλώνουν μικρότερη ποσότητα τροφής, ασκούνται περισσότερο, και διατηρούν αυτές τις συνήθειες για περισσότερο από 6 μήνες. Αυτά τα κιλά είναι συνήθως λιγότερα από αυτά που επιθυμούν οι ασθενείς να χάσουν, αλλά αυτό δεν είναι κάτι απαραίτητα αρνητικό.

**Ποια σύνθεση μακροθρεπτικών συστατικών είναι η καλύτερη για την απώλεια βάρους;**

Οι περισσότερες συστηματικές ανασκοπήσεις της βιβλιογραφίας έχουν καταλήξει στο συμπέρασμα ότι η απώλεια βάρους προκαλείται πρώτιστα με την κατανάλωση λιγότερων θερμίδων (κατά τη διάρκεια μιας συνεχούς περιόδου), η οποία παράγει ένα ενεργειακό έλλειμμα ανεξάρτητα από

τη σύνθεση μακροθρεπτικών συστατικών της δίαιτας. Η πλειοψηφία αυτών των μελετών χρησιμοποίησε δίαιτες χαμηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά και χαμηλότερων θερμίδων.<sup>20, 21</sup> Πιο πρόσφατα, διάφορες τυχαίοποιημένες κλινικές μελέτες τυχαίες συνέκριναν δίαιτες χαμηλής περιεκτικότητας σε υδατάνθρακες με υποθερμιδικές δίαιτες χαμηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά. Αποτελέσματα μετα-ανάλυσης<sup>22</sup> αυτών των τυχαίοποιημένων κλινικών μελετών που περιέλαβε 447 άτομα διαπίστωσαν ότι, μετά από 6 μήνες, εκείνοι που ακολούθησαν μια μη ενεργειακά περιορισμένη δίαιτα χαμηλής περιεκτικότητας σε υδατάνθρακες έχασαν περισσότερο βάρος από εκείνους που ακολούθησαν δίαιτα χαμηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά (-5,3 έως -1,3 κιλά, μέσος όρος διαφοράς, -3,3 κιλά). Η μέση διαφορά ανάμεσα στις δίαιτες έπαψε να είναι προφανής μετά από 1 έτος (-3,5 κιλά έως 1,5 κιλά, μέσος όρος διαφοράς, -1 κιλό). Εντούτοις, μια πρόσφατη μελέτη<sup>23</sup> παρατήρησε μεγαλύτερη απώλεια βάρους σε 1 έτος στα άτομα που ακολούθησαν δίαιτα τύπου Atkins χαμηλής περιεκτικότητας σε υδατάνθρακες (-4,7 κιλά) συγκριτικά με δίαιτα τύπου Ζώνης υψηλότερης περιεκτικότητας σε υδατάνθρακες (-1,6 κιλά). Κατά εξέταση της σύστασης μακροθρεπτικών συστατικών της διατροφής, άλλες σημαντικές εκτιμήσεις περιλαμβάνουν εάν τα άτομα μπορούν να συνεχίσουν μακροπρόθεσμα να ακολουθούν το εκάστοτε πρόγραμμα δίαιτας και τα αναμενόμενα οφέλη υγείας από τη δίαιτα. Υπάρχουν περιορισμένα διαθέσιμα αποδεικτικά στοιχεία για να απαντήσουν σε αυτά τα ερωτήματα και είναι δύσκολο να βγουν σωστά συμπεράσματα από τις μελέτες που χρησιμοποίησαν δίαιτες χαμηλής περιεκτικότητας σε υδατάνθρακες γιατί οι περισσότερες αποτελούνταν από μικρό αριθμό εθελοντών, χαμηλό ποσοστό ατόμων που μπορούσαν να ακολουθήσουν τη δίαιτα μέχρι το τέλος της μελέτης και υψηλό ποσοστό διακοπής.

Συμπερασματικά, οι δίαιτες χαμηλής περιεκτικότητας σε υδατάνθρακες (δηλ., < 130 γραμμάρια/ημέρα) μπορεί να είναι ασφαλείς και αποτελεσματικές βραχυπρόθεσμα, αλλά υπάρχουν περιορισμένα αποδεικτικά στοιχεία για χρήση τους πέρα από 1 έτος, και δεν συστήνονται στη διαχείριση του διαβητικού ασθενούς.<sup>6</sup> Συχνά, οι δίαιτες χαμηλής περιεκτικότητας σε υδατάνθρακες περιορίζουν τρόφιμα όπως φρούτα, λαχανικά, τρόφιμα ολικής άλεσης, όσπρια, γαλακτοκομικά χαμηλών λιπαρών, τα οποία είναι απαραίτητα για την υγεία. Η συνιστώμενη ημερήσια πρόσληψη υδατανθράκων είναι τουλάχιστον 130 γραμμάρια/ημέρα.<sup>24</sup>

### **Μπορεί η χρήση του γλυκαιμικού δείκτη (ΓΔ) να συμβάλει στην απώλεια βάρους;**

Ο ΓΔ είναι μια μέθοδος κατηγοριοποίησης των τροφίμων ανάλογα με την ικανότητά τους να αυξάνουν τα επίπεδα της γλυκόζης του αίματος. Η χρήση του ΓΔ εστίασε αρχικά στη διαχείριση του διαβήτη ως τρόπος αντιμετώπισης υψηλών μεταγευματικών επιπέδων γλυκόζης του αίματος, αλλά πρόσφατα αναγνωρίστηκε και ως μέθοδος απώλειας βάρους με πολλά βιβλία και τρόφιμα στην αγορά<sup>25</sup> με αντικρουόμενα όμως αποτελέσματα.

Ο προτεινόμενος μηχανισμός μέσω του οποίου μια δίαιτα χαμηλού ΓΔ μπορεί να οδηγήσει σε απώλεια βάρους είναι 1) προκαλώντας κορεσμό με τη σκέψη ότι κάποιος θα καταναλώσει λιγότερη τροφή στα γεύματα και στα ενδιάμεσα γεύματα/σνακ και 2) οδηγώντας σε οξειδωση του λίπους έναντι των υδατανθράκων.<sup>26-28</sup> Η θεωρία είναι ότι ένα τα τρόφιμα χαμηλού ΓΔ δεν προκαλούν υψηλή γλυκαιμική απόκριση, η έκκριση ινσουλίνης, της ορμόνης που ενοχοποιείται για την αποθήκευση λίπους, θα είναι μειωμένη. Εντούτοις, δεν έχει αποδειχτεί ότι υπάρχει συσχέτιση ανάμεσα στα τρόφιμα υψηλού ΓΔ και στα επίπεδα ινσουλίνης και επομένως η απόκριση ινσουλίνης δε συσχετίζεται απαραίτητα με το επίπεδο ΓΔ των τροφίμων που καταναλώνονται.

Μια βιβλιογραφική ανασκόπηση το έτος 2002 από τους Raben και συνεργάτες (29) βρήκε ότι από 20 μελέτες που συνέκριναν δίαιτες υψηλού και χαμηλού ΓΔ (διάρκειας < 6 μήνες), υπήρξαν λίγα στοιχεία που να δείχνουν ότι μια διατροφή χαμηλού ΓΔ οδηγεί στην απώλεια βάρους. Απώλεια βάρους παρατηρήθηκε σε τέσσερις μελέτες, αλλά αντίστοιχη απώλεια παρατηρήθηκε και σε δύο μελέτες που χρησιμοποίησαν δίαιτα υψηλού ΓΔ, ενώ οι υπόλοιπες μελέτες δεν παρουσίασαν κανένα σημαντικό πλεονέκτημα για τη δίαιτα χαμηλού ΓΔ.



Πιο πρόσφατα, τυχαίοποιημένες κλινικές μελέτες συνέκριναν δίαιτες χαμηλού και υψηλού ΓΔ. Οι Sloth και συνεργάτες<sup>30</sup> πραγματοποίησαν μια μελέτη διάρκειας δέκα εβδομάδων στην οποία οι εθελοντές αντικατέστησαν την τυπική τους πρόσληψη υδατανθράκων με υδατάνθρακες είτε χαμηλού ΓΔ είτε υψηλού ΓΔ. Καμία σημαντική διαφορά δεν παρατηρήθηκε ανάμεσα στις ομάδες. Οι Raatz και συνεργάτες<sup>31</sup> συνέκριναν τρεις δίαιτες- υψηλού ΓΔ, χαμηλού ΓΔ, ή υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά- με 500 θερμίδες λιγότερο από τις κατ' εκτίμηση ενεργειακές ανάγκες των εθελοντών για 12 εβδομάδες, με μια ακόλουθη φάση 24 εβδομάδων. Σε 12 εβδομάδες, η απώλεια βάρους και η βελτιωμένη ευαισθησία στην ινσουλίνη ήταν σημαντικές σε όλες τις ομάδες αλλά δε διέφεραν μεταξύ τους. Όλες οι ομάδες διατήρησαν την απώλεια βάρους τους και βελτίωσαν την ευαισθησία στην ινσουλίνη ανεξάρτητα από τη σύσταση της διαίτας. Σε μια μελέτη διάρκειας ενός έτους, οι Carols και συνεργάτες<sup>32</sup> ανέφεραν ότι η προσθήκη του ΓΔ σε συμπεριφοριστικά προγράμματα απώλειας βάρους δεν οδήγησε σε μεγαλύτερη απώλεια βάρους.

Μια άλλη μελέτη<sup>33</sup> που συνέκρινε τέσσερις δίαιτες ποικίλων Γλυκαιμικών Φορτίων για διάστημα άνω των 12 εβδομάδων βρήκε ότι και οι τέσσερις υποθερμιδικές δίαιτες παρήγαγαν απώλεια βάρους σε κάποιο βαθμό χωρίς καμία σημαντική διαφορά μεταξύ τους. Ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός ότι η διαίτα υψηλής περιεκτικότητας σε πρωτεΐνη/υψηλού ΓΔ είχε το καλύτερο αποτέλεσμα στην απώλεια βάρους, ενώ η διαίτα υψηλής περιεκτικότητας σε υδατάνθρακες/ υψηλού ΓΔ είχε το χειρότερο αποτέλεσμα στην απώλεια βάρους (-5,3 έναντι -3,7 κιλά, αντίστοιχα).

Συμπερασματικά, ο ΓΔ δε φαίνεται να είναι μια αποτελεσματική μέθοδος για την απώλεια βάρους. Ο ενεργειακός περιορισμός είναι ο αποφασιστικός παράγοντας για την απώλεια βάρους και θα πρέπει να είναι ο κύριος στόχος στις προσπάθειες παρέμβασης.

#### **Τι είναι η συμπεριφοριστική αλλαγή;**

Με τη συμπεριφοριστική αλλαγή ενθαρρύνονται τα άτομα να ακολουθήσουν σήματα του σώματος όσον αφορά στο αίσθημα της πείνας και κορεσμού έναντι υπολογισμού θερμίδων ή περιορισμού κατανάλωσης τροφίμων. Τελικά, αυτή η προσέγγιση αφαιρεί την εστίαση στο βάρος με την ιδέα ότι εάν ένα άτομο μπορεί να επιτύχει τους στόχους ενός υγιούς τρόπου ζωής και αυτό-αποδοχής, η απώλεια βάρους είναι αναμενόμενη.<sup>34</sup>

Μια από τις πρώτες μελέτες που σύγκριναν ένα παραδοσιακό πρόγραμμα απώλειας βάρους με ένα συμπεριφοριστικό πρόγραμμα απώλειας βάρους έγινε το 1999.<sup>35</sup> Οι εθελοντές μοιράστηκαν τυχαία στα δύο προγράμματα και ακολούθησαν δίαιτες 1.200 και 1.800 θερμίδων, αντίστοιχα. Όπως ήταν αναμενόμενο, η ομάδα που ακολούθησε το παραδοσιακό πρόγραμμα απώλειας βάρους έχασε βάρος γρηγορότερα εντούτοις, σε διάστημα 6 και 12 μηνών, η ομάδα της συμπεριφοριστικής αλλαγής συνέχισε να χάνει βάρος, ενώ η πρώτη άρχισε να επανακτά το βάρος. Αυτή η μέθοδος απώλειας βάρους βρέθηκε ωφέλιμη και σε μια μελέτη από τους Rapoport και συνεργάτες.<sup>36</sup>

Συμπερασματικά, η απώλεια και διατήρηση του βάρους είναι αποτέλεσμα συνηθειών και για να έχει κανείς τα επιθυμητά αποτελέσματα θα πρέπει να υιοθετήσει καλύτερες συνήθειες και να τις διατηρήσει μακροπρόθεσμα.

#### **Πόση άσκηση απαιτείται για την απώλεια βάρους;**

Λαμβάνοντας υπόψη τις συστάσεις και τα αποτελέσματα των κλινικών μελετών, 30 λεπτά καθημερινή σωματικής δραστηριότητας μέτριας-έντασης είναι αποτελεσματικά για ουσιαστικά οφέλη στην υγεία, αλλά για τα περισσότερα άτομα, πιθανώς να μην επαρκούν για απώλεια βάρους.<sup>37</sup> Η παράλληλη καθημερινή άσκηση έως 60 λεπτά με ενεργειακό περιορισμό φαίνεται να έχει το βέλτιστο αποτέλεσμα στην απώλεια και διατήρηση του σωματικού βάρους.

## **ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**

1. Ogden CL, Flegal KM, Carroll MD, Johnson CL: Prevalence and trends in overweight among US children and adolescents, 1999-2000. *JAMA*288 : 1728-1732,2002
2. Flegal KM, Carroll MD, Ogden CL, Johnson CL: Prevalence and trends in obesity among U.S. adults, 1999-2000. *JAMA* 288:1723 -1727, 2002
3. O'Brien PE, Dixon JB: The extent of the problem of obesity. *Am J Surg*284 (Suppl):4S-8S, 2002
4. Mokdad AH, Ford ES, Bowman BA, Dietz WH, Vinicor F, Bales VS, Marks JS: Prevalence of obesity, diabetes, and obesity-related health risk factors, 2001. *JAMA* 289:76 -79, 2003
5. Albu J, Pi-Sunyer FX: Obesity and diabetes. In *Handbook of Obesity*. Bray GA, Bouchard C, James WPT, Eds. New York, Marcel Dekker, 1998, p.697 -707
6. American Diabetes Association: Nutrition recommendations and interventions for diabetes—2006. *Diabetes Care* 29:2140 -2157, 2006
7. Lyznicki JM, Young DC, Riggs JA, Davis RM: Obesity: assessment and management in primary care. *Am Fam Phys* 63:2185 -2196, 2001
8. Stock MJ (Ed.): The role of the diabetologist in integrated obesity management. *Int J Obes Relat Metab Disord* 23 (Suppl.): S1-24,1999
9. Franz MJ, VanWormer JJ, Crain LA, Boucher JL, Histon T, Caplan W, Bowman JD, Pronk NP: Weight loss outcomes: a systematic review and meta-analysis of weight loss clinical trials with a minimum 1-year follow-up. *J Am Diet Assoc* In press
10. Miller WC, Koceja DM, Hamilton EJ: A meta-analysis of the past 25 years of weight loss research using diet, exercise or diet plus exercise intervention. *Int J Obes Relat Metab Disord* 21:941 -947, 1997
11. National Heart, Lung, and Blood Institute: *Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults*. Bethesda, Md., National Institutes of Health, 2000 (NIH publ. no. 98-4083)
12. Wadden TA, Womble LG, Sarwer DB, Berkowitz RI, Clark VL, Foster GD: Great expectations: "I'm losing 25% of my weight no matter what you say." *J Consult Clin Psychol* 71:1084 -1089, 2003
13. Foster GD, Wadden TA, Phelan S, Sarwer DB, Swain Sanderson R: Obese patients' perceptions of treatment outcomes and the factors that influence them. *Arch Intern Med* 161:2133 -2139, 2001
14. Kincey J: Target setting, self-reinforcement pattern and locus of control orientation as predictors of outcome in behavioural weight-loss programme. *Behav Res Ther* 18:139 -145, 1980
15. Bradley I, Poser EG, Johnson JA: Outcome expectation ratings as predictors of success in weight reduction. *J Clin Psychol* 36:500 -502, 1980
16. Bonato DP, Boland FJ: Predictors of weight loss at the end of treatment and 1-year follow-up for a behavioral weight loss program. *Int J Eat Disord*6 : 573-577,1987
17. Oettingen G, Wadden TA: Expectation, fantasy, and weight loss: is the impact of positive thinking always positive? *Cognit Ther Res*15 : 167-175,1991
18. Jeffery RW, Wing RR, Mayer RR: Are smaller weight losses or more achievable weight loss goals better in the long term for obese patients? *J Consult Clin Psychol* 66:641 -645, 1998
19. Linde JA, Jeffery RW, Finch EA, Ng DM, Rothman JR: Are unrealistic weight loss goals associated with outcomes for overweight women? *Obes Res*12 : 569-576,2004
20. Bravata DM, Sanders L, Huang J, Krumholz HM, Olkin I, Gardner CD: Efficacy and safety of low-carbohydrate diets: a systematic review. *JAMA*348 : 2074-2081,2003
21. Freedman MR, King J, Kennedy E: Popular diets: a scientific review. *Obes Res* 9 (Suppl):S1 -S40, 2001
22. Nordmann AJ, Nordmann A, Briel M, Keller U, Yancy WS, Brehm BJ, Bucher HC: Effects of low-carbohydrate vs low-fat diets on weight loss and cardiovascular risk factors: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 166:285 -293, 2006
23. Gardner CD, Kiazand A, Alhassan S, Kim S, Stafford RD, Balise RR, Kraemer HC, King AC: Comparison of the Atkins, Zone, Ornish, and LEARN diets for change in weight and related risk factors among overweight premenopausal women: the A to Z weight loss study: a randomized trial. *JAMA*297 : 969-977,2007
24. Institute of Medicine of the National Academies of Science: *Dietary Reference Intakes for Energy, Carbohydrate, Fiber, Fat, Fatty Acids, Cholesterol, Protein, and Amino Acids (Macronutrients)*. Washington, D.C., National Academy Press, 2005
25. Low-glycemic market poised to top \$1 billion: report. *Progressive Grocer*. Available online from [http://www.progressivegrocer.com/progressivegroccerr/firc\\_new/search/article\\_dispay.jsp?vnu\\_content\\_id=1003523117](http://www.progressivegrocer.com/progressivegroccerr/firc_new/search/article_dispay.jsp?vnu_content_id=1003523117). Accessed 18 January 2007

26. McMillan-Price J, Brand-Miller J: Low-glycaemic index diets and body weight regulation. *Int J Obes* 30:S40-S46, 2006
27. Brand-Miller JC, Holt SHA, Pawlak DB, McMillan J: Glycemic index and obesity. *J Nutr* 76 (Suppl.):281S-285S, 2002
28. Fesken EJ, Du H: Dietary glycaemic index from an epidemiological point of view. *Int J Obes* 30:S66-S71, 2006
29. Raben A: Should obese patients be counseled to follow a low-glycaemic index diet? No. *Obes Reviews* 3:245-256, 2002
30. Sloth B, Krog-Mikkelsen I, Flint A, Tetens I, Bjorck I, Vinoy S, Elmstahl H, Astrup A, Lang V, Raben A: No difference in body weight decrease between a low-glycemic index and high-glycemic diet but reduced LDL cholesterol after 10-wk ad libitum intake of the low-glycemic-index diet. *Am J Clin Nutr* 80: 337-347, 2004
31. Raatz SK, Torkelson CJ, Redmon JB, Reck KP, Kwong CA, Swanson JE, Liu C, Thomas W, Bantle JP: Reduced glycemic index and glycemic load diets do not increase the effects of energy restriction on weight loss and insulin sensitivity in obese men and women. *J Nutr* 135:2387-2391, 2005
32. Carols R, Darby L, Douglass O, Cacciapaglia H, Rydin S: Education on the glycemic index of foods fails to improve treatment outcomes in a behavioral weight loss program. *Eating Behav* 6:145-150, 2005
33. McMillan-Price J, Petocz P, Atkinson F, O'Neill K, Samman S, Steinbeck K, Caterson I, Brand-Miller J: Comparison of 4 diets of varying glycemic load on weight loss and cardiovascular risk reduction in overweight and obese young adults. *Arch Intern Med* 166:1466-1475, 2006
34. Sbrocco T, Nedegaard RC, Stone JM, Lewis EL: Behavioral choice treatment promotes continuing weight loss: preliminary results of a cognitive-behavioral decision-based treatment for obesity. *J Consult Clin* 7 : 260-266, 1999
35. Foster GD, McGuckin BG: Nondietering approaches: principles, practices, and evidence. In *Handbook of Obesity Treatment*. Wadden TA, Stunkard AJ, Eds. New York, Guilford Press, 2002, p.494-512
36. Rapoport L, Clark M, Wardle J: Evaluation of a modified cognitive-behavioural programme for weight management. *Int J Obes Relat Metab Disord* 24 : 1726-1737, 2000
37. Blair SN, LaMonte MJ, Nichaman MZ: The evolution of physical activity recommendations: how much is enough? *Am J Clin Nutr* 79 (Suppl): 913S-920S, 2004

### Μελομένη Πέππα

Λέκτορας Ενδοκρινολογίας, Β' Προπαιδευτική - Παθολογική Κλινική, Μονάδα Έρευνας και Διαβητολογικό Κέντρο Πανεπιστημίου Αθηνών, Π.Γ.Ν. «Αττικόν»

Την τελευταία δεκαετία, παρατηρείται δραματική αύξηση της επίπτωσης της παχυσαρκίας με επιδημικές διαστάσεις. Παράλληλα, αυξήθηκε η επίπτωση του σακχαρώδη διαβήτη, της υπέρτασης και της δυσλιπιδαιμίας που αποτελούν τις συνιστώσες του μεταβολικού συνδρόμου, το οποίο επιπλέκει την παχυσαρκία. Το τελικό αποτέλεσμα είναι η αύξηση της νοσηρότητας και θνητότητας από καρδιαγγειακή νόσο.

Ωστόσο, έχει παρατηρηθεί ταυτόχρονη αύξηση της επίπτωσης της χρόνιας νεφρικής νόσου στους παχύσαρκους ασθενείς. Η παχυσαρκία βλάπτει έμμεσα τη νεφρική λειτουργία δεδομένου ότι επιπλέκεται από τον ΣΔ2 και την υπέρταση που αποτελούν τα συχνότερα αίτια νεφρικής νόσου τελικού σταδίου στον Δυτικό κόσμο. Επιπρόσθετα, η παχυσαρκία βλάπτει άμεσα τη νεφρική λειτουργία μέσω αιμοδυναμικών, ορμονικών και μεταβολικών διαταραχών. Οι αιμοδυναμικές μεταβολές συνίστανται στην αύξηση της νεφρικής αιματικής ροής, του ρυθμού σπειραματικής διήθησης και την αγγειοδιαστολή των απαγωγών νεφρικών αρτηριολίων με αποτέλεσμα την λευκωματουρία που συνήθως προηγείται της πτώσης του GFR. Οι παχύσαρκοι ασθενείς εμφανίζουν την λεγόμενη «σπειραματοπάθεια της παχυσαρκίας» που περιλαμβάνει την εστιακή και τμηματική σπειραματοσκλήρυνση και την αύξηση του όγκου του σπειράματος.

Αρκετές επιδημιολογικές μελέτες δείχνουν ότι η υπερινσουλιναίμια και η αντίσταση στην ινσουλίνη που επιπλέκουν την παχυσαρκία, συμμετέχουν στην ανάπτυξη και την πρόοδο της χρόνιας νεφρικής νόσου. Οι πρώτες μελέτες που δημοσιεύθηκαν στα μέσα της δεκαετίας του 1990 και επιβεβαιώθηκαν στην συνέχεια, έδειξαν συσχέτιση της αντίστασης στην ινσουλίνη με τη μικρολευκωματιουρία σε παχύσαρκους ασθενείς, προτείνοντας την έμμεση συσχέτιση με την παθογένεια της νεφροπάθειας. Ωστόσο, υπάρχουν δεδομένα άλλων μελετών σε παχύσαρκους ασθενείς που υποστηρίζουν την άμεση συσχέτιση της αντίστασης στην ινσουλίνη με την ανάπτυξη νεφροπάθειας. Σημαντική είναι η μελέτη NHANES III σε 6453 μη διαβητικούς ασθενείς στην οποία διαπιστώθηκε θετική συσχέτιση της ανάπτυξης νεφροπάθειας με την αντίσταση στην ινσουλίνη. Επιπρόσθετα, η προοπτική μελέτη ARIC σε 10096 μη διαβητικά άτομα έδειξε ότι στα 9 έτη παρακολούθησης η αντίσταση στην ινσουλίνη παρουσίασε θετική συσχέτιση με την ανάπτυξη νεφροπάθειας. Η υπερινσουλιναίμια και η αντίσταση στην ινσουλίνη σχετίζεται με την αυξημένη κυκλοφορία ελεύθερων λιπαρών οξέων αν και φαίνεται ότι και η αλδοστερόνη και κατά συνέπεια το σύστημα RAS καθώς και τα γλυκοκορτικοειδή αποτελούν επιπρόσθετους παράγοντες που ενέχονται στην ανάπτυξή της.

Πολλαπλοί μηχανισμοί έχουν ταυτοποιηθεί μέσω των οποίων η υπερινσουλιναίμια και η αντίσταση στην ινσουλίνη που επιπλέκουν την παχυσαρκία συμμετέχουν στην παθογένεια της χρόνιας νεφρικής νόσου. Η ινσουλίνη προάγει τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων του σπειράματος και του μεσαγγείου είτε άμεσα είτε έμμεσα μέσω των αυξητικών παραγόντων (IGF-1, TGF-β) των οποίων την σύνθεση και την έκκριση προάγει. Η ινσουλίνη αυξάνει την παραγωγή του αγγειοτενσινογόνου και της αγγειοτενσίνης από διάφορα κύτταρα και την έκφραση των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II στο νεφρό, με αποτέλεσμα την αυξημένη ενεργοποίηση του συστήματος RAS. Επιπρόσθετα, η ινσουλίνη διεγείρει την παραγωγή της ενδοθηλίνης-1 και του NO από τα ενδοθηλιακά κύτταρα με αποτέλεσμα την πρόκληση αγγειοδιαστολής. Ωστόσο, η αντίσταση στην ινσουλίνη συνεπάγεται μειωμένη έκκριση NO χωρίς συνοδό μεταβολή της ενδοθηλίνης-1 με συνέπεια την ανάπτυξη νεφροπάθειας. Η αντίσταση στην ινσουλίνη συνδέεται με την αυξημένη ενεργοποίηση του PAI-1 που συνεπάγεται την αυξημένη διήθηση του νεφρού από μακροφάγα και μυοινο-

βλάστες, την αυξημένη πήξη και την μειωμένη ινωδόλυση, την αναστολή των μεταλλοπρωτεϊναιών του στρώματος, την αύξηση του εξωκυττάριου όγκου και την ίνωση.

Επιπρόσθετα, η υπερινσουλιαιμία και η αντίσταση στην ινσουλίνη επάγουν το οξειδωτικό στρές μέσω ενός φαύλου κύκλου. Το αυξημένο οξειδωτικό στρές επηρεάζει αρνητικά την δράση της ινσουλίνης αφού διαταράσσει την ενδοκυττάρια σηματοδότηση σε πολλαπλά επίπεδα. Η χρόνια υπερινσουλιαιμία αυξάνει το οξειδωτικό στρές μέσω μεταβολών σε ένζυμα που σχετίζονται με την παραγωγή και την αποδόμηση των ελεύθερων ριζών  $O_2$ . Το αυξημένο οξειδωτικό στρές προάγει τη νεφρική βλάβη μέσω της μείωσης της βιοδιαθεσιμότητας του NO καθώς και της αυξημένης παραγωγής προϊόντων μη ενζυμικής γλυκοζυλίωσης και λιποξειδώσης (AGEs). Τα AGEs αποτελούν παράγοντες που παραδοσιακά σχετίζονται με την ανάπτυξη της διαβητικής αλλά και μη διαβητικής νεφροπάθειας άμεσα ή έμμεσα μέσω επαγωγής του οξειδωτικού στρές. Σχετικά πρόσφατα βιβλιογραφικά δεδομένα υποστηρίζουν ότι τα αυξημένα AGEs τόσο τα ενδογενώς παραγόμενα και τα διαιτητικά προσλαμβανόμενα εμπλέκονται στην παθογένεια και την πρόοδο της χρόνιας νεφρικής νόσου σε ποικίλα νοσήματα με κύριο εκπρόσωπο τον σακχαρώδη διαβήτη. Ωστόσο, δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα σχετικά με τον ρόλο των AGEs στην ανάπτυξη νεφροπάθειας στα πλαίσια της παχυσαρκίας και του μεταβολικού συνδρόμου.

Η παχυσαρκία και η αντίσταση στην ινσουλίνη αποτελούν παράγοντες κινδύνου χρόνιας νεφρικής νόσου. Ωστόσο χρειάζονται περισσότερες μελέτες -ιδιαίτερα σε κλινικό επίπεδο- προκειμένου να διαλευκανθούν οι ανωτέρω συσχετίσεις και να αναδειχθούν οι ιδανικές στρατηγικές πρόληψης της ανάπτυξης νεφροπάθειας ή έστω αναχαίτισης της εξέλιξής της με φαρμακευτικούς ή υγιεινοδιαιτητικούς παράγοντες με τελικό στόχο την μείωση της νοσηρότητας και της θνητότητας στους παχύσαρκους ασθενείς.

#### **ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**

1. K. A. Griffin, H. Kramer, A.K. Bidani. Adverse renal consequences of obesity. *Am J Physiol Renal Physiol* 2008;294: F685-F696.
2. H. Kramer, A. Lukea. Obesity and kidney disease: a big dilemma. *Curr Opin Nephrol Hypert* 2007; 16:237-241
3. I. M. Wahba, R.H. Mak. Obesity and Obesity-Initiated Metabolic Syndrome: Mechanistic Links to Chronic Kidney Disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2: 550-562
4. J.R. Sowers, A. Whaley-Connell, M. Epstein. Narrative Review: The Emerging Clinical Implications of the Role of Aldosterone in the Metabolic Syndrome and Resistant Hypertension. *Ann Intern Med.* 2009;150:776-783.
5. C. Manrique, G. Lastra, M. Gardner, J.R.Sowers. The Renin Angiotensin Aldosterone System in Hypertension: Roles of Insulin Resistance. *Med Clin N Am* 2009; 93: 569-582
6. P. A. Sarafidis, L. M. Ruilope. Insulin Resistance, Hyperinsulinemia, and Renal Injury: Mechanisms and Implications. *Am J Nephrol* 2006;26:232-244
7. S. F. Knight, J.D. Imigo. Obesity, Insulin Resistance, and Renal function. *Microcirculation*, 2007; 14: 349-362
8. J. Uribarri, K. R. Tuttle. Advanced Glycation End Products and Nephrotoxicity of High-Protein Diets. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1: 1293-1299
9. J. Uribarri, M. Peppas, W. Cai, T. Goldberg, S. Baliga, M. Lu, J.A.Vassalotti, H. Vlassara. Dietary glycotoxins correlate with circulating advanced glycation end product levels in renal failure patients. *Am J Kid Dis* 2003; 42(3):532-8
10. M. Peppas, J. Uribarri, W. Cai, M. Lu, H. Vlassara. Glycoxidation and inflammation in renal failure patients. *Am J Kid Dis* 2004; 43 (4):690-696

Λιάνα Πούλια, MMedSci, AssocNutr

Κλινική Διαιτολόγος - Διατροφολόγος Γ.Ν. «Λαϊκό»

Η παχυσαρκία τα τελευταία χρόνια αποτελεί ένα από τα βασικότερα προβλήματα για η Δημόσια Υγεία στις ανεπτυγμένες χώρες, ενώ συμβάλει σημαντικά στην αύξηση της συχνότητας της Χρόνιας Νεφρικής Νόσου (ΧΝΝ), δεδομένου ότι παχύσαρκοι ενήλικες με Δείκτη Μάζας Σώματος (ΔΜΣ) άνω του 35 kg/m<sup>2</sup> έχουν 7 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα να αναπτύξουν Σακχαρώδη Διαβήτη (ΣΔ) και 6 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα να είναι υπέρτασικοί σε σχέση με άτομα φυσιολογικού βάρους (με ΔΜΣ 18,5 - 24,9 kg/m<sup>2</sup>).<sup>1</sup> Σε μια πρόσφατη μεταανάλυση μελετών παρατήρησης καταγράφηκε ότι η γενεσιουργός αιτία της ΧΝΝ στο 24.2% και 33.9% των ανδρών και γυναικών αντίστοιχα στις ΗΠΑ μπορεί να αποδοθεί στην ύπαρξη υπέρβαρου και παχυσαρκίας.<sup>2</sup>

**Αναγνώριση των ασθενών με ΧΝΝ που θα ωφεληθούν από την απώλεια σωματικού βάρους, ΧΝΝ σταδίου 1-4**

Η αντιμετώπιση της παχυσαρκίας σε νεφροπαθείς ασθενείς απαιτεί την αναγνώριση των ασθενών που θα οφεληθούν από την απώλεια σωματικού βάρους. Σύμφωνα με μελέτες, η εκούσια απώλεια βάρους βελτιώνει το γλυκαιμικό έλεγχο και μειώνει την αρτηριακή πίεση στο γενικό πληθυσμό, παράμετροι που αποτελούν τους βασικότερους παράγοντες που επηρεάζουν την εξέλιξη της ΧΝΝ.<sup>3,4</sup> Ακόμη και η ήπια απώλεια βάρους φαίνεται να επιδρά θετικά στην μείωση της πρωτεϊνουρίας τόσο σε διαβητικούς όσο και σε μη διαβητικούς ασθενείς, συμβάλλοντας στη μείωση των μεταβολικών απαιτήσεων από τον νεφρό.<sup>5,6</sup>

Η υιοθέτηση των αλλαγών στη συμπεριφορά που θα εξασφαλίσουν την απώλεια βάρους σε παχύσαρκους ασθενείς αναμφισβήτητα είναι πολύ δύσκολη, ενώ αποτελεί ακόμη μεγαλύτερο πρόβλημα στους νεφροπαθείς ασθενείς, δεδομένου ότι η μειωμένη τους ικανότητα για σωματική άσκηση μειώνει σημαντικά το ρυθμό απώλειας σωματικού βάρους. Με δεδομένο λοιπόν ότι η απόκτηση και διατήρηση του ΔΜΣ εντός των φυσιολογικών ορίων μπορεί να αποτελεί αν όχι απαιτητό, πολύ δύσκολο επιτεύξιμο στόχο για τους περισσότερους παχύσαρκους νεφροπαθείς ασθενείς, ιδιαίτερη έμφαση πρέπει να δίνεται στα οφέλη μιας ήπιας απώλειας βάρους, που θα συνοδεύεται από αλλαγές στον τρόπο ζωής (ισορροπημένη διατροφή, διακοπή του καπνίσματος και μείωση της κατανάλωσης αλκοόλ). Σε ασθενείς με ΧΝΝ, η κοιλιακή συσσώρευση λίπους, αξιολογούμενη από την περίμετρο μέσης, πρέπει να αποτελεί ένδειξη για απώλεια βάρους, λόγω της ισχυρής συσχέτισης της κεντρικού τύπου παχυσαρκίας, του μεταβολικού συνδρόμου και της ΧΝΝ.<sup>7-9</sup>

Ανεξάρτητα από το ΔΜΣ και την περίμετρο μέσης, όλοι οι νεφροπαθείς ασθενείς με Σακχαρώδη διαβήτη πρέπει να λαμβάνουν οδηγίες για τη διατροφή τους, οι οποίες συνοψίζονται στην μείωση της συνολικής ενεργειακής πρόσληψης με σκοπό τη μείωση του σωματικού βάρους, τη μείωση των κορεσμένων και trans λιπαρών οξέων και της χοληστερόλης, τη μείωση της πρόσληψης νατρίου και την ενθάρρυνση της αύξησης της σωματικής δραστηριότητας.<sup>10</sup> Σε ότι αφορά την απώλεια βάρους, ο στόχος θα είναι η απώλεια του 5-10% του παρόντος σωματικού βάρους, μια απώλεια που αν και ήπια μπορεί να συμβάλει στην βελτίωση της αρτηριακής πίεσης και στον καλύτερο γλυκαιμικό έλεγχο. Οι διατροφικοί περιορισμοί πρέπει να είναι ηπιότεροι σε ηλικιωμένους ασθενείς, ειδικά αν ζουν σε ιδρύματα, δεδομένου ότι ο συγκεκριμένος πληθυσμός έχει μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης κακής θρέψης.<sup>10</sup>

## Πίνακας 1.

Αναγνώριση των ατόμων που ίσως ωφεληθούν από τις αλλαγές στον τρόπο ζωής και την απώλεια βάρους.<sup>10-12</sup>

	Αλλαγή στον τρόπο ζωής*	Απώλεια βάρους
XNN σταδίου 1-2 (Νεφρική βλάβη με GFR $\geq$ 60 mL/min/1.73 m <sup>2</sup> )	Όλοι	Ασθενείς με ΣΔ2, ΔΜΣ $\geq$ 30 kg/m <sup>2</sup> , ή αυξημένη περίμετρο μέσης †
XNN 3-5 προ κάθαρσης CKD s (GFR < 60 mL/min/1.73 m <sup>2</sup> )	Όλοι	Ασθενείς με ΣΔ2, ΔΜΣ $\geq$ 30 kg/m <sup>2</sup> , ή αυξημένη περίμετρο μέσης †
XNN σταδίου 5, σε κάθαρση	Όλοι	Αποκλεισμός από λήψη νεφρικού μοσχεύματος λόγω παχυσαρκίας‡

ΔΜΣ = Δείκτης Μάζας Σώματος, ΧΝΝ = Χρόνια Νεφρική Νόσος, GFR = glomerular filtration rate, ρυθμός πειραματικής διήθησης

\*Υιοθέτηση ισορροπημένης διατροφής και συστηματικής σωματικής δραστηριότητας

†Περίμετρος Μέσης  $\geq$  102 cm για τους άνδρες και  $\geq$  88 cm για τις γυναίκες

‡Εξατομικευμένη αξιολόγηση της κατάστασης θρέψης και την ανάγκης τους για απώλεια βάρους των νεφροπαθών ασθενών σε κάθαρση πρέπει να γίνεται ανεξάρτητα από την πιθανότητα να μεταμοσχευτούν

## Ασθενείς σε κάθαρση

Όπως και στο γενικό πληθυσμό η αυξημένη συσσώρευση κοιλιακού λίπους σχετίζεται με ινσουλινοαντίσταση, αυξημένα επίπεδα τριγλυκεριδίων και αυξημένο κίνδυνο αθηροσκλήρωσης στους νεφροπαθείς ασθενείς σε κάθαρση.<sup>13-15</sup>

Η ασφάλεια της εκούσιας απώλειας βάρους σε νεφροπαθείς ασθενείς με κάθαρση δεν έχει μελετηθεί επαρκώς, όμως ορισμένα μεταμοσχευτικά κέντρα αποκλείουν από τη λήψη νεφρικού μοσχεύματος ασθενείς με ΔΜΣ > 35 kg/m<sup>2</sup>, λόγω του αυξημένου κινδύνου επιπλοκών κατά τη διάρκεια της επέμβασης, καθυστερημένης λειτουργίας του μοσχεύματος, και άμεσες απόρριψης που αντιμετωπίζουν οι παχύσαρκοι ασθενείς σε σχέση με αντίστοιχους νεφροπαθείς με φυσιολογικό σωματικό βάρος.<sup>16</sup> Η αντιμετώπιση της παχυσαρκίας όμως αποτελεί ένα δύσκολο δίλημμα, δεδομένου ότι αν και αποτελεί συχνό εμπόδιο για μεταμόσχευση, σύμφωνα με μελέτες παρατήρησης, ο υψηλότερος ΔΜΣ σχετίζεται με καλύτερα ποσοστά επιβίωσης για νεφροπαθείς ασθενείς σε κάθαρση.<sup>17-21</sup> Σε μια από τις μεγαλύτερες μελέτες, η οποία συμπεριέλαβε 400.000 ασθενείς σε κάθαρση, σημειώθηκε σημαντική διαφοροποίηση της επιβίωσης μεταξύ των κατηγοριών σύμφωνα με το ΔΜΣ. Συγκεκριμένα ασθενείς με ΔΜΣ  $\geq$  25 kg/m<sup>2</sup> μέχρι και 37 kg/m<sup>2</sup> είχαν μικρότερο συνολικό κίνδυνο θνητότητας από ασθενείς με ΔΜΣ 22 - 24,9 kg/m<sup>2</sup>, ενώ ο μεγαλύτερος κίνδυνος θνητότητας καταγράφηκε σε ασθενείς με ΔΜΣ < 22 kg/m<sup>2</sup>. Από την συγκεκριμένη βέβαια μελέτη όταν αποκλείστηκαν οι ασθενείς που είχαν υποβληθεί στο παρελθόν σε μεταμόσχευση νεφρού, η ομάδα με το χαμηλότερο κίνδυνο θνητότητας ήταν αυτή με ΔΜΣ 22 - 24,9 kg/m<sup>2</sup>, ενώ ασθενείς με ΔΜΣ < 22 kg/m<sup>2</sup> ή > 37 kg/m<sup>2</sup> αντιμετώπιζαν το μεγαλύτερο κίνδυνο θνητότητας.<sup>19</sup>

## Διατροφική παρέμβαση

### ΧΝΝ σταδίου 1-4

Ο στόχος της διατροφικής παρέμβασης είναι η μέγιστη δυνατή διατήρηση του σωματικού βάρους στα επιθυμητά επίπεδα και η μακροχρόνια υιοθέτηση των προτεινόμενων αλλαγών της συμπεριφοράς, πράγμα ιδιαίτερα δύσκολο για τα άτομα που επιθυμούν να χάσουν βάρος. Η διαχείριση του παχύσαρκου νεφροπαθούς ασθενούς απαιτεί τη συνεργασία της θεραπευτικής ομάδας, η οποία ιδανικά πρέπει να απαρτίζεται από ιατρούς, κλινικούς διαιτολόγους, νοσηλευτές, ψυχολόγους και κοινωνικούς λειτουργούς, προκειμένου να αξιολογηθούν σωστά οι εξατομικευμένες ανάγκες κάθε ασθενούς και να αναγνωριστούν τα κίνητρα και τα εμπόδια που αντιμετωπίζει καθ' ένας ξεχωριστά.

Η λήψη διατροφικού ιστορικού καθώς και παλαιότερες απόπειρες απώλειας σωματικού βάρους πρέπει να καταγραφούν πριν συστηθεί κάποια διατροφική παρέμβαση.<sup>22</sup> Γενικά, προτείνεται η ήπια μείωση της ενεργειακής πρόσληψης, κατά 500 Kcal/ ημέρα, η οποία θα εξασφαλίσει τη μείωση του σωματικού βάρους περίπου κατά 500 γρ ανά εβδομάδα.<sup>22</sup> Αυστηροί διαιτητικοί περιορισμού (<1200 Kcal/ ημέρα) πρέπει να αποφεύγονται και σε περίπτωση που εφαρμοστούν απαιτείται συστηματικός έλεγχος της διατροφικής κατάστασης, δεδομένου ότι ελλοχεύει ο κίνδυνος της υποθρεψίας. Σε ότι αφορά τη σύσταση του διαιτολογίου σε θρεπτικά συστατικά, σε νεφροπαθείς ασθενείς η πρωτεϊνική πρόσληψη άνω του 20% των συνολικών ημερήσιων θερμίδων πρέπει να αποφεύγεται λόγω του κινδύνου αύξησης του ρυθμού εξέλιξης της έκπτωσης της νεφρικής λειτουργίας.<sup>23-24</sup> Σύμφωνα με τις συστάσεις του National Kidney Foundation (NKF-KDOQI) ασθενείς με έκπτωση νεφρικής λειτουργίας και διαβήτη πρέπει καταναλώνουν περίπου 0,8 g πρωτεΐνη/kg, με το 50-75% της ποσότητας αυτής να προέρχεται από πουλερικά, ψάρια και φυτικές πηγές.<sup>11</sup>

Σε ότι αφορά την επίδραση της άσκησης στην απώλεια σωματικού βάρους και τη μυϊκή ενδυνάμωση σε νεφροπαθείς και μεταμοσχευμένους ασθενείς, αποτελεί θέμα υπό διερεύνηση.

### Νεφροπαθείς σε κάθαρση

Σύμφωνα με τις πρόσφατες συστάσεις, οι διατροφικές ανάγκες των νεφροπαθών ασθενών σε κάθαρση κυμαίνονται σε ότι αφορά στην ενέργεια από 30-35 Kcal/ kg/ημέρα και για την πρωτεΐνη σε 1,2 g/Kg σωματικού βάρους.<sup>26</sup> Οι παχύσαρκοι νεφροπαθείς ασθενείς σε κάθαρση όμως πρέπει να μειώσουν την ενεργειακή τους πρόσληψη σε τέτοιο βαθμό που θα τους εξασφαλίζει την ήπια απώλεια σωματικού βάρους. Μέχρι στιγμής, κατευθυντήριες οδηγίες για την απώλεια βάρους σε νεφροπαθείς σε κάθαρση δεν υπάρχουν. Η χορήγηση 25 kcal/ kg τροποποιημένου σωματικού βάρους (Τροποποιημένο σωματικό βάρος = Ιδανικό σωματικό βάρος - [ξηρό σωματικό βάρος- ιδανικό σωματικό βάρος]/4) αποτελεί μια ασφαλή πρακτική, η οποία όμως πρέπει να τροποποιείται ανάλογα με την απώλεια βάρους που εμφανίζει ο κάθε ασθενής.

### ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Mokdad AH, Ford ES, Bowman BA, et al: Prevalence of obesity, diabetes, and obesity-related health risk factors, 2001. JAMA 289:76-79, 2003
2. Wang Y, Chen X, Song Y, Caballero B, Cheskin LJ: Association between obesity and kidney disease: A systematic review and meta-analysis. Kidney Int 73:19-33, 2008
3. Poirier P, Giles TD, Bray GA, et al: Obesity and cardiovascular disease: Pathophysiology, evaluation, and effect of weight loss: An update of the 1997 American Heart Association Scientific Statement on Obesity and Heart Disease from the Obesity Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. Circulation 113:898-918, 2006
4. Orchard TJ, Tempromsa M, Goldberg R, et al: The effect of metformin and intensive lifestyle intervention on the metabolic syndrome: The Diabetes Prevention Program randomized trial. Ann Intern Med 142:611-619, 2005
5. Chagnac A, Weinstein T, Herman M, Hirsh J, Gafter U, Ori Y: The effects of weight loss on renal function in patients with severe obesity. J Am Soc Nephrol 14:1480-1486, 2003



6. Morales E, Valero MA, Leon M, Hernandez E, Praga M: Beneficial effects of weight loss in overweight patients with chronic proteinuric nephropathies. *Am J Kidney Dis* 41:319-327, 2003
7. Chen J, Muntner P, Hamm LL, et al: Insulin resistance and risk of chronic kidney disease in nondiabetic US adults. *J Am Soc Nephrol* 14:469-477, 2003
8. Chen J, Muntner P, Hamm LL, et al: The metabolic syndrome and chronic kidney disease in U.S. adults. *Ann Intern Med* 140:167-174, 2004
9. Bagby SP: Obesity-initiated metabolic syndrome and the kidney: A recipe for chronic kidney disease? *J Am Soc Nephrol* 15:2775-2791, 2004
10. Bantle JP, Wylie-Rosett J, Albright AL, et al: Nutrition recommendations and interventions for diabetes: A position statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 31:S61-S78, 2008 (suppl 1)
11. National Kidney Foundation: KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Diabetes and Chronic Kidney Disease. Guideline 5: Nutritional management in diabetes and chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 49:S95-S107, 2007 (suppl 2)
12. Lichtenstein AH, Appel LJ, Brands M, et al, for the American Heart Association Nutrition Committee: Diet and lifestyle recommendations revision 2006: A scientific statement from the American Heart Association Nutrition Committee [erratum in *Circulation* 114:e629, 2006]. *Circulation* 114:82-96, 2006
13. Kahraman S, Yilmaz R, Akinci D, et al: U-Shaped association of body mass index with inflammation and atherosclerosis in hemodialysis patients. *J Ren Nutr* 15:377-386, 2005
14. Odamaki M, Furuya R, Ohkawa S, et al: Altered abdominal fat distribution and its association with the serum lipid profile in non-diabetic haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 14:2427-2432, 1999
15. Yamauchi T, Kuno T, Takada H, Nagura Y, Kanmatsuse K, Takahashi S: The impact of visceral fat on multiple risk factors and carotid atherosclerosis in chronic haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 18:1842-1847, 2003
16. Gore JL, Pham PT, Danovitch GM, et al: Obesity and outcome following renal transplantation. *Am J Transplant* 6:357-363, 2006
17. Leavey SF, McCullough K, Hecking E, Goodkin D, Port FK, Young EW: Body mass index and mortality in 'healthier' as compared with 'sicker' haemodialysis patients: Results from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Nephrol Dial Transplant* 16:2386-2394, 2001
18. Fleischmann E, Teal N, Dudley J, MayW, Bower JD, Salahudeen AK: Influence of excess weight on mortality and hospital stay in 1346 hemodialysis patients. *Kidney Int* 55:1560-1567, 1999
19. Johansen KL, Young B, Kaysen GA, Chertow GM: Association of body size with outcomes among patients beginning dialysis. *Am J Clin Nutr* 80:324-332, 2004
20. Kalantar-Zadeh K, Kopple JD, Kilpatrick RD, et al: Association of morbid obesity and weight change over time with cardiovascular survival in hemodialysis population. *Am J Kidney Dis* 46:489-500, 2005
21. Kalantar-Zadeh K: Obesity paradox in patients on maintenance dialysis, in Wolf G (ed): *Obesity and the Kidney*. Basel, Switzerland, Karger, 2006, pp 57-69
22. Eckel RH: Clinical practice. Nonsurgical management of obesity in adults. *N Engl J Med* 358:1941-1950, 2008
23. Friedman AN: High-protein diets: Potential effects on the kidney in renal health and disease. *Am J Kidney Dis* 44:950-962, 2004
24. Uribarri J, Tuttle KR: Advanced glycation end products and nephrotoxicity of high-protein diets. *Clin J Am Soc Nephrol* 1:1293-1299, 2006
25. National Kidney Foundation: K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Nutrition in Chronic Renal Failure. *Am J Kidney Dis* 35:S1-S140, 2000 (suppl 2)

## ΦΛΕΓΜΟΝΗ ΚΑΙ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ

Γεώργιος Φιλιππίδης, Ιωάννης Στεφανίδης

Νεφρολογική Κλινική, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Στη σύγχρονη εποχή ο επιπολασμός της παχυσαρκίας και των διάφορων με αυτή σχετιζόμενων μεταβολικών διαταραχών αυξάνεται πολύ γρήγορα, μεγαλώνοντας παράλληλα κατά πολύ το φόρτο στα συστήματα υγείας παγκοσμίως.<sup>1,2</sup>

Στην παχυσαρκία παρατηρείται συχνά υπερβολική αποθήκευση λίπους σε ιστούς άλλους εκτός από το λιπώδη ιστό, συμπεριλαμβανομένου του ήπατος και των σκελετικών μυών. Η αυξημένη αυτή έκτοπη αποθήκευση λίπους συχνά μπορεί να οδηγήσει σε τοπική αντίσταση στην ινσουλίνη και επίσης να προκαλέσει τοπικά φλεγμονή, όπως συμβαίνει χαρακτηριστικά στην περίπτωση της στεατοπατίτιδας.<sup>3,4</sup> Επιπλέον, η παχυσαρκία μεταβάλλει γενικά τη μορφολογία και τη σύνθεση του λιπώδους ιστού, οδηγώντας παράλληλα σε μεταβολές στην παραγωγή και την έκκριση πρωτεϊνών. Μερικές από αυτές τις υπερεκρινόμενες πρωτεΐνες, που συμπεριλαμβάνουν και διάφορους μεσολαβητές της φλεγμονής (δηλ. φλεγμονώδεις κυτταροκίνες), είναι πιθανό να παράγονται και από τα μακροφάγα που επίσης εδρεύουν στο λιπώδη ιστό.<sup>5-8</sup> Οι παραπάνω μεταβολές στη φλεγμονώδη κατάσταση του λιπώδους ιστού και του ήπατος, με αυξημένη διήθηση από μακροφάγα και αυξημένη παραγωγή κυτταροκινών στην παχυσαρκία, έχουν οδηγήσει πλέον στην αυξανόμενη αναγνώριση του γεγονότος ότι η παχυσαρκία αντιπροσωπεύει μια κατάσταση χρόνιας φλεγμονής χαμηλού επιπέδου.<sup>9,10</sup>

Διάφοροι μοριακοί μηχανισμοί θεωρείται ότι εμπλέκονται στη σχετιζόμενη με την παχυσαρκία χρόνια φλεγμονή, και μερικοί από αυτούς συμπεριλαμβάνουν τους υποδοχείς PPAR. Οι υποδοχείς αυτοί εκτός του ότι συμμετέχουν στη ρύθμιση του μεταβολισμού λιπιδίων και γλυκόζης, και γενικά της ενεργειακής ομοιόστασης διαμορφώνουν επίσης και την φλεγμονώδη αντίδραση.<sup>5,6,11</sup> Η αναστολή των PPAR συνεπώς πιθανόν να αντιπροσωπεύει έναν ενδιαφέροντα θεραπευτικό στόχο για τη μετρίαση της χρόνιας φλεγμονής στην παχυσαρκία συγκεκριμένα στο λιπώδη ιστό, το συκώτι, και το αγγειακό τοίχωμα.<sup>12</sup>

### ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Mokdad AH, Bowman BA, Ford ES, Vinicor F, Marks JS, Koplan JP. The continuing epidemics of obesity and diabetes in the United States. *Journal of the American Medical Association*. 2001;286:1195–1200.
2. Malecka-Tendera E, Mazur A. Childhood obesity: a pandemic of the twenty-first century. *International Journal of Obesity*. 2006;30(suppl 2):S1–S3. [PubMed]
3. Jerns M, Palming J, Sjöholm K, et al. Separation of human adipocytes by size: hypertrophic fat cells display distinct gene expression. *FASEB Journal*. 2006;20:1540–1542.
4. Farrell GC, Larter CZ. Nonalcoholic fatty liver disease: from steatosis to cirrhosis. *Hepatology*. 2006;43(suppl 1):S99–S112.
5. Reaven GM. Banting Lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*. 1988;37:1595–1607.
6. Matsuzawa Y. Therapy insight: adipocytokines in metabolic syndrome and related cardiovascular disease. *Nature Clinical Practice Cardiovascular Medicine*. 2006;3:35–42.
7. Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. Adipose expression of tumor necrosis factor- $\alpha$ : direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science*. 1993;259:87–91.
8. Trayhurn P, Wood IS. Signalling role of adipose tissue: adipokines and inflammation in obesity. *Biochemical Society Transactions*. 2005;33:1078–1081.
9. Florez H, Castillo-Florez S, Mendez A, et al. C-reactive protein is elevated in obese patients with the metabolic syndrome. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2006;71:92–100.
10. Greenberg AS, Obin MS. Obesity and the role of adipose tissue in inflammation and metabolism. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2006;83:461–465.
11. Ricote M, Li AC, Willson TM, Kelly CJ, Glass CK. The peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$  is a negative regulator of macrophage activation. *Nature*. 1998;391:79–82.
12. Mohanty P, Aljada A, Ghanim H, et al. Evidence for a potent antiinflammatory effect of rosiglitazone. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2004;89:2728–2735.

## ΑΝΤΙΥΠΕΡΤΑΣΙΚΗ ΑΓΩΓΗ ΣΕ ΠΑΧΥΣΑΡΚΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ

Ελένη Τριανταφυλλίδη

Καρδιολόγος Διδάκτωρ Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών, Επιμελήτρια Β',  
Β' Πανεπιστημιακή Κλινική Π.Γ.Ν. «Αττικόν»

Στην εποχή μας η παχυσαρκία προσβάλλει το 1/5 και η υπέρταση το 1/4 του ενήλικου πληθυσμού στο Δυτικό κόσμο. Η παχυσαρκία αποτελώντας σημαντικό χαρακτηριστικό του μεταβολικού συνδρόμου συμβάλλει στην εμφάνιση των 90% των περιπτώσεων σακχαρώδη διαβήτη τύπου II. Η παχυσαρκία εκφράζεται είτε ως αύξηση του δείκτη μάζας σώματος ή ως αυξημένη περίμετρος μέσης. Η υπέρταση αποτελεί ένα από τα συχνότερα συνυπάρχοντα νοσήματα στους παχύσαρκους ασθενείς και οδηγεί σε αύξηση της νοσηρότητας και της θνησιμότητάς τους.

Η θετική συσχέτιση μεταξύ αρτηριακής υπέρτασης και παχυσαρκίας είναι ανεξάρτητη από την ηλικία, το φύλο και τη φυλή. Η παχυσαρκία είναι δυνατόν να προηγηθεί αλλά και να προβλέψει την εμφάνιση της αρτηριακής υπέρτασης. Μεταξύ των ατόμων με φυσιολογική ή και βέλτιστη αρτηριακή πίεση, τα παχύσαρκα άτομα είναι πιθανότερο να εμφανίσουν υπέρταση τα επόμενα χρόνια. Αλλά και το αντίθετο είναι δυνατόν να συμβεί και οι υπέρτασικοί να εμφανίζουν συχνότερα παχυσαρκία συγκριτικά με τους νορμοτασικούς.

Αν και διαπιστώνεται θετική συσχέτιση μεταξύ του αυξημένου δείκτη μάζας σώματος και της επίπτωσης της αρτηριακής υπέρτασης, η κατανόηση των υποκείμενων παθοφυσιολογικών μηχανισμών διερευνάται. Η παχυσαρκία θεωρείται μείζων παράγοντας κινδύνου όσον αφορά την παθοφυσιολογία της αρτηριακής υπέρτασης μέσω της έκκρισης ποικίλων παραγόντων από το λιπώδη ιστό. Η κοιλιακή παχυσαρκία προδιαθέτει συχνότερα σε αρτηριακή υπέρταση συγκριτικά με την υποδόρια εναπόθεση λίπους. Στο λιπώδη ιστό έχει παρατηρηθεί αυξημένη έκφραση ενζύμων που οδηγούν στο σχηματισμό αγγειοτενσίνης II και αυξημένης δράσης του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης.

Ο συνδυασμός παχυσαρκίας και υπέρτασης συχνά συνυπάρχει με υπερλιπιδαιμία και αντίσταση στην ινσουλίνη οδηγώντας στην εμφάνιση υπερινσουλιναϊμίας ή ακόμα και σακχαρώδη διαβήτη τύπου II. Όσον αφορά τους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς που συνδέουν την παχυσαρκία με την αρτηριακή υπέρταση, ενοχοποιούνται ο αυξημένος τόνος του συμπαθητικού συστήματος, η υπερβολική κατακράτηση υγρών και η αντίσταση στην ινσουλίνη. Άλλοι καθοριστικοί παράγοντες είναι η μειωμένη παραγωγή NO και η αντίσταση στη λεπτίνη. Όσον αφορά την συμπαθητικοτονία, πιστεύεται ότι η αρχική υπερδραστηριότητα του συμπαθητικού οδηγεί σε αύξηση της αρτηριακής πίεσης και προοδευτική υπερδιέγερση των β-υποδοχέων, η οποία ακολουθείται από τη μείωση του αριθμού τους και την ανάπτυξη παχυσαρκίας λόγω αδυναμίας σωστής διαχείρισης των θερμίδων.

Συχνά ευρήματα στους παχύσαρκους υπέρτασικούς ασθενείς είναι η κατακράτηση νατρίου, η αύξηση του κυκλοφορούντος όγκου υγρών και η αυξημένη καρδιακή παροχή, τα οποία οφείλονται στην υπερδραστηριότητα του συμπαθητικού νευρικού συστήματος καθώς και στην ανεπαρκή καταστολή του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης. Η υπέρταση στους παχύσαρκους ασθενείς συνδυάζεται συχνά με βλάβη των οργάνων στόχων όπως η υπέρταση της αριστερής κοιλίας, η δυσλειτουργία του ενδοθελίου και η μικροαλβουμινουρία ενώ παρατηρείται και αύξηση των δεικτών φλεγμονής.

Η θεραπευτική αντιμετώπιση των παχύσαρκων ασθενών με αρτηριακή υπέρταση περιλαμβάνει αρχικά την απώλεια βάρους με παράλληλη έναρξη της κατάλληλης αντιυπερτασικής αγωγής.

Αν και οι υπέρτασικοί παχύσαρκοι ασθενείς χρειάζονται συχνά αντιυπερτασική αγωγή δεν υπάρχουν μέχρι τώρα συγκεκριμένες κατευθυντήριες οδηγίες. Οι περισσότεροι ασθενείς με αρτηριακή υπέρταση είναι υπέρβαροι ή παχύσαρκοι και η απώλεια του βάρους οδηγεί σε μείωση

της αρτηριακής πίεσης. Ταυτόχρονα παρατηρείται ότι η αρτηριακή πίεση δύσκολα ρυθμίζεται εντός των επιθυμητών τιμών στους παχύσαρκους ασθενείς. Η αντιμετώπιση της αρτηριακής υπέρτασης στα παχύσαρκα άτομα επιπλέκεται από μειωμένη απάντηση στη θεραπεία και συχνά απαιτεί συνδυασμό φαρμάκων. Είναι σημαντικό να ελεγχθεί και η παρουσία αποφρακτικής άπνοιας κατά τον ύπνο στους παχύσαρκους ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση.

Η μείωση του σωματικού βάρους κατά 5-10% οδηγεί σε βελτίωση των παραγόντων κινδύνου και καθυστερεί την εμφάνιση σακχαρώδους διαβήτη σε ασθενείς υψηλού κινδύνου. Η απώλεια του σωματικού βάρους περίπου κατά 10 κιλά ενός παχύσαρκου ατόμου είναι δυνατόν να μειώσει τη συστολική αρτηριακή πίεση κατά 5-20 mmHg. Καθώς όμως το 80% των παχύσαρκων υπερτασικών ασθενών δεν είναι σε θέση να ακολουθήσουν τις διαιτητικές οδηγίες μείωσης του σωματικού βάρους σε μακροπρόθεσμη βάση, η προσθήκη φαρμακευτικής αγωγής κρίνεται απαραίτητη ιδίως αν διαπιστώνονται βλάβες των οργάνων-στόχων ή υψηλά επίπεδα αρτηριακής πίεσης.

Η κατακράτηση άλατος παίζει κεντρικό ρόλο στην ανάπτυξη της υπέρτασης στα πλαίσια της παχυσαρκίας. Τα διουρητικά και οι β αναστολείς αυξάνουν την αντίσταση στην ινσουλίνη και τα επίπεδα των λιπιδίων ενώ οι αναστολείς ασβεστίου είναι μεταβολικά ουδέτεροι. Οι αναστολείς του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης μειώνουν την αντίσταση στην ινσουλίνη και έτσι θεωρούνται φάρμακα πρώτης επιλογής συχνά σε συνδυασμό με τα διουρητικά.

Όσον αφορά την αντιυπερτασική αγωγή, η έναρξη με θειαζιδικό διουρητικό μπορεί να αποτελέσει την πρώτη επιλογή, με τους AMEA και τους ανταγωνιστές ασβεστίου της ομάδας των διυδροπυριδινών να ακολουθούν μόνοι τους ή σε συνδυασμό με το διουρητικό. Η προσθήκη β-αναστολέων στην αγωγή μπορεί να οδηγήσει σε μία μικρή αύξηση του σωματικού βάρους ενώ οι β-αναστολείς και τα διουρητικά μπορεί να μεταβάλλουν αρνητικά το μεταβολικό προφίλ του ασθενούς. Οι β-αναστολείς μπορεί να φανούν χρήσιμοι στους παχύσαρκους υπερτασικούς ασθενείς με αυξημένη δραστηριότητα του συμπαθητικού νευρικού συστήματος.

Τέλος, η ειδική αγωγή έναντι της παχυσαρκίας με ορλιστάτη έχει μικρή και απρόβλεπη επίδραση την αρτηριακή πίεση ενώ η σιμπουτραμίνη οδηγεί σε μέτρια επιδείνωση της αρτηριακής υπέρτασης.

#### **ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**

1. Giererd X, Hansel B. Hypertension in obese patients: Pathophysiology and management. *Presse Med.* 2009;38(4):609-13.
2. Wofford MR, Smith G, Minor DS. The treatment of hypertension in obese patients. *Curr Hypertens Rep.* 2008;10(2):143-50.
3. Verdecchia P, Trimarco B. Obesity and hypertension. *G Ital Cardiol (Rome).* 2008 (4 Suppl 1):54S-59S.
4. Douketis JD, Sharma AM. The management of hypertension in the overweight and obese patient: is weight reduction sufficient? *Drugs* 2004;64(8):795-803.
5. Wenzel UO, Krebs C. Treatment of arterial hypertension in obese patients. *Contrib Nephrol.* 2006;151:230-42.
6. Sharma AM. Is there a rationale for angiotensin blockade in the management of obesity hypertension? *Hypertension.* 2004 Jul;44(1):12-9.
7. Chrostowska M, Szczech R, Narkiewicz K. Antihypertensive therapy in the obese hypertensive patient. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2006 Sep;15(5):487-92.
8. Hossain P, Kavar B, El Nahas M. Obesity and diabetes in the developing world—a growing challenge *N Engl J Med.* 2007 Jan 18;356(3):213-5.

## ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ ΚΑΙ ΑΙΜΟΚΑΘΑΡΣΗ

Κωνσταντίνος Φουρτούνας

Επίκουρος Καθηγητής Νεφρολογίας, Νεφρολογική Κλινική Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Πατρών

Σύμφωνα με στοιχεία της Παγκόσμιας Οργάνωσης για την Υγεία (WHO), κατά τις τελευταίες δύο δεκαετίες παρατηρείται μία ταχεία αύξηση του μέσου σωματικού βάρους και της παχυσαρκίας, τόσο στις αναπτυγμένες, όσο και στις αναπτυσσόμενες χώρες. Το μέσο σωματικό βάρος των ασθενών που εντάσσονται σε πρόγραμμα χρόνιας περιοδικής αιμοκάθαρσης έχει και αυτό αυξηθεί σημαντικά. Οι Krammer και συν αναφέρουν ότι στις ΗΠΑ, σε χρονικό διάστημα οκτώ ετών από το έτος 1994 έως το 2002, ο μέσος δείκτης μάζας σώματος (BMI) των ασθενών που εντάσσονται σε προγράμματα υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας αυξήθηκε από 25,7 kg/m<sup>2</sup> το 1995 σε 27,5 το 2002, ενώ στο γενικό πληθυσμό η αύξηση ήταν από 25,7 στα 26,7 kg/m<sup>2</sup>. Συνολικά, στις ΗΠΑ κατά το έτος 2002 το 1/3 των νέων ασθενών με ΧΝΝ τελικού σταδίου ήταν παχύσαρκοι, ενώ το ποσοστό των ασθενών με πολύ υψηλό BMI (>35) αυξήθηκε κατά 63%. Οι de Mutsert και συν σε μια επιδημιολογική μελέτη στην Ολλανδία διάρκειας επτά ετών (1997-2004), αναφέρουν μέσο BMI 25,3 kg/m<sup>2</sup>, δείχνοντας ότι και στην Ευρώπη, περίπου οι μισοί ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση είναι υπέρβαροι, ή παχύσαρκοι.

Η παχυσαρκία σχετίζεται με αυξημένη επίπτωση καρδιαγγειακών νοσημάτων και αυξημένη θνητότητα στο γενικό πληθυσμό. Αντίθετα, στους ασθενείς που υποβάλλονται σε χρόνια περιοδική αιμοκάθαρση (ΑΚ) έχει παρατηρηθεί μία μη αναμενόμενη και περίεργη συσχέτιση του BMI και της θνησιμότητας.

Το 1982 οι Degoulet και συν πρώτοι παρατήρησαν ότι Γάλλοι ασθενείς υπό αιμοκάθαρση με ελαττωμένο BMI παρουσίαζαν αυξημένη θνητότητα, ενώ η θνητότητα δεν αυξανόταν στις περιπτώσεις των υπέρβαρων, ή ακόμη και παθολογικά παχύσαρκων ασθενών. Στη συνέχεια υπήρξαν πιο ευρείες αναφορές του παράδοξου αυτού φαινομένου, το οποίο εμπεριέχεται στο γενικό αλλά μάλλον ατυχή όρο «ανάστροφη επιδημιολογία» στις ΗΠΑ (Beddhu και συν, Kalantar-Zadeh και συν, Johansen και συν, Kramer και συν), ενώ παρόμοιες παρατηρήσεις έγιναν και στον Ευρωπαϊκό πληθυσμό των αιμοκαθαιρόμενων ασθενών (Chazot και συν, Leavey και συν), εκτός από μία Ολλανδική μελέτη (de Mutsert και συν). Αντίθετα το φαινόμενο αυτό δεν παρατηρήθηκε στους Ασιατικούς πληθυσμούς (Kaizu και συν, Kalantar-Zadeh και συν).

Η εξήγηση της παράδοξης συσχέτισης της παχυσαρκίας με την επιβίωση των αιμοκαθαιρόμενων ασθενών δεν έχει πλήρως διευκρινιστεί. Το ενδιαφέρον μεγαλώνει ακόμη περισσότερο, αφού το φαινόμενο αυτό έχει επίσης παρατηρηθεί και σε άλλες ομάδες ασθενών με χρόνιες νόσους όπως καρδιακή ανεπάρκεια, υπέρταση, HIV λοίμωξη κλπ.

Οι δύο επικρατούσες σήμερα απόψεις εστιάζονται η μεν πρώτη (εικονική ευεργετική δράση) σε εξηγήσεις με βάση τα πιθανά στατιστικά και επιδημιολογικά «λάθη» των μελετών, η δε δεύτερη (αληθής ευεργετική δράση) σε εξηγήσεις που σχετίζονται με κάποια πιθανή ευεργετική δράση ή δράσεις του λιπώδους ιστού στην ουραιμία.

### Η ευεργετική επίδραση της παχυσαρκίας είναι εικονική

Οι υποστηρικτές της παραπάνω άποψης θεωρούν ότι η παράδοξη συσχέτιση της παχυσαρκίας με αυξημένη επιβίωση μπορεί να οφείλεται στους παρακάτω παράγοντες:

- Οι μελέτες του ιδανικού BMI αφορούν «υγιείς» πληθυσμούς, και αποκλείουν προκαταβολικά τους πληθυσμούς που πάσχουν από κάποιο γνωστό νόσημα. Επομένως ο ιδανικός BMI για του υγιείς δεν είναι απαραίτητα ιδανικός και για τους ασθενείς.
- Οι επιδημιολογικές μελέτες σχετικά με το θέμα αφορούν σχετικά μικρό δείγμα ασθενών (στην καλύτερη των περιπτώσεων περίπου 750.000 ασθενείς) για μελέτες αυτού του τύπου.

- Οι επιδημιολογικές μελέτες οι οποίες εξετάζουν ασθενείς προχωρημένης ηλικίας (η μέση ηλικία των ασθενών που εντάσσονται σε αιμοκάθαρση είναι διεθνώς περί τα 65 έτη) αδυνατούν να εξετάσουν/συμπεριλάβουν διάφορα γεγονότα που συνέβησαν κατά τα προηγούμενα της αιμοκάθαρσης έτη κατά την εξέλιξη της ΧΝΝ. Επομένως ίσως αναφερόμαστε σε κάποιο επιλεγμένο δείγμα, που κατάφερε να επιβιώσει σε σχέση με τους υπόλοιπους παχύσαρκους ασθενείς, λόγω κάποιων άγνωστων προς το παρόν παραγόντων.

- Τα βλαπτικά αποτελέσματα της παχυσαρκίας απαιτούν μεγάλο χρονικό διάστημα για να εκδηλωθούν και οι περισσότερες μελέτες αναφέρουν βραχυπρόθεσμα αποτελέσματα. Είναι αξιοσημείωτο ότι η μόνη μελέτη με διάρκεια παρακολούθησης > 10 έτη (Kaizu και συν) δεν κατάφερε να δείξει αυξημένη επιβίωση σε ασθενείς με αυξημένο BMI.

- Δεν υπάρχουν προς το παρόν αποδείξεις αιτιολογικής συσχέτισης παχυσαρκίας και επιβίωσης, αλλά πιθανώς ο υψηλότερος BMI να αποτελεί απλή έκφραση της καλύτερης γενικής τους κατάστασης. Υπέρ της άποψης αυτής είναι η παρατήρηση ότι πολλές μελέτες δεν έλαβαν υπόψη και άλλους σημαντικούς παράγοντες όπως η συνυπάρχουσα νοσηρότητα (π.χ. νεοπλασμάτα), το κάπνισμα κλπ.

- Σε μία από τις μεγαλύτερες μελέτες (Beddhu και συν) σε 70.028 ασθενείς, βρέθηκε ότι ο υψηλός BMI σχετιζόταν με αυξημένη επιβίωση μόνο σε περιπτώσεις αυξημένης μυϊκής μάζας. Η μελέτη αυτή όμως δέχθηκε ισχυρή κριτική, διότι η έκφραση της μυϊκής μάζας μέσω της συγκέντρωσης της κρεατινίνης στα ούρα 24ώρου σχετιζόταν όπως ήταν αναμενόμενο και με αυξημένη υπολειμματική νεφρική λειτουργία, η οποία χωρίς αμφιβολία σχετίζεται και με καλύτερη επιβίωση.

- Ο δείκτης BMI δεν αντικατοπτρίζει απαραίτητα τη μυϊκή μάζα ή το λιπώδη ιστό. Πρόσφατες μελέτες αμφισβητούν τα «φυσιολογικά» όρια του BMI ειδικά για τους ηλικιωμένους θεωρώντας ότι οι ιδανικές τιμές θα πρέπει να είναι μεταξύ 25 και 29 kg/m<sup>2</sup>

- Οι Honda και συν από τη Σουηδία έδειξαν ότι το φαινόμενο της υποθρεψίας μπορεί να παρατηρηθεί και σε ασθενείς με αυξημένο BMI και επομένως ο δείκτης αυτός δεν επαρκεί ως μοναδικός δείκτης εκτίμησης της θρέψης ή της καλής γενικής κατάστασης.

- Με βάση μελέτες στο γενικό πληθυσμό αρκετοί ερευνητές προτείνουν τη χρήση των μετρήσεων της περιφέρειας της κοιλιάς και του πηλίκου της με την περιφέρεια του μηρού, ως πιο ευαίσθητων δεικτών συσχέτισης παχυσαρκίας και καρδιαγγειακών συμβάντων. Οι Postorino και συν πρόσφατα εξέτασαν τους παραπάνω δείκτες σε μια προοπτική μελέτη 537 ασθενών υπό αιμοκάθαρση και αναφέρουν ισχυρή συσχέτιση για όλες τις τιμές του BMI (αυξημένες ή ελαττωμένες).

### **Η ευεργετική επίδραση της παχυσαρκίας είναι αληθής**

Οι υποστηρικτές της παραπάνω άποψης θεωρούν ότι η παράδοση συσχέτιση της παχυσαρκίας με αυξημένη επιβίωση είναι πραγματική και μπορεί να οφείλεται στους παρακάτω παράγοντες:

- Οι ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση ευρίσκονται σε μία κατάσταση «ημι-υποσιτισμού» (semistarvation) λόγω των διαιτητικών περιορισμών αναφορικά με το κάλιο και το φώσφορο, της ανορεξίας της ουραιμίας, της ύπαρξης μικρο-φλεγμονής, των πιθανών λοιμώξεων και των πιθανών συχνών νοσηλειών λόγω ποικίλων αιτιών. Επομένως η ύπαρξη ικανού λιπώδους ιστού θεωρείται απαραίτητη για την υπερπήδηση όλων των παραπάνω.

- Παρατηρήσεις σε ανθρώπους δείχνουν ότι σε καταστάσεις υποσιτισμού, η ύπαρξη υπέρ του δέοντος λιπώδους ιστού σχετίζεται με αυξημένη επιβίωση. Παράδειγμα των παραπάνω είναι ότι οι απεργοί πείνας του IRA κατά τη δεκαετία του 80 με αυξημένο λιπώδη ιστό, παρουσίασαν πιο αυξημένη χρονικά επιβίωση σε σχέση με τους λιπόσαρκους απεργούς.

- Μελέτες σε πειραματόζωα δείχνουν ότι τα λιποκύτταρα είναι απαραίτητα για την υγεία, αφού η απουσία τους οδηγεί σε μεταβολικές διαταραχές όπως αντίσταση στην ινσουλίνη, υπεργλυκαιμία, υπερλιπιδαιμία και λιπώδες ήπαρ και οι καταστάσεις αυτές αναστρέφονται μετά από μεταμόσχευση λιποκυττάρων.

- Ο λιπώδης ιστός είναι ένα βιολογικά ενεργό όργανο που έχει ποικίλες ικανότητες όπως πχ περισσότερους διαλυτούς υποδοχείς για τον TNF-α που εξουδετερώνουν τις βλαπτικές του δράσεις, ή αυξημένες λιποπρωτεΐνες που δύνανται να εξουδετερώσουν διάφορες κυκλοφορούσες ενδοτοξίνες.

- Ειδικά για τις ΗΠΑ (Kotanko και συν), όπου η συνταγογράφηση της αιμοκάθαρσης βασίζεται στο δείκτη Κt/V, ίσως η καλύτερη επιβίωση να οφείλεται στο γεγονός ότι οι ασθενείς με υψηλό BMI λαμβάνουν υψηλότερη ποσότητα προσφερόμενης αιμοκάθαρσης (λόγω του αυξημένου των όγκου V)

- Το φαινόμενο δεν αποτελεί χαρακτηριστικό μόνο των Αμερικανικών ή Βόρειο-ευρωπαϊκών μελετών, αφού πρόσφατα παρατηρήθηκε και σε μελέτες στη Νότια Ευρώπη (Chazot και συν).

- Ο αυξημένος λιπώδης ιστός ίσως αποτελεί φραγμό για την εξουδετέρωση κάποιων ουραιμικών τοξινών με αποτέλεσμα την καλύτερη επιβίωση στους παχύσαρκους ασθενείς.

Παρόλα τα παραπάνω, θα πρέπει να τονιστεί ότι οι μέχρι σήμερα μελέτες που αφορούν παχύσαρκους ασθενείς υπό αιμοκάθαρση δεν είναι παρεμβατικές αλλά μελέτες παρατήρησης. Επομένως δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα που να συνηγορούν ότι οι παχύσαρκοι ασθενείς που θα ελαττώσουν το σωματικό τους βάρος θα έχουν κάποιο πιθανό όφελος αναφορικά με περαιτέρω αυξημένη επιβίωση, παρά μόνο αν είναι υποψήφιοι για νεφρική μεταμόσχευση, αφού τα περισσότερα μεταμοσχευτικά κέντρα παγκοσμίως απορρίπτουν ασθενείς με BMI > 35 λόγω κινδύνου σοβαρών επιπλοκών. Η αρχική θέση ότι οι παχύσαρκοι ασθενείς παρουσιάζουν προβλήματα αναφορικά με την αγγειακή προσπέλαση για αιμοκάθαρση και ότι είναι κατάλληλοι μόνον για συνθετικά μοσχεύματα και μόνιμους καθετήρες αιμοκάθαρσης έχει και αυτή αναθεωρηθεί. Μελέτες από τις ΗΠΑ αλλά και την Ευρώπη δείχνουν ότι παχύσαρκοι ασθενείς (BMI> 30-35) παρουσιάζουν παρόμοια επιβίωση της αγγειακής προσπέλασης με αυτόλογες αναστομώσεις σε σχέση με ασθενείς με BMI 20-25. Αυτό επιτυγχάνεται με την μετατόπιση-επιφανειοποίηση εν τω βάθει φλεβών του βραχίονα, οι οποίες λόγω της παχυσαρκίας προστατεύονται από άσκοπες φλεβοκεντήσεις στα αρχικά στάδια της Χρόνιας Νεφρικής Νόσου. Ακόμη μελετώντας το άλλο άκρο των διαταραχών της θρέψης (υποθεραπεπτικοί αιμοκαθαιρόμενοι ασθενείς) οι μέχρι σήμερα μεγάλες παρεμβατικές μελέτες (παρεντερική διατροφή, χρήση αυξητικής ορμόνης κλπ) δεν έχουν δείξει κανένα ευεργετικό αποτέλεσμα αναφορικά με την επιβίωση.

Συμπερασματικά τα μέχρι σήμερα βιβλιογραφικά δεδομένα αποδεικνύουν ότι οι παχύσαρκοι ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση παρουσιάζουν καλύτερη βραχυχρόνια (12-24 μήνες) επιβίωση, αν και η πλήρης εξήγηση του παράδοξου αυτού φαινομένου δεν έχει διευκρινιστεί. Αναφορικά με την μακρόχρονη επιβίωση, δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα που να υποστηρίζουν ή να αναθεωρούν την ευεργετική δράση της παχυσαρκίας στους αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς. Στο ερώτημα αν αυτό που προστατεύει τους αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς είναι η αυξημένη μυϊκή μάζα ή το αυξημένο λίπος η απάντηση είναι ότι και τα δύο έχουν εξαιρετικά σημαντικό ρόλο.

## **ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**

- 1) Axelsson J. Obesity in chronic kidney disease: good or bad? *Blood Purif* 2008; 26:23-29.
- 2) Beddhu S, Pappas LM, Ramkumar N et al. Effects of body size and body composition on survival in hemodialysis patients *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 2366-72
- 3) Chazot C, Gassia JP, Di Benedetto A, et al. Is there any survival advantage of obesity in Southern European haemodialysis patients? *Nephrol Dial Transplant*. 2009 Apr 15. [Epub ahead of print]
- 4) Degoulet P, Legrain M, Reach I et al. Mortality risk factors in patients treated by chronic hemodialysis; Report of the Diaphane collaborative study. *Nephron* 1982;31; 103-10
- 5) De Mutsert R, Snijder MB, van der Sman-deet al Association between body mass index and mortality is similar in the hemodialysis population and the general population at high age and equal duration of follow-up. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:967-74
- 6) Honda H, Qureshi AR, Axelsson J et al. Obese sarcopenia in patients with end-stage renal disease is associated with inflammation and increased mortality. *Am J Clin Nutr* 2007;86:633 -38

- 7) Friedman AN. Adiposity in Dialysis: good or bad? *Semin Dial* 2006;19:136-40
- 8) Johansen KL, Young B, Kaysen GA, et al. Association of body size with outcomes among patients beginning dialysis. *Am J Clin Nutr* 2004; 80:324-32
- 9) Ikizler TA. Resolved: being fat is good for dialysis patients: the Godzilla effect: pro. *J Am Soc Nephrol*. 2008;19:1059-62.
- 10) Kaizu Y, Tsunega Y, Yoneyama T et al. Overweight as another nutritional risk factor for the long-term survival of non diabetic hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 1998;50:44-50
- 11) Kalantar-Zadeh K, Abbott KC, Salahudeen AK, et al: Survival advantages of obesity in dialysis patients. *Am J Clin Nutr* 2005; 81:543-54
- 12) Kalantar-Zadeh K, Kuwae N, Wu DY, et al: Associations of body fat and its changes over time with quality of life and prospective mortality in hemodialysis patients. *Am J Clin Nutr* 2006;83:202-10
- 13) Kramer H, Tuttle KR, Leehey D et al: Obesity management in adults with CKD. *Am J Kidney Dis*. 2009;53:151-65
- 14) Kramer H, Luke A. Obesity and kidney disease: a big dilemma. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2007;16:237-41
- 15) Kotanko P, Thijssen S, Kitzler T, et al. Size matters: body composition and outcomes in maintenance hemodialysis patients. *Blood Purif* 2007; 25:27-30
- 16) Leavey SF, McCullough K, Hecking E, et al. Body mass index and mortality in 'healthier' as compared with 'sicker' haemodialysis patients: results from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Nephrol Dial Transplant* 2001;16:2386-2394
- 17) Mafra D, Guebre-Egziabher F, Fouque D. Body mass index, muscle and fat in chronic kidney disease: questions about survival. *Nephrol Dial Transplant*. 2008;23:2461-6.
- 18) Postorino M, Marino C, Tripesi G, Zoccali C. Abdominal obesity and all-cause mortality in end-stage renal disease. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:1265-72
- 19) Schmidt DS, Salahudeen AK. Obesity-survival paradox-still a controversy? *Semin Dial* 2007;20:486-92
- 20) Zoccali C. The obesity epidemics in ESRD: from waisting to waist? *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24:376-80



## ΑΠΝΟΙΑ ΥΠΝΟΥ - ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ - ΥΠΕΡΤΑΣΗ

Απόστολος Ι. Χατζητόλιος

Αν. Καθηγητής Παθολογίας Α' Προπαιδευτικής - Παθολογικής Κλινικής Α.Π.Θ.  
Γενικό Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο «Α.Χ.Ε.Π.Α.» Θεσ/κης

Χαρίκλεια Β. Δημητρούλα

Επιμελήτρια Β' Ε.Σ.Υ., Β' Παθολογικής Κλινικής Νοσοκομείου Δράμας  
Επιστημονικός Συνεργάτης Ιατρείου Παραγόντων Αγγειακού Κινδύνου  
Α' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική Α.Π.Θ.  
Γενικό Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο «Α.Χ.Ε.Π.Α.» Θεσ/κης

Το σύνδρομο αποφρακτικής άπνοιας-υπόπνοιας στον ύπνο (ΣΑΑΥ-Υ) χαρακτηρίζεται από επαναλαμβανόμενα επεισόδια ολικής ή μερικής απόφραξης των ανώτερων αναπνευστικών οδών κατά τη διάρκεια του ύπνου, τα οποία συνοδεύονται από ημερήσια υπνηλία. Ως αποφρακτική άπνοια ύπνου (ΑΑΥ) ορίζεται η προσωρινή διακοπή της αναπνοής για τουλάχιστον 10 δευτερόλεπτα, ενώ ως υπόπνοια η μη πλήρης διακοπή της αναπνοής με μείωση <50% του αναπνεόμενου αέρα. Συνοδεύονται από μείωση του κορεσμού της αιμοσφαιρίνης, αυξανόμενη προσπάθεια αερισμού ή μικροαφύπνιση. Ο υποαπνοϊκός δείκτης (apnea-hypopnea index, AHI) χρησιμοποιείται ως μέτρο της παρουσίας και σοβαρότητας του ΣΑΑΥ-Υ και είναι το άθροισμα των απνοιών και υποπνοιών ανά ώρα ύπνου. Το ΣΑΑΥ-Υ χαρακτηρίζεται ήπιο όταν ο AHI κυμαίνεται από 5-15/h, μέτριο όταν ο AHI είναι 16-30/h και σοβαρό όταν ο AHI ξεπερνά τις 30/h.<sup>1</sup>

Μεταξύ των ενηλίκων μέσης ηλικίας φαίνεται ότι 9-26% εμφανίζει αποφρακτική άπνοια (δηλαδή AHI  $\geq$  5) ενώ ΣΑΑΥ-Υ (AHI  $\geq$  5 με συνοδό ημερήσια υπνηλία) 2-4% του ίδιου πληθυσμού. Η επίπτωση στους άνδρες είναι τριπλάσια από ό,τι στις προεμμηνόπαυσιακές γυναίκες και διπλάσια από ό,τι στις μετεμμηνόπαυσιακές.<sup>2</sup> Στους προδιαθεσικούς παράγοντες για ανάπτυξη ΣΑΑΥ-Υ περιλαμβάνονται η παχυσαρκία, η μεγάλη ηλικία, η αυξημένη περίμετρος του τραχήλου, η υπερτροφία αδενοειδών εκβλαστήσεων ή αμυγδαλών (κυρίως στα παιδιά) ή άλλη ανατομική ανωμαλία των ανώτερων αεραγωγών, ενδοκρινικές διαταραχές (υποθυρεοειδισμός, μεγαλακρία, σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών) και οικογενειακό ιστορικό του συνδρόμου.<sup>3</sup>

Η παχυσαρκία αποτελεί τον κυριότερο παράγοντα κινδύνου. Υπολογίζεται ότι 70% των ατόμων με ΣΑΑΥ-Υ είναι παχύσαρκα, ενώ 40% των παχύσαρκων εμφανίζουν σημαντική ΑΑΥ. Έχει αποδειχθεί ότι για κάθε αύξηση βάρους σώματος (ΒΣ) κατά 10%, η πιθανότητα εκδήλωσης ΑΑΥ αυξάνεται 6 φορές, ενώ απώλεια 10% του ΒΣ συνοδεύεται από 26% μείωση του AHI.<sup>5</sup>

Οι μηχανισμοί με τους οποίους η παχυσαρκία συμβάλλει στην εμφάνιση του ΣΑΑΥ-Υ φαίνεται ότι σχετίζονται με αυξημένη εναπόθεση λίπους στις ανώτερες αναπνευστικές οδούς καθώς και μεταβολές στη λειτουργία των ανώτερων αεραγωγών. Η παχυσαρκία επίσης επιδρά στους μηχανισμούς του ΚΝΣ που ρυθμίζουν τον τόνο των αναπνευστικών μυών και τον έλεγχο της αναπνοής. Τέλος, ο κυψελιδικός υποαερισμός που συνοδεύει την παχυσαρκία μπορεί να συμβάλλει στην εκδήλωση διαταραχών του ύπνου σε συνδυασμό ή ανεξάρτητα από το ΣΑΑΥ-Υ.<sup>3,4</sup>

Αντίστροφα και η ΑΑΥ προδιαθέτει σε παχυσαρκία, αφού οι μεταβολές του τρόπου ζωής που προκαλεί το ΣΑΑΥ-Υ λόγω της ημερήσιας υπνηλίας και της επακόλουθης μειωμένης φυσικής δραστηριότητας δυνατόν να οδηγούν σε αύξηση του ΒΣ. Φαίνεται λοιπόν ότι υπάρχει μία αμφίδρομη σχέση μεταξύ ΑΑΥ και παχυσαρκίας και ένας θετικός παλίνδρομος μηχανισμός αλληλοτροφοδότησης, ενώ παράλληλα και οι δύο συμβάλλουν στην εκδήλωση αρτηριακής υπέρτασης και μάλιστα μέσα από παρόμοιους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς.

Ειδικότερα, η παχυσαρκία συνδέεται στενά με την υπέρταση, όπως έχουν δείξει μεγάλες επιδημιολογικές μελέτες στις οποίες έχει φανεί γραμμική σχέση ανάμεσα στην αρτηριακή πίεση (ΑΠ)

και το δείκτη μάζας σώματος, ακόμη και στα όρια του φυσιολογικού.<sup>4</sup> Εξάλλου και η ΑΑΥ εμφανίζει σημαντική και μάλιστα αιτιολογική σχέση με την υπέρταση, αποτελεί δε αποδεδειγμένα ένα από τα αίτια δευτεροπαθούς όσο και ανθεκτικής υπέρτασης σύμφωνα και με τις πρόσφατες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρίας και της Ευρωπαϊκής Εταιρίας Υπέρτασης.<sup>6</sup>

Υπολογίζεται ότι το 50% των ατόμων με ΣΑΑΥ-Υ έχουν υπέρταση, ενώ το 30% των υπερτασικών έχουν ΣΑΑΥ-Υ, συχνά αδιάγνωστο. Το ΣΑΑΥ-Υ συμμετέχει ως αίτιο κυρίως στην αύξηση της ΑΠ των νεότερων υπερτασικών (<60 χρόνων) καθώς και αυτών που δεν εμφανίζουν νυχτερινή μείωση της ΑΠ (non-dippers). Μάλιστα η θεραπεία του ΣΑΑΥ-Υ με συσκευή CPAP (continuous positive airway pressure) οδηγεί σε μείωση της ΑΠ, κυρίως σε ασθενείς με σοβαρό ΣΑΑΥ-Υ, με ανθεκτική υπέρταση και καλύτερη συμμόρφωση στην εφαρμογή της συσκευής.<sup>1</sup>

Τα επαναλαμβανόμενα επεισόδια ΑΑΥ κατά τη διάρκεια της νύχτας οδηγούν σε αύξηση της ενδοθωρακικής πίεσης, σοβαρή διαλείπουσα υποξία και κατακράτηση CO<sub>2</sub> με πώση του κορεσμού της αιμοσφαιρίνης ακόμη και <60%, μικροαφυπνίσεις, και κακή ποιότητα ύπνου. Σε κάθε επεισόδιο η υποξία διεγείρει τους περιφερικούς χημειούποδοχείς που προκαλούν αύξηση της δραστηριότητας του συμπαθητικού νευρικού συστήματος (ΣΝΣ) στα περιφερικά αγγεία και αγγειοσύσπαση. Έτσι στο τέλος των απνοϊκών επεισοδίων η ΑΠ μπορεί να φτάσει έως και 240/130mmHg.<sup>1</sup>

Η επαναλαμβανόμενη υποξία και η επακόλουθη διέγερση του ΣΝΣ αποτελούν τον πρωταρχικό μηχανισμό με τον οποίο το ΣΑΑΥ-Υ οδηγεί σε υπέρταση και αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο. Μάλιστα, η δραστηριότητα του ΣΝΣ παραμένει αυξημένη και κατά τη διάρκεια της ημέρας στους ασθενείς αυτούς. Εξάλλου, οι ασθενείς με ΣΑΑΥ-Υ εμφανίζουν αντίσταση στην ινσουλίνη ανεξάρτητα από το ΒΣ που αποδίδεται κυρίως στα αυξημένα επίπεδα κατεχολαμινών καθώς και τη στέρση ύπνου. Επίσης στο ΣΑΑΥ-Υ παρατηρείται αντίσταση στη λεπτίνη (και υπερλεπτιναιμία), η οποία είναι εκλεκτική και αφορά μόνο τις μεταβολικές δράσεις της λεπτίνης (μείωση όρεξης, κατανάλωση ενέργειας), και όχι την επίδρασή της στη ρύθμιση της καρδιαγγειακής λειτουργίας (διέγερση του ΣΝΣ).<sup>4</sup> Επιπλέον, στο ΣΑΑΥ-Υ ο συνδυασμός υποξίας και στέρσης ύπνου σχετίζεται με αυξημένα επίπεδα CRP, TNF-α και άλλων προφλεγμονωδών κυτταροκινών, μορίων προσκόλλησης και αυξημένη ενεργοποίηση των λευκοκυττάρων.<sup>1</sup> Οι μηχανισμοί του οξειδωτικού stress εμφανίζουν επίσης ενεργοποίηση με αυξημένη παραγωγή ελευθέρων ριζών.<sup>7</sup> Κατά συνέπεια στους ασθενείς αυτούς παρατηρείται και ενδοθηλιακή δυσλειτουργία στην οποία συμβάλλουν από κοινού η αυξημένη δραστηριότητα του ΣΝΣ, η συστηματική φλεγμονή και το οξειδωτικό stress. Τέλος, στο ΣΑΑΥ-Υ μέσω της διέγερσης του ΣΝΣ προκαλείται ενεργοποίηση και του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (ΣΡΑΑ).<sup>8</sup> Όλοι οι παραπάνω παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί οδηγούν αθροιστικά σε αύξηση της ΑΠ και εκδήλωση υπέρτασης.

Όπως ήδη αναφέρθηκε, οι περισσότεροι ασθενείς με ΣΑΑΥ-Υ είναι παχύσαρκοι. Η παχυσαρκία εξάλλου χαρακτηρίζεται από κοινούς παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς που αναφέρθηκαν παραπάνω και για το ΣΑΑΥ-Υ (αυξημένη δραστηριότητα ΣΝΣ, αντίσταση στην ινσουλίνη και λεπτίνη, συστηματική φλεγμονή, οξειδωτικό stress, ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, ενεργοποίηση ΣΡΑΑ). Φαίνεται ότι οι μηχανισμοί αυτοί δρουν συνεργικά στους παχύσαρκους με ΣΑΑΥ-Υ και αυξάνουν σημαντικά τον καρδιαγγειακό τους κίνδυνο. Μάλιστα έχει διατυπωθεί η άποψη ότι η υπέρταση που προκαλεί η παχυσαρκία μπορεί εν μέρει να αποδοθεί στην παρουσία ΣΑΑΥ-Υ που παραμένει αδιάγνωστο.<sup>4</sup>

Σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο- μία ομάδα ασθενών με ιδιαίτερα αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο ή και εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο- η επίπτωση του ΣΑΑΥ-Υ κυμαίνεται από 40-60%. Η χρόνια αύξηση της ΑΠ αποτελεί τον κυριότερο μηχανισμό με τον οποίο το ΣΑΑΥ-Υ συμβάλλει στην εξέλιξη της νεφρικής νόσου. Άλλωστε, έχει αποδειχθεί ότι οι ασθενείς με ΣΑΑΥ-Υ εμφανίζουν ήπια λευκωματουρία ανάλογα με τον AHI, ανεξάρτητα από την παρουσία υπέρτασης ή διαβήτη.<sup>9</sup> Από την άλλη, η ουραιμία προκαλεί οίδημα των ανώτερων αεραγωγών λόγω της

κατακράτησης υγρών και αυξάνει την αντίσταση του φάρυγγα στη ροή του αέρα. Μάλιστα η νυχτερινή περιτοναϊκή κάθαρση βελτώνει τα συμπτώματα του ΣΑΑΥ-Υ σε σχέση με τη χρόνια περιπατητική περιτοναϊκή κάθαρση.<sup>1,7</sup>

Στην καθημέρα κλινική πράξη ύποπτοι για ΣΑΑΥ-Υ είναι οι ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση, οι υπερτασικοί που δεν παρουσιάζουν μείωση της ΑΠ κατά τη διάρκεια της νύχτας (non-dippers), οι παχύσαρκοι με δυσκολία απώλειας βάρους καθώς και οι ασθενείς με συμπτώματα αναφερόμενα από τους ίδιους ή τους οικείους τους όπως διαταραγμένο ύπνο, ροχαλιτό, άπνοιες, μικροαφυπνίσεις και ημερήσια υπνηλία.<sup>4</sup> Πέραν των ειδικών ερωτηματολογίων, της νυχτερινής οξυμετρίας και της 24ώρης περιπατητικής καταγραφής ΑΠ και ρυθμού, η ασφαλέστερη μέθοδος για την διάγνωση του συνδρόμου παραμένει η νυχτερινή πολυύπνογραφία. Στις θεραπευτικές δυνατότητες περιλαμβάνονται η απώλεια βάρους, η αποφυγή ύπιας θέσης στον ύπνο, η αποφυγή αλκοόλ και ηρεμιστικών, η εφαρμογή συνεχούς θετικής πίεσης στους αεραγωγούς και ειδικών ενδοστοματικών συσκευών και τέλος, η χειρουργική των ανώτερων αεραγωγών.<sup>1</sup>

Η εφαρμογή συνεχούς θετικής πίεσης στους αεραγωγούς μέσω ρινικής μάσκας (nasal CPAP) έχει τα καλύτερα αποτελέσματα σε σοβαρό ΣΑΑΥ-Υ,<sup>10</sup> με κυριότερο όμως πρόβλημα τη συμμόρφωση των ασθενών στη θεραπεία. Παρά την κλινική και επιδημιολογική σημασία του ΣΑΑΥ-Υ απουσιάζουν μέχρι σήμερα μεγάλες προοπτικές τυχαίοποιημένες μελέτες που να αποδεικνύουν ότι η αντιμετώπισή του συνοδεύεται από μειωμένη επίπτωση καρδιαγγειακών επεισοδίων.

#### **ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**

1. Somers VK, White DP, Amin R, et al. Sleep apnea and cardiovascular disease: an American Heart Association/American College of Cardiology Foundation Scientific Statement from the American Heart Association Council for High Blood Pressure Research Professional Education Committee, Council on Clinical Cardiology, Stroke Council, and Council on Cardiovascular Nursing. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52:686-717.
2. Basner RC. Continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnea. *N Engl J Med* 2007; 356:1751-8.
3. Pack AI. Advances in sleep-disordered breathing. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173:7-15.
4. Wolk R, Shamsuzzaman AS, Somers VK. Obesity, sleep apnea, and hypertension. *Hypertension* 2003; 42:1067-74.
5. Peppard PE, Young T, Palta M, et al. Longitudinal study of moderate weight change and sleep-disordered breathing. *JAMA* 2000; 284:3015-21.
6. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al. 2007 ESH-ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2007; 28:1462-1536.
7. Kuhlmann U, Bormann FG, Becker HF. Obstructive sleep apnoea: clinical signs, diagnosis and treatment. *Nephrol Dial Transplant*. 2009; 24:8-14.
8. Hoffmann M, Bybee K, Accurso V, et al. Sleep apnea and hypertension. *Minerva Med* 2004; 95:281-90.
9. Faulx MD, Storfer-Isser A, Kirchner HL, et al. Obstructive sleep apnea is associated with increased urinary albumin excretion. *Sleep* 2007; 30:923-929.
10. Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, Agusti AG. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet* 2005; 365:1046-53.

## ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ ΚΑΙ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ ΝΕΦΡΟΥ

Ερασμία Ψημένου

Επιμελήτρια Νεφρολογικού Τμήματος Νοσοκομείο «Αλεξάνδρα» Αθήνας

Σημαντικό ποσοστό των ατόμων σε τελικό στάδιο νεφρικής νόσου που θα είναι υποψήφιοι για μεταμόσχευση νεφρού είναι παχύσαρκοι. Τα προβλήματα ξεκινάνε ήδη από την άμεση μετεγχειρητική περίοδο με αυξημένο ποσοστό επιπλοκών και συνεχίζονται με μεταβολικά προβλήματα που συνοδεύουν την παχυσαρκία και έχουν επίπτωση στην μακρόχρονη επιβίωση ασθενών και μοσχευμάτων. Στα άτομα που ήταν παχύσαρκα πριν τη μεταμόσχευση και συνεχίζουν να είναι παχύσαρκα και μετά προστίθεται και ένας σημαντικός αριθμός ατόμων που έγιναν παχύσαρκα μετά τη μεταμόσχευση.

Η παχυσαρκία αποτελεί ολοένα αυξανόμενο πρόβλημα στην αιμοκάθαρση με 60% των ασθενών να είναι υπέρβαροι όταν καλούνται για μεταμόσχευση.<sup>1</sup> Ο αυξημένος δείκτης μάζας σώματος (BMI) μετά τη μεταμόσχευση συνδέεται με μειωμένη επιβίωση μοσχευμάτων και αυξημένη θνητότητα του λήπτη την πρώτη μετεγχειρητική περίοδο αλλά και μακροχρόνια έχει ενοχοποιηθεί για μειωμένη επιβίωση του μεταμοσχευμένου νεφρού και λόγω μειωμένης επιβίωσης του λήπτη αλλά και επιδρώντας με βλαπτικό τρόπο άμεσα στο νεφρό λόγω δυσαναλογίας μάζας δότη/λήπτη ή αλλάζοντας τη φαρμακοκινητική των ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων.<sup>2</sup> Στην άμεση μετεγχειρητική περίοδο αυξάνει ο κίνδυνος φλεβοθρόμβωσης, λοίμωξης χειρουργικού τραύματος, καθυστερημένη σύγκλιση χειρουργικού τραύματος και μετεγχειρητικής κήλης, ενώ είναι πιο δύσκολη η αποσύνδεση από τον αναπνευστήρα, αυξάνεται η πιθανότητα εισαγωγής στην εντατική και παράταση του χρόνου νοσηλείας. Ιδιαίτερα έχει μελετηθεί η δυσκολία σύγκλισης χειρουργικού τραύματος η οποία επηρεάζεται και από ορισμένα ανοσοκατασταλτικά φάρμακα. Τα φάρμακα σιρόλιμους και εβερόλιμους αναστέλλουν των πολλαπλασιασμό των κύτταρων και μπορεί να προκαλέσουν καθυστερημένη σύγκλιση χειρουργικού τραύματος ιδιαίτερα σε παχύσαρκους ασθενείς.<sup>3,4</sup> Το πρώτο τρίμηνο μετά τη μεταμόσχευση δύο σημαντικά προβλήματα που μπορεί να παρουσιάσει ο μεταμοσχευμένος νεφρός είναι η καθυστερημένη έναρξη λειτουργίας (DGF) και η οξεία απόρριψη (OA). Αρκετές μελέτες δείχνουν αυξημένη συχνότητα DGF σε άτομα με BMI > 36. Η αιτία φαίνεται να είναι η παράταση του χειρουργικού χρόνου συνολικά και ιδιαίτερα των αγγειακών αναστομώνσεων. Η παχυσαρκία δεν φαίνεται να επηρεάζει τη συχνότητα επεισοδίων OA.<sup>5</sup> Έχει μελετηθεί η συνύπαρξη παχυσαρκίας και υπέρτασης, παχυσαρκίας και δυσλιπιδαιμίας και παχυσαρκίας και Σ διαβήτη στους μεταμοσχευμένους ασθενείς. Η παχυσαρκία μετά τη μεταμόσχευση είναι επιβαρυντικός παράγων για την εμφάνιση υπέρτασης η οποία με τη σειρά της είναι παράγοντας κινδύνου για τη μακροχρόνια επιβίωση του μοσχεύματος.<sup>6</sup> Στον γενικό πληθυσμό η παχυσαρκία σχετίζεται με υπερλιπιδαιμία. Στους μεταμοσχευμένους ασθενείς η υπερλιπιδαιμία είναι πολύ συχνή και ευθύνονται πολύ παράγοντες όπως η χορήγηση κορτιζόνης, αναστολέων καλσινευρίνης και ιδίως των αναστολέων mTOR σιρόλιμους και εβερόλιμους, και όπως στους μη μεταμοσχευμένους ο διαβήτης και γενετικοί παράγοντες. Η παχυσαρκία είναι συνδεδεμένη με την εμφάνιση αντίστασης στην ινσουλίνη και Σ διαβήτη τύπου II στο γενικό πληθυσμό και αυτός ο συσχετισμός παραμένει μετά τη μεταμόσχευση οπότε προστίθενται και η χορήγηση κορτιζόνης και αναστολέων καλσινευρίνης με τη μεγαλύτερη ευθύνη για την εμφάνιση διαβήτη να έχει το τακρόλιμους.<sup>7,8</sup> Αρκετές μελέτες δείχνουν ότι η παχυσαρκία είναι ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για την εμφάνιση διαβήτη μετά τη μεταμόσχευση με πιο πρόσφατη τη μελέτη που βασίστηκε σε στοιχεία της USRDS.<sup>10,11</sup> Όλοι οι παραπάνω παράγοντες που εμφανίζονται μαζί με την παχυσαρκία είναι παράγοντες μειωμένης επιβίωσης ασθενών λόγω αυξημένων καρδιαγγειακών συμβαμάτων άρα και των μοσχευμάτων, αλλά υπάρχει το ερώτημα της επίδρασης της παχυσαρκίας στην επιβίωση των μοσχευμάτων ανεξάρτητα από τον θάνατο των ληπτών.<sup>9</sup> Οι μελέτες που δείχνουν την επιβίωση των μοσχευμάτων ανάλογα με το βαθμό παχυσαρκίας έχουν βασιστεί σε στοιχεία από μεμονωμένα κέντρα αλλά και σε στοιχεία της USRDS.

Η μελέτη των Meier-Kriesche et al,<sup>5</sup> δείχνει μία τάση για μικρότερη επιβίωση του μοσχεύματος στην επταετία, σε ασθενείς με BMI>25, αλλά η διαφορά δεν ήταν στατιστικά σημαντική λόγω μικρού μεγέθους του δείγματος. Στη μελέτη που βασίστηκε σε στοιχεία της USRDS αναλύθηκαν τα

δεδομένα 51.927 ασθενών με πρώτη μεταμόσχευση νεφρού το διάστημα από 1988 μέχρι 1997.<sup>11</sup> Μελετήθηκε η σχέση του BMI με τη θνητότητα, την απώλεια νεφρού από κάθε αιτία εκτός λόγω θανάτου, χρόνια ανεπάρκεια μεταμοσχευμένου νεφρού, και συνολική απώλεια νεφρών. Οι συσχετισμοί έγιναν με 11 διαβαθμίσεις: BMI από <18, 18-36 με μεταβολή κατά 2 μονάδες για κάθε βαθμίδα, >36. Η πιθανότητα απώλειας του μοσχεύματος από κάθε αιτία αύξανε προοδευτικά από BMI>26, και απότομα για BMI>36 (RR1.385). Αξιοσημείωτη είναι η αύξηση της πιθανότητας απώλειας μοσχεύματος σε άτομα με πολύ χαμηλό BMI. Τα ίδια αποτελέσματα έδειξε η ανάλυση και για την απώλεια μοσχευμάτων εκτός από την οφειλόμενη σε θάνατο του λήπτη. Η θνητότητα επίσης αυξανόταν παράλληλα με την αύξηση του BMI. Το αυξημένο BMI σχετίζεται με εμφάνιση και προοδευτική επιδείνωση λευκωματουρίας. Οι ασθενείς που είναι σε λίστα αναμονής θα έπρεπε με βάση τα παραπάνω δεδομένα να είναι σε δίαιτες απώλειας βάρους. Στους αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς όμως το αυξημένο BMI δεν σχετίζεται με μειωμένη επιβίωση αντίθετα το χαμηλό BMI που αντιπροσωπεύει υποθρεψία έχει σχετισθεί με μειωμένη επιβίωση. Αν γίνει προσπάθεια απώλειας βάρους προεγχειρητικά πρέπει να γίνει με στενή επίβλεψη ώστε να αποφευχθεί η μετάπτωση σε κατάσταση υποθρεψίας. Επίσης δεν δικαιολογείται ο αποκλεισμός των παχύσαρκων ασθενών από τα μεταμοσχευτικά προγράμματα επειδή και αυτοί όπως όλοι οι αιμοκαθαίρομενοι έχουν καλύτερη επιβίωση αν μεταμοσχευτούν παρά αν μείνουν στην αιμοκάθαρση.<sup>12</sup> Ιδιαίτερη προσοχή όμως χρειάζεται στην αποφυγή επιπλοκών την άμεση μετεγχειρητική περίοδο με γρήγορη κινητοποίηση και φυσιοθεραπεία και προσεκτική επιλογή ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων. Η διακοπή της κορτιζόνης πάντως από μόνη της δεν συνοδεύεται από απώλεια βάρους ενώ υπάρχει αυξημένος κίνδυνος οξείας απόρριψης. Ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε βαριατρικές επεμβάσεις έχουν διαφορετικές φαρμακοκινητικές ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων και αυτό καθιστά τη δοσολόγηση δύσκολη ιδιαίτερα φαρμάκων όπως η μυκοφαινόλη της οποίας δεν μετρούνται επίπεδα στην καθημερινή κλινική πράξη.<sup>13</sup> Παρόλο που τα μεταμοσχευτικά προγράμματα δεν δίνουν ιδιαίτερη βαρύτητα στην μακρόχρονη παρακολούθηση των δότην υπάρχει μία μελέτη που δείχνει ότι δότες με αυξημένο BMI παρουσιάζουν μειωμένες νεφρικές εφεδρείες. Η απώλεια βάρους προεγχειρητικά είναι ίσως πιο σημαντική στον δότη από ότι στον λήπτη.<sup>14</sup>

## **ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**

1. Friedman AN, Miskulin DC, Rosenberg IH et al. Demographics and trends in overweight and obesity in patients at time of kidney transplantation. *Am J Kidney Dis* 2003;41:480-487.
2. Brenner BM, Cohen RA, Milford EL: In renal transplantation one size may not fit all. *J Am Soc Nephrol* 1992;3:162-169.
3. Johnson DW, Isbel NM, Brown AM, et al. The effect of obesity on renal transplant outcomes. *Transplantation* 2002;74:675-681.
4. Humar A, Ramcharan T, Denny R et al. Are wound complications after a kidney transplant more common with modern immunosuppression? *Transplantation* 2001;72:1920-1923.
5. Meier-Kriesche HU, Vaghela T, Thambuganipalle R et al: The effect of body mass in long-term renal allograft survival. *Transplantation* 1999;68:1294-1297.
6. Kasiske BL, Anjum S, Shah R et al. Hypertension after kidney transplantation. *Am J Kidney Dis* 2004;43:1107-11081
7. Kasiske BL, Snyder JJ, Gilbertson D et al: Diabetes mellitus after kidney transplantation in the United States. *Am J Transplant* 2003; 52: 573-578.
8. Carvalho MF, Soares V: Hyperlipidemia as a risk factor of renal allograft function impairment. *Clin Transplant* 2001;15:48-52.
9. Holdaas H, Fellstrom B, Cole E et al. Long term cardiac outcomes in renal transplant recipients receiving fluvastatin: the ALERT extension study. *Am J Transplant* 2005; 5 2929-2936.
10. Chang SH, Coates PT and McDonald SP. Effects of body mass index at transplant on outcomes of kidney transplantation. *Transplantation*. 2007;84(8):981-7
11. Meier-Kriesche HU, Arnhofer JA and Kaplan B. The impact of body mass index on renal transplant outcomes: a significant independent risk factor for graft failure and patient death. *Transplantation* 2002;73:70-74.
12. Segev DL, Simpkins CE, Thomson RE et al: Obesity impacts access to kidney transplantation. *L Am Soc Nephrol* 2008;19:349-355.
13. Rogers CC, Alloway RR, Alexander JW et al: Pharmacokinetics of mycophenolic acid, tacrolimus and sirolimus after gastric bypass surgery in end-stage renal disease and transplant patients: a pilot study. *Clin Transplant* 2008;22(3):281-91.
14. Rook M, Bosma RJ van Son WJ et al: Nephrectomy elicits impact of age and BMI on renal hemodynamics: lower postdonation reserve capacity in older or overweight kidney donors. *Am J Transplant* 2008;8(10):2077-85.

## ΟΔΟΙΠΟΡΙΚΟ ΣΤΗ ΡΟΥΜΕΛΗ

Στέφανος Ψημένος

Συγγραφέας ταξιδιωτικών οδηγιών και χαρτογράφος

Μια από τις ομορφότερες γωνιές της πατρίδας μας είναι η Ρούμελη, η Στερεά Ελλάδα όπως λέγεται και επίσημα. Με ορμητήριο τη Ναύπακτο, που είναι και η έδρα της 13<sup>ης</sup> Εκδήλωσης του Ελληνικού Κολλεγίου Νεφρολογίας και Υπέρτασης, ο επισκέπτης της περιοχής έχει πολλά να θαυμάσει.

Ξεκινώντας από την ίδια τη **Ναύπακτο**, οι ομορφιές που αμέσως τραβούν την προσοχή του επισκέπτη είναι η πανέμορφη και πεντακάθαρη βοτσαλένια παραλία της πόλης, το κάστρο της και το παλιό λιμάνι. Η παραλία της Ναυπάκτου έχει όλες τις ανέσεις για τους κολυμβητές. Το ωραιότερο τμήμα της είναι η **Ψανή**, που απλώνεται δυτικά από το παλιό λιμάνι και έχει μήκος γύρω στο 1 χιλιόμετρο, ενώ ανατολικά από το παλιό λιμάνι βρίσκεται η παραλία **Γρίμποβο**, λίγο μικρότερη και πιο ήσυχη. Πίσω από την παραλία απλώνεται ο παραλιακός δρόμος που το καλοκαίρι μετατρέπεται σε ήσυχο πεζόδρομο, και εδώ υπάρχουν πολλά και καλά εστιατόρια και ταβέρνες, μπαράκια και καφετέριες. Αν θέλετε μια πιο απομονωμένη γωνιά ωστόσο, όσο πιο δυτικά προχωρήσετε, τόσο πιο ήσυχα και ερημικά είναι.

Πίσω από την παραλία Γρίμποβο υπάρχει ένα ωραίο άλσος από ψηλούς ευκαλύπτους, και λίγο πιο πίσω, ανάμεσα στις παλιές μονοκατοικίες και τις νεότερες και άχαρες πολυκατοικίες, θα δείτε, κάτω από ένα θεόρατο πλατάνι, την **πηγή της αγάπης**, όπου συνήθιζε να κάνει το μπάνιο της η θεά Αφροδίτη, σύμφωνα με τον Πausανία. Την λένε πηγή της Αγάπης διότι εδώ επίσης έπιναν νερό οι ανύπαντρες κοπέλες, ελπίζοντας στη συνέχεια να γνωρίσουν το σύντροφο της ζωής τους. Ο Πausανίας επίσης αναφέρει (Φωκικά, Χ,38, 10-12) ότι στο σημείο αυτό υπήρχε και ένα **ιερό του Ασκληπιού**, το οποίο ίδρυσε ένας τυφλός Ναυπάκτης, ο Φαλύσιος, όταν ο θεός θεράπευσε την τυφλότητά του. Τα λιγοστά του ερείπια μπορείτε να τα εντοπίσετε με δυσκολία πίσω από τον τσιμεντένιο σκελετό μιας ημιτελούς κατοικίας, διαγωνίως απέναντι από την πηγή της αγάπης.

Ο Πausανίας αναφέρει την αρχαία παράδοση, ότι η Ναύπακτος χτίστηκε στο σημείο όπου οι Δωριείς (το τελευταίο από τα ελληνικά φύλα που κατέβηκαν από το βορρά, γύρω στο 1100 π.Χ., και εποίκησαν την ελλαδική χερσόνησο) ναυπήγησαν τα πλοία με τα οποία πέρασαν απέναντι στην Πελοπόννησο για να την κατακτήσουν. Από αυτό το θρύλο μάλιστα πήρε και η πόλη το όνομά της (ναυς + πήγνυμι). Οι ιδρυτές και πρώτοι κάτοικοί της ήταν Λοκροί, αλλά αργότερα την κατέκτησαν και εγκαταστάθηκαν εδώ διάφοροι λαοί, γιατί η θέση της είχε μεγάλη στρατηγική σημασία.

Η πόλη ήταν πάντα οχυρωμένη, αλλά το εντυπωσιακό **κάστρο** που βλέπετε σήμερα είναι κυρίως έργο των Βενετών. Τα καλοχτισμένα τείχη του ξεκινούν από τη θάλασσα, όπου βρισκόταν το οχυρωμένο μικρό λιμάνι της πόλης, και φτάνουν ως την κορυφή του λόφου πίσω από την πόλη, δημιουργώντας πέντε αμυντικές ζώνες. Στην πολεμική ιστορία της πόλης, το πιο σημαντικό γεγονός ήταν η **ναυμαχία της Ναυπάκτου**, που έγινε τον Οκτώβριο του 1571. Έξω από το λιμάνι της Ναυπάκτου ήταν αραγμένοι ο τουρκικός στόλος, αποτελούμενος από 230 γαλέρες, ο οποίος απέπλευσε για να συναντήσει το στόλο των Ευρωπαίων συμμάχων, αποτελούμενο από 210 γαλέρες, στη δυτική άκρη του Κορινθιακού κόλπου, κοντά στο νησάκι Οξειά. Από τους 28.000 ναύτες του συμμαχικού στόλου, οι 15.000 ήταν Έλληνες, από τα Ιόνια νησιά και την Κρήτη. Η λυσσαλέα ναυμαχία διήρκεσε όλη μέρα, και στο τέλος της 195 τουρκικές γαλέρες βρέθηκαν στον πάτο της θάλασσας, 20.000 μωαμεθανοί είχαν χάσει τη ζωή τους (ανάμεσά τους και ο τούρκος ναύαρχος Μουεζίν Αλή), και η τουρκική επέλαση προς τη Δύση διακόπηκε. Ανάμεσα στους πολεμιστές του ευρωπαϊκού στόλου ήταν και ο διάσημος Ισπανός συγγραφέας Θερβάντες, ο οποίος μάλιστα τραυματίστηκε κατά τη μάχη. Οι σημερινοί Έλληνες τον τίμησαν σπίνοντας τον ωραίο χάλκινο ανδριάντα που μπορείτε να δείτε στο μικρό πάρκο στη δυτική πλευρά του παλιού λιμανιού.

Όσοι από τους συμμετέχοντες στο συνέδριο ήρθαν οδικώς από την Πελοπόννησο, σίγουρα θα θαύμασαν το πρώτο αξιοθέατο της περιοχής, την εντυπωσιακή **γέφυρα Ρίου - Αντίρριου**. Πρόκειται για μια καλωδιακή (κρεμαστή) γέφυρα μήκους 2.252 μέτρων, που εδράζεται σε τέσσερις πυλώνες στο βυθό του Κορινθιακού και ενώνει τη Ρούμελη με το Μοριά. Δόθηκε στην κυκλοφορία το 2004, η κατασκευή της διήρκησε μόλις πέντε χρόνια, και είναι πραγματικά ένα θαύμα της σύγχρονης τεχνολογίας και αρχιτεκτονικής: έχει πλάτος 27 μ., αντέχει σε πρόσκρουση δεξαμενόπλοιου 180.000 τόνων, σε άνεμο 250 κλμ./ώρα και σε σεισμό πάνω από 7 ρίχτερ!

Όσοι από εσάς έχετε έρθει εδώ με δικό σας όχημα, έχετε μια πολύ καλή ευκαιρία, με ορμητήριο τη Ναύπακτο, να εξερευνήσετε την ενδοχώρα της ορεινής Ναυπακτίας, του νομού Αιτωλοακαρνανίας και του νομού Φωκίδας.

Βορειοανατολικά από τη Ναύπακτο υψώνονται τρία από τα ομορφότερα και πιο πυκνοδασωμένα βουνά της Ελλάδας, τα **Βαρδούσια**, η **Γκιώνα** και η **Οίτη**. Το τελευταίο, με τα υπέροχα ελατοδάση του, είναι προστατευόμενος Εθνικός Δρυμός, που αξίζει να εξερευνήσετε οδηγώντας στους δασικούς χωματόδρομους που ανοίγονται βόρεια από τα χωριά Παύλιανη και Μαυρολιθάρι, προς την Υπάτη με τα διάσημα θερμά λουτρά της. Η Γκιώνα και τα Βαρδούσια, με πολλές κορυφές που πλησιάζουν ή ξεπερνάνε τα 2.500 μ., είναι πιο «δύσκολα» βουνά, δημοφιλή στους ορειβάτες, με ορειβατικά καταφύγια και μαγευτικά δάση. Μπορείτε όμως να πάρετε μια πολύ καλή ιδέα από το μεγαλείο των τοπίων τους και την άγρια ομορφιά των δασών τους αν οδηγήσετε τον ασφαλτοστρωμένο δρόμο από το Λιδωρίκι προς την Παύλιανη. Στην αφετηρία αυτής της διαδρομής θα γνωρίσετε και την πανέμορφη τεχνητή λίμνη του Μόρνου, και τα γραφικά χωριά που είναι χτισμένα τριγύρω της.

Ανηφορίζοντας στο δρόμο από το χωριό Ευπάλιο, λίγο ανατολικά από τη Ναύπακτο, προς το Μόρνο, θα συναντήσετε σε κάποιο σημείο τη διασταύρωση προς τη **Μονή Βαρνακόβης**. Αξίζει να κάνετε τη μικρή παράκαμψη για να επισκεφθείτε αυτό το παμπάλαιο μοναστήρι που ιδρύθηκε το 1077 από τον Όσιο Αρσένιο τον Βαρνακοβίτη και είναι αφιερωμένο στην Κοίμηση της Θεοτόκου. Στέκεται σε τούτη τη δασωμένη ερημιά, αποτελώντας καταφύγιο ψυχών, τόπο προσευχής, κρυφό σχολειό, στήριγμα και παρηγοριά των κατοίκων της περιοχής για περισσότερα από 900 χρόνια.

Συνεχίζοντας βόρεια από τη Μονή Βαρνακόβης, μόλις φτάσετε στην κοίτη του Μόρνου και στα σύνορα των νομών Φωκίδας και Αιτωλοακαρνανίας, θα δείτε τη διασταύρωση αριστερά προς την Άνω Χώρα. Όλη αυτή η διαδρομή, από το ποτάμι μέχρι την **Άνω Χώρα**, και από εκεί προς τη Μονή Αμπελακιώτισσας, την Περδικόβρυση, το Κρίκελλο και το Καρπενήσι, είναι μια από τις ωραιότερες διαδρομές στην ενδοχώρα της Ρούμελης.

Μερικά χιλιόμετρα πιο δυτικά, ο άλλος ενδιαφέρων δρόμος που διασχίζει καθέτως (στον άξονα βορρά - νότο) τον νομό Αιτωλοακαρνανίας είναι ο δρόμος από τη Ναύπακτο προς το **Θέρμο** (την παλιά πρωτεύουσα της Αιτωλίας), που θα σας φέρει μάλιστα και στις ανατολικές όχθες της μεγάλης και όμορφης **λίμνης Τριχωνίδας**. Συνεχίζοντας από εκεί προς τα βόρεια, θα περάσετε από το Μεγάλο Δένδρο, την πατρίδα του **Κοσμά του Αιτωλού**, του πιο ηρωικού ιεραπόστολου και αγίου στη νεότερη εκκλησιαστική ιστορία μας. Από το Μεγάλο Δένδρο, ο ασφαλτοστρωμένος δρόμος ανηφορίζει βόρεια προς το όρος Παναιτωλικό, κατηφορίζει προς τον γραφικό **Προυσό**, και ακολουθώντας την κοίτη του πλατανοσκέπαστου ποταμού Καρπενησιώτη καταλήγει στο Καρπενήσι. Στο δρόμο σας (ή με μικρές παρακάμψεις) θα επισκεφθείτε τα γραφικά χωριά Μεγάλο Χωριό, Μικρό Χωριό, Κλαυσί, Νόστιμο, Βούτυρο και Κορυσκάδες, με θαυμάσιους παραδοσιακούς ξενώνες, περιποιημένα εστιατόρια και ταβέρνες, ενώ υπάρχουν πλέον οι υποδομές για πολλές δραστηριότητες στη φύση όπως rafting, κανό, καγιάκ, ιππασία, σκι, αναρρίχηση, ποδηλασία βουνού και πολλά άλλα.

Μετά τη λήξη του συνεδρίου, όσοι από εσάς έχετε έρθει με δικό σας όχημα, έχετε την ευκαιρία και την άριστη επιλογή να γυρίσετε σπίτι σας ακολουθώντας τον παραλιακό οδικό άξονα που διασχίζει τη Ρούμελη από δυτικά προς τα ανατολικά. Στη διαδρομή σας θα συναντήσετε γραφικά παραθαλάσσια χωριά όπως το Μοναστηράκι, το Σκάλωμα και ο Μαραθιάς με ωραίες βοτσαλένιες παραλίες για μπάνιο, αλλά και πολλές ταβέρνες και ενοικιαζόμενα δωμάτια. Τις καλύτερες ταβέρνες και εστιατόρια βέβαια θα βρείτε στο διάσημο **Γαλαξίδι** αλλά και στην **Ιτέα**. Διασχίζοντας τους ελαιώνες βόρεια από την Ιτέα θα ανηφορίσετε στον ελατοσκεπασμένο Παρνασσό, θα περάσετε από τους **Δελφούς** που είναι ίσως ο διασημότερος αρχαιολογικός χώρος της Ελλάδας, θα κάνετε μια στάση ξεκούρασης ή φαγητού στην τουριστική αλλά πάντα γραφική **Αράχωβα** (αν βρείτε σημείο να παρκάρετε!) και από εκεί ο φαρδύς και καλοσχεδιασμένος δρόμος προς τα ανατολικά θα σας βγάλει στην εθνική οδό άνετα και ξεκούραστα.

Οι ομορφιές, τα αξιοθέατα, οι ιστορικοί τόποι, τα μνημεία, τα παραδοσιακά χωριά, οι τοπικές γεύσεις, τα μικρά και μεγάλα θαύματα της φύσης, τα νεότερα και παλαιότερα έργα πολιτισμού στη Ρούμελη, πραγματικά δεν έχουν τέλος.



# Ευρετήριο Ομιλητών

## **Θεόδωρος Αλεξανδρίδης**

Καθηγητής Παθολογίας - Ενδοκρινολογίας,  
Διευθυντής Ενδοκρινολογικού Τμήματος  
Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Πατρών

## **Φωτεινή Αρβανίτη**

Διαιτολόγος MSC, Υγειονομική Μονάδα  
Βουλής των Ελλήνων

## **Δημήτριος Βλαχάκος**

Αν. Καθηγητής Παθολογίας - Νεφρολογίας  
Πανεπιστημίου Αθηνών, Β' Προπαιδευτική  
Κλινική Π.Γ.Ν. «Αττικόν»

## **Δημήτριος Γρέκας**

Καθηγητής Παθολογίας - Νεφρολογίας,  
Διευθυντής Α' Προπαιδευτικής Παθολογικής  
Κλινικής Α.Π.Θ., Γενικό Πανεπιστημιακό  
Νοσοκομείο «Α.Χ.Ε.Π.Α.» Θεσ/κης

## **Χαρίκλεια Δημητρούλα**

Επιμελήτρια Β' Ε.Σ.Υ., Β' Παθολογικής  
Κλινικής Νοσοκομείου Δράμας,  
Επιστημονικός Συνεργάτης Ιατρείου  
Παραγόντων Αγγειακού Κινδύνου,  
Α' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική Α.Π.Θ.,  
Γενικό Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο  
«Α.Χ.Ε.Π.Α.» Θεσ/κης

## **Παναγιώτης Ζηρογιάννης**

Νεφρολόγος, Πρόεδρος Επιστημονικού  
Συμβουλίου, Διευθυντής Νεφρολογικού  
Τμήματος Πολυκλινικής Λαμίας

## **Σπυρίδων Κατσούδας**

Νεφρολόγος, Επιμελητής Α'  
Β' Προπαιδευτικής Παθολογικής Κλινικής  
Π.Γ.Ν. «Αττικόν»

## **Ευστάθιος Κουλουριδής**

Διευθυντής Νεφρολογικού Τμήματος  
Νοσοκομείου Κέρκυρας

## **Βάια Λαμπαδιάρη**

Λέκτορας Παθολογίας Μεταβολισμού Διαβήτη  
Πανεπιστημίου Αθηνών, Π.Γ.Ν. «Αττικόν»

## **Σαράντης Λιβαδάς**

Ενδοκρινολόγος, Επιστημονικός Συνεργάτης  
Α' Παθολογικής Κλινικής Πανεπιστημίου  
Αθηνών

## **Σπυρίδων Λογοθέτης**

Θεολόγος, Αρχιμανδρίτης - Ηγούμενος  
Ιεράς Μονής Μεταμορφώσεως του Σωτήρος

## **Ευάγγελος Λυμπερόπουλος**

Λέκτορας Παθολογίας Ιατρικής Σχολής  
Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

## **Γρηγόριος Μυσερλής**

Νεφρολόγος, Αν. Διευθυντής Κλινικής  
Μεταμοσχεύσεων Α.Π.Θ., Νοσοκομείο  
«Ιπποκράτειο» Θεσ/κης

## **Αιμιλία Παπακωνσταντίνου**

Κλινική Διαιτολόγος - Διατροφολόγος,  
Β' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική  
Πανεπιστημίου Αθηνών, Διαβητολογικό  
Κέντρο Π.Γ.Ν. «Αττικόν»

## **Μελπομένη Πέππα**

Λέκτορας Ενδοκρινολογίας, Β' Προπαιδευτική  
- Παθολογική Κλινική, Μονάδα Έρευνας  
και Διαβητολογικό Κέντρο Πανεπιστημίου  
Αθηνών, Π.Γ.Ν. «Αττικόν»

## **Λιάνα Πούλια**

Κλινική Διαιτολόγος - Διατροφολόγος  
Γ.Ν. «Λαϊκό»

**Ιωάννης Στεφανίδης**

Αν. Καθηγητής Παθολογίας - Νεφρολογίας  
Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

**Ελένη Τριανταφυλλίδη**

Καρδιολόγος Διδάκτωρ Ιατρικής Σχολής  
Πανεπιστημίου Αθηνών, Επιμελήτρια Β',  
Β' Πανεπιστημιακή Κλινική Π.Γ.Ν. «Αττικόν»

**Κωνσταντίνος Φουρτούνας**

Επίκουρος Καθηγητής Νεφρολογίας,  
Νεφρολογική Κλινική Πανεπιστημιακού  
Νοσοκομείου Πατρών

**Απόστολος Χατζητόλιος**

Αν. Καθηγητής Παθολογίας  
Α' Προπαιδευτικής - Παθολογικής Κλινικής  
Α.Π.Θ., Γενικό Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο  
«Α.Χ.Ε.Π.Α.» Θεσ/κης

**Ερασμία Ψημένου**

Επιμελήτρια Νεφρολογικού Τμήματος  
Νοσοκομείο «Αλεξάνδρα» Αθήνας

**Στέφανος Ψημένος**

Συγγραφέας Ταξιδιωτικών Οδηγών

● **Congresses -  
Event Making**

● **Travel -  
Tourism**

● **Incentives -  
Management Games**

● **Public Relations -  
Promotion**

Αστροναυτών 7, Μαρούσι 151 25,  
Τηλ: 210 6827405, 210 6839690-1  
Fax: 210 6827409,  
Web site: [www.tmg.gr](http://www.tmg.gr)

2009 - 2010

www.ekony.org



ΕΛΛΗΝΙΚΟ  
ΚΟΛΛΗΓΙΟ  
ΝΕΦΡΟΛΟΓΙΑΣ  
& ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ

Ε.ΚΟ.Ν.Υ.

Οργάνωση - Γραμματεία

The **MASTERMIND** Group

Organizing your success

Αστροναυτών 7, 151 25 Μαρούσι, Αττική  
Τηλ.: 210 6827405, 210 6839690-1, Fax: 210 6827409  
E-mail: kalexandri@tmg.gr, Web site: www.tmg.gr