



Ε.ΚΟ.Ν.Υ.

**Οργάνωση:**

ΕΛΛΗΝΙΚΟ ΚΟΛΛΕΓΙΟ ΝΕΦΡΟΛΟΓΙΑΣ & ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ

www.ekony.org

2013-2014

20<sup>η</sup> Εκδήλωση

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



Θεσσαλονίκη, 1 - 3 Φεβρουαρίου 2013  
Ξενοδοχείο "The MET"

**Τελικό Πρόγραμμα & Βιβλίο Εισηγήσεων - Περιλήψεων**  
**«Εξελίξεις στη Διαβητική Νεφροπάθεια»**

Χορήγηση πιστοποιητικού με επτά (7) μόρια (Credits),  
σμοίβαφα αναγνωρίσιμα από την UEMS-EACCME

Υπό την αιγίδα του  
Υπουργείου Υγείας

Οργάνωση - Γραμματεία

 **free spirit**  
Getting you there!

Περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος **INNOHEP® INJECTION**. Ονομασία ιδιοσκευάσματος: Innohep®. Ποιοτική και ποσοτική σύνθεση: Tinzaparin Sodium. Προφύλαξη: 10.000 Anti-Xa IU/ml. Θεραπεία: 20.000 Anti-Xa IU/ml. **Φαρμακοτεχνική μορφή:** Υγρό προς έγχυση. **Αντενδείξεις:** Γενική ή τοπική τάση για αιμορραγία. Σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια. Ουραιμία. Βαριά υπέρταση. Οξεία εγκεφαλικά επεισόδια. Σηπτική ενδοκαρδίτιδα. **Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση:** Το Innohep® πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με ηπατική και νεφρική ανεπάρκεια, ανεξέλεγκτη υπέρταση και πεπτικό έλκος. Προσοχή στη θεραπεία των ηλικιωμένων. Το Innohep® δεν πρέπει να χορηγείται με ενδομυϊκή ένεση. Επειδή οι ηπαρίνες χαμηλού μοριακού βάρους εμφανίζουν μεταξύ τους διαφορές ως προς τον τρόπο παρασκευής τους, το μοριακό βάρος και την έκφραση της δραστηριότητάς τους, επισημαίνεται ότι για αποφυγή λαθών κατά τη διάρκεια της θεραπευτικής αγωγής δεν θα πρέπει να γίνεται αλλαγή από ιδιοσκεύασμα της μιας εταιρείας σε ιδιοσκεύασμα της άλλης. Απαγορεύεται η χορήγηση του φαρμάκου σε νεογνά. Το Innohep® σε φιαλίδιο δεν πρέπει να χορηγείται κατά τα δύο πρώτα έτη της ζωής, διότι περιέχει ως δραστικό συντηρητικό βενζυλική αλκοόλη. **Ανεπιθύμητες ενέργειες:** Αλωπεκία. Θρομβοκυτοπενία. Κνίδωση. Αναφυλαξία. Κνησμός. Μια παροδική αύξηση των τρανσαμινασίων. Επειδή το φάρμακο περιέχει Sodium Metabisulfite, υπάρχει η πιθανότητα αναφυλακτικής αντίδρασης και βροχοσπασμού σε άτομα με ευαισθησία στα θειώδη. **Ιδιαίτερες προφυλάξεις για την διατήρηση του προϊόντος:** Να διατηρείται σε θερμοκρασία δωματίου. **Οδηγίες χρήσεως:** Καμία. **Συσκευασία:** Προφύλαξη: 1. Κουτί με δύο συριγγιοφύσιγγες των 3.500 Anti-Xa IU/0.35ml. 2. Κουτί με δύο συριγγιοφύσιγγες των 4.500 Anti-Xa IU/0.45ml. 3. Κουτί των 10 Φιαλιδίων των 20.000 Anti-Xa IU/2ml. Θεραπεία: 1. Κουτί με δύο συριγγιοφύσιγγες των 10.000 Anti-Xa IU/0.5ml. 2. Κουτί με δύο συριγγιοφύσιγγες των 14.000 Anti-Xa IU/0.7ml. 3. Κουτί με δύο συριγγιοφύσιγγες των 18.000 Anti-Xa IU/0.9ml. 4. Φιαλίδιο των 40.000 Anti-Xa IU/2ml. **Επωνυμία, δικαιοχούχο σήματος:** ΛΕΟ Φαρμακευτικά Προϊόντα Ελλάς ΕΠΕ Μενεξεδών 10, 14564 Κηφισιά. **Τηλέφωνο Κέντρου Δηλητηριάσεως: 210 7793777.**



αξία  
ζωής\*

## \*ΑΞΙΟΠΙΣΤΙΑ ΣΤΗΝ ΑΙΜΟΚΑΘΑΡΣΗ

- Ευκολία και ευελιξία με το χαμηλότερο κόστος
- Ευνοϊκό προφίλ ασφάλειας σε σχέση με την UFH και άλλες MMBH
- Δυνατότητα υψηλής αντιθρομβωτικής δράσης
- Πλεονεκτήματα στην Περιτοναϊκή κάθαρση
- Σημαντική βελτίωση των Λιπιδαιμικών Παραμέτρων

MMBH: Μικρού Μοριακού Βάρους Ηπαρίνη  
UFH: Μη Κλασματοποιημένη Ηπαρίνη



**LEO Pharma Hellas S.A.**

Μενεξεδών 10, 145 64 - Κηφισιά, Τηλ. 210 6834322, fax. 210 6834342

Γραφείο Βορείου Ελλάδος: 10<sup>ο</sup> χλμ Θεσσαλονίκης - Θέρμης, Balkan Center,  
570 01 - Θεσσαλονίκη, Τηλ. 2310 989221, Fax. 2310 989236, <http://www.leo-pharma.gr>

**innohep®**  
tinzaparin sodium

## **ΔΙΟΙΚΗΤΙΚΟ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟ - ΟΡΓΑΝΩΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ**

**Βέργουλας Γεώργιος**  
**Βλαχάκος Δημήτριος**  
**Κουλουρίδης Ευστάθιος**  
**Μαλλιάρια Μαρία**  
**Μυσερλής Γρηγόριος**  
**Χατζηδημητρίου Χρήστος**  
**Κορώνης Χρήστος**  
**Γράψα Ειρήνη**  
**Ζέρβα Αγγελική**  
**Μανές Χρήστος**

## **ΠΡΟΕΔΡΟΣ 20<sup>ης</sup> ΕΚΔΗΛΩΣΗΣ**

**Γρέκας Δημήτριος**

## **ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ**

**Αγραφιώτης Αθανάσιος**  
**Βέργουλας Γεώργιος**  
**Βλαχάκος Δημήτριος**  
**Γρέκας Δημήτριος**  
**Δαφνής Ευγένιος**  
**Διαμαντόπουλος Αθανάσιος**  
**Ευστρατιάδης Γεώργιος**  
**Ζηρογιάννης Πάνος**  
**Πιερίδης Άλκης**  
**Στεφανίδης Ιωάννης**  
**Φουρτούνας Κωνσταντίνος**

# Περιεχόμενα

<b>ΠΡΟΣΚΛΗΣΗ</b> .....	6
<b>ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ</b> .....	7
<b>ΠΕΡΙΛΗΨΕΙΣ</b>	
● <b>ΔΙΑΒΗΤΙΚΗ ΝΕΦΡΟΠΑΘΕΙΑ ΚΑΙ ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΠΡΟΔΙΑΘΕΣΗ</b> Κωνσταντίνος Δέλτας.....	9
● <b>ΠΑΘΟΓΕΝΕΤΙΚΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΣΤΗ ΔΙΑΒΗΤΙΚΗ ΝΕΦΡΟΠΑΘΕΙΑ: ΕΝΔΟΘΗΛΙΑΚΗ ΔΥΣΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ</b> Θεόδωρος Ελευθεριάδης .....	12
● <b>ΠΑΘΟΓΕΝΕΤΙΚΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΣΤΗ ΔΙΑΒΗΤΙΚΗ ΝΕΦΡΟΠΑΘΕΙΑ: ΤΕΛΙΚΑ ΠΡΟΪΟΝΤΑ ΓΛΥΚΟΖΥΛΙΩΣΗΣ</b> Κωνσταντίνος Τζιόμαλος .....	14
● <b>ΣΥΓΚΡΙΤΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗΣ ΤΗΣ GFR ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ ΚΑΙ ΔΙΑΒΗΤΙΚΗ ΝΕΦΡΟΠΑΘΕΙΑ</b> Αλεξάνδρα Ντέμκα .....	16
● <b>ΟΙ ΜΕΤΑΛΛΟΠΡΩΤΕΪΝΑΣΕΣ (ΖΕΛΑΤΙΝΑΣΕΣ) ΣΤΗΝ ΑΘΗΡΟΣΚΛΗΡΩΣΗ, ΛΕΥΚΩΜΑΤΟΥΡΙΑ ΚΑΙ ΔΙΑΒΗΤΙΚΗ ΝΕΦΡΟΠΑΘΕΙΑ: ΣΥΓΧΡΟΝΕΣ ΑΝΤΙΛΗΨΕΙΣ - ΠΡΟΟΠΤΙΚΕΣ</b> Γρηγόριος Γεωρ. Δήμας .....	17
● <b>ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ ΤΗΣ ΕΞΕΛΙΞΗΣ ΤΟΥ ΔΙΑΒΗΤΗ</b> Αθανάσιος Διαμαντόπουλος .....	23
● <b>Ο ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ ΑΝΑΣΤΟΛΕΩΝ ΤΗΣ ΡΕΝΙΝΗΣ ΣΤΗ ΔΙΑΒΗΤΙΚΗ ΝΕΦΡΟΠΑΘΕΙΑ: ΣΥΓΧΡΟΝΕΣ ΑΠΟΨΕΙΣ</b> Δημήτριος Β. Βλαχάκος.....	29
● <b>ΜΙΚΡΟ - ΑΛΒΟΥΜΙΝΟΥΡΙΑ ΣΤΗ ΔΙΑΒΗΤΙΚΗ ΝΕΦΡΟΠΑΘΕΙΑ: ΣΥΓΧΡΟΝΕΣ ΠΑΘΟΓΕΝΕΤΙΚΕΣ ΑΠΟΨΕΙΣ ΚΑΙ ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ ΜΙΚΡΟ - ΑΛΒΟΥΜΙΝΟΥΡΙΑΣ</b> Δήμητρα Μπαχαράκη .....	30
● <b>ΜΙΚΡΟ - ΑΛΒΟΥΜΙΝΟΥΡΙΑ ΣΤΗ ΔΙΑΒΗΤΙΚΗ ΝΕΦΡΟΠΑΘΕΙΑ: ΣΥΓΧΡΟΝΕΣ ΠΑΘΟΓΕΝΕΤΙΚΕΣ ΑΠΟΨΕΙΣ ΚΑΙ ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ: ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΣΤΗ ΔΙΑΒΗΤΙΚΗ ΝΕΦΡΟΠΑΘΕΙΑ</b> Κυριακή Σταματέλου .....	32

<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>ΝΕΕΣ ΤΑΣΕΙΣ ΣΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΟΥ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ ΚΑΙ ΤΗΣ ΔΙΑΒΗΤΙΚΗΣ ΝΕΦΡΟΠΑΘΕΙΑΣ: ΠΡΩΤΟΓΕΝΗΣ ΚΑΙ ΔΕΥΤΕΡΟΓΕΝΗΣ ΠΡΟΛΗΨΗ</b> Ανέστης Ζαντίδης.....</li> </ul>	36
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>ΝΕΕΣ ΤΑΣΕΙΣ ΣΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΟΥ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ ΚΑΙ ΤΗΣ ΔΙΑΒΗΤΙΚΗΣ ΝΕΦΡΟΠΑΘΕΙΑΣ: ΝΕΑ ΦΑΡΜΑΚΑ ΣΤΗ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΦΑΡΕΤΡΑ ΤΟΥ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ ΚΑΙ ΤΗΣ ΔΙΑΒΗΤΙΚΗΣ ΝΕΦΡΟΠΑΘΕΙΑΣ</b> Φώτιος Ηλιάδης .....</li> </ul>	40
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>ΔΥΣΛΙΠΙΔΑΙΜΙΑ ΣΤΟ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ ΚΑΙ ΤΗ ΔΙΑΒΗΤΙΚΗ ΝΕΦΡΟΠΑΘΕΙΑ: ΠΡΩΤΟΓΕΝΗΣ ΚΑΙ ΔΕΥΤΕΡΟΓΕΝΗΣ ΠΡΟΛΗΨΗ</b> Βασίλειος Γ. Άθυρος .....</li> </ul>	43
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>ΤΕΛΙΚΟ ΣΤΑΔΙΟ ΔΙΑΒΗΤΙΚΗΣ ΝΕΦΡΟΠΑΘΕΙΑΣ: ΣΥΝΕΧΗΣ ΦΟΡΗΤΗ ΠΕΡΙΤΟΝΑΪΚΗ ΚΑΘΑΡΣΗ</b> Δημήτριος Χατζηγιαννακός .....</li> </ul>	45
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>ΤΕΛΙΚΟ ΣΤΑΔΙΟ ΔΙΑΒΗΤΙΚΗΣ ΝΕΦΡΟΠΑΘΕΙΑΣ: ΑΙΜΟΚΑΘΑΡΣΗ</b> Χρίστος Ντιούδης.....</li> </ul>	47
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>ΕΠΙΒΙΩΣΗ ΚΑΙ ΙΔΙΑΙΤΕΡΑ ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΑ ΤΩΝ ΔΙΑΒΗΤΙΚΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕΤΑ ΤΗ ΝΕΦΡΙΚΗ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ</b> Ερασμία Ψημένου .....</li> </ul>	50
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Ο ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ ΠΟΔΟΚΥΤΤΑΡΩΝ ΣΤΗΝ ΠΑΘΟΓΕΝΕΣΗ ΤΗΣ ΔΙΑΒΗΤΙΚΗΣ ΝΕΦΡΟΠΑΘΕΙΑΣ</b> Κυριάκος Ιωάννου .....</li> </ul>	54
<b>ΕΥΡΕΤΗΡΙΟ ΠΡΟΕΔΡΩΝ - ΟΜΙΛΗΤΩΝ .....</b>	58
<b>ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ .....</b>	62
<b>ΛΙΓΑ ΛΟΓΙΑ ΓΙΑ ΤΗ ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗ .....</b>	63





ΕΛΛΗΝΙΚΟ  
ΚΟΛΛΕΓΙΟ  
ΝΕΦΡΟΛΟΓΙΑΣ  
& ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ

Ε.ΚΟ.Ν.Υ.

# Πρόσκληση

Αγαπητοί Συνάδελφοι,

Το Ελληνικό Κολλέγιο Νεφρολογίας και Υπέρτασης (Ε.ΚΟ.Ν.Υ), στο πλαίσιο του προγράμματος της Συνεχιζόμενης Εκπαίδευσης, διοργανώνει το 20<sup>ο</sup> Σεμινάριο με θέμα «**Εξελίξεις στη Διαβητική Νεφροπάθεια**», στη Θεσσαλονίκη (ξενοδοχείο “THE MET”), 1 - 3 Φεβρουαρίου 2013.

Η θεματολογία του Σεμιναρίου είναι ποικίλη και επίλεκτη και αποσκοπεί να καλύψει την παρούσα γνώση και πρακτική στο πλαίσιο του ανωτέρω θέματος. Τόσο οι Ομιλητές και Εισηγητές όσο και οι Πρόεδροι των Διαλέξεων και των Στρογγυλών Τραπεζιών καθώς και οι Σχολιαστές είναι διακεκριμένοι συνάδελφοι του χώρου της Νεφρολογίας, της Παθολογίας, της Διαβητολογίας και άλλων ειδικοτήτων και εξειδικεύσεων της Κλινικής Ιατρικής Επιστήμης.

Σας προσκαλούμε να λάβετε μέρος στο Σεμινάριο και να συμμετάσχετε ενεργά σε μια δημιουργική ανταλλαγή απόψεων. Με τον τρόπο αυτόν, πιστεύουμε ότι το Σεμινάριο θα έχει την αντίστοιχη επιτυχία προηγούμενων εκδηλώσεων του Ε.ΚΟ.Ν.Υ. Παράλληλα με το επιστημονικό πρόγραμμα θα έχουμε την ευκαιρία να γνωρίσουμε και τις ομορφιές της Θεσσαλονίκης.

Ο Πρόεδρος του Ε.ΚΟ.Ν.Υ.

**Γεώργιος Βέργουλας**

# ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ

## Παρασκευή 1 Φεβρουαρίου 2013

---

- 17:00-18:00** **Εγγραφές - Προσέλευση**
- 18:00-18:40** **Διάλεξη**  
Γενετική προδιάθεση στο Σακχαρώδη Διαβήτη και τη Διαβητική Νεφροπάθεια: Σύγχρονες απόψεις  
Προεδρείο: **Δ. Καραμήτσος, Α. Ράπτης**  
Ομιλητής: **Κ. Δέλτας**  
Σχολιαστές: **Π. Ανάσης, Ι. Γιατράς, Β. Ράπτης**
- 18:40-19:40** **Στρογγύλη Τράπεζα**  
**Παθογενετικοί Μηχανισμοί στη Διαβητική Νεφροπάθεια**  
Προεδρείο: **Κ. Παλέτας, Η. Ιωαννίδης**  
Ομιλητές:  
**Θ. Ελευθεριάδης:** Ενδοθηλιακή Δυσλειτουργία  
**Κ. Τζιόμαλος:** Τελικά προϊόντα γλυκοζυλίωσης  
Σχολιαστές: **Μ. Δαρδαμάνης, Χ. Καρβούνης, Φ. Τσαντεκίδου**
- 19:40-20:40** **Στρογγύλη Τράπεζα**  
**Παθοφυσιολογία της Διαβητικής Νεφροπάθειας.**  
**Αποτελέσματα της σύγχρονης κλινικής έρευνας**  
Προεδρείο: **Δ. Γρέκας, Α. Χατζητόλιος**  
Ομιλητές:  
**Α. Ντέμκα:** Συγκριτική μελέτη διερεύνησης της GFR σε ασθενείς με Σακχαρώδη Διαβήτη και Διαβητική Νεφροπάθεια  
**Γ. Δήμας:** Ο ρόλος των μεταλοπρωτεϊνών στο Σακχαρώδη Διαβήτη και τη Διαβητική Νεφροπάθεια  
Σχολιαστές: **Ε. Γράψα, Μ. Διβάνη, Α. Κυργιαλάνης**
- 20:40-21:00** **Διάλειμμα**
- 21:00-21:30** **Κήρυξη έναρξης του Σεμιναρίου**  
**Αλέξανδρος Γαρύφαλλος**  
Καθηγητής, Αναπληρωτής Πρόεδρος Ιατρικής Σχολής  
Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης  
Προεδρείο: **Γ. Βέργουλας, Δ. Γρέκας**
- 21:30-22:00** **Διάλεξη**  
**Ιστορική Αναδρομή του Σακχαρώδη Διαβήτη και της Διαβητικής Νεφροπάθειας**  
Προεδρείο: **Π. Ζηρογιάννης, Π. Γούδας**  
Ομιλητής: **Α. Διαμαντόπουλος**
- 22:00** **Δείπνο**

## Σάββατο 2 Φεβρουαρίου 2013

---

- 10:00-10:40** **Διάλεξη**  
**Ο Ρόλος των Αναστολέων της Ρενίνης στη Διαβητική Νεφροπάθεια:**  
**Σύγχρονες απόψεις**  
Προεδρείο: **Α. Αγραφιώτης, Ε. Κουλουρίδης**  
Ομιλητής: **Δ. Βλαχάκος**  
Σχολιαστές: **Δ. Μείμαριδου, Μ. Αποστολοπούλου, Π. Κίκιλης**

- 10:40-11:40** **Στρογγύλη Τράπεζα**  
Μικρο - αλβουμινουρία στη Διαβητική Νεφροπάθεια:  
Σύγχρονες παθογενετικές απόψεις και επιδημιολογικά δεδομένα  
Προεδρείο: **Κ. Φουρτούνας, Ι. Καλεβρόσσογλου**  
Ομιλητές:  
**Δ. Μπαχαράκη:** Παθογένεια μικρο - αλβουμινουρίας  
**Κ. Σταματέλου:** Επιδημιολογικά δεδομένα στη Διαβητική Νεφροπάθεια  
Σχολιαστές: **Δ. Διαμαντοπούλου, Αγγ. Ζέρβα, Α. Σιούλης**
- 11:40-12:00** **Διάλειμμα**
- 12:00-13:00** **Στρογγύλη Τράπεζα**  
Νέες τάσεις στη θεραπεία του Σακχαρώδη Διαβήτη και της Διαβητικής Νεφροπάθειας  
Προεδρείο: **Τ. Διδάγγελος, Ζ. Μούσλεχ**  
Ομιλητές:  
**Α. Ζαντίδης:** Πρωτογενής και Δευτερογενής πρόληψη  
**Φ. Ηλιάδης:** Νέα φάρμακα στη Θεραπευτική φαρέτρα του Σακχαρώδη Διαβήτη και της Διαβητικής Νεφροπάθειας  
Σχολιαστές: **Χ. Σαββόπουλος, Μ. Στάμου, Κ. Τασιοπούλου**
- 13:00-13:40** **Διάλεξη**  
Δυσλιπιδαιμία στο Σακχαρώδη Διαβήτη και τη Διαβητική Νεφροπάθεια:  
Πρωτογενής και Δευτερογενής πρόληψη  
Προεδρείο: **Ι. Στεφανίδης, Χ. Μανές**  
Ομιλητής: **Β. Άθυρος**  
Σχολιαστές: **Α. Μπουφίδου - Κουκούδη, Μ. Τζιάμαλης, Μ. Μαλλιάρια**
- 13:40-16:00** **Καταστατική - εκλογο - απολογιστική Γενική Συνέλευση**
- 16:00-18:00** **Μεσημβρινή Διακοπή**
- 18:00-19:00** **Στρογγύλη Τράπεζα**  
Τελικό στάδιο Διαβητικής Νεφροπάθειας: Συνεχής Φορητή Περιτοναϊκή Κάθαρση ή Αιμοκάθαρση;  
Προεδρείο: **Α. Δημητριάδης, Σ. Σπαΐα**  
Ομιλητές:  
**Δ. Χατζηγιαννακός:** Συνεχής Φορητή Περιτοναϊκή Κάθαρση  
**Χ. Ντιούδης:** Αιμοκάθαρση  
Σχολιαστές: **Α. Αβδελίδου, Σ. Κατσούδας, Χ. Χατζηδημητρίου**
- 19:00-19:40** **Διάλεξη**  
Επιβίωση και ιδιαίτερα προβλήματα των Διαβητικών ασθενών μετά τη Νεφρική Μεταμόσχευση  
Προεδρείο: **Γ. Βέργουλας, Φ. Παπαχρήστου**  
Ομιλήτρια: **Ε. Ψημένου**  
Σχολιαστές: **Γ. Μυσερλής, Κ. Παναγοδήμος, Χ. Καμπούρης**
- 19:40-20:20** **Διάλεξη**  
Ο ρόλος των ποδοκυττάρων στην παθογένεση της Διαβητικής Νεφροπάθειας  
Προεδρείο: **Σ. Καπούλας, Δ. Βλαχάκος**  
Ομιλητής: **Κ. Ιωάννου**  
Σχολιαστές: **Ν. Ασκεπίδης, Π. Κουκούδης, Τ. Νάτσε**
- 20:20-21:00** **Συμπεράσματα - Λήξη Σεμιναρίου**  
Προεδρείο: **Δ. Γρέκας, Γ. Βέργουλας**
- 21:00** **Αποχαιρετιστήριο Δείπνο**



# Περίληψεις

## ΔΙΑΒΗΤΙΚΗ ΝΕΦΡΟΠΑΘΕΙΑ ΚΑΙ ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΠΡΟΔΙΑΘΕΣΗ

**Κωνσταντίνος Δέλλας**

Καθηγητής Γενετικής, Διευθυντής Κέντρου Ερευνών Μοριακής Ιατρικής,  
Τμήμα Βιολογικών Επιστημών, Πανεπιστήμιο Κύπρου, Κύπρος

**Ισαβέλλα Σάββα**

Κέντρο Ερευνών Μοριακής Ιατρικής και Τμήμα Βιολογικών Επιστημών,  
Πανεπιστήμιο Κύπρου, Κύπρος

Η διαβητική νεφροπάθεια (ΔΝ) αποτελεί μία από τις συχνότερες και σημαντικότερες μικροαγγειακές επιπλοκές του σακχαρώδη διαβήτη (ΣΔ), αν αναλογιστεί κανείς ότι αποτελεί τη συχνότερη αιτία τελικού σταδίου χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας (ΤΣΧΝΑ) στις αναπτυγμένες χώρες. Δεδομένης της συνεχούς αύξησης της επίπτωσης του ΣΔ στις δυτικές χώρες, η προσπάθεια αναχαίτισης του ΣΔ και των επιπλοκών του αποτελεί σήμερα μια παγκόσμια πρόκληση.

Το ένα τρίτο περίπου των ασθενών με ΣΔ τύπου 1 και 2 θα αναπτύξουν κλινικά εμφανή νεφρική βλάβη, ενώ ένα σημαντικό ποσοστό θα καταλήξει σε ΤΣΧΝΑ. Η εμφάνιση ΔΝ, που ορίζεται ως η εμφάνιση πρωτεϊνουρίας, αποτελεί μια κρίσιμη καμπή στη μετέπειτα πορεία ενός διαβητικού ασθενούς, αφού αυξάνει κατά 20-200 φορές τον κίνδυνο θανάτου σε σύγκριση με το γενικό πληθυσμό, ενώ ο αντίστοιχος κίνδυνος για ένα ασθενή με ΣΔ χωρίς νεφροπάθεια είναι μόνο κατά 2-3 φορές αυξημένος<sup>[1]</sup>.

Τόσο ο ΣΔ όσο και η ΔΝ θεωρούνται πολυπαραγοντικές παθήσεις, η εμφάνισή τους δηλαδή εξαρτάται από πολυάριθμους περιβαλλοντικούς και γενετικούς παράγοντες. Οι δύο σημαντικότεροι παράγοντες που σχετίζονται με την εμφάνιση της ΔΝ είναι η χρονική διάρκεια της υπεργλυκαιμίας και ο κακός γλυκαιμικός έλεγχος. Είναι φανερό όμως, ότι και η γενετική προδιάθεση διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη αλλά και στη σοβαρότητα της εξέλιξης της ΔΝ. Η πιθανότητα εμφάνισης ΔΝ είναι αυξημένη κατά 3-4 φορές σε ασθενείς με αδελφό/ή ή γονέα ο οποίος πάσχει επίσης από ΔΝ, γεγονός που διαπιστώθηκε τόσο στο ΣΔ τύπου 1 όσο και στο ΣΔ τύπου 2<sup>[2-4]</sup>. Επίσης, σε αποτελέσματα διαφόρων μελετών έγινε σαφές ότι η πιθανότητα εμφάνισης ΔΝ είναι μεγαλύτερη σε διαβητικούς ασθενείς των οποίων οι γονείς πάσχουν από αρτηριακή υπέρταση ή καρδιαγγειακή νόσο<sup>[5]</sup>.

Ο βαθμός του γλυκαιμικού ελέγχου από μόνος του δεν είναι ικανός να δικαιολογήσει την εμφάνιση ή όχι ΔΝ. Η υπόθεση αυτή επιβεβαιώνεται από το γεγονός ότι δεν αναπτύσσουν όλοι οι ασθενείς με κακή ρύθμιση του σακχάρου ΔΝ, ενώ αντίστροφα μερίδα ασθενών με σχετικά καλό γλυκαιμικό έλεγχο αναπτύσσει τελικά ΔΝ. Επιπλέον, η διάρκεια του ΣΔ από μόνη της δεν μπορεί να δικαιολογήσει την ανάπτυξη της ΔΝ. Η ΔΝ εμφανίζεται συνήθως τα πρώτα 10-15 χρόνια από την έναρξη του ΣΔ και οι διαβητικοί ασθενείς οι οποίοι δεν εμφάνισαν ευρήματα νεφρικής νόσου 20 χρόνια από την έναρξη του ΣΔ, έχουν μικρές πιθανότητες να αναπτύξουν νεφροπάθεια στη συνέχεια. Το γεγονός αυτό δεν ισχύει για τη διαβητική αμφιβλοπρωτεϊδοπάθεια, μία άλλη μικροαγγειακή επιπλοκή του ΣΔ, η οποία προσβάλλει τελικά την πλειοψηφία των διαβητικών ασθενών προώθησης της ηλικίας και της διάρκειας του ΣΔ. Αντίθετα, μόνο το 30% περίπου των διαβητικών ατόμων θα αναπτύξουν ΔΝ. Από τις πιο πάνω παρατηρήσεις, δίνεται η εντύπωση ότι κάποιοι ασθενείς με ΣΔ είναι "προγραμματισμένοι" να αναπτύξουν ΔΝ<sup>[6]</sup>.

Γονίδια που προδιαθέτουν σε ΔΝ, τα οποία είναι συχνά στον πληθυσμό και με μεγάλο βαθμό συμμετοχής στο φαινότυπο, είναι απίθανο να υπάρχουν. Παρομοίως, γονίδια τα οποία είναι αφενός σπάνια και αφετέρου έχουν μικρό βαθμό συμμετοχής, είναι δύσκολο να ανιχνευθούν με τις σύγχρονες στρατηγικές ανάλυσης. Αντιθέτως, γονίδια τα οποία είναι συχνά

και με μικρή συμμετοχή (common variants) ή σπάνια και με μεγάλη συμμετοχή (rare variants) μπορεί να είναι ανιχνεύσιμα. Ψάχνοντας για τα συχνά αλληλόμορφα έχουν χρησιμοποιηθεί οι μελέτες συσχέτισης (association analysis), ενώ ψάχνοντας για τα σπάνια αλληλόμορφα έχουν χρησιμοποιηθεί οι μελέτες γενετικής ανάλυσης σύνδεσης (linkage analysis). Οι μελέτες αυτές μπορεί να αφορούν στην εξέταση ολόκληρης της έκτασης του γονιδιώματος (genome wide scan, GWS) ή να αφορούν στη μελέτη υποψήφιων γονιδίων (candidate genes), γονιδίων δηλαδή που επιλέγονται με βάση τη θέση ή τη λειτουργία τους και που πιστεύεται μέσω της υπάρχουσας βιβλιογραφίας ότι σχετίζονται με τη ΔΝ (βλέπε ανασκόπηση<sup>[7]</sup>).

Δεδομένης της πολυπαραγοντικής φύσεως της ΔΝ, δεν είναι παράξενο το γεγονός ότι, παρά την επένδυση σημαντικών κονδυλίων, τα αποτελέσματα από διάφορες μελέτες ήταν αντικρουόμενα όσον αφορά στην αναγνώριση γενετικών δεικτών της ΔΝ. Οι προδιαθεσικοί αυτοί παράγοντες είναι άλλοτε άλλης βαρύτητας και μπορεί να μην είναι όλοι απαραίτητοι για την εμφάνιση ή την εξέλιξη της νόσου. Επίσης, μπορεί να διαφέρουν ανάμεσα στους διάφορους πληθυσμούς.

Από πρόσφατες μελέτες συσχετισμού σε ολόκληρο το γονιδίωμα του ανθρώπου προέκυψαν 35 υποψήφια γονίδια τα οποία όμως δεν επιβεβαιώνονται όλα σε μεταγενέστερες μελέτες με υλικό από διαφορετικούς πληθυσμούς. Εξίσου σημαντικό είναι ότι παρόλο το μεγάλο αριθμό γονιδίων/πολυμορφισμών ή γενετικών τόπων που έχουν εντοπισθεί από πολλούς ερευνητές, εξακολουθούν να μην καλύπτουν το σύνολο της γενετικής προδιάθεσης που ευθύνεται για τη ΔΝ (missing heritability). Μια εξήγηση για τα διαφορετικά αποτελέσματα σε διάφορους πληθυσμούς και την αδυναμία επιβεβαίωσης της συμμετοχής συγκεκριμένων γενετικών δεικτών είναι η πιθανή αλληλεπίδραση με το περιβάλλον κατά ένα τρόπο που ο ίδιος γενετικός δείκτης ενδεχομένως να προσδίδει αυξημένη προδιάθεση για τη ΔΝ σε ένα περιβάλλον και μειωμένη προδιάθεση ή ακόμη και προστασία στο πλαίσιο άλλου περιβάλλοντος. Ως παράδειγμα αποδεδειγμένων δεικτών που συσχετίζονται με τη γενετική προδιάθεση για ΔΝ, ως αναφέρουμε τους εξής πολυμορφισμούς: α) Πολυμορφισμός έλλειψης/ένθεσης του γονιδίου που κωδικοποιεί για το μετατρεπτικό ένζυμο της αγγειοτενσίνης (ACE D/I), όπου το ελλειπτικό αλληλόμορφο οδηγεί σε αυξημένο επίπεδο λειτουργικότητας του ενζύμου και σε αυξημένο κίνδυνο για νεφροπάθεια και πρόωρο θάνατο. β) ELMO-1 που εμπλέκεται στη διαδικασία της ίνωσης παράγοντας τον παράγοντα TGFβ και τη σύνθεση εξωκυττάριας ουσίας. γ) SET7 που πρόσφατα δείχθηκε να παίζει σημαντικό ρόλο στην επιγενετική ρύθμιση της μεταγραφής.

Τέλος, ο συνδυασμός της κλασικής γενετικής ως αλληλουχία νουκλεοτιδίων με την επιγενετική φυσιογνωμία του γονιδιώματος, αναδύεται ως ένας σημαντικός καινοφανής παράγοντας που ερμηνεύει το ρόλο πολυμορφικών δεικτών. Δηλαδή, σε πολλές περιπτώσεις που αδυνατούμε να δούμε πώς μια συγκεκριμένη νουκλεοτιδική αντικατάσταση επηρεάζει τη φυσιολογική λειτουργία του γονιδίου ή της παραγόμενης πρωτεΐνης, η ερμηνεία πιθανώς να έγκειται στο ότι η αλλαγή επηρεάζει το καθεστώς μεθυλίωσης του DNA ή την επιγενετική κατάσταση των ιστών, παράγοντας ή καταργώντας θέσεις μεθυλίωσης ή ακετυλίωσης, που ως γνωστόν παίζουν σημαντικό ρόλο στο πρόγραμμα μεταγραφής των γονιδίων<sup>[7,8]</sup>.

Συμπερασματικά, είναι απογοητευτικό το ότι ακόμα και με τη σύγχρονη τεχνολογία η οποία επιτρέπει μαζικές αναλύσεις χιλιάδων δειγμάτων από ασθενείς που έχουν συμπεριληφθεί σε τεράστιες βιοτράπεζες και μακροχρόνιες μελέτες διαφορετικών πληθυσμών, εξακολουθεί να υπάρχει αδυναμία ασφαλούς πρόγνωσης ενός εκάστου διαβητικού ασθενούς με βάση τη γενετική του κληρονομιά σε συνδυασμό με άλλους μη γενετικούς παράγοντες. Παρόλη την πίστη μας στην ισχύ της γενετικής προδιάθεσης και του γενετικού μας πεπρωμένου, υπάρχουν πολλά μυστικά που η φύση κατακρατεί ακόμη πολύ καλά κρυμμένα.

## Ευχαριστίες

Οι έρευνες των συγγραφέων χρηματοδοτούνται κυρίως από το Ίδρυμα Προώθησης Έρευνας της Κύπρου μέσω του Στρατηγικού Προγράμματος Υποδομής (Strategic Infrastructure Project NEW INFRASTRUCTURE/STRATEGIC/0308/24) το οποίο συγχρηματοδοτείται από τα Διαρθρωτικά Ταμεία και το Ευρωπαϊκό Πρόγραμμα Περιφερειακής Ανάπτυξης της Ευρωπαϊκής Ένωσης.

## Βιβλιογραφία

1. Borch-Johnsen K, Nissen H, Salling N, *et al.* The natural history of insulin-dependent diabetes in Denmark: 2. Long-term survival-who and why. *Diabet Med* 1987;4(3):211-6.
2. Trevisan R, Viberti G. Genetic factors in the development of diabetic nephropathy. *J Lab Clin Med* 1995;126(4):342-9.
3. Pettitt DJ, Saad MF, Bennett PH, *et al.* Familial predisposition to renal disease in two generations of Pima Indians with type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1990;33(7):438-43.
4. Satko SG, Langefeld CD, Daeihagh P, *et al.* Nephropathy in siblings of African Americans with overt type 2 diabetic nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2002;40(3):489-94.
5. Thom LM, Forsblom C, Fagerudd J, *et al.* Clustering of risk factors in parents of patients with type 1 diabetes and nephropathy. *Diabetes Care* 2007;30(5):1162-7.
6. Pambianco G, Costacou T, Ellis D, *et al.* The 30-year natural history of type 1 diabetes complications: the Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study experience. *Diabetes* 2006;55(5):1463-9.
7. Thomas MC, Groop PH, Tryggvason K. Towards understanding the inherited susceptibility for nephropathy in diabetes. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2012;21(2):195-202.
8. Gu HF, Brismar K. Genetic association studies in diabetic nephropathy. *Curr Diabetes Rev* 2012;8(5):336-44.

## ΠΑΘΟΓΕΝΗΤΙΚΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΣΤΗ ΔΙΑΒΗΤΙΚΗ ΝΕΦΡΟΠΑΘΕΙΑ: ΕΝΔΟΘΗΛΙΑΚΗ ΔΥΣΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ

Θεόδωρος Ελευθεριάδης

Λέκτορας Νεφρολογίας, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Λάρισα

Η διαβητική νεφροπάθεια είναι η κύρια αιτία χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας τελικού σταδίου στο Δυτικό κόσμο. Η μικρολευκωματινουρία, μία πρώιμη εκδήλωση της διαβητικής νεφροπάθειας, είναι ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για καρδιοαγγειακή νοσηρότητα και θνητότητα υποδηλώνοντας ότι η γενικευμένη ενδοθηλιακή δυσλειτουργία ευθύνεται τόσο για τις καρδιοαγγειακές, όσο και για τις νεφρικές επιπλοκές του σακχαρώδη διαβήτη. Εντούτοις πρόσφατα δεδομένα επικεντρώνονται και στον ρόλο της τοπικής δυσλειτουργίας του νεφρικού ενδοθηλίου στην παθογένεια της διαβητικής νεφροπάθειας.

Η υπεργλυκαιμία δια ποικίλων οδών, όπως την κατεύθυνση του μεταβολισμού της γλυκόζης προς την οδό της σορβιτόλης και των εξωζαμινών, την δημιουργία ελευθέρων ριζών οξυγόνου και αζώτου, την δημιουργία τελικών προϊόντων γλυκοσυλίσωσης και την ενεργοποίηση της πρωτεϊνικής κινάσης C, ενεργοποιεί ένα πολύπλοκο δίκτυο από διαβιβαστικά μόρια, μεταγραφικούς παράγοντες και μεσολαβητές που καταλήγει σε δυσλειτουργία των νεφρικών κυττάρων. Τα ενδοθηλιακά κύτταρα του νεφρού επίσης προσβάλλονται άμεσα ή έμμεσα δια της αλληλεπίδρασης με τα άλλα παρακείμενα νεφρικά κύτταρα.

Στο επίπεδο του σπειράματος η προκαλούμενη από τον αυξητικό παράγοντα των αγγείων - A (VEGF) νεοαγγειογένεση συμβάλλει στην αρχική υπερδιήθηση και στη μικρολευκωματινουρία δια της αύξησης της επιφάνειας διήθησης και της ανωριμότητας των νεοαγγείων αντίστοιχα. Η ακόλουθη ελάττωση του VEGF, πιθανόν λόγω της μείωσης του αριθμού των ποδοκυττάρων, οδηγεί σε αραίωση των τριχοειδών του σπειράματος και ελάττωση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης (GFR). Η ελαττωμένη διαθεσιμότητα του οξειδίου του αζώτου παίζει επίσης σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη των βλαβών της προχωρημένης διαβητικής νεφροπάθειας δια της διαταραχής της σπειραματικής αυτορρύθμισης, της άρσης του ελέγχου στην δράση του VEGF, της απελευθέρωσης ουσιών από τα ενδοθηλιακά κύτταρα που προάγουν την θρόμβωση και της ανεξάρτητης από την αγγειοτενσίνη II παραγωγής αλδοστερόνης.

Η ανακάλυψη του ενδοθηλιακού γλυκοκάλυκα έχει αναθεωρήσει τον ρόλο του ενδοθηλίου στον σπειραματικό φραγμό. Πλέον έχει επιβεβαιωθεί ότι στην διαβητική νεφροπάθεια οι διαταραχές του ενδοθηλιακού γλυκοκάλυκα συμμετέχουν στην ανεπάρκεια του σπειραματικού φραγμού και στην μικρολευκωματινουρία. Άλλο ένα ιδιαίτερα ενδιαφέρον σύγχρονο εύρημα αποτελεί το γεγονός ότι σε προχωρημένη διαβητική νεφροπάθεια το θυριδωτό ενδοθήλιο είναι ελαττωμένο γεγονός που ελαττώνει την υδραυλική διαπερατότητα του σπειράματος και τελικά τον GFR.

Οι μηχανισμοί επιδιόρθωσης του ενδοθηλίου επίσης βλάπτονται από τον σακχαρώδη διαβήτη, καθώς ελαττωμένος αριθμός κυκλοφορούντων προγονικών ενδοθηλιακών κυττάρων έχει διαπιστωθεί σε διαβητικούς ασθενείς με μικρολευκωματινουρία. Τέλος, παρουσία περίσσειας του αυξητικού παράγοντα μεταμόρφωσης-β (TGF-β), τα ενδοθηλιακά κύτταρα συμμετέχουν στην καταστροφική διαδικασία της ίνωσης στην προχωρημένη διαβητική νεφροπάθεια δια της διαδικασίας της μετάβασης από την ενδοθηλιακή σε μεσεγχυματική φύση κατά την οποία τα ενδοθηλιακά κύτταρα μετατρέπονται στα κύρια κύτταρα παραγωγής ινώδους ιστού, δηλαδή σε μυοϊνοβλάστες.

## Βιβλιογραφία

1. Kanwar YS, Sun L, Xie P, *et al.* A glimpse of various pathogenetic mechanisms of diabetic nephropathy. *Annu Rev Pathol.* 2011; 6: 395-423.
2. Salmon AH, Satchell SC. Endothelial glycocalyx dysfunction in disease: albuminuria and increased microvascular permeability. *J Pathol.* 2012; 226: 562-574.
3. Baelde HJ, Eikmans M, Lappin DW, *et al.* Reduction of VEGF-A and CTGF expression in diabetic nephropathy is associated with podocyte loss. *Kidney Int.* 2007; 71: 637-645.
4. Nakagawa T, Tanabe K, Croker BP, *et al.* Endothelial dysfunction as a potential contributor in diabetic nephropathy. *Nat Rev Nephrol.* 2011; 7: 36-44.
5. Nakagawa T, Sato W, Glushakova O, *et al.* Diabetic endothelial nitric oxide synthase knockout mice develop advanced diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2007; 18: 539-550.
6. Weil EJ, Lemley KV, Mason CC, *et al.* Podocyte detachment and reduced glomerular capillary endothelial fenestration promote kidney disease in type 2 diabetic nephropathy. *Kidney Int.* 2012; 82: 1010-1017.
7. Dessapt C, Karalliedde J, Hernandez-Fuentes M, *et al.* Circulating vascular progenitor cells in patients with type 1 diabetes and microalbuminuria. *Diabetes Care.* 2010; 33: 875-877.
8. Makino H, Okada S, Nagumo A, *et al.* Decreased circulating CD34+ cells are associated with progression of diabetic nephropathy. *Diabet Med.* 2009; 26: 171-173.
9. Zeisberg EM, Potenta SE, Sugimoto H, *et al.* Fibroblasts in kidney fibrosis emerge via endothelial-to-mesenchymal transition. *J Am Soc Nephrol.* 2008; 19: 2282-2287.

## ΠΑΘΟΓΕΝΗΤΙΚΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΣΤΗ ΔΙΑΒΗΤΙΚΗ ΝΕΦΡΟΠΑΘΕΙΑ: ΤΕΛΙΚΑ ΠΡΟΪΟΝΤΑ ΓΛΥΚΟΖΥΛΙΩΣΗΣ

Κωνσταντίνος Τζιόμαλος

Λέκτορας Παθολογίας, Α΄ Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική Α.Π.Θ.,  
Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης «ΑΧΕΠΑ», Θεσσαλονίκη

Ο επιπολασμός του σακχαρώδη διαβήτη στο γενικό πληθυσμό υπερβαίνει το 10% και εκτιμάται ότι θα αυξηθεί περαιτέρω στα προσεχή έτη λόγω της αύξησης του επιπολασμού της παχυσαρκίας<sup>1</sup>. Η διαβητική νεφροπάθεια αποτελεί μείζονα μικροαγγειακή επιπλοκή του σακχαρώδους διαβήτη και παρατηρείται περίπου στο 40% των διαβητικών ασθενών<sup>1</sup>. Επιπλέον, η διαβητική νεφροπάθεια αποτελεί την πρώτη αιτία νεφρικής ανεπάρκειας τελικού σταδίου, καθώς ευθύνεται για περισσότερο από το 40% των περιπτώσεων νεφρικής ανεπάρκειας τελικού σταδίου<sup>1</sup>. Παράλληλα, οι ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη έχουν αυξημένο κίνδυνο για καρδιαγγειακά συμβάματα και ο κίνδυνος αυτός αυξάνεται περαιτέρω όταν εμφανίσουν διαβητική νεφροπάθεια<sup>1</sup>.

Με βάση τα ανωτέρω, η πρόληψη και αντιμετώπιση της διαβητικής νεφροπάθειας έχει μεγάλη σημασία. Για να επιτευχθεί όμως αυτός ο στόχος, απαιτείται η κατανόηση της παθογένειας της διαβητικής νεφροπάθειας. Πολλοί μηχανισμοί συμβάλλουν στην εμφάνιση και εξέλιξη της διαβητικής νεφροπάθειας, όπως το οξειδωτικό stress, η φλεγμονή, η υπεργλυκαιμία, η αυξημένη ενδοσπειραματική πίεση, η αυξημένη δραστηριότητα του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης, η διαταραχή του ενδοκυττάριου μεταβολισμού (ενεργοποίηση της οδού των πολυολών και της πρωτεϊνικής κίνησης C) και τα τελικά προϊόντα γλυκοζυλίωσης<sup>2</sup>.

Τα τελικά προϊόντα γλυκοζυλίωσης παράγονται από την μη ενζυμική σύνδεση της γλυκόζης κυρίως με πρωτεΐνες αλλά και με λιπίδια και νουκλεϊκά οξέα (αντίδραση Maillard)<sup>2-4</sup>. Επίσης παράγονται και μέσω άλλων μεταβολικών οδών, όπως της οδού των πολυολών και μέσω γλυκοξειδωσης (glycooxidation)<sup>2-4</sup>. Τα τελικά προϊόντα γλυκοζυλίωσης παράγονται και υπό φυσιολογικές συνθήκες, αλλά η υπεργλυκαιμία και το οξειδωτικό stress που χαρακτηρίζουν τον σακχαρώδη διαβήτη οδηγούν σε αυξημένη παραγωγή τους<sup>2-4</sup>. Στους νεφρούς διαβητικών ασθενών παρατηρείται αυξημένη παρουσία των προϊόντων αυτών στα ποδοκύτταρα και στα ενδοθηλιακά κύτταρα του σπειράματος<sup>2-4</sup>. Επιπλέον, καθώς τα τελικά προϊόντα γλυκοζυλίωσης διηθούνται ελεύθερα από το σπείραμα και καταβολίζονται στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο, εμφανίζουν αυξημένη συγκέντρωση σε ασθενείς με έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας<sup>2-4</sup>. Ο υποδοχέας των τελικών προϊόντων γλυκοζυλίωσης, ο οποίος συμβάλλει στη ρύθμιση των δράσεών τους, επίσης εμφανίζει αυξημένη έκφραση στους ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη και στους νεφρούς εκφράζεται κυρίως στα ποδοκύτταρα<sup>2-4</sup>.

Τα τελικά προϊόντα γλυκοζυλίωσης προάγουν την εμφάνιση και εξέλιξη της διαβητικής νεφροπάθειας με ποικίλους μηχανισμούς. Αφενός, η μη ενζυμική γλυκοζυλίωση προκαλεί διαταραχή της λειτουργίας των πρωτεϊνών που υφίστανται γλυκοζυλίωση<sup>2-4</sup>. Αφετέρου, η αναπόθεση των τελικών προϊόντων γλυκοζυλίωσης στον μεσοκυττάριο χώρο και τη βασική μεμβράνη του σπειράματος διαταράσσει την ελαστικότητα, το πάχος και το ιοντικό φορτίο της βασικής μεμβράνης με αποτέλεσμα την αύξηση της διαπερατότητάς της και στην συνέχεια την εμφάνιση σπειραματοσκλήρυνσης<sup>2-4</sup>. Εξάλλου, η σύνδεση των τελικών προϊόντων γλυκοζυλίωσης με τον υποδοχέα τους έχει ως αποτέλεσμα την αυξημένη παραγωγή κυτταροκινών της φλεγμονής, ελευθέρων ριζών οξυγόνου και αυξητικών παραγόντων, οι οποίες επίσης συμβάλλουν στην εμφάνιση και εξέλιξη της διαβητικής νεφροπάθειας<sup>2-4</sup>.

Με βάση τον πιθανό ρόλο των τελικών προϊόντων γλυκοζυλίωσης στην παθογένεια της διαβητικής νεφροπάθειας, έχουν αναπτυχθεί αναστολείς της παραγωγής των μορίων αυτών, μόρια που επάγουν τη διάσπασή τους ή αναστολείς του υποδοχέα τους για τη θεραπεία της διαβητικής νεφροπάθειας<sup>2-4</sup>. Ωστόσο, αν και οι αναστολείς αυτοί είχαν ενθαρρυντικά



αποτελέσματα σε μελέτες σε πειραματικά μοντέλα, η ασφάλεια και αποτελεσματικότητά τους στον άνθρωπο δεν είναι σαφής<sup>2-4</sup>. Από την άλλη, οι αναστολείς του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης ελαττώνουν την παραγωγή των τελικών προϊόντων γλυκοζυλίωσης in vitro και σε πειραμάτζωα αλλά τα αντίστοιχα στοιχεία στον άνθρωπο είναι περιορισμένα<sup>2-4</sup>. Επομένως, επί του παρόντος, η βέλτιστη ρύθμιση του σακχάρου, της αρτηριακής πίεσης και των λιπιδίων εξακολουθούν να αποτελούν τη βάση για την πρόληψη της εμφάνισης και εξέλιξης της διαβητικής νεφροπάθειας. Ενδεχομένως όμως στο μέλλον η αναστολή της οδού των τελικών προϊόντων γλυκοζυλίωσης να αποτελέσει μια επιπρόσθετη θεραπευτική στρατηγική στους ασθενείς αυτούς.

### **Βιβλιογραφία**

- 1) Giacco F, Brownlee M. Oxidative stress and diabetic complications. *Circ Res* 2010;107:1058-70.
- 2) Gnudi L. Cellular and molecular mechanisms of diabetic glomerulopathy. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27:2642-9.
- 3) Singh DK, Winocour P, Farrington K. Oxidative stress in early diabetic nephropathy: fueling the fire. *Nat Rev Endocrinol* 2011;7:176-84.
- 4) Stanton RC. Oxidative stress and diabetic kidney disease. *Curr Diab Rep* 2011;11:330-6.

## ΣΥΓΚΡΙΤΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗΣ ΤΗΣ GFR ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ ΚΑΙ ΔΙΑΒΗΤΙΚΗ ΝΕΦΡΟΠΑΘΕΙΑ

Αλεξάνδρα Ντέμκα

Επιστημονικός Συνεργάτης, Α΄ Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική Α.Π.Θ.,  
Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης «ΑΧΕΠΑ», Θεσσαλονίκη

Επιδημιολογικές μελέτες έχουν δείξει ότι περίπου το 30% των διαβητικών ασθενών θα αναπτύξουν διαβητική νεφρική νόσο. Η διαβητική νεφρική νόσος αποτελεί την πιο σοβαρή μακροχρόνια επιπλοκή του διαβήτη και την πιο συχνή αιτία χρόνιας νεφρικής νόσου τελικού σταδίου παγκοσμίως. Η εξέλιξη προς χρόνια νεφρική νόσο τελικού σταδίου μπορεί ίσως να αναχαιτισθεί ή τουλάχιστον να επιβραδυνθεί με την έγκαιρη διάγνωση και θεραπεία. Γι' αυτόν τον λόγο, η Αμερικάνικη Διαβητολογική Εταιρεία συστήνει τον ετήσιο έλεγχο της νεφρικής λειτουργίας ο οποίος περιλαμβάνει τη μέτρηση της κρεατινίνης του ορού και κυρίως την εκτίμηση του GFR με βάση την MDRD εξίσωση. Αν ο GFR υπολογισθεί  $< 30 \text{ ml/min/1,73m}^2$  τότε ο ασθενής πρέπει να παραπέμπεται σε νεφρολόγο. Άρα η ακριβής εκτίμηση του GFR στους διαβητικούς ασθενείς είναι ιδιαίτερα σημαντική για την έγκαιρη διάγνωση και αντιμετώπιση της διαβητικής νεφροπάθειας. Δυστυχώς όμως ο GFR δεν μπορεί να μετρηθεί άμεσα, αλλά μόνο έμμεσα μέσω του υπολογισμού της κάθαρσης διαφόρων ουσιών, είτε εξωγενώς χορηγούμενων, είτε ενδογενώς παραγόμενων. Ως κάθαρση μιας ουσίας θεωρείται ο όγκος του πλάσματος που καθαίρεται εντελώς από τη συγκεκριμένη αυτή ουσία στη μονάδα του χρόνου. Όταν μία ουσία είναι μεταβολικά αδρανής, δεν συνδέεται με λευκώματα, διπθείται ελεύθερα από το νεφρικό σπείραμα, δεν παρουσιάζει νεφρικό μεταβολισμό, δεν επαναροφάται και δεν απεκκρίνεται από τα νεφρικά σωληνάκια, η νεφρική της κάθαρση θα αντικατοπτρίζει τον GFR. Εξωγενώς χορηγούμενες ουσίες που πληρούν αυτά τα κριτήρια είναι: ιουλίνη, iohexol,  $^{51}\text{Cr}$ -ethylenediamine tetraacetic acid ( $^{51}\text{Cr}$ -EDTA),  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -diethylenetriamine pentaacetic acid ( $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA) και  $^{125}\text{I}$ -iothalamate. Ωστόσο η μέτρηση του GFR με βάση την κάθαρση των παραπάνω ουσιών είναι πολύπλοκη και δύσκολα εφαρμόσιμη στην καθημερινή πρακτική. Την τελευταία δεκαετία έχει αυξηθεί το ενδιαφέρον για γρήγορους, εύκολους, έγκαιρους και αξιόπιστους τρόπους υπολογισμού του GFR.

Έτσι στην κλινική πράξη χρησιμοποιούνται:

- 1) Κρεατινίνη πλάσματος (serum creatinine, sCr)
- 2) Κάθαρση κρεατινίνης (creatinine clearance, CC)
- 3) Εκτίμηση του GFR με τη βοήθεια εξισώσεων που βασίζονται στην τιμή της κρεατινίνης του ορού. Οι τρεις πιο συχνά χρησιμοποιούμενες εξισώσεις, συνυπολογίζοντας δημογραφικές αλλά και κλινικές μεταβλητές (ηλικία, φύλο, φυλή, επιφάνεια σώματος), είναι:  
α) η εξίσωση Cockcroft-Gault, β) η εξίσωση MDRD και γ) η εξίσωση CKD-EPI.
- 4) Εκτίμηση του GFR με τη βοήθεια εξισώσεων που βασίζονται στην τιμή της κυστατίνης C (serum cystatin C) του ορού.

Σκοπός των περισσότερων μελετών που έχουν σχεδιασθεί έως σήμερα σχετικά με τον ακριβή υπολογισμό του GFR είναι η σύγκριση των υπάρχουσών εξισώσεων που βασίζονται στην τιμή της κρεατινίνης του ορού, με τις υπάρχουσες εξισώσεις που βασίζονται στην τιμή της κυστατίνης C του ορού για την ανάδειξη εκείνης της εξίσωσης που εκτιμά με μεγαλύτερη ακρίβεια τον GFR. Επιπλέον σκοποί αποτελούν η ανάδειξη αδυναμιών των υπάρχόντων μαθηματικών τύπων και παράλληλα η κατασκευή νέων μαθηματικών εξισώσεων υπολογισμού του GFR που να προσεγγίζουν με μεγαλύτερη ακρίβεια τις τιμές των ραδιοισοτοπικών μεθόδων, που κάθε φορά επιλέγονται, σε σχέση με τις υπάρχουσες εξισώσεις.

## ΟΙ ΜΕΤΑΛΛΟΠΡΩΤΕΪΝΑΣΕΣ (ΖΕΛΑΤΙΝΑΣΕΣ) ΣΤΗΝ ΑΘΗΡΟΣΚΛΗΡΩΣΗ, ΛΕΥΚΩΜΑΤΟΥΡΙΑ ΚΑΙ ΔΙΑΒΗΤΙΚΗ ΝΕΦΡΟΠΑΘΕΙΑ: ΣΥΓΧΡΟΝΕΣ ΑΝΤΙΛΗΨΕΙΣ - ΠΡΟΟΠΤΙΚΕΣ

Γρηγόριος Γεωρ. Δήμας

Νεφρολόγος, Επιστημονικός Συνεργάτης Α΄ Προπαιδευτικής Παθολογικής Κλινικής  
Α.Π.Θ., Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης «ΑΧΕΠΑ», Θεσσαλονίκη

### Γενικά

Είναι γνωστό ότι η σπειραματοσκλήρυνση και η ίνωση οφείλονται στη συσσώρευση της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας (extracellular matrix, ECM) στη βασική μεμβράνη (BM) των τριχοειδών του σπειράματος (glomerular basement membrane, GBM) και στο διάμεσο ιστό, η οποία συνοδεύεται από μείωση των παρεγχυματικών νεφρικών κυττάρων, λόγω νέκρωσης, αδυναμίας αναγέννησης ή και απόπτωσής τους. Η αυξημένη παραγωγή ECM στην ίνωση οφείλεται στην υπερπαραγωγή φυσιολογικών συστατικών της, όπως η ινονεκτίνη, η λαμινίνη, οι πρωτεογλυκάνες και το κολλαγόνο τύπου IV, καθώς και στη συσσώρευση πρωτεϊνών που δεν απαντούν φυσιολογικά στην ECM, όπως το κολλαγόνο τύπων I και III στο μεσαγγείο του σπειράματος. Οι πρωτεΐνες αυτές χαρακτηρίζουν τη διεργασία της σκλήρυνσης και αποθηκεύονται σε μόνιμη βάση και χωρίς δυνατότητα υποστρόφης της βλάβης. Η αδυναμία αποδόμησής της στην σπειραματοσκλήρυνση φαίνεται ότι συμβάλλει στην ινοδωγεννητική διεργασία. Ανάλογη διαδικασία φαίνεται ότι ακολουθείται στη φυσιολογική και παθολογική ανακατασκευή του τοιχώματος των αγγείων<sup>1,2,3,4</sup>.

Σε μοριακό επίπεδο η σχέση μεταξύ αποδόμησης της ECM και ινοδωγένεσης είναι πιο σύνθετη, διότι η υπερπαραγωγή και η συσσώρευση της ECM προηγείται ή συνδυάζεται με την αυξημένη έκφραση ενζύμων που την αποδομούν. Η αυξημένη πρωτεολυτική δραστηριότητα των ενζύμων είναι προφανώς προϋπόθεση για την αποδόμηση της φυσιολογικά παραγόμενης ECM από τα διηθητικά φλεγμονώδη κύτταρα και τους ινοβλάστες και την αντικατάστασή της από άλλη που περιέχει παθολογικές πρωτεΐνες. Το κύριο σύστημα αποδόμησης, που λειτουργεί για το σκοπό αυτό, αποτελεί το σύστημα των μεταλλοπρωτεϊνολυτικών πρωτεϊνών (matrix metalloproteinases, MMPs), με τους ιστικούς αναστολείς τους (TIMPs)<sup>4,5</sup>.

### MMPs: Δομή και λειτουργία

Οι μεταλλοπρωτεϊνάσες αποτελούν μία οικογένεια δομικά και λειτουργικά παρόμοιων ενδοπεπτιδασών, εξαρτωμένων από την ύπαρξη ψευδαργύρου. Στον άνθρωπο υπάρχουν τουλάχιστον 26 συγγενούς δομής μεταλλοενδοπεπτιδάσες ψευδαργύρου, των οποίων είναι γνωστό, το γονίδιο που εκφράζει κάθε μία ξεχωριστά. Ομαδοποιούνται ανάλογα με τη δομή τους, το μοριακό βάρος, τα υποστρώματα τα οποία αποδομούν και την προέλευσή τους. Ταξινομούνται σε 6 κατηγορίες: α) κολλαγενάσες (κυρίως η MMP-1, των ιστών), β) ζελατινάσες (MMP-2 ή -A και MMP-9 ή -B), γ) μεμβρανικού τύπου, δ) στρωμολυσίνες (κυρίως η πρωτεογλυκανάση MMP-3), ε) ματριλυσίνες και στ) άλλες MMPs.

Οι MMPs έχουν την ικανότητα να ανασχηματίζουν στοιχεία των ιστών προκαλώντας την πρωτεολυτική αποδόμηση *in vitro* και *in vivo* όλων των συστατικών της ECM, όπως κολλαγόνου, πρωτεογλυκανών, ινωδοεκτίνης, λαμινίνης και των στοιχείων της βασικής μεμβράνης. Συμμετέχουν δηλαδή στην ανάπτυξη του συνδετικού ιστού σε πολλές φυσιολογικές διαδικασίες, όπως η εμβρυϊκή ανάπτυξη, η επούλωση τραυμάτων, η εγκυμοσύνη και η αύξηση του οργανισμού<sup>1,2</sup>.

Η δραστηριότητα των MMPs ελέγχεται σε μεταγραφικό επίπεδο και έκφρασης γονιδίων. Αυξητικοί παράγοντες, κυταροκίνες, χημικοί παράγοντες και οξειδωτικό στρες φαίνεται ότι προάγουν την έκφραση των γονιδίων, ενώ τα γλυκοκορτικοειδή και ο μεταμορφικός αυξητικός παράγοντας (transformer growth factor, TGF-β) μειώνουν την έκφραση αυτή. Οι περισσότερες MMPs εκφράζονται με τη μορφή ζυμογόνων και η δραστηριότητά τους σε μεταγραφικό επίπεδο ελέγχεται στον εξωκυττάριο χώρο από τους ειδικούς ιστικούς αναστολείς των MMPs, TIMPs.

Οι TIMPs είναι πρωτεΐνες που αναστέλλουν ειδικά τις MMPs και αποτελούν τους κύριους ενδογενείς ιστικούς ρυθμιστές της δραστηριότητάς τους. Μέχρι σήμερα έχουν ανιχνευθεί 4 ομόλογες TIMPs (-1 έως -4). Η έκφραση των TIMPs αυξάνεται από κυτταροκίνες (IL-1,-6,-11), αυξητικούς παράγοντες (TGF-β, VEGF) και ορμόνες. Η ισορροπία MMPs/TIMPs είναι ιδιαίτερα κρίσιμη για την εύρυθμη αναδιαμόρφωση των ιστών και η διαταραχή της σχέσης αυτής φαίνεται να εμπλέκεται σε πολλές παθολογικές διεργασίες, όπως αθηροσκλήρωση, ίνωση, νεοαγγειογένεση όγκων και μετάσταση<sup>1,2,4,5</sup>.

Οι MMPs -1, -2, -3, -7, -9, -14 (MT1-MMP) εκφράζονται στα διάφορα νεφρικά διαμερίσματα και ενοχοποιούνται στη νεφρική νόσο, αλλά όπως είναι γνωστό σήμερα μόνο η MMP-2 και -9 έχουν κυρίως μελετηθεί στη πειραματονεφρίτιδα, καθώς και στη διαβητική νεφροπάθεια<sup>1-5</sup>.

### **MMPs και αθηροσκλήρωση**

Αυξημένη έκφραση και δραστικότητα διαφόρων MMPs έχει παρατηρηθεί τελευταία, τόσο σε πάσχοντα ανθρώπινα αγγεία, όσο και σε πειραματικά μοντέλα αθηροσκλήρωσης και επαναστένωσης. Αυξημένη αναφορά σχετικών δεδομένων αφορά τις ζελατινάσες (MMP-2 και -9). Έχουν κυρίως αναφερθεί υψηλά επίπεδα MMP-9 στην αθηροσκλήρωση<sup>4,5,6,7</sup>.

In vitro έρευνες και καλλιέργειες κυττάρων και ιστολογικές παρατηρήσεις φυσιολογικών και παθολογικών αγγείων έδειξαν ότι αγγειακά και φλεγμονώδη κύτταρα εκκρίνουν MMPs. Ανοσοϊστοχημικές μελέτες υποδεικνύουν ότι σε μη πάσχοντα ανθρώπινα αγγεία και πειραματικά σε αρτηρίες ζώων εκφράζονται σταθερά και ομοιόμορφα διαμέσου του τοιχώματος η MMP-2 και οι TIMPs -1 και -2. Τα ανθρώπινα ενδοθηλιακά και λεία μυϊκά κύτταρα, ως κύριοι κυτταρικοί συντελεστές των αγγείων φαίνεται πως παράγουν in vitro MMP-2, TIMP-1 και -24.

Η ΒΜ αποτελεί το τμήμα της ECM, που είναι συνδεδεμένο με το ενδοθήλιο του αγγείου. Οι MMP-2 και -9, που είναι τα κύρια ένζυμα αποδόμησης του κολλαγόνου τύπου IV (col-IV), βασικού συστατικού της ΒΜ των αγγείων, έχουν ενοχοποιηθεί στη διεργασία της χρονίας νεφρικής νόσου (XNN), της καρδιαγγειακής νόσου (KAN), καθώς και στην εξέλιξη της λευκωματουρίας. Οι μηχανισμοί με τους οποίους διενεργούνται αυτές οι διαδικασίες δεν έχουν ακόμη διερευνηθεί.

Ο ρόλος των MMPs και πρωτίτως των ζελατινασών -2 και -9 στην αθηροσκλήρωση δεν έχει ακόμη διευκρινιστεί. Όταν τα συστατικά της ECM αυξηθούν, από υπερπαραγωγή και μειωμένη αποδόμηση κατά την ίνωση, παραμένει αβέβαιο αν οι MMPs μπορούν να αναστρέψουν την κατάσταση<sup>6,7,9,10,11</sup>.

Γονιδιακός πολυμορφισμός των MMPs, κυρίως των -2, -9, αλλά και -1, -3 έχει τελευταία μελετηθεί σε σχέση με την αθηροσκλήρωση, αλλά περαιτέρω μελέτες θα επιβεβαιώσουν το ρόλο των διαφόρων γονιδιακών πολυμορφισμών. Μελέτες γενετικής συσχέτισης της καρδιαγγειακής νόσου και υποκλινικών παθογενετικών μορφών αθηροσκλήρωσης μπορούν να χρησιμοποιηθούν για να προλάβουν και να εκτιμήσουν την κλινική έκφραση της νόσου. Η πάχυνση του έσω - μέσου χιτώνα των αγγείων (intima - media thickness, IMT) ως ανεξάρτητου παράγοντα κινδύνου φαίνεται ότι αποτελεί δείκτη πρόωρης αθηροσκλήρωσης και σχηματισμού πλάκων σε υπερηχογράφημα καρωτίδων, το οποίο δεν είναι επεμβατικό και μπορεί να διενεργηθεί σε εκτεταμένες μελέτες πληθυσμού<sup>12,13</sup>.

Στους νεφροπαθείς, η αθηροσκλήρωση στεφανιαίων και καρωτίδων είναι πιο συχνή και η καρδιαγγειακή νόσος αποτελεί την κύρια αιτία θνησιμότητας και θνητότητας σε πληθυσμό αιμοκαθαρόμενων ασθενών. Πρόσφατα το οξειδωτικό στρες (oxidative stress, OS) ενοχοποιήθηκε ως ένας σημαντικός αιτιολογικός παράγοντας αθηροσκλήρωσης και αγγειακής δυσλειτουργίας τόσο στον γενικό, όσο και στον ουραιμικό πληθυσμό. Η χρόνια νεφρική νόσος αποτελεί κατάσταση αυξημένου OS, όπου η επαφή του αίματος με τις μεμβράνες του φίλτρου οδηγεί σε ενεργοποίηση των ουδετεροφίλων, με συνέπεια την αυξημένη παραγωγή δραστικών μορφών οξυγόνου (reactive oxygen species, ROS)<sup>14-22</sup>.

### **Αυξητικοί παράγοντες και νεφρός**

Ο αγγειακός ενδοθηλιακός αυξητικός παράγοντας (vascular endothelial growth factor, VEGF) αποτελεί έναν ειδικό αυξητικό παράγοντα, ο οποίος προάγει τον πολλαπλασιασμό των ενδοθηλιακών κυττάρων, την διαφοροποίηση και επιβίωση, μεσολαβεί στην ενδοθήλιο - εξαρτώμενη αγγειοδιαστολή, επιφέρει μικροαγγειακή διαπερατότητα και συμμετέχει στη διάμεση ανακατασκευή της θεμέλιας ουσίας. Ο ρόλος του VEGF στη φυσιολογία του υγιούς νεφρού παραμένει ουσιαστικά άγνωστος. Ο VEGF και οι υποδοχείς του υπερευθιμίζονται σε πειραματόζωα και στον άνθρωπο με τύπου I και τύπου II διαβήτη. Διάφοροι αυξητικοί παράγοντες και κυτοκίνες, όπως ο TGF-β, η αγγειοτενσίνη II, η ιντερλευκίνη-1 (IL-1) και IL-6 έχουν τη δυνατότητα να υπερευθιμίζουν την έκφραση του VEGF. Ο VEGF μπορεί επίσης να επαχθεί από άλλους παράγοντες, όπως οι προσταγλανδίνες, το μηχανικό στρες, η υπεργλυκαιμία, τα προχωρημένα τελικά προϊόντα γλυκοζυλίωσης (AGEs), η πρωτεϊνική κίνηση C (PKC) και τα δραστικά προϊόντα οξυγόνου (reactive oxygen species, ROS). Νεφρικά ή/και σπειραματικά, η mRNA έκφραση του VEGF βρέθηκε αυξημένη σε διάφορα πειραματικά μοντέλα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Η mRNA έκφραση του VEGF εμφανίστηκε αυξημένη μόνο στην πρώιμη χρονική περίοδο της διαβητικής νεφροπάθειας. Στα ποντίκια ZDF (Zucker diabetic fatty) τα επίπεδα mRNA του VEGF ανέβαιναν πρώιμα στη διαδρομή του διαβήτη και παρέμεναν υψηλά έως και 7 μήνες. Στους 9 μήνες, όταν η σπειραματοσκλήρυνση εμφανιζόταν πιο έκδηλη, τα επίπεδα mRNA του VEGF στο νεφρό εμφανιζόταν ελαττωμένα. Θεραπεία των ποντικών OLETF με τεμοκαπρίλη ή CS-866, έναν ανταγωνιστή του υποδοχέα τύπου 1 της αγγειοτενσίνης II (AT1), βελτιώνει την σπειραματοσκλήρυνση, ελάττωνε τη νεφρική απέκκριση λευκώματος και την υπερφόρτωση σε VEGF, υποδηλώνοντας ότι ο AT1 μπορεί να ενοχοποιείται στην υπερπαραγωγή του VEGF στη διαβητική νεφροπάθεια. Τα επίπεδα του VEGF στο πλάσμα ασθενών με τύπου 2 διαβήτη εμφανιζόταν υψηλότερα από εκείνα των μαρτύρων, σε κάποια μελέτη ενώ τα επίπεδα του VEGF στο πλάσμα διαβητικών τύπου 2 εμφανιζόταν υψηλότερα μόνο σε ασθενείς με χαρακτηριστικά αθηροσκλήρωσης σε άλλη μελέτη. Ο VEGF του πλάσματος έτεινε να αυξάνει με την ανερχόμενη νεφρική απέκκριση λευκώματος, ενώ άλλες μελέτες δεν αναφέρουν τέτοια συσχέτιση. Τα δεδομένα που αφορούν τα κυκλοφορούντα επίπεδα του VEGF σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη είναι ιδιαίτερα διωτάμενα και συγκεχυμένα.

Φαίνεται ότι ο σύνδεσμος TGF-β ρυθμίζει την έκφραση του VEGF μέσω των πρωτεϊνών SMAD<sup>24,25</sup>.

Η αιμοδυναμική επιβάρυνση σε συνδυασμό με την ενεργοποίηση μεταβολικών οδών μέσω της υπεργλυκαιμίας, πρωτεϊνών γλυκοζυλίωσης και οξειδωτικού στρες προκαλούν την ενεργοποίηση αυξητικών παραγόντων στο νεφρό. Η ινογενετική κυτταροκίνη TGF-β, μέσω της διαβίβασης οδού Smad3, αποτελεί τον αιτιολογικό παράγοντα της νεφρικής υπερτροφίας και της συσσώρευσης συστατικών της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας στο μεσάγγειο, στον σακχαρώδη διαβήτη. Ωστόσο, είναι πολύ περιορισμένα τα δεδομένα, για να υποστηρίξουν τον ρόλο του TGF-β στην ανάπτυξη της αλβουμινουρίας. Ο TGF-β θεωρείται σήμερα ένας αποφασιστικά κρίσιμος παράγοντας για την ανάπτυξη της διαβητικής νεφρικής νόσου, αποτελώντας σημείο σύγκλισης τόσο των αιμοδυναμικών, όσο και των μεταβολικών οδών που εμπλέκονται στην παθογένεια της διαβητικής νεφροπάθειας<sup>24</sup>.

Ο TGF-β1 μέσω της οδού Smad3 βρέθηκε πολύ πρόσφατα ότι διεγείρει τον πολλαπλασιασμό των αγγειακών λείων μυϊκών κυττάρων και τον σχηματισμό νεοαγγείωσης έσω χιτώνα. Έτσι, ο TGF-β1 αποδεικνύεται ένας διεγέρτης της υπερπλασίας του έσω χιτώνα, με το μηχανισμό να μην είναι απόλυτα γνωστός. Τελικά ο TGF-β1 διεγείρει την ίνωση, η οποία μπορεί να συμβάλλει σε υπερπλασία του έσω χιτώνα ενώ ο TGF-β1 αποτελεί επίσης έναν ισχυρό αναστολέα του κυτταρικού πολλαπλασιασμού και της μετανάστευσης, δράσεις οι οποίες πιθανόν να αναστέλλουν την ανάπτυξη της επαναστένωσης<sup>25</sup>.

## **MMPs και ΔN**

Διάφορες μελέτες υποδεικνύουν έναν ρόλο στις προφλεγμονώδεις κυτοκίνες, κάποιες από τις οποίες συσχετίζονται με ΔN, για τη ρύθμιση της έκφρασης των MMPs.



Οι MMPs αποτελούν κύριους παράγοντες που καθορίζουν την εκφύλιση της ECM και την αναδιάρθρωση του σπειράματος. Ως εκ τούτου, μεταβολές στην έκφραση ή δραστικότητα των MMPs μπορεί να επηρεάσουν την ενδο-νεφρική σύνθεση της ECM. Η νεφρική υπερτροφία (π.χ. μια αύξηση σε όγκο του νεφρού) είναι προγνωστική για την ανάπτυξη της μικροαλβουμινουρίας στον τύπου Ι ΣΔ. Είναι γεγονός, ότι η νεφρική υπερτροφία που αναπτύσσεται πρώιμα στη διαδρομή του τύπου Ι ΣΔ, υπερισχύει σ' αυτούς τους ασθενείς που πρόκειται να εμφανίσουν ΔΝ και σχετίζεται επίσης με φτωχή νεφρική πρόγνωση. Καθώς η ΔΝ είναι προϊόν της ακανόνιστης εναπόθεσης ECM, είναι αναμενόμενο ότι εναλλαγές στην MMP έκφραση ή δραστικότητα επίσης συμβάλλουν στη ΔΝ, και ειδικότερα στην έναρξη αυτής της χαρακτηριστικής νεφρικής υπερτροφίας. Η δυσρύθμιση δραστικότητα διαφόρων αυξητικών παραγόντων και κυτοκινών, επίσης συμβάλλει στην εμφάνιση των χαρακτηριστικών νεφρικών διαταραχών της ΔΝ.

Ενδιαφέρον είναι το γεγονός ότι οι MMPs, πέραν του άμεσου ρόλου στην αναδιάρθρωση της ECM, φαίνεται να απελευθερώνουν ή να ενεργοποιούν διάφορους αυξητικούς παράγοντες, οι οποίοι έχουν συσχετισθεί με νεφρική υπερτροφία, πολλαπλασιασμό των σωληναριακών κυττάρων, νεφρικές ουλές και ίνωση, όπως είναι ο προ-μεταμορφικός αυξητικός παράγοντας-β (pro-transforming growth factor-β, pro-TGF-β), ο παράγοντας νέκρωσης όγκου -α, αυξητικοί παράγοντες που μοιάζουν με την ινσουλίνη και ο συνδεδεμένος με ηπαρίνη - επιδερμικός αυξητικός παράγοντας<sup>26-28</sup>.

### **Οι ζελατινάσες (MMP-2 and MMP-9) στη ΔΝ**

Στη δυσκολία ρύθμισης των νεφρικών ζελατινασών αποδίδεται ρόλος για διάφορες νεφρικές διαταραχές. Επιπλέον, ο Chen και συν. απέδειξαν ότι η MMP-2 είναι συγχρόνως απαραίτητη και επαρκής για την έναρξη της μετατροπής του νεφροσωληναριακού επιθηλίου στον μυοϊνοβλαστικό φαινότυπο, κάτι το οποίο αποτελεί ένα κριτικό βήμα, που προαναγγέλλει την εκδήλωση της ανάπτυξης νεφροσωληναριακής ίνωσης σε διάφορα νεφρικά νοσήματα, συμπεριλαμβανομένης και της διαβητικής νεφροπάθειας<sup>15</sup>.

Πράγματι, η διαγονιδιακή νεφρική υπερέκφραση της MMP-2 στο εγγύς σωληναριακό επιθήλιο αντικατοπτρίζει το φάσμα των χαρακτηριστικών παθολογικών μεταβολών της χρόνιας νεφρικής νόσου στον άνθρωπο.

Παρόλα αυτά, η υπάρχουσα σύγχρονη βιβλιογραφία, που αφορά τον ρόλο της MMP-2 απορύθμισης στην ΔΝ είναι καταφανής αλλά αντικρουόμενη. Πειραματικά μοντέλα διαβήτη σε ποντίκια τονίζουν την ελαττωμένη έκφραση και/ή πρωτεολυτική δραστηριότητα της MMP-2 στο νεφρικό ιστό, καθώς και ανάλογη αυξημένη δραστηριότητα του ιστικού αναστολέα της MMP-2, του TIMP-2. Ωστόσο, τόσο η ελαττωμένη όσο και η αυξημένη απέκκριση ή ενζυματική δραστηριότητα της MMP-2 έχουν φανεί όταν τα μεσαγγειακά κύτταρα του ποντικίου καλλιεργηθούν κάτω από συνθήκες υψηλής γλυκόζης. Από μελέτες στον άνθρωπο, από την άλλη, υποδεικνύεται μια αυξημένη MMP-2 δράση. Η πρωτεϊνική δράση και η ενζυματική δραστηριότητα της MMP-2 βρέθηκαν από 3,8 έως 6 φορές πιο αυξημένες, αντίστοιχα, σε πρωτεϊνικά εκχυλίσματα από ανθρώπινα δείγματα διαβητικού νεφρικού ιστού. Μια αυξημένη συγκέντρωση και/ή δραστηριότητα της MMP-2 σε ούρα ασθενών με ΣΔ τύπου 1 και αλβουμινουρία σε σχέση με ασθενείς χωρίς αλβουμινουρία ή υγιείς- μάρτυρες έχουν επίσης καταγραφεί. Οι διαφορές μεταξύ του ζωικού μοντέλου διαβήτη και του ΣΔ στον άνθρωπο πιθανόν να μπορούν να εξηγηθούν, εν μέρει, από τις ασαφείς δράσεις της αντιδιαβητικής φαρμακευτικής αγωγής στον άνθρωπο. Ειδικότερα, η ινσουλίνη επάγει την MMP-2 δραστικότητα στα μεσαγγειακά κύτταρα στο σπείραμα ποντικίου.

Στους ποντικούς ΚΚΑγ, ένα ζωικό μοντέλο ΣΔ τύπου 2, η έκφραση της MMP-9 στους νεφρούς που ανέπτυξαν νεφροπάθεια βρέθηκε αυξημένη συγκρινόμενη με την έκφραση της ζελατινάσης αυτής σε υγιή ζώα μάρτυρες. Επιπλέον, αυξημένες συγκεντρώσεις της MMP-9 έχουν ανιχνευθεί σε ούρα ασθενών με ΣΔ τύπου 2 και διαβητική νεφροπάθεια, καθώς επίσης έχει βρεθεί ότι τα επίπεδα της MMP-9 αυξανόταν σύμφωνα με το βαθμό της αλβουμινουρίας<sup>18</sup>.

Η βλάβη και/ή η απόπτωση των ποδοκυττάρων θεωρείται ένα στοιχείο της διαδικασίας



της νεφρικής νόσου, η οποία χαρακτηρίζεται από ανεπάρκεια του φραγμού διήθησης. Οι MMP-2 και MMP-9 παράγονται από τα καλλιέργημένα ποδοκύτταρα και η MMP παραγωγή στην καλλιέργεια ποδοκυττάρων μπορεί να μεταβληθεί από διάφορους αυξητικούς παράγοντες, κυτοκίνες, καθώς και σε περιβάλλον με αυξημένη γλυκόζη. Σε πρόσφατες μελέτες έχει φανεί ότι η υπεργλυκαιμία μεσολαβεί στην απόπτωση των ποδοκυττάρων και η ελάττωσή τους συντελείται σε ζωικά μοντέλα ποντικίου τόσο στον τύπου 1, όσο και στον τύπου 2 ΣΔ. Δηλαδή η ποδοκυττοπενία εμφανίζεται πρώιμα στους διαβητικούς ασθενείς τόσο τύπου 1, όσο και τύπου 2. Υποθετικά, η πυκνότητα των ποδοκυττάρων θα μπορούσε να ελαττώνεται από την πάχυνση της GBM, που συντελείται από τις μεταβολές στην αναδιάρθρωση της ECM. Όταν επιπρόσθετα συνυπάρξει βλάβη των ποδοκυττάρων και αυξημένη απόπτωσή τους, λόγω υπεργλυκαιμίας, τότε δρομολογείται περαιτέρω αύξηση της μεμβρανικής διαπερατότητας, οδηγώντας σε διαβητική αλβουμινουρία<sup>1,2,5,6,26-28</sup>.

Ιδιαίτερη μνεία πρέπει εδώ να γίνει σε μια λειτουργία που αποδίδεται στις ιντεγκρίνες, ως υποδοχείς, οι οποίες ρυθμίζουν την έκφραση των MMPs, οδηγώντας σε εκφύλιση των αναδιάρθρωσης της ECM. Η έκφραση της MMP-2 ρυθμίζεται, εν μέρει, από την  $\alpha_3\beta_1$  ιντεγκρίνη στα ανθρώπινα πειραματικά επιθηλιακά κύτταρα (human glomerular epithelial cells, HGEC). Οι μηχανισμοί με τους οποίους η υπεργλυκαιμία μεταβάλλει την έκφραση των ιντεγκρινών δεν έχουν διευκρινιστεί. Ο TGF- $\beta$ 1 φαίνεται να καταστέλλει την έκφραση της  $\alpha_3$ -ιντεγκρίνης στα σπειράματα των νεφρωσικών ποντικών ως πρώιμη ευόδωση της υπεργλυκαιμίας. Η υπερέκφραση του TGF- $\beta$ 1 θα μπορούσε να είναι ένας μηχανισμός για την αλλαγή στην έκφραση των ιντεγκρινών<sup>29-34</sup>.

## ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Ο ρόλος των MMPs και ιδιαίτερα των ζελατινασών (MMP-2 και -9) που έχουν ιδιαίτερα μελετηθεί στο νεφρό φαίνεται καταφανής αλλά δεν έχει ακόμη πλήρως διαλευκανθεί. Περαιτέρω μελέτες θα χρειασθούν για να διευκρινιστεί η σχετική συμβολή του νεφρού και των αγγείων στα εναλλασσόμενα μοντέλα έκφρασης των MMPs τόσο στο πλάσμα όσο και στα ούρα. Θα χρειαστούν μελέτες που να προσδιορίζουν τα επίπεδα στο πλάσμα των MMPs -2, -9, TGF- $\beta$  και TIMPs -1, -2 σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 2, διάφορους τύπους πρωτοπαθούς σπειραματονεφρίτιδας, για να εκτιμηθεί η πιθανή συσχέτιση αυτών των παραμέτρων με τον βαθμό της διάμεσης και της πειραματικής ίνωσης. Μια απλοϊκή προσέγγιση θα μπορούσε να θεωρήσει τις MMPs σαν ευεργετικούς παράγοντες της αγγειογένεσης και πριν την έναρξη της λευκωματουρίας, αλλά κακούς γείτονες μετά τα πρώτα στάδια της αθηροσκλήρωσης, της νεφρίτιδας και των δομικών βλαβών της GBM επιταχύνοντας την εξέλιξη της νόσου. Τελικά, ο σαφής ορισμός του ρόλου των MMPs στα φλεγμονώδη νεφρικά νοσήματα, στην λευκωματουρία και αθηροσκλήρωση μπορεί να οδηγήσει σε νέους θεραπευτικούς στόχους και μελλοντικές προοπτικές.

## Βιβλιογραφία

1. Catania JM, Chen G, Parrish AR: Role of matrix metalloproteinases in renal pathophysiology. *Am J Physiol Renal Physiol* 2007; 292:905-911.
2. Lenz O, Elliot SJ, Stetler-Stevenson WG: Matrix metalloproteinases in renal development and disease. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11:574-581.
3. Visse R, Nagase H: Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases: structure, function and biochemistry. *Circ Res* 2003;92:827-839.
4. Galis ZS, Khatri JJ: Matrix metalloproteinases in vascular remodeling and atherogenesis: the good, the bad and the ugly. *Circ Res* 2002; 90:251-262.
5. Keeling J, Herrera GA: Human matrix metalloproteinases: characteristics and pathologic role in altering mesangial homeostasis. *Microsc Res Tech* 2008; 71:371-379.
6. Derosa G, Cicero AF, Scalise F et al: MMP-2 and -9 in diabetic and nondiabetic subjects during acute coronary syndromes. *Endothelium* 2007;14:45-51.
7. Zeng B, Prasan A, Fun KC et al: Elevated circulating levels of MMP-9 and -2 in patients with symptomatic coronary artery disease. *J Intern Med* 2005;35:331-335.
8. Hofmann MA, Lalla E, Lu Y et al: Hyperhomocysteinemia enhances vascular inflammation and accelerates

- atherosclerosis in a murine model. *J Clin Invest* 2001; 107: 675-683.
9. Bauvois B, Mothu N, Nguyen J et al: Specific changes in plasma concentrations of MMP-2, -9, TIMP-1 and TGF- $\beta$ 1 in patients with distinct types of primary glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:1115-1122.
  10. Flamant M, Placier S, Dubroca C et al: Role of MMPs in early hypertensive vascular remodeling. *Hypertension* 2007;50:212-218.
  11. Cheng S, Pollock AS, Mahimkar et al: MMP-2 and basement membrane integrity: a unifying mechanism for progressive renal injury. *FASEBJ* 2006; 20: 1898-1900.
  12. Newby AC, Johnson JL: Genetic strategies to elucidate the roles of matrix metalloproteinases in atherosclerotic plaque growth and stability. *Circ Res* 2005;97:958-960.
  13. Abilleira S, Bevan S, Marcus HS: The role of genetic variants of matrix metalloproteinases in coronary and carotid atherosclerosis. *J Med Genet* 2006; 43:897-901.
  14. Pawlak K, Pawlak D, Mysliwiec M: Serum MMP-2 and increased oxidative stress are associated with carotid atherosclerosis in hemodialyzed patients. *Atherosclerosis* 2007; 190: 199-204.
  15. Chan CY, Chen YS, Ma MC et al: Remodeling of experimental arteriovenous fistula with increased matrix metalloproteinase expression in rats. *J Vasc Surg* 2007; 45: 804-811.
  16. Misra S, Fu AA, Anderson JL et al: The rat femoral arteriovenous fistula model: Increased expression of MMP-2 and -9 at the venous stenosis. *J Vasc Interv Radiol* 2008; 19: 587-594.
  17. Gross ML, Meyer HP, Ziebart H et al: Calcification of Coronary Intima and Media: Immunohistochemistry Backscatter Imaging, and X-Ray Analysis in Renal and Nonrenal Patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2:121-134.
  18. Tashiro K, Koynagi I, Ohara I, Ho T, Saitoh A, Horikoshi S, Tomino Y: Levels of urinary matrix metalloproteinase-9 and renal injuries in patients with type 2 diabetic nephropathy. *J Clin Lab Anal* 2004; 18: 206-210.
  19. Gonçalves FM, Jacob Ferreira AL, Gomes VA et al: Increased circulating levels of MMP-8, MMP-9 and pro-inflammatory markers in patients with metabolic syndrome. *Clin Chim Acta* 2009; 403:173-177.
  20. Pischon T, Hu FB, Rexrode KM et al: Inflammation, the metabolic syndrome and risk of coronary heart disease in women and men. *Atherosclerosis* 2008; 197: 392-9.
  21. Miksztowicz V, Muzzio ML, Royer M et al: Increased plasma activity of MMP-2 in women with metabolic syndrome. *Metabolism* 2008; 57: 1493-6.
  22. Nagano M, Fukami K, Yamagishi S et al: Circulating MMP-2 is an independent correlate of proteinuria in patients with chronic kidney disease. *Am J Nephrol* 2009; 29: 109-115.
  23. Schrijvers BF, Flyvbjerg A, De Vriese AS et al: The role of vascular endothelial growth factor (VEGF) in renal pathophysiology. *Kidney Int.* 2004;65:2003-2017.
  24. Chiarelli F, Gaspari S, Marcovecchio ML et al: Role of growth factors in diabetic kidney disease. *Horm Metab Res* 2009; 41:585-593.
  25. Tsai S, Hollenbeck ST, Ryer EJ et al: TGF- $\beta$  through Smad3 signaling stimulates vascular smooth muscle cell proliferation and neointimal formation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2009; 297: H540-H549.
  26. Thrall KM, Bunn RC, and Fowlkes JL: Matrix metalloproteinases: their potential role in the pathogenesis of diabetic nephropathy. *Endocrine* 2009; 35: 1-10.
  27. Valk EJJ, Brujin JA, and Bajema IM: Diabetic nephropathy in humans: pathologic diversity. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2011; 20: 285-289.
  28. Kanwar YS, Wada J, Sun L, Xie P, Wallner EI, Chen S, Chugh S, and Danesh FR: Diabetic nephropathy: Mechanisms of renal disease progression. *Exp Biol Med* 2008; 233: 4-11.
  29. Kitsiou PV, Tzinia AK, Stetler-Stevenson WG, Michael AF, Fan WW, Zhou B, and Tsilibary EC: Glucose-induced changes in integrins and matrix-related functions in cultured human glomerular epithelial cells. *Am J Physiol Renal Physiol* 2003; 284: F671-F679.
  30. Jin DK, Fish AJ, Wayner EA, Maner M, Setty S, Tsilibary EC, and Kim Y: Distribution of integrin subunits in human diabetic kidneys. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7: 2636-2645.
  31. Kagami S, Border WA, Ruoslahti E, and Noble NA: Coordinated expression of  $\beta$ 1 integrins and transforming growth factor-induced matrix proteins in glomerulonephritis. *Lab Invest* 1993; 69: 68-76.
  32. Hafdi Z, Lesavre P, Nejjaqi M, Halbawachs-Mecarelli L, Droz D, and Noel LH: Distribution of  $\alpha_v\beta_3$ ,  $\alpha_v\beta_5$  integrins and the integrin associated protein IAP (CD 47) in human glomerular diseases. *Cell Adhes Commun* 2000; 7: 441-451.
  33. Di Persio M, Shao M, Di Constanzo L, Kreidberg JA, and Hynes RO: Mouse keratinocytes immortalized with large T antigen acquire  $\alpha_3\beta_1$  integrin -dependent secretion of MMP-9/ gelatinase B. *J Cell Sci* 2000; 113: 2909-2921.
  34. Chen HC, Chen CA, Guh JY, Chang JM, Shin SJ, and Lai YH: Altering expression of  $\alpha_3\beta_1$  integrin on podocytes of humans and rats with diabetes. *Life Sci* 2000; 67: 2345-2353.

Αθανάσιος Διαμαντόπουλος

Αμ. Καθηγητής Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών, τ. Διευθυντής Νεφρολογικού Τμήματος, Γενικό Νοσοκομείο Πατρών «ΑΓΙΟΣ ΑΝΔΡΕΑΣ», Πάτρα

Είναι αναμφισβήτητο πως τεράστιες πρόοδοι έχουν γίνει στην κατανόηση του διαβήτη και στις εξελίξεις στην θεραπεία του. Όμως έχουμε φθάσει σε ένα σημείο όπου η στάση των διαβητικών ασθενών απέναντι στη νόσο τους επανέρχεται με παραλλαγές στην πανάρχαια μέθοδο αντιμετώπισής της, μεταθέτοντας στους ίδιους τους ασθενείς ένα μεγάλο μέρος ευθύνης. Έχοντας υπόψη πως η μεγάλη ιστορία δεν ασχολείται πλέον μόνο με τη δράση των πρωταγωνιστών, αλλά εξίσου με τις παράλληλες αλλαγές στη κοινωνία που έπαιζε πάντα κρίσιμο ρόλο, η ομιλία μου συνδέει τρεις παραμέτρους της ιστορικής αναδρομής του διαβήτη και της διαβητικής νεφροπάθειας.

- 1) Την εξέλιξη των ιατρικών γνώσεων σχετικά με τον διαβήτη
- 2) Τη παρουσία επιφανών διαβητικών ασθενών σε ορισμένες εποχές
- 3) Την αντιμετώπιση του διαβήτη από τους ασθενείς.

### Η εξέλιξη των ιατρικών γνώσεων σχετικά με τον διαβήτη

Έχει συχνά υποστηριχθεί πως οι πρώτες αναφορές στην νόσο του διαβήτη περιέχονται στον πάπυρο Ebers. Πολλοί ερευνητές αντιπείνουν πως το συγκεκριμένο εδάφιο του κειμένου περιγράφει απλώς μια περίπτωση πολυουρίας χωρίς περισσότερες ενδείξεις πως πρόκειται για διαβήτη. Από τους Έλληνες κλασικούς ιατρικούς συγγραφείς είναι αξιοσημείωτο πως σε ολόκληρο του έργο του Ιπποκράτους, δεν υπάρχει καμιά μνεία για την νόσο του διαβήτη. Είχε για πολύν καιρό επικρατήσει η εντύπωση πως ο Αρεταίος ο Καππαδόκης ήταν και ο καθιερώσας τον όρο "διαβήτης" για την νόσο. Σήμερα γνωρίζουμε πως υπεύθυνος είναι ο διάδοχος του Ερασίστρατου στην σχολή της Αλεξάνδρειας, ο Δημήτριος της Απάμειας, Πολλοί ερευνητές αντιπείνουν πως το συγκεκριμένο εδάφιο του κειμένου περιγράφει απλώς μια περίπτωση πολυουρίας χωρίς περισσότερες ενδείξεις πως πρόκειται για διαβήτη. Από τους Έλληνες κλασικούς ιατρικούς συγγραφείς είναι αξιοσημείωτο πως σε ολόκληρο του έργο του Ιπποκράτους, δεν υπάρχει καμιά μνεία για την νόσο του διαβήτη. Είχε για πολύν καιρό επικρατήσει η εντύπωση πως ο Αρεταίος ο Καππαδόκης ήταν και ο καθιερώσας τον όρο "διαβήτης" για την νόσο. Σήμερα γνωρίζουμε πως υπεύθυνος είναι ο διάδοχος του Ερασίστρατου στην σχολή της Αλεξάνδρειας, ο Δημήτριος της Απάμειας, που έζησε τον 2ον αιώνα π.Χ. Ο ίδιος εισήγαγε και άλλους ιατρικούς όρους, όπως φρενίτιδα, λίθαργο και πριαπισμό. Ονόμασε έτσι την νόσο από την Ελληνική λέξη διαβήτης, που σημαίνει αφενός το γνωστό όργανο της γεωμετρίας, αφ' ετέρου ένα είδος διπλού σιφωνίου για να αδειάζουν μεγάλα δοχεία. Από το σιφώνιο αυτό έβγαιναν όσα ακριβώς υγρά έμπαιναν. Έτσι ο Δημήτριος θέλησε να δώσει έμφαση στην πολυουρία των διαβητικών που δεν σταματούν να καταναλώνουν και να αποβάλλουν τις μεγάλες ποσότητες υγρών που πίνουν. Εκτός από την λέξη διαβήτης, πολλοί αρχαίοι Έλληνες και Ρωμαίοι ιατρικοί συγγραφείς χρησιμοποίησαν τον όρο "διψακός" για να χαρακτηρίσουν την νόσο, επειδή εμφανίζει έντονο πολυδιψία.

Λόγω του αισθήματος του καύσου η νόσος ονομάσθηκε τον 1ον αιώνα μ.Χ. και "έγκαυσις" από τον Ρωμαίο ιατρό Scribonius Largus. Ο όρος πάντως διαβήτης τελικά επεκράτησε. Κλασική θεωρείται η περιγραφή των συμπτωμάτων του διαβήτη από τον Aulus Cornelius Celsus, που έζησε στην εποχή του Χριστού. Η σημαντικότερη συμβολή του στην αντιμετώπιση της νόσου, ήταν η σύσταση για σωστή διαιτητική αγωγή και σωματική άσκηση, δύο πρακτικές που θεωρούνται ήδη πολύ μοντέρνες. Ο Αρεταίος ο Καππαδόκης, που έζησε μεταξύ του 2ου και του 1ου αιώνα π.Χ., θεωρείται ο πρώτος περιγράφας λεπτομερώς τα συμπτώματα της νόσου, ή τουλάχιστον ο πρώτος που σχετικά του έργα επιβιώνουν. Παραθέτω μερικά αποσπάσματα: *"Ο διαβήτης είναι μια μυστηριώδης ασθένεια, όχι συχνή στους ανθρώπους, συνισταμένη από την χώνευση της σαρκός και των άκρων μέσα στα ούρα. Η αιτία της είναι ψυχρά και υγρά, όπως στις καταστάσεις οιδήματος. Η παθογένειά της είναι κοινή, ονομαστικά οι νεφροί και ή ουροδόχος κύστις, διότι οι ασθενείς δεν σταματούν να ουρούν, αλλά ή ροή των υγρών είναι συνεχής, σαν να ανοίγει κάποιο υδραγωγείο. Η εξέλιξη της νόσου είναι χρονία, και απαιτεί μακρόν χρόνο να σχηματισθή, αλλά ο ασθενής επιβιώνει επί βραχύ όταν η νόσος αναπυχθή*

επισήμως; επειδή τότε ο καταβολισμός της σάρκας είναι ραγδαίος, και ο θάνατος ταχέως επέρχεται. Επιπλέον η ζωή είναι απαίσια και επώδυνη, η δίψα ασίγαστη; υπάρχει υπερβολική πόση, η οποία πάντως είναι δυσανάλογος προς την τεράστια ποσότητα της διούρησης; ..... Αλλά με ποιά μέθοδο θα μπορούσαν να αποφύγουν την ούρηση? Η πως θα μπορούσε η ντροπή να υπερισχύσει του πόνου? ..... και πολλά μέρη της σάρκας περνάν στα ούρα. .... Άλλοι δεν ουρούν, ούτε ανακουφίζονται από ό,τι πίνουν. Όθεν, από ασίγαστο δίψα υπάρχει κατακράτηση υγρών, διάταση της κοιλίας, και ο ασθενής εκρήγνυται". Από το εδάφιο που παρέθεσα φαίνεται η ακριβής κλινική περιγραφή της νόσου και η διατύπωση της άποψης που σήμερα γνωρίζουμε πως είναι σωστή, ότι δηλαδή λόγω της λευκωματουρίας θρεπτικά συστατικά των ιστών εξαφανίζονται στα ούρα, και αυτή είναι μία από τις αιτίες της καχεξίας των διαβητικών. Περιγράφεται επίσης σωστά η μετάπτωση από την πολυουρική στην ολιγουρική φάση της νόσου. Από τους διασημότερους ιατρούς της αρχαιότητας, ο Γαλνός που έζησε τον 2ον αιώνα μ.Χ., αναφέρει τον διαβήτη σαν σπάνια κλινική οντότητα, και παρά την πολυπληθή πελατεία του, είχε αντιμετωπίσει μόνον δύο περιστατικά. Δύο είναι οι παθογενετικές θεωρίες των αρχαίων για τον διαβήτη. Η μία πως νοσεί ο στόμαχος που φλέγεται και ζητεί διαρκώς νερό το οποίο αποβάλλει. Γενικότερα παρομοιάσθηκε σαν "διάρροια των ούρων". Η άλλη θεωρία ενοχοποιεί τους νεφρούς σαν τόπο της νόσου. Αυτοί δεν μπορούν να συγκρατήσουν τα ούρα, τα αποβάλλουν σε τεράστιες ποσότητες, και για το λόγο αυτόν έχουν ακόρεστη δίψα για νερό. Η δεύτερη θεωρία υποστηρίχθηκε κυρίως από τον Γαλνό που ορθά συνδύασε τον διαβήτη με την νεφροπάθεια, χωρίς φυσικά να γνωρίζει την ακριβή παθολογοανατομική βλάβη, και την θέση αυτήν ασπάζεται και ο Ρούφος ο Εφέσιος τον 2ον αιώνα μ.Χ. Οι Βυζαντινοί ιατροί ακολουθούν τον Γαλνό και τον Αρεταίο στην περιγραφή και την αντιμετώπιση του διαβήτη. Με το θέμα ασχολήθηκαν κυρίως, οι: Αέτιος Αμιδανός και ο Αλέξανδρος ο Τραλλιανός τον 6ον αιώνα, ο Θεόφιλος και ο Παύλος ο Αιγινήτης τον 7ον, ο Λέων ο Ιατροσοφιστής τον 9ον. Ο άλλη ομάδα επιφανών ιατρών του Μεσαίωνα, οι Άραβες, ασχολήθηκαν πολύ με τον διαβήτη. Σε γενικές γραμμές ακολούθησαν τους Αρχαίους Έλληνες και τους Βυζαντινούς συγγραφείς. Εξάιρεση αποτέλεσε η συμβολή του Αβικένα, τον 11ον αιώνα, ο οποίος διαφοροδιέγνωσε δύο διαφορετικές μορφές του διαβήτη, μια επικίνδυνη και μία ακίνδυνη. Θεωρείται πως η δεύτερη μορφή αντιστοιχεί στον άποιο διαβήτη. Ο ίδιος ιατρός προσέθεσε στα μέχρι τότε γνωστά συμπτώματα της νόσου, την σεξουαλική κάμψη και την γάγγραινα. Την σκυτάλη παρέλαβαν πάλι οι Βυζαντινοί. Ασχολήθηκαν σοβαρότερα, οι: Ιωάννης Επίσκοπος Πρισδριανών τον 12ον αιώνα, ο Μάξιμος Πλανούδης τον 13ον και ο Ιωάννης Ακτουάριος τον 14ον. Ενδιαφέρουσα είναι η περιγραφή του παιδικού διαβήτη από τον Ιωάννη Πρισδριανών "Ούρον τοιούτον εν τοις παιδίοις ουρηθέν κακόν. Τα γαρ υδατώδη ούρα τών παιδίοις ... κάκιστα ... διαβήτην σημαίνει". Ο Ιωάννης Ακτουάριος, ο διασημότερος Βυζαντινός ιατρός που ασχολήθηκε με την ουροσκοπία θ, διαφώνησε με την μέχρι τότε άποψη πως τα ούρα των διαβητικών ήσαν τα αναλλοίωτα υγρά τα οποία προσλαμβάνονταν, και πρότεινε την μεταβολική αλλοίωση των υγρών αυτών, στηριζόμενος στο διαφορετικό τους χρώμα από τα ούρα. Μετά τον Ιωάννη Ακτουάριο τελειώνει ο Μεσαίωνας και εισερχόμαστε στην Πρώιμη Αναγέννηση. Τον επόμενο αιώνα το Βυζάντιο υποκύπτει στον Μωάμεθ τον Κατακτητή, οι Άραβες εκδιώκονται από την Ισπανία, ο Κολόμβος ανακαλύπτει την Αμερική, ενώ ο Γουτεμβέργιος εφευρίσκει την τυπογραφία. Όλα αυτά τα γεγονότα, αν και φαινομενικά ανεξάρτητα μεταξύ τους οδηγούν σε μια μετατόπιση του πολιτιστικού κέντρου βάρους από Ανατολάς προς Δυσμάς. Η επιστημονική πλέον ηρωτοπορία ανήκει στην Δυτική Ευρώπη. Και εκεί σημειώνεται η όποια πρόοδος στην κατανόηση και την αντιμετώπιση του διαβήτου.

Ο παλιός κόσμος έφευγε τον 15ον αιώνα, και ένας νέος, πλησιέστερος στην επιστήμη και μακρινότερος από τον κλασική και μεσαιωνική παράδοση, έρχονταν. Όπως συμβαίνει συχνά, ο νέος και θαυμαστός αυτός κόσμος ήταν γεμάτος ληθασμένες θεωρίες και άτοπες υπερβολές, ώστε φυσιολογικά έδινε λαβή για ειρωνικά σχόλια εκ μέρους των πεπειραμένων σχολαστικών του παλαιού επιστημονικού καθεστώτος. Ήταν η συνήθης μάχη ανάμεσα στους αναιδείς που έχουν δίκιο, και στους αξιοπρεπείς που έχουν άδικο. Τυπικός εκπρόσωπος των πρώτων στην κατανόηση της παθογένειας του διαβήτου, ήταν ο Παράκελσος. Ήταν ο πρώτος που πρότεινε σαν αίτιο της νόσου μια βιοχημική ανωμαλία που μετέβαλλε την σύσταση του αίματος. Πίστευε πως ένα "σκληρό άλας" εναπετίθετο στους νεφρούς και τους κατέστρεφε, όπως το ταρταρικό οξύ κατέστρεφε τα βαρέλια που αποθήκευαν το κρασί. Το άλας αυτό εδημιουργείτο στο αίμα και προκαλούσε την άσβεστη δίψα των διαβητικών 15. Απεβάλλετο κατόπιν από τα ούρα, στα οποία ο Παράκελσος ανίχνευσε οκταεδρικούς κρυστάλλους. Η λαμπρή συμβολή του Παράκελσου στην διαβητολογία, είναι πως απεμάκρυνε για πάντα τους νεφρούς και τον στόμαχο



σαν την πρωταρχική αιτία της νόσου, και πρότεινε μιαν βιοχημική ανωμαλία του αίματος σαν την κυρία αιτία που προκαλεί τα διάφορα συμπτώματα, όπως και τις βιοχημικές ανωμαλίες των ούρων. Το μειονέκτημα της θεωρίας του ήταν πως υπέθεσε αίτιο της βιοχημικής ανωμαλίας το "σκληρό άλας" και όχι την γλυκόζη.

Οι τέσσερις αιώνες που μεσολάβησαν από την εποχή του Παράκελσου μέχρι σήμερα, επέφεραν επαναστατικές αλλαγές στην γνώση και την αντιμετώπιση της νόσου. Η ανακάλυψη του ρόλου του παγκρέατος, όπως αναδεικνύεται στο εξώφυλλο της διατριβής του Regnerus Graaf, που για πρώτη φορά περιγράφει τον παγκρεατικό πόρο το 1671 και της ινσουλίνης, από τον Sir Frederic Grant Banting, όπως και η εφεύρεση των αντιδιαβητικών φαρμάκων, η υποστήριξη των διαβητικών ασθενών με την αιμοκάθαρση, το τεχνητό πάγκρεας, την μεταμόσχευση παγκρέατος και νεφρών, άλλαξαν πλήρως το τοπίο. Ας σημειωθεί πως ο όρος σακχαρώδης διαβήτης εισάγεται για πρώτη φορά στην Ελλάδα με τη παρουσίαση νεανικού σακχαρώδους διαβήτη το 1814. Όπως αναφέρει ο παιδίατρος ιστορικός της ιατρικής Δημήτρης Καραμπερόπουλος, η δημοσίευση έγινε στο περιοδικό 'Ερμής ο Λόγιος', από τον Κεφαλλίνα Ιωάννη Ασάνη (1790-1850), ο οποίος σπούδασε Ιατρική και Μαθηματικά στην Πάδοβα, τη Βιέννη και το Παρίσι.

Συστηματικότερα, οι επελθούσες πρόοδοι παρουσιάζονται στον επόμενο πίνακα, από τη σελίδα της Καναδικής Διαβητολογικής Εταιρείας:

### **Αρχές του 19ου αιώνα**

- Αναπτύσσονται οι πρώτες χημικές δοκιμές για την ταυτοποίηση και τη μέτρηση της παρουσίας σακχάρου στα ούρα.

### **Τέλη της δεκαετίας του 1850**

- Ο Γάλλος ιατρός Priorry συμβουλεύει τους διαβητικούς ασθενείς να τρώνε μεγάλες επιπλέον ποσότητες ζάχαρης ως θεραπεία.

### **Δεκαετία του 1870**

- Ο Γάλλος ιατρός Bouchardat παρατηρεί την εξαφάνιση της γλυκοζουρίας σε διαβητικούς ασθενείς κατά τη διάρκεια της καθιέρωσης του σιτηρεσίου στο Παρίσι που βρισκόταν υπό πολιορκία από τη Γερμανία κατά τη διάρκεια του γαλλο-πρωσικού πολέμου. Διατυπώνει την ιδέα της εξατομικευμένης διατροφής για τους διαβητικούς ασθενείς του.

### **19ος αιώνας**

- Ο Γάλλος ερευνητής Claude Bernard μελετά τη λειτουργία του παγκρέατος και το μεταβολισμό του γλυκογόνου του ήπατος.
- Ο Στέχος ερευνητής I.V. Pavlov ανακαλύπτει τη σχέση μεταξύ του νευρικού συστήματος και της γαστρικής έκκρισης, συμβάλλοντας σημαντικά στην επιστημονική γνώση περί της φυσιολογίας του πεπτικού συστήματος.

### **Τέλη του 19ου αιώνα**

- Ο Ιταλός διαβητολόγος Catoni απομονώνει τους ασθενείς του, κλειδώνοντας τους, για να τους αναγκάσει για να ακολουθήσουν τη διατροφή τους.

### **1869**

- Ο Paul Langerhans, ένας Γερμανός φοιτητής ιατρικής, ανακοινώνει σε μια διατριβή ότι το πάγκρεας περιέχει περιέχει δύο συστήματα κυττάρων. Το ένα σύστημα εκκρίνει το κανονικό παγκρεατικό υγρό, ενώ η λειτουργία του άλλου είναι άγνωστη. Αρκετά χρόνια αργότερα, αυτά τα κύτταρα ταυτοποιήθηκαν ως «νησίδες του Langerhans».

### **1889**

- Οι Oskar Minkowski και Joseph von Mering στο Πανεπιστήμιο του Στρασβούργου, Γαλλία, ήταν οι πρώτοι που αφαίρεσαν το πάγκρεας ενός σκύλου για να προσδιορίσουν την επίδραση της απουσίας του παγκρέατος στην πέψη.

### **1900-1915**

- Οι «μοδάτες» διαβητικές δίαιτες περιλαμβάνουν: τη «θεραπεία βρώμης» (στην οποία η διατροφή αποτελείται κυρίως από πλιγούρι βρώμης), τη δίαιτα γάλακτος, τη θεραπεία ορύζης, τη "θεραπεία πατάτας», ακόμη και τη χρήση οπίου!

## 1908

- Ο Γερμανός επιστήμονας Georg Zuelzer αναπτύσσει το πρώτο ενέσιμο εκκύλισμα παγκρέατος για την καταστολή της γλυκοζουρίας. Ωστόσο, υπάρχουν ακραίες παρενέργειες από τη θεραπεία.

## 1910-1920

- Οι Frederick Μάντισον Allen και Elliot P. Joslin είναι οι δύο κορυφαίοι διαβητολόγοι στις Ηνωμένες Πολιτείες. Ο Joslin πιστεύει ότι ο διαβήτης είναι «η καλύτερη των χρόνιων παθήσεων» επειδή ήταν «καθαρός, σπάνια ανπαισθητικός, δεν είναι μεταδοτικός, είναι συχνά ανώδυνος και επιδέχεται θεραπείας.»

## Περί το 1913

- Ο Allen, μετά από τρία έτη σπουδών πάνω στο διαβήτη, δημοσιεύει το *Μελέτες που αφορούν τη Γλυκοζουρία και το Διαβήτη*, ένα βιβλίο το οποίο συμβάλλει σημαντικά στην επανάσταση στη θεραπεία του διαβήτη που αναπτύχθηκε με βάση αυτό.

## 1919

- Ο Frederick Allen δημοσιεύει το *Συνολικός Διαιτητικός Κανονισμός για τη Θεραπεία του Διαβήτη*, αναφέροντας πλήρη στοιχεία για 76 από τις 100 περιπτώσεις ασθενών με διαβήτη που παρακολουθεί, και γίνεται διευθυντής της έρευνας για το διαβήτη στο Rockefeller Institute.

## 1919-20

- Ο Allen ιδρύει την πρώτη κλινική θεραπείας στις ΗΠΑ, το Ινστιτούτο Φυσιολογίας στο New Jersey, για τη θεραπεία ασθενών με διαβήτη, υψηλή αρτηριακή πίεση και την ασθένεια του Bright. Σύντομα γίνεται δημοφιλής μεταξύ των πλούσιων αλλά απελπισμένων ασθενών.

## 31 Οκτωβρίου 1920

- Ο Δρ Banting συλλαμβάνει την ιδέα της ινσουλίνης μετά την ανάγνωση του «Η σχέση των νησιδίων του Langerhans με το Διαβήτη με ειδική αναφορά σε περιπτώσεις λιθίασης του παγκρέατος» του Moses Barron, στο τεύχος Νοεμβρίου της *Χειρουργικής, Γυναικολογίας και Μαιευτικής*. Για το επόμενο έτος, με τη βοήθεια των Best, Collip και Macleod, ο Δρ Banting συνεχίζει την έρευνά του, χρησιμοποιώντας μια ποικιλία από διαφορετικά εκχυλίσματα σε σκύλους με απουσία παγκρέατος.

## Καλοκαίρι 1921

- «Ανακαλύπτεται» η ινσουλίνη. Ένας σκύλος με απουσία παγκρέατος θεραπεύεται επιτυχώς με ινσουλίνη.

## 30 Δεκεμβρίου, 1921

- Ο Δρ Banting παρουσιάζει μία εργασία με τίτλο «Οι ευεργετικές επιδράσεις ορισμένων παγκρεατικών εκχυλισμάτων στο διαβήτη του παγκρέατος», συνοψίζοντας το έργο του μέχρι εκείνη τη στιγμή σε μια σύνοδο της Αμερικανικής Εταιρείας Φυσιολογίας στο Πανεπιστήμιο του Yale. Μεταξύ των συμμετεχόντων είναι οι Joslin και Allen. Δε λαμβάνει ιδιαίτερο έπαινο ή συχαρητήρια.

## Δεκαετία του 1940

- Γίνεται σύνδεση μεταξύ του διαβήτη και μακροπρόθεσμων επιπλοκών (νοσήματα των νεφρών και των οφθαλμών).

## 1944

- Δημιουργείται η κοινή σύριγγα ινσουλίνης, συμβάλλοντας στο να γίνει η διαχείριση του διαβήτη πιο ομοιόμορφη.

## 1955

- Εισάγονται τα από του στόματος φάρμακα, που βοηθούν στη μείωση των επιπέδων γλυκόζης στο αίμα.

## 1959

- Αναγνωρίζονται οι δύο κύριοι τύποι διαβήτη: διαβήτης τύπου 1 (ινσουλινοεξαρτώμενος) και τύπου 2 (μη-ινσουλινοεξαρτώμενος).

## Δεκαετία του 1960

- Βελτιώνεται η καθαρότητα της ινσουλίνης. Ο έλεγχος επιπέδων σακχάρου στα ούρα κατ' οίκον αυξάνει το επίπεδο ελέγχου για άτομα με διαβήτη.



## 1970

- Αναπτύσσονται οι μετρητές σακχάρου αίματος και οι αντλίες ινσουλίνης.
- Χρησιμοποιείται θεραπεία με laser για να επιβραδύνει ή να αποτρέψει την τύφλωση σε ορισμένα άτομα με διαβήτη.

## 1983

- Εισάγεται η πρώτη βιοσυνθετική ανθρώπινη ινσουλίνη.

## 1986

- Εισάγεται το σύστημα χορήγησης ινσουλίνης με στυλό.

## 1993

- Δημοσιεύεται η έκθεση Έλεγχος του Διαβήτη και των Επιπλοκών του (DCCT). Τα αποτελέσματα της DCCT δείχνουν ξεκάθαρα ότι η εντατική θεραπεία (πιο συχνές δόσεις και αυτο-ρύθμιση, σύμφωνα με την ατομική δραστηριότητα και τις διατροφικές συνήθειες), καθυστερούν την εμφάνιση και την εξέλιξη των μακροπρόθεσμων επιπλοκών σε άτομα με διαβήτη τύπου 1.

## 1998

- Δημοσιεύεται η Προοπτική Μελέτη Διαβήτη του Ηνωμένου Βασιλείου (UKPDS). Τα αποτελέσματα της UKPDS προσδιορίζουν σαφώς τη σημασία της καλής ρύθμισης της γλυκόζης και του καλού έλεγχου της αρτηριακής πίεσης για την καθυστέρηση και/ή την πρόληψη των επιπλοκών του διαβήτη τύπου 2.

Πρέπει με έμφαση να τονισθεί πως από τον ανωτέρω κατάλογο, όπως και από όλες σχεδόν τις δημοσιεύσεις σχετικά με την ιστορία του διαβήτη, απουσιάζει το όνομα του Nicolae Paulescu (October 30, 1869 - July 17, 1931). Ήταν ένας Ρουμάνος φυσιολόγος και καθηγητής της ιατρικής, που ανακάλυψε την παγκρεατίνη. Η «παγκρεατίνη» ήταν ένα ακατέργαστο εκκύλισμα βόειου παγκρέατος σε αλατισμένο νερό, από το οποίο στη συνέχεια αφαιρούνταν ορισμένες προσμίξεις με υδροχλωρικό οξύ και υδροξειδίο του νατρίου. Απέδειξε με εργαστηριακές και κλινικές μεθόδους πως η παγκρεατίνη ελάττωνε το επίπεδο γλυκόζης στο αίμα. Ο Paulescu έχει επικριθεί λόγω της έκφρασης αντισημιτικών και αντι-μασονικών απόψεων σε άρθρα, όπως αυτή περί της ύπαρξης μίας ιουδαίο-μασονικής συνωμοσίας εναντίον του ρουμανικού έθνους (που εκφράζεται στο βιβλίο του Philosophic Physiology: The Hospital, the Koran, the Talmud, the Kahal and Freemasonry. Ήταν συνεργάτης του A.C. Cuza, και έγφαψε εκτενώς για την εφημερίδα του τελευταίου Arăarea Națională. Μετά από διαμαρτυρίες από διάφορες εβραϊκές οργανώσεις, τα αποκαλυπτήρια της πρότομής του καθηγητή Paulescu στο Κρατικό Νοσοκομείο Hôtel-Dieu στο Παρίσι, που είχαν προγραμματιστεί για τις 27 Αυγούστου 2003, έπρεπε να ακυρωθούν. Σχετική αίτηση εστάλη από Ισραηλιτικές οργανώσεις στους τότε αρμοδίους: «Εάν η Επιτροπή Νόμπελ του 1923 έκρινε ολόκληρη την προσωπικότητα του νομπελίστα της, τότε το Hôtel Dieu εν έτει 2003 θα πρέπει τουλάχιστον να πράξει αναλόγως και να καταλήξει στο συμπέρασμα ότι η βάναιυση απανθρωπιά του Paulescu ακυρώνει οποιαδήποτε επιστημονική αξία του» (επιστολή από το Simon Wiesenthal Center προς τον Γάλλο Υπουργό Υγείας, Jean-François Mattei, και τον Πρόεδρο της Ρουμανίας στο Παρίσι). Προς τιμήν όμως των Ισραηλινών, μια φιλελεύθερη μειοψηφία διεφώνησε. Ο Nicolae Cajal, Ρουμάνος εβραίος, μέλος της Ρουμανικής Ακαδημίας Επιστημών και Πρόεδρος της Ομοσπονδίας Εβραϊκών Κοινοτήτων της Ρουμανίας από το 1994 έως το 2004, υπερασπίστηκε την αναγνώριση του επιστημονικού έργου του Paulescu, λέγοντας ότι είναι ανάγκη να γίνει διάκριση μεταξύ των προσωπικών απόψεων των ατόμων και της επιστημονικής τους αξία και ότι ο πατέρας του, μαθητής του Paulescu, θαύμαζε τον Paulescu για τις επιστημονικές του ικανότητες αν και διαφωνούσε (όντας Εβραίος) με τις αντισημιτικές του απόψεις.

## Η παρουσία επιφανών διαβητικών ασθενών σε ορισμένες εποχές

Στη περιήληψη αυτή παρουσιάζονται μόνον ενδεικτικά ορισμένοι επιφανείς Γάλλοι διαβητικοί, από το άρθρο του *Christian Régnier*: Διάσημοι Γάλλοι διαβητικοί, *Medicographia*. 2009;31:316-323:

Ο Βασιλείς Λουδοβίκος ο 6<sup>ος</sup>, ο 11<sup>ος</sup> και ο 14<sup>ος</sup>. Επίσης οι Ιούλιος Βερν, Ονορέ ντε Μπαλζακ, Πωλ Σεζάν, και ο Στρατηγός Ζόζεφ Ζοφρ.

Και μερικοί ακόμη:

Marlon Brando - Ηθοποιός, James Cagney - Ηθοποιός, James 'Buster' Douglas - Μποξέρ, Mick

Fleetwood - Μουσικός (Fleetwood Mac), Ernest Hemingway - Συγγραφέας, Marvin Isley - Τραγουδιστής (The Isley Brothers), Larry King - Τηλεοπτικός Παρουσιαστής, Elvis Presley - Τραγουδιστής/Ηθοποιός, Sir Steven Redgrave - Βρετανός χρυσός Ολυμπιονίκης (κωπηλασία), Sharon Stone - Ηθοποιός, Elizabeth Taylor - Ηθοποιός, Yuri Andropov - Ηγέτης Σοβιετικής Ένωσης, David Crosby - Τραγουδιστής, Bill Davidson - Μοτοσικλέτες, King Fahd - Βασιλιάς της Σαουδικής Αραβίας, Nikita Kruschev - Πρωθυπουργός ΕΣΣΔ, Mae West - Ηθοποιός

## Η αντιμετώπιση του διαβήτη από τους ασθενείς

Σήμερα, γυρίσαμε πίσω στην Εποχή του Μεσαίωνα όπου η αντιμετώπιση της νόσου εξαρτάτο σε μεγάλο βαθμό από τους ασθενείς τους ίδιους. Αναμφισβήτητα η ιατρική καθεαυτή προσέφερε πάρα πολλά στη θεραπεία του διαβήτη. Όμως οι ασθενείς μας πλέον, εξασκώντας την αυτονομία τους δεν επαφίονται απλά στα φάρμακα και τη δίαιτα που αναγράφει ο γιατρός. Συμμετέχουν και οι ίδιοι στη θεραπεία τους δημιουργώντας ομάδες υποστήριξης και αλληλογνωριμίας και εκφράζοντας με τον αθλητισμό, τη τέχνη, τη κοινωνικότητα το γεγονός πως δεν είναι απλά 'διαβητικοί' χωρίς άλλη ιδιότητα, αλλά πλήρεις προσωπικότητες με τα ενδιαφέροντα και τις επιδόσεις τους. Εφόσον ο διαβητής σε σημαντικό ποσοστό επηρεάζεται από τη ψυχική Υγεία, το τραγούδι, ο χορός, η ποίηση η καλή συντροφιά αποτελούν ουσιαστικά βοηθητικά μέσα. Το έργο Taqinim Sanitatis in Medicina, δηλαδή "Ιατρικός Πίνακας Υγιεινής" γράφτηκε καταρχήν στα Αραβικά τον 11ον αιώνα από τον Άραβα ιατρό Ibn Botlan, μάλλον στην Κόρδοβα της Ισπανίας. Μεταφράστηκε αργότερα στα Λατινικά, και τα πέντε επιζώντα εικονογραφημένα αντίγραφα προέρχονται από την Βόρειο Ιταλία, όπου εγγραφήκαν και διακοσμήθηκαν στο τέλος του 14ου και στις αρχές του 15ου αιώνα. Σε αυτό αναφέρονται σε έξι πράγματα τα οποία είναι απαραίτητα σε κάθε άνθρωπο για την καθημερινή διατήρηση της υγείας του, για την ορθή τους χρήση και για τα αποτελέσματα τους. Το πρώτο είναι η βελτίωση του αέρα που αφορά στην καρδιά. Το δεύτερο είναι η λογική χρήση της τροφής και των ποτών. Το τρίτο είναι η σωστή χρήση της κίνησης και της ανάπαυσης. Το τέταρτο είναι το πρόβλημα του περιορισμού του σώματος από τον ύπνο ή την έντονη διέγερση. Το πέμπτο είναι η αποβολή ή συγκράτηση των χυμών. Το έκτο είναι η ρύθμιση του ανθρώπου δια της χρήσεως μέτριας χαράς, θυμού, φόβου και στενοχώριας. Το μυστικό της διατήρησης της υγείας, στην πραγματικότητα, είναι η ευσταθής ισορροπία όλων αυτών των στοιχείων, καθόσον η ανισορροπία των προκαλεί την ασθένεια την οποίαν επιτρέπει ο δοξασιμένος Θεός. Και συνεχίζει: *"Ο άνθρωπος, αληθώς, δεν επιθυμεί από την επιστήμη τίποτε άλλο, παρά ωφέλη, όχι επιχειρήματα αλλά ορισμούς. Κατ' ακολουθία στο βιβλίο μας αυτό προτιθέμεθα να βραχύνουμε τις μακροσκελείς συζητήσεις και να συνθέσουμε διάφορες ιδέες. Η πρόθεσή μας επίσης, είναι να μην παραλείψουμε τις συμβουλές των αρχαίων"*. Είναι προφανής η ομοιότητα ανάμεσα στην μοντέρνα αντιμετώπιση των διαβητικών ασθενών και στις χιλιοετίες συμβουλές του Άραβα συναδέλφου. Ακραία αισιόδοξη εκδήλωση αυτής της εκλογίκευσης και αντιμετώπισης με πολιτιστικές εκδηλώσεις του διαβήτη, είναι η δημιουργία μιας όπερας με αυτό το θέμα. Παρατίθεται η εισαγωγή του συνθέτη: *"Διάγνωση: Διαβήτης: Μία Όπερα Δωματίου Σχετικά με τον Διαβήτη Τύπου Ι. Το όνομά μου είναι Michael Park και είμαι ένας συνθέτης που απλά τυχαίνει να πάσχω από διαβήτη τύπου Ι. Μετά από χρόνια παρατήρησης της έμπρακτης εργασίας άλλων διαβητικών (που εργάζονται ως νοσηλευτές, διαιτολόγοι και ενδοκρινολόγοι, που μπλογκάρουν σχετικά με τον διαβήτη και που υποστηρίζουν τους διαβητικούς σε τοπικό, εθνικό και διεθνές επίπεδο), έχω βρει τελικά το έργο που πρέπει να κάνω: Γράφω μια όπερα για τον διαβήτη τύπου Ι!*

Ίσως με αυτό το τρόπο να αντιμετωπίζουν οι άρρωστοι καλλίτερα ορισμένες αλήθειες που είτε οι ιατροί αγνοούν, είτε επιλέγουν να τις ξεχνούν και να τις αποκαλύπτουν στους διαβητικούς. Παραδείγματος χάριν πως παρά τις προόδους της ιατρικής στο τομέα αυτό, κάθε χρόνο χιλιάδες πόδια ακρωτηριάζονται. Πρόσφατα στο Λονδίνο γνωστή φαρμακευτική αλυσίδα εξέθεσε σε πλατεία ένα γλυπτό με 5000 πλαστικά πόδια που αντιπροσώπευαν ισάριθμα πραγματικά πόδια που είχαν ακρωτηριασθεί μόλις το προηγούμενο χρόνο στη Βρετανία. Τέτοιες αλήθειες δεν πρέπει να θάβονται στη σιωπή. Οι ασθενείς ως παίρνουν από αυτές κουράγιο να ακολουθούν πιστά όλες τις οδηγίες για αποφυγή του κινδύνου και οι ιατροί ως γινόμαστε λιγότερο αλαζόνες σχετικά με τη παντοδυναμία μας.

## Ο ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ ΑΝΑΣΤΟΛΕΩΝ ΤΗΣ ΡΕΝΙΝΗΣ ΣΤΗ ΔΙΑΒΗΤΙΚΗ ΝΕΦΡΟΠΑΘΕΙΑ: ΣΥΓΧΡΟΝΕΣ ΑΠΟΨΕΙΣ

**Δημήτριος Β. Βλαχάκος**

**Αναπληρωτής Καθηγητής Παθολογίας - Νεφρολογίας, Υπεύθυνος Νεφρολογικής  
Μονάδας, Β΄ Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών,  
Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο «ΑΤΤΙΚΟΝ», Αθήνα**

Η διαβητική νεφροπάθεια αναπτύσσεται παγκοσμίως ως πανδημία, ακολουθώντας καταπόδως την πανδημία της παχυσαρκίας και του διαβήτου που παρουσιάζεται στον Κόσμο τα τελευταία 20-30 χρόνια. Οι ασθενείς με διαβητική νεφροπάθεια είναι υψηλότατοι κινδύνου για καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνησιμότητα και έχουν δύσκολα τιθασειόμενη υπέρταση. Η διαβητική νεφροπάθεια αποτελεί την πρώτη αιτία τελικού σταδίου νεφρικής ανεπάρκειας και απορροφά τεράστια ποσά χρημάτων απο τον προϋπολογισμό των Συστημάτων Υγείας, έτσι που αν δεν γίνουν αποτελεσματικά βήματα πρόληψης της θα υπάρξει σοβαρό πρόβλημα στο άμεσο μέλλον.

Η αλισκιρένη είναι ο πρώτος και μοναδικός αναστολέας της ρενίνης, που κυκλοφόρησε στις ΗΠΑ τον Μάρτιο του 2007, ως από του στόματος χορηγούμενο φάρμακο. Επειδή η ρενίνη αποτελεί το αρχικό και ρυθμιστικό ένζυμο στον καταρράκτη του Συστήματος Ρενίνης-Αγγειοτασίνης-Αλδοστερόνης (ΣΡΑΑ), η αναστολή της με την χορήγηση 150-300 mg αλισκιρένης ημερησίως, αποδείχθηκε εξ ίσου αποτελεσματική με τις άλλες κατηγορίες αντιύπερτασικών φαρμάκων, που συγκρίθηκε, συμπεριλαμβανομένων των θειαζιδικών διουρητικών, των αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου αΜΕΑ, των σαρτανών και των β ανταγωνιστών. Σε αντίθεση όμως με τους (αΜΕΑ) και τους ανταγωνιστές του υποδοχέα της αγγειοτασίνης II, τις γνωστές σαρτάνες, η αλισκιρένη μειώνει τα επίπεδα ρενίνης, καθώς επίσης και τα επίπεδα αγγειοτασίνης II και αλδοστερόνης. Επιπλέον η αλισκιρένη είναι καλά ανεκτή, με παρενέργειες συγκρίσιμες με αυτές του placebo, αλλά ΔΕΝ πρέπει ποτέ να χορηγείται σε εγκύους γυναίκες, όπως ακριβώς συμβαίνει και με τα άλλα φάρμακα του ΣΡΑΑ, δηλαδή τους αΜΕΑ και τις σαρτάνες.

Μικρές μελέτες έδειξαν πως η αντιύπερτασική και αντιπρωτεϊνουρική δράση της αλισκιρένης ενισχύεται όταν αυτή συνδυασθεί με διουρητικά ή/και άλλα φάρμακα του ΣΡΑΑ. Στην μελέτη AVOID, που συμπεριέλαβε Τύπου 2 διαβητικούς ασθενείς με νεφροπάθεια, η αλισκιρένη προστιθέμενη στην λοζαρτάνη, μείωσε περισσότερο την πρωτεϊνουρία κατά 20%, χωρίς να προκαλέσει περαιτέρω πτώση της συστηματικής αρτηριακής πίεσης. Και άλλες σχετικά μικρές μελέτες σε μη διαβητικούς πρωτεϊνουρικούς νεφροπαθείς έδειξαν πως προσθήκη 150 mg αλισκιρένης σε σαρτάνες ήταν ασφαλής και αποτελεσματική στο να μειώνει την πρωτεϊνουρία και να καθυστερεί την εξέλιξη της νόσου.

Τα πλεονεκτήματα της μεγαλύτερης μείωσης της πρωτεϊνουρίας από τον συνδυασμό αλισκιρένης και σαρτάνης δεν μεταφράσθηκε σε καλύτερη κλινική έκβαση σε μεγαλύτερες προοπτικές τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες με placebo μελέτες. Έτσι και η μεγάλη προοπτική τυχαιοποιημένη μελέτη ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) απέδειξε, πως οι φόβοι για τυχόν σοβαρές παρενέργειες από συνδυασμό δύο φαρμάκων του ΣΡΑΑ ήταν βάσιμοι. Συγκεκριμένα στην μελέτη ALTITUDE, 8600 ασθενείς με διαβητική νεφροπάθεια τυχαιοποιήθηκαν να προστεθεί αλισκιρένη ή placebo στον αΜΕΑ ή την σαρτάνη, που οι ασθενείς αυτοί ήδη ελάμβαναν. Η μελέτη διεκόπη πρόωρα τον Δεκέμβριο του 2011, γιατί σε μία αρχική προκαταρκτική ανάλυση έγινε φανερό, πως η προσθήκη αλισκιρένης συνδυάσθηκε με περισσότερες παρενέργειες, όπως επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας, αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια, υπόταση και υπερκαλιαιμία χωρίς όφελος στα κύρια καταληκτικά σημεία. Έτσι, το FDA εξέδωσε οδηγία να μην συνδυάζεται η αλισκιρένη με αΜΕΑ ή σαρτάνη και η εταιρία NOVARTIS διέκοψε την παραγωγή και διάθεση σκευασμάτων με συνδυασμό αλισκιρένης με βαλοσαρτάνη με/χωρίς διουρητικό. Ας θυμηθούμε τελειώνοντας πως και άλλες προσπάθειες για πλήρη αναστολή του ΣΡΑΑ, όπως συνέβη στην μελέτη ON-TARGET, όπου ο συνδυασμός αΜΕΑ και σαρτάνης όχι μόνο δεν έδειξαν καλύτερα αποτελέσματα, αλλά συνοδεύθηκε από περισσότερες παρενέργειες και ανεπιθύμητες ενέργειες.

## ΜΙΚΡΟ - ΑΛΒΟΥΜΙΝΟΥΡΙΑ ΣΤΗ ΔΙΑΒΗΤΙΚΗ ΝΕΦΡΟΠΑΘΕΙΑ: ΣΥΓΧΡΟΝΕΣ ΠΑΘΟΓΕΝΕΤΙΚΕΣ ΑΠΟΨΕΙΣ ΚΑΙ ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ

### ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ ΜΙΚΡΟ - ΑΛΒΟΥΜΙΝΟΥΡΙΑΣ

Δήμητρα Μπαχαράκη

Επιμελήτρια Α΄ Νεφρολογικού Τμήματος, Β΄ Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο «ΑΤΤΙΚΟΝ», Αθήνα

Ο όρος «μικροαλβουμινουρία» είναι μάλλον παραπλανητικός, καθώς δεν αναφέρεται σε μια «μικρή» αλβουμίνουρα ούρα, παρά στη παρουσία αλβουμίνης σε μικρή ποσότητα (30-300mg/ημέρα), κάτω από το όριο ανίχνευσης με την κοινή ταινία ούρων. Η σταθερή ανεύρεση μικροαλβουμινουρίας (επι 3-6 μήνες) σε Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου I και II, μπορεί να σημαίνει τη έναρξη της Διαβητικής Νεφροπάθειας, η οποία θα οδηγήσει κάποιους ασθενείς σε τελικού σταδίου νεφρική νόσο. Επιπλέον η μικροαλβουμινουρία αποτελεί ισχυρό παράγοντα κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο, σε Διαβητικούς και μη ασθενείς, γεγονός που οδήγησε την αλλαγή της σταδιοποίησης της Χρόνιας Νεφρικής Νόσου από την επιτροπή KDIGO, ώστε να συμπεριλάβει την παρουσία της, για λόγους θεραπευτικής στρατηγικής αντιμετώπισης.

Στην παρούσα παρουσίαση θα επιχειρηθεί μια ανασκόπηση της παθοφυσιολογίας της διαβητικής μικροαλβουμινουρίας, με παράλληλη αναφορά σε μηχανισμούς που την συνδέουν με τον καρδιαγγειακό κίνδυνο. Γενικότερα μπορούμε ένα πούμε ότι η Διαβητική Νεφροπάθεια προκύπτει από μια αλληλεπίδραση μεταβολικών και αιμοδυναμικών διαταραχών, σε ένα συγκεκριμένο γενετικό υπόβαθρο και με την συμμετοχή της προκύπτουσας μικροαλβουμινουρίας. Ιστολογικά παρατηρείται μια προοδευτική αύξηση της βασικής μεμβράνης του σπειράματος (BMΣ) και διεύρυνση του μεσαγγείου, τα οποία καταλήγουν σε σπειραματοσκλήρυνση.

Η πρωτεϊνουρία στον Διαβητικό Νεφρό (ΔΝ) οφείλεται κυρίως σε διαταραχές του σπειραματικού φραγμού διήθησης, ο οποίος αποτελείται από το ενδοθηλιακό κύτταρο, την βασική μεμβράνη και το ποδοκύτταρο. Βλάβη σε ένα ή περισσότερα επίπεδα οδηγεί σε έναρξη της πρωτεϊνουρίας και η παραμονή αυτής προκύπτει από έλλειψη επιδιόρθωσης ή περαιτέρω βλάβη σε άλλα επίπεδα του φίλτρου διήθησης.

Από άποψη μεταβολική, το διαβητικό σπείραμα, όπως και το ενδοθήλιο, υπόκεινται σε βλάβη επαγόμενη από την υπεργλυκαιμία (διαβητικό υπόστρωμα «milieu»), μέσω τεσσάρων κυρίως μηχανισμών: 1) ο μεταβολικός δρόμος των πολυολών, 2) η παραγωγή των τελικών προϊόντων γλυκοζυλίωσης AGEs (Advanced Glycation End products) 3) η ενεργοποίηση της πρωτεϊνικής κίνησης C, 4) ο μεταβολικός δρόμος της εξοζαμίνης. Οι ανωτέρω μηχανισμοί οδηγούν σε αυξημένη παραγωγή ριζών οξυγόνου, κυρίως μέσω αυξημένης παραγωγής περοξειδίου από τα μιτοχόνδρια, οδηγώντας σε ένα καταρράκτη παραγωγής αυξητικών παραγόντων (Transforming Growth Factor beta (TGFβ), Vascular Endothelial Growth Factor VEGF), Connective Tissue Growth Factor (CTGF), οι οποίοι προκαλούν σπειραματοσκλήρυνση και διάμεση ίνωση. Το διαβητικό υπόστρωμα επιδρά σε όλα τα κύτταρα του σπειράματος με αποτέλεσμα την πρωτεϊνουρία, καθώς προκαλεί υπερτροφία και αποκόλληση/ απόπτωση ποδοκυττάρων, μείωση του φορτίου και του γλυκοκύτταρα ενδοθηλίου, υπερτροφία, διεύρυνση μεσαγγείου και μεσαγγιόλυση, ελάττωση φορτίου και πάχυνση βασικής μεμβράνης.

Ο αιμοδυναμικός φαινότυπος στον πρώιμο Διαβήτη χαρακτηρίζεται από σπειραματική υπερδιήθηση, η οποία έχει συσχετισθεί με προοδευτική νεφρική βλάβη και αποδίδεται σε διαταραχές του σπειράματος και των προσπειραματικών αγγείων, οι οποίες προκύπτουν από το διαβητικό υπόστρωμα και την επίδραση αγγειοδραστικών παραγόντων (ενδονεφρικό σύστημα ρενίνης αγγειοτενσίνης αλδοστερόνης). Άλλος σημαντικός φαινότυπος είναι ο «αυξητικός», ο οποίος χαρακτηρίζεται από μεγέθυνση του νεφρού λόγω υπερτροφίας και υπερπλασίας. Το εγγύς σωληνάριο καταλαμβάνει το μεγαλύτερο μέρος της μάζας του φλοιού και κατέχει το μεγαλύτερο μερίδιο της νεφρικής αύξησης (σωληναριοκεντρική θεώρηση της



Διαβητικής Νεφροπάθειας). Καθώς το σωληνάριο αυξάνεται, περισσότερο διήθημα επαναρροφάται και λιγότερο φθάνει στην πυκνή κηλίδα. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα την διέγερση του σωληναριοσπειραματικού μηχανισμού ανατροφοδότησης και αύξηση της ροής σπειραματικής διήθησης. Σαν αποτέλεσμα του διαβητικού υποστρώματος και της υπερδιήθησης, το σπείραμα διηθεί αυξημένες ποσότητες πρωτεϊνών, αυξητικών παραγόντων και AGEs, τα οποία επάγουν το οξειδωτικό στρές και την διάμεση φλεγμονή, με αποτέλεσμα υποξία και ίνωση τα οποία θα καθορίσουν την νεφρική νόσο.

Η ανακάλυψη και διαλεύκανση της μοριακής παθοφυσιολογίας των καθοριστικών νοσογόνων μηχανισμών, μπορεί να βοηθήσουν στην πρόβλεψη των ασθενών που θα εμφανίσουν διαβητική νεφροπάθεια και στην ανάπτυξη θεραπευτικών στρατηγικών οι οποίες θα στοχεύουν σε αυτούς τους μηχανισμούς.

## **Bibliography**

- 1) Gerstein HC, Mann JF, Yi Q, et al. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals. *JAMA* 2001; 286(4):421-6.
- 2) Vallon V and Komers R: Pathophysiology of the Diabetic Kidney. *Comprehensive Physiology* 2011, Vol 1, July: 1175-1232.
- 3) Brownlee M. The pathophysiology of diabetic complications: A unifying mechanism. *Diabetes* 54: 1615-1625, 2005.
- 4) Vallon V, Blantz RC, Thomson S. Glomerular hyperfiltration and the salt paradox in early type I diabetes mellitus: A tubulocentric view. *J Am Soc Nephrol* 14: 530-537, 2003.
- 5) Russo LM, Sandoval RM et al. The normal kidney filters nephrotic levels of albumin retrieved by proximal tubule cells: Retrieval is disrupted in nephrotic states. *Kidney Int*; 71: 504-513, 2007.
- 6) Nielsen SE, Sugaya T, et al. Urinary Liver-Type fatty Acid-Binding Protein Predicts Progression to nephropathy in Type 1 Diabetic Patients. *Diabetes Care*, 33 (6); 6 June: 1320-1324, 2010.
- 7) Jefferson JA, Shankland SJ and Richter RH. Proteinuria in diabetic kidney disease: A mechanistic viewpoint. *Kidney Int* ;74: 22-36, 2008.



## ΜΙΚΡΟ - ΑΛΒΟΥΜΙΝΟΥΡΙΑ ΣΤΗ ΔΙΑΒΗΤΙΚΗ ΝΕΦΡΟΠΑΘΕΙΑ: ΣΥΓΧΡΟΝΕΣ ΠΑΘΟΓΕΝΕΤΙΚΕΣ ΑΠΟΦΕΙΣ ΚΑΙ ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ

### ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΣΤΗ ΔΙΑΒΗΤΙΚΗ ΝΕΦΡΟΠΑΘΕΙΑ

Κυριακή Σταματέλου

Νεφρολόγος, MBA, Διευθύντρια Νεφρολογικής Μονάδας,  
Κλινική «ΚΥΑΝΟΥΣ ΣΤΑΥΡΟΣ», Αθήνα

#### Παγκόσμια Δεδομένα για το Διαβήτη

- Το 2011 366 εκατομμύρια άνθρωποι έπασχαν από διαβήτη. Μέχρι το 2030 θα έχουν αυξηθεί σε 552 εκατομμύρια.
- Ο αριθμός των ατόμων με διαβήτη τύπου 2 αυξάνεται σε όλες τις χώρες.
- Το 80% των ατόμων με διαβήτη ζουν σε χώρες χαμηλού και μεσαίου εισοδήματος.
- Ο μεγαλύτερος αριθμός των ανθρώπων με διαβήτη είναι ηλικίας 40 έως 59 ετών.
- 183 εκατομμύρια άνθρωποι που έχουν διαβήτη είναι αδιάγνωστοι (50%).
- Το 2011 ο διαβήτης προκάλεσε 4,6 εκατομμύρια θανάτους.
- 465 δισεκατομμύρια δολάρια δόθηκαν το 2011 σε δαπάνες υγείας για το διαβήτη δηλαδή 11% των συνολικών δαπανών υγείας για ενήλικες 20 - 79 ετών.
- Κάθε χρόνο 78.000 παιδιά αναμένεται να αναπτύξουν διαβήτη.

Ο αριθμός των ατόμων που διαγιγνώσκονται με σακχαρώδη διαβήτη αυξάνεται συνεχώς σε παγκόσμιο επίπεδο. Παράλληλα αυξάνεται η επιβίωση των διαβητικών ασθενών οδηγώντας τον επιπολασμό της νόσου σε ραγδαία αύξηση. Η Διεθνής Ομοσπονδία για το Διαβήτη εκτιμά ότι ο παγκόσμιος επιπολασμός της νόσου αυξήθηκε από 135 εκατομμύρια ασθενείς που ήταν το 1995 σε 285 εκατομμύρια ασθενείς το 2010, ποσοστό που αντιπροσωπεύει το 6% του πληθυσμού ηλικίας 20-79 ετών. Ο αριθμός αυτός αναμένεται να φθάσει τα 438 εκατομμύρια ασθενών ή 7,7% του πληθυσμού το 2030.

Η ταχεία αύξηση του διαβήτη τροφοδοτείται κυρίως από τη γήρανση του πληθυσμού, τον ανθυγιεινό τρόπο ζωής, την παχυσαρκία, την κακή διατροφή και την έλλειψη άσκησης. Επιπλέον, μεγάλος αριθμός ατόμων με διαβήτη παραμένουν αδιάγνωστα ή δεν διαγιγνώσκονται έγκαιρα ώστε να αποτραπεί η εμφάνιση των επιπλοκών της νόσου.

#### Διαβητική Νεφροπάθεια

Η διαβητική νεφροπάθεια, ΔΝ, ή Διαβητική Νεφρική Νόσος, ΔΝΝ, είναι μια από τις πιο σοβαρές επιπλοκές του σακχαρώδη διαβήτη και χαρακτηρίζεται από επίμονη λευκωματουρία (> 300 mg ανά 24 ώρες ή 200 μg/min, ή λόγος λευκωματίνης προς κρεατινίνη ούρων > 300 mg/g) και από μη αναστρέψιμη μείωση της νεφρικής λειτουργίας.

Η αύξηση του σακχαρώδη διαβήτη, έχει καταστήσει τη διαβητική νεφροπάθεια μια παγκόσμια επιδημία. Η ΔΝ είναι η κύρια αιτία ΧΝΝ τελικού σταδίου στις Ηνωμένες Πολιτείες, την Ευρώπη και την Ιαπωνία. Ακόμα και στην Ινδία την Κίνα και σε άλλα μέρη του αναπτυσσόμενου κόσμου ο αριθμός των προσβεβλημένων ασθενών αυξάνεται με ταχείς ρυθμούς, δημιουργώντας μια παγκόσμια επιβάρυνση τόσο για τους ασθενείς αλλά και για τα συστήματα υγείας.

Η φυσική πορεία της ΔΝ περιλαμβάνει τη μικρολευκωματινουρία, τη λευκωματουρία και την έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας με κατάληξη τη ΧΝΝ τελικού σταδίου.

Σε σύγκριση με τους Ευρωπαίους, τα άτομα Αφρικανικής, Ασιατικής, Ινδικής και Ισπανικής καταγωγής και οι κάτοικοι των νησιών του Ειρηνικού εμφανίζουν αυξημένη ΔΝ.

## Διαβητική Νεφροπάθεια στο ΣΔ τύπου 1

Οι μεγάλες επιδημιολογικές μελέτες δείχνουν ότι στη ΔΝ ο κίνδυνος της έκπτωσης της νεφρικής λειτουργίας, της εξέλιξης σε ΧΝΝ τελικού σταδίου και της αυξημένης θνητότητας συσχετίζεται άμεσα με τα επίπεδα της λευκωματουρίας.

Η αναφερόμενη επίπτωση της λευκωματουρίας, της ΧΝΝ τελικού σταδίου και του θανάτου ποικίλει ανά τον κόσμο. Η αθροιστική 30ετής επίπτωση της λευκωματουρίας κυμαίνεται σήμερα από 11% έως 32% και της ΧΝΝ τελικού σταδίου από 3.3% έως 7.8%. Αυτά τα ποσοστά είναι γενικά χαμηλότερα από τα αντίστοιχα πριν το 2000.

Παράγοντες κινδύνου για την εξέλιξη της ΔΝ από μικρολευκωματινουργία σε λευκωματουρία και ΧΝΝ τελικού σταδίου, εκτός από τα υψηλά επίπεδα γλυκόζης και γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης είναι η υψηλή αρτηριακή πίεση, η δυσλιπιδαιμία η διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια και το κάπνισμα.

Σύμφωνα με πρόσφατα επιδημιολογικά δεδομένα η υποτροφή της μικρολευκωματινουργίας είναι πιο συχνή από την εξέλιξη σε λευκωματουρία και τελικό στάδιο ΧΝΝ.

Ως προς την επιβίωση, ο ασθενής με ΔΝ και λευκωματουρία είναι πλέον πιθανότερο να εξελίξει τη νόσο του σε ΧΝΝ τελικού σταδίου και λιγότερο πιθανό να αποβιώσει.

Η καρδιοαγγειακή νόσος αποτελεί την κύρια αιτία θανάτου στους ασθενείς με ΔΝ.

## Διαβητική Νεφροπάθεια στο ΣΔ τύπου 2

Όπως και στο ΣΔ τύπου 1, ο κίνδυνος εμφάνισης ΧΝΝ τελικού σταδίου και θανάτου στο διαβήτη τύπου 2 κλιμακώνεται ανάλογα με το επίπεδο της λευκωματουρίας.

Ο επιπολασμός της μικρολευκωματινουργίας στο ΣΔ τύπου 2 είναι 25% έως 35% και της λευκωματουρίας 3.5% έως 20.5%. Στη μελέτη DEMAND, ασθενείς με ΣΔ τύπου 2, ο επιπολασμός της μικρολευκωματινουργίας ήταν συνολικά 39%.

Ο ετήσιος ρυθμός μεταβολής του φυσιολογικού λευκώματος ούρων σε μικρολευκωματινουργία κυμαίνεται από 2% έως 4%, της μικρολευκωματινουργίας σε λευκωματουρία από 2.8% έως 5.4%, και της λευκωματουρίας σε τελικό στάδιο ΧΝΝ ή υψηλή κρεατινίνη ορού είναι 2.3%.

Η υπεργλυκαιμία είναι σημαντικός παράγων κινδύνου για την εξέλιξη της ΔΝ. Οι μελέτες έδειξαν ότι στα πρώιμα στάδια της μικρολευκωματινουργίας η εντατική θεραπεία της υπεργλυκαιμίας μπορεί να επιβραδύνει την εξέλιξη σε λευκωματουρία. Το ίδιο δεν είναι σαφές για την εξέλιξη της εγκατεστημένης λευκωματουρίας σε ΧΝΝ τελικού σταδίου.

Σύμφωνα με τη μελέτη ACCORD η εντατική θεραπεία της υπεργλυκαιμίας ( $HbA1C < 6.0\%$ ) ελαττώνει τον κίνδυνο εμφάνισης μικρολευκωματινουργίας κατά 15% και της λευκωματουρίας κατά 28% σε σχέση με τη συμβατική θεραπεία ( $HbA1C 7.0\% - 7.9\%$ ). Τα αποτελέσματα της ADVANCE ήταν παρόμοια, με ελάττωση του κινδύνου επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας κατά 21% και του κινδύνου ΧΝΝ τελικού σταδίου κατά 65% στην ομάδα εντατικής θεραπείας του ΣΔ.

## ΧΝΝ τελικού σταδίου λόγω ΣΔ

Στις ΗΠΑ, Καναδά, Ευρώπη Αυστραλία και Ιαπωνία η ΔΝ κυρίως λόγω ΣΔ τύπου 2 είναι η συχνότερη αιτία ΧΝΝ τελικού σταδίου. Το αισιόδοξο μήνυμα είναι ότι η επίπτωση νέων ασθενών με ΧΝΝ τελικού σταδίου λόγω διαβήτη η οποία τα προηγούμενα 30 χρόνια αυξανόταν, μετά το 2000 φαίνεται να έχει σταθεροποιηθεί.

Στην αλλαγή της φυσικής πορείας της ΔΝ που διαπιστώνεται παγκόσμια θεωρούμε ότι έχουν συμβάλει η καλύτερη παρακολούθηση του σακχάρου, οι δυναμικές θεραπευτικές παρεμβάσεις και ιδιαίτερα η ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης με τη χρήση αΜΕΑ αλλά και η ελάττωση παραγόντων κινδύνου όπως είναι η δυσλιπιδαιμία, το κάπνισμα και η παχυσαρκία.

Παρά τη σταθεροποίηση της επίπτωσης, ο αριθμός των ατόμων με ΧΝΝ τελικού σταδίου λόγω διαβήτη αυξάνεται, γεγονός που σε καμία περίπτωση δεν δηλώνει αύξηση αυτού καθ' αυτού του κινδύνου για ΔΝ ο οποίος θεωρείται ότι μειώνεται.

Η αύξηση των διαβητικών με ΧΝΝ τελικού σταδίου ερμηνεύεται πρώτον από την παγκόσμια αύξηση του απόλυτου αριθμού των ατόμων με διαβήτη και δεύτερον από τη μείωση της ηλικίας έναρξης του διαβήτη τύπου 2. Το πρώτο προκύπτει από τα στοιχεία της ΠΟΥ που προβλέπει ότι τα σημερινά 177 εκατομμύρια διαγνωσμένοι διαβητικοί θα γίνουν 360 εκατομμύρια μέχρι το 2030. Το δεύτερο συμβαίνει γιατί αφενός η επιβίωση των διαβητικών έχει βελτιωθεί και αφετέρου γιατί μακρύτεροι χρόνοι από την έναρξη της νόσου δίνουν μεγαλύτερο περιθώριο ανάπτυξης επιπλοκών. Τέλος, οι διαβητικοί ασθενείς έχουν πλέον πλήρη πρόσβαση σε υπηρεσίες όπως η υποκατάσταση της νεφρικής λειτουργίας, κάτι που δεν συνέβαινε στο παρελθόν.

### **Διαβητική Νεφροπάθεια χωρίς λευκωματουρία**

Η έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας που δε συνοδεύεται από λευκωματουρία αποτελεί συχνή μορφή εμφάνισης ΔΝ στο διαβήτη τύπου 2. Η πρόσφατη ιταλική μελέτη RIACE ανατρέπει παλαιότερες απόψεις σύμφωνα με τις οποίες η εμφάνιση της μη -λευκωματουρικής μορφής ΔΝ είναι αποτέλεσμα 1. της διαφορετικής ηλικιακής κατηγοριοποίησης της ΧΝΝ σταδίου 3 και άνω και 2. της διαδεδομένης χρήσης αναστολέων συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης.

Γενικά η μελέτη της μη-λευκωματουρικής ΔΝ αποκαλύπτει ότι η απώλεια της νεφρικής λειτουργίας 1. δε σχετίζεται απαραίτητα με την εμφάνιση λευκωματουρίας και 2. μπορεί να συμβεί χωρίς καν μικρολευκωματουρία ή ταυτόχρονα με την εμφάνιση αυτής.

Ο λευκωματουρικός δηλαδή φαινότυπος και η φυσική πορεία της νόσου που περιλαμβάνει την εμφάνιση της μικρολευκωματουρίας, το πέρασμα σε λευκωματουρία και τέλος την κατάληξη σε ΧΝΝ τελικού σταδίου έχει τροποποιηθεί καθώς η λευκωματουρία μπορεί να μην υπάρξει καθόλου ή συχνά υποστρέφει και η έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας μπορεί να συμβεί χωρίς αυτή.

### **Διαβητική Νεφροπάθεια σε προ - διαβήτη**

Όσον αφορά τη νεφρική λειτουργία στον προ-διαβήτη οι μελέτες σε ασθενείς σε προ-διαβητικά στάδια αποκαλύπτουν πρώιμες νεφρικές βλάβες που εκφράζονται με λευκωματουρία και διαταραχή του GFR. Οι υποκλινικές μεταβολές που συμβαίνουν στα πρώτα στάδια της νόσου δηλαδή η υπερδιήθηση και η έκπτωση του GFR, έχουν πιθανότατα προγνωστική αξία για την εξέλιξη του σακχαρώδη διαβήτη σε βαθμό όμως και με τρόπο που δεν έχει αποσαφηνιστεί.

Τέλος, σχετικά με τον καρδιοαγγειακό κίνδυνο, οι δύο μορφές της ΔΝ, με και χωρίς λευκωματουρία έχουν διαφορετική θνητότητα. Η λευκωματουρία αποτελεί ισχυρό παράγοντα κινδύνου για καρδιοαγγειακά επεισόδια ενώ η καταστολή της λευκωματουρίας είναι ο ισχυρότερος μακροπρόθεσμος ευνοϊκός παράγων για τη μείωση του καρδιοαγγειακού κινδύνου σε διαβητικούς ασθενείς.

### **Βιβλιογραφία**

1. Gilbertson DT, Collins AJ. The increasing burden of diabetes in United States ESRD patients. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 646a.
2. Burrows NR, Li Y, Geiss LS. Incidence of treatment for end-stage renal disease among individuals with diabetes in the US continues to decline. *Diabetes Care* 2010; 33:73-77.
3. Rossing P, de Zeeuw D. Need for better diabetes treatment for improved renal outcome. *Kidney Int* 2011; 79 (Suppl 120): S28-S32.
4. Van Dijk PC, Jager KJ, Stengel B *et al*. Renal replacement therapy for diabetic end-stage renal disease: data from 10 registries in Europe (1991-2000). *Kidney Int* 2005; 67: 1489-1499.
5. Parving HH, Lewis JB, Ravid M *et al*. Prevalence and risk factors for microalbuminuria in a referred cohort of type II diabetic patients: A global perspective. *Kidney Int* 2006; 69: 2057-2063.
6. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. (1993). "The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus". *N Engl J Med*. 329(14): 977-86.

7. Rossing P, Hougaard P, Parving HH. Risk factors for development of incipient and overt diabetic nephropathy in type 1 diabetic patients: a 10-year prospective observational study. *Diabetes Care*. 2002 May;25(5):859-64.
8. lan H. de Boer, MD, Tessa C. Rue, Patricia A. Cleary et al Long-term renal outcomes of patients with type 1 diabetes and microalbuminuria: an analysis of the DCCT/EDiC cohort. *Arch Intern Med*. 2011 March 14; 171(5): 412-420.
9. The ADVANCE Collaborative Group. Intensive Blood Glucose Control and Vascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes *N Engl J Med* 358:24 2008. |
10. International Diabetes Federation, "IDF Diabetes Atlas 2013, The global burden" στο [www.idf.org](http://www.idf.org).
11. Slinin Y, Ishani A, Rector T et al. Management of Hyperglycemia, Dyslipidemia, and Albuminuria in Patients With Diabetes and CKD: A Systematic Review for a KDOQI Clinical Practice Guideline *Am J Kidney Dis*. 2012 60(5):747-769.
12. Farag Y M, Gaballa M R Diabetes: an overview of a rising epidemic *Nephrol Dial Transplant*. 2011 Jan;26(1):28-35.
13. Caroline Jane Magri and Stephen Fava (2012). Diabetic Nephropathy: A Cardiovascular Risk Factor, *Diseases of Renal Parenchyma InTech*, Available from: <http://www.intechopen.com/books/diseases-of-renal-parenchyma/diabetic-nephropathy-a-cardiovascular-riskfactor>.
14. Anne T. Reutens. Epidemiology of Diabetic Kidney Disease *Med Clin N Am* 97 (2013) 1-18.

## ΝΕΕΣ ΤΑΣΕΙΣ ΣΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΟΥ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ ΚΑΙ ΤΗΣ ΔΙΑΒΗΤΙΚΗΣ ΝΕΦΡΟΠΑΘΕΙΑΣ: ΠΡΩΤΟΓΕΝΗΣ ΚΑΙ ΔΕΥΤΕΡΟΓΕΝΗΣ ΠΡΟΛΗΨΗ

Ανέστης Ζαντίδης

Ειδικός Παθολόγος, Επιστημονικός Συνεργάτης Α΄ Προπαιδευτικής Παθολογικής Κλινικής  
Α.Π.Θ., Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης «ΑΧΕΠΑ», Θεσσαλονίκη

Ο Σακχαρώδης διαβήτης (ΣΔ) αποτελεί μια παγκόσμια πανδημία. Υπολογίζεται ότι υπάρχουν 285 εκατομμύρια ασθενείς με ΣΔ σε ολόκληρο τον κόσμο και ότι το ποσοστό τους θα αυξηθεί κατά 54% μέχρι το 2030 φθάνοντας τα 438 εκατομμύρια<sup>(1)</sup>. Η διαβητική νεφροπάθεια (ΔΝ), κατά άλλους διαβητική νεφρική νόσος (ΔΝΝ), αποτελεί τη συχνότερη αιτία ασθενών που καταλήγουν σε αιμοκάθαρση κατέχοντας ποσοστό 25% επί του συνόλου<sup>(2,3)</sup>.

Ως κλινικές εκδηλώσεις της ΔΝΝ θεωρούνται η μείωση της σπειραματικής διήθησης (glomerular filtration rate-GFR) και η αύξηση της αποβαλλόμενης πρωτεΐνης μετά ούρα (urinary albumin excretion-UAE) χωρίς όμως να αποκλείεται η απουσία κάποιας από αυτές σε ασθενείς με διαβητική νεφροπάθεια<sup>(2,4,5)</sup>.

Ο ΣΔ αποτελεί τη βασική αιτία εμφάνισης της διαβητικής νεφρικής νόσου παρόλο που οι μηχανισμοί που εμπλέκονται στην παθογένειά της είναι περίπλοκοι και αλληλεπικαλυπτόμενοι<sup>(4)</sup>. Στη σύγχρονη θεώρηση η ΔΝΝ είναι το αποτέλεσμα μεταβολικών και αιμοδυναμικών αλληλεπιδράσεων που έχουν ως κύριο εναρκτητήριο ερέθισμα την βασική μεταβολική επιπλοκή του σακχαρώδη διαβήτη που είναι η υπεργλυκαιμία<sup>(6)</sup>. Παρόλα ταύτα, η ΔΝΝ παρουσιάζεται μόνο στο 30-40% των ασθενών με ΣΔ και μάλιστα ανεξαρτήτως της γλυκαιμικής ρύθμισης. Αυτό οδηγεί στο συμπέρασμα ότι η υπεργλυκαιμία αποτελεί μεν απαραίτητη αλλά όχι ικανή προϋπόθεση για την εμφάνιση της ΔΝΝ και ότι θα πρέπει να υπάρξει ένας συνδυασμός κάποιας γενετικής προδιάθεσης η οποία μαζί με περιβαλλοντικούς παράγοντες θα οδηγήσει στη διαβητική νεφροπάθεια, στα πλαίσια ΣΔ<sup>(2,4,6,7,8)</sup>. Πλήθος μελετών τόσο σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 (ΣΔτ1)<sup>(9,10,11,12)</sup> όσο και σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 (ΣΔτ2)<sup>(13,14,15,16,17)</sup> έχουν αναδείξει ένα μεγάλο αριθμό τέτοιων παραγόντων κινδύνου. Από αυτούς βασικοί τροποποιησιμοί παράγοντες που θα μπορούσαν να αποτελέσουν στόχους για την καθυστέρηση της εμφάνισης αλλά και της επιδείνωσής της ΔΝΝ αποτελούν: ο καλός γλυκαιμικός έλεγχος, η αντιμετώπιση της αρτηριακής υπέρτασης, η ρύθμιση του λιπιδαιμικού προφίλ, η επίτευξη ιδανικού σωματικού βάρους και η διακοπή του καπνίσματος<sup>(4)</sup>.

Μια άλλη διάσταση του ΣΔ στα πλαίσια νεφροπάθειας είναι η μεγάλη αύξηση του καρδιαγγειακού κινδύνου. Είναι γνωστό ότι ο ΣΔ θεωρείται ισοδύναμο στεφανιαίας νόσου και ότι συνήθως συνυπάρχει με την υπέρταση και τη δυσλιπιδαιμία<sup>(8)</sup>. Αν σε αυτό προσθέσουμε το γεγονός ότι η αλβουμινουρία και η μείωση του GFR έχουν αναδειχτεί σε δύο επιπλέον ανεξάρτητους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου<sup>(3,4,18)</sup> γίνεται αντιληπτό ότι η πιθανότητα καρδιαγγειακής νόσου σε ασθενείς με ΣΔ και ΔΝΝ αυξάνει δραματικά. Η συνύπαρξη όλων αυτών των παραγόντων δίνει ξεχωριστή σημασία στην αποτελεσματική αντιμετώπιση της υπεργλυκαιμίας και μετά την εμφάνιση της ΔΝΝ με σκοπό τη μείωση της θνητότητας αναλογιζόμενοι το γεγονός ότι η καρδιαγγειακή νόσος είναι πρώτη αιτία θανάτου σε ασθενείς με ΣΔ<sup>(1)</sup>.

Η άριστη ρύθμιση του ΣΔ έχει επομένως τεράστια σημασία τόσο στην πρωτογενή - ως γενεσιουργού αιτίας - όσο και στη δευτερογενή πρόληψη της ΔΝΝ καθώς θα μειώσει τον ήδη αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο. Οι στόχοι για τη ρύθμιση του ΣΔ έχουν αναθεωρηθεί προσφάτως από μεγάλους οργανισμούς όπως το American Diabetes Association (standards of medical care in diabetes-2013)<sup>(6)</sup> όσο και το National Kidney Foundation (KDOQI clinical practice guideline for diabetes and ckd: 2012 update)<sup>(19)</sup>.

Ο αναθεωρημένος στόχος για τη HbA1c είναι γύρω στο (αλλά κάτω από) 7% σύμφωνα με τις τελευταίες οδηγίες της ADA (2013)<sup>(6)</sup> αλλά και της NKF/KDOQI (2012)<sup>(19)</sup>. Η ADA προτείνει



πιο αυστηρούς στόχους ρύθμισης (HbA1c<6,5%) μόνο σε επιλεγμένες περιπτώσεις ασθενών που μπορούν να τους επιτύχουν χωρίς σημαντική υπογλυκαιμία, θεωρώντας κατάλληλους αυτούς τους ασθενείς που έχουν μικρή διάρκεια διαβήτη, που δεν έχουν ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου και που υπολογίζεται ότι διαθέτουν μεγάλο προσδόκιμο επιβίωσης<sup>(8)</sup>.

Οι στόχοι αυτοί προκύπτουν από μεγάλες μελέτες αναφοράς όπως τη DCCT και τη DCCT/EDIC σε ασθενείς με ΣΔτ1 και τη UKPDS σε ασθενείς με ΣΔτ2 όπου φάνηκε ο ευεργετικός ρόλος του αυστηρού γλυκαιμικού ελέγχου (HbA1c~7%) στις μικροαγγειοπαθητικές διαβητικές επιπλοκές. Επιδημιολογικές αναλύσεις αυτών των μελετών ανέδειξαν μια σχεδόν γραμμική συσχέτιση μεταξύ της μείωσης των μικροαγγειακών επιπλοκών με τη μείωση της HbA1c οδηγώντας στο συμπέρασμα ότι όσο καλύτερος είναι ο γλυκαιμικός έλεγχος τόσο χαμηλότερος και ο κίνδυνος εμφάνισης ΔNN. Τρεις πιο πρόσφατες μελέτες σε ασθενείς με ΣΔτ2 (ADVANCE, ACCORD, VADT) απέδειξαν την παραπάνω συσχέτιση διότι και στις τρεις φάνηκε όφελος στην εμφάνιση των μικροαγγειοπαθητικών επιπλοκών (μείωση αλβουμινουρίας) στα εντατικοποιημένα σκέλη τους, όπου επιτεύχθηκε μείωση της HbA1c σε επίπεδα <7%. Αξίζει να σημειωθεί ωστόσο ότι στις μελέτες αυτές ο αυστηρότερος γλυκαιμικός έλεγχος δε σχετίστηκε με στατιστικώς σημαντικά οφέλη στη διατήρηση της σπειραματικής διήθησης. Παρόλα ταύτα το γεγονός ότι ο αυστηρός γλυκαιμικός έλεγχος καθυστερεί την εμφάνιση μικροαλβουμινουρίας και την μετάπτωσή της σε μακροαλβουμινουρία πιθανώς να συνεπάγεται και καθυστέρηση της εμφάνισης νεφρικής νόσου τελικού σταδίου. Όσον αφορά τις μακροαγγειακές επιπλοκές, η μελέτη DCCT/EDIC και η μακρόχρονη παρακολούθηση των ασθενών της UKPDS έδειξαν ότι η HbA1c~7% σχετίστηκε και με σημαντική μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου. Πρέπει να σημειωθεί ωστόσο ότι τα οφέλη που περιγράφηκαν στη UKPDS αφορούσαν σε ασθενείς με ΣΔτ2 πρόσφατης διάγνωσης. Αντιθέτως στις μελέτες ADVANCE, ACCORD και VADT που αφορούσαν σε ασθενείς με μακροχρόνιο ΣΔτ2 και παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου ή γνωστή καρδιαγγειακή νόσο ο αυστηρός γλυκαιμικός έλεγχος (HbA1c<7%) δεν ανέδειξε σημαντικά οφέλη. Επιπροσθέτως στην ACCORD φάνηκε αυξημένος κίνδυνος θανάτου στους ασθενείς του εντατικοποιημένου σκέλους που σχετίστηκε με τον αυξημένο κίνδυνο υπογλυκαιμίας και η μελέτη σταμάτησε πρόωρα. Περαιτέρω αναλύσεις των παραπάνω μελετών έδειξαν ότι ο αυστηρός γλυκαιμικός έλεγχος ίσως τελικά μειώνει τον καρδιαγγειακό κίνδυνο και ότι το ευεργετικό αποτέλεσμα μάλλον εξαρτάται από την ύπαρξη ή όχι αθηρωμάτωσης, καρδιαγγειακής νόσου αλλά και από τη διάρκεια του ΣΔ. Εξαιτίας αυτών των ευρημάτων η ADA προτείνει πιο χαλαρούς στόχους (HbA1c<8%) σε ασθενείς με ιστορικό βαριάς υπογλυκαιμίας, μακρόχρονο διαβήτη, προχωρημένες μικρο/μακροαγγειακές επιπλοκές και μικρό προσδόκιμο επιβίωσης. Ομοίως η NFK/KDOQI το 2012 αναθεώρησε τις συστάσεις της προς πιο χαλαρούς στόχους, μη συστήνοντας HbA1c<7% σε ασθενείς με κίνδυνο υπογλυκαιμίας (αναγνωρίζοντας τον αυξημένο κίνδυνο υπογλυκαιμίας σε ασθενείς με προχωρημένη ΔNN) και επιτρέποντας στόχους HbA1c>7% σε ασθενείς με κίνδυνο υπογλυκαιμίας, περιορισμένο προσδόκιμο επιβίωσης και συνυπάρχουσες παθολογικές καταστάσεις (θεωρώντας ως επιθυμητό στόχο αυτόν των συμβατικών σκελών των ACCORD, ADVANCE, VADT δηλαδή HbA1c από 7,3-8,4%). Αξίζει να αναφερθεί ότι χρειάζεται μεγάλο χρονικό διάστημα μέχρι να σημειωθεί μείωση των διαβητικών επιπλοκών και για το λόγο αυτό το προσδόκιμο ζωής θα πρέπει να λαμβάνεται κατά νου<sup>(8,19)</sup>.

Από τα παραπάνω συνεπάγεται ότι η εμφάνιση της ΔNN περιπλέκει τη θεραπευτική αγωγή του ΣΔ, ειδικά σε ασθενείς με ΣΔτ2, αυξάνοντας σε προχωρημένα στάδια νεφρικής νόσου (στάδια 4-5) τον κίνδυνο υπογλυκαιμίας. Αυτό οφείλεται αφενός στη μειωμένη κάθαρση τόσο της ινσουλίνης όσο και των μεταβολιτών των αντιδιαβητικών δισκίων (ειδικά όταν το GFR μειωθεί κάτω από 30mL/min/1.73m<sup>2</sup>) και αφετέρου στη μειωμένη νεφρική νεογλυκογέννεση<sup>(4,19)</sup>. Για το λόγο αυτό είναι πολύ σημαντικό να γίνεται εκτίμηση του σταδίου της νεφρικής λειτουργίας πριν την έναρξη της αντιδιαβητικής αγωγής, μιας και από αυτό εξαρτάται η θεραπευτική προσέγγιση. Επίσης συνιστάται τακτικότερος αυτοέλεγχος σακχάρου<sup>(4,19)</sup>. Πιο ειδικά:

Μετφορμίνη: αποβάλλεται από τους νεφρούς. Η κάθαρσή της μειώνεται κατά 75% όταν το GFR υποχωρήσει κάτω από 60mL/min/1.73m<sup>2</sup> χωρίς όμως να μειωθεί παραπάνω μέχρι και

GFR 30mL/min/1.73m<sup>2</sup>. Παρότι αυτή η μείωση προκαλεί διπλασιασμό της ιστικής συγκέντρωσής της βρέθηκε ότι σχετίζεται μόνο με 3% πιθανότητα γαλακτικής οξέωσης και για αυτό διακοπή του φαρμάκου συνιστάται σε GFR< 30mL/min/1.73m<sup>2</sup>. Ένας πιο αδρός δείκτης είναι η διακοπή του φαρμάκου σε κρεατινίνη >1,5mg/dL σε άνδρες και >1,4mg/dL σε γυναίκες. Η μετφορμίνη δεν προκαλεί υπογλυκαιμία<sup>(4,19)</sup>.

Σουλφονουρίες: η πλειονότητά τους αποβάλλεται από τους νεφρούς. Οι σουλφονουρίες πρώτης γενιάς θα πρέπει γενικώς να αποφεύγονται. Ίσως μοναδική εξαίρεση αποτελεί η κλωροπροπαμίδη για GFR>50mL/min/1.73m<sup>2</sup> όπου θα πρέπει να χορηγείται με μειωμένη δόση κατά 50%. Από τις σουλφονουρίες δεύτερης γενιάς φάρμακο εκλογής αποτελεί η γλιπιζίδη για στάδια ΔΝΝ 3-5. Η γλυμεπιρίδη και η γλικλαζίδη θα μπορούσαν επίσης να χορηγηθούν με προσοχή σε ΔΝΝ σταδίου 3-5 με μείωση δόσολογίας<sup>(4,19)</sup>.

Μεγλιτινίδες: μεταβολίζονται στο ήπαρ και οι μεταβολίτες του αποβάλλονται κατά 90% με τη χολή (ρεπαγλινίδη) ή τα νεφρά (νατεγλινίδη). Παρόλο που η ρεπαγλινίδη διαθέτει χολική κάθαρση έχει βρεθεί ότι συσσωρεύεται στους ιστούς όταν το GFR<30mL/min/1.73m<sup>2</sup>. Τόσο η νατεγλινίδη όσο και η ρεπαγλινίδη μπορούν να χρησιμοποιηθούν χωρίς τροποποίηση δόσολογίας σε ήπια και μέτρια ΔΝΝ αλλά θα πρέπει να χορηγούνται σε μικρότερες δόσεις σε GFR<30 mL/min/1.73m<sup>2(4,19)</sup>.

Θειαζολιδινεδιόνες: μεταβολίζονται από το ήπαρ. Τόσο η ροζιγλιταζόνη όσο και η πιogliπιταζόνη δε χρειάζονται τροποποίηση δόσολογίας σε ΔΝΝ και επίσης έχει βρεθεί ότι μπορούν να μειώσουν τη λευκωματουρία σε ασθενείς με ΣΔ<sup>(2,4,5)</sup>. Εντούτοις η χρήση τους σχετίζεται με κατακράτηση υγρών και κατάγματα κάτι που θα πρέπει να συνηγορείται κατά τη χορήγηση τους σε προχωρημένα στάδια νεφρικής νόσου. Η ροζιγλιταζόνη έχει σχετιστεί με αύξηση καρδιαγγειακού κινδύνου<sup>(19)</sup>. Δε προκαλούν υπογλυκαιμία.

GLP-1 ανάλογα: Η εξενατίδη έχει νεφρική κάθαρση και επομένως η χρήση της δε συνιστάται σε ασθενείς με GFR<30 mL/min/1.73m<sup>2</sup>. Παρότι η λιραγλουτιδίδη δεν αποβάλλεται από τους νεφρούς η εμπειρία σε μέτρια ή σοβαρή ΔΝΝ είναι μικρή και η χρήση της δε συνιστάται σε GFR<60 mL/min/1.73m<sup>2</sup>. Σε υψηλότερες τιμές GFR δεν απαιτούνται τροποποιήσεις δόσολογίας<sup>(4,19)</sup>.

DPP4 αναστολείς: μεταβολίζονται σε ποικίλο βαθμό και αποβάλλονται από τα νεφρά. Μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε ΔΝΝ αλλά απαιτούνται μειώσεις στη δόσολογία σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (GFR<50 mL/min/1.73m<sup>2</sup>) τόσο για τη σιταγλιπτίνη και τη σαξαγλιπτίνη όσο και για τη βιλνταγλιπτίνη. Για τη λιναγλιπτίνη δεν απαιτείται τροποποίηση<sup>(4,19)</sup>.

Ακαρβόζη: αν και απορροφάται ελάχιστα έχει βρεθεί ότι μπορεί να συσσωρευτεί σε σοβαρή ΔΝΝ και δε συνιστάται σε GFR<25 mL/min/1.73m<sup>2(4,19)</sup>.

Ινσουλίνη: το ένα τρίτο της ινσουλίνης διασπάται από τους νεφρούς και για το λόγο αυτό η προχωρημένη νεφρική νόσος αυξάνει την παραμονή της στο σώμα. Είναι φάρμακο που η δόση του δεν εξαρτάται από τη νεφρική λειτουργία αλλά από την επίτευξη των στόχων συνηγορίζοντας τον κίνδυνο υπογλυκαιμιών<sup>(4,19)</sup>. Η ευελιξία αυτή είναι που τη καθιστά φάρμακο εκλογής σε προχωρημένα στάδια ΔΝΝ.

Ολοκληρώνοντας, πρέπει να αναφερθεί ότι η προσπάθεια καλής ρύθμισης και των υπολοίπων παραγόντων κινδύνου εμφάνισης ΔΝΝ και συγκεκριμένα της αρτηριακής πίεσης και της δυσλιπιδαιμίας (που συνήθως συνυπάρχουν με το ΣΔ) μέσα σε ένα πολυπαραγοντικό πλαίσιο επεμβάσεων που θα σκοπεύουν επίσης την αντιμετώπιση της παχυσαρκίας, με ισορροπημένη διατροφή και άσκηση αλλά και τη διακοπή του καπνίσματος είναι εξέχουσας σημασίας. Η αντιμετώπιση των παραπάνω παραγόντων έχουν ιδιαίτερη θέση τόσο στη πρωτογενή όσο και στη δευτερογενή πρόληψη της ΔΝΝ σε ασθενείς με ΣΔ μιας και είναι ταυτόχρονα παράγοντες κινδύνου καρδιαγγειακής νόσου<sup>(6,8,19)</sup>.

## Βιβλιογραφία

- 1) Hu FB. Globalization of diabetes: the role of diet, life style, and genes. *Diabetes care*. 2011 Jun;34(6):1249-57.
- 2) Gross JL, de Azevedo MJ, Silveiro SP, Canani LH, Caramori ML, Zelmanovitz T. Diabetic nephropathy: diagnosis, prevention, and treatment. *Diabetes Care*. 2005 Jan;28(1):164-76.
- 3) Fox CS, Matsushita K, Woodward M, Bilo HJ, Chalmers J, Heerspink HJ, Lee BJ, Perkins RM, Rossing P, Sairenchi T, Tonelli M, Vassalotti JA, Yamagishi K, Coresh J, de Jong PE, Wen CP, Nelson RG; Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium. Associations of kidney disease measures with mortality and end stage renal disease in individuals with and without diabetes: a meta-analysis. *Lancet*. 2012 Nov 10;380(9854):1662-73.
- 4) Bakris GL. Recognition, pathogenesis, and treatment of different stages of nephropathy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Mayo Clin Proc*. 2011 May;86(5):444-56.
- 5) National Kidney Foundation. KDOQI™. Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Diabetes and Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis* 49:S1-S180, 2007 (suppl 2).
- 6) Francesco P, Schena and Loreto Gesualdo. Pathogenetic Mechanisms of Diabetic Nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 16: S30–S33, 2005.
- 7) Paola Fioretto, Marino Bruseghin, Ilaria Berto, Pietro Gallina, Enzo Manzato, and Michele Mussap. Renal Protection in Diabetes: Role of Glycemic Control. *J Am Soc Nephrol* 17: S86 - S89, 2006.
- 8) American diabetes association. Standards of medical care in diabetes - 2013. *DIABETES CARE*, VOLUME 36, SUPPLEMENT 1, JANUARY 2013 S11-S66.
- 9) Quinn M, Angelico MC, Warram JH, Krolewski AS. Familial factors determine the development of diabetic nephropathy in patients with IDDM. *Diabetologia*. 1996 Aug;39(8):940-5.
- 10) Risk factors for development of microalbuminuria in insulin dependent diabetic patients: a cohort study. Microalbuminuria Collaborative Study Group, United Kingdom. *BMJ*. 1993 May 8; 306(6887): 1235-1239.
- 11) Predictors of the development of microalbuminuria in patients with type 1 diabetes mellitus: a seven-year prospective study. The Microalbuminuria Collaborative Study Group. *Diabet Med*. 1999 Nov;16(11):918-25.
- 12) Cobas RA, Santos B, da Silva PC, Neves R, Gomes MB. Progression to microalbuminuria in patients with type 1 diabetes: a seven-year prospective study. *Diabetol Metab Syndr*. 2011 Aug 26;3:21. doi: 10.1186/1758-5996-3-21.
- 13) Retnakaran R, Cull CA, Thorne KI, Adler AI, Holman RR; UKPDS Study Group. Risk factors for renal dysfunction in type 2 diabetes: U.K. Prospective Diabetes Study 74. *Diabetes*. 2006 Jun;55(6):1832-9.
- 14) Afghahi H, Cederholm J, Eliasson B, Zethelius B, Gudbjörnsdóttir S, Hadimeri H, Svensson MK. Risk factors for the development of albuminuria and renal impairment in type 2 diabetes—the Swedish National Diabetes Register (NDR). *Nephrol Dial Transplant*. 2011 Apr;26(4):1236-43.
- 15) Yokoyama H, Sone H, Oishi M, Kawai K, Fukumoto Y, Kobayashi M; Japan Diabetes Clinical Data Management Study Group. Prevalence of albuminuria and renal insufficiency and associated clinical factors in type 2 diabetes: the Japan Diabetes Clinical Data Management study (JDDM15). *Nephrol Dial Transplant*. 2009 Apr;24(4):1212-9.
- 16) Babazono T, Hanai K, Suzuki K, Kiuchi Y, Inoue A, Tanaka M, Tanaka N, Hase M, Ishii A, Iwamoto Y. Lower haemoglobin level and subsequent decline in kidney function in type 2 diabetic adults without clinical albuminuria. *Diabetologia*. 2006 Jun;49(6):1387-93. Epub 2006 Apr 13.
- 17) Altemtam N, Russell J, El Nahas M. A study of the natural history of diabetic kidney disease (DKD). *Nephrol Dial Transplant*. 2012 May;27(5):1847-54.
- 18) Ninomiya T, Perkovic V, de Galan BE, Zoungas S, Pillai A, Jardine M, Patel A, Cass A, Neal B, Poulter N, Mogensen CE, Cooper M, Marre M, Williams B, Hamet P, Mancia G, Woodward M, Macmahon S, Chalmers J; ADVANCE Collaborative Group. Albuminuria and kidney function independently predict cardiovascular and renal outcomes in diabetes. *J Am Soc Nephrol*. 2009 Aug;20(8):1813-21.
- 19) National Kidney Foundation. KDOQI Clinical Practice Guideline for Diabetes and CKD: 2012 Update. *Am J Kidney Dis*. 2012 Nov;60(5):850-86.

**ΝΕΕΣ ΤΑΣΕΙΣ ΣΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΟΥ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ  
ΚΑΙ ΤΗΣ ΔΙΑΒΗΤΙΚΗΣ ΝΕΦΡΟΠΑΘΕΙΑΣ:  
ΝΕΑ ΦΑΡΜΑΚΑ ΣΤΗ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΦΑΡΕΤΡΑ ΤΟΥ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ  
ΚΑΙ ΤΗΣ ΔΙΑΒΗΤΙΚΗΣ ΝΕΦΡΟΠΑΘΕΙΑΣ**

**Φώτιος Ηλιάδης**

Λέκτορας Παθολογίας - Διαβητολογίας, Α΄ Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική Α.Π.Θ.,  
Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης «ΑΧΕΠΑ», Θεσσαλονίκη

**A. Αντιμετώπιση της υπεργλυκαιμίας σε Διαβητική Νεφρική Νόσο**

Ο σακχαρώδης διαβήτης (ΣΔ) αποτελεί σήμερα τη συχνότερη αιτία χρόνιας νεφρικής νόσου (ΧΝΝ). Κατά συνέπεια, ΣΔ και ΧΝΝ συχνά συνυπάρχουν, με αποτέλεσμα πολλές φορές να απαιτείται γλυκαιμική ρύθμιση επί υπέρβασως μειωμένης νεφρικής λειτουργίας. Ωστόσο, η επίτευξη του γλυκαιμικού ελέγχου των διαβητικών ασθενών με επηρεασμένη νεφρική λειτουργία παρουσιάζει ξεχωριστές ιδιαιτερότητες, γεγονός που συχνά προβληματίζει τους κλινικούς ιατρούς. Οι ιδιαιτερότητες αυτές οφείλονται α) στη διαταραχή του μεταβολισμού και της δράσης της ινσουλίνης, τόσο της ενδογενούς παραγόμενης όσο και της εξωγενώς χορηγούμενης, β) στη μείωση της νεφρικής γλυκονογένεσης και τέλος γ) στη διαταραχή του μεταβολισμού και της δράσης των αντιδιαβητικών δισκίων. Συγκεκριμένα η μεταformίνη δεν θα πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με  $GFR < 30 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ , λόγω αυξημένου κινδύνου εμφάνισης γαλακτικής οξέωσης. Σε αυτούς τους ασθενείς θα πρέπει να αποφεύγεται και η χορήγηση σουλφονουριών λόγω του αυξημένου κινδύνου εμφάνισης σοβαρών υπογλυκαιμικών επεισοδίων. Η πιογλιταζόνη προκαλεί κατακράτηση υγρών και αυξάνει τον κίνδυνο καταγμάτων γεγονός που καθιστά επισφαλή τη χορήγησή της σε ασθενείς με Χρόνια Νεφρική Νόσο, οι οποίοι σε μεγάλο ποσοστό παρουσιάζουν καρδιακή ανεπάρκεια, αλλά και οστική νόσο. Οι γλινίδες, μη σουλφονουρικά εκκρηταγωγά, και ιδιαίτερα η ρεπαγλινίδη ήταν μέχρι πρότινος το μόνο αντιδιαβητικό δισκίο που μπορούσε να χορηγηθεί σε ασθενείς με ήπια και μέτρια ΧΝΝ με σχετική ασφάλεια, μετά από αναπροσαρμογή βέβαια της χορηγούμενης δόσης. Από τα νεώτερα αντιδιαβητικά δισκία, νέες δυνατότητες στην αντιμετώπιση της υπεργλυκαιμίας σε ΧΝΝ προσέφεραν οι DPP-IV αναστολείς σιταγλιπτίνη, βιλνταγλιπτίνη, σαξαγλιπτίνη και λιναγλιπτίνη, οι οποίοι μειώνουν την αποδόμηση των ινκρετινικών ορμονών όπως το GLP-1. Οι DPP-IV αναστολείς μπορεί να χρησιμοποιηθούν σε ασθενείς με ΧΝΝ, ακόμα και τελικού σταδίου, ωστόσο απαιτείται αναπροσαρμογή και μείωση της δόσης για τις σιταγλιπτίνη, βιλνταγλιπτίνη και σαξαγλιπτίνη. Αντίθετα τα νεώτερα των αντιδιαβητικών δισκίων, οι SGLT2 εκλεκτικοί αναστολείς όπως η νταπαγλιφλοζίνη (DAPA) δεν μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε ΧΝΝ. Η νταπαγλιφλοζίνη (DAPA) είναι ένας εκλεκτικός αναστολέας του νεφρικού νατρίου-γλυκόζης συμμεταφορέα 2 (SGLT2) που μειώνει τα επίπεδα της γλυκόζης του πλάσματος σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 αναστέλλοντας τη νεφρική επαναρρόφιση της γλυκόζης. Η δραστηριότητα της εξαρτάται από τη νεφρική λειτουργία και μειώνεται σε ασθενείς με μέτρια και σοβαρή ΧΝΝ. Κατά συνέπεια η χορήγησή της δεν συστήνεται σε ασθενείς με  $GFR < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ . Από τα υποδορίως χορηγούμενα ινκρετινομιμητικά (εξενατίδη) και ανάλογα ινκρετίνης (λιραγλουτίδη), η εξενατίδη απεκκρίνεται από τα νεφρά και η χορήγησή της δεν συνιστάται σε  $GFR < 30 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ , ενώ επιπλέον σε κάποιες περιπτώσεις έχει συσχετισθεί με οξεία νεφρική βλάβη, αλλά και με επιτάχυνση της εξέλιξης της ΧΝΝ. Αν και η κύρια οδός μεταβολισμού της λιραγλουτίδης δεν είναι η νεφρική, επειδή δεν υπάρχουν μελέτες ασφάλειας σε ασθενείς με ΧΝΝ, συστήνεται η αποφυγή της όταν ο  $GFR$  είναι  $< 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ .

**B. Νέα φάρμακα για την αντιμετώπιση της Διαβητικής Νεφροπάθειας**

Δυστυχώς μέχρι σήμερα, η πρόοδος στην αντιμετώπιση της Διαβητικής Νεφροπάθειας είναι απογοητευτική.



Οι ανταγωνιστές ενδοθηλίνης, όπως η αβοσεντάνη, έχει φανεί σε μελέτες πειραματοζώων ότι δυνητικά μπορεί να επιβραδύνουν την εξέλιξη της Διαβητικής Νεφροπάθειας και ότι έχουν ευεργετική επίδραση στην μορφολογία της καρδιάς, στη μιτοχονδριακή βλάβη και στην αρχιτεκτονική της μικροκυκλοφορίας. Ωστόσο σε κλινικές μελέτες προκάλεσαν σε υψηλό ποσοστό πνευμονικό οίδημα και συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια. Αν η αβοσεντάνη είναι ασφαλής σε χαμηλότερες δόσεις δεν είναι γνωστό. Σήμερα εξετάζονται περισσότερο εκλεκτικοί ανταγωνιστές ενδοθηλίνης.

Η μεθυλική μπαρτοξολόνη είναι ένα συνθετικό τριτερπενοειδές που προάγει τον μεταγραφικό περάγοντα *nrf2* που διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στη μείωση της οξειδωτικής καταπόνησης και της παραγωγής φλεγμονωδών κυτταροκινών. Ωστόσο μία κλινική μελέτη φάσης III διακόπηκε λόγω ανεπιθύμητων συμβαμάτων όπως υπομαγνησισαίμια και σπασμοί, αλλά κυρίως λόγω αυξημένης θνητότητας στην ομάδα των ασθενών που ελάμβαναν την μπαρτοξολόνη.

Η ρουμποξισταυρίνη, ένας αναστολέας της πρωτεϊνικής κινάσης C, είχε αμφίβολα κλινικά αποτελέσματα ενώ προκαλεί και παράταση του QT, αλλά και αύξηση της CPK.

Η αλισκιρένη δεν μπορεί να συγχρηνηθεί με α-MEA και ARBs. Απαιτείται περισσότερο έρευνα για τη χρήση της ως μονοθεραπεία, καθώς έχει φανεί ότι μειώνει τη λευκωματουρία ανεξάρτητα από τη μείωση της αρτηριακής πίεσης.

Το σουλοδεξίδιο είναι ένα μίγμα θεικών γλυκοζάμινογλυκανών που είχε αναφερθεί ότι μπορεί να μειώσει τη λευκωματουρία. Ωστόσο σε ασθενείς με τύπου 2 διαβητική νεφροπάθεια και μικρολευκωματιουρία απέτυχε να μειώσει τη νεφρική αποβολή λευκωμάτων.

Η πυριδοξαμίνη (B6) αναστέλλει τον σχηματισμό των τελικών προϊόντων προχωρημένης γλυκοζυλίωσης και θα μπορούσε να έχει νεφροπροστατευτική δράση. Ωστόσο, σε μια πρόσφατη τυχαιοποιημένη μελέτη σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και νεφροπάθεια, δεν είχε επίδραση στην εξέλιξη της νόσου.

Η πεντοξυφυλλίνη, το απόσταγμα από ρύζι κόκκινης μαγιάς και το φυτικό φάρμακο *Astragalus membranaceus* αναφέρεται ότι μπορεί να μειώσουν τη λευκωματουρία, ωστόσο τα στοιχεία που υποστηρίζουν αυτή την ευεργετική τους ιδιότητα είναι ελάχιστα και ανεπαρκή.

Τα ω-3 πολυακόρεστα λιπαρά οξέα μακράς αλύσου ίσως να μειώνουν τη λευκωματουρία χωρίς όμως να επηρεάζουν τη μείωση του GFR. Απαιτούνται περισσότερες μελέτες ιδίως σε ασθενείς με Διαβητική Νεφρική Νόσο.

Το C-πεπτιδίο σε κάποιες μελέτες με πειραματόζωα, όσο και με ασθενείς με ΣΔ τύπου 1, έχει δείξει ότι μπορεί να βελτιώσει την υπερδιήθηση, να μειώσει τη μικροαλβουμιουρία, και τη μεσαγγειακή υπερπλασία και να αυξήσει την ενδοθηλιακή συνθετάση του NO. Ίσως να αποτελέσει μελλοντική θεραπευτική επιλογή για την αντιμετώπιση της διαβητικής νεφροπάθειας.

Η ηρφενιδόνη, ένας αναστολέας της παραγωγής του TGF-β, είχε ευνοϊκή επίδραση στην έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας σε μία μελέτη μικρής διάρκειας (1 έτους), με μικρό αριθμό ασθενών (75 ασθενείς) με διαβητική νεφροπάθεια. Απαιτούνται περισσότερες μελέτες.

Η παρακαλσιπόλη είναι ανάλογο της βιταμίνης D και έχει αναφερθεί ότι μειώνει τη λευκωματουρία σε ασθενείς με Σακχαρώδη διαβήτη. Η προσθήκη 2 μg/ημέρα σε ήδη υπάρχουσα αγωγή με RAAS μειώνει την υπολειπόμενη λευκωματουρία σε ασθενείς με διαβητική νεφροπάθεια. Ωστόσο απαιτούνται περισσότερες μελέτες που θα επιβεβαιώσουν τη νεφροπροστατευτική δράση της παρακαλσιπόλης.

Η σπιρονολακτόνη έχει φανεί από κάποιες μελέτες ότι όταν προστίθεται στην ήδη υπάρχουσα αγωγή με αναστολείς του RAS, μειώνει τη λευκωματουρία σε ασθενείς με διαβητική νεφροπάθεια, γεγονός που συνηγείται για επιπλέον νεφροπροστασία.



## Βιβλιογραφία

1. KDOQI Clinical Practice Guideline for Diabetes and CKD: 2012 update. *Am J Kidney Dis.* 2012; 60: 850-886.
2. Tanios B, Ziyadeh F. Emerging Therapies for Diabetic Nephropathy Patients: Beyond Blockade of the Renin-Angiotensin System. *Nephron Extra* 2012; 2: 278-282.
3. Mann J, Green D, Jamerson K, Ruilope L, Kuranoff S, Littke T, Viberti G. Avosentan for Overt Diabetic Nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21: 527-535.
4. Pergola P, Raskin P, Toto R, Meyer C, Huff W, Grossman E, Krauth M, Ruiz S, Audhya P, Christ-Schmidt H, Wittes J, Warnock D. BardoXolone Methyl and Kidney Function in CKD with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2011; 365: 327-36.
5. Menne J, Meier M, Park J-K, Haller H. Inhibition of protein kinase C in diabetic nephropathy-where do we stand? *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 2021-2023.
6. Lewis E, Lewis J, Greene T, Hunsicker L, Berl T, Pohl M, de Zeeuw D, Lambers H, Rohde R, Atkins R, Reutens A, Packham D, Raz I. Sulodexide for Kidney Protection in Type 2 Diabetes Patients With Microalbuminuria: A Randomized Controlled Trial. *Am J Kidney Dis.* 2011; 58:729-736.
7. Chen J, Francis J. Pyridoxamine, Advanced Glycation Inhibition, and Diabetic Nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2012; 23: 6-8.
8. Shapiro H, Theilla M, Attal-Singer J, Shapiro PS. Effects of polyunsaturated fatty acid consumption in diabetic nephropathy. *Nat Rev Nephrol* 2011; 7: 110-121.
9. Hills C, Brunskill N, Squires P. C-Peptide as a Therapeutic Tool in Diabetic Nephropathy. *Am J Nephrol* 2010; 31: 389-397.
10. Sharma K, Ix J, Mathew A, Cho M, Pflueger A, Dunn S, Francos B, Sharma S, Falkner B, McGowan T, Donohue M, RamachandraRao S, Xu R, Fervenza F, Kopp J. Pirfenidone for Diabetic Nephropathy. *Am Soc Nephrol* 2011; 22: 1144-1151.
11. de Zeeuw D, Agarwal R, Amdahl M, Audhya P, Coyne D, Garimella T, Parving H-H, Pritchett Y, Remuzzi G, Ritz E, Andress D. Selective vitamin D receptor activation with paricalcitol for reduction of albuminuria in patients with type 2 diabetes (VITAL study): a randomised controlled trial. *Lancet* 2010; 376: 1543-51.
12. Nielsen S, Persson F, Frandsen E, Sugaya T, Hess G, Zdunek D, Shjoedt K, Parving H-H, Rossing P. Spironolactone diminishes urinary albumin excretion in patients with type 1 diabetes and microalbuminuria: a randomized placebo-controlled crossover study. *Diabet Med* 2012; 29: e184-e190.

## ΔΥΣΛΙΠΙΔΑΙΜΙΑ ΣΤΟ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ ΚΑΙ ΤΗ ΔΙΑΒΗΤΙΚΗ ΝΕΦΡΟΠΑΘΕΙΑ: ΠΡΩΤΟΓΕΝΗΣ ΚΑΙ ΔΕΥΤΕΡΟΓΕΝΗΣ ΠΡΟΛΗΨΗ

**Βασίλειος Γ. Άθυρος MD, FESC, FRSPH, FASA, FACS**

Επίκουρος Καθηγητής Παθολογίας, Β΄ Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική Α.Π.Θ.,  
«ΙΠΠΟΚΡΑΤΕΙΟ» Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη

Η επίπτωση του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 (Τ2ΣΔ) αυξάνεται αλματωδώς, ακόμη και στον τρίτο κόσμο. Το 2030 αναμένεται να έχουμε περισσότερους από 350 εκατομμύρια διαβητικούς ασθενείς παγκοσμίως. Ο Τ2ΣΔ αποτελεί μια από τις κύριες αιτίες νοσηρότητας και θνητότητας παγκοσμίως, καθώς αυξάνει τον κίνδυνο τύφλωσης, του τελικού σταδίου χρόνιας νεφρικής νόσου, του ακρωτηριασμού των κάτω άκρων και της καρδιαγγειακής νόσου. Μια από τις κύριες αιτίες της αυξημένης αυτής νοσηρότητας και θνητότητας είναι η δυσλιπιδαιμία.

Η δυσλιπιδαιμία του σακχαρώδη διαβήτη και της διαβητικής νεφροπάθειας χαρακτηρίζεται από αυξημένη ροή ελεύθερων λιπαρών οξέων προς το ήπαρ με αποτέλεσμα τα αυξημένα επίπεδα τριγλυκεριδίων, την μεταγευματική λιπαιμία, τα ελαττωμένα επίπεδα High Density Lipoprotein Cholesterol (HDL-X) και την επικράτηση των μικρών πυκνών (αθηρογόνων) σωματιδίων Low Density Lipoprotein (LDL). Η τιμή της LDL-X μπορεί να είναι αυξημένη αλλά και φυσιολογική. Η δυσλιπιδαιμία αυτή, μαζί με άλλους παράγοντες κινδύνου της καρδιαγγειακής νόσου (ΚΑΝ), όπως η αρτηριακή υπέρταση και η υπεργλυκαιμία, αυξάνουν σημαντικά τον κίνδυνο των διαβητικών ασθενών για καρδιαγγειακά (ΚΑ) συμβάματα (κατά 2-4 φορές) ή για θάνατο (κατά 3 φορές) από ΚΑΝ, σε σύγκριση με άτομα της ίδιας ηλικίας και φύλου, χωρίς όμως διαβήτη. Η διαβητική νεφροπάθεια αυξάνει ακόμη περισσότερο αυτό τον κίνδυνο.

Η θεραπεία της διαβητικής δυσλιπιδαιμίας με στατίνες μπορεί να ελαττώσει δραματικά την ΚΑ νοσηρότητα και θνητότητα και να επιβραδύνει ή και να αναστείλει την εξέλιξη της διαβητικής νεφροπάθειας.

Στην "πρωτογενή" πρόληψη των ΚΑΝ σε ασθενείς με Τ2ΣΔ αλλά χωρίς στεφανιαία νόσο, στην μελέτη Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS) η θεραπεία με atorβαστατίνη (10 mg/ημέρα) συσχετίστηκε, σε μικρό σχετικά χρονικό διάστημα (3,9 ετών), με μια κατά 37% ( $p=0.001$ ) ελάττωση του αθροιστικού τελικού σημείου [έμφραγμα μυοκαρδίου (ΕΜ) και καρδιαγγειακός θάνατος] και με μία κατά 48% ελάττωση του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου (ΑΕΕ), με σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο.

Στην μελέτη ACCORD Lipid και μόνο σε ασθενείς με Τ2ΣΔ που είχαν "αθηρογόνο" (μικτή) δυσλιπιδαιμία η συγχορήγηση στατίνης (σιμβαστατίνης) - φιμπράτης (φαινοφιμπράτης) σχετίστηκε με μία κατά 31% μεγαλύτερη μείωση των ΚΑ συμβαμάτων απ' ό,τι η χορήγηση της στατίνης σε μονοθεραπεία. Στη μελέτη FIELD η χορήγηση φαινοφιμπράτης σχετίστηκε με εντυπωσιακή ελάττωση μικροαγγειοπαθητικών επιπλοκών του ΣΔ: της λευκωματουρίας, των ακρωτηριασμών και της εξέλιξης της διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας.

Στην "δευτερογενή" πρόληψη των ΚΑΝ (ύπαρξη στεφανιαίας νόσου κατά την έναρξη της μελέτης) η Greek Atorvastatin and Coronary artery disease Evaluation study (GREACE) - Diabetes Analysis έδειξε μια κατά 59% ( $p=0.0001$ ) ελάττωση των συμβαμάτων της ΚΑΝ με atorβαστατίνη (μέση δόση 24 mg/ημέρα), σε σύγκριση με τη συνήθη φροντίδα. Η μελέτη Treating to New Targets study (TNT,  $n=10.001$ )-Diabetes Analysis ( $n=1.500$ ) έδειξε ότι τα 80 mg/ημέρα atorβαστατίνης σχετίστηκαν με μια κατά 25% περαιτέρω ελάττωση των ΚΑ συμβαμάτων απ' ό,τι τα 10 mg/ημέρα atorβαστατίνης. Εάν λάβουμε υπόψη την κατά 37% ελάττωση των ΚΑ συμβαμάτων με 10 mg/ημέρα atorβαστατίνης στην μελέτη CARDS, είναι πολύ πιθανό η μεγάλη δόση της atorβαστατίνης να προκαλούσε παρόμοια ή και ακόμη μεγαλύτερη μείωση των ΚΑ συμβαμάτων απ' ό,τι η μελέτη GREACE-Diabetes, εάν γινόταν σύγκριση με εικονικό φάρμακο (πράγμα που δεν μπορούσε να γίνει για ηθικούς λόγους, οι ασθενείς είχαν στεφανιαία νόσο και Τ2ΣΔ).

Ο μεταβολισμός λιποπρωτεϊνών σε ασθενείς με T2ΣΔ επιδεινώνεται ακόμη περισσότερο με την μείωση της σπειραματικής διήθησης και την παρουσία λευκωματουρίας (χρόνια νεφρική νόσος-ΧΝΝ, διαβητική νεφροπάθεια-ΔΝ). Διαπιστώθηκε ότι διαβητικοί ασθενείς με σημαντική έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας έχουν ακόμη χαμηλότερη HDL-X, υψηλότερα επίπεδα τριγλυκεριδίων, περισσότερα υπολείμματα VLDL σωματιδίων, υψηλότερη Lp(a) και υψηλότερα επίπεδα οξειδωμένων LDL σωματιδίων.

Από τη μελέτη GREACE προέκυψαν δεδομένα που δείχνουν ότι στατίνες (όπως η ατορβαστατίνη) μπορεί να βελτιώσουν τη νεφρική λειτουργία (σε ασθενείς μέχρι σταδίου 3 της ΧΝΝ), κάτι που αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα ευνοϊκής κλινικής έκβασης (ελάττωση των ΚΑ συμβαμάτων και θανάτων) σε ασθενείς με έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας έναντι ασθενών με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Το όφελος αυτό ήταν 16% μείωση των ΚΑ συμβαμάτων ( $p=0.003$ ) για κάθε 5% αύξηση της σπειραματικής διήθησης (GFR). Το εύρημα αυτό επιβεβαιώθηκε από την μελέτη TNT-Renal Analysis και από εκ των υστέρων ανάλυση της μελέτης CARDS. Στην μελέτη TNT έδειξε ότι η GFR των ασθενών με ΧΝΝ σταδίου 3 ( $n=3.107$ ), ανεξαρτήτως αιτίας, μπορεί να αυξηθεί κατά 9,9% ( $p=0.0001$ ) με τη μεγάλη δόση της ατορβαστατίνης (80 mg/ημέρα) και ότι στους ασθενείς αυτούς η ελάττωση των ΚΑ συμβαμάτων ήταν 32% ( $p=0.0003$ ), σε σύγκριση με τη μικρή δόση (10 mg/ημέρα), ενώ η αντίστοιχη μείωση της ελάττωσης των συμβαμάτων σε άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία ( $n=6.549$ ) ήταν μόνο 15% ( $p=0.049$ ), με μέση μείωση των ΚΑ συμβαμάτων σε όλους τους ασθενείς (ανεξάρτητα από το επίπεδο της νεφρικής λειτουργίας,  $n=9.656$ ) 22% ( $p=0.0001$ ). Αυτό αναδεικνύει τις στατίνες (ειδικά η ατορβαστατίνη) ως μοναδική κατηγορία φαρμάκων (από όλα τα χρονίως χορηγούμενα φάρμακα) που μπορούν να βελτιώσουν την νεφρική λειτουργία και τη λευκωματουρία με κλινικό όφελος πέρα και πάνω από αυτό που προκύπτει από την υπολιπιδαιμική τους δράση.

Υπήρξαν, όμως, και οι μελέτες, όπως η 4D Study (Atorvastatin in Type 2 diabetics on dialysis) και η AURORA trial (Rosuvastatin and CV events in haemodialysis patients), που δεν μπόρεσαν να δείξουν κλινικό όφελος σε ασθενείς με τελικού σταδίου ΔΝ η πρώτη ( $n=1.155$ ) και τελικού σταδίου ΧΝΝ ( $n=2.779$ ) η δεύτερη. Μια εκ των υστέρων ανάλυση της AURORA έδειξε όφελος με 32% ( $p=0.008$ ) ελάττωση των ΚΑ συμβαμάτων με 10 mg/ημέρα ροσουβαστατίνης σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο, σε ασθενείς με τελικού σταδίου ΔΝ ( $n=731$ ). Ακόμη και η μελέτη Study of Heart and Renal Protection (SHARP) ( $n=9.270$ ) στην οποία χορηγήθηκε σιμβαστατίνη (20 mg/ημέρα) και εζετιμίμη (10 mg/ημέρα), έναντι εικονικού φαρμάκου, διαπιστώθηκε μεν μια ελάττωση των αγγειακών επεισοδίων κατά 16.5% ( $p=0.002$ ) στο σύνολο των ασθενών με ΧΝΝ, αλλά στους ασθενείς με τελικού σταδίου ΧΝΝ δεν υπήρξε σημαντικό όφελος.

Συμπερασματικά θα μπορούσαμε να πούμε ότι σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη, με ή χωρίς ΧΝΝ-ΔΝ, η δυσλιπιδαιμία αποτελεί ένα πολύ σημαντικό παράγοντα κινδύνου ΚΑΝ και ότι οι στατίνες (κυρίως η ατορβαστατίνη) είναι πολύ αποτελεσματικές στη μείωση των ΚΑ συμβαμάτων. Βελτιώνουν επίσης τη νεφρική λειτουργία κυρίως όταν αυτή είναι ήπια-μέτρια επηρεασμένη (μέχρι σταδίου 3 ΧΝΝ), και αυτό μεταφράζεται σε κλινικό όφελος. Εάν η ΧΝΝ όμως προχωρήσει σε τελικού σταδίου μορφή, τότε η νοσηρότητα και η θνητότητα εκτοξεύονται κυριολεκτικά και σχετίζονται πλέον με άλλους παράγοντες κινδύνου (π.χ. υψηλός φωσφόρος). Στο στάδιο αυτό οι στατίνες δεν μπορούν να βελτιώσουν ουσιαστικά το κλινικό αποτέλεσμα.

## ΤΕΛΙΚΟ ΣΤΑΔΙΟ ΔΙΑΒΗΤΙΚΗΣ ΝΕΦΡΟΠΑΘΕΙΑΣ: ΣΥΝΕΧΗΣ ΦΟΡΗΤΗ ΠΕΡΙΤΟΝΑΪΚΗ ΚΑΘΑΡΣΗ

**Δημήτριος Χατζηγιαννακός**

**Νεφρολόγος, Διευθυντής Νεφρολογικού Τμήματος,  
Γενικό Νοσοκομείο Μελισσίων «ΑΜΑΛΙΑ ΦΛΕΜΙΝΓΚ», Αθήνα**

Παγκοσμίως, ο σακχαρώδης διαβήτης, την τελευταία δεκαετία, παρουσιάζει αλματώδη αύξηση. Έτσι, ενώ το 2000 τα άτομα με σακχαρώδη διαβήτη, διεθνώς, έφθαναν τα 150 εκατομμύρια σήμερα ξεπερνούν τα 300. Στη χώρα μας, διαχρονικά, παρατηρείται μια συνεχής αύξηση της συχνότητας του σακχαρώδη διαβήτη (2,4% το 1974, 3,1% το 1990 και 12% σήμερα). Διαβητική νεφροπάθεια επισυμβαίνει στο 20-40% των ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη και αποτελεί τη συχνότερη αιτία Χρόνιας Νεφρικής Ανεπάρκειας Τελικού Σταδίου (ΤΣΧΝΑ), παγκοσμίως. Διεθνώς παρατηρούνται διαφορές, όσον αφορά, το ποσοστό των ασθενών με ΤΣΧΝΑ λόγω διαβητικής νεφροπάθειας. Το υψηλότερο ποσοστό παρατηρείται στο Μεξικό και την Σιγκαπούρη (60%), το μικρότερο στη Ρουμανία και Ολλανδία (<15%) ενώ το αντίστοιχο για την Ελλάδα είναι (30%) παρόμοιο με την Κροατία, Αυστρία και Τουρκία (USRDS 2012).

Οι ασθενείς με διαβητική νεφροπάθεια και ΤΣΧΝΑ, ακόμη και πριν ενταχθούν σε πρόγραμμα εξωνεφρικής κάθαρσης, παρουσιάζουν μεγάλη συνοσπρότητα όπως αρτηριακή υπέρταση, ισχαιμική καρδιακή νόσο, υπερτροφία αριστερής κοιλίας, περιφερική αρτηριοπάθεια, νευροπάθεια και αμφιβληστροειδοπάθεια. Επομένως θα πρέπει να αναζητηθεί μια μέθοδος εξωνεφρικής κάθαρσης με όσο το δυνατό λιγότερες επιπτώσεις στην επιβαρυσμένη κατάσταση αυτών των ασθενών.

Έχει υποστηριχθεί ότι, εξ' αιτίας της εφαρμοζόμενης υπερδιήθησης κατά την αιμοκάθαρση, οι αιμοδυναμικές μεταβολές που παρατηρούνται προκαλούν παροδική υποκλινική ισχαιμία του μυοκαρδίου με αποτέλεσμα περιοχές της αριστερής κοιλίας (που ισχαιμούν) να παρουσιάζουν μείωση της κινητικότητας, σε σύγκριση με την προ της συνεδρίας κατάσταση, σύμφωνα με το υπερηχοκαρδιογράφημα. Η για μεγάλο χρονικό διάστημα επανάληψη του φαινομένου (των υποκλινικών "ισχαιμικών επεισοδίων"), κατά τη διάρκεια της συνεδρίας, δυνητικά προκαλεί συστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας κατάσταση η οποία αποτελεί παράγοντα πρόκλησης καρδιακών αρρυθμιών. Σε αντίθεση με την αιμοκάθαρση, η περιτοναϊκή κάθαρση, λόγω της ηπιότερης υπερδιήθησης, δεν προκαλεί σημαντικές αιμοδυναμικές μεταβολές με αποτέλεσμα, το φαινόμενο της υποκλινικής ισχαιμίας να είναι σχεδόν αμελητέο. Έτσι, από πολλούς, η περιτοναϊκή κάθαρση θεωρείται η πλέον ενδεδειγμένη μέθοδος εξωνεφρικής κάθαρσης για ασθενείς με σοβαρά καρδιαγγειακά προβλήματα και ιδιαίτερα με καρδιακή ισχαιμία.

Επιπρόσθετα, με την επιλογή της περιτοναϊκής κάθαρσης και την αποφυγή δημιουργίας αγγειακής προσπέλασης (A-V fistula, μόσχευμα, μόνιμος κεντρικός φλεβικός καθετήρας) ο ασθενής επωφελείται ποικιλοτρόπως. Αποτρέπεται ενδεχόμενη επιδείνωση τυχόν υφιστάμενης καρδιακής ανεπάρκειας λόγω αύξησης του καρδιακού φορτίου, δεν υποβάλλεται σε κοπιώδεις και πολλές φορές ανεπιτυχείς (λόγω ανεπαρκούς αγγειακού δικτύου) αγγειοχειρουργικές επεμβάσεις και δεν υφίσταται τις πολύ συχνές και δυνητικά επικίνδυνες μολύνσεις που συνοδεύουν τις αγγειακές προσπελάσεις.

Η διατήρηση υπολειπόμενης νεφρικής λειτουργίας έχει σημαντική θετική επίπτωση στην επιβίωση των ασθενών στην αιμοκάθαρση και στην περιτοναϊκή κάθαρση. Μελέτες έχουν δείξει ότι ο ρυθμός απώλειας της υπολειπόμενης νεφρικής λειτουργίας είναι σημαντικά μεγαλύτερος στην αιμοκάθαρση σε σύγκριση με την περιτοναϊκή κάθαρση.

Δυνητικά, επίσης, πλεονεκτήματα της περιτοναϊκής κάθαρσης έναντι της αιμοκάθαρσης αποτελούν: 1. Η βραδύτερη επιδείνωση της διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας και τα λιγότερα και μικρότερης βαρύτητας επεισόδια αιμορραγιών του αμφιβληστροειδούς, λόγω

της αιμοδυναμικής σταθερότητας της μεθόδου και της αποφυγής ηπαρίνης. 2. Η ευκολότερη επίτευξη της αιμοσφαιρίνης στόχου με μικρότερες δόσεις ερυθροποιητίνης, γεγονός με κλινικό αλλά κυρίως οικονομικό όφελος.

Διαχρονικά πολλές μελέτες έχουν δημοσιευθεί σχετικά με τη συγκριτική επιβίωση των ασθενών υπό περιτοναϊκή κάθαρση και αιμοκάθαρση, οι οποίες στην ανάλυσή τους εμπεριέχουν υπο-ομάδες ασθενών όπως είναι οι διαβητικοί. Χαρακτηριστική είναι η ανομοιότητα των αποτελεσμάτων που μπορεί, ενδεχομένως, να εξηγηθεί από την ετερογένεια, σε κάθε μελέτη, των βασικών χαρακτηριστικών των ασθενών (ηλικία, φύλο, διάρκεια σακχαρώδη διαβήτη, βαρύτητα των συνοδών νοσημάτων), της στατιστικής μεθόδου ανάλυσης των αποτελεσμάτων και της εμπειρίας των κέντρων που συμπεριλαμβάνονται στη μελέτη. Πάντως οι Vonesh και συν. (*Kidney Int* 2006; 70: S3-S11) αναλύοντας τα αποτελέσματα από τις 9 σημαντικότερες μελέτες, κατέληξαν στα εξής συμπεράσματα: Στις ΗΠΑ οι διαβητικοί >45 ετών έχουν καλύτερη επιβίωση στην αιμοκάθαρση παρά στην περιτοναϊκή κάθαρση ενώ για τους διαβητικούς <45 ετών ισχύει το αντίθετο. Στον Καναδά και στην Δανία δεν υπάρχει διαφορά στην επιβίωση των διαβητικών υπό περιτοναϊκή κάθαρση και αιμοκάθαρση. Η περιτοναϊκή κάθαρση προσφέρει ισοδύναμη ή καλύτερη επιβίωση, σε σύγκριση με την αιμοκάθαρση, στα δύο πρώτα χρόνια εφαρμογής της μεθόδου και στη συνέχεια τα αποτελέσματα ποικίλουν ανάλογα με την υπό μελέτη υπο-ομάδα.

Οι ηλικιωμένοι (>65 έτη) διαβητικοί αποτελούν μία από τις ταχύτερα διογκούμενες κατηγορίες ασθενών με ΤΣΧΝΑ, και στις ημέρες μας, κατέχουν σημαντικό ποσοστό του συνόλου των ασθενών υπό εξωνεφρική κάθαρση. Η ομάδα αυτή ασθενών παρουσιάζει υψηλή συχνότητα νοσηλειών και έχει, συγκριτικά με άλλες ομάδες, τη χειρότερη πρόγνωση. Σε γενικές γραμμές, παρόλο που η θνητότητα των ασθενών αυτών στην περιτοναϊκή κάθαρση είναι μεγαλύτερη, συγκριτικά με την αιμοκάθαρση, η επιλογή μεθόδου εξωνεφρικής κάθαρσης θα πρέπει να βασίζεται, κυρίως, αφ' ενός στα ατομικά χαρακτηριστικά και στην επιθυμία του ασθενούς, αφ' ετέρου στην καλύτερη ποιότητα ζωής που, πιθανότατα, θα προσφέρει η υπό επιλογή μέθοδος.

Η επιλογή της περιτοναϊκής κάθαρσης ως μέσο υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας στους διαβητικούς με ΤΣΧΝΑ προσφέρει σημαντικά πλεονεκτήματα: Καλύτερη ποιότητα ζωής, διατήρηση αιμοδυναμικής σταθερότητας, αποφυγή δημιουργίας - άρα και επιπλοκών - αγγειακής προσπέλασης και προστασία της υπολειπόμενης νεφρικής λειτουργίας. Τα μειονεκτήματα υπάρχει τρόπος να μετριαστούν με τη συστηματικότερη παρακολούθηση και τον καλύτερο έλεγχο του ισοζυγίου υγρών.



## ΤΕΛΙΚΟ ΣΤΑΔΙΟ ΔΙΑΒΗΤΙΚΗΣ ΝΕΦΡΟΠΑΘΕΙΑΣ: ΑΙΜΟΚΑΘΑΡΣΗ

Χρίστος Ντιούδης

Διευθυντής Ε.Σ.Υ., Μονάδα Τεχνητού Νεφρού, Γενικό Νοσοκομείο Δράμας, Δράμα

Ο αριθμός των ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη και τελικό στάδιο χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας αυξήθηκε δραματικά τις 2 τελευταίες δεκαετίες. Ο σακχαρώδης διαβήτης αποτελεί σήμερα την πρώτη αιτία υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας στις περισσότερες χώρες του κόσμου.

Η αιμοκάθαρση (ΑΙΜΚ) είναι η κυριότερη μέθοδος θεραπείας του τελικού σταδίου της διαβητικής νεφροπάθειας παγκοσμίως. Το 2006 στις ΗΠΑ 320.000 ασθενείς υποβάλλονταν σε αιμοκάθαρση, 25.438 σε περιτοναϊκή κάθαρση (ΠΚ) και 147.389 ήταν μεταμοσχευμένοι.

Πριν από σαράντα χρόνια η επιβίωση των ασθενών με διαβήτη που υποβάλλονταν σε ΑΙΜΚ θεωρήθηκε ως ιατρική καταστροφή (medical catastrophe). Παρότι η πρόοδος που συντελέστηκε από τότε μέχρι σήμερα ήταν σημαντική, οι ασθενείς με διαβήτη που υποβάλλονται σε ΑΙΜΚ έχουν χειρότερη πρόγνωση από τους μη-διαβητικούς. Η υψηλή θνητότητα αποδίδεται στην προϋπάρχουσα καρδιαγγειακή νόσο που επιδεινώνεται στην αιμοκάθαρση, την υποθρεψία, και στην μακρο-/μικροαγγειοπάθεια που επιπλέκει τον διαβήτη. Επίσης, επιπλοκές που σχετίζονται με την αιμοκάθαρση όπως η ενδοσυνεδριακή υπόταση, η υπέρταση, η μεγάλη αύξηση του βάρους μεταξύ των συνεδριών αιμοκάθαρσης, η δυσλειτουργία της αγγειακής προσπέλασης και η αδυναμία ελέγχου του σακχάρου, συμβάλουν στην κακή πρόγνωση.

Εξαιτίας των προβλημάτων αυτών υπάρχει η γνώμη μεταξύ των νεφρολόγων ότι η περιτοναϊκή κάθαρση είναι καλύτερη μέθοδος για την αντιμετώπιση του τελικού σταδίου της διαβητικής νεφροπάθειας. Η εντύπωση αυτή στηρίζεται στο γεγονός ότι η περιτοναϊκή κάθαρση δεν απαιτεί αγγειακή προσπέλαση, δεν επιβαρύνει την αιμοδυναμική κατάσταση του ασθενή, δεν χρήζει κορήγηση ηπαρίνης και η ενδοπεριτοναϊκή κορήγηση ινσουλίνης μιμείται την φυσιολογική της έκκριση από το πάγκρεας. Τα ευρήματα όμως από τις μελέτες σύγκρισης ανάμεσα στην ΑΙΜΚ και την ΠΚ, όσον αφορά τη θνητότητα, τη νοσηρότητα και την ποιότητα ζωής των διαβητικών τελικού σταδίου, δεν συνηγορούν με την παραπάνω αντίληψη. Αντίθετα, υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις στη βιβλιογραφία ότι η αιμοκάθαρση έχει συγκρίσιμα και σε ορισμένες κατηγορίες ασθενών καλύτερα αποτελέσματα από την περιτοναϊκή κάθαρση στην αντιμετώπιση της διαβητικής νεφροπάθειας τελικού σταδίου.

Ο Held και οι συνεργάτες του<sup>(1)</sup> έδειξαν ότι η επιβίωση μεταξύ των διαβητικών ασθενών ήταν παρόμοια στην ΠΚ και την ΑΙΜΚ στον πρώτο χρόνο θεραπείας (83.3% vs 85.4% αντίστοιχα), αλλά ήταν σημαντικά μικρότερη στην ΠΚ όταν η σύγκριση με την ΑΙΜΚ γίνονταν στο 2ο έτος (54% vs 64.6% αντίστοιχα) αλλά και στην υπόλοιπη περίοδο παρακολούθησης. Επίσης, σε άλλη μελέτη, γυναίκες με διαβήτη και ασθενείς μεγαλύτεροι των 50 ετών είχαν μεγαλύτερο κίνδυνο να αποβιώσουν στην ΠΚ από ότι στην ΑΙΜΚ<sup>(2)</sup>. Επιπλέον, ο Collins και οι συνεργάτες του<sup>(3)</sup> συγκρίνοντας έναν μεγάλο αριθμό δεδομένων που έλαβαν από το ασφαλιστικό σύστημα των ΗΠΑ (99.048 ασθενείς σε ΑΙΜΚ vs 18.110 σε ΠΚ), βρήκαν ότι ο σχετικός κίνδυνος για θάνατο στην ΠΚ ήταν μικρότερος για ασθενείς άνδρες, μη διαβητικούς και κάτω των 55 ετών. Αντίθετα, στην ΑΙΜΚ ο σχετικός κίνδυνος για θάνατο ήταν σημαντικά μικρότερος για τις γυναίκες και τους διαβητικούς άντρες μεγαλύτερους των 55 ετών.

Ασθενείς με οξεία νόσο που εντάσσονται σε χρόνιο πρόγραμμα υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας επειγόντως, χωρίς προηγούμενη προετοιμασία, οδηγούνται αποκλειστικά στην αιμοκάθαρση. Αυτό έχει σαν συνέπεια, λόγω συστηματικού σφάλματος (bias), να εμφανίζεται αυξημένη η θνητότητα στην ΑΙΜΚ, ιδιαίτερα τον πρώτο χρόνο, σε σχέση με την ΠΚ<sup>(4)</sup>. Όπως έδειξε ο Quinn και οι συν<sup>(5)</sup>, ο σχετικός κίνδυνος για θάνατο, όταν λαμβάνεται υπόψη η παραπάνω παράμετρος, αυξάνει στη ΠΚ σε σχέση με την ΑΙΜΚ με το

πέρασμα του χρόνου σε διαβητικούς ασθενείς. Σημαντικός προγνωστικός δείκτης έκβασης στην ΠΚ, όπως έδειξε η ανάλυση της μελέτης CANUSA, είναι η υπολειπόμενη νεφρική λειτουργία<sup>(6)</sup>.

Από τις παραπάνω μελέτες αλλά και άλλες, φαίνεται ότι η ΠΚ ωφελεί ασθενείς νέους στην ηλικία, χωρίς διαβήτη, με μικρότερη συνοσηρότητα, με καλή σχετικά υγεία αλλά και με σημαντική υπολειπόμενη νεφρική λειτουργία.

Επιπλέον, αρκετοί παράγοντες που σχετίζονται με τη μέθοδο επηρεάζουν την έκβαση στην ΠΚ, όπως είναι οι περιτονίτιδες, η απώλεια υπερδιήθησης, η καχεξία, η υπεργλυκαιμία, η αύξηση της διαπερατότητας της περιτοναϊκής μεμβράνης και η επάρκεια της κάθαρσης.

Η δημογραφική πραγματικότητα σήμερα αλλά και η νοσηρότητα των νέο-εντασσομένων ασθενών στις μονάδες υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας είναι τέτοια που δεν ευνοεί, για ιατρικούς λόγους, την ένταξη μεγάλου αριθμού ασθενών στην ΠΚ. Στις ΗΠΑ, από πρόσφατα στοιχεία, η μέση ηλικία των ασθενών που εντάσσονται σε χρόνιο πρόγραμμα αιμοκάθαρσης είναι τα 62έτη. Περίπου 45% έχουν διαβήτη, ενώ 20% περίπου είναι ηλικίας μεγαλύτερης των 75 ετών. Μεταξύ των ηλικιωμένων (ηλικία >65 ετών) 96% υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση και μόνο 3.3% σε ΠΚ<sup>(7)</sup>. Από στοιχεία του 2008 οι ασθενείς με διαβήτη που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση είναι 462.1 ανά εκατομμύριο, στην περιτοναϊκή κάθαρση 28.2 και με λειπογούν μόσχευμα 113.1 ανά εκατομμύριο<sup>(8)</sup>.

Η καθυστερημένη παραπομπή του ασθενή με διαβητική νεφροπάθεια και χρόνια νεφρική νόσο στον νεφρολόγο (late referral) έχει σαν συνέπεια κατά τον χρόνο αναφοράς οι ασθενείς να έχουν μέση κάθαρση κρεατινίνης 14 ml/min, ισχαιμική καρδιακή νόσο στο 25%, περιφερική αγγειακή νόσο στο 36% και σοβαρή αναιμία όπως έδειξε ο Ritz και οι συνεργάτες του<sup>(9)</sup>. Οι ασθενείς αυτοί είναι ήδη υποθεραπευτικοί και θα πρέπει να ενταχθούν σε πρόγραμμα υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας άμεσα.

Η μεγάλη ηλικία, η μεγάλη συνοσηρότητα και ιδίως ο σακχαρώδης διαβήτης που συνοδεύεται από διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια και περιφερική αγγειοπάθεια αποτελούν σημαντικά αίτια για τα οποία επιλέγουν οι ασθενείς την αιμοκάθαρση και όχι την περιτοναϊκή κάθαρση<sup>(10)</sup>.

Επίσης, η ελλιπέστερη εκπαίδευση των νεφρολόγων στην ΠΚ σε σχέση με την ΑΙΜΚ λόγω λιγότερων μονάδων ΠΚ έχει σαν αποτέλεσμα μικρότερο ενδιαφέρον για τη μέθοδο και καθοδήγηση των ασθενών προς τη ΑΙΜΚ<sup>(11)</sup>.

Η αιμοκάθαρση, ως μέθοδος υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας των ασθενών με διαβητική νεφροπάθεια τελικού σταδίου, υπερέχει από την περιτοναϊκή κάθαρση όσον αφορά τη θνητότητα και τη νοσηρότητα. Ιδιαίτερα, ασθενείς μεγάλης ηλικίας με διαβήτη και υψηλή συνοσηρότητα αποτελούν την πλειονότητα των ασθενών στις μονάδες τεχνητού νεφρού.

## Βιβλιογραφία

- 1) Held PJ, Port FK, Turenne N, Gaylin DS, Hamburger RJ, Wolfe RA: Continuous ambulatory peritoneal dialysis and hemodialysis: comparison of patient mortality with adjustment for comorbid conditions. *Kidney Int* 45:1163-1169, 1994.
- 2) Vonesh EF, Moran J: Mortality in end-stage renal disease: a reassessment of differences between patients treated with hemodialysis and peritoneal dialysis. *J Am Soc Nephrol* 10:354-365, 1999.
- 3) Collins AJ, Hao W, Xia H, Ebben JP, Everson SE, Constantini EG, Ma JZ: Mortality risks of peritoneal dialysis and hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 34:1065-1074, 1999.
- 4) Vonesh EF, Snyder JJ, Foley RN, Collins AJ: Mortality studies comparing peritoneal dialysis and hemodialysis: what do they tell us? *Kidney Int Suppl* 70:S3-S11, 2006.
- 5) Quinn RR, Hux JE, Oliver MJ, Austin PC, Tonelli M, Laupacis A: Selection bias explains apparent differential mortality between dialysis modalities. *J Am Soc Nephrol* 22:1534-1542, 2011.
- 6) Bargman JM, Thorpe KE, Churchill DN: Relative contribution of residual renal function and peritoneal clearance to adequacy of dialysis: a reanalysis of the CANUSA study. *J Am Soc Nephrol* 12:2158-2162, 2001.

- 7) The National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases: United States Renal Data System. Excerpts from USRDS 2009 Annual Data Report. U.S. Department of Health and Human Services. *Am J Kidney Dis* 55(Suppl. 1): S1, 2010.
- 8) U.S. Renal Data System: USRDS 2008 Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease and End Stage Renal Disease in the United States. Bethesda, MD: National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 2008.
- 9) Vedat Schwenger, Martin Zeier, Eberhard Ritz: How Can the Poor Outcomes for Diabetic Dialysis Patients be Improved? *Seminars in Dialysis* 17(3): 186-187, 2004.
- 10) van de Luijtgaarden MW, Noordzij M, Stel VS, Ravani P, Jarraya F, Collart F, Schoon S, Leivestad T, Puttinger H, Wanner C, Jager KJ: Effects of comorbid and demographic factors on dialysis modality choice and related patient survival in Europe. *Nephrol Dial Transplant* 26(9): 2940-2947, 2011.
- 11) Merighi JR, Schatell DR, Bragg-Gresham JL, Witten B, Mehrotra R: Insights into nephrologist training, clinical practice, and dialysis choice. *Hemodial Int* 16:242-251, 2012.

## ΕΠΙΒΙΩΣΗ ΚΑΙ ΙΔΙΑΙΤΕΡΑ ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΑ ΤΩΝ ΔΙΑΒΗΤΙΚΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕΤΑ ΤΗ ΝΕΦΡΙΚΗ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ

Ερασμία Ψημένου

Επιμελήτρια Α΄ Νεφρολογικού Τμήματος,  
Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών «ΑΛΕΞΑΝΔΡΑ», Αθήνα

Οι διαβητικοί αποτελούν ομάδα υψηλού κινδύνου και στη μεταμόσχευση και στην αιμοκάθαρση σε σχέση με άτομα με άλλη αιτία νεφρικής ανεπάρκειας<sup>(1)</sup>. Αποτελούν όμως και ένα ολοένα αυξανόμενο ποσοστό των ατόμων σε τελικό στάδιο νεφρικής ανεπάρκειας και θα πρέπει να αναζητηθεί η καλύτερη μορφή αντιμετώπισης των ασθενών αυτών<sup>(2,3)</sup>. Μια ιδιαίτερη κατηγορία ασθενών με διαβήτη είναι όσοι εμφανίζουν την πάθηση μετά τη μεταμόσχευση νεφρού (ή άλλου οργάνου).

Η μεταμόσχευση νεφρού είναι η καλύτερη μέθοδος αντιμετώπισης ασθενών σε τελικό στάδιο χρόνιας νεφρικής νόσου (ESRD) και οι διαβητικοί δεν αποτελούν εξαίρεση. Για τους ασθενείς με διαβήτη τύπου II η μεταμόσχευση νεφρού από συγγενή δότη έχει τα καλύτερα αποτελέσματα τόσο στην επιβίωση των ασθενών όσο και στην ποιότητα ζωής. Για τους ασθενείς με διαβήτη τύπου I παρ' όλο που η ταυτόχρονη μεταμόσχευση νεφρού-παγκρέατος δίνει καλύτερα αποτελέσματα σε σχέση με μεταμόσχευση μόνο νεφρού από αποθανόντα δότη (επιβίωση και ποιότητα ζωής των ασθενών), ακόμη καλύτερα αποτελέσματα παρατηρούνται σε μεταμόσχευση μόνο νεφρού από ζώντα δότη<sup>(4)</sup>. Αν ένας διαβητικός τύπου I έχει μεταμοσχευτεί μόνο με νεφρό μπορεί στη συνέχεια να υποβληθεί σε μεταμόσχευση παγκρέατος, και παρά τον αρχικά αυξημένο κίνδυνο θανάτου, τα αποτελέσματα είναι καλά όσον αφορά την μακροχρόνια επιβίωση, αλλά και την διατήρηση λειτουργίας του μεταμοσχευμένου νεφρού<sup>(5,6)</sup>. Όσο περισσότερο μένει στην αιμοκάθαρση ο διαβητικός τόσο αυξάνει ο κίνδυνος θανάτου με το 11% των ασθενών με διαβήτη στη λίστα αναμονής να πεθαίνουν ετησίως, ενώ η μεταμόσχευση μειώνει το ποσοστό αυτό κατά 73%<sup>(7)</sup>. Ακόμη καλύτερα αποτελέσματα παρατηρούνται σε μεταμοσχεύσεις που γίνονται πριν την ένταξη σε χρόνια πρόγραμμα εξωνεφρικής κάθαρσης, σε αυτή την περίπτωση όμως χρειάζεται έγκαιρος προγραμματισμός γεγονός που προϋποθέτει παρακολούθηση από νεφρολόγο<sup>(8)</sup>. Είτε είναι στην αιμοκάθαρση όμως είτε είναι μεταμοσχευμένοι η κύρια αιτία θανάτου για τους διαβητικούς είναι τα καρδιαγγειακά επεισόδια, η συχνότητα εμφάνισης των οποίων αυξάνεται με το χρόνο παραμονής στην αιμοκάθαρση<sup>(9)</sup>. Ο διαβήτης είναι από τους παράγοντες κινδύνου για θάνατο με λειτουργούν μόνος<sup>(10)</sup>. Κακός προγνωστικός παράγων για καρδιαγγειακό αλλά και από άλλες αιτίες θάνατο είναι η κακή ρύθμιση του σακχάρου πριν τη μεταμόσχευση. Παρ' όλο που δεν είναι με βεβαιότητα γνωστό πιο είναι το καλύτερο επίπεδο ρύθμισης του σακχάρου στους αιμοκαθαιρόμενους και με πιο τρόπο θα εκτιμηθεί η ρύθμιση του σακχάρου φαίνεται πως επίπεδα γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (HbA1c) >8% πριν τη μεταμόσχευση σχετίζονται με αυξημένη θνητότητα των διαβητικών μετά τη μεταμόσχευση<sup>(11)</sup>. Μετά τη μεταμόσχευση το πιο επικίνδυνο διάστημα είναι το πρώτο τρίμηνο οπότε παρατηρείται αυξημένος αριθμός καρδιαγγειακών επεισοδίων αλλά και αργότερα ο κίνδυνος εμφάνισης καρδιαγγειακού επεισοδίου είναι 3 φορές μεγαλύτερος και ο κίνδυνος καρδιαγγειακού θανάτου 2 φορές μεγαλύτερος σε σχέση με μεταμοσχευμένους χωρίς διαβήτη<sup>(12)</sup>. Επίσης ο διαβήτης ως παράγων καρδιαγγειακού κινδύνου στους μεταμοσχευμένους είναι χειρότερος από την υπερλιπιδαιμία, την υπέρταση, την παχυσαρκία, το κάπνισμα και την ηλικία<sup>(13)</sup>. Για το λόγο αυτό στις κατευθυντήριες οδηγίες για τους μεταμοσχευμένους με διαβήτη υπάρχει σύσταση για προληπτική χορήγηση ασπιρίνης σε χαμηλή δόση για πρωτογενή πρόληψη καρδιαγγειακών επεισοδίων αφού βεβαίως γίνει εκτίμηση του πιθανού κινδύνου αιμορραγίας<sup>(14)</sup>. Τα επιθυμητά επίπεδα σακχάρου για τους διαβητικούς μετά τη μεταμόσχευση ώστε να βελτιωθεί η επιβίωσή τους βασίζονται κυρίως σε μελέτες που δεν έχουν γίνει σε μεταμοσχευμένους αλλά και στα καλύτερα αποτελέσματα που έχει η συνδυασμένη μεταμόσχευση νεφρού-παγκρέατος. Από μία μελέτη όμως που έγινε σε μεταμοσχευμένους

ασθενείς που ήταν ήδη διαβητικοί στο χρόνο της μεταμόσχευσης την καλύτερη συσχέτιση με θνητότητα είχαν τα μέγιστα καταγεγραμμένα επίπεδα σακχάρου και όχι η HbA1c. Ο συσχετισμός αυτός αποδίδεται στο αυξημένο οξειδωτικό stress που παρατηρείται σε μεταγευματική υπεργλυκαιμία <sup>(15)</sup>. Από την ίδια μελέτη φαίνεται ότι είναι καλύτερη η πρόγνωση για όσους είναι σε αγωγή με δίαιτα μόνο ή και από του στόματος αντιδιαβητικά φάρμακα σε σχέση με όσους είναι σε αγωγή με ινσουλίνη, πιθανόν επειδή όσοι μεταμοσχευμένοι διαβητικοί είναι σε αγωγή με ινσουλίνη εμφανίζουν συχνά βαριά υπογλυκαιμικά επεισόδια. Εκτός από αυξημένη καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνητότητα, οι μεταμοσχευμένοι διαβητικοί έχουν και αυξημένη συχνότητα εμφάνισης λοιμώξεων και σήψης, που συμβάλλουν στην αυξημένη γενικά θνητότητά τους <sup>(16)</sup>.

Η στεφανιογραφία είναι απαραίτητη για τον εντοπισμό και την αντιμετώπιση στεφανιαίας νόσου πριν την ένταξη σε λίστα για μεταμόσχευση. Μη επεμβατικές απεικονιστικές μέθοδοι εκτίμησης στεφανιαίας νόσου δεν βοηθάνε λόγω του μεγάλου ποσοστού ψευδώς αρνητικών ευρημάτων στους διαβητικούς <sup>(17)</sup>. Η στεφανιογραφία πρέπει να γίνεται σε όλους τους διαβητικούς υποψήφιους ανεξάρτητα από την ύπαρξη ή όχι συμπτωμάτων, ή την συνύπαρξη ή όχι άλλων παραγόντων κινδύνου για στεφανιαία νόσο επειδή η κλινικά σημαντική στένωση των στεφανιαίων αγγείων είναι συχνή σε όλους τους διαβητικούς σε τελικό στάδιο χρόνιας νεφρικής νόσου <sup>(18)</sup>. Το ποσοστό των ατόμων με διαβήτη που γίνεται δεκτό στις λίστες και το ποσοστό των διαβητικών που μεταμοσχεύεται δεν είναι μικρότερο σε σχέση με ασθενείς που δεν έχουν διαβήτη μετά τον αποκλεισμό υποψηφίων με σημαντικές συν-νοσηρότητες <sup>(19)</sup>.

Η επιβίωση του νεφρικού μοσχεύματος εξαρτάται από πολλούς παράγοντες μεταξύ των οποίων είναι και τα επίπεδα του σακχάρου. Η αυστηρή ρύθμιση μπορεί να προλάβει την εμφάνιση διαβητικής νεφροπάθειας στο μόσχευμα. <sup>(20)</sup>, ενώ η υπεργλυκαιμία σχετίζεται με συχνότερα επεισόδια οξείας απόρριψης <sup>(21)</sup>. Η καλή ρύθμιση όμως είναι ιδιαίτερα δύσκολη σε ασθενείς που έχουν ήδη διαβήτη για πολλά χρόνια πριν τη μεταμόσχευση και εκτός από νεφρική βλάβη έχουν συνήθως και βλάβη άλλων οργάνων στόχων. Ένας ρεαλιστικός στόχος είναι γλυκοζιλιωμένη αιμοσφαιρίνη 7-7,5% ενώ τιμές <6.0% πρέπει να αποφεύγονται <sup>(14)</sup> ιδιαίτερα σε όσους είναι επιρρεπείς σε βαριά υπογλυκαιμικά επεισόδια τα οποία δεν μπορούν να αντιληφθούν. Η άποψη αυτή υποστηρίζεται και από την μελέτη των Weisbauer et al που έδειξε ότι ούτε η αυστηρή ρύθμιση με βάση τα επίπεδα HbA1c αλλά ούτε και με βάση τα μέγιστα επίπεδα σακχάρου, δεν βελτίωσαν την επιβίωση των μοσχευμάτων αν και ο χρόνος παρακολούθησης των ασθενών στη μελέτη αυτή (7,7 έτη διάμεσος χρόνος παρακολούθησης) ήταν μάλλον σύντομος για εμφάνιση διαβητικής νεφροπάθειας.

Επιπλέον τα περισσότερα από τα βασικά φάρμακα της μεταμόσχευσης δυσκολεύουν με διάφορους μηχανισμούς τη ρύθμιση του σακχάρου. Για τους ασθενείς όμως που εμφανίζουν για πρώτη φορά διαβήτη μετά τη μεταμόσχευση και δεν έχουν την συστηματική επιβάρυνση που επιφέρει η μακρόχρονη διάρκεια του διαβήτη οι στόχοι θα πρέπει να είναι πιο αυστηροί <sup>(22)</sup>.

Το ποσοστό εμφάνισης διαβήτη για πρώτη φορά μετά τη μεταμόσχευση κυμαίνεται από 2-53% ανάλογα με το πως ορίζουν τον διαβήτη οι διάφορες μελέτες και το χρονικό διάστημα παρατήρησης των ασθενών. Για τη διάγνωση του διαβήτη μετά τη μεταμόσχευση προτείνεται να ακολουθούνται τα κριτήρια που έχουν θεσπιστεί από ADA, WHO, IDF και ACE <sup>(23)</sup>. Ο διαβητής μπορεί να εμφανιστεί σε οποιαδήποτε χρονική περίοδο μετά τη μεταμόσχευση και όσο περνάει ο χρόνος τόσο αυξάνει η πιθανότητα εμφάνισης διαβήτη <sup>(24)</sup>. Παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση διαβήτη είναι η ηλικία του ασθενούς, με συχνότερη εμφάνιση στους μεγαλύτερους σε ηλικία, η φυλή, το οικογενειακό ιστορικό, το σωματικό βάρος, η ηπατίτιδα C και το είδος των ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων. Η μειωμένη ανοχή γλυκόζης πριν τη μεταμόσχευση, η υπέρταση, η υπερουριχαιμία και η δυσλιπιδαιμία είναι επίσης παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση διαβήτη μετά τη μεταμόσχευση <sup>(23)</sup>. Από τα φάρμακα την πιο διαβητογόνο δράση έχει η κορτιζόνη και ακολουθεί το τακρόλιμους, η κυκλοσπορίνη και η ραπαμυκίνη ενώ ουδέτερα ως προς την εμφάνιση διαβήτη είναι το μυκοφαινολικό και η αζαθειοπρίνη. Από τα νεότερα φάρμακα το belatacept δείχνει να έχει μικρή συχνότητα



εμφάνισης διαβήτη. Η εμφάνιση διαβήτη οφείλεται κυρίως στην αυξημένη αντίσταση των ιστών στην ινσουλίνη, και στην μειωμένη παραγωγή ινσουλίνης <sup>(25)</sup>. Λόγω της διαφορετικής συχνότητας εμφάνισης διαβήτη με τα διάφορα ανοσοκατασταλτικά δεν θεωρείται λάθος η αλλαγή από ένα φάρμακο σε άλλο, η μείωση της δόσης των διαβητογόνων φαρμάκων καθώς και η προσπάθεια αποφυγής κορτιζόνης όπου αυτό είναι εφικτό <sup>(23)</sup>. Η εμφάνιση διαβήτη μετά τη μεταμόσχευση έχει τον ίδιο κίνδυνο εμφάνισης βλάβης των οργάνων στόχων όπως και ο διαβήτης στο γενικό πληθυσμό. Η αντιμετώπιση επομένως του διαβήτη μετά τη μεταμόσχευση είτε προϋπάρχει είτε είναι νεο-εμφανιζόμενος περιλαμβάνει αλλαγή του τρόπου ζωής, αντιυπερτασική αγωγή και χορήγηση στατινών. Τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη ρύθμιση του διαβήτη τύπου II στον γενικό πληθυσμό μπορούν να χρησιμοποιηθούν και στους μεταμοσχευμένους αν και η εμπειρία στη χορήγησή τους διαφέρει για τις διάφορες κατηγορίες. Καμμία κατηγορία αντιδιαβητικών δεν έχει σημαντική αλληλεπίδραση με τα ανοσοκατασταλτικά ωστόσο η ταυτόχρονη χορήγηση πολλών φαρμάκων στους μεταμοσχευμένους αυξάνει την πιθανότητα παρενεργειών και επιπλέον άλλοτε άλλου βαθμού νεφρική ανεπάρκεια είναι συνηθισμένη στους μεταμοσχευμένους γεγονός που καθιστά δύσκολη ή απαγορευτική τη χορήγηση ορισμένων αντιδιαβητικών δισκίων. Σε αρκετούς ασθενείς με πολύ μειωμένη παραγωγή ινσουλίνης ή πολύ μεγάλη αντίσταση των ιστών θα χρειαστεί τελικά η χορήγηση ινσουλίνης <sup>(26, 27)</sup>.

Παρά την κακή γενικά πορεία των διαβητικών στο τελικό στάδιο νεφρικής ανεπάρκειας με προσεκτική επιλογή των υποψήφιων και με σωστή αντιμετώπιση των προβλημάτων που συνοδεύουν τον διαβήτη η μεταμόσχευση είναι εφικτή για πολλούς ασθενείς και προσφέρει και μεγαλύτερη επιβίωση και καλύτερη ποιότητα ζωής.

## Βιβλιογραφία

1. Hoffmann F, Haastert B, Koch M, et al. The effect of diabetes on incidence and mortality in end-stage renal disease in Germany. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26: 1634-1640.
2. Stel SV, van de Luitgaarden M, Wanner C and Jager JK. The 2008 ERA-EDTA Registry Annual Report. *NDT plus* 2011; 4:1-13.
3. National Institute of Health: 2010 Annual Data Report: Atlas of end stage renal disease in the United States. In, National Institute of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 2010.
4. Knoll GA, Nichol G. Dialysis, kidney transplantation, or pancreas transplantation for patients with diabetes mellitus and renal failure: A decision analysis of treatment options. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14:500-515.
5. Pirson Y, Vandeleene B, Squifflet JP. Kidney and kidney-pancreas transplantation in diabetic recipients. *Diabetes Metab* 2000; 26: 86-89.
6. Browne S, Gill J, Dong J, et al. The impact of pancreas transplantation on kidney allograft survival. *Am J Transplant*. 2011; 11(9): 1951-8.
7. Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, Ojo AO et al. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *N Engl J Med* 1999; 341:1725-30.
8. Pavlakis M, Kher A. Pre-emptive kidney transplantation to improve survival in patients with type 1 diabetes and imminent risk of ESRD. *Semin Nephrol* 2012; 32(5): 505-11.
9. Wheeler DC, Steiger J. Evolution and etiology of cardiovascular diseases in renal transplant recipients. *Transplantation* 2000; 70: SS41.
10. Ojo AO, Hanson JA, Wolfe RA, et al. Long-term survival in renal transplant recipients with graft function. *Kidney Int* 2000; 57(1): 307-13.
11. Molnar MZ, Edmund H, Hoshino J, et al. Association of pretransplant glycemic control with posttransplant outcomes in diabetic kidney transplant recipients. *Diabetes Care*, 2011; 34: 2536-2541.
12. Hjelmsaeth J, Hartmann A, Leivestad T, et al. The impact of early diagnosed new onset post transplantation diabetes mellitus on survival and major cardiac events. *Kidney Int* 2006; 69: 588.
13. Kasiske BL, Chakkera HA, Roel J. Explained and unexplained ischemic heart disease risk after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 1735.
14. KDIGO Clinical Practice Guideline for the care of Kidney Transplant Recipients. *Am J Transplant* 2009; S (3): 66-70.

15. Weisbauer F, Heinze G, Regele H, et al. Glucose control is associated with patient survival in diabetic patients after renal transplantation. *Transplantation*, 2010; 89: 612-9.
16. Lansang C, Ma L, Schold J, et al. The relationship between diabetes and infectious hospitalizations in renal transplant recipients. *Diabetes Care* 2006; 29: 1659-60.
17. Welsh RC, Cockfield SM, Campbell P, et al. Cardiovascular assessment of diabetic end-stage renal disease patients before renal transplantation. *Transplantation* 2011; 91(2): 213-8.
18. Pinilla-Echeverri N, Moreno-Reig AL, Romera-Segorbe AM, et al. Prognostic factors of coronary heart disease in asymptomatic diabetics for inclusion on the kidney transplant waiting list. Screening with coronary angiography. *Nefrologia* 2012; 32 (4): 502-7.
19. Patibandla BK, Narra A, DeSilva R, et al. Access to renal transplantation in the diabetic population-effect of comorbidities and body mass index. *Clin Transplant* 2012; 26(3): E307-15.
20. Barbosa J, Steffes NW, Sutherland DE, et al. Effect of glycaemic control on early diabetic renal lesions. A 5-year randomized controlled clinical trial of insulin dependent diabetic kidney transplant recipients. *JAMA* 1994; 272:600
21. Thomas MC, Mathew TH, Russ GR, et al. Early perioperative glycaemic control and allograft rejection in patients with diabetes mellitus: a pilot study. *Transplantation* 2001; 72: 1321.
22. Guerra G, Ilahe A, Ciancio G. Diabetes and kidney transplantation : past, present, and future. *Curr Diab Rep* 2012; 12:597-603.
23. Davidson J, Wilkinson A, Dantal J, et al. New-onset diabetes after transplantation: 2003 International Consensus Guidelines. *Transplantation* 2003; 75(10): S1-24.
24. Kasiske BL, Snyder JJ, Gilbertson D, et al. Diabetes mellitus after transplantation in the United States. *Am J Transplant* 2003; 3: 178
25. Dong M, Parsaik AK, Eberhardt NL, et al. Cellular and physiological mechanisms of new onset diabetes mellitus after solid organ transplantation. *Diabet Med* 2012; 29: e1-e12.
26. Mannon RB. Therapeutic management of posttransplant diabetes mellitus. *Transpl Rev* 2008; 22: 116-124.
27. Saerman M. Thiazolidinediones in the treatment of patients with post-transplant hyperglycemia or new onset diabetes after renal transplantation(NODAT)-A new therapeutic option? *Wien Klin Wochenschr* 2010; 122: 198-202.

## Ο ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ ΠΟΔΟΚΥΤΤΑΡΩΝ ΣΤΗΝ ΠΑΘΟΓΕΝΕΣΗ ΤΗΣ ΔΙΑΒΗΤΙΚΗΣ ΝΕΦΡΟΠΑΘΕΙΑΣ

Κυριάκος Ιωάννου

Νεφρολόγος, Νεφρολογική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Λευκωσίας, Κύπρος

Τα ποδοκύτταρα (Πδ) αποτελούν υψηλής εξειδίκευσης και τελικής διαφοροποίησης επιθηλιακά κύτταρα με πολλαπλό ρόλο στη φυσιολογική λειτουργία του σπειράματος ως εκλεκτικό διηθητικό φίλτρο, αλλά και με πολυεπίπεδη εμπλοκή τους σε καταστάσεις νόσου. Ο πολλαπλασιασμός τους ρυθμίζεται από πρωτεΐνες του κυτταρικού κύκλου όπως οι cyclins, οι cyclin-dependent kinases (CDK) κι οι αναστολείς τους (CDK-inhibitors). Φυσιολογικά, τα Πδ δεν πολλαπλασιάζονται λόγω ισχυρής έκφρασης των CDK inhibitors (πχ. p27, p57), με αποτέλεσμα να παρουσιάζουν μίτωση (διπύρνη), αλλά όχι κυτταρικό διαχωρισμό. Οι ποδοειδείς προσεκβολές γειτονικών Πδ περιπλέκονται αφήνοντας μόνο σχισμοειδείς χώρους μεταξύ τους οι οποίοι γεφυρώνονται από μια πορώδη μεμβράνη, το σχισμοειδές διάφραγμα (ΣχΔ). Μαζί με τη σπειραματική βασική μεμβράνη (ΣΒΜ) και τα ενδοθηλιακά κύτταρα αποτελούν τον εκλεκτικό φραγμό διήθησης (ΦΔ), μεγέθους και φορτίου, ελέγχοντας έτσι τη διακίνηση των πρωτεϊνών από το αιματικό διαμέρισμα προς την ουροφόρο κοιλότητα <sup>[1,2]</sup>.

Στη διαδικασία αυτή τα Πδ συμμετέχουν με ποικίλους τρόπους, όπως με τη σύνθεση της νεφρίνης (nephrin), κύριας πρωτεΐνης στο ΣχΔ, τη σύνθεση συστατικών της ΣΒΜ, όπως το κολλαγόνο IV (COL IV) κι οι λαμίνιες (laminins) και τη σύνθεση των πρωτεογλυκανών θειικής ηπαράνης (HSPG) που παρέχουν το αρνητικό φορτίο στη ΣΒΜ. Σε καταστάσεις νόσου επομένως, η βλάβη των Πδ οδηγεί σε διαταραχές του φραγμού μεγέθους αλλά και φορτίου, οδηγώντας σε πρωτεϊνουρία κι εξέλιξη της νεφρικής νόσου <sup>[1,2]</sup>.

Τα Πδ βρίσκονται σε μία συνεχή δυναμική κατάσταση που τους επιτρέπει να αντιλαμβάνονται μέσω των προσφυτικών πρωτεϊνών τους στη ΣΒΜ, τις εκάστοτε σπειραματικές συνθήκες (μηχανικά, μεταβολικά κι ανοσολογικά ερεθίσματα), να μεταφέρουν αυτά τα μηνύματα στο εσωτερικό τους μέσω φωσφορυλίωσης-αποφωσφορυλίωσης μικρών GTP-binding proteins, απαντώντας με μεταβολές στο σχήμα του σώματος και των προσεκβολών τους μέσα από αναδιοργάνωση του κυτατροσκελετού τους, αλλά και με μεταβολές στη σύνθεση πρωτεϊνών του ΣχΔ και της ΣΒΜ <sup>[3]</sup>.

Γίνεται επομένως κατανοητό ότι, για την επαρκή λειτουργία του ΦΔ, προϋπόθεση είναι η ανατομική ακεραιότητα (παρουσία των Πδ σε όλο το μήκος της ΣΒΜ, φυσιολογική σύσταση ΣΒΜ) και η λειτουργική ακεραιότητα (συνεργασία μεταξύ ΣΒΜ, Πδ και πρωτεϊνών του ΣχΔ).

Η διαβητική νεφροπάθεια (ΔΝ) χαρακτηρίζεται ιστολογικά από κυτταρική και σπειραματική υπερτροφία, πάχυνση της σπειραματικής και σωληναριακής ΒΜ, αύξηση της μεσάγγειας ουσίας με διεύρυνση του μεσαγγείου κι εξέλιξη σε σπειραματοσκλήρυνση (διάχυτη ή οζώδη) και διαμεσοσωληναριακή ίνωση <sup>[4,5]</sup>.

Χαρακτηριστικά ευρήματα στα αρχικά στάδια της ΔΝ είναι η σπειραματική υπερδιήθηση και η κυτταρική υπερτροφία που οδηγούν στη χαρακτηριστική αύξηση του μεγέθους των νεφρών.

Στην υπερτροφία αυτή, σημαντικό ρόλο φαίνεται να έχει η αυξημένη έκφραση, λόγω του σακχαρώδη διαβήτη (ΣΔ), του CDK inhibitor p27 (p27<sup>Kip1</sup>), καθώς knock-out ποντίκια (p27<sup>Kip1-/-</sup>) προστατεύονται από τη σπειραματική υπερτροφία, την αλβουμινουρία και την ανάπτυξη ΔΝ <sup>[6]</sup>. Η αύξηση της έκφρασης του p27<sup>Kip1</sup> φαίνεται να προάγεται από τα τελικά προϊόντα προχωρημένης γλυκοζυλίωσης (AGEs), τα οποία ενδοκυτταρώνονται και μεταβολίζονται από τα Πδ οδηγώντας αναστολή του κυτταρικού κύκλου και υπερτροφία των Πδ <sup>[7]</sup>.

Αντίστοιχα, συγκρίνοντας βιοψίες νεφρών από δότες νεφρού, με βιοψίες ασθενών με ΣΔ, με ΣΔ και μικροαλβουμινουρία (ΜΑ) και με κλινική νεφροπάθεια, διαπιστώνεται μία προοδευτική μείωση του αριθμού των Πδ (ποδοκυτταροπενία), με παράλληλη αύξηση του όγκου τους (υπερτροφία), που κατ' επέκταση οδηγεί σε αύξηση της επιφάνειας της ΣΒΜ που καλείται το κάθε Πδ να καλύψει στη ΣΒΜ, ανεπιτυχώς, οδηγώντας έτσι στη πρωτεϊνουρία <sup>[8]</sup>.

Φάρμακα όπως οι θειαζολιδινεδιόνες, που χρησιμοποιήθηκαν τα προηγούμενα χρόνια στη θεραπεία του ΣΔ τύπου II, αλλά και οι ανταγωνιστές των  $T_1$  υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II ( $AT_1$ ), φαίνεται να αναστέλλουν την έκφραση του  $p27^{Kip1}$ , μειώνοντας έτσι την υπερτροφία κι απώλεια Πδ, βελτιώνοντας παράλληλα την εξέλιξη της ΔΝ [9,10].

Όπως έχει ήδη αναφερθεί, τα Πδ συμμετέχουν στην σύνθεση πρωτεϊνών της ΣΒΜ όπως το COL α3 (IV), οι laminins και οι HSPG και του ΣχΔ όπως η nephrin.

Στη ΔΝ παρατηρείται αύξηση της σύνθεσης COLα3 (IV) και laminins από τα Πδ συμβάλλοντας έτσι στη παρατηρούμενη στη ΔΝ πάχυνση της ΣΒΜ [6,11]. Αυτό ενισχύεται επιπλέον από τη δράση της αγγειοτενσίνης II (ANG II) με όσο και χρονο-εξαρτώμενο τρόπο, μέσω της σηματοδότησης από το transforming growth factor-β (TGF-β) και το vascular endothelium growth factor (VEGF) [12].

Αντίθετα, μειωμένη είναι η παρουσία HSPG στη ΣΒΜ με την ένταση μάλιστα της χρώσης της ΣΒΜ για HSPG να εμφανίζει αρνητική συσχέτιση με το ρυθμό της πρωτεϊνουρίας [11,13]. Το γεγονός αυτό υπονοεί λειτουργική συσχέτιση, αφού η παρουσία λιγότερων αρνητικών φορτίων στη ΣΒΜ συμβάλλει κι αυτή στη παρατηρούμενη στη ΔΝ πρωτεϊνουρία (διαταραχή φραγμού φορτίου). Η αναστολή των  $AT_1$  υποδοχέων της ANG II, αλλά όχι των  $AT_2$  αποκαθιστά τα επίπεδα των HSPG σε καλλιέργειες Πδ [14].

Επιπλέον, στη ΔΝ διαπιστώνεται μείωση της έκφρασης αλλά και ανακατανομή της nephrin στο ΣχΔ, ανεξάρτητα από την ένταση της πρωτεϊνουρίας [15,16]. Αυτό σχετίζεται τόσο με την επίδραση της ANG II στον κυτταροσκελετό των Πδ, όσο και με την έκφραση του υποδοχέα των AGEs (RAGE) στην επιφάνεια των Πδ και την ενδοκυττάρωση των AGEs από αυτά [17]. Ενώ όμως η αναστολή του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης (ΣΠΑ) όπως και η αναστολή σχηματισμού των AGEs μειώνουν τη πρωτεϊνουρία, μόνο η αναστολή του ΣΠΑ αμβλύνει τη παρατηρούμενη μείωση της έκφρασης της nephrin στη ΔΝ, υποδεικνύοντας διαφορετικό μηχανισμό επίδρασης στη πρωτεϊνουρία [17].

Η αναστολή του ΣΠΑ αποτελεί θεμέλιο λίθο στη θεραπεία της ΔΝ. Είναι κλινικά τεκμηριωμένο ότι η αναστολή του ΣΠΑ έχει θετική επίδραση στη ΔΝ, καθώς συντηρεί τη νεφρική λειτουργία και ελέγχει τη λευκωματουρία [18], ενώ έχει ευεργετική επίδραση και στις δομικές παραμέτρους της ΔΝ, όπως η πάχυνση της ΣΒΜ και η αύξηση του μεσαγγείου [19,20].

Παρόλα αυτά, είναι συχνή διαπίστωση ότι οι ασθενείς με ΣΔ εμφανίζουν χαμηλά επίπεδα ρενίνης πλάσματος [21]. Η εξήγηση του “παρόδοξου” αυτού φαινομένου βρίσκεται στην αναγνώριση της ενεργοποίησης του ιστικού ΣΠΑ, εντός του νεφρού [22,23]. Σε καλλιέργειες Πδ, η υψηλή γλυκόζη αυξάνει τη παραγωγή ANG II από αυτά με δόσοεξαρτώμενο τρόπο, αλλά και τα επίπεδα των  $AT_1$  υποδοχέων της ANG II, αλλά όχι των  $AT_2$ , στην επιφάνεια των Πδ [24]. Επίσης, η υψηλή γλυκόζη αυξάνει τη σύνθεση ρενίνης από τα Πδ, αλλά και τη δραστηριότητα της, αυξάνοντας έτσι το σχηματισμό ANG I από αγγειοτενσινογόνο, δράση που αναστέλλεται με τη προσθήκη αλίσκρινης (άμεσος αναστολέας ρενίνης) στις καλλιέργειες αυτές [24]. Επιπλέον, τα Πδ εκφράζουν στην επιφάνεια τους τον υποδοχέα της προ-ρενίνης (PRR), τα επίπεδα του οποίου αυξάνουν στη ΔΝ [24]. Ο PRR συνδέεται εξίσου με τη ρενίνη και προ-ρενίνη, ενισχύοντας το σχηματισμό ANG I από αγγειοτενσινογόνο στη κυτταρική μεμβράνη των Πδ, ενώ παράλληλα πυροδοτεί σειρά γεγονότων που σχετίζονται με το MAPK signaling (ERK1/2 και p38 pathways) προάγοντας τη νεφρική ίνωση, ανεξάρτητα της δράσης της ANG II [25-27].

Μεταξύ άλλων δράσεων, η τοπική ενεργοποίηση του ΣΠΑ, που οδηγεί σε αγγειοσύσπαση του απαγωγού αρτηριδίου που παράλληλα με την προκαλούμενη από την υπεργλυκαιμία αγγειοδιαστολή του προσαγωγού αρτηριδίου έχουν ως αποτέλεσμα την ανάπτυξη σπειραματικής υπέρτασης η οποία διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην εξέλιξη της ΔΝ με ποικίλους μηχανισμούς [5,28].

Μεταξύ αυτών, το μηχανικό stretch-stress που μεταδίδεται στα Πδ οδηγώντας σε αναδιοργάνωση του κυτταροσκελετού τους και μείωση της έκφρασης των συνδετικών τους με τη ΣΒΜ υποδοχέων  $\alpha\beta_1$  integrins, με αποτέλεσμα να αποκολλούνται από τη ΣΒΜ ή/και

να υπόκεινται σε απόπτωση [29]. Επιπλέον, το μηχανικό stretch-stress των Πδ οδηγεί σε αύξηση της παραγωγής του παράγοντα VEGF από αυτά, ο οποίος εμπλέκεται ποικιλοτρόπως στη παθογένεση της ΔΝ. ο VEGF αυξάνει τη διαπερατότητα του ενδοθηλίου και μειώνει την έκφραση της nephrin στο ΣxΔ οδηγώντας σε πρωτεϊνουρία [29]. Αυξάνει τη σύνθεση COLa3 (IV) από τα Πδ συμβάλλοντας στη πάχυνση της ΣΒΜ, ενώ μπορεί να προκαλεί χάλαση του προσαγωγού αρτηριδίου (μέσω της ενδοθηλιακής συνθετάσης του νιτρικού οξειδίου), δημιουργώντας έτσι αιμοδυναμικά φαινόμενα που μπορούν να προκαλέσουν περαιτέρω βλάβη στα Πδ [29].

Τέλος, λόγω της αυξημένης γλυκόζης παρατηρείται αύξηση της έκφρασης του υποδοχέα TGF-β type II στην επιφάνεια των Πδ, καθιστώντας τα έτσι στόχο των αυξημένων επιπέδων και της αυξημένης δραστηριότητας του TGF-β που παρατηρείται στο ΣΔ [30]. Η αποκόλληση ή/και η απόπτωση των Πδ [31], η αυξημένη σύνθεση COLa3 (IV) από τα Πδ όπως και η αυξημένη έκφραση του VEGF αποτελούν μερικές από τις επιδράσεις του παράγοντα αυτού στα Πδ [30]. Αντίθετα, τα επίπεδα της bone morphogenetic protein-7 (BMP7), μέλος της TGF-β υπεροικογένειας, η οποία όμως ανταγωνίζεται προϊνωτικές κι αποπτωτικές δράσεις του TGF-β, αποτελώντας παράγοντα επιβίωσης για τα Πδ, φαίνεται να μειώνονται στη διαβητική βλάβη των Πδ, με αποτέλεσμα την αύξηση της απόπτωσης των Πδ, προκαλούμενης από την αύξηση της δραστηριότητας της caspase-3 από τον TGF-β [32,33].

Συμπερασματικά, τα Πδ μπορεί να αποτελούν στόχο του διαβητικού περιβάλλοντος που οδηγεί σε βλάβη ή/και απώλεια τους, μπορούν όμως να εμπλέκονται και σε ποικίλα παθογενετικά μονοπάτια της ανάπτυξης κι εξέλιξης της ΔΝ. Η καλύτερη κατανόηση της βιολογίας των Πδ και των παθογενετικών μηχανισμών της νόσου μπορούν να παρέχουν προοπτικές για νέες θεραπείες στη προσπάθεια αναστροφής ή/και πρόληψης αυτής της σοβαρής επιπλοκής του διαβήτη.

## Literature

1. Pavenstädt H, Kriz W, Kretzler M. Cell biology of the glomerular podocyte. *Physiol Rev.* 2003;83(1):253-307.
2. Quaggin SE, Kreidberg JA. Development of the renal glomerulus: good neighbors and good fences. *Development* 2008;135(4):609-20.
3. Kistler AD, Altintas MM, Reiser J. Podocyte GTPases regulate kidney filter dynamics. *Kidney Int.* 2012;81(11):1053-5.
4. Fioretto P, Mauer M. Histopathology of diabetic nephropathy. *Semin Nephrol.* 2007; 27(2):195-207.
5. Kanwar YS, Wada J, Sun L, Xie P, Wallner EI, Chen S, Chugh S, Danesh FR. Diabetic nephropathy: mechanisms of renal disease progression. *Exp Biol Med.* 2008; 233(1):4-11.
6. Wolf G, Schanze A, Stahl RA, Shankland SJ, Amann K. p27<sup>Kip1</sup> knockout mice are protected from diabetic nephropathy: Evidence for p27<sup>Kip1</sup> haplotype insufficiency<sup>1</sup>. *Kidney Int.* 2005; 68:1583-1589.
7. Ruster C, Bondeva T, Franke S, Förster M, Wolf G. Advanced glycation end-products induce cell cycle arrest and hypertrophy in podocytes. *Nephrol Dial Transplant.* 2008; 23(7):2179-91.
8. Pagtalunan ME, Miller PL, Jumping-Eagle S, Nelson RG, Myers BD, Rennke HG, Coplon NS, Sun L, Meyer TW. Podocyte loss and progressive glomerular injury in type II diabetes. *J Clin Invest.* 1997; 99(2):342-8.
9. Okada T, Wada J, Hida K, Eguchi J, Hashimoto I, Baba M, Yasuhara A, Shikata K, Makino H. Thiazolidinediones ameliorate diabetic nephropathy via cell cycle-dependent mechanisms. *Diabetes.* 2006; 55(6):1666-77.
10. Xu ZG, Yoo TH, Ryu DR, Cheon Park H, Ha SK, Han DS, Adler SG, Natarajan R, Kang SW. Angiotensin II receptor blocker inhibits p27<sup>Kip1</sup> expression in glucose-stimulated podocytes and in diabetic glomeruli. *Kidney Int.* 2005; 67(3):944-52.
11. Nerlich A, Schleicher E. Immunohistochemical Localization of Extracellular Matrix Components in Human Diabetic Glomerular Lesions. *Am J Pathol* 1991; 139(4):889-99
12. Chen S, Lee JS, Iglesias-de la Cruz MC, Wang A, Izquierdo-Lahuerta A, Gandhi NK, Danesh FR, Wolf G, Ziyadeh FN. Angiotensin II stimulates alpha3(IV) collagen production in mouse podocytes via TGF-beta and VEGF signalling: implications for diabetic glomerulopathy. *Nephrol Dial Transplant.* 2005; 20(7):1320-8.



13. Tamsma JT, van den Born J, Bruijn JA, Assmann KJ, Weening JJ, Berden JH, Wieslander J, Schrama E, Hermans J, Veerkamp JH, et al. Expression of glomerular extracellular matrix components in human diabetic nephropathy: decrease of heparan sulphate in the glomerular basement membrane. *Diabetologia* 1994; 37(3):313-320.
14. Brinkkoetter PT, Holtgreve S, van der Woude FJ, Yard BA. AT-1 Receptor Mediated Changes in Heparan Sulfate Proteoglycans in Human SV40 Transformed Podocytes. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 33-40.
15. Benigni A, Gagliardini E, Tomasoni S, Abbate M, Ruggenenti P, Kalluri R, Remuzzi G. Selective impairment of gene expression and assembly of nephrin in human diabetic nephropathy. *Kidney Int* 2004; 65:2193-2200.
16. Kelly DJ, Aaltonen P, Cox AJ, Rumble JR, Langham R, Panagiotopoulos S, Jerums G, Holthöfer H, Gilbert RE. Expression of the slit diaphragm protein, nephrin, in experimental diabetic nephropathy: differing effects of anti proteinuric therapies. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2002; 17 (7): 1327-1332.
17. Doublier S, Salvidio G, Lupia E, Ruotsalainen V, Verzola D, Deferrari G, Camussi G. Nephrin expression is reduced in human diabetic nephropathy: evidence for a distinct role for glycosylated albumin and angiotensin II. *Diabetes.* 2003; 52(4):1023-30.
18. Ravid M, Savin H, Jutrin I, Bental T, Katz B, Lishner M. Long-term stabilizing effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on plasma creatinine and on proteinuria in normotensive type II diabetic patients. *Ann Intern Med.* 1993; 118(8):577-81.
19. Nankervis A, Nicholls K, Kilmartin G, Allen P, Ratnaik S, Martin FI. Effects of perindopril on renal histomorphometry in diabetic subjects with microalbuminuria: a 3-year placebo-controlled biopsy study. *Metabolism* 1998;47(12 Suppl 1):12-5.
20. Cordonnier DJ, Pinel N, Barro C, Maynard M, Zaoui P, Halimi S, Hurault de Ligny B, Reznic Y, Simon D, Bilous RW. Expansion of cortical interstitium is limited by converting enzyme inhibition in type 2 diabetic patients with glomerulosclerosis. The Diabiopsies Group. *J Am Soc Nephrol.* 1999; 10(6):1253-63.
21. Price DA, Porter LE, Gordon M, Fisher ND, De' Oliveira JM, Laffel LM, Passan DR, Williams GH, Hollenberg NK. The Paradox of the Low-Renin State in Diabetic Nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 1999; 11:2382-2391.
22. Seikaly MG, Arant BS Jr, Seney FD Jr. Endogenous angiotensin concentrations in specific intrarenal fluid compartments of the rat. *J Clin Invest.* 1990; 86(4):1352-7.
23. Lai KN, Leung JC, Lai KB, To WY, Yeung VT, Lai FM. Gene expression of the renin-angiotensin system in human kidney. *J Hypertens.* 1998; 16(1):91-102.
24. Durvasula RV, Shankland SJ. Activation of a local renin angiotensin system in podocytes by glucose. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2008; 294(4):F830-9
25. Nguyen G, Muller DN. The Biology of the (Pro)Renin Receptor. *J Am Soc Nephrol.* 2010; 21(1):18-23.
26. Nguyen G, Delarue F, Burcklé C, Bouzahir L, Giller T, Sraer JD. Pivotal role of the renin/prorenin receptor in angiotensin II production and cellular responses to renin. *J Clin Invest.* 2002; 109(11):1417-27.
27. Huang Y, Wongamorntham S, Kasting J, McQuillan D, Owens RT, Yu L, Noble NA, Border W. Renin increases mesangial cell transforming growth factor-beta1 and matrix proteins through receptor-mediated, angiotensin II-independent mechanisms. *Kidney Int.* 2006; 69(1):105-13.
28. Hostetter TH, Rennke HG, Brenner BM. The case for intrarenal hypertension in the initiation and progression of diabetic and other glomerulopathies. *Am J Med.* 1982; 72(3):375-80.
29. Wolf G, Chen S, Ziyadeh FN. From the periphery of the glomerular capillary wall toward the center of disease: podocyte injury comes of age in diabetic nephropathy. *Diabetes.* 2005; 54(6):1626-34.
30. Iglesias-de la Cruz MC, Ziyadeh FN, Isono M, Kouahou M, Han DC, Kalluri R, Mundel P, Chen S. Effects of high glucose and TGF-beta1 on the expression of collagen IV and vascular endothelial growth factor in mouse podocytes. *Kidney Int.* 2002; 62(3):901-13.
31. Ding G, Reddy K, Kapasi AA, Franki N, Gibbons N, Kasinath BS, Singhal PC. Angiotensin II induces apoptosis in rat glomerular epithelial cells. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2002; 283(1):F173-80.
32. De Petris L, Hruska KA, Chiechio S, Liapis H. Bone morphogenetic protein-7 delays podocyte injury due to high glucose. *Nephrol Dial Transplant.* 2007; 22(12):3442-50.
33. Mitu GM, Wang S, Hirschberg R. BMP7 is a podocyte survival factor and rescues podocytes from diabetic injury. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2007; 293(5):F1641-8.

# Ευρετήριο Προέδρων - Ομιλητών

## **Αβδελίδου Αφροδίτη**

Επιμελήτρια Α΄ Νεφρολογικού Τμήματος,  
Γενικό Νοσοκομείο Γρεβενών, Γρεβενά

## **Αγραφιώτης Αθανάσιος**

Διευθυντής Νεφρολογικού Τμήματος,  
Γενικό Νοσοκομείο «ΑΣΚΛΗΠΕΙΟ» Βούλας,  
Αθήνα

## **Άθυρος Βασίλειος**

Επίκουρος Καθηγητής Παθολογίας,  
Β΄ Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική Α.Π.Θ.,  
«ΙΠΠΟΚΡΑΤΕΙΟ» Γενικό Νοσοκομείο  
Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη

## **Ανάσης Παύλος**

Διευθυντής Μονάδας Τεχνητού Νεφρού,  
Γενικό Νοσοκομείο Χαλκίδας, Χαλκίδα

## **Αποστολοπούλου Μάρθα**

Ειδικός Παθολόγος, Διδάκτωρ Ιατρικής  
Σχολής Α.Π.Θ., Επιμελήτρια Β΄ ΕΣΥ,  
Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης  
«ΑΓΙΟΣ ΠΑΥΛΟΣ», Επιστημονικός Συνεργάτης  
Α΄ Προπαιδευτικής Παθολογικής Κλινικής Α.Π.Θ.,  
Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο  
Θεσσαλονίκης «ΑΧΕΠΑ», Θεσσαλονίκη

## **Ασκεπίδης Νικόλαος**

Διευθυντής Νεφρολογικής Κλινικής,  
Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης  
«ΑΓΙΟΣ ΠΑΥΛΟΣ», Παράρτημα «ΠΑΝΑΓΙΑ»,  
Θεσσαλονίκη

## **Βέργουλας Γεώργιος**

Νεφρολόγος, Διοικητής Πανεπιστημιακού  
Γενικού Νοσοκομείου Θεσσαλονίκης «ΑΧΕΠΑ»,  
Θεσσαλονίκη

## **Βλαχάκος Δημήτριος**

Αναπληρωτής Καθηγητής Παθολογίας -  
Νεφρολογίας, Υπεύθυνος Νεφρολογικής  
Μονάδας, Β΄ Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική  
Πανεπιστημίου Αθηνών, Πανεπιστημιακό Γενικό  
Νοσοκομείο «ΑΤΤΙΚΟΝ», Αθήνα

## **Γιατράς Ιωάννης**

Νεφρολόγος, Νεφρολογικό Τμήμα,  
Διαγνωστικό και Θεραπευτικό Κέντρο «ΥΓΕΙΑ»,  
Αθήνα

## **Γούδας Παύλος**

Νεφρολόγος, Επιμελητής Α΄ Νεφρολογικού  
Τμήματος, Γενικό Νοσοκομείο Πατρών  
«ΑΓΙΟΣ ΑΝΔΡΕΑΣ», Πάτρα

## **Γράψα Ειρήνη**

Νεφρολόγος, Επίκουρη Καθηγήτρια Ιατρικής  
Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών,  
Πανεπιστημιακή Νεφρολογική Κλινική,  
Νοσοκομείο «ΑΡΕΤΑΙΕΙΟ», Αθήνα

## **Γρέκας Δημήτριος**

Ομότιμος Καθηγητής Παθολογίας -  
Νεφρολογίας, Διευθυντής Μονάδας Τεχνητού  
Νεφρού, Κεντρική Κλινική «EUROMEDICA»,  
Θεσσαλονίκη

## **Δαρδαμάνης Μάνθος**

Διευθυντής Νεφρολογικού Τμήματος,  
Γενικό Νοσοκομείο Πρέβεζας, Πρέβεζα

## **Δέλτας Κωνσταντίνος**

Καθηγητής Γενετικής, Διευθυντής Κέντρου  
Ερευνών Μοριακής Ιατρικής, Τμήμα Βιολογικών  
Επιστημών, Πανεπιστήμιο Κύπρου, Κύπρος

## **Δήμας Γρηγόριος**

Νεφρολόγος, Επιστημονικός Συνεργάτης  
Α΄ Προπαιδευτικής Παθολογικής Κλινικής Α.Π.Θ.,  
Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο  
Θεσσαλονίκης «ΑΧΕΠΑ», Θεσσαλονίκη

## **Δημητριάδης Αθανάσιος**

Επίκουρος Καθηγητής Νεφρολογίας,  
Διευθυντής Παθολογικού Τμήματος,  
Γενική Κλινική Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη

## **Διαμαντόπουλος Αθανάσιος**

Αμ. Καθηγητής Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου  
Αθηνών, τ. Διευθυντής Νεφρολογικού Τμήματος,  
Γενικό Νοσοκομείο Πατρών «ΑΓΙΟΣ ΑΝΔΡΕΑΣ»,  
Πάτρα

## **Διαμαντοπούλου Δήμητρα**

Επιστημονική Υπεύθυνη Μονάδας Τεχνητού  
Νεφρού, Ιατρικό Διαβαλκανικό Κέντρο,  
Θεσσαλονίκη

## **Διβάνη Μαρία**

Ειδικευόμενη Νεφρολογίας, Πανεπιστημιακό  
Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης «ΑΧΕΠΑ»,  
Θεσσαλονίκη

### **Διδάγγελος Τριαντάφυλλος**

Επίκουρος Καθηγητής Παθολογίας - Διαβητολογίας, Α΄ Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική Α.Π.Θ., Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης «ΑΧΕΠΑ», Θεσσαλονίκη

### **Ελευθεριάδης Θεόδωρος**

Λέκτορας Νεφρολογίας, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Λάρισα

### **Ζαντίδης Ανέστης**

Ειδικός Παθολόγος, Επιστημονικός Συνεργάτης Α΄ Προπαιδευτικής Παθολογικής Κλινικής Α.Π.Θ., Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης «ΑΧΕΠΑ», Θεσσαλονίκη

### **Ζέρβα Αγγελική**

Διευθύντρια Νεφρολογικού Τμήματος, Γενικό Νοσοκομείο Κυπαρισσίας, Κυπαρισσία

### **Ζηρογιάννης Πάνος**

Νεφρολόγος, τ. Διευθυντής Νεφρολογικής Κλινικής, Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών «Γ. ΓΕΝΝΗΜΑΤΑΣ», Πρόεδρος Εταιρείας Διάδοσης Ιπποκρατείου Πνεύματος, Αθήνα

### **Ηλιάδης Φώτιος**

Λέκτορας Παθολογίας - Διαβητολογίας, Α΄ Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική Α.Π.Θ., Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης «ΑΧΕΠΑ», Θεσσαλονίκη

### **Ιωαννίδης Ηρακλής**

Νεφρολόγος, Μονάδα Τεχνητού Νεφρού, Κεντρική Κλινική «EUROMEDICA», Θεσσαλονίκη

### **Ιωάννου Κυριάκος**

Νεφρολόγος, Νεφρολογική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Λευκωσίας, Κύπρος

### **Καλεβρόσογλου Ιωάννης**

Νεφρολόγος, Διευθυντής ΕΣΥ, Α΄ Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική Α.Π.Θ., Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης «ΑΧΕΠΑ», Θεσσαλονίκη

### **Καμπούρης Χαράλαμπος**

Νεφρολόγος, Υπεύθυνος Μονάδας Τεχνητού Νεφρού, Κεντρική Κλινική «EUROMEDICA», Θεσσαλονίκη

### **Καπούλας Στέργιος**

Καθηγητής Παθολογίας - Νεφρολογίας, Α΄ Παθολογική Κλινική Α.Π.Θ., Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης «ΑΧΕΠΑ», Θεσσαλονίκη

### **Καραμήτσος Δημήτριος**

Ομότιμος Καθηγητής Παθολογίας - Διαβητολογίας Ιατρικής Σχολής Α.Π.Θ., Θεσσαλονίκη

### **Καρβούνης Χρήστος**

Διευθυντής Παθολογικού Τομέα, Κλινική «ΚΥΑΝΟΥΣ ΣΤΑΥΡΟΣ», Αθήνα

### **Κατσούδας Σπύρος**

Διευθυντής ΕΣΥ, Β΄ Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο «ΑΤΤΙΚΟΝ», Αθήνα

### **Κίκιλης Παναγιώτης**

Διευθυντής Νεφρολογικού Τμήματος, Γενικό Νοσοκομείο Καλύμνου, Κάλυμνος

### **Κουκούδης Παράσχος**

Διευθυντής Νεφρολογικού Τμήματος, Γενικό Νοσοκομείο Κιλκίς, Κιλκίς

### **Κουλουριδής Ευστάθιος**

Παθολόγος - Νεφρολόγος, Διευθυντής Νεφρολογικού Τμήματος, Γενικό Νοσοκομείο Κέρκυρας, Κέρκυρα

### **Κυργιαλάνης Αποστόλης**

Νεφρολόγος, Διευθυντής Μονάδας Τεχνητού Νεφρού, Γενικό Νοσοκομείο Ξάνθης, Ξάνθη

### **Μαλλιάρια Μαρία**

Επιμελήτρια Α΄ Νεφρολογικού Τμήματος, Γενικό Νοσοκομείο Κατερίνης, Πρόεδρος Ιατρικού Συλλόγου Πιερίας, Κατερίνη

### **Μανές Χρήστος**

Παθολόγος με εξειδίκευση στο Σακχαρώδη Διαβήτη, Διευθυντής Παθολογικού Τμήματος & Διαβητολογικού Κέντρου, Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης «ΠΑΠΑΓΕΩΡΓΙΟΥ», Θεσσαλονίκη

### **Μειμαρίδου Δάφνη**

Επιμελήτρια Β΄ Μονάδας Τεχνητού Νεφρού, Γενικό Νοσοκομείο Κιλκίς, Κιλκίς

### **Μούσλεχ Ζαδάλλα**

Ενδοκρινολόγος, Διδάκτωρ Ιατρικής Σχολής Α.Π.Θ., Διευθυντής Πολυϊατρείου ΕΟΠΥΥ Ανάληψης Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη

### **Μπαχαράκη Δήμητρα**

Επιμελήτρια Α΄ Νεφρολογικού Τμήματος,  
Β΄ Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική  
Πανεπιστημίου Αθηνών, Πανεπιστημιακό  
Γενικό Νοσοκομείο «ΑΤΤΙΚΟΝ», Αθήνα

### **Μπουφίδου - Κουκουδή Αμαλία**

Καρδιολόγος, Διευθύντρια ΕΣΥ,  
Α΄ Καρδιολογική Κλινική Α.Π.Θ.,  
Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο  
Θεσσαλονίκης «ΑΧΕΠΑ», Θεσσαλονίκη

### **Μυσερλής Γρηγόριος**

Νεφρολόγος, Διευθυντής ΕΣΥ,  
Χειρουργική Κλινική Μεταμοσχεύσεων,  
«ΙΠΠΟΚΡΑΤΕΙΟ» Γενικό Νοσοκομείο  
Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη

### **Νάτσε Ταϊσίη**

Διευθύντριας Νεφρολογικού Τμήματος,  
Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης  
«Γ. ΠΑΠΑΝΙΚΟΛΑΟΥ», Θεσσαλονίκη

### **Ντέμκα Αλεξάνδρα**

Επιστημονικός Συνεργάτης, Α΄ Προπαιδευτική  
Παθολογική Κλινική Α.Π.Θ., Πανεπιστημιακό  
Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης «ΑΧΕΠΑ»,  
Θεσσαλονίκη

### **Ντιούδης Χρήστος**

Διευθυντής Ε.Σ.Υ., Μονάδα Τεχνητού Νεφρού,  
Γενικό Νοσοκομείο Δράμας, Δράμα

### **Παλέτας Κωνσταντίνος**

Καθηγητής Παθολογίας, Διευθυντής  
Γ΄ Πανεπιστημιακής Παθολογικής Κλινικής  
Α.Π.Θ., Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης  
«ΠΑΠΑΓΕΩΡΓΙΟΥ», Θεσσαλονίκη

### **Παναγοδήμος Κωνσταντίνος**

Διευθυντής Μονάδας Τεχνητού Νεφρού,  
Γενικό Νοσοκομείο Μεσολογγίου, Μεσολόγγι

### **Παπαχρήστου Φώπιος**

Καθηγητής Παιδιατρικής - Παιδιατρικής  
Νεφρολογίας, Α΄ Παιδιατρική Κλινική Α.Π.Θ.,  
«ΙΠΠΟΚΡΑΤΕΙΟ» Γενικό Νοσοκομείο  
Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη

### **Ράπτης Αθανάσιος**

Αναπληρωτής Καθηγητής Παθολογίας,  
Β΄ Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική -  
Μονάδα Έρευνας & Διαβητολογικό Κέντρο  
Πανεπιστημίου Αθηνών, Πανεπιστημιακό Γενικό  
Νοσοκομείο «ΑΤΤΙΚΟΝ», Αθήνα

### **Ράπτης Βασίλειος**

Νεφρολόγος, Υπεύθυνος Ιδιωτικής Μονάδας  
Αιμοκάθαρσης, Κατερίνη

### **Σαββόπουλος Χρήστος**

Επίκουρος Καθηγητής Παθολογίας  
Α΄ Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική Α.Π.Θ.,  
Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο  
Θεσσαλονίκης «ΑΧΕΠΑ», Θεσσαλονίκη

### **Σιούλης Αθανάσιος**

Νεφρολόγος, Διευθυντής Ε.Σ.Υ.,  
Α΄ Παθολογική Κλινική Α.Π.Θ.,  
Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο  
Θεσσαλονίκης «ΑΧΕΠΑ», Θεσσαλονίκη

### **Σπαΐα Σοφία**

Διευθύντρια, Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης  
«ΑΓΙΟΣ ΠΑΥΛΟΣ», Παράρτημα «ΠΑΝΑΓΙΑ»,  
Θεσσαλονίκη

### **Σταματέλου Κυριακή**

Νεφρολόγος, MBA, Διευθύντρια Νεφρολογικής  
Μονάδας, Κλινική «ΚΥΑΝΟΥΣ ΣΤΑΥΡΟΣ»,  
Αθήνα

### **Στάμου Μαρία**

Παιδίατρος, Επιμελήτρια Α΄, Β΄ Πανεπιστημιακή  
Παιδιατρική Κλινική Α.Π.Θ., Πανεπιστημιακό  
Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης «ΑΧΕΠΑ»,  
Θεσσαλονίκη

### **Στεφανίδης Ιωάννης**

Καθηγητής Παθολογίας - Νεφρολογίας,  
Διευθυντής Νεφρολογικής Κλινικής,  
Ιατρικό Τμήμα Πανεπιστημίου Θεσσαλίας,  
Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Λάρισας,  
Λάρισα

### **Τασιοπούλου Κάρμεν**

Επιμελήτρια Β΄ Νεφρολογικού Τμήματος,  
Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης  
«Γ. ΠΑΠΑΝΙΚΟΛΑΟΥ», Θεσσαλονίκη

### **Τζιάμαλης Μάριος**

Διευθυντής Νεφρολογικού Τμήματος,  
Νοσοκομείο Καστοριάς, Καστοριά

### **Τζιόμαλος Κωνσταντίνος**

Λέκτορας Παθολογίας, Α΄ Προπαιδευτική  
Παθολογική Κλινική Α.Π.Θ., Πανεπιστημιακό  
Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης «ΑΧΕΠΑ»,  
Θεσσαλονίκη

### **Τσαντεκίδου Φλωρίνα**

Επικουρικός Νεφρολόγος, Γενικό Νοσοκομείο  
Σερρών, Σέρρες

### **Φουρτούνας Κωνσταντίνος**

Αναπληρωτής Καθηγητής Παθολογίας -  
Νεφρολογίας, Νεφρολογικό Κέντρο -  
Τομέας Παθολογίας Πανεπιστημίου Πατρών,  
Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Πατρών,  
Πάτρα

### **Χατζηγιαννακός Δημήτριος**

Νεφρολόγος, Διευθυντής Νεφρολογικού  
Τμήματος, Γενικό Νοσοκομείο Μελισσίων  
«ΑΜΑΛΙΑ ΦΛΕΜΙΝΓΚ», Αθήνα

### **Χατζηδημητρίου Χρήστος**

Διευθυντής Μονάδας Τεχνητού Νεφρού  
και Τμήματος Περιτοναϊκής Κάθαρσης,  
Γενικό Νοσοκομείο Ξάνθης, Ξάνθη

### **Χατζητόλιος Απόστολος**

Καθηγητής Παθολογίας, Διευθυντής  
Α΄ Προπαιδευτικής Παθολογικής Κλινικής Α.Π.Θ.,  
Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο  
Θεσσαλονίκης «ΑΧΕΠΑ», Θεσσαλονίκη

### **Ψημένου Ερασμία**

Επιμελήτρια Α΄ Νεφρολογικού Τμήματος,  
Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών «ΑΛΕΞΑΝΔΡΑ»,  
Αθήνα



# Ευχαριστίες

Η Οργανωτική Επιτροπή της

**20<sup>ης</sup> Επιστημονικής Εκδήλωσης του Ε.ΚΟ.Ν.Υ.**

ευχαριστεί θερμά για τη συμμετοχή τους τις παρακάτω εταιρίες:

**ABBVIE**

**AMGEN**

**ASTELLAS**

**GENESIS**

**GENZYME**

**LEO**

**ROCHE**

**SHIRE**

**BIANEX**

## Λίγα λόγια για τη Θεσσαλονίκη



Θεσσαλονίκη - το όνομα μιας πόλης σύγχρονης, που γιορτάζει το παρελθόν της, αναδεικνύει το παρόν της και οραματίζεται το μέλλον της, 100 χρόνια από την απελευθέρωσή της.

Σε αυτήν την ιστορική επέτειο, παρ' όλες τις αντίξοες συνθήκες της συνεχιζόμενης κρίσης στη χώρα, η πόλη αντιμετωπίζει τον εορτασμό ως ευκαιρία να διαμορφώσει την προοπτική της: να ανασυνθέσει

την ταυτότητά της, να αναγνωριστεί διεθνώς ως πόλη δυναμική και δημιουργική, να αποκτήσει θέση στο χάρτη των πρωτοπόρων ευρωπαϊκών πόλεων.

Γνωρίζοντας έστω και στοιχειωδώς την πολυτάραχη ελληνική ιστορία, ο επισκέπτης της πόλης θα μπορούσε να τη «διαβάσει» μ' έναν άλλο τρόπο, παρατηρώντας τα μνημεία, που φυλάσσονται στα μουσεία της, αρχής γενομένης από τα μεγαλύτερα, το Αρχαιολογικό και Βυζαντινό, αλλά και τα ονόματα των οδών και των πλατειών της.

Την πολυτάραχη νεότερη και σύγχρονη ελληνική ιστορία θα πρέπει επίσης οπωσδήποτε να γνωρίζει ο επισκέπτης για να καταλάβει την πολεοδομική εικόνα της σημερινής μεγαλόπολης. Αυτή η ευρωπαϊκή μεγαλούπολη δέχθηκε μετά το 1922 εβδομήντα χιλιάδες πρόσφυγες από τη Μικρά Ασία. Οι απόγονοί τους ζουν στις συνοικίες που ίδρυσαν στα περίχωρα της Θεσσαλονίκης, δίνοντας σ' αυτές τα ονόματα των χαμένων πατρίδων τους. Αυτών των προσφύγων, κατά μεγάλο μέρος, έργο είναι η σημερινή πόλη με το επιβλητικό λιμάνι, τη Διεθνή Έκθεση, τα δύο πανεπιστήμια, Αριστοτέλειο και Μακεδονίας, καθώς και το ΤΕΙ.

Η πόλη, διάδοχος των μεγάλων αρχαίων κέντρων των Αιγών (σημερινή Βεργίνα), του Δίου και της Πέλλας, που δεν έπαψε από την αρχαιότητα ως σήμερα να είναι η πρώτη πόλη του ελληνικού βορρά, η μητρόπολη της Μακεδονίας.

### Ξενοδοχείο “THE MET”

Το ξενοδοχείο “THE MET” βρίσκεται δίπλα στο λιμάνι της Θεσσαλονίκης, σε ένα κομβικό σημείο με μεγάλες προοπτικές ανάπτυξης στη δυτική είσοδο της πόλης. Η περιοχή προσφέρει πολλές ευκαιρίες για διασκέδαση, όπως ο γειτονικός πολυχώρος «Μύλος», ο οποίος περιλαμβάνει γκαλερί, θέατρα, εστιατόρια και χώρους συναυλιών. Σε μικρή απόσταση από το κέντρο της πόλης, το ξενοδοχείο αποτελεί, επίσης, ιδανική επιλογή για να επισκεφθείτε τόσο τα αξιοθέατα όσο και την αγορά της.



26<sup>ο</sup> Οκτωβρίου 48, 54627, Θεσσαλονίκη, Τηλ.: 2310-017000 - Fax: 2310-017100

Γραμματεία Συνεδρίου



Θεσσαλονίκης 12, 153 44 Γέρακας

Τηλ.: 210 6048260, Fax: 210 6047457, E-mail: mschismenou@free-spirit.gr

# Έχει κάνει σχέδια...



...και διαθέτει την εμπειρία με  
Replagal για να τα υλοποιήσει.

[www.focusonfabry.com](http://www.focusonfabry.com)

**Shire**

Βασ. Κωνσταντίνου 38  
Αθήνα 116 35, Ελλάδα  
Τηλ. κέντρο: 216 900 4000  
Fax: 216 900 4001  
[www.shire.gr](http://www.shire.gr)



**REPLAGAL**<sup>®</sup>  
agalsidase alfa

Discover what's possible.

Περισσότερες πληροφορίες διατίθενται κατόπιν αιτήσεως ή περιλαμβάνονται στη συνοπτική περιγραφή χαρακτηριστικών του προϊόντος, το φύλλο οδηγιών χρήσης και τη μεσογραφία του φαρμάκιου.