ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ [illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ [illegible] ΣΑΜΕΛΙΟΥΑΣΣΑ

[illegible]

«ΚΟΛΛΕΓΙΑ ΤΗΣ ΔΙΑΒΗΤΙΚΗΣ ΚΕΤΟΞΕΩΣΑΣ»

[illegible]

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΟ [illegible]

[illegible]

A

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ
ΤΟΜΕΑΣ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΟΣ

ΝΕΦΡΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ
ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ: ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ Χ. ΣΙΑΜΟΠΟΥΛΟΣ
ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΠΑΘΟΛΟΓΙΑΣ - ΝΕΦΡΟΛΟΓΙΑΣ

«ΜΕΛΕΤΗ ΤΗΣ ΔΙΑΒΗΤΙΚΗΣ ΝΕΦΡΟΠΑΘΕΙΑΣ»

Ιωάννα Θεοδώρου
Νεφρολόγος

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2005

Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής από την Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων δεν υποδηλώνει αποδοχή των γνωμών του συγγραφέα [Ν. 5343/32, άρθρο 202, παράγραφος 2 (νομική κατοχύρωση του Ιατρικού Τμήματος)

Ημερομηνία αίτησης: 9/11/1993

Ημ/νία ορισμού Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής: Συνεδρ. αριθμ. 249ᵃ/25-1-1994

Μέλη Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής:

Κων/νος Χ. Σιαμόπουλος	*Αν. Καθηγητής Παθολογίας/Νεφρολογίας, Ιατρική Σχολή Παν/μίου Ιωαννίνων*
Αγαθοκλής Τσατσούλης	*Επ. Καθηγητής Παθολογίας/Ενδροκρινολογίας, Ιατρική Σχολή Παν/μίου Ιωαννίνων*
Γεώργιος Παπαδόπουλος	*Επ. Καθηγητής Βιολογικής Χημείας, Ιατρική Σχολή Παν/μίου Ιωαννίνων*

Ανασυγκρότηση Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής: (Συνεδρ. αριθμ. 310ᵃ/15-10-1996)

Κων/νος Χ. Σιαμόπουλος	*Αν. Καθηγητής Παθολογίας/Νεφρολογίας, Ιατρική Σχολή Παν/μίου Ιωαννίνων*
Αγαθοκλής Τσατσούλης	*Επίκ. Καθηγητής Παθολογίας/Ενδροκρινολογίας, Ιατρική Σχολή Παν/μίου Ιωαννίνων*
Μωυσής Ελισάφ	*Επίκ. Καθηγητής Παθολογίας, Ιατρική Σχολή Παν/μίου Ιωαννίνων*

Ημερομηνία ορισμού θέματος: 1-2-1994

Ονόματα Μελών Επταμελούς Εξεταστικής Επιτροπής:

Μωυσής Ελισάφ	*Καθηγητής Παθολογίας, Ιατρική Σχολή Παν/μίου Ιωαννίνων*
Κων/νος Χ. Σιαμόπουλος	*Καθηγητής Παθολογίας/Νεφρολογίας, Ιατρική Σχολή Παν/μίου Ιωαννίνων*
Αγαθοκλής Τσατσούλης	*Καθηγητής Παθολογίας/Ενδοκρινολογίας, Ιατρική Σχολή Παν/μίου Ιωαννίνων*
Ιωάννης Γεωργίου	*Αν. Καθηγητής Ιατρικής Γενετικής & Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής της Μαιευτικής-Γυναικολογίας, Ιατρική Σχολή Παν/μίου Ιωαννίνων*
Κων/νος Κατωπόδης	*Επίκ. Καθηγητής Νεφρολογίας, Ιατρική Σχολή Παν/μίου Ιωαννίνων*
Σταυρούλα Τσιάρα	*Επίκ. Καθηγήτρια Παθολογίας, Ιατρική Σχολή Παν/μίου Ιωαννίνων*
Γεώργιος Φιλίππου	*Επίκ. Καθηγητής Ενδοκρινολογίας, Ιατρική Σχολή Παν/μίου Ιωαννίνων*

Ημερομηνία κατάθεσης της διδακτορικής διατριβής: 26-10-2005

Βαθμός με τον οποίο έγινε αποδεκτή η διατριβή: «Άριστα»

Πρόεδρος Ιατρικής Σχολής: Επαμεινώνδας Τσιάνος
Καθηγητής Παθολογίας

Η Γραμματέας της Σχολής

Ευαγγελία Τσαγγαλά

Στους γονείς μου

Στα παιδιά-μου, Πηνελόπη και Χρήστο

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η προοδευτική αύξηση του Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2 (ΣΔ 2) σε ολόκληρο τον κόσμο ως νόσου έχει λάβει πλέον τις διαστάσεις επιδημίας. Θεωρείται ότι η διαβητική νεφροπάθεια (ΔΝ) είναι η πιο συχνή μικροαγγειακή επιπλοκή στο ΣΔ 2 και η πρώτη αιτία εμφάνισης τελικού σταδίου νεφρικής νόσου σε ασθενείς που εντάσσονται σε εξωνεφρική αιμοκάθαρση ανά τον κόσμο. Αρχικά η ΔΝ δεν είχε θεωρηθεί τόσο συχνή επιπλοκή στο ΣΔ 2, καθώς οι ασθενείς είχαν μικρότερη επιβίωση που δεν επέτρεπε στη νόσο να εκδηλώσει τη νεφρική προσβολή. Πολλοί παράγοντες έχουν αναγνωρισθεί ως αίτιο για την ανάπτυξη και εξέλιξη της ΔΝ. Οι παράγοντες αυτοί συσχετίζονται με την αυξημένη νοσηρότητα [αρτηριακή υπέρταση (ΑΥ), διαταραχές λιπιδίων], με τον ανεπαρκή γλυκαιμικό έλεγχο, την παχυσαρκία, ενώ άλλοι αφορούν γενετικούς μηχανισμούς.

Η παρούσα διδακτορική διατριβή έχει ως σκοπό να μελετήσει την επίδραση των παραγόντων που συσχετίζονται με την εμφάνιση και την εξέλιξη της ΔΝ σε ομάδα ασθενών με ΣΔ 2. Η μελέτη αυτή πραγματοποιήθηκε στο Εξωτερικό Νεφρολογικό Αντι-υπερτασικό Ιατρείο και στη Νεφρολογική Κλινική του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων, υπό την επίβλεψη του Καθηγητή Παθολογίας/Νεφρολογίας Κων/νου Χ. Σιαμόπουλου κατά το διάστημα 1994-2002.

Ιδιαίτερα θα ήθελα να ευχαριστήσω τον Καθηγητή κ. Κων/νο Χ. Σιαμόπουλο που συνέβαλε τα μέγιστα στην προσπάθειά μου. Με τις συμβουλές του κατηύθυνε σε όλη τη διάρκεια της μελέτης το επιστημονικό και κλινικό μέρος και με παρότρυνε να εργαστώ ερευνητικά στο χώρο της Γενετικής. Επίσης, ευχαριστώ τον Καθηγητή Παθολογίας κ. Μωυσή Ελισάφ, ο οποίος με κατηύθυνε ουσιαστικά στην επεξεργασία των κλινικό–εργαστηριακών δεδομένων της μελέτης και στην στατιστική τους ανάλυση, καθώς και στην βιβλιογραφία της διαταραχής του μεταβολισμού των λιπιδίων στο ΣΔ 2. Ο Καθηγητής Παθολογίας/ Ενδοκρινολογίας κ. Αγαθοκλής Τσατσούλης συνέβαλε με τις γνώσεις του στην ανάλυση των δεδομένων που κατεγράφησαν και αφορούσαν τον γλυκαιμικό έλεγχο. Τον ευχαριστώ ιδιαίτερα. Στη διατριβή αυτή έγινε επίσης, μια προσπάθεια για να ερευνηθεί και να συσχετισθεί η ΔΝ με την γονιδιακή υπόσταση της ΑΥ που συνυπάρχει στο ΣΔ 2. Η γενετική ανάλυση στους πολυμορφισμούς των γονιδίων έγινε από την κα Ιωάννα Μπούμπα Δρ. Βιολόγο, στο Εργαστήριο Γενετικής της Μαιευτικής-Γυναικολογικής Κλινικής του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων, την οποία και ευχαριστώ για την ακούραστη συμμετοχή της. Θα ήθελα επίσης, να ευχαριστήσω τον Καθηγητή Μικροβιολογίας κ. Αναστάσιο Μαυρίδη

που μου έδωσε την δυνατότητα να γίνουν με αξιόπιστη τεχνική οι μετρήσεις τις μικρολευκωματουρίας στο Μικροβιολογικό Εργαστήριο του Περιφερειακού Γενικού Νοσοκομείου «Γ.Χατζηκώστα» Ιωαννίνων.

Αξίζει να αναφερθώ επίσης, στην ακούραστη συμμετοχή της φίλης και συμμαθήτριάς μου κας Αφροδίτης Κατσαράκη, υπεύθυνη της Στατιστικής Υπηρεσίας του ΠΓΝΙ που επεξεργάστηκε και αξιολόγησε στατιστικά ολόκληρο το αρχείο ώστε να γίνει δυνατή η ολοκλήρωση αυτής της διατριβής.

Τελειώνοντας, θα αναφερθώ με ιδιαίτερη ευγνωμοσύνη στην κα Αλεξάνδρα Παπαγεωργίου, η οποία με ιδιαίτερο ζήλο και επαγγελματική υπευθυνότητα υποστήριξε την εκπόνηση της διατριβής μου, τόσο στην καταγραφή και επεξεργασία των δεδομένων, όσο και στην άρτια διαμόρφωση και σχεδιασμό του όλου κειμένου, ώστε η διατριβή αυτή να λάβει την τελική μορφή της.

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

ΣΥΝΤΜΗΣΕΙΣ

%	Persent (επί τοις εκατό)
ACE	Ένζυμο μετατροπής της AI
AGEs	Advanced glycosylation end products (Τελικά προϊόντα της προηγμένης γλυκοζυλίωσης
AGT	αγγειοτενσινογόνο
AI - AII	Αγγειοτασίνη I - Αγγειοτασίνη II
ALT	Αμινοτρανσφεράση της αλανίνης
Apo A	Απολιποπρωτεΐνη A
Apo B	Απολιποπρωτεΐνη B
Apo E	Απολιποπρωτεΐνη E
ASA	Ασπιρίνη
AST	Ασπαρτική αμινοτρανσφεράση
AT1R – AT2R	Υποδοχείς T1-T2 της AII
ATP	Adenosine triphosphate (τριφωσφορική αδενοσίνη)
BMI	Body mass index (Δείκτης μάζας σώματος)
Ca -ATP	τριφωσφορική αδενοσίνη ασβεστίου
Ca^{++}	Ασβέστιο
Cl^-	Χλώριο
Colagen	Κολλαγόνο
DNA	Δεσοξυριβοζονουκλεϊκό οξύ
EDRF	Endothelial-derivated relaxing factor (Παράγοντας χάλασης του ενδοθηλίου)
EF%	Κλασματικές απεκκρίσεις
EGF	Epidermal growth factor (Επιδερμικός αυξητικός παράγοντας)
ET 1	Ενδοθηλίνη 1
Factor VII,VIII	Παράγοντες πήξης VII,VIII
FGF	Fibroblast growth factor (Αυξητικός παράγοντας των ινοδοβλαστών)
Fibronectin	Ινωδονεκτίνη
GAG	Γλυκοζαμίνογλυκάνες
GFR	Glomerular Filtration Rate (Ρυθμός σπειραματικής διήθησης)
GH	Growth hormone (Αυξητική ορμόνη)
Glu	Γλυκόζη
h	Hour(s)- Ώρα(ες)
H^+	Υδρογόνο
HbA_1c%	Γλυκοζυλιωμένη Αιμοσφαιρίνη A
HDL CHOL	Υψηλής πυκνότητας χοληστερόλη
HMG-CoA	Hydroxymethylglutaryl coenzyme A
HSPG	Heparan sulfate proteoglycan
Ht%	Αιματοκρίτης
IGF-1	Insulin growth factor 1(Αυξητικός παράγοντας ινσουλίνης)
IPF-1	Insulin promoter factor 1
IU	International Units [Διεθνής (εις) μονάδα(ες)]
K^+	Κάλιο
L	Liters (λίτρο)
laminin	Λαμινίνη
LDL CHOL	Χαμηλής πυκνότητας χοληστερόλη

Lp(a)	Λιποπρωτεΐνη a
MAPK	Mitogen activated protein kinases
mEq	Milliequivalent(s) χιλιοστοϊσοδύναμο
mg	Milligram(s) χιλιοστογραμμάριο(α)
Mg^{++}	Μαγνήσιο
min	Minute (λεπτό)
ml	Milliliters(χιλιοστόλιτρο)
mo	Month(s) μήνας(ες)
MODY	Maturity onset diabetes of the young (ο ΣΔ των εφήβων)
mRNA	messager RNA (Αγγελιοφόρος του ριβονουκλεινικού οξέος)
Na^{+}	Νάτριο
Na-K-ATP	τριφωσφορική αδενοσίνη Νατρίου-Καλίου
NO	Μονοξείδιο του αζώτου
non - dipper	"Χωρίς πτώση"
NS	Not significant (μη σημαντικός)
p	Επίπεδο σημαντικότητας
p H	Ισχύς υδρογόνου (puissance hydrogen)
PAI -1	Plasminogen activator inhibitor -1 (Ενεργοποιητής του ανατολέα 1 του πλασμινογόνου)
PDGF	Platelet deriveted growth factor (Αυξητικός παράγοντας των ΑΜΠ)
PG	Προσταγλαδίνες
PKC	Protein kinace C (Πρωτεϊνική κινάση C)
PRAR-γ2	Peroxisome proliferator activated receptor γ2
PO_4^{++}	Φώσφορος
RAGE	Receptor for AGE (Υποδοχείς των AGEs)
RAS	Συστημα Ρενίνης Αγγειοτασίνης
remodeling	Αναδιαμόρφωση
ROS	Reactive oxygen species
RPF	Renal plasma flow (Νεφρική ροή πλάσματος)
SD	Standard deviation (σταθερη απόκλειση)
Shear stress	Σύνθλιψη από ένταση
SI	Glomerular change selectivity index (Σπειραματικός δείκτης εκλεκτικότητας φορτίου)
T CHOL	Ολική χοληστερόλη
TGF-β	Transforming growth factor β (Μετατρεπτικός αυξητικός παράγονας β)
TGR	Τριγλυκερίδια
TNF- α	Tumor necrosis factor-α (Παράγοντας νέκρωσης των όγκων)
TPR	Ολικές πρωτεΐνες
UA	Ουρικό οξύ
VLDL	Πολύ χαμηλής πυκνότητας χοληστερόλη
VPF ή	Vascular permeability factor (Παράγοντας αγγειακής διαπερατότητας) ή Vascular endothelial growth factor (Αγγειακός αυξητικός παράγοντας του ενδοθηλίου)
VEGF	
vs	Versus (σε σύγκριση με)
VSMC	Vascular smooth muscle cells (Αγγειακά λεία μυικά κύτταρα)
Waist	Περίμετρος οσφύος

WHO	World Health Organisation (Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας)
αΜΕΑ	Αναστολείς του ενζύμου μετατροπής της AI
ΑΜΠ	Αιμοπετάλια
Αντλία Na-Li	Αντλία Νατρίου- Λιθίου
ΑΠ	Αρτηριακή πίεση
ΑΥ	Αρτηριακή υπέρταση
ΔΑΠ	Διαστολική αρτηριακή πίεση
ΔΝ	Διαβητική νεφροπάθεια
και συν.	Και συνεργάτες
μg/ml	Microgram / milliliter
ΣΑΠ	Συστολική αρτηριακή πίεση
ΣΔ	Σακχαρώδης Διαβήτης
ΧΝΑ ή ΧΝΝ	Χρόνια νεφρική ανεπάρκεια ή νόσος

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Α. ΔΙΑΒΗΤΙΚΗ ΝΕΦΡΟΠΑΘΕΙΑ - ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Α.1. Ορισμός της διαβητικής νεφροπάθειας

Ο ορισμός του σακχαρώδη διαβήτη (ΣΔ) περιλαμβάνει πολλά σύνδρομα διαταραχής του μεταβολισμού των υδατανθράκων που χαρακτηρίζονται από υπεργλυκαιμία, με αίτια για την ανάπτυξή τους πρωτοπαθή ή δευτεροπαθή. Αναπτύσσεται μια σχετική ή απόλυτη διαταραχή στην έκκριση της ινσουλίνης και ποικίλου βαθμού αντίσταση των περιφερικών ιστών στη δράση της.

Ο ΣΔ τύπου 2 (ΣΔ 2) είναι γνωστός από την αρχαιότητα. Η παλαιότερη αναφορά της νόσου είναι σε αρχαία χειρόγραφα που προέρχονται από την Σανκρική λογοτεχνία, όπου αναφέρεται η νόσος ως σύνδρομο πολυουρίας-πολυδιψίας, με ούρα ως μέλι που προσελκύουν τα έντομα. Πολλές αναφορές στο πέρασμα των αιώνων περιγράφουν τη νόσο έως τον Contugno (Vienna 1970) που αναφέρει για πρώτη φορά την νεφρική προσβολή με την παρουσία της λευκωματουρίας σε ασθενείς με ΣΔ 2. Η ύπαρξη ιστολογικών βλαβών στο νεφρικό ιστό αναφέρεται από το 1859 (Griesinger W), αλλά οι Kimmelstiel και Wilson το 1938 ταυτοποιούν και περιγράφουν την ιστολογική νεφρική βλάβη του ΣΔ 2 με τον όρο της διαβητικής σπειραματοσκλήρυνσης (1).

Οι επιπλοκές του ΣΔ 2 αποτελούν σημαντική απειλή, τόσο του ανθρώπινου δυναμικού, όσο και των συστημάτων υγείας. Στις δυτικές χώρες καταγράφεται ως η τρίτη αιτία θανάτου και η πρώτη αιτία για μη αναστρέψιμη τύφλωση και τελικού σταδίου χρόνια νεφρική ανεπάρκεια (2). Η Διαβητική Νεφροπάθεια (ΔΝ) αποτελεί συχνή μικροαγγειακή επιπλοκή του ΣΔ τύπου 1 (ΣΔ 1) (ινσουλινοεξαρτώμενου) και ΣΔ 2 (μη ινσουλινοεξαρτώμενου).

Ως διαβητική νεφροπάθεια ορίζεται το κλινικό σύνδρομο της μόνιμης λευκωματουρίας, με αυξημένα επίπεδα αρτηριακής πίεσης (ΑΠ), συνεχή μείωση της νεφρικής λειτουργίας και με αυξημένο κίνδυνο για καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνητότητα. Εμφανίζεται συνήθως μετά από μία περίοδο υποκλινικής μικρολευκωματουρίας που χαρακτηρίζεται ως το αρχικό στάδιο της νόσου (3). Ωστόσο, μόνο ένα ποσοστό 30-40% των ασθενών θα αναπτύξουν την κλινική εικόνα της ΔΝ, με τελικό στάδιο νεφρικής ανεπάρκειας και ένταξη σε εξωνεφρική κάθαρση. Αν και οι αρχικές μελέτες εστίασαν την παθολογία της ΔΝ κυρίως στο ΣΔ 1 ωστόσο, μια σιωπηλή επιδημία νεφρικής νόσου από τον ΣΔ 2 βρίσκεται σε εξέλιξη στις προηγμένες αλλά και στις αναπτυσσόμενες χώρες.

Α.2. Επιδημιολογία της νόσου

Η βιβλιογραφία για τον ΣΔ 1 αναφέρει την εμφάνιση της ΔΝ κύρια σε άτομα με ηλικία <31 ετών. Η επίπτωση είναι περίπου 4% όταν η διάρκεια της νόσου είναι μικρότερη των 10 ετών, 21% σε διάρκεια νόσου 20-25 ετών και μειώνεται σε 10% μετά τα 40 έτη νόσου. Το γεγονός αυτό υπογραμμίζει ότι η διάρκεια του ΣΔ δεν αποτελεί ισχυρό αίτιο ανάπτυξης της ΔΝ. Τα δεδομένα όμως ως προς την επίπτωση εμφάνισης ΔΝ στο ΣΔ 2 είναι σχετικά πρόσφατα. Σε Ευρωπαίους με έναρξη της νόσου μετά τα 40 έτη η επίπτωση εμφάνισης λευκωματουρίας >500 mg/24ωρο αναφέρεται από 16%, 14% και 12% με κύρια επικράτηση στους άρρενες (19%) συγκριτικά με τις γυναίκες (4%). Αντίθετα με τον ΣΔ 1, η διάρκεια της νόσου στο ΣΔ 2 αποτελεί ισχυρό παράγοντα εμφάνισης ΔΝ (4). Τα επιδημιολογικά δεδομένα από όλον τον κόσμο (και κυρίως στα βιομηχανικά κράτη) αναφέρουν σαφή αύξηση του ποσοστού ένταξης σε εξωνεφρική κάθαρση ασθενών με ΣΔ. Από το 1982 έως το 1992 το ποσοστό στις ΗΠΑ αυξήθηκε από 27% σε 36%, ενώ στην Ευρώπη από 11% σε 17%. Το 1992 στις ΗΠΑ 40% των αιμοκαθαιρόμενων είχαν ΣΔ 2 ως πρωτοπαθή νόσο, 24% στον Καναδά, 14% στην Αυστραλία, 17% στην Ευρώπη και 28% στην Ιαπωνία (2,4,5).

Η επίπτωση της ΔΝ είχε υποτιμηθεί λόγω της μη σωστής κατάταξης των ασθενών καθώς 35% έως 45% των ασθενών με ΣΔ 2 είναι σε θεραπεία με ινσουλίνη. Οι Nagai και συν. σε κλινική μελέτη που περιελάμβανε 551 ασθενείς με ΣΔ και ηλικία εμφάνισης <30 ετών αναφέρουν ότι οι 337 ασθενείς (61.2%) ταξινομήθηκαν σε ΣΔ 2. Αυτό εξηγείται από το γεγονός ότι σε Ιάπωνες ασθενείς, η εμφάνιση διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας και νεφροπάθειας εμφανίζονται πρώιμα τόσο σε ΣΔ 1 όσο και ΣΔ 2. Έτσι οι Abrouizk και Dunn επισημαίνουν ότι «οι γιατροί συχνά θεραπεύουν ασθενείς που πάσχουν από ΣΔ με ινσουλίνη τους οποίους δεν μπορούν να κατατάξουν κλινικά ούτε στον τύπο 1 ούτε στον τύπο 2 (6). Στα στατιστικά αποτελέσματα ανά περιοχές υπάρχουν σοβαρές διαφορές στην επίπτωση της ΔΝ και αναγνωρίζεται ως κυριότερο πρόβλημα η κατάταξη των ασθενών. Σε πολλές μελέτες, όπως στη Uremidiab Study προτάθηκαν μείζονα και ελάσσονα κριτήρια για την αυστηρή κατάταξη των ασθενών με ΣΔ σε τύπο 1 ή 2 (7). Ωστόσο, σε τακτά χρονικά διαστήματα η διαβητική επιστημονική κοινότητα επανεκτιμά τις τρέχουσες συστάσεις για την κατάταξη, διάγνωση και αντιμετώπιση του ΣΔ. Στη νέα προτεινόμενη κατάταξη της νόσου, όπως ανακοινώθηκε στη Βοστώνη τον Ιούνιο του 1997, δεν υφίσταται διάκριση πλέον

μεταξύ των πρωτοπαθών και δευτεροπαθών αιτίων ανάπτυξης της νόσου. Οι όροι ΣΔ 1 και ΣΔ 2 θα συνεχίσουν να χρησιμοποιούνται και θα εξαλειφθούν όροι όπως ινσουλινοεξαρτώμενος ΣΔ, ή μη, νεανικός ΣΔ, ενηλίκων ΣΔ. Η προτεινόμενη αλλαγή στοχεύει να κατατάξει τον ΣΔ σύμφωνα με αιτιολογικές διαφορές και να απομακρυνθεί πλέον η περιγραφή της νόσου από στοιχεία όπως η ηλικία έναρξης της νόσου καθώς και ο τύπος της θεραπείας (αναγκαιότητα της χορήγησης ινσουλίνης ή όχι) (8).

Όπως προαναφέρθηκε υψηλό ποσοστό ασθενών με τελικό στάδιο νεφρικής ανεπάρκειας λόγω ΣΔ εντάσσονται σε αιμοκάθαρση κυρίως στα βιομηχανοποιημένα κράτη. Όμως όλα τα εθνικά συστήματα καταγραφής αιμοκαθαιρόμενων ασθενών καταγράφουν μόνο τους ασθενείς σε τελικό στάδιο νεφρικής ανεπάρκειας και όχι σε πρώιμα στάδια νεφροπάθειας (9). Είναι ωστόσο γνωστό και το ιδιαίτερα υψηλό ποσοστό θανάτου από οξέα καρδιαγγειακά συμβάματα των ασθενών πριν από την ένταξη τους σε κάποια μέθοδο εξωνεφρικής κάθαρσης και αφορά ασθενείς και με τους δύο τύπους ΣΔ. Το γεγονός αυτό συσχετίζεται με τη δυσλιπιδαιμία -μείωση της υψηλής πυκνότητας χοληστερόλης (HDL CHOL), αύξηση της χαμηλής πυκνότητας χοληστερόλης (LDL CHOL) καθώς και της λιπορπωτεΐνης (a) [Lp(a)]-εύρημα συχνό και σε ασθενείς με μικρολευκωματουρία. Παράλληλα, επιδημιολογικές μελέτες συνδέουν το οικογενειακό ιστορικό ΑΥ ή καρδιαγγειακής νόσου με την ανάπτυξη της νεφροπάθειας ώστε να αποτελούν τελικά δείκτη γενετικά προκαθορισμένης διαταραχής (10).

Είναι άξιο επίσης να επισημανθεί, η συνύπαρξη του ΣΔ με άλλες νεφρικές παθήσεις. Ενδείξεις άλλης συνυπάρχουσας νεφρικής νόσου αποτελούν η μικρή διάρκεια της νόσου (<5 χρόνια) και το θετικό ίζημα ούρων (π.χ. μικροσκοπική αιματουρία) (11). Μελέτη στην Δ. Γερμανία (σε 79 ασθενείς με ΣΔ που εισήχθησαν σε νεφρολογικό κέντρο στο Heidelbeig για εκτίμηση της νεφρικής λειτουργίας), έδειξε ότι οι 19 ασθενείς (24.5%) είχαν άλλο αίτιο νεφρικής ανεπάρκειας και όχι ΔΝ. Το ποσοστό αυτό ήταν αρκετά μικρότερο από το αναφερόμενο στη Uremidiab Study όπου το 40% των Γάλλων ασθενών με ΣΔ 2 είχαν άλλη πρωτοπαθή νεφρική νόσο και όχι ΔΝ (3).

Α.3. Σταδιοποίηση της ΔΝ

Την κλινική πορεία της ΔΝ χαρακτηρίζουν:

1. η πολυπλοκότητα της παθογένειας της νόσου
2. το μη αναστρέψιμο μετά την εγκατάστασή της (2,3)

Φυσική πορεία της ΔΝ – Στάδια

Η φυσική πορεία της νόσου έχει μελετηθεί εκτενέστερα στο ΣΔ 1, αφού εμφανίζεται από 15 έως 30 έτη από την έναρξη της νόσου, που εύκολα προσδιορίζεται χρονικά. Η έναρξη του ΣΔ 2 συχνά είναι απροσδιόριστη, ενώ η μικρού βαθμού λευκωματουρία δεν θεωρείται ως ειδικός δείκτης της νεφρικής προσβολής. Παράλληλα, η ηλικία και η ΑΥ επηρεάζουν τη νεφρική λειτουργία, ενώ η συνυπάρχουσα υψηλή καρδιαγγειακή θνησιμότητα προλαμβάνει την πλήρη ανάπτυξη και εκδήλωση της διαβητικής νεφροπάθειας (12). Οι πληροφορίες για την φυσική εξέλιξη της ΔΝ στο ΣΔ 2 προέρχονται κύρια από τη φυλή των Pima Indians στην Αμερική, που παρουσιάζει επίπτωση του ΣΔ 2 ≈70% σε ενήλικες. Η πρώιμη εμφάνιση της νόσου στην 3η ή 4η δεκαετία της ζωής, επιτρέπει την μελέτη των επιπλοκών του ΣΔ 2 χωρίς να συνυπάρχει ο παράγοντας ηλικία και η υψηλή θνησιμότητα που προκαλούν οι συνυπάρχουσες παθήσεις (13).

Στάδιο Ι

Οι αιμοδυναμικές διαταραχές αναγνωρίζονται πρώιμα ως νεφρική αγγειοδιαστολή και υπερδιήθηση. Η αύξηση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης (GFR) προκαλείται από την αυξημένη ροή του πλάσματος (RPF), με πιθανούς εμπλεκόμενους μηχανισμούς την υπεργλυκαιμία, τις αυξημένες νεφρικές προσταγλαδίνες και την αυξημένη επαναρρόφηση γλυκόζης από το εγγύς σωληνάριο. Οι διαταραχές αυτές δεν αναφέρονται από όλους τους μελετητές, οι οποίοι όμως συμφωνούν ότι για δεδομένη τιμή RPF ο GFR είναι υψηλότερος στους διαβητικούς από τους μη διαβητικούς ασθενείς (2,4,13).

Διαταραχές της εκλεκτικής σπειραματικής διαβατότητας. Στα ούρα ανιχνεύεται η μικρολευκωματίνη, γεγονός που αντανακλά τις αρχόμενες διαταραχές στην εκλεκτική διαπερατότητα του σπειραματικού φραγμού. Είναι συχνό εύρημα σε νεοδιαγνωσθέντα ΣΔ 2 αλλά σε ποσοστό 15% παραμένει και μετά τον καλό γλυκαιμικό έλεγχο. Οι ασθενείς αυτοί παρουσιάζουν και υψηλότερες τιμές GFR συγκριτικά με τους μη έχοντες μικρολευκωματουρία. Θεωρείται ότι οι μεταβολές στην ποσότητα των γλυκοσαμινογλυκανών στη

σπειραματική βασική μεμβράνη προκαλούν διαταραχές στην ηλεκτροστατική δομή της (4,14).

Μέγεθος και δομή νεφρών. Η υπερτροφία των νεφρών δεν είναι καθολικό εύρημα στο ΣΔ 2. Οι Schimirtz και συν. δεν ανέδειξαν σημαντική διαφορά στο μέγεθος των σπειραμάτων σε διαβητικούς χωρίς μικρολευκωματουρία συγκριτικά με φυσιολογικά άτομα. Ωστόσο οι νεφροί είναι σημαντικά μεγαλύτεροι σε μέγεθος στους ασθενείς με μικρολευκωματουρία και η λευκωματουρία είναι υψηλότερη σε ασθενείς με νεφρομεγαλία από τους έχοντες φυσιολογικό μέγεθος νεφρών. Η σπειραματική υπερτροφία δεν είναι επίσης, καθολικό εύρημα. Τα σπειράματα των ασθενών της φυλής των Pima Indians είναι αυξημένου μεγέθους ακόμη και πριν την έναρξη του ΣΔ και δεν αυξάνονται περαιτέρω όταν εκδηλωθεί η νόσος. Οι Osterby και συν. αναφέρουν ότι σε ασθενείς με ΣΔ 2 και λευκωματουρία, η σπειραματική υπερτροφία συσχετίζεται με την έκπτυξη της μεσαγγείου ουσίας (σε βιοψικό υλικό) (4,15,16). Σε άλλους μελετητές ως πρώιμη μορφολογική βλάβη αναγνωρίζεται η μείωση του αριθμού των ποδοκυττάρων στην βασική σπειραματική μεμβράνη (13).

Στάδιο II

Πρώιμη ιστολογική διαταραχή είναι η πάχυνση της βασικής μεμβράνης των σπειραμάτων καθώς και η έκπτυξη της μεσαγγείου ουσίας. Τα ίδια ιστολογικά ευρήματα εμφανίζονται και στο ΣΔ 2, όμως σε διαφορετικό χρόνο εμφάνισης (4). Πρόσφατες μελέτες από τους Fioretto και συν. σε ασθενείς με μικρολευκωματουρία αναφέρουν φυσιολογική μορφολογία των σπειραμάτων ή μη ειδικές αλλαγές του διάμεσου ιστού και των αρτηριολίων ενώ οι τυπικές βλάβες του τύπου Kimmelstein-Wilson αναγνωρίζονται σε μικρότερο ποσοστό στην αρχόμενη νεφροπάθεια. Οι διαφορές αυτές οφείλονται στην ηλικία, τη νεφρική ισχαιμία ή αμφότερα. Η μεσαγγειακή έκπτυξη και η απόφραξη των σπειραματικών τριχοειδών οδηγούν σε μείωση της επιφάνειας σπειραματικής διήθησης, με αποτέλεσμα την μείωση της νεφρικής λειτουργίας και αρχικό αντιρροπιστικό μηχανισμό την σπειραματική έκπτυξη και την σπειραματική υπερτροφία. Η παρουσία μικρολευκωματουρίας συσχετίζεται και με τις βαρύτερες ιστολογικές βλάβες ώστε το εύρημα αυτό να θεωρείται ισχυρός δείκτης διαβητικής νεφρικής νόσου, ανεξάρτητα από τα επίπεδα του GFR (4,17,18).

Στάδιο III. Αρχικό στάδιο νεφροπάθειας (μικρολευκωματουρία)

Χαρακτηρίζεται από μόνιμη μικρολευκωματουρία με ρυθμό απέκκρισης από 20 έως 200 μg/min ή 30 έως 300 mg λευκωματίνης/24ωρο. Ταυτόχρονα παρατηρείται υποκλινική απέκκριση ανοσοσφαιρίνης IgG. Οι ασθενείς με μικρολευκωματουρία έχουν αρνητική γενική ούρων για λεύκωμα και φυσιολογική απέκκριση λευκώματος σε συλλογή ούρων 24ώρου (19).

Ωστόσο απέκκριση μικρολευκωματίνης παρατηρείται και σε υγιείς, σε επίπεδα από 1.5 έως 20 μg/min (μέση τιμή 6.5 μg/min), θεωρείται όμως φυσιολογική απέκκριση χωρίς να σηματοδοτεί την έναρξη νεφρικής βλάβης. Η απέκκριση της μικρολευκωματίνης τόσο στους υγιείς όσο και σε ασθενείς με ΣΔ 2 έχει την τάση να είναι κατά 25% μεγαλύτερη στην διάρκεια της ημέρας και με διακυμάνσεις στις μετρήσεις κατά τη διάρκεια διαδοχικών ημερών σε ποσοστό έως 40%. Το εύρημα αυτό επιβεβαιώνεται και με αντίστοιχες διακυμάνσεις του λόγου λευκωματίνης ούρων/κρεατινίνης ούρων υποδηλώνοντας βιολογικό φαινόμενο και όχι τη μη συμμόρφωση του ασθενή στη σωστή συλλογή ούρων 24ώρου (20). Παράλληλα, από μελέτες επιβεβαιώνεται η θετική συσχέτιση των επίπεδων μικρολευκωματουρίας σε συλλογές ούρων 24ώρου, με ολονύκτια συλλογή ούρων και με το λόγο λευκωματίνης ούρων/κρεατινίνη ούρων σε δείγμα ούρων (πρωινής ούρησης) (21). Στη μελέτη παρέμβασης IRMA II (μελέτη φαρμακευτικής πρόληψης σε ασθενείς με ΣΔ 2 και μικρολευκωματουρία με στόχο την επιβράδυνση της εμφάνισης λευκωματουρίας και της περαιτέρω μείωσης της νεφρικής λειτουργίας) χρησιμοποιήθηκε μόνο η ολονύκτια συλλογή ούρων των ασθενών ως δείκτης αξιολόγησης των επιπέδων της μικρολευκωματουρίας (22). Έτσι, παρέχεται η ευελιξία στον κλινικό ιατρό να επιλέξει τον δείκτη που θα εκτιμά την μικρολευκωματουρία στην καθημερινή κλινική εφαρμογή. Όσο η μικρολευκωματουρία καθίσταται μόνιμη και αυξανόμενη (> 90 μg/min), ο δείκτης εκλεκτικότητας της κάθαρσης IgG ως προς τη κάθαρση λευκωματίνης αρχίζει να μειώνεται, γεγονός που πιθανά να προκαλείται από τον συνδυασμό των αιμοδυναμικών διαταραχών και την αθροιστική μεταβολική σύνθεση των ηλεκτροαρνητικών πρωτεογλυκανών της βασικής μεμβράνης του σπειράματος (4). Ενώ στο ΣΔ 1 η μικρολευκωματουρία ανιχνεύεται από 5 έως 15 έτη από την έναρξη της νόσου, στο ΣΔ 2 μπορεί να προηγείται. Στην Mexico City Diabetes Study η ανίχνευση μικρολευκωματουρίας ήταν παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη ΣΔ 2 στους μη διαβητικούς ασθενείς, στους ασθενείς με παθολογική

ανοχή γλυκόζης, αλλά και σε ασθενείς με θετικό οικογενειακό ιστορικό ΣΔ 2 (23). Η αυξημένη απέκκριση λευκωματίνης ανιχνεύεται σε ποσοστό 15% στην φυλή των Pima Indians ακόμη και με παθολογική καμπύλη γλυκόζης. Σε μελέτη των Nelsen και συν. στους Pima Indians θεωρήθηκε ότι η αυξημένη ΑΠ πριν την εμφάνιση του ΣΔ 2 προδίκαζε την απέκκριση της λευκωματουρίας (24). Στην UK Prospective Diabetes Study το 17% των νεοδιαγνωσθέντων ασθενών είχαν μικρολευκωματουρία. Επίσης, σε νεοδιαγνωσθέντες ασθενείς με ΣΔ 2 οι Keller και συν. διαπίστωσαν ότι 14% από αυτούς είχαν μικρολευκωματουρία και 2% λευκωματουρία. Στην μελέτη αυτή η συνυπάρχουσα ιδιοπαθής ΑΥ δεν φάνηκε να συνέβαλε στην εμφάνιση της μικρολευκωματουρίας καθώς διαπιστώθηκε στην ίδια συχνότητα στους υπερτασικούς και νορμοτασικούς ασθενείς (14,25).

Αποτελεί όμως παράγοντα επιβάρυνσης της νεφρικής λειτουργίας η μικρολευκωματουρία σε ΣΔ 2 όπως και στο ΣΔ 1;

Οι Mogensen και συν. μετά από παρακολούθηση 9.5 έτη παρατήρησαν ότι 22.4% από τους ασθενείς με ΣΔ 2 και μικρολευκωματινουρία εμφάνισαν λευκωματουρία ενώ το ποσοστό αυτό ήταν μόνο 5.4% για τους ασθενείς χωρίς μικρολευκωματουρία (26). Το ίδιο αποτέλεσμα αναφέρεται και σε άλλη μελέτη των Schmitz, Vaeth and Mogensen με 278 ασθενείς και διάρκεια παρακολούθησης 6 ετών. Η μικρολευκωματουρία όμως ταυτόχρονα αποτελεί ισχυρό παράγοντα κινδύνου για καρδιαγγειακό θάνατο που επιβεβαιώνεται από πολλές μελέτες, τόσο όταν ανιχνεύεται στην έναρξη της νόσου όσο και στην πορεία αυτής. Η μελέτη των Schmitz και συν. σε 503 ασθενείς με ΣΔ 2 και μικρολευκωματουρία, έδειξε ότι σε διάρκεια παρακολούθησης 10 ετών, μόνο 2% των ασθενών απεβίωσαν από ουραιμία και 56% από καρδιαγγειακό σύμβαμα ή αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο. Ακόμη και οι μικρές αυξήσεις απέκκρισης της λευκωματίνης από τα 16 μg/ml σε 40 μg/ml συσχετίσθηκαν με μικρότερη επιβίωση. Ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός ότι οι ασθενείς με μικρολευκωματουρία άνω των 200 μg/ml δεν παρουσίαζαν μεγαλύτερη θνησιμότητα (27). Η μικρολευκωματουρία θεωρείται δείκτης (μαζί με την ΑΥ και την υπερλιπιδαιμία) καρδιαγγειακού κινδύνου για τον ΣΔ 2, κυρίως δε όταν προηγείται της κλινικής εκδήλωσής του ΣΔ. Θα πρέπει όμως να επισημανθεί ότι σε πληθυσμούς με χαμηλό καρδιακό κίνδυνο, όπως οι Ιάπωνες και η φυλή των Pima Indians, δεν αποτελεί δείκτη για καρδιακό θάνατο (28,29). Στους παράγοντες που εμπλέκονται στην εμφάνισή της, ισχυρή συσχέτιση έχουν η

ανεπαρκής ρύθμιση του σακχάρου του ορού και η ΑΥ, ενώ σε άλλες μελέτες αναφέρονται και τα υψηλά επίπεδα του νατριουρητικού πεπτιδίου, η δυσλειτουργία του νεφρικού ενδοθηλίου καθώς και τα αυξημένα επίπεδα προρενίνης πλάσματος. Η ΑΥ, πρώιμα εκφραζόμενη στους ασθενείς με ΣΔ 2, προκαλεί διαταραχές στη νεφρική αιμοδυναμική, μεταφέροντας άμεσα την αυξημένη συστηματική υπέρταση στο σπείραμα (2). Στην προοπτική μελέτη (Risk Factor Intervention Study Group) στο Goteborg με διάρκεια παρακολούθησης 6.3 έτη, υπερτασικών ασθενών, ηλικίας 50 έως 72 ετών, υπό αγωγή, με ΣΔ 2 (n=94) και χωρίς ΣΔ (n=345) διαπιστώθηκε ότι 35% των ασθενών με ΣΔ απεβίωσαν κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης συγκριτικά με 16.5% από τους μη διαβητικούς. Η μικρολευκωματουρία ήταν ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για καρδιαγγειακή θνησιμότητα μόνο στους ασθενείς με ΣΔ 2, ενώ στους ασθενείς χωρίς ΣΔ ήταν η παρουσία λευκωματουρίας (30).

Είναι ετερογενής η μικρολευκωματουρία στο ΣΔ 2;

Είναι γεγονός ότι πολλές μελέτες αναφέρουν ποικιλομορφία ιστολογικών ευρημάτων σε βιοψίες ασθενών με ΣΔ 1 και 2. Υπάρχει ετερογένεια στις συσχετίσεις όπως διαπιστώνεται στην EURODIAB IDDM Complication Study όπου η μικρολευκωματουρία είχε συσχέτιση με την αυξημένη συστολική ΑΠ (ΣΑΠ) και τη συγκέντρωση του παράγοντα von Willebrand στο πλάσμα μόνο στους ασθενείς με φωτογραφική απόδειξη της διαβητικής αμφιβληστροπάθειας (7). Οι Parving και συν. σε μελέτη ιστολογική νεφρικών βιοψιών σε 35 διαβητικούς ασθενείς με μόνιμη μικρολευκωματουρία, διαπίστωσαν τυπικά ευρήματα διαβητικής νεφροπάθειας μόνο σε 77% των ασθενών. Τα 2/3 αυτών (με ΔΝ) είχαν ταυτόχρονα και διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια, συγκριτικά με κανένα ασθενή από τους υπόλοιπους που η βιοψία έδειξε μη διαβητικού τύπου βλάβες (31). Εξαιρετικό ενδιαφέρον παρουσιάζει άρθρο των Coen και συν. όπου εγείρεται το ερώτημα εάν είναι ετερογενή τα αίτια εμφάνισης της μικρολευκωματουρίας στο ΣΔ 2. Σύμφωνα με τους συγγραφείς του άρθρου πρέπει να θεωρείται πλέον ότι η εμφάνιση της μικρολευκωματουρίας στο ΣΔ 2 προκαλείται μέσω 2 έως και 3 διαφορετικών μηχανισμών, χαρακτηρίζοντάς την ως «καλοήθη» (benign) και «κακοήθη» (malignant) μικρολευκωματουρία. Μόνο η μικρολευκωματουρία με γενικευμένη ενδοθηλιακή βλάβη πρέπει να θεωρείται ότι παρουσιάζει αυξημένο κίνδυνο για καρδιαγγειακή νόσο και νεφρική ανεπάρκεια (malignant). Μάλιστα η μορφή τής κακοήθους μικρολευκωματουρίας παρουσιάζει 2 υποκατηγορίες: η

πρώτη συσχετίζεται με τους μηχανισμούς δράσης της υπεργλυκαιμίας και η δεύτερη εμπλέκει μη γλυκαιμικούς μηχανισμούς αγγειακής και ενδοθηλιακής βλάβης. Έτσι είναι δυνατόν να ερμηνευτεί η μικρότερη επίπτωση σοβαρής διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας στην ομάδα των ασθενών με άτυπη διαβητική σπειραματοσκλήρυνση (32). Οι Fioretto και συν. μελέτησαν νεφρικές βιοψίες από 34 ασθενείς με ΣΔ 2 και μικρολευκωματουρία. Αναφέρουν ότι μόνο οι 30% των ασθενών είχαν τυπική διαβητική νόσο και μάλιστα σε συνύπαρξη με διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια. Οι υπόλοιποι 30% των ασθενών είχαν φυσιολογικό νεφρικό ιστό και 40% των ασθενών παρουσίαζαν κυρίως σωληναριοδιάμεση βλάβη ή/και με υαλίνωση αρτηριολίων και ολική σκλήρυνση σπειραμάτων, χαρακτηρίζοντας τις βλάβες αυτές ως «άτυπες» (17). Επίσης πρόσφατα, οι ίδιοι μελετητές, συσχέτισαν την δυσλειτουργία του ενδοθηλίου, (εκφραζόμενη με υψηλότερα επίπεδα του παράγοντα Von Willebrand), με τις τυπικές ή άτυπες ιστολογικές βλάβες σε νεφρικές βιοψίες (33). Τα ανωτέρω επισημαίνουν και οι Gambaro και συν. σε μελέτη 52 νεφρικών βιοψιών σε ασθενείς με ΣΔ 2 όπου αναγνωρίζουν μεγάλη ετερογένεια στις βλάβες. Όμως στη μελέτη αυτή, οι ασθενείς είχαν ήδη ΔΝ (με λευκωματουρία από 0.9 έως 9.2 g/24h) και κρεατινίνη ορού από 0.9 έως 9 mg/dl. Η διάρκεια του ΣΔ 2 είχε εύρος 6-384 μήνες. Τα δείγματα των νεφρικών ιστών αναλύθηκαν με συμβατικές και μορφομετρικές τεχνικές. Η παθολογοανατομική εξέταση έδειξε 3 διαφορετικού τύπου αλλοιώσεις (ομάδα I, II, III). Στην ομάδα I (n=19) οι βλάβες ήταν τυπικές αλλοιώσεις ΔΝ με υψηλό βαθμό σπειραματοσκλήρυνσης, σπειραματικής υπερτροφίας και υαλίνωσης αρτηριολίων. Στην ομάδα II (n=16) παρουσίαζαν χρόνιες και μη ειδικές βλάβες ΔΝ, όμως με σοβαρού βαθμού αλλοιώσεις ισχαιμικού τύπου στα σπειράματα και αρτηριοσκλήρυνσης. Στην ομάδα III (n=17) οι αλλοιώσεις έδειχναν συνύπαρξη σπειραματονεφρίτιδας άλλης αιτιολογίας ταυτόχρονα με την διαβητική σπειραματοσκλήρυνση. Στις 3 ομάδες δεν υπήρχε διαφορά ως προς την ηλικία των ασθενών, τη μέση διάρκεια του ΣΔ 2, τα επίπεδα της νεφρικής λειτουργίας, στις τιμές απέκκρισης της λευκωματίνης καθώς και των επιπέδων της ΑΥ. Παρότι στη μελέτη αυτή περιελήφθησαν ασθενείς με μεγάλο εύρος νεφρικής λειτουργίας και επιπέδων λευκωματουρίας (έως και νεφρωσικού συνδρόμου), διαπιστώνεται μεγάλη ετερογένεια και ποικιλομορφία στις βλάβες του νεφρικού ιστού (34).

Απαραίτητο για τον καθορισμό του φαινοτύπου των ασθενών με μικρολευκωματουρία διαγράφεται πλέον η ταυτοποίηση γενετικών και

περιβαλλοντολογικών παραγόντων που αφ' ενός συσχετίζονται με την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία (π.χ. το χαμηλό βάρος γέννησης, η αυξημένη παραγωγή του αυξητικού παράγοντα του αγγειακού ενδοθηλίου (VEGF), τον πολυμορφισμό του γονιδίου σύνθεσης του μονοξειδίου του αζώτου (NO) και αφ' ετέρου με τη νεφρική αιμοδυναμική μέσω του πολυμορφισμού των γονιδίων του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης (RAS) (32).

Η μικρολευκωματουρία σε συσχέτιση με άλλους δείκτες νεφρικής προσβολής

Η θετική συσχέτιση των επιπέδων της μικρολευκωματουρίας και της απέκκρισης της α1 μικροσφαιρίνης (ως δείκτη της σωληναριακής πρωτεϊνικής επαναρρόφησης) υποδηλώνει συνυπάρχουσα σωληναριακή δυσλειτουργία που δυνητικά συμβάλλει στην λευκωματουρία. Πιθανά να οφείλεται στην ατελή ρύθμιση της γλυκόζης καθόσον συσχετίζεται ισχυρά με τα αυξημένα επίπεδα HbA_1c%. Στο ΣΔ 1 η απέκκριση των γλυκοσοαμινογλυκανών (GAG) και κυρίως του τύπου της heparan sulfate proteoglucan (δομικό στοιχείο της βασικής μεμβράνης και υπεύθυνο για το αρνητικό φορτίο της) έχει αναγνωρισθεί ως πρώιμος δείκτης σπειραματικής βλάβης με θετική συσχέτιση ως προς διάφορα επίπεδα μικρολευκωματουρίας (35). Έτσι και στο ΣΔ 2 εκτός της αυξημένης α_1 μικροσφαιρίνης έχει προταθεί από τους Suzuki και συν. (36) η νεφρική απέκκριση του σιαλικού οξέως ως δείκτης σπειραματικής και σωληναριακής βλάβης όπως αποτελεί η λευκωματίνη και η β_2 μικροσφαιρίνη. Το σιαλικό οξύ (πρωτεΐνη οξείας φάσης) με κατανομή στο εγγύς σωληνάριο, στο σπειραματικό επιθήλιο και στη βασική μεμβράνη του σπειράματος πιθανά να εμπλέκεται στην αρνητική φόρτιση του φραγμού διήθησης του σπειράματος. Στη μελέτη αναφέρεται θετική συσχέτιση της νεφρικής απέκκρισης του σιαλικού οξέως, με την βαρύτητα της μικρολευκωματουρίας, τη νεφροπάθεια καθώς και τη συνυπάρχουσα αμφιβληστροειδοπάθεια διαβητικής αιτιολογίας ώστε, να προτείνεται ως δείκτης αξιόπιστος για την ύπαρξη της μικροαγγειοπάθειας (36). Η ΑΥ αποτελεί επίσης, έναν από τους σημαντικούς παράγοντες κινδύνου για την εγκατάσταση και ίσως και την επιτάχυνση της νεφρικής νόσου. Σύμφωνα με άρθρο των Benetet και συν. η επίπτωση της μικρολευκωματουρίας είναι μεγαλύτερη σε ασθενείς με υψηλότερα επίπεδα ΑΠ χωρίς να είναι εύκολο να διευκρινισθεί εάν είναι εκδήλωση της αρχόμενης νεφροπάθειας ή αποτέλεσμα της αυξημένης ΑΠ (19).

Στάδιο IV (εμφανούς λευκωματουρίας)

Χαρακτηρίζεται από απέκκριση λευκωματίνης >500 mg/24ωρο, με μειωμένη νεφρική λειτουργία αλλά και με την συνεχή μείωση του GFR. Η μείωση του GFR εμφανίζεται στο στάδιο αυτό κύρια για τον ΣΔ 1 και συσχετίζεται με την έναρξη της βαριάς λευκωματουρίας, τη διάρκεια και τη βαρύτητα της νόσου (27). Αντίθετα, η χρονική εμφάνιση της λευκωματουρίας διαπιστώνεται κατά 5 έτη νωρίτερα για τον ΣΔ 2 λόγω της μη αναγνώρισης των αρχικών περιόδων της υπεργλυκαιμίας (4,26). Ωστόσο, οι Hasslorhec και συν. έδειξαν παρόμοιο ρυθμό εμφάνισης της λευκωματουρίας με επίπτωση 57% σε ΣΔ 2 και 46% σε ΣΔ 1 μετά από 25 έτη διάρκειας της νόσου. Η εμφάνιση της νεφρικής ανεπάρκειας με κρεατινίνη ορού >1.4 mg/dl και 5 χρόνια μόνιμη λευκωματουρία ήταν 63% για τον τύπο 2 και 59% για τον τύπο 1 αντίστοιχα (37). Ίδια αποτελέσματα αναφέρονται και σε μελέτη από την Αυστρία των Biesenberh και συν. που αφορούσε παρακολούθηση ασθενών με ήπια έκπτωση νεφρικής λειτουργίας έως την ένταξή τους σε εξωνεφρική κάθαρση. Ο ρυθμός μείωσης της σπειραματικής διήθησης ήταν 1.05±0.45 ml/min/mo στον τύπο 1 και 0.91±0.41 ml/min/mo στον τύπο 2. Η εξωνεφρική κάθαρση άρχισε μετά από μέση τιμή 77 μηνών (44-133) στο ΣΔ 1 και 81 (40-124) μήνες στο ΣΔ 2. Στην περίοδο της παρακολούθησης η επίπτωση της στεφανιαίας νόσου αυξήθηκε από 6% σε 50% στο ΣΔ 1 και από 31% σε 87% στο ΣΔ 2. Στο ρυθμό μείωσης της νεφρικής λειτουργίας υπήρχε θετική συσχέτιση της επιβάρυνσης μόνο με τα υψηλά επίπεδα ΣΑΠ >160 mmHg συγκριτικά με τα επίπεδα ΣΑΠ <160 mmHg (38). Η θνησιμότητα στο ΣΔ 2 είναι αρκετά υψηλή και οφείλεται πρωτίστως στα καρδιαγγειακά συμβάματα που συνυπάρχουν με τη νεφρική νόσο. Σύμφωνα με επιδημιολογικές μελέτες για συμβάματα στους διαβητικούς της φυλής Pima Indians με λευκωματουρία, ο μέσος κίνδυνος θανάτου ήταν 3.5 φορές μεγαλύτερος από τους μη έχοντες λευκωματουρία (10,39).

Στάδιο V. Τελικό στάδιο νεφρικής ανεπάρκειας

Οι Nelson και συν. αναφέρουν ότι η φυλή των Pima Indians παρουσιάζει αθροιστική επίπτωση τελικού σταδίου νεφρικής ανεπάρκειας 40% μετά από 10 έτη νόσου και 61% στα 15 έτη από την εμφάνιση της λευκωματουρίας. Ωστόσο, και οι ασθενείς με ΣΔ 2, παρουσιάζουν παρόμοιο ποσοστό (50%) μετά 10 έτη λευκωματουρίας στις περισσότερες μελέτες από Ευρώπη και Αμερική (10,41). Οι καρδιαγγειακές αιτίες θανάτου στους ηλικιωμένους με ΣΔ και λευκωματουρία

αλλοιώνουν τα στατιστικά αποτελέσματα του τελικού σταδίου νεφρικής ανεπάρκειας και κύρια στις λευκές φυλές με ΣΔ 2. Η μείωση της σπειραματικής διήθησης αρχίζει από το στάδιο της λευκωματουρίας. Σύμφωνα με τους Tuttle και συν. ο ρυθμός μείωσης της σπειραματικής διήθησης κυμαίνεται σε 12 ml/min/year στο 50% των ασθενών, καταλήγοντας σε τελικό στάδιο νεφρικής ανεπάρκειας σε 7 έτη μετά την εμφάνιση της λευκωματουρίας (41). Συνολικά η επίπτωση του σταδίου V στο ΣΔ 2 αναφέρεται μεταξύ 10% και 35%. Το γεγονός ότι ο ΣΔ 1 αναπτύσσει υψηλότερα ποσοστά δεν σημαίνει ότι ο ΣΔ 2 έχει «καλοήθη» νεφρική πρόγνωση. Αντανακλά τη μεγαλύτερη ετερογένεια των παραγόντων κινδύνου στο ΣΔ 2 για ανάπτυξη νεφρικής ανεπάρκειας και τη μεγαλύτερη θνησιμότητας από καρδιαγγειακή νόσο πριν την ένταξη σε εξωνεφρική κάθαρση.

Α.4. Μη διαβητικής αιτιολογίας νεφρική προσβολή σε ασθενείς με ΣΔ 2

Σε ασθενείς με ΣΔ 1 ή μη ύπαρξη διαβητικής νεφροσκλήρυνσης είναι πιθανή όταν μεσολαβεί ιδιαίτερα μικρό χρονικό διάστημα από την έναρξη της νόσου, δεν διαπιστώνεται διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια ενώ συνυπάρχει θετικό ίζημα ούρων (π.χ. μικροσκοπική αιματουρία). Στο ΣΔ 2 όμως η ακριβής έναρξη της νόσου ενίοτε δεν προσδιορίζεται με ακρίβεια. Επιδημιολογικές μελέτες αναφέρουν την συνύπαρξη και άλλων νεφρικών νοσημάτων εκτός της ΔΝ από 23% έως 54.3%. Αναφέρονται νοσήματα όπως η πολυκυστική νεφρική νόσος, η νεφροπάθεια από αναλγητικά, η ισχαιμική νεφροπάθεια και οι σπειραματονεφρίτιδες (42). Οι Parving και συν. σε μελέτη 363 νεφρικών βιοψιών [από τους οποίους οι 50 ασθενείς (13%) είχαν ΣΔ 2 και λευκωματουρία] περιέγραψαν 12 ασθενείς (ποσοστό 25%), με μη διαβητική νεφροσκλήρυνση και χωρίς ενδείξεις διαβητικής αμφιβληστροπάθειας (31). Σε άρθρο του ο Olsen S, (αναδρομική ανάλυση 10 μελετών με νεφρικές βιοψίες σε ασθενείς με ΣΔ 2) αναφέρει ποσοστό σπειραματονεφρίτιδων από 0 έως και 66% και ύπαρξη άλλων επιπλοκών από νεφρικά νοσήματα από 0 έως 20% (π.χ. αμυλοείδωση). Οι σπειραματονεφρίτιδες που αναφέρονται είναι IgA νεφροπάθεια, μεμβρανοϋπερπλαστική, μεταλοιμώδης, ανοσοσυμπλεγματική, συστηματικού ερυθηματώδη λύκου, συστηματική αγγειΐτιδα, νόσος ελαχίστων αλλοιώσεων. Οι ενδείξεις συνυπάρχουσας άλλης νεφρικής νόσου παρέχονται από το κληρονομικό – ατομικό ιστορικό του ασθενούς, την κλινική εξέταση, τα ευρήματα από το ίζημα των ούρων (π.χ. μικροσκοπική αιματουρία – ερυθροκυτταρικοί κύλινδροι), την ηλεκτροφόρηση λευκωμάτων και τις απεικονιστικές εργαστηριακές εξετάσεις των

νεφρών (11). Αντιθέτως, μπορεί να υφίσταται ΔΝ σε ασθενείς με λευκωματουρία νεφρωσικού επιπέδου ή και νεφρική ανεπάρκεια χωρίς την παρουσία υπεργλυκαιμίας ή ακόμη και διαταραχή της ανοχής γλυκόζης. Κυρίως παρατηρείται σε ασθενείς με ιστορικό μαζικής απώλειας βάρους όπου εξαφανίζονται οι μεταβολικές διαταραχές του ΣΔ και επικρατούν οι μικροαγγειακές διαταραχές σε βιοψίες νεφρού και τίθεται η διάγνωση ΔΝ χωρίς κλινικό ΣΔ. Έτσι, παράλληλα με την ανάπτυξη της διαβητικής σπειραματοσκλήρυνσης τυπικό εύρημα στις βιοψίες αποτελεί η σκλήρυνση και υαλίνωση των προσαγωγών και απαγωγών αρτηριολίων των σπειραμάτων (43).

Ωστόσο πόσο σημαντική είναι η διάγνωση της νεφρικής νόσου σε ασθενείς με ΣΔ η συνύπαρξη άλλης πρωτοπαθούς νόσου; Οι Koch και συν. παρακολούθησαν αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς με ΣΔ, με αίτιο της χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας (ΧΝΑ) μη ΔΝ (1 ομάδα) και με διαβητική σπειραματοσκλήρυνση (2 ομάδα). Παρατήρησαν ότι η θνησιμότητα στους 57 μήνες παρακολούθησης ήταν 53% (1 ομάδα) vs 47% (2 ομάδα). Στην μελέτη θεωρήθηκε ότι το συνεχιζόμενο διαταραγμένο μεταβολικό περιβάλλον του ΣΔ, που παραμένει ενεργοποιημένο, είναι ο κυριότερος παράγοντας που προκαλεί την μικρότερη επιβίωση των ασθενών και όχι η μικροαγγειοπάθεια των νεφρών η άλλων οργάνων στόχων (44).

Συμπερασματικά, σε ασθενείς με ΣΔ 2 η ανάπτυξη κλινικής λευκωματουρίας μπορεί να οφείλεται:

1. σε διαβητική νεφροσκλήρυνση σε εξέλιξη,
2. μη διαβητικής αιτιολογίας νεφροπάθεια και
3. συνύπαρξη των δύο παραπάνω.

Α.5. Μηχανισμοί ανάπτυξης των ιστολογικών ευρημάτων

Αναγνωρίζονται 3 κύριες ιστολογικές βλάβες:

1. η έκπτυξη της μεσαγγείου ουσίας
2. η πάχυνση της βασικής μεμβράνης των σπειραμάτων
3. η σκλήρυνση των σπειραμάτων με οζώδη μορφολογία (ή βλάβη των Kimmelstiel-Wilson). Αυτή συνοδεύεται με εναποθέσεις υαλοειδούς στα σπειραματικά αρτηρίδια.

Η τελευταία βλάβη αντανακλά τις εναποθέσεις στο τοίχωμα των αγγείων πρωτεϊνών του πλάσματος όπως η ινική, οι ανοσοσφαιρίνες και το συμπλήρωμα.

Οι διαφορετικές ιστολογικές βλάβες έχουν την ίδια προγνωστική σημασία. Η έκπτυξη της μεσαγγείου ουσίας και η νεφροσκλήρυνση δεν αναπτύσσονται ταυτόχρονα υποδηλώνοντας ότι οφείλονται σε διαφορετική παθογένεια. Η νεφροσκλήρυνση αναπτύσσεται μέσω της αυξημένης ενδοσπειραματικής πίεσης (που προκαλεί η νεφρική αγγειοδιαστολή) ή από ισχαιμική βλάβη μέσω υαλίνωσης των αγγείων του σπειράματος. Η έκπτυξη της μεσαγγείου ουσίας προκαλείται από την αυξημένη συγκέντρωση γλυκόζης, που αυξάνει την παραγωγή της θεμέλιας ουσίας του σπειράματος ή προκαλεί την γλυκοζυλίωση των πρωτεϊνών της. Οι ίδιες αλλαγές παρατηρούνται ακόμη και σε φυσιολογικό περιβάλλον γλυκόζης αλλά με ενεργοποιημένους τους μεταφορείς της που επηρεάζουν την μετακίνηση της γλυκόζης ενδοκυττάρια σε επίπεδα υψηλότερα του φυσιολογικού. Η γλυκοζυλίωση των ιστικών πρωτεϊνών συμβάλλει επίσης, στην ανάπτυξη της νόσου καθώς και σε άλλες μικροαγγειακές επιπλοκές. Η χρόνια υπεργλυκαιμία προσφέροντας αυξημένα επίπεδα γλυκόζης συνδέεται με κυκλοφορούντα ελεύθερα αμινοξέα ή ιστικές πρωτεΐνες. Η μη ενζυματική διαδικασία αρχικά δημιουργεί πρώιμα αναστρέψιμα προϊόντα ενώ αργότερα μη αναστρέψιμα προϊόντα γλυκοζυλίωσης μέσω των προϊόντων Amadori (advanced glycosylation and products – AGEs). Τα επίπεδα των AGEs είναι ιδιαίτερα αυξημένα σε ασθενείς με έκπτωση νεφρικής λειτουργίας καθόσον απεκκρίνονται κυρίως από τα ούρα. Η κύρια δράση τους σε ιστούς είναι η σύνδεσή τους με το κολλαγόνο (45,46). Η ενεργοποίηση των κυτοκινών αποτελούν ένα ακόμη πιθανό μηχανισμό στη συσσώρευση της θεμέλιας ουσίας στη ΔΝ. Σημαντική εμπλοκή έχει η αυξημένη έκφραση του Transforming growth factor-β (TGF-β) στα σπειράματα και κυρίως στη σύνθεση των πρωτεϊνών της θεμέλιας ουσίας. Ομοίως συμβάλλει στην κυτταρική υπερτροφία και στην αυξημένη σύνθεση κολλαγόνου (47,48).

Α.6. Παθογένεια της ΔΝ

Παθοφυσιολογικά η ανάπτυξη της λευκωματουρίας στο ΣΔ 2 οφείλεται και στους ακόλουθους παράγοντες:

1. διαταραχές στη σπειραματική διαβατότητα των πρωτεϊνών
2. συνεχή αύξηση της ενδοσπειραματικής πίεσης
3. τοπική αύξηση αυξητικών παραγόντων όπως VPF, EPRF.

Η σπειραματική μεμβράνη έχει πολύ χαμηλή αντίσταση για το ύδωρ. Η διαπερατότητα όμως για μόρια μεγέθους όπως η λευκωματίνης ή και μεγαλύτερα

είναι περιορισμένη καθώς παρουσιάζει υψηλό ανιονικό φορτίο. Στο ΣΔ θεωρείται ότι τα τελικά προϊόντα της AGEs γλυκοζυλίωσης τροποποιούν και εξαφανίζουν το ανιονικό φορτίο και ουδετεροποιούν την μεμβράνη ώστε φορτισμένα μόρια να διηθούνται. Επίσης, πρόσφατες μελέτες θεωρούν ότι σημαντικό ρόλο στη διαπερατότητα της λευκωματίνης έχει η παρουσία των μόνιμων ανοιχτών πόρων της μεμβράνης και όχι η τροποποίηση του φορτίου. Η αυξημένη ενδοσπειραματική πίεση διαπιστώθηκε αρχικά σε πειραματικά μοντέλα ΣΔ 1 όπου παρατηρήθηκε να εκφράζεται πρώιμα και ιδιαίτερα πριν από την εμφάνιση της συστηματικής ΑΥ. Ιδιαίτερα στο σακχαρώδη διαβήτη θεωρήθηκε ότι προκαλείται μέσω της αγγειοδιαστολής και της απώλειας της αυτορρυθμιστικής ικανότητας του νεφρού. Ενώ στην υπέρταση η μικρολευκωματουρία εμφανίζεται μετά από μακροχρόνια και μόνιμη αύξηση της ενδοσπειραματικής πίεσης (ως αποτέλεσμα των αυξημένων συστηματικών πιέσεων) στο ΣΔ προηγείται της εμφάνισης ΑΥ. Παράλληλα, η πρώιμα αυξημένη ενδοσπειραματική πίεση ευθύνεται για ενεργοποίηση συγκεκριμένων αυξητικών παραγόντων που ανευρίσκονται στα ενδοθηλιακά κύτταρα και πιθανά και μεσαγγειακά κύτταρα του νεφρού. In vivo τα ενδοθηλιακά και τα κύτταρα των λείων μυϊκών ινών όταν εκτεθούν σε "shear stress" αυξάνουν την παραγωγή παραγόντων όπως η ενδοθηλίνη, του βασικού αυξητικού παράγοντα των ινοβλαστών, των αυξητικών παραγόντων των αιμοπεταλίων, καθώς και υλικών της θεμέλιας ουσίας όπως laminin, κολλαγόνο IV, τα οποία προκαλούν διαταραχές στη δομή της μεμβράνης και εμφάνιση μικρολευκωματουρίας. Ο ρόλος του παράγοντα αγγειακής διαπερατότητας (vascular permeability factor- VPF) έχει ενοχοποιηθεί ευρέως στην ανάπτυξη της μικρολευκωματουρίας στο ΣΔ. Είναι κυτοκίνη, (δισουλφική - διμερής γλυκοπρωτεΐνη), μεγέθους 40 kDa που προκαλεί διαφυγή υγρών και πρωτεϊνών από το αγγειακό δίκτυο. Αρχικά απομονώθηκε στα ενδοθηλιακά κύτταρα αλλά περιγράφεται πλέον και στα μεσαγγειακά και επιθηλιακά κύτταρα του νεφρού. Πιθανός μηχανισμός εμπλοκής του παράγοντα είναι η αυξημένη παραγωγή του μέσω της γλυκοζυλίωσης και η συμπεριφορά του ως endothelial-derived relaxing factor, ουσία που ενοχοποιείται για την πρώιμη υπερδιήθηση στο ΣΔ (49).

Έτσι, στην παθογένεια της ΔΝ εμπλέκονται πολλαπλοί μηχανισμοί με ταυτόχρονη δράση το νεφρικό ιστό όπως:

1. Μεταβολικά αίτια:
   α. χρόνια υπεργλυκαιμία

β. διαταραχή λιπιδίων

2. ΑΥ:

α. συστηματική ΑΥ

β. ενδοσπειραματική ΑΥ

3. RAS

4. Γενετικοί παράγοντες

5. Αυξητικοί παράγοντες

6. Οξειδωτικό stress

7. Ηλικία – παχυσαρκία – κάπνισμα – δίαιτα.

Β. ΣΔ ΚΑΙ ΑΥ

Β.1. Η συνύπαρξη της ΑΥ στο ΣΔ 2

Η συνύπαρξη ΑΥ και ΣΔ 2 είναι συχνή. Ωστόσο δεν έχει ακόμη απολύτως διευκρινισθεί η ακριβής παθογενετική σχέση και η συχνότητα συνύπαρξης. Παρατηρούνται σημαντικές διαφορές στην συνύπαρξη αυτή που οφείλονται στα φυλετικά χαρακτηριστικά του πληθυσμού που μελετήθηκε. Αναφέρθηκε αρχικά το 1967 από τους Pell and D' Alonzo επίπτωση ΑΥ κατά 50% υψηλότερη σε ασθενείς με ΣΔ 2 συγκριτικά με μη διαβητικά άτομα. Σε ΣΔ 1 χωρίς μικρολευκωματουρία η επίπτωση ΑΥ είναι ίδια όπως και στο γενικό πληθυσμό. Η αυξημένη ΑΠ [σύμφωνα με τα κριτήρια της World Health Organisation (WHO)] εμφανίζεται παράλληλα με την μικρολευκωματουρία, ενώ με την επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας η επίπτωση αυξάνεται παράλληλα και χαρακτηρίζεται τόσο από συστολική όσο και διαστολική υπέρταση (2,3). Απεναντίας, σε ασθενείς με ΣΔ 2 η επίπτωση της ΑΥ είναι υψηλή και προηγείται της νεφροπάθειας. Πιθανά να οφείλεται στο γεγονός ότι πριν την έναρξη του ΣΔ προηγείται το πολυμεταβολικό σύνδρομο Χ που χαρακτηρίζεται από την παρουσία της ΑΥ. Οι ασθενείς με ΣΔ επίσης, παρουσιάζουν ορισμένες ιδιαιτερότητες, όπως διαταραχή του αυτόνομου νευρικού συστήματος (με συχνή ορθοστατική υπόταση), πρώιμη απώλεια του κιρκαδιανού ρυθμού της ΑΥ (non-dipper), συνυπάρχουσα παχυσαρκία, αύξηση του εξωκυττάριου όγκου, αυξημένη ευαισθησία σε αγγειοσυσπαστικές ουσίες [π.χ. αγγειοτασίνης ΙΙ (AII) και τις κατεχολαμίνες]. Συχνά η ΑΥ είναι μεμονωμένη συστολική υπέρταση και ενώ τα μετρούμενα επίπεδα ρενίνης πλάσματος είναι φυσιολογικά η χαμηλά, το ιστικό σύστημα ρενίνης είναι ενεργοποιημένο (50-53).

Β.2. Η παθογένεια της ΑΥ στο ΣΔ 2

Στην παθογένεια της ΑΥ στο ΣΔ 2 προτείνονται δύο μηχανισμοί: η υπερινσουλιναιμία και η έκπτυξη του ενδαγγειακού όγκου.

Η υπερινσουλιναιμία (μέσω της αντίστασης στη δράση της ενδογενούς ινσουλίνης στον τύπο 2 ή στην εξωγενή χορήγηση της ινσουλίνης) μπορεί να αυξήσει την συστηματική ΑΥ. Η ινσουλίνη επηρεάζει αρκετά διαμεμβρανικά συστήματα μεταφοράς κατιόντων, μέσω των οποίων επηρεάζει την ομοιόσταση του ενδοκυττάριου Na^+ και Ca^{++}. Ειδικότερα διεγείρει τις κυτταρικές αντλίες της Na^+-K-ATPάσης, της Ca^{++}-ATPάσης και της αντιμεταφοράς Na^+-H^+. Το

αποτέλεσμα της δράσης της ινσουλίνης στις λείες μυϊκές ίνες των αρτηριολίων είναι η ενδοκυττάρια ελάττωση Na^+ και Ca^{++} και η παράλληλη αύξηση του Mg^{++} και pH. Στο μεταβολικό σύνδρομο η ινσουλίνη παρά την ήπια και βραχυπρόθεσμη αγγειοδιασταλτική της δράση, επιδρά μακροπρόθεσμα ως υπερτασιογόνος παράγοντας κυρίως με την απευθείας δράση της στο εγγύς σωληνάριο (με κατακράτηση Na^+ και H_2O). Η κατακράτηση Na^+ και οι αυξημένες περιφερικές αντιστάσεις οδηγούν σε ΑΥ και υπερτροφία του μυϊκού χιτώνα των αγγείων. Ο Reaven διατύπωσε την άποψη ότι η ΑΥ θα αναπτυχθεί μόνο στους ασθενείς οι οποίοι έχουν ταυτόχρονα κληρονομική προδιάθεση για υπέρταση. Προτείνει ως δείκτη την αυξημένη αντιμεταφορά Na-Li, η οποία διαπιστώθηκε στις ομάδες των ασθενών με ΣΔ 1 και μικρολευκωματουρία, στους υπερτασικούς ασθενείς καθώς και στους γονείς αυτών (52). Η υπερινσουλιναιμία συνδέει την παχυσαρκία με την υπέρταση καθώς, ακόμη και σε μη διαβητικούς ασθενείς, προκαλεί αυξημένη διέγερση του συμπαθητικού συστήματος με αποτέλεσμα την αύξηση της έκκρισης αλδοστερόνης στα επινεφρίδια και κατακράτηση Na^+ και H_2O στο άπω σωληνάριο (53). Σε μελέτη 80 ασθενών με ΣΔ 2 η έναρξη αγωγής με ινσουλίνη προκάλεσε αύξηση της ΑΠ από 132/81 mmHg σε 148/91 mmHg. Η υπερτασική ανταπόκριση δεν αναφέρεται σε όλες τις μελέτες αλλά πιθανά να οφείλεται στην παρατηρούμενη αύξηση του σωματικού βάρους των ασθενών (54).

Η έκπτυξη του ενδαγγειακού όγκου προκαλείται από την κατακράτηση νατρίου και H_2O μέσω της δράσης της ινσουλίνης όπως προαναφέρθηκε, αλλά και από την υπέργλυκαιμια μέσω του αυξημένου φορτίου γλυκόζης στον ενδαγγειακό χώρο. Το αυξημένο φορτίο γλυκόζης επαναρροφάται στο εγγύς σωληνάριο μέσω της συνμεταφοράς νατρίου-γλυκόζης, με την τάση να αυξάνει την συστηματική ΑΥ. Η διαδικασία αυτή καταργείται σε διαιτητική στέρηση πρόσληψης νατρίου (55,56). Είναι φανερό ότι όσο μεγαλύτερη είναι η νεφρική προσβολή από τη νόσο τόσο αυξάνεται και η επίπτωση της ΑΥ. Η σχέση της υπέρτασης με τη ΔΝ δεν είναι μονόδρομη. Είναι γνωστό ότι η νεφροπάθεια προκαλεί υπέρταση αλλά και η υπέρταση προδιαθέτει σε νεφροπάθεια και παράλληλα επιδεινώνει προϋπάρχουσα νεφροπάθεια. Η σχέση της υπέρτασης ως παράγοντας κινδύνου για την εμφάνιση καρδιαγγειακού θανάτου είναι γνωστή. Όταν όμως συνυπάρχουν και άλλοι παράγοντες κινδύνου όπως το κάπνισμα και ο ΣΔ, η καρδιαγγειακή θνητότητα αυξάνεται σημαντικά και όχι ως απλά αθροιστικό αποτέλεσμα. Η μελέτη των Stamler και συν. διαπιστώνει ότι η

συνύπαρξη τριών παραγόντων κινδύνου σε ασθενείς με ΣΔ 2 συσχετίζεται με διπλάσια και πλέον επίπτωση θανάτου συγκριτικά με μη διαβητικούς ασθενείς, πολλαπλασιάζοντας το δυσμενές αποτέλεσμα των παραγόντων κινδύνου (57).

Η παρουσία των προστατευτικών ορμονών των γυναικών (προεμμηνοπαυσιακών) εξαφανίζεται σε γυναίκες με ΣΔ 1 και 2 μετά την εμμηνόπαυση. Έτσι εμφανίζουν το ίδιο ποσοστό ισχαιμικής καρδιακής νόσου, περιφερικής αγγειοπάθειας και καρδιακής ανεπάρκειας, με αποτέλεσμα υψηλότερο δείκτη καρδιακής θνησιμότητας σε 1 και 4 έτη μεταεμφραγματικά (58). Σύμφωνα με την ARIC Study η ύπαρξη ΑΥ αφ εαυτής μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης ΣΔ 2. Η μελέτη περιελάμβανε 12.500 ενήλικες υπερτασικούς ή μη, χωρίς ΣΔ με διάρκεια παρακολούθησης 6 έτη. Μελετήθηκε ο κίνδυνος εμφάνισης ΣΔ 2. Παρουσιάσθηκαν 1146 νέες περιπτώσεις ΣΔ 2 που εμφανίσθηκαν ανεξάρτητα από την κατηγορία των αντι-υπερτασικών φαρμάκων που χρησιμοποιήθηκαν (59). Προϊούσης της ηλικίας αυξάνεται ο λιπώδης ιστός με κατανομή λίπους κεντρικού τύπου και μειώνεται η μυϊκή μάζα. Η μείωση της μυϊκής μάζας θεωρείται σημαντικός παράγοντας στη ρύθμιση της πρόσληψης γλυκόζης μέσω ινσουλίνης, ενώ το λίπος με κατανομή κεντρικού τύπου, συσχετίζεται με το αυξημένο σπλαγχνικό λίπος, υπεύθυνο για τις μεταβολικές διαταραχές και τα καρδιαγγειακά συμβάματα (58).

Β.3. Ο κικαρδιανός ρυθμός της ΑΠ στο ΣΔ 2

Ως νυχθημέρια (dipper) ορίζεται η ύπαρξη της φυσιολογικής πτώσης κατά 10% της ΑΠ κατά τη διάρκεια της νύκτας συγκριτικά με τα επίπεδα της κατά τη διάρκεια της ημέρας. Η απουσία νυχθημέριας (non-dipper) ΑΠ θεωρείται ως πρώιμος δείκτης αυξημένου ενδαγγειακού όγκου. Ο παθοφυσιολογικός μηχανισμός του διαταραγμένου κιρκαδιανού ρυθμού (non-dipper) της ΑΠ στο ΣΔ δεν έχει διευκρινισθεί. Προτείνονται όμως ως πιθανά εμπλεκόμενοι μηχανισμοί η αυτόνομη νευροπάθεια, η λανθάνουσα υπερυδάτωση και η κατακράτηση Na^+. Σε μελέτη των Voros και συν. που περιελάμβανε 68 μη υπερτασικούς ασθενείς με ΣΔ 1 η ομάδα των ασθενών με μικρολευκωματουρία είχε 21.4% non dippers συγκριτικά με 2.6% της ομάδας χωρίς μικρολευκωματουρία, θεωρώντας ότι η υψηλή μόνιμη κύρια ΣΑΠ «ως φορτίο» προκαλεί την αγγειακή βλάβη στο σπείραμα ακόμη και πριν την έναρξη ΑΥ και κλινικής νεφροπάθειας (60). Οι Hansen και συν. μελέτησαν σε 33 ασθενείς με ΣΔ 1 τον σπειραματικό δείκτης εκλεκτικότητας φορτίου (glomerular change selectivity index –SI). Ο δείκτης αυτός

αντανακλά την σπειραματική συγκέντρωση του ανιονικού μορίου των πρωτεογλυκανών (heparan sulfate proteoglycan-HSPG) και τον συνέκριναν με τα επίπεδα της μικρολευκωματουρίας και την ΑΥ. Στους ασθενείς χωρίς μικρολευκωματουρία η 24ωρη διακύμανση της ΑΠ συσχετίστηκε με την 24ωρη διακύμανση του SI, ενώ στους ασθενείς με μικρολευκωματουρία συσχετίσθηκε θετικά η παρουσία της όχι μόνο με τον SI αλλά και με την 24ωρη διακύμανση της ΑΠ (61). Στη Δανία από ομάδα ερευνητών του Steno Diabetes Center έγινε προσπάθεια συσχέτισης σε 47 ασθενείς με ΣΔ 1 του κιρκαδιανού ρυθμού της ΑΠ και της λευκωματουρίας (>300 mg/24ωρο). Υπήρξε μεν θετική συσχέτιση των επιπέδων και του κιρκαδιανού ρυθμού της ΑΠ με τα επίπεδα της λευκωματουρίας αλλά δεν υπήρξε συσχέτιση τους με τον μετρούμενο ενδαγγειακό όγκο των ασθενών. Ωστόσο, η μελέτη έδειξε μικρή τάση στην αναστροφή νύκτας/ημέρας του ρυθμού της απέκκρισης Na^+ στα ούρα, τάση που παρατηρείται επίσης, σε μη dippers υπερτασικούς ασθενείς και σε μερικούς διαβητικούς με αυτόνομη νευροπάθεια (62).

Οι πληροφορίες που αναφέρονται στο κιρκαδιανό ρυθρό της ΑΠ σε ΣΔ 2 με φυσιολογική ή/και αυξημένη απέκκριση λευκωματίνης είναι περιορισμένες. Σε μελέτη των Equiluz Bruck και συν. που περιελάμβανε 72 ασθενείς με ΣΔ 2 το φαινόμενο «non dipping» παρατηρήθηκε σε 80% σε ασθενείς με λευκωματουρία, 74% με μικρολευκωματουρία και μόνο 43% σε ασθενείς με φυσιολογική απέκκριση λευκωματίνης, συγκριτικά με 37% των υπερτασικών ασθενών που αποτέλεσαν την ομάδα ελέγχου. Αξιοσημείωτο ότι κατά την διάρκεια της νύκτας οι ασθενείς με μικρολευκωματουρία είχαν στατιστικά σημαντικά αυξημένη συστολική ΑΠ σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου. Σύμφωνα με τα βιβλιογραφικά δεδομένα η έλλειψη κιρκαδιανού ρυθμού στην ΑΠ είναι σε στενή συσχέτιση με τις αγγειακές επιπλοκές των διαβητικών ασθενών. Η ανωτέρω μελέτη υποστηρίζει ότι ιδιαίτερα στους ασθενείς με ΣΔ και λευκωματουρία αποτελεί πρώιμο δείκτη της υψηλής νοσηρότητας και θνητότητας (63). Στο ΣΔ 2 η παρουσία ΑΥ είναι ιδιαίτερα υψηλή ακόμη και σε πρώιμα στάδια της νόσου. Σύμφωνα με μελέτη των Keller και συν. σε νεοδιαγνωσθέντες ασθενείς η 24ωρη καταγραφή ΑΠ έδειξε μόνο 21%των ασθενών ως νορμοτασικών, ενώ από τους υπερτασικούς (α) 60% είχαν ΑΠ ≥130/80 mmHg και (β) 61% ήταν non-dipper (14). Μελέτη με 24ωρη καταγραφή ΑΠ των Poulsten και συν. αναφέρει ως αυξημένα τα επίπεδα μέσης ΑΠ σε ασθενείς με ΣΔ 2 στη φάση της μετάπτωσης από μικρολευκωματουρία σε

λευκωματουρία (64). Οι Teresso και συν. σε ασθενείς με ΣΔ 2 παρατηρούν ότι η αυξημένη νυκτερινή ΣΑΠ συσχετίζονταν με την παρουσία μικρολευκωματουρίας, ενώ ήταν απούσα στην ομάδα των ασθενών με λευκωματουρία ή της ομάδας ελέγχου (52). Η επίπτωση της μικρολευκωματουρίας είναι μεγαλύτερη σε ασθενείς με υψηλότερα επίπεδα ΑΠ χωρίς να είναι εύκολο να διευκρινισθεί εάν είναι εκδήλωση της αρχόμενης νεφροπάθειας ή αποτέλεσμα της αυξημένης ΑΠ (19). Σε προοπτική μελέτη 278 ασθενών με ΣΔ 2 και διάφορα επίπεδα λευκωματουρίας οι Schmit και συν. συσχετίζουν την εξέλιξη της νεφρικής νόσου με τον ανεπαρκή γλυκαιμικό έλεγχο, τα υψηλότερα επίπεδα λευκωματουρίας κατά την έναρξη της μελέτης και τα αυξημένα επίπεδα συστολικής υπέρτασης (51). Επίσης, σε μελέτη των Nielsen και συν. η 24ωρη καταγραφή ΑΠ σε ασθενείς με ΣΔ 2 έδειξε ότι η αύξηση της ΣΑΠ και διαστολικής ΑΠ (ΔΑΠ) (ακόμη και επίπεδα αποδεκτά ως τα ανώτερα φυσιολογικά κατά WHO), είχε θετική συσχέτιση με την εμφάνιση της λευκωματουρίας (65). Η έλλειψη του κιρκαδιανού ρυθμού της ΑΠ αποτελεί σοβαρό επιβαρυντικό παράγοντα για την επιδείνωση της νεφρικής βλάβης σε ασθενείς με εγκατεστημένη νεφρική ανεπάρκεια και ΣΔ 2. Σε μελέτη 26 υπερτασικών ασθενών με ΣΔ 1 και 2, λευκωματουρία και έκπτωση νεφρικής λειτουργίας επιβεβαιώθηκε ότι υπάρχει σαφής επιβάρυνση της νεφρικής λειτουργίας στους «non dippers» με ρυθμό μείωσης της κάθαρσης κρεατινίνης κατά 7.9 ml/min/year συγκριτικά με την ομάδα «dippers» που παρουσίαζαν ρυθμό μείωσης 2.9 ml/min/year (66). Συμπερασματικά, η διαταραχή του κικαρδιανού ρυθμού της ΑΠ στο ΣΔ 2 συνδυάζεται με την έναρξη της ΔΝ. Ωστόσο, όλοι οι ασθενείς δεν αναπτύσσουν λευκωματουρία. Έτσι, προκύπτει το ερώτημα εάν η εμφανιζόμενη μικρολευκωματουρία είναι αποτέλεσμα της αυξημένης ΑΠ. Σε μελέτη των Damian και συν. τίθεται επίσης το ερώτημα, εάν η εμφάνιση μικρολευκωματουρίας σε ασθενείς με ΣΔ 2 συσχετίζεται με την κληρονομική και γενετικά καθοριζόμενη ΑΠ. Μελετήθηκαν 96 πολυμελείς οικογένειες με εξακριβωμένο ΣΔ 2 που περιελάμβανε 630 άτομα με ΣΔ 2 και 639 άτομα με φυσιολογικό σάκχαρο αίματος, δημιουργώντας 6481 ζεύγη συγγενών. Στη μελέτη αυτή διαπιστώθηκε ότι σε καυκάσιο πληθυσμό με ΣΔ 2 η μικρολευκωματουρία έχει κληρονομούμενο χαρακτήρα και όμοιο με την ΑΥ. Έτσι, προτείνεται από τους μελετητές να γίνεται χαρτογράφηση στην γενετική συσχέτιση της μικρολευκωματουρίας με την ΑΠ και κυρίως σε παρουσία ΣΔ (67).

Η έγκαιρα χορηγούμενη αντι-υπερτασική αγωγή μπορεί να προλαμβάνει την εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου και να ελαχιστοποιεί την εξέλιξη της διαβητικής

νεφροπάθειας. Η αρχική θεραπεία πρέπει να περιλαμβάνει όλα τα μη φαρμακευτικά μέτρα που ισχύουν για όλους τους υπερτασικούς, όπως απώλεια βάρους, άσκηση, διαιτητικός περιορισμός του αλατιού, αποφυγή καπνίσματος και κατάχρησης αλκοόλ. Ο θεραπευτικός στόχος της ΑΠ είναι <130/85 mmHg για τους ασθενείς με ΣΔ 2. Σε μη ανταπόκριση μετά τα μη θεραπευτικά μέτρα επιβάλλεται αντι-υπερτασική αγωγή με περισσότερα από ένα αντι-υπερτασικά φάρμακα συνήθως.

Β.4. Φαρμακευτική παρέμβαση στην ΑΥ του ΣΔ 2 – Νεφροπροστασία - Αναφορά σε πολυκεντρικές μελέτες

Β.4.1. Οι αναστολείς του ενζύμου μετατροπής της ΑΙ

Στη ΔΝ ακόμη και στα αρχικά στάδιά της παρατηρείται αύξηση της νεφρικής ροής πλάσματος, της ενδοσπειραματικής πίεσης και της σπειραματικής διήθησης (4). Παρόμοιες αιμοδυναμικές συνθήκες στο σπείραμα αναπτύσσονται και στα πειραματικά πρότυπα της υφολικής νεφρεκτομής σε ποντίκια, (μοντέλο της ομάδας Brenner και συνεργατών) όπου η αυξημένη νεφρική ροή πλάσματος και η ενδοσπειραματική πίεση στους εναπομείναντες νεφρώνες προκαλεί υπερτροφία, σπειραματοσκλήρυνη, λευκωματουρία και νεφρική ανεπάρκεια. Μεταξύ των πολλαπλών ενδονεφρικών δράσεων της ΑΙΙ είναι η κατά υπεροχή αγγειοσύσπαση του απαγωγού αρτηριδίου, γεγονός που οδηγεί σε αύξηση της ενδοσπειραματικής πίεσης και αύξηση του κλάσματος υπερδιήθησης.

Έτσι, θεραπευτικές παρεμβάσεις που βελτιώνουν την αιμοδυναμική του νεφρού τόσο με την μείωση της συστηματικής ΑΥ, όσο και σε επίπεδο λειτουργίας του κάθε νεφρώνα, επιβραδύνουν την ανάπτυξη λειτουργικών και δομικών βλαβών στο σπείραμα, το οποίο λειτουργεί σε ιδανικότερες αιμοδυναμικές συνθήκες. Αρχική φαρμακευτική επιλογή είναι οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου (αΜΕΑ) που έχουν επίδραση κυρίως στο απαγωγό αρτηρίδιο του σπειράματος (μέσω της μείωσης των επιπέδων της ΑΙ/ΑΙΙ). Οι αΜΕΑ θεωρούνται φάρμακα πρώτης εκλογής στους ασθενείς με ΣΔ αν και μπορεί να μην είναι αποτελεσματικά ως μονοθεραπεία για την επίτευξη της ΑΠ στόχου. Δεν έχουν παρενέργειες εκτός του βήχα και της υπερκαλιαιμίας (κυρίως όταν συνυπάρχει υπορενιναιμικός υποαλδοστερονισμός, ή έκπτωση νεφρικής λειτουργίας). Δεν έχουν δυσμενή επίδραση στο λιπιδαιμικό προφίλ και θεωρούνται φάρμακα που βελτιώνουν την ανταπόκριση των ιστών στην δράση

της ινσουλίνης ώστε να μειώνουν τα επίπεδα γλυκόζης πλάσματος. Σε μελέτη 130 ασθενών με ΣΔ 2 η χορήγηση για 4 μήνες καπτοπρίλης μείωσε την HbA1c από 8.6% σε 6.5% χωρίς τροποποίηση της δόσης της ινσουλίνης, του σωματικού βάρους και της δίαιτας των ασθενών (68).

Η νεφροπροστασία των αΜΕΑ

Η προστασία με αΜΕΑ για ΣΔ 1 προέρχεται από μια πληθώρα μελετών όπως: Οι μελέτες των Mathiessen, Viberti, Euclid που περιλαμβάνουν ασθενείς με ΣΔ 1 και μικρολευκωματουρία ενώ η μελέτη Lewis ασθενείς με νεφροπάθεια (69,70). Η μελέτη Lewis περιελάμβανε ασθενείς με ΣΔ 1, με διάρκεια νόσου τουλάχιστον 7 έτη, λευκωματουρία ≥500 mg το 24ωρο και κρεατινίνη ορού ≤2.5 mg/dl. Η ομάδα της καπτοπρίλης εμφάνισε την μεγαλύτερη νεφροπροστασία και τον μικρότερο κίνδυνο για θάνατο και ένταξη σε εξωνεφρική κάθαρση από την ομάδα ελέγχου (70).

Όσον αφορά τη νεφροπροστασία που προσφέρουν οι αΜΕΑ σε ασθενείς με ΣΔ 2 η υπεροχή των αΜΕΑ αναγνωρίσθηκε μόνο όταν υπήρχε μικρολευκωματουρία [π.χ. Μελέτες Ravid (εναλαπρίλη) και micro HOPE (ραμιπρίλη)] (71,72). Η HOPE περιελάμβανε 9297 υπερτασικούς ασθενείς υψηλού κινδύνου άνω των 55 ετών με αγγειακή νόσο ή και ΣΔ χωρίς όμως δυσλειτουργία αριστερής κοιλίας. Η MICRO-HOPE (υπομελέτη με 3577 ασθενείς ΣΔ 2) τερματίσθηκε 6 μήνες νωρίτερα μετά από 4.5 έτη παρακολούθησης λόγω της σαφούς ωφέλειας των ασθενών από την χορήγηση της ραμιπρίλης καθώς καταγράφηκε μικρότερη επίπτωση εμφάνισης μικρολευκωματουρίας και καρδιαγγειακών συμβαμάτων (72).

Όμως σε άλλες μελέτες που περιελάμβαναν υπερτασικούς ασθενείς με ΣΔ 2 και μικρολευκωματουρία η υπεροχή των αΜΕΑ δεν αναδεικνύεται και θεωρούνται ισοδύναμα με άλλα αντι-υπερτασικά φάρμακα για νεφροπροστασία. Η μελέτη των Agarth και συν. έδειξε ισοδύναμα το αΜΕΑ (λισινοπρίλη) με ανταγωνιστές διαύλων Ca^{++} (νιφεδιπίνη) για την επίτευξη μείωσης της ΑΠ στα ίδια επίπεδα (περίπου 148/88 mmHg) χωρίς να εμφανισθούν διαφορές στην κάθαρση κρεατινίνης για παρακολούθηση 1 έτους. Ωστόσο υπήρχε υπεροχή της λισινοπρίλης στη μείωση της μικρολευκωματουρίας (73). Παρομοίως η μελέτη των Pieco-Ruggenenti και συν. ανέδειξε ισοδύναμες τόσο σε επίπεδα μικρο- και μακροπρόθεσμης αγωγής (98 ημέρες και 1 χρόνο αντίστοιχα) τις θεραπείες με

νιτρεδιπίνη (ανταγωνιστής Ca^{++}) και εναλαπρίλη (αΜΕΑ) σταθεροποιώντας την μικρολευκωματουρία και βελτιώνοντας τη σπειραματική διήθηση των ασθενών και στις 2 ομάδες των ασθενών (74). Τέλος, η UKPDS μελέτη έδειξε ισοδύναμα τους αΜΕΑ (καπτοπρίλη) και την ατενολόλη (β-αποκλειστής). Η UKPDS είναι πολυκεντρική μελέτη διάρκειας 9 ετών, με τυχαιοποίηση 1148 υπερτασικών με ΣΔ 2 και ΑΠ=160/94 mmHg. Από αυτούς, οι 758 ασθενείς εντάχθηκαν σε αυστηρή θεραπεία με στόχο την επίτευξη ΑΠ=144/82 mmHg και 390 ασθενείς σε «ελαστική» θεραπεία με στόχο την επίτευξη ΑΠ=154/87 mmHg. Σκοπός της μελέτης ήταν να ερευνηθεί η αποτελεσματικότητα της αγωγής στις μακρο- και μικροαγγειακές επιπλοκές του ΣΔ. Η υπόθεση της υπεροχής των αΜΕΑ δεν αναδείχθηκε και στην παρούσα μελέτη, αφού η καπτοπρίλη ήταν ισοδύναμη ως προς την επίτευξη της ΑΠ στόχου και παράλληλα το ίδιο ικανή στη μείωση των θανατηφόρων ή μη επιπλοκών του ΣΔ και ιδιαίτερα στην ομάδα με τον «αυστηρό» έλεγχο με την ατενολόλη (75,76).

Η υπόθεση της υπεροχής δεν επιβεβαιώθηκε ούτε και σε μελέτες που περιελάμβαναν ασθενείς με κλινική λευκωματουρία. Η μελέτη των Bakris και συν. έδειξε ισοδυναμία στη ρύθμιση της ΑΠ για 3 κατηγορίες φαρμάκων των: αΜΕΑ (λισινοπρίλη) μηδιϊδροπυριδίνες ανταγωνιστών διαύλων Ca^{++} (βεραπαμίλη ή διλτιαζέμη) και β-αποκλειστές (ατενολόλη) σε παρακολούθηση διάρκειας 6 ετών. Αξιοσημείωτη διαπίστωση από τη μελέτη είναι ότι η ίδια μείωση της λευκωματουρίας και ο ίδιος μικρότερος ρυθμός μείωσης της νεφρικής λειτουργίας επιτεύχθηκε στην ομάδα των αΜΕΑ και των ανταγωνιστών διαύλων Ca^{++} θεωρώντας τα φάρμακα των κατηγοριών αυτών περισσότερο νεφροπροστατευτικά έναντι των β-αποκλειστών για το ίδιο επίπεδο ρύθμισης ΑΠ (77). Ομοίως, οι μελέτες του Nielsen έδειξαν ισοδύναμα τους αΜΕΑ και β-αποκλειστές (ατενολόλη) και των Fogari αΜΕΑ με νιφεδιπίνη (ανταγωνιστής διαύλων Ca^{++}).

Έτσι, ως προς τη νεφροπροστασία σε ασθενείς με ΣΔ 2, το ευεργετικό αποτέλεσμα των αΜΕΑ τεκμηριώθηκε σε ασθενείς με μικρολευκωματουρία και αρχόμενη νεφροπάθεια, ενώ σε κλινική λευκωματουρία πλέον όλες οι κατηγορίες αντι-υπερτασικών φαρμάκων θεωρούνται ισοδύναμες (αΜΕΑ, β-αποκλειστές, διουρητικά, αναστολείς διαύλων Ca^{++}) όταν τα επίπεδα στόχου ΑΠ έχουν επιτευχθεί και είναι ιδιαίτερα χαμηλά <130/80 mmHg.

Β.4.2. Τα διουρητικά

Ο διαιτητικός περιορισμός του αλατιού καθώς και τα διουρητικά, θεωρούνται αποτελεσματικά στους υπερτασικούς ασθενείς με ΣΔ, καθόσον υπάρχει η τάση της έκπτυξης του ενδαγγειακού όγκου. Επιπρόσθετα, η προκαλούμενη μείωση του ενδαγγειακού όγκου που προκαλούν, καθιστούν αποτελεσματικότερη την αντι-υπερτασική αγωγή των αΜΕΑ μέσω της ενεργοποίησης του RAS. Μελέτες υποστηρίζουν ότι οι μεταβολικές διαταραχές που οφείλονται στη χορήγηση διουρητικών αυξάνουν τον καρδιαγγειακό κίνδυνο στους ασθενείς και ειδικά όταν χορηγούνται σε μεγάλες δόσεις (78). Ωστόσο, μικρές δόσεις διουρητικού όπως η υδροχλωροδειαζίδη (ή αντίστοιχο φάρμακο) σε δόσεις 12.5 ή 25 mg/ημέρα, θεωρούνται ιδιαίτερα ασφαλείς καθόσον προλαμβάνουν την υποκαλιαιμία, τον επηρεασμό της γλυκόζης, των τριγλυκεριδίων (TRG) και του ουρικού οξέος σε υπερτασικούς ασθενείς με ΣΔ 2 ενώ συνεισφέρουν στο αντι-υπερτασικό αποτέλεσμα (79,80). Επίσης, η χορήγηση θειαζιδικού διουρητικού (χλωροθειαζιδόνη δόσης 12.5 έως 25 mg/ημέρα) όπως φάνηκε από τα αποτελέσματα της μελέτης SHEP (Systolic Hypertension in Elderly Patients), στην οποία έλαβαν μέρος ηλικιωμένα άτομα με μεμονωμένη συστολική υπέρταση, έδειξε βελτίωση σε καρδιαγγειακά συμβάματα και ιδιαίτερα στην ομάδα των διαβητικών ασθενών (81). Ο συνδυασμός τους με αΜΕΑ προλαμβάνει ή ελαχιστοποιεί μερικές μεταβολικές διαταραχές των διουρητικών όπως την υποκαλιαμία (μέσω της έκκρισης αλδοστερόνης από το ενεργοποιημένο σύστημα ρενίνης), την υπερλιπιδαιμία (άγνωστος μηχανισμός) και την υπερουριχαιμία (πιθανά μέσω της μειωμένης επαναρρόφησης στο εγγύς σωληνάριο νατρίου) (82). Η μελέτη ARIC (προοπτική μελέτη 12550 υπερτασικών ενηλίκων χωρίς ΣΔ) ανέφερε επίπτωση εμφάνισης νέων περιστατικών με ΣΔ στους ασθενείς που έλαβαν θειαζιδικά διουρητικά ίση με αυτούς που δεν έλαβαν καθόλου αγωγή (27.5% vs 26.3%) (59).

Β.4.3. Οι ανταγωνιστές διαύλων Ca^{++}

Στη ΔΝ οι αΜΕΑ σε πολλές μελέτες έδειξαν την υπεροχή τους στην εξέλιξη της νεφρικής βλάβης σε υπερτασικούς ή μη ασθενείς. Όμως υπάρχει ασάφεια ως προς την αποτελεσματικότητα των ανταγωνιστών των διαύλων ασβεστίου στη μείωση της λευκωματουρίας σε ασθενείς με ΔΝ. Σε υπερτασικούς με ΣΔ 2 οι διϋδροπυριδίνες και οι αΜΕΑ φάνηκαν εξίσου αποτελεσματικές στην ελάττωση

των νεφρικών αντιστάσεων και της λευκωματουρίας χωρίς να επηρεάζουν τη νεφρική αιμάτωση και σπειραματική διήθηση (μελέτες που προαναφέρθηκαν στους αΜΕΑ).

Σε συγκριτική μελέτη μεταξύ της διλτιαζέμης και της νιφεδιπίνης σε ασθενείς με ΣΔ 2, ήπια ΑΥ και λευκωματουρία, η ομάδα της διλτιαζέμης ελάττωσε τη λευκωματουρία ενώ της νιφεδιπίνης την αύξησε (83). Σε παρόμοια συγκριτική μελέτη μεταξύ καπτοπρίλης και νιφεδιπίνης σε ασθενείς με ΣΔ 1 (χωρίς ΑΠ) η ομάδα της νιφεδιπίνης ομοίως αύξανε τη λευκωματουρία (84). Ο Bakris G ανασκόπησε μελέτες για την επίδραση των ανταγωνιστών ασβεστίου στο ΣΔ. Οι μελέτες αφορούσαν τόσο πειραματικά μοντέλα όσο και 11 κλινικές μελέτες. Τα αποτελέσματα των μελετών ήταν διϊστάμενα για την επίδραση των ανταγωνιστών διαύλων ασβεστίου στη νεφρική λειτουργία και λευκωματουρία. Ο μελετητής καταλήγει στο συμπέρασμα ότι τα φάρμακα αυτά είτε μειώνουν τη λευκωματουρία ή την αφήνουν ανεπηρέαστη. Ωστόσο, εξαίρεση αποτέλεσε το διϋδροπυριδινούχο σκεύασμα της νιφεδιπίνης όπου σε 3 διαφορετικές κλινικές μελέτες αύξησε την λευκωματουρία (σε ασθενείς με ΣΔ 1 και 2) ανεξάρτητα από την ικανοποιητική ρύθμιση της ΑΠ που επιτεύχθηκε σε επίπεδα ρύθμισης όμοια με αυτά του αΜΕΑ. Επίσης, μόνο 2 από τις 11 κλινικές μελέτες είχαν μακρά διάρκεια παρακολούθησης (περισσότερο των 8 εβδομάδων με ασθενείς υπό αγωγή με βεραπαμίλη και διλτιαζέμη αντίστοιχα) και έδειξαν σαφή μείωση της λευκωματουρίας (85). Πιθανή εξήγηση των διαφορών αυτών είναι το γεγονός ότι οι διϋδροπυριδίνες (π.χ. νιφεδιπίνη) ελαττώνουν την ενδοσπειραματική τριχοειδική πίεση ανάλογα με το βαθμό ελάττωσης των περιφερικών αντιστάσεων, ενώ η κατηγορία των μη διυδροπυριδινών ανταγωνιστών ασβεστίου (διλτιαζέμη και βεραπαμίλη) επιτυγχάνουν μεγαλύτερη πτώση της ενδοσπειραματικής τριχοειδικής πίεσης μέσω της εκλεκτικής αγγειοδιαστολής του απαγωγού αρτηριδίου συγκριτικά με το προσαγωγό. Όμως αξίζει να τονισθεί ότι οι ανταγωνιστές ασβεστίου δρουν και ως μη ειδικοί μετασυναπτικοί ανταγωνιστές σε μια πληθώρα αγγειοσυσπαστικών ουσιών όπως η AII, ενώ παρέχουν αντϋπερπλαστική και αντιαθηρωματική δράση.

Με βάση τα προηγούμεα δεδομένα, οι Bakris και συν. υποστηρίζουν με μελέτη την υπόθεση ότι για την ίδια μείωση των επιπέδων της ΑΠ, ο συνδυασμός αΜΕΑ και ανταγωνιστών διαύλων ασβεστίου πιθανά να μειώνει πιο αποτελεσματικά από ότι η μονοθεραπεία τον ρυθμό απώλειας νεφρικής λειτουργίας και την λευκωματουρία. Η διάρκεια της μελέτης αυτής ήταν 1 έτος, σε

ασθενείς με ΣΔ 2 και ήπια έκπτωση νεφρικής λειτουργίας. Ο συνδυασμός λισινοπρίλη+βεραπαμίλη αποδείχθηκε στο τέλος της μελέτης να επιβεβαιώνει την αρχική θεωρία του σχεδιασμού της μελέτης επιτρέποντας στους μελετητές μέσω του συνδυασμού να αποφύγουν όλες τις παρενέργειες των χορηγούμενων φαρμάκων καθόσον στην ομάδα του χορηγούμενου συνδυασμού οι δόσεις ήταν μειωμένες (86). Ως γνωστό, τα αιμοπετάλια (ΑΜΠ) στους υπερτασικούς ασθενείς είναι υπερενεργοποιημένα και εκφράζουν αυξημένη ποσότητα ελεύθερου ενδοκυττάριου Ca^{++} και pH έτσι ώστε υπεραντιδρούν σε αγγειοδραστικούς παράγοντες. Σε μελέτη των Touyz και Schiffrin, η χορήγηση ανταγωνιστών ασβεστίου μείωσε την υπερινσουλιναιμία και αύξησε την ευαισθησία των αιμοπεταλίων στην ινσουλίνη (87).Η αποτελεσματικότητα τους στην ρύθμιση της ΑΥ καθώς και η μη επίδρασή τους στο μεταβολισμό των λιπιδίων και των υδατανθράκων καθιστά τα μη διυδριπιριδινούχα σκευάσματα των ανταγωνιστών ασβεστίου φάρμακα ασφαλή για ασθενείς με ΣΔ. Όμως, πρέπει να επιβεβαιωθεί η νεφροπροστασία τους στην ΔΝ μετά από μακροχρόνια χορήγηση.

Β.4.4. Οι α-αδρενεργικοί ανταγωνιστές

Χωρίς να θεωρούνται πρώτης εκλογής αντι-υπερτασικά φάρμακα στο ΣΔ 2 λόγω της ορθοστατικής υπότασης που προκαλούν, τα φάρμακα αυτά είναι ιδιαίτερα αποτελεσματικά στη μείωση της ΑΠ όπως οι αΜΕΑ και οι ανταγωνιστές διαύλων ασβεστίου και έχουν το ίδιο ευεργετικό μεταβολικό προφίλ. Όμως η μελέτη ALLHAT διέκοψε το σκέλος της μελέτης που περιελάμβανε την δοξαζοσίνη λόγω του υψηλού ποσοστού συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας (88). Δεν υπάρχουν όμως μελέτες που να αφορούν το ΣΔ και την εξέλιξη της ΔΝ.

Β.4.5. Οι β-αποκλειστές

Παρόλη την κάλυψη της κλινικής εικόνας των υπογλυκαιμικών επεισοδίων καθώς και την επιδείνωση της περιφερικής αγγειοπάθειας θεωρούνται αποτελεσματικά φάρμακα. Έκπληξη προκάλεσε η UKPDS μελέτη όπου η ατενολόλη απεδείχθη ισοδύναμη της καπτοπρίλης ως αντι-υπερτασικό φάρμακο και ως προστατευτικό για την μικροαγγειακή νόσο (75,76).

Η καρβεδιλόλη (μη εκλεκτικός συνδυασμός β και α αδρενεργικού ανταγωνιστή) σε μελέτη 45 υπερτασικών ασθενών με ΣΔ 2 συγκρίθηκε με την ατενολόλη. Η καρβεδιλόλη μείωσε τα επίπεδα ινσουλίνης (8%), αύξησε την HDL

CHOL 8%, μείωσε κατά 20% τα TRG και αύξησε κατά 20% τη διάθεση γλυκόζης σε αντίθεση με την ατενολόλη (89). Η θεραπευτική θέση της στο ΣΔ δεν έχει ακόμη καθορισθεί. Αξίζει όμως να τονισθεί ότι η χρήση των β-αποκλειστές αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης ΣΔ 2. Στη μελέτη ARIC ποσοστό 28% των ασθενών σε αγωγή με β-αποκλειστές ανέπτυξε ΣΔ συγκριτικά με ασθενείς χωρίς αγωγή. Οι υπόλοιπες κατηγορίες αντι-υπερτασικών φαρμάκων δεν έδειξαν να ενοχοποιούνται για την εμφάνιση του ΣΔ 2 (59). Παρόλα τα προαναφερόμενα συμπεράσματα οι β-αποκλειστές θωρούνται, λόγω της μείωσης των καρδιαγγειακών συμβαμάτων, εξαιρετικά φάρμακα τα οποία έχουν σημαντικό ρόλο ως αντι-υπερτασικά και σε αυτή την κατηγορία των ασθενών όπου η συστηματική ΑΠ θεωρείται παράγοντας κινδύνου εμφάνισης νεφρικής νόσου.

Β.4.6. Οι ανταγωνιστές των AT1R

Τα εντυπωσιακά αποτελέσματα των αΜΕΑ στην επιβράδυνση της ΔΝ μπορεί να είναι παρόμοια και με τους ανταγωνιστές των υποδοχέων AT1 της AII.

Μέχρι πρότινος η κοινή Εθνική Επιτροπή των ΗΠΑ (VfJNC) για τη θεραπεία της ΑΥ συστήνει τη χορήγηση τους σε ασθενείς όπου οι αΜΕΑ έχουν κλινική ένδειξη αλλά δεν είναι ανεκτοί από τους ασθενείς π.χ. λόγω βήχα (90). Όπως είναι γνωστό, το αγγειοτενσινογόνο (πεπτίδιο παραγόμενο από το ήπαρ) μετατρέπεται μέσω ρενίνης σε AI η οποία μέσω του μετατρεπτικού ενζύμου μετατρέπεται τελικά σε AII. Οι ασθενείς υπό αγωγή με αΜΕΑ έχουν ανιχνεύσιμα επίπεδα AII γεγονός που δηλώνει ότι υπάρχει και εναλλακτική οδός παραγωγής της και από άλλες οδούς. Έτσι, προέκυψε η ανάγκη να δημιουργηθεί φαρμακευτικό μόριο που να μπλοκάρει τον υποδοχέα της AII με αποτέλεσμα να παραχθεί η νέα αυτή ομάδα αντι-υπερτασικών φαρμάκων. Οι ανταγωνιστές των υποδοχέων της AII αναδείχθηκαν αρχικά ως νεφροπροστατευτικά φάρμακα σε μοντέλα πειραματοζώων. Η μελέτη με λοσαρτάνη σε διαβητικά ποντίκια, με διάρκεια 12 μήνες, έδειξε ότι το φάρμακο είναι ικανό να μειώσει τη λευκωματουρία σε σύγκριση με ομάδα ελέγχου και με διαβητικά ποντίκια χωρίς φαρμακευτική αγωγή. Μάλιστα υπήρχε και ιστολογική επιβεβαίωση για την επιβράδυνση της νεφρικής βλάβης (91).

Ακολούθησαν κλινικές μελέτες σε ασθενείς με ΣΔ 2. Το κλινικό πρόγραμμα PRIME (the Program for Irbesartan Mortality and Morbidity Evaluation) ερεύνησε τα αποτελέσματα της ιρμπεσαρτάνης στην εξέλιξη της νεφρικής λειτουργίας σε ασθενείς με ΣΔ 2 σε δύο κλινικές μελέτες την IRMA 2 και την IDNT. Η μελέτη

IRMA 2 πολυκεντρική, διεθνής μελέτη τυχαιοποίησε 590 υπερτασικούς ασθενείς με μικρολευκωματουρία και φυσιολογική νεφρική λειτουργία που είχαν ίδια δημογραφικά στοιχεία. Τυχαιοποιήθηκαν οι ασθενείς σε 3 ομάδες, με ημερήσια δόση ιρμπεσαρτάνης 150 mg ή 300 mg ή placebo. Η μελέτη έδειξε 70% μείωση του κινδύνου ανάπτυξης κλινικής λευκωματουρίας συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου, p=0.0004 στην ομάδα που έλαβε 300 mg ιρμπεσαρτάνη και 39% στην ομάδα των 150 mg (p=0.085).Τα αποτελέσματα ήταν πρώιμα (από τους πρώτους 3 μήνες της μελέτης) και διατηρήθηκαν έως το τέλος της μελέτης. Η πτώση της ΑΠ ήταν ίδια και στις 3 ομάδες ασθενών (22). Στην πολυκεντρική διεθνή μελέτη IDNT, τυχαιοποιήθηκαν 1715 υπερτασικοί ασθενείς με ΣΔ 2 και με νεφρική προσβολή (λευκωματουρία ≥900 mg/day και κρεατινίνη ορού 1.0-3.0 mg/dl στις γυναίκες και 1.2-3.0 mg/dl στους άνδρες). Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε 3 ομάδες και έλαβαν ιρμπεσαρτάνη ή αμλοδιπίνη ή placebo. Οι δόσεις των φαρμάκων τιτλοποιήθηκαν έως τις μέγιστες συνιστώμενες δόσεις (300 mg και 10 mg αντίστοιχα). Στους πρωτογενείς τελικούς στόχους ήταν ο διπλασιασμός της κρεατινίνης του ορού, τελικό στάδιο ΧΝΑ ή θάνατος. Στους δευτερογενείς τελικούς στόχους ήταν τα καρδιαγγειακά συμβάματα θανατηφόρα ή μη και ΑΕΕ. Στα πρωτογενή σημεία η ομάδα της ιρμπεσαρτάνης έδειξε μείωση του κινδύνου κατά 20% συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου (p=0.02) και 23% συγκριτικά με την ομάδα της αμλοδιπίνης (p=0.006) για τα ίδια επίπεδα μείωσης της ΑΠ. Στα δευτερογενή σημεία δεν υπήρχε διαφορά στις ομάδες (92).

Η 3η πολυκεντρική μελέτη η RENAAL με 1513 υπερτασικούς ασθενείς με ΣΔ 2, λευκωματουρία και έκπτωση νεφρικής λειτουργίας, με διάρκεια 3.4 έτη συγκρίνει τη λοσαρτάνη σε δόσεις 50 και 100 mg την ημέρα με placebo και άλλα αντι-υπερτασικά φάρμακα. Η λοσαρτάνη μείωσε την επίπτωση διπλασιασμού της κρεατινίνης του ορού (μείωση κινδύνου 25%, p=0.006) και την εμφάνιση νεφρικής ανεπάρκειας τελικού σταδίου (κατά 28%, p=0.002). Επίσης, τα επίπεδα της λευκωματουρίας μειώθηκαν κατά 35% (p<0.001) (93).

Η 4η πολυκεντρική μελέτη MARVAAL διάρκειας 29 εβδομάδων, τυχαιοποίησε 332 ασθενείς με ΣΔ (169 σε βαλσαρτάνη και 163 σε αμλοδιπίνη) και μικρολευκωματουρία, έχοντας θεραπευτικό στόχο στην ΑΠ=135/85 mmHg. Για τον ίδιο βαθμό μείωσης της ΑΠ η βαλσαρτάνη μείωσε σημαντικά τη μικρολευκωματουρία (p=0.001) ενώ παράλληλα ποσοστό 29% vs 14.5% των

ασθενών (p=0.001) επανήλθε σε επίπεδα φυσιολογικής απέκκρισης μικρολευκωματίνης (94).

Σύγκριση των αΜΕΑ και των ανταγωνιστών των υποδοχέων της AII

Οι ανταγωνιστές των υποδοχέων της AT1 της AII στοχεύει στο RAS σε χαμηλότερο επίπεδο δράσης από τους αΜΕΑ με αποκλεισμό των υποδοχέων AT1 της AII που μεσολαβούν σε όλες τις καρδιαγγειακές-νεφρικές επιδράσεις της AII. Οι υποδοχείς αυτοί αναγνωρίζονται κυρίως στα νεφρικά σωληνάρια, στα αγγεία του νεφρού και στα νεφρικά επιθηλιακά κύτταρα επηρεάζοντας την έκκριση ρενίνης και αυξητικών μορίων. Στα πειραματικά μοντέλα ζώων με νεφρική νόσο οι δύο κατηγορίες φαρμάκων απεδείχθησαν ισοδύναμες ως προς την νεφροπροστασία.

Ακολούθησαν κλινικές μελέτες και σε ασθενείς με ΣΔ 2. Σε κλινική μελέτη διάρκειας 52 εβδομάδων σε υπερτασικούς ασθενείς με ΣΔ 2, έγινε σύγκριση της βαλσαρτάνης με καπτοπρίλη στην επίδραση της μικρολευκωματουρίας. Τα φάρμακα είχαν την ίδια αποτελεσματικότητα στην μείωση της λευκωματουρίας σε σχέση με την ομάδα control. Ωστόσο, η βαλσαρτάνη ήταν περισσότερο ανεκτή από τους ασθενείς (95). Η μελέτη CALM σε ασθενείς με ΣΔ 2 μικρολευκωματουρία και ΑΥ, σύγκρινε στο πρώτο σκέλος της μελέτης την καντεσαρτάνη με λισινοπρίλη ως μονοθεραπεία και στο δεύτερο σκέλος, την συνχορήγησή τους με μονοθεραπεία. Η καντεσαρτάνη (σε δόση 16 mg /ημέρα) ήταν το ίδιο αποτελεσματική με τη λισινοπρίλη (σε δόση 20 mg/ημέρα) στη μείωση της μικρολευκωματουρίας και στην ρύθμιση της ΑΠ. Η συγχορήγηση όμως των δύο φαρμάκων απεδείχθη καλά ανεκτή και περισσότερο αποτελεσματική στη μείωση της ΑΠ χωρίς όμως να μείωση περαιτέρω τη μικρολευκωματουρία (96). Ομοίως, συγκριτική μελέτη από τον Καναδά σε μακρά χορήγηση (52 εβδομάδες) λοσαρτάνη ή εναλαπρίλη σε 92 υπερτασικούς ασθενείς με ΣΔ 2 αναφέρει τα ίδια ευεργετικά αποτελέσματα των δύο φαρμάκων στη μείωση της μικρολευκωματουρίας. Επιπρόσθετα, ο ρυθμός μείωσης της κάθαρσης κρεατινίνης ήταν ίδιος και στις δύο ομάδες (97).

Β.5. Ο θεραπευτικός στόχος της ΑΠ στο ΣΔ 2. Η επιλογή του αντι-υπερτασικού σκευάσματος

Ποια όμως είναι τα ευεργετικά αποτελέσματα της μείωσης της ΑΠ όσον αφορά την προστασία από καρδιακά συμβάματα και σε ποιο επίπεδο ΑΠ θα είναι ο θεραπευτικός στόχος και τέλος, ποιο αντι-υπερτασικό φάρμακο θεωρείται ως πρώτης επιλογής;

Στη μελέτη HOT (Hypertension Optimal Treatment) τυχαιοποιήθηκαν σε φελοδιπίνη 18790 ασθενείς με ΔΑΠ 100-115 mmHg. Οι ασθενείς ταξινομήθηκαν σε 3 ομάδες ανάλογα με τον θεραπευτικό στόχο της ΔΑΠ (Ομάδα Α <90 mmHg, ομάδα Β <85 mmHg και ομάδα Γ <80 mmHg). Στη μελέτη αυτή συμμετείχαν 3577 ασθενείς με ΣΔ 2. Η αντι-υπερτασική αγωγή μείωσε τα θανατηφόρα ή μη καρδιαγγειακά συμβάματα αλλά ιδιαίτερα ευνοήθηκε η Γ ομάδα (με ΔΑΠ στόχο <80 mmHg) και κυρίως οι ασθενείς με ΣΔ 2 (98).

Τα τελευταία χρόνια πολλές μελέτες προσπαθούν να αναδείξουν την κατάλληλη αντι-υπερτασική αγωγή για τους ασθενείς με ΣΔ 2 συγκρίνοντας ομάδες αντι-υπερτασικών φαρμάκων όπως αΜΕΑ με άλλα αντι-υπερτασικά φάρμακα.

Η μελέτη UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) (καπτοπρίλη/ατενολόλη) έδειξε μη υπεροχή των αΜΕΑ. Η μελέτη CAPPP (Captopril Prevention Project) καπτοπρίλη vs β-αποκλειστής + διουρητικό) έδειξε υπεροχή της καπτοπρίλης περιλαμβάνοντας όμως μικρό αριθμό ασθενών ΣΔ 2 (N=600) (76,99). Η μελέτη HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation Study) έδειξε υπεροχή της ραμιπρίλης ως προς τα καρδιαγγειακά συμβάματα ανεξάρτητα με τη συνύπαρξη ή όχι του ΣΔ (72).

Η Syst-Eur τυχαιοποίησε 492 ηλικιωμένους ασθενείς με ΣΔ 2 και μεμονωμένη ΣΑΠ. Έδειξε την αποτελεσματική δράση της νιτρεδιπίνης για 2 χρόνια ως προς τη ρύθμιση της ΑΠ και σαφές ευεργετικό αποτέλεσμα για τη μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου ως προς τα θανατηφόρα ή μη συμβάματα (100). Μελέτες στις οποίες συμετείχαν υπερτασικοί ασθενείς με ΣΔ έδειξαν ότι οι μακράς δράσης διυδροπυριδίνες δεν παρέχουν μεγαλύτερη προστασία από τα στεφανιαία συμβάματα. Στις επόμενες δύο μελέτες συγκρίθηκαν οι αΜΕΑ με διϊδροπυριδινες ανταγωνιστές διαύλων Ca^{++}. Η μελέτη ABCD, με 470 υπερτασικούς ασθενείς τυχαιοποιημένους σε εναλαπρίλη ή νισολδιπίνη διεκόπη πρόωρα λόγω των συμβαμάτων στην ομάδα που ελάμβανε ανταγωνιστή Ca^{++}

(πενταπλάσιος αριθμός εμφραγμάτων μυοκαρδίου θανατηφόρων ή μη). Η μελέτη FACET (φοσινοπρίλη/αμλοδιπίνη) διάρκειας 3.5 ετών ανέδειξε επίσης, την υπεροχή των αΜΕΑ (101,102).

Στη συγκριτική ανάλυση των μελετών, το ευεργετικό αποτέλεσμα της μείωσης της ΣΑΠ είναι σαφές ως προς τα καρδιαγγειακά συμβάματα, όμως πρέπει να τονισθεί ιδιαίτερα το μήνυμα της HOT Study όπου η ομάδα των ασθενών με στόχο ΔΑΠ <80 mmHg είχε σαφώς πιο ευεργετικά αποτελέσματα. Ο Zucchelli P σε άρθρο του εγείρει το ερώτημα εάν μετά την ABCD Trial έχουν θεραπευτική θέση οι ανταγωνιστές διαύλων ασβεστίου στο ΣΔ 2 (103). Τα θετικά αποτελέσματα των αΜΕΑ στη ρύθμιση της ΑΥ και της πρόληψης καρδιαγγειακών συμβαμάτων είναι σαφής. Όμως υπάρχει η επιφύλαξη στην χορήγηση τους σε ασθενείς με ικανοποιητικό έλεγχο της γλυκόζης, καθόσον θεωρούνται ότι αυξάνουν τον κίνδυνο της υπογλυκαιμίας (104).

Συμπερασματικά:

1. Στη μετα-ανάλυση όλων των μελετών, όπου συγκρίνονταν οι προαναφερόμενες κατηγορίες φαρμάκων, η αρχική τυχαιοποίηση των ασθενών γίνεται στις 2 ή 3 βασικές κατηγορίες αντι-υπερτασικών φαρμάκων που περιλαμβάνει η κάθε μελέτη.

   Όμως για την επίτευξη του στόχου της ΑΠ που προβλέπεται από τον σχεδιασμό της μελέτης επιτρέπεται η συγχορήγηση στη 2η φάση και επιπλέον αντι-υπερτασικών φαρμάκων, ώστε τελικά να χορηγούνται 2 και 3 επιπλέον φαρμακευτικά σκευάσματα. Οι μελέτες UKPDS, ABCD, HOT, MDRD, ASK είχαν μέσο όρο χορήγησης 2.8 έως 3.9 φάρμακα αντι-υπερτασικά σκευάσματα ανά ασθενή.

2. Για την κλινική πρακτική, ο συνδυασμός των κατάλληλων αντι-υπερτασικών φαρμάκων είναι απαραίτητος για την επίτευξη του θεραπευτικού στόχου. Κύρια δε στο ΣΔ όπου ο θεραπευτικός στόχος είναι ιδιαίτερα χαμηλός 130/80 mmHg.

   Η μείωση των θανατηφόρων συμβαμάτων στους διαβητικούς είναι βέβαιο ότι θα τροποποιήσει την αριθμητική εξέλιξη των ασθενών με ΔΝ σε τελικό στάδιο νεφρικής ανεπάρκειας ανά τον κόσμο, κυρίως δε στα ανεπτυγμένα κράτη, ώστε να εκδηλωθεί το πραγματικό μέγεθος της νέας επιδημίας της νόσου του ΣΔ 2.

Β.6. Οι κοινοί μηχανισμοί της αγγειακής βλάβης στην ΑΥ και ΣΔ 2

Είναι γνωστό, ότι τα μεσαγγειακά κύτταρα συσπώνται σε ερεθίσματα αγγειοδραστικών ουσιών όπως η AII, η ενδοθηλίνη I και ο παράγοντας ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων (ΑΜΠ). Η σύσπαση των μεσαγγειακών κυττάρων καθώς και της μεσαγγείου ουσίας επηρεάζουν τη ροή στα τριχοειδή, την ΑΠ των τριχοειδών ή και τα δύο. Συνθέτουν επίσης, αυξητικούς παράγοντες που δρουν με αυτοκρινή και παρακρινή μηχανισμό. Έτσι, τα μεσαγγειακά κύτταρα έχουν ρόλο υποστηρικτικό στο σπείραμα, διηθητικό και σύνθεσης δραστικών ουσιών. Οι παθοφυσιολογικές διεργασίες που εμφανίζονται μετά από μια 10ετία στο ΣΔ (εστιακή και διάχυτη σπειραματοσκλήρυνση) είναι όμοιες με την σπειραματοσκλήρυνση που προκαλεί η ΑΥ. Οι ερευνητές αναφέρουν τον σημαντικό ρόλο πολλαπλών μηχανισμών που δρουν ταυτόχρονα και δημιουργούν την παθογένεια της αγγειακής νόσου στο διαβητικό υπερτασικό ασθενή. Οι μηχανισμοί αυτοί που προκαλούν την καρδιαγγειακή και νεφρική βλάβη είναι:

1. Διαταραχές στη λειτουργία των ΑΜΠ που αναγνωρίζονται σε ασθενείς με ΣΔ και ΑΥ και του μηχανισμού πήξης:
   - αυξημένη προσκόλληση και συσσώρευση ΑΜΠ
   - μειωμένη επιβίωση ΑΜΠ
   - αυξημένη παραγωγή αγγειοσυσπαστικών προσταγλαδινών
   - μειωμένη παραγωγή από τα ΑΜΠ προστακυκλίνης και άλλων αγγειοδιασταλτικών προσταγλαδινών
   - διαταραχή της ομοιόστασης δισθενών κατιόντων (μειωμένο Mg^{++} και αυξημένο Ca^{++})
   - αυξημένη μη ενζυματική γλυκοζυλίωση των ΑΜΠ κ.λ.π.

Στο ΣΔ υφίσταται διαταραχή των πηκτικών και ινωδολυτικών μηχανισμών στη μάκρο και μικροκυκλοφορία. Θεωρείται ότι υπάρχει «προπηκτική» κατάσταση που δημιουργείται μέσω των υψηλών επιπέδων των παραγόντων πήξης (π.χ. παράγοντα von Willebrand/ινωδογόνου, factor VII, VIII κ.λ.π., PAI-1) που βρίσκονται σε καταστάσεις υπεργλυκαιμίας.

2. Διαταραχές των λιποπρωτεϊνών:
   - αυξημένα επίπεδα πλάσματος VLDL, LDL CHOL και Lp(a), TRG και μειωμένα HDL CHOL
   - αυξημένα επίπεδα των πυκνών, μικρών LDL CHOL

- αυξημένη οξείδωση λιποπρωτεϊνών
- αυξημένη γλυκοζυλίωση λιποπρωτεϊνών
- μειωμένη δραστηριότητα της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης

Οι διαταραχές αυτές συμβάλλουν στην ανάπτυξη της γενικευμένης αθηρωμάτωσης.

3. Διαταραχές του αγγειακού ενδοθηλίου:
   - αυξημένα επίπεδα του παράγοντα Von Willebrand
   - αυξημένη έκφραση – σύνθεση και επίπεδα πλάσματος της ενδοθηλίνης 1
   - μειωμένα επίπεδα προστακυκλίνης
   - μειωμένα αποδιδόμενα επίπεδα του ενδοθηλιακού παράγοντα χάλασης (NO) καθώς και μειωμένη ανταπόκριση στη δράση του
   - μειωμένη δραστηριότητα ινωδολυτικού μηχανισμού
   - αυξημένη προπηκτική δραστηριότητα του ενδοθηλιακού κυττάρου, με αυξημένα επίπεδα επιφάνειας thrombomodulin
   - διαταραχή της αποδόμησης της γλυκοζυλιωμένης ινικής
   - αυξημένα επίπεδα των τελικών προϊόντων προηγμένης γλυκοζυλίωσης

   Θεωρείται ότι η υπεργλυκαιμία ενεργοποιεί την πρωτεϊνική κινάση C των ενδοθηλιακών κυττάρων, η οποία προκαλεί αύξηση της παραγωγής των αγγειοσυσπαστικών προσταγλαδινών του ενδοθηλίου και ενζύμου μετατροπής της AI (του ενζύμου μετατροπής της AI (ACE)), παραγωγή αυξητικών παραγόντων των αγγείων και των ΑΜΠ τα οποία έμμεσα η άμεσα τροποποιούν την αγγειοκινητικότητα και την ανάπλαση (remodeling) των αγγείων. Έτσι, προτείνεται η υπόθεση ότι οι μεταβολικές διαταραχές που συνοδεύουν την ΑΥ και τον ΣΔ έχουν σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας.
4. Διαταραχές του μεταβολισμού των λείων μυϊκών κυττάρων των αγγείων (VSMC) μέσω της ινσουλίνης και του IGF-1 καθώς και αυξημένη αθηρογένεση
5. Διαταραχές του αγγειακού ιστού (μέσω υπεργλυκαιμίας) από το σχηματισμό των μη ενζυματικών προηγμένων τελικών προϊόντων γλυκοζυλίωσης (π.χ. γλυκοζυλίωση κολλαγόνου που προκαλεί σκλήρυνση, αύξηση ελεύθερων ριζών O_2 κ.λ.π.) (55).

Η ΔΝ θεωρείται πλέον η πρώτη αιτία τελικού σταδίου νεφρικής ανεπάρκειας. Η ΑΠ επίσης, θεωρείται ως ο κυριότερος παράγοντας κινδύνου για την επιδείνωση της διαβητικής νεφρικής νόσου. Η ΔΝ αναπτύσσεται κύρίως μέσω των μεταβολικών διαταραχών του ΣΔ και των αιμοδυναμικών διαταραχών της νεφρικής μικροκυκλοφορίας.

Γ. ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΑΙ ΔΝ

Γ.1. Υπεργλυκαιμία και ΔΝ

Γ.1.1. Επιδημιολογικά δεδομένα

Η πολυκεντρική μελέτη DCCT (Diabetes Control and Complications Trial), έδειξε τη σημασία της βελτίωσης με εντατική θεραπεία του γλυκαιμικού προφίλ σε ασθενείς με ΣΔ 1. Οι ασθενείς, σε 29 κέντρα, τυχαιοποιήθηκαν σε 2 ομάδες, λαμβάνοντας συμβατική αγωγή με ινσουλίνη, ή εντατική αγωγή με ινσουλίνη (σε πολλαπλές δόσεις ημερησίως η σε συνεχή έγχυση μέσω αντλίας ινσουλίνης). Στην μελέτη εντάχθηκαν και ασθενείς χωρίς μικρολευκωματουρία. Στην πρωτογενή πρόληψη μετά από 9 έτη, η επίπτωση νέων περιστατικών με μικρολευκωματουρία ήταν μικρότερη στην ομάδα με την εντατική αγωγή (16% vs 27%) συγκριτικά με την ομάδα της συμβατικής αγωγής. Στη δευτερογενή πρόληψη στην ομάδα των ασθενών με μικρολευκωματουρία και συμβατική αγωγή η απέκκριση λευκωματίνης αυξήθηκε κατά 6,5%/έτος συγκριτικά με καμία μεταβολή στην ομάδα της εντατικής αγωγής. Έτσι προέκυψε μείωση κατά 54% του ρυθμού μετάπτωσης από το επίπεδο της μικρολευκωματουρίας σε λευκωματουρία. Η εντατική ρύθμιση της γλυκόζης μείωσε τόσο τον κίνδυνο εμφάνισης όσο και τον ρυθμό επιβάρυνσης της μικροαγγειοπάθειας (105).

Γ.1.2. Η μικροαγγειοπάθεια στο ΣΔ 2

Σε μελέτες ασθενών με ΣΔ 1και 2 βρέθηκε συσχέτιση μεταξύ της νεφρικής βλάβης και του γλυκαιμικού ελέγχου. Ο ρυθμός αύξησης της απέκκρισης μικρολευκωματίνης στα ούρα, από επίπεδα φυσιολογικής απέκκρισης σε μικρολευκωματουρία και λευκωματουρία, συσχετίσθηκε άμεσα με τις τιμές της HbA_1c% (γλυκοζυλιωμένης HbA_1). Επίσης, σε ασθενείς με ΣΔ 2, ο ετήσιος ρυθμός αύξησης της λευκωματουρίας ήταν περίπου 25% όταν τα επίπεδα της HbA_1c ήταν 8% συγκριτικά με 50% όταν η HbA_1c ήταν 12% (106).

Γ.1.3. Ο στόχος του γλυκαιμικού ελέγχου - Μελέτες που καθορίζουν τον προσδιορισμό του

Σε επιδημιολογικές μελέτες ασθενών με ΣΔ 2 υπάρχουν ενδείξεις που καθορίζουν τα επίπεδα «στόχο» του γλυκαιμικού ελέγχου. Έτσι, η μικροαγγειοπάθεια της νόσου εμφανίζεται με επίπεδα γλυκόζης νηστείας περίπου 140 mg/dl (7.8 mmol/l) και της μακροαγγειοπάθειας 110 mg/dl (6.1 mmol/l). Το

όφελος της θεραπείας προκύπτει όταν διατηρηθεί η γλυκόζη νηστείας σε επίπεδα <110 mg/dl (107,108). Παρότι ο γλυκαιμικός έλεγχος των ασθενών αυτών μερικές φορές δεν είναι εφικτός, μελέτες στις οποίες χορηγήθηκαν πολλαπλές δόσεις ινσουλίνης ή χρησιμοποιήθηκαν αντλίες ινσουλίνης έδειξαν ότι ο στόχος αυτός είναι δυνατό να επιτευχθεί. Σε μελέτη 110 ασθενών από την Ιαπωνία με ΣΔ 2, ο αυστηρός έλεγχος της γλυκόζης απεδείχθη ευεργετικός. Από αυτούς, οι 55 ασθενείς με απέκκριση λευκωματίνης ούρων <30 mg/day (ομάδα πρωτογενούς πρόληψης) τυχαιοποιήθηκαν σε 2 θεραπευτικά σχήματα, είτε έλαβαν πολλαπλές δόσεις ινσουλίνης είτε χωρίς αυστηρό γλυκαιμικό έλεγχο. Οι υπόλοιποι 55 ασθενείς με απέκκριση λευκωματίνης ≥30 mg/dl (ομάδα δευτερογενούς παρέμβασης) τυχαιοποιήθηκαν ομοίως στα 2 θεραπευτικά σχήματα. Ο στόχος των πολλαπλών δόσεων ήταν να διατηρηθούν τα επίπεδα της HbA_1c <7%. Στη διάρκεια παρακολούθησης των 6 ετών, η ομάδα του αυστηρού γλυκαιμικού ελέγχου είχε την μικρότερη εμφάνιση και εξέλιξη της νεφροπάθειας (ομάδα πρωτογενούς πρόληψης επίπτωση 7.7% vs 28.0% και ομάδα δευτερογενούς παρέμβασης 11.5 vs 32.0%. Οι ασθενείς ήταν νέοι, με δείκτη μάζας σώματος (BMI) σε χαμηλό έως φυσιολογικό όριο σε αντίθεση με τους ασθενείς στη UKPDS που ήταν μεγαλύτερης ηλικίας και παχύσαρκοι (109).

Η UKPDS (The United Kingdom Prospective Diabetes Study) σχεδιάστηκε ως προοπτική μελέτη για να αξιολογήσει την αποτελεσματικότητα, ως προς τον έλεγχο της γλυκόζης και των επιπλοκών της νόσου διαφόρων θεραπευτικών σχημάτων σε νεοδιαγνωσθέντες ασθενείς με ΣΔ 2. Τα θεραπευτικά σχήματα περιελάμβαναν δίαιτα, σουλφονυλουρίες, μετφορμίνη και ινσουλίνη. Τυχαιοποιήθηκαν 4000 διαβητικοί με ΣΔ 2, με στόχο γλυκόζη νηστείας 108 mg/dl (6 mmol/L) ή και λιγότερο, σε 2 θεραπευτικές ομάδες (με αυστηρή θεραπεία ή συμβατική θεραπεία). Οι ασθενείς σε αυστηρή θεραπεία (ομάδα Α) έλαβαν σουλφονυλουρία + μετφορμίνη ή ινσουλίνη. Στη συμβατική θεραπεία (ομάδα Β) οι ασθενείς ήταν μόνο σε δίαιτα για τον ΣΔ. Ελάμβαναν όμως φαρμακευτική αγωγή όταν εμφάνιζαν συμπτώματα υπεργλυκαιμίας ή όταν το σάκχαρο νηστείας ήταν >270 mg/dl (15 mmol/L). Η διάρκεια παρακολούθησης των ασθενών ήταν περίπου 10 έτη. Η τιμή της HbA_1c στην ομάδα Α ήταν 7.0% και στην ομάδα Β 7.9%. Στην ομάδα Α μειώθηκε κατά 25% η μικροαγγειοπάθεια (p=0.001), χωρίς όμως να παρατηρηθεί μείωση και στη μακροαγγειοπάθεια. Το όφελος της προστασίας ήταν ανεξάρτητο από τη επιλογή του χορηγούμενου φαρμάκου. Στην

UKPDS όμως δεν υπήρξαν ενδείξεις για τα επίπεδα της HbA_1c που εξασφαλίζει την μη εμφάνιση/εξέλιξη των επιπλοκών της νόσου. Ωστόσο η μείωσή της HbA_1c κατά 1% έδειξε 35% μείωση των μικροαγγειακών επιπλοκών, 18% μείωση των εμφραγμάτων του μυοκαρδίου και 17% της θνησιμότητας από όλες τις αιτίες (110). Τα ευρήματα θεωρήθηκαν όμοια περίπου με την DDCT σε ασθενείς με ΣΔ 1 (105). Παρόμοια αποτελέσματα έδειξε η Steno Trial στη Σουηδία όπου η εντατική θεραπεία σε ασθενείς με ΣΔ 2 τους προστάτευσε από την ανάπτυξη μικροαγγειακών επιπλοκών. Στη μελέτη τυχαιοποιήθηκαν 160 ασθενείς με μικρολευκωματουρία είτε σε εντατική θεραπευτική παρέμβαση (n=80) για τον έλεγχο της γλυκόζης, της ΑΥ, της υπερλιπιδαιμίας και της μικρολευκωματουρίας, είτε σε συμβατική αγωγή (n=80). Πρωτογενής τελικός στόχος της μελέτης ήταν η εμφάνιση της νεφροπάθειας, που ορίσθηκε με την απέκκριση λευκωματίνης ούρων (>300 mg/24h). Η διάρκεια της μελέτης ήταν 3.8 έτη. Τα υπογλυκαιμικά επεισόδια δεν διέφεραν στις 2 ομάδες. Νεφροπάθεια εμφάνισαν 8 ασθενείς με εντατική παρέμβαση vs 19 ασθενών της συμβατικής παρέμβασης (p=0.01). Κανένας ασθενής δεν εντάχθηκε σε αιμοκάθαρση στην διάρκεια της παρακολούθησης (111).

Γ.1.4. Μηχανισμοί ανάπτυξης των αγγειακών βλαβών μέσω της υπεργλυκαιμίας

Η υπέργλυκαιμια προκαλεί τις αγγειακές βλάβες σε όργανα στόχους όπως τα αγγεία, τούς νεφρούς, τον νευρικό ιστό, και τον αμφιβληστροειδή χιτώνα μέσω 3 μηχανισμών. Οι μηχανισμοί αυτοί είναι:

1. η ενεργοποίηση της οδού της aldose reductose που προκαλεί κυρίως άθροιση σορβιτόλης σε τοξική συγκέντρωση που θεωρείται υπεύθυνη για την πρόκληση ΔΝ
2. η ταχεία μη ενζυματική γλυκοζυλίωση των πρωτεϊνών και λιπιδίων που έχει ως αποτέλεσμα την εναπόθεση των προηγμένων γλυκοζυλιωμένων τελικών προϊόντων σε όργανα στόχους
3. η ενεργοποίηση της αγγειακής πρωτεϊνικής κινάσης C (PKC-protein kinace C isoform)

Ειδικοί αναστολείς των 3 αυτών οδών του μεταβολισμού της γλυκόζης είναι διαθέσιμοι σε πειραματικό επίπεδο. Πιθανά να αποτελέσουν το μέσο για την

μελέτη των επιπλοκών του ΣΔ και να προσφέρουν τη δυνατότητα ανάπτυξης νέων θεραπευτικών σχημάτων πρόληψης και θεραπείας της ΔΝ (112-114).

Γ.1.5. Ιστολογικά ευρήματα της ΔΝ - συσχετίσεις με την Υπεργλυκαιμία

Η αιμοσφαιρίνη Α1 είναι μια ακόμη πρωτεΐνη που υφίσταται μη αναστρέψιμη γλυκοζυλίωση. Η διαδικασία όμως αυτή δεν συμμετέχει στην ανάπτυξη της μικροαγγειοπάθειας της νόσου, αλλά η τιμή της HbA_1c είναι ένας σημαντικός εργαστηριακός δείκτης καθώς η τιμή της γλυκοζυλιωμένης HbA_1c θεωρείται δείκτης που καθορίζει το γλυκαιμικό έλεγχο για μακρό χρονικό διάστημα. Ωστόσο, η HbA_1c δεν πρέπει να λαμβάνεται ως δείκτης για την διάγνωση του ΣΔ (8).

Στη διαβητική νεφροπάθεια συνυπάρχουν 3 ιστολογικές βλάβες: η έκπτυξη της μεσαγγείου ουσίας, η πάχυνση της βασικής μεμβράνης των σπειραμάτων και τελικά η σκλήρυνση τους (4). Η μεσαγγειακή έκπτυξη και η νεφροσκλήρυνση δεν αναπτύσσονται ταυτόχρονα, γεγονός που ενισχύει την υπόθεση ότι η παθογένεια των βλαβών δεν είναι κοινή. Τα διαφορετικά όμως ιστολογικά ευρήματα έχουν την ίδια προγνωστική σημασία (115). Η νεφροσκλήρυνση είναι αποτέλεσμα της ενδοσπειραματικής υπέρτασης που προκαλεί η αγγειοδιαστολή των νεφρικών αρτηριών ή από ισχαιμικές βλάβες λόγω υαλίνωσης των αγγείων. Η μεσαγγειακή υπερπλασία μπορεί να οφείλεται άμεσα στη χρόνια υπεργλυκαιμία που προκαλεί την υπερπαραγωγή της θεμέλιας ουσίας, ή όπως προκύπτει από in vitro μελέτες στην γλυκοζυλίωση των πρωτεϊνών της θεμέλιας ουσίας. Τα μεσαγγειακά κύτταρα του σπειράματος έχουν μεταφορείς γλυκόζης, ακόμη και σε φυσιολογικό περιβάλλον γλυκόζης, οι οποίοι υπερεκφράζονται και εισάγουν την γλυκόζη στα κύτταρα (116).

Γ.1.6. Μεταβολισμός γλυκόζης και σορβιτόλης

Η πιθανή εμπλοκή του ρόλου της σορβιτόλης στην ανάπτυξη των μικροαγγειακών επιπλοκών παραμένει ακόμη αδιευκρίνιστη. Η γλυκόζη όταν εισέρχεται στα κύτταρα μεταβολίζεται εν μέρει σε σορβιτόλη μέσω του ενζύμου aldose reductase, το οποίο παρουσιάζει χαμηλή συγγένεια με την γλυκόζη. Σε συνθήκες χρόνιας υπεργλυκαιμίας η παραγωγή της σορβιτόλης είναι πιο έντονη, η ενδοκυττάρια άθροισή της αυξάνει την ωσμωτικότητα και μειώνει την ενδοκυττάρια μυοινοσιτόλη. Έτσι προκαλείται μείωση στη δραστηριότητα της αντλίας Na-K-ATPάσης ώστε να τροποποιείται τελικά το δυναμικό μεταξύ των

κυττάρων (117-119). Σε ασθενείς όμως αναφέρεται ότι πιθανά να βελτιώνει μερικές από τις εκδηλώσεις της ΔΝ. Ωστόσο οι μελέτες αυτές αφορούν ασθενείς με ΣΔ 1 και είναι χωρίς μεγάλη χρονική διάρκεια παρακολούθησης (120-122).

Γ.1.7. Η γλυκοζυλίωση των πρωτεϊνών

Σε κατάστασης χρόνιας υπεργλυκαιμίας, μια ποσότητα πλεονάζουσας γλυκόζης συνδέεται με ελεύθερα κυκλοφορούντα αμινοξέα ή και με ιστικές πρωτεΐνες. Η μη ενζυματική διαδικασία αρχικά σχηματίζει αναστρέψιμες μορφές πρώιμων γλυκοζυλιωμένων προϊόντων. Ωστόσο αργότερα δημιουργούνται μη αναστρέψιμα προηγμένα γλυκοζυλιωμένα τελικά προϊόντα (AGEs) μέσω της Amadori επαναρρύθμισης (123,124).

Τα κυκλοφορούντα AGEs πεπτίδια στον άνθρωπο (MB 2000-6000) έχουν ισχυρή διασταυρούμενη δραστηριότητα με το κολλαγόνο in vitro.Τα AGEs προκαλούν αύξηση της αγγειακής διαπερατότητας, δημιουργούν περιβάλλον με προπηκτική δραστηριότητα, προκαλούν συγκόλληση μορίων και είσοδο μονοκυττάρων στους ιστούς. Οι δραστηριότητες αυτές συμβάλλουν στην ανάπτυξη των αγγειακών βλαβών και της δυσλειτουργίας των αγγειακών δομών του οργανισμού. Μεσολαβητές για την ανάπτυξη της βλάβης αποτελούν ειδικοί υποδοχείς των AGEs (receptors for AGE ή RAGE) στα ενδοθηλιακά και μεσαγγειακά κύτταρα του σπειράματος (125). Τα AGEs απεκκρίνονται φυσιολογικά από τα ούρα. Είναι αυξημένα στους διαβητικούς ασθενείς και ιδιαίτερα όταν συνυπάρχει έκπτωση νεφρικής λειτουργίας (126). Πειραματικά, η χορήγηση λευκωματίνης με AGE σε μη διαβητικά ποντίκια προκαλεί σπειραματική υπερτροφία, αύξηση εξωκυττάριου κολλαγόνου, λαμινίνης και TGF-β (127). Τα AGEs συμβάλλουν επίσης, στην ταχύτερη ανάπτυξη της αθηρωσκλήρυνσης στους ασθενείς με ΣΔ και έκπτωση νεφρικής λειτουργίας μέσω των κάτωθι προτεινόμενων μηχανισμών.

1. Πιθανά τροποποιούν την LDL CHOL ώστε να μην καθαίρεται από τους LDL υποδοχείς.
2. Τροποποιούν την μορφολογία και λειτουργία της εξωκυττάριας ουσίας στο σπειραματικό μεσάγγειο, καθώς και το κολλαγόνο τύπου IV στη βασική μεμβράνη.
3. Οι διαταραχές αυτές αμβλύνουν τη βιολογική λειτουργία του κολλαγόνου στο φυσιολογικό, λειτουργικό αγγειακό ιστό π.χ. της αντίδρασής τους στο NO ή και σε άλλους αντιοξειδωτικούς παράγοντες (128-131).

Σε μελέτη των Makita και συν. αναφέρεται η πρώιμη άθροιση των AGEs στις αρτηρίες και στον ορό ασθενών με ΣΔ, ο ρυθμός της αύξησης αυτής ήταν σε συνάρτηση με τη βαρύτητα της νεφρικής βλάβης. Τα AGEs σύμφωνα με την μελέτη δεν απομακρύνονται ικανοποιητικά μέσω της αιμοκάθαρσης, ενώ τα επίπεδά τους επανέρχονται σε φυσιολογικά επίπεδα μόνο μετά από νεφρική μεταμόσχευση (132). Θεωρείται ότι η Amadori-τροποποιημένη λευκωματίνη (η κυριότερη γλυκοζυλιωμένη πρωτεΐνη στο πλάσμα) αποτελεί την κυριότερη πρωτεΐνη που ασκεί παθοφυσιολογικές δράσεις στα καλλιεργημένα νεφρικά κύτταρα όμοιες με αυτές που προκαλούν οι υψηλές συγκεντρώσεις γλυκόζης (133).

Φαρμακολογική παρέμβαση στα AGEs

Η φαρμακολογική παρέμβαση στον σχηματισμό των AGEs είναι μία προκλητική ιδέα για την πρόληψη της ΔΝ. Η aminoguanidine έχει επιλεγεί ως φαρμακευτικό μέσο αυτής της πρόληψης, καθόσον επιτυγχάνει σε πειραματικό επίπεδο μείωση της λευκωματουρίας, της έκπτυξης της μεσαγγείου ουσίας, της έκφρασης των γονιδίων που επηρεάζουν το σχηματισμό θεμέλιας ουσίας και τελικά μείωση των εναποθέσεων AGEs στα σπειράματα και σωληνάρια. Όμως, τα ευεργετικά αποτελέσματα της δράσης της είναι εξαρτώμενη με τη διάρκεια της θεραπείας (134).

Γ.1.8. Η δραστηριότητα της πρωτεϊνικής κινάσης C (PKC)

Η δραστηριότητα της PKC είναι αυξημένη σε διαβητικά πειραματόζωα στα σπειράματα, στον αμφιβληστροειδή, στην αορτή και τον καρδιακό μυ. Προκαλείται μέσω της de novo σύνθεσης του diacylglycerol (DAG) που αποτελεί τον κυριότερο ενδογενή ενεργοποιητή του PKC. Η PKC προκαλεί την αναστρέψιμη φωσφορυλίωση των πρωτεϊνών στο κύτταρο. Τα φωσφορικά μεταφέρονται από τα ATP μόρια στις πρωτεΐνες στόχους μέσω των πρωτεϊνικών κινασών και απομακρύνονται μέσω των φωσφατασών. Οι πρωτεϊνικές κινάσεις αποτελούν μεγάλη οικογένεια κινασών (135).

Η PKC στο ΣΔ

Η PKC εμπλέκεται σε μεταβολικές δράσεις που ευθύνονται για τον τύπο MODY του ΣΔ ή διαφόρων τύπων παχυσαρκίας στο ΣΔ. Ειδικά στη ΔΝ όλες οι ενδείξεις συμμετοχής του συστήματος αφορούν μελέτες σε διαβητικά ποντίκια όπου αναφέρονται:

- ενεργοποιημένο PKC σε απομονωμένα σπειράματα
- σε καλλιεργημένα μεσαγγειακά κύτταρα, σε περιβάλλον υψηλής συγκέντρωσης γλυκόζης, παρουσιάζονται σε 5 ημέρες αυξημένα επίπεδα PKC και αυξημένη δραστηριότητα των μιτογόνων πρωτεϊνών που ενεργοποιούνται
- η PKC αυξάνει το mRNA που κωδικοποιεί το υλικό της θεμέλιας ουσίας και ειδικά το S16 κολλαγόνο alpha 1 (IV)
- πειραματικές θεραπείες με d-alpha-tocopherol, που αδρανοποιεί το PKC προλαμβάνει την σπειραματική υπερδιήθηση και μειώνει την λευκωματουρία (136-138).

Συμπερασματικά, πρώιμες (πειραματικές) μελέτες, με φαρμακευτικούς παράγοντες που αναστέλλουν την PKC, θεωρείται ότι μπορούν να προστατεύσουν και τους διαβητικούς ασθενείς από τις βλάβες σε όργανα στόχους (π.χ. νεφροί).

Γ.1.9. Η ενεργοποίηση των κυτοκινών μέσω της υπεργλυκαιμίας

Η Υπέργλυκαιμια αυξάνει την έκφραση της κυτοκίνης TGF-β στα σπειράματα και στις πρωτεΐνες της θεμέλιας ουσίας. Έτσι, ο TGF-β συμβάλλει τόσο στην κυτταρική υπερτροφία όσο και στη αυξημένη σύνθεση του κολλαγόνου (139,140). Σε γονιδιακή πειραματική θεραπεία η απενεργοποίηση του φυσικού υποδοχέα της TGF-β μείωσε την σπειραματική υπερτροφία που ανέπτυσσαν λόγω της υπεργλυκαιμίας διαβητικά ποντίκια (141). Η νεφροπροστασία από την χορήγηση καπτοπρίλης (αΜΕΑ) θεωρείται ότι είναι ανεξάρτητη από τα επίπεδα μείωσης της ΑΠ, καθώς η AII προκαλεί ενεργοποίηση της προσκληρωτικής κυτοκίνης TGF-β. Έτσι, σε ασθενείς με ΣΔ 1 η χορήγηση αΜΕΑ (καπτοπρίλη) μείωσε τα επίπεδα ορού του TGF-β 14% συγκριτικά με αύξηση 11% στην ομάδα ελέγχου (p=0.01). Θετική συσχέτιση εμφανίσθηκε μεταξύ των αυξημένων επιπέδων TGF-β και της νεφροπροστασίας (η οποία προσδιορίστηκε από τη σπειραματική διήθηση). Η συσχέτιση αυτή μάλιστα ήταν ιδιαίτερα εμφανής σε

ασθενείς με αρχικό GFR <75 ml/min (142). Σε μελέτη των Iwano και συν. βρέθηκε μεγαλύτερη έκφραση του TGF-β_1 mRNA σε σπειράματα ασθενών με ΣΔ 2 και διαβητική νεφροπάθεια συγκριτικά με υγιή άτομα (ομάδα control). Τα αυξημένα ενδοσπειραματικά επίπεδα TGF-β_1 mRNA είχαν θετική συσχέτιση με αυξημένες τιμές της HbA_1c των ασθενών (143).

Γ.2. Η δυσλιπιδαιμία στο ΣΔ 2 – Συσχετισμοί με τη ΔΝ

Γ.2.1. Ο λιπιδαιμικός φαινότυπος στο ΣΔ 2

Οι διαταραχές των λιπιδίων είναι συχνές στους ασθενείς με ΣΔ, και αναμφίβολα συμβάλλουν στο αυξημένο κίνδυνο για καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνησιμότητα (144). Οι διαταραχές αυτές διαφέρουν στο ΣΔ 1 και 2. Το λιπιδαιμικό προφίλ στο ΣΔ 1 εξαρτάται κυρίως από την ρύθμιση της υπεργλυκαιμίας (145). Οι ασθενείς με ΣΔ 2 είναι συνήθως παχύσαρκοι, με αντίσταση η σχετική ανεπάρκεια των περιφερικών ιστών στην δράση της ινσουλίνης. Έχουν αυξημένες τιμές TRG, χαμηλή HDL CHOL και περιστασιακά υψηλές τιμές LDL CHOL και λιποπρωτεΐνης (a). Ο λιπιδαιμικός φαινότυπος χαρακτηρίζεται από:

1. υψηλή τιμή TRG
2. χαμηλά επίπεδα της HDL CHOL
3. ποιοτικές διαταραχές στην LDL CHOL με επικράτηση πυκνών μικρών μορίων LDL (σωματιδίων)
4. υψηλά επίπεδα μεταγευματικής λιπαιμίας (146).

Ωστόσο, μόνο 30-40% των ασθενών αυτών έχουν επίπεδα TRG υψηλότερα των 200 mg/dl και μόνο 10% υψηλότερα από 400 mg/dl. TRG σε υψηλότερα επίπεδα υποδηλώνουν την συνύπαρξη και άλλων παραγόντων όπως η παχυσαρκία, φάρμακα ή γενετική διαταραχή των λιπιδίων. Η μέση τιμή της LDL CHOL είναι σχετικά χαμηλή (130-190 mg/dl). Οι ποιοτικές διαταραχές της LDL CHOL εμφανίζονται πιο συχνά όταν τα επίπεδα των TRG είναι >200mg/dL, έχοντας τον αθηρωγόνο λιπιδαιμικό φαινότυπο B (147,148).

Γ.2.2. Παθοφυσιολογία της διαβητικής δυσλιπιδαιμίας

Τα υψηλά TRG είναι αποτέλεσμα του αυξημένου διαθέσιμου υποστρώματος (γλυκόζης και ελεύθερων λιπαρών οξέων) καθώς και της μειωμένης λιπόλυσης των VLDL και IDL λιποπρωτεϊνών μέσω της χαμηλής δραστηριότητας της

λιποπρωτεϊνικής λιπάσης. Ο τύπος της λιπιδαιμικής αυτής διαταραχής μπορεί να υπάρχει και πριν από την έναρξη της υπεργλυκαιμίας αποτελώντας εκδήλωση της υπερινσουλιναιμίας. Οι διαταραχές αυτές αναστρέφονται με την χορήγηση της ινσουλίνης (149). Ένα άλλο φαινόμενο που παρατηρείται είναι η γλυκοζυλίωση των απολιποπρωτεϊνών (η μη ενζυματική σύνδεση της γλυκόζης με αμινοομάδα) που εξαρτάται από τη χρόνια υπέργλυκαιμια και πιθανά να ευοδώνει την αθηρωματική διαδικασία. Η γλυκοζυλιωμένη LDL δεν αναγνωρίζεται από τους υποδοχείς των ηπατοκυττάρων και έτσι παρατείνεται η ημιπερίοδος της ζωής της. Προσλαμβάνεται εκλεκτικά μέσω ειδικών υποδοχέων από τα μακροφάγα και αποδομείται. Οι εστέρες χοληστερόλης που συγκεντρώνονται στα μακροφάγα τα μετατρέπουν σε αφρώδη κύτταρα. Αντιθέτως η γλυκοζυλιωμένη LDL παρουσιάζει μειωμένη κάθαρση και αυξάνεται η ημιπερίοδος της ζωής της (129,150). Επιπρόσθετα η οξείδωση των λιποπρωτεϊνών και ιδιαίτερα της LDL, είναι αυξημένη στους διαβητικούς ασθενείς που έχουν ανεπαρκή γλυκαιμικό έλεγχο, υψηλές τιμές TRG και μικροαγγειακή-μακροαγγειακή νόσο. Η οξείδωση της LDL CHOL δρα ως κυτταροτοξικός παράγοντας στο αγγειακό ενδοθήλιο και στις λείες μυϊκές ίνες προκαλώντας αθηρογένεση. Η οξειδωμένη LDL CHOL όταν επωασθεί σε περιβάλλον γλυκόζης εκφράζει μεγαλύτερη οξειδωτική δραστηριότητα. Η χορήγηση μάλιστα αντιοξειδωτικών όπως η α-τοκοφερόλη και η προβουκόλη αναστέλλει την αυξημένη αυτή οξειδωτική δραστηριότητα (151).

Στην Framingham Study οι ασθενείς με ΣΔ 2 είχαν αυξημένα επίπεδα των πολύ χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών (VLDL) υψηλότερα επίπεδα TRG και χαμηλότερα επίπεδα της HDL CHOL συγκριτικά με μη διαβητικούς ασθενείς (152,153). Ωστόσο τόσο στην Framingham Study όσο και στη MRFIT Study δεν υπήρχε διαφορά στα επίπεδα της ολικής χοληστερόλης (T CHOL) και LDL CHOL μεταξύ διαβητικών ή μη ασθενών (57). Όμως για κάθε διαταραγμένο επίπεδο λιπιδαιμικού προφίλ οι διαβητικοί ασθενείς έχουν σημαντικότερη επίπτωση καρδιαγγειακής νόσου από τους μη διαβητικούς ασθενείς. Πιθανολογείται ότι υπάρχουν ποιοτικές διαταραχές των λιποπρωτεϊνικών κλασμάτων ή και πιθανά να συνυπάρχουν και άλλοι προαθηρωματικοί μεταβολικοί παράγοντες στους διαβητικούς. Αναφέρονται κυρίως η αύξηση των μικρών πυκνών λιποπρωτεϊνών και της Lp (a) (154,155).

Γ.2.3. Δυσλιπιδαιμία και καρδιαγγειακά νοσήματα

Στην Μελέτη Framingham οι καρδιαγγειακές παθήσεις ήταν διπλάσιες στους διαβητικούς άνδρες και τριπλάσιες στις διαβητικές γυναίκες σε σύγκριση με μη διαβητικά άτομα. Στην μελέτη MRFIT (Multiple Risk Factor Intervention Trial) οι 5163 διαβητικοί άνδρες, παρουσίασαν στην διάρκεια παρακολούθησης των 12 ετών, υψηλή θνησιμότητα (9.7%) συγκριτικά με 342.815 μη διαβητικούς άνδρες (2.6%) (57,156). Η αναγνώριση του ρόλου της δυσλιπιδαιμίας στην παθογένεια των μακροαγγειακών επιπλοκών του ΣΔ οδήγησε την Αμερικανική Διαβητολογική Εταιρεία (ADA) στον καθορισμό οδηγιών για την έγκαιρη διάγνωση και αντιμετώπισή της. Συγκεκριμένα συστήνει επιθετική θεραπεία στους διαβητικούς ασθενείς με 2 η και περισσότερους παράγοντες κινδύνου και μείωση των επιπέδων της LDL CHOL <100 mg/dl (παρά το γεγονός ότι τα επίπεδα της LDL CHOL δεν είναι αυξημένα), ενώ θεραπεία για τα TRG να χορηγείται σε επίπεδα άνω των 400 mg/dl. Σε τιμές TRG μεταξύ 200-400 mg/dl η έναρξη αγωγής είναι στη διακριτική ευχέρεια του θεράποντος ιατρού (157). Η οδηγία αυτή στηρίζεται σε μελέτες πρωτογενούς πρόληψης (Helsinki) και δευτερογενούς πρόληψης (CARE, 4S) στις οποίες συμμετείχαν και ασθενείς με ΣΔ 2 (158-160).

Γ.2.4. Οι διαταραχές των λιπιδίων και η εξέλιξη των νεφρικών παθήσεων. Μηχανισμοί πρόκλησης της νεφρικής βλάβης

Οι διαταραχές των λιπιδίων είναι σταθερό εύρημα στις νεφρικές παθήσεις. Ωστόσο λίγες κλινικές μελέτες αναφέρονται στο ρόλο της δυσλιπιδιαιμίας στην παθογένεια, προοδευτικότητα, και επιβράδυνση της νεφρικής λειτουργίας σε ανθρώπους (161). Μελέτες σε πειραματόζωα σε υψηλή διαιτητική πρόσληψη λιπιδίων, ή με ενδογενή δυσλιπιδαιμία αλλά και με δυσλιπιδαιμία υπό αγωγή με υπολιπιδαιμικούς παράγοντες υποστηρίζουν την δυσμενή επίδραση της υπερλιπιδαιμίας στην εξέλιξη της σπειραματοσκλήρυνσης, όπου η έκταση της νεφρικής βλάβης συσχετίζεται με τα κυκλοφορούντα επίπεδα χοληστερόλης. Η σπειραματική βλάβη όμως από την υπερλιπιδαιμία δεν αναγνωρίζεται συχνά σε φυσιολογικό νεφρικό ιστό. Όμως, η συνύπαρξη προϋπάρχουσας σπειραματικής νόσου, ο μειωμένος αριθμός νεφρώνων και υπέρτασης αυξάνει την έκταση και τη βαρύτητα της σπειραματοσκλήρυνσης.

Λιποπρωτεΐνες και μηχανισμοί πρόκλησης νεφρικής βλάβης

1. **Επίδραση λιποπρωτεϊνών στα μακροφάγα.** Τα μακροφάγα εισέρχονται στο σπείραμα και οξειδώνουν την LDL CHOL, η οποία εγκλωβίζεται ευκολότερα στο σπείραμα. Τα μακροφάγα, πιθανά και τα μεσαγγειακά κύτταρα, μετατρέπονται σε αφρώδη κύτταρα τα οποία απελευθερώνουν κυτοκίνες ενεργοποιώντας ένα νέο κύκλο βλάβης.
2. **Επίδραση των λιποπρωτεϊνών στην αναδιοργάνωση της θεμέλιας ουσίας.** Στην σπειραματοσκλήρυνση υπάρχει συσχέτιση θετική με τα αυξημένα επίπεδα mRNA κολλαγόνου ενώ in vitro η LDL CHOL διεγείρει τα μεσαγγειακά κύτταρα για παραγωγή ινωδονεκτίνης και κολλαγόνου. Ο TGF-β1 έχει καθοριστικό ρόλο στη συσσώρευση της θεμέλιας ουσίας και η φυσική καθώς και η οξειδωμένη LDL CHOL in vitro υπερεκφράζουν την παραγωγή του mRNATGF-β1 από τα μεσαγγειακά κύτταρα.
3. **Επίδραση στο αγγειακό τόνο.** Η υπερλιπιδαιμία μπορεί αρχικά να προκαλεί αγγειακή δυσλειτουργία με διαταραχή της χάλασης του αγγείου μέσω της ανεπάρκειας του ενδοθηλιακού παράγοντα χάλασης του αγγείου.
4. **Επίδραση των λιποπρωτεϊνών στον πολλαπλασιασμό των μεσαγγειακών κυττάρων.** Τα μεσαγγειακά κύτταρα εκφράζουν υποδοχείς για την φυσική και τροποποιημένη LDL CHOL, η οποία προκαλεί υπερπλασία των μεσαγγειακών κυττάρων, ιδιαίτερα δε η παρουσία διαφόρων αυξητικών παραγόντων (π.χ. ινσουλίνη, insulin like growth factor-1 και PDGF) ενισχύει την υπερπλασία αυτή. Επίσης, η LDL CHOL μπορεί να οξειδωθεί από τα μεσαγγειακά κύτταρα αποτελώντας το κυριότερο μηχανισμό τοπικής τοξικότητας (162).

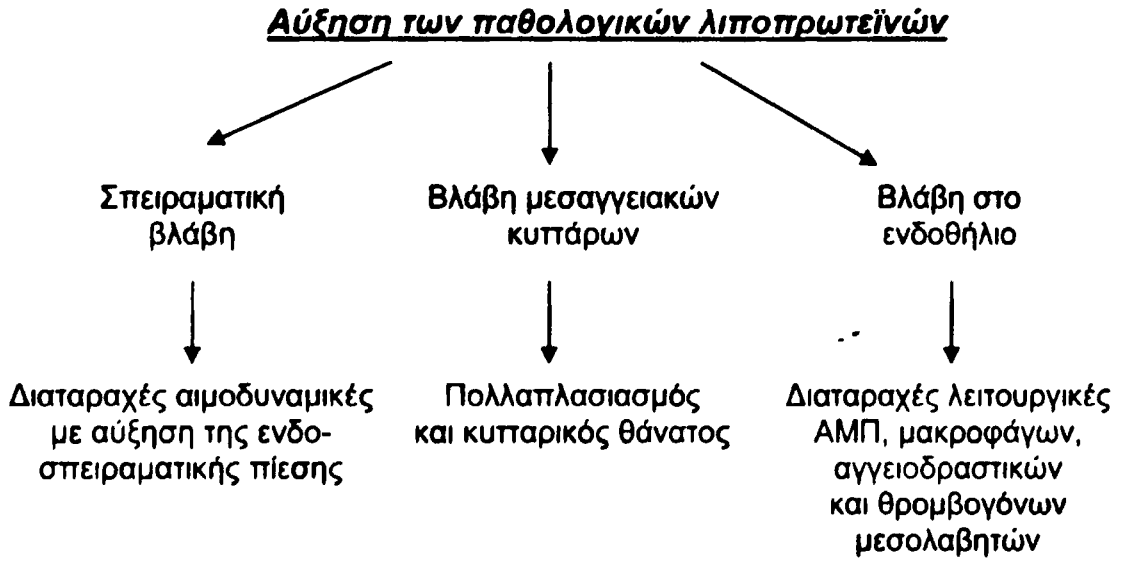
Γ.2.5. ΔΝ και δυσλιπιδαιμία

Στο ΣΔ έχει προταθεί ως πιθανός επιβαρυντικός ρόλος στην ανάπτυξη της ΔΝ και η δυσλιπιδαιμία. Η λευκωματουρία έχει συσχετισθεί σε πολλές μελέτες με τα αυξημένα επίπεδα T CHOL, LDL CHOL, Apo B, TRG και Lp(a) καθώς και με μειωμένη HDL CHOL. Όμως παραμένει ασαφές εάν οι διαταραχές που αναφέρονται στις προαναφερόμενες μελέτες είναι το αίτιο, το αποτέλεσμα ή ένα επιφαινόμενο στη ΔΝ (163). Ενδιαφέρον παρουσιάζουν δύο μελέτες από την

Ιαπωνία όπου αναφέρεται μείωση της λευκωματουρίας σε διαβητικούς ασθενείς μετά τη χορήγηση στατίνης (πραβαστατίνη) (164,165).

Από το 1982 οι Moorhead και συν. διατύπωσαν την υπόθεση της νεφροτοξικότητας των λιπιδίων στη εξέλιξη της χρόνιας σπειραματικής και σωληναριοδιάμεσης νόσου, σχεδόν ταυτόχρονα με τη θεωρία των Brenner και συν. για το ρόλο της αυξημένης αιματικής ροής στα εναπομείναντα σπειράματα μετά από πειραματική ή φυσική βλάβη (Σχήμα 1, 166).

Σχήμα 1.



Γ.2.6. Η νεφρική προστασία μέσω της υπολιπιδαιμικής αγωγής

Η μελέτη της επίδρασης των στατινών στα διάφορα βιολογικά συστήματα αναφέρεται όχι μόνο στη διαταραχή των λιπιδίων αλλά και στην σημαντική δράση τους στην κυτταρική βιολογία όπως είναι ο κυτταρικός πολλαπλασιασμός (164,165). Αναστολείς της HMG-CoA, όπως η λοβαστατίνη, περιορίζουν τη σπειραματική βλάβη ανεξάρτητα από τα επίπεδα ορού της χοληστερόλης. Οι ασθενείς με ΔΝ παρουσιάζουν λιπιδαιμικό προφίλ όμοιο με τους ασθενείς με ιδιοπαθή ΑΥ. Επίσης, και οι δύο ομάδες ασθενών παρουσιάζουν την ίδια αυξημένη αντιμεταφορά Na^+/H^+ και Na^+/Li^+ οι οποίες μειώνονται με τη χορήγηση αναστολέων HMG-CoA. Το ίδιο αποτέλεσμα in vitro αναστέλλεται από μεβαλονικό οξύ. Έτσι, σύμφωνα με τους Mgll και Davis, η οδός του υπερενεργοποιημένου μεβαλονικό οξύ (η παραγωγή του από την HMG-CoA είναι αυτοπεριοριζόμενη βαθμίδα στην βιοσύνθεση της χοληστερόλης) μπορεί να προκαλεί τη μεταβολική και αγγειακή δυσλειτουργία που παρατηρείται στην ιδιοπαθή ΑΥ και την ΔΝ και

να αποτελεί τον μηχανισμό για την ανάπτυξη της αγγειακής και νεφρικής βλάβης (167).

Ενδιαφέρουσα είναι η αναφερόμενη από μελέτες υπερέκφραση των υποδοχέων της AII σε ανθρώπους και πειραματόζωα σε συνθήκες υπερχοληστερολαιμίας, προάγοντας έτσι τις βιολογικές δράσεις της AII και συνδέοντας εκ νέου την υπερλιπιδαιμία με την ΑΥ και αθηρωμάτωση (168,169). Σε κλινική μελέτη διάρκειας 2 ετών με 34 ασθενείς με ΣΔ 2 μελετήθηκε η επίδραση της χορήγησης στατίνης (λοβαστατίνη), στην επιδείνωση της διαβητικής νεφροπάθειας. Οι 16 ασθενείς έλαβαν την στατίνη, ενώ οι 18 ήταν σε εικονικό φάρμακο (placebo). Η ομάδα placebo επιδείνωσε στα 2 έτη την νεφρική λειτουργία ($p< 0.025$)και την κρεατινίνη του ορού συγκριτικά με την ομάδα της στατίνης. Όμως, η απέκκριση λευκωματίνης αυξήθηκε και στις δύο ομάδες ($p<0.05$). Έτσι, πιθανολογείται ότι η επιθετική θεραπεία της υπερχοληστερολαιμίας ίσως να επιβραδύνει την εξέλιξη της ΔΝ (170).

Συμπερασματικά:

1. Από μελέτες υπάρχουν πειραματικές και κλινικές ενδείξεις για τη συμμετοχή της δυσλιπιδαιμίας στην ανάπτυξη της ΔΝ
2. Η θεραπεία της δυσλιπιδαιμίας του ΣΔ πιθανά να αποτελεί μια νέα θεραπευτική προσέγγιση στην πρόληψη και επιβράδυνση της ΔΝ.

Δ. Η ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΣΤΗ ΔΝ

Δ.1. Εισαγωγή στην γενετική

Όταν στο ανθρώπινο γονιδίωμα προκληθεί αλλοίωση όπως π.χ. η εξάλειψη μίας περιοχής, ακολουθεί αυτόματη απόρριψη του εμβρύου και η αλλοίωση δεν μεταβιβάζεται στους απογόνους. Παρόλα αυτά, όταν η αλλοίωση δεν είναι βλαβερή, μπορεί να μεταβιβαστεί από γενεά σε γενεά. Το φαινόμενο της ύπαρξης δύο ή περισσότερων παραλλαγών θεωρείται ως πολυμορφισμός του γονιδίου, το δε πιο σπάνιο αλλήλιο παρατηρείται σε συχνότητα ≥1%. Οι πολυμορφισμοί του DNA είναι γνωστό ότι υπάρχουν σε ολόκληρο το ανθρώπινο γονιδίωμα. Μέχρι πρόσφατα ήταν γνωστές οι γενετικές η μονογονιδιακές διαταραχές (π.χ. των πολυκυστικών νεφρών) που κληρονομούνται με τον απλό τρόπο μετάδοσης κατά Mendel. Όμως, πολλά νοσήματα πλέον αναγνωρίζονται ως το τελικό αποτέλεσμα της αλληλεπίδρασης πολλαπλών περιβαλλοντολογικών παραγόντων και κληρονομουμένων γονιδίων, τα οποία ενώ μεμονωμένα μπορεί να έχουν μικρή επίπτωση, στην περίπτωση που συνυπάρξουν η επίδραση τους είναι αθροιστική. Έτσι θεωρείται ότι οι πολυμορφισμοί του DNA αυξάνουν την πιθανότητα εμφάνισης νοσημάτων όπως ο ΣΔ, η ιδιοπαθής ΑΥ, η νόσος Alzheimer και ορισμένοι τύποι νεοπλασιών (171).

Δ.2. Η Γενετική στο ΣΔ 2

Η επίπτωση του ΣΔ 2 ως νόσου ποικίλλει ανάλογα με την φυλή. Διάφορες φυλές που ζουν στο ίδιο περιβάλλον παρουσιάζουν σε διαφορετικά ποσοστά τη νόσο. Ελάσσονες εθνικές ομάδες στις ΗΠΑ παρουσιάζουν 2 έως 6 φορές πιο συχνά ΣΔ από τη λευκή φυλή. Από τους ασθενείς με ΣΔ τουλάχιστον 39% έχουν ένα γονέα με τη νόσο, ενώ αναφέρεται ότι σε μονοζυγώτες διδύμους με ΣΔ στον ένα από αυτούς, θα αναπτύξει νόσο και ο έτερος δίδυμος σε ένα ποσοστό 60-90% (172-175).

Πρόσφατες μελέτες αποδεικνύουν μια ευαισθησία ως προς την ανάπτυξη της ΔΝ αθροιστικά σε οικογένειες διαβητικών, γεγονός που υποδηλώνει γενετική συσχέτιση. Σε μελέτη 316 οικογενειών με ΣΔ 2 της φυλής των Pima Indians που ανέφεραν την νόσο για 2 συνεχόμενες γενεές, αναλύθηκε η συχνότητα εμφάνισης νεφρικής προσβολής από την νόσο. Προσδιορίσθηκαν ως δείκτες της ΔΝ η λευκωματουρία και η κρεατινίνη του ορού. Στην μελέτη, λευκωματουρία εμφάνισαν 14.3% των ασθενών όταν κανείς από τους συγγενείς η τους γονείς δεν

είχε λευκωματουρία, 22.9% των ασθενών όταν τουλάχιστον ένας από τους γονείς είχε λευκωματουρία και 45.9% των ασθενών όταν και οι 2 γονείς είχαν θετικό ιστορικό ΣΔ και λευκωματουρία. Ιδιαίτερα στους άρρενες, απομονώθηκε μια υποομάδα με επηρεασμένη νεφρική λειτουργία (κρεατινίνη ορού ≥177 mmol/l). Ένα 11.7% από αυτούς είχαν έναν από τους γονείς με επηρεασμένη νεφρική λειτουργία και μόνο το 1.5% είχαν γεννήτορες με φυσιολογική νεφρική λειτουργία (176). Προτείνεται λοιπόν ότι η επηρεασμένη νεφρική λειτουργία και η λευκωματουρία συναθροίζεται στις οικογένειες των διαβητικών ώστε η πιθανότητα εμφάνισης της ΔΝ να κληρονομείται ανεξάρτητα από τον ΣΔ 2.

Η επίπτωση της ΔΝ στο ΣΔ 2 παρουσιάζει ποσοστιαίες διαφορές ανάλογα με το μελετούμενο έθνος π.χ. τα υψηλότερα ποσοστά κινδύνου ανάπτυξης παρουσιάζει η φυλή των Pima Indians, μετά η μαύρη φυλή και σε μικρότερο ποσοστό η Καυκάσια φυλή (177-180). Σύμφωνα με τους Skrolewski και συν. όλες οι επιδημιολογικές μελέτες στο ΣΔ υποθέτουν ότι ο ανεπαρκής γλυκαιμικός έλεγχο η άλλοι παράγοντες που συνυπάρχουν είναι αναγκαίοι αλλά όχι αρκετοί για την ανάπτυξη της ΔΝ. Για να θεωρηθούν ικανοί πρέπει να συνυπάρχει μια γενική ευαισθησία που προκαλείται από τον πολυμορφισμό σε ρυθμιστικά η δομικά μέρη ενός η πολλών γονιδίων που εμπλέκονται με τη νόσο του ΣΔ. Συγκεκριμένα, προτείνονται τρία πιθανά μοντέλα γενετικών μηχανισμών. Στο πρώτο μοντέλο θεωρείται ότι υπάρχει η επίδραση ενός κυρίαρχου γονιδίου που αλληλεπιδρά με τον ανεπαρκή γλυκαιμικό έλεγχο. Στο δεύτερο μοντέλο θεωρείται η ύπαρξη μέτριας βαρύτητας πολλών γονιδίων σε αλληλεπίδραση με τον ανεπαρκή γλυκαιμικό έλεγχο. Τέλος στο τρίτο μοντέλο συνυπάρχουν πολλά γονίδια με μικρό αθροιστικό αποτέλεσμα σε συνδυασμό με τον ανεπαρκή γλυκαιμικό έλεγχο. Τα εμπλεκόμενα γονίδια μπορεί να εμφανίζονται σε ομοζυγωτική κατάσταση (υπολειπόμενη επίδραση) η ετεροζυγωτική κατάσταση (επικρατούσα επίδραση). Είναι όμως αξιοσημείωτο, ότι σε όλα τα πιθανά γενετικά μοντέλα που προτείνονται η ΔΝ δεν αναπτύσσεται χωρίς την παρουσία υπεργλυκαιμίας (181).

Στη παθογένεια του ΣΔ 2 αναγνωρίζεται μια γενετική επιδεκτικότητα που αφορά:

1. Γονίδια σχετικά με την εμφάνιση του ΣΔ (π.χ. ρυθμιστικά της έκκρισης και δράσης της ινσουλίνης).

2. Γονίδια που εμπλέκονται στη ρύθμιση της συστηματικής ΑΠ και κυρίως τα ρυθμιστικά γονίδια του RAS: αγγειοτενσινογόνου, ACE, των υποδοχέων AT1 της AII (AT1R) (182).

Στο ΣΔ 1 έχουν μελετηθεί και άλλες ομάδες γονιδίων όπως των ρυθμιστικών των καρδιαγγειακών κινδύνων (π.χ. ApoE, Apo A, PAI-1, factor vonWillebrand), ρυθμιστικών της σπειραματικής δομής και έκφρασης αυξητικών παραγόντων (του heparan sulfate core protein, collagen type IV a1 chain, TGF-β), γονίδια που εμπλέκονται με τον μεταβολισμό της γλυκόζης (aldose reductase receptors) της ρενίνης, του νατριουρητικού πεπτιδίου και του γονιδίου σύνθεσης του NO (183).

Δ.3. Γονίδια που εμπλέκονται στην εμφάνιση του ΣΔ 2

1. Τα γονίδια που καθορίζουν την έκκριση ινσουλίνης εμπλέκονται κυρίως στην εμφάνιση των μορφών MODY (maturity onset diabetes of the young). Στις σπάνιες αυτές μορφές του ΣΔ 2, υπάρχει η επικρατούσα αυτοσωματική μεταβίβαση της νόσου, με κύρια χαρακτηριστικά τη διαταραχή στην έκκριση ινσουλίνης και την αντίσταση των περιφερικών ιστών στη δράση της. Τα γονίδια του χρωμοσώματος 20 στη MODY1, και του χρωμοσώματος 12 στη MODY3 κωδικοποιούν την εμφάνιση του ΣΔ 2 στην λευκή φυλή (184,185). Στη μορφή MODY 2 η διαταραχή στο χρωμόσωμα 7 (μετάλλαξη στο γονίδιο της γλυκοκινάσης) προκαλεί τον ΣΔ 2 στην φυλή των μαύρων Αμερικάνων και σε άλλες εθνικές μειονότητες, αλλά όχι όμως στην λευκή φυλή (185,186). Η μορφή MODY 4 συσχετίζεται με μετάλλαξη στο γονίδιο του insulin promoter factor-1 (IPF-1) που είναι παράγοντας μεταγραφής του β κυττάρου του παγκρέατος και αναγνωρίζεται η μετάλλαξη ακόμη και στους συγγενείς των πασχόντων (187,188).
2. Τα γονίδια που κωδικοποιούν τους υποδοχείς δράσης της ινσουλίνης δεν έχουν αποδειχθεί να έχουν συσχέτιση με την εμφάνιση του ΣΔ 2, αφού η διαταραχή επικρατεί κύρια σε μετασυναπτικό επίπεδο μέσω των ενδοκυττάριων ενζύμων, όπως το γονίδιο της σύνθεσης του γλυκαγόνου που συσχετίζεται με τη μεταγευματική υπεργλυκαιμία (179,190).

Αναφέρονται και άλλα γονίδια που εμπλέκονται στο υπόστρωμα των υποδοχέων της ινσουλίνης όπως: <u>*Ο β3 αδρενεργικός υποδοχέας*</u> που ρυθμίζει τη λιπόλυση στο σπλαγχνικό λίπος και αυξάνει τη θερμογένεση σε αυτόν τον ιστό. Έτσι διαταράσσει την ισορροπία του ενεργειακού μεταβολισμού σε κατάσταση

ηρεμίας και επιταχύνει την έναρξη του ΣΔ 2. O peroxisome-proliferator-activated receptor (PPAR) γ2 με ρυθμιστικό ρόλο στη διαφοροποίηση των λιποκυττάρων, και υποδοχέας των thiazolideniedione που ρυθμίζουν τη γλυκόζη και ευθύνεται για την εμφάνιση των διαφοροποιήσεων στο δείκτη μάζα σώματος (BMI) και την ευαισθησία στην ινσουλίνη στο γενικό πληθυσμό, και το υπόστρωμα των υποδοχέων της ινσουλίνης (191-194). Στο χρωμόσωμα 2 αναφέρεται το γονίδιο (calpain-10 locus) που αναφέρεται ως κυρίως εκφραζόμενο στους Μεξικανο-αμερικάνους με ΣΔ 2. Έχουν αναγνωρισθεί μέχρι σήμερα 3 πολυμορφισμοί του γονιδίου αυτού (195,196).

Δ.4. Γονίδια εμπλεκόμενα στην ρύθμιση της ΑΥ

Δ.4.1. Ο ρόλος της Αγγειοτασίνης ΙΙ στη ΔΝ

Η Αγγειοτασίνη ΙΙ (AII) είναι ένα οκταπεπτίδιο, με βιολογική δράση στη φυσιολογία του αγγειακού τόνου και στη παθολογία των αγγειακών οργάνων. Δρώντας ως αυξητικός παράγοντας στα κύτταρα της καρδιάς (καρδιομυοκύτταρα, ινοβλάστες) και του νεφρού (μεσαγγειακά κύτταρα και στον σωληναριοδιάμεσο ιστό) προάγει την υπερτροφία των κυττάρων και την συσσώρευση του κολλαγόνου. Αποτέλεσμα της βιολογικής αυτής δράσης είναι η εμφάνιση ισχαιμίας του μυοκαρδίου, καρδιακή ανεπάρκεια καθώς και προοδευτική νεφρική ανεπάρκεια. Έτσι, η AII θεωρείται ως ένας επιπλέον παράγοντας στη εξέλιξη της νεφρικής ανεπάρκειας ανεξαρτήτως από την επίδραση της στη συστηματική κυκλοφορία (197,198).

Η σύνθεση της εμπλέκει πολλαπλά πρόδρομα πεπτίδια και πρωτεϊνικά ένζυμα που ρυθμίζονται από ειδικά γονίδια όπως, το γονίδιο του αγγειοτενσινογόνου (AGT), το ACE και το γονίδιο του AT1R (198). Οι πολυμορφισμοί των γονίδιων αυτών και ιδιαίτερα του ACE, αρχικά θεωρήθηκαν σημαντικοί στη εμφάνιση της ιδιοπαθούς ΑΥ και των καρδιαγγειακών συμβαμάτων. Ωστόσο, όπως αναφέρεται σε επόμενο κεφαλαίο (RAS - ο ρόλος της AII) η εκλεκτική υπερενεργοποίηση του ενδονεφρικού συστήματος RAS στο ΣΔ συνέδεσε την προοδευτική νεφρική ανεπάρκεια με το γονιδιακό αυτό σύστημα.

Δ.4.2. Το γονίδιο ACE

Πολυκεντρικές μελέτες – Η διχογνωμία των μελετών

Αποτελεί το πλέον μελετημένο γονίδιο του συστήματος σε διάφορα νεφρικά νοσήματα αλλά και στο ΣΔ. Το ACE είναι το ένζυμο που μετατρέπει την AI σε AII μέσω της αποβολής ενός τελικού καρβοξυλικού διπεπτιδίου και ταυτόχρονα αδρανοποιεί την βραδυκινίνη μετακινώντας 2 τελικά καρβοξυλικά διπεπτίδια.

Η δομή του ACE: Το γονίδιο που ευθύνεται για την κωδικοποίηση του ACE εντοπίζεται στο μακρύ βραχίονα του χρωμοσώματος 17. Έχει ακολουθία αποτελούμενη από 1306 αμινοξέα δημιουργώντας 26 εξόνια τα οποία από το 1-12 κωδικοποιούν το αμινικό τμήμα και από το 13-26 το καρβοξυλικό τμήμα. Το ACEcDNA αποτελείται από 2 ομόλογα τμήματα (domains) το αμινικό και το καρβοξυλικό και περιέχει ενεργείς ενζυματικές περιοχές που καταλύουν φυσιολογικά υποστρώματα σε διαφορετικούς ρυθμούς. Στη φαινοτυπική έκφραση του πολυμορφισμού στο ιντρόνιο 16 του γονιδίου ACE υπάρχει ο πολυμορφισμός ID, ο οποίος εκφράζεται από την παρουσία (ένθεση-insertion) ή την απουσία (έλλειψη-deletion) μιας επαναλαμβανόμενης αλληλουχίας από 287 ζεύγη βάσεων. Η απουσία της αλληλουχίας αυτής στην ομόζυγη κατάσταση DD συσχετίζεται με αυξημένα επίπεδα του ενζύμου στο πλάσμα και συγκεκριμένα σε διπλάσια επίπεδα από ότι στους ομοζυγώτες για την αλληλόμορφο I, ενώ οι ετεροζυγώτες ID έχουν ενδιάμεσα επίπεδα ενζύμου στο πλάσμα. Ο πολυμορφισμός αυτός κληρονομείται με συνεπικρατούντα χαρακτήρα και καθορίζει όχι μόνο τη συγκέντρωση του ACE στον ορό αλλά και τα ιστικά επίπεδα της AII (199).

Οι αρχικές παρατηρήσεις των Lieberman J και Sastre A (1980) αναφέρουν ότι τα αυξημένα επίπεδα του ACE στη κυκλοφορία σε ασθενείς με ΣΔ 1 είναι σε συσχέτιση με τις μικροαγγειακές επιπλοκές της νόσου (200). Οι Cambien και συν. συσχέτισαν τον πολυμορφισμό DD με τον αυξημένο κίνδυνο για έμφραγμα του μυοκαρδίου αρχικά σε μη διαβητικούς ασθενείς, αργότερα δε και σε ασθενείς με ΣΔ 1 και 2 (201,202). Οι Marre και συν. μελετούν πρώτοι τον πολυμορφισμό του γονιδίου ACE ID σε 62 Καυκάσιους Γάλλους ασθενείς με ΣΔ 1. Αναφέρουν επικράτηση του γονότυπου DD στους ασθενείς με μικρολευκωματουρια (30-300 mg/24h) ή με λευκωματουρία (≥300 mg/dl) και μόνο ένα ποσοστό 4% με γονότυπο II έχει νεφρική προσβολή. Οι ασθενείς συγκρίθηκαν με 62 ασθενείς χωρίς μικρολευκωματουρία, όπου μόνο το 15% αυτών είχαν τον γονότυπο II (203).

Ίδια αποτελέσματα ανακοινώνουν και άλλοι ερευνητές από Ιρλανδία, Γερμανία, Δανία και Αυστρία. Όμως, στις μελέτες αυτές το εύρος που ορίζεται η ΔΝ είναι ιδιαίτερα ευρύ περιλαμβάνοντας σε μερικές περιπτώσεις ασθενείς μόνο με μικρολευκωματουρία. Ακολούθησαν μελέτες και για τον ΣΔ 2 με αντικρουόμενα αποτελέσματα. Οι Marre και συν. δημοσιεύουν 2 ακόμη μελέτες, όπου στη μια εκ των δυο συμπεριελήφθησαν και ασθενείς με ΣΔ 2, χωρίς όμως να επιβεβαιώσουν τα αρχικά τους αποτελέσματα.

Σε προοπτικές μελέτες στην Ευρώπη (ABCD μελέτη και στην UKPDS) με φαρμακευτικές παρεμβάσεις σε ασθενείς με ΣΔ 2 πραγματοποιήθηκαν παράλληλα και γενετικές μελέτες του πολυμορφισμού του γονίδιου ACE. Στην ABCD (Appropriate Blood Pressure Control in Diabetes) προσδιορίσθηκε ο πολυμορφισμός του γονίδιου ACE σε 509 ασθενείς με ΣΔ 2 και συσχετίσθηκε με την νεφροπάθεια (εκφραζόμενη με τα επίπεδα της λευκωματουρίας) και με το θετικό ιστορικό στεφανιαίας νόσου. Ο γονότυπος DD συσχετίσθηκε θετικά με την παρουσία της διαβητικής νεφροπάθειας όχι όμως με την στεφανιαία νόσο (204). Στην U.K. Prospective Diabetes Study (UKPDS) μελετήθηκαν 180 ασθενείς με μόνιμη μικρολευκωματουρία (54-126 mg/l) σε σύγκριση με ομάδα ελέγχου χωρίς μικρολευκωματουρία. Η ομάδα ελέγχου αποτελείτο από 2 υποομάδες ασθενών με και χωρίς ΑΥ, ώστε να μελετηθεί εάν η συνύπαρξη της ΑΥ διαφοροποιεί την κατανομή των γονότυπων. Προσδιορίσθηκαν οι κατανομές των πολυμορφισμών των γονιδίων ACE και AGT. Δεν βρέθηκε καμία διαφορά στη γονοτυπική συχνότητα των πολυμορφισμών μεταξύ των ομάδων, ούτε η συνύπαρξη ΑΥ διαφοροποιούσε την κατανομή τους. Όμως, οι ασθενείς με μικρολευκωματουρία και γονότυπο DD είχαν σημαντικά μεγαλύτερες τιμές απέκκρισης λευκωματίνης συγκριτικά με τους ασθενείς με γονοτύπους ID+II [τιμή απέκκρισης λευκωματίνης 88 (68-170) mg/l vs. 67 (53-113) mg/l, (p=0.001)]. Παρατηρήθηκε επίσης, ότι οι ασθενείς με γονότυπο DD είχαν μόνιμη λευκωματουρία 100 mg/l. Οι μελετητές καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι στο ΣΔ όταν αρχίζει να ανιχνεύεται η μικρολευκωματουρία και να είναι μόνιμη, τότε η παρουσία του γονότυπου DD συσχετίζεται με τις υψηλότερες τιμές απέκκρισης της λευκωματίνης (205).

Στην Ιταλία μελετήθηκε η κατανομή των γονοτύπων του γονιδίου ACE ID σε πληθυσμό συγγενών εξ αίματος με ΣΔ 2 με η χωρίς νεφροπάθεια ανάλογα με τα επίπεδα της μικρολευκωματουρίας (ΜΛ+, ΜΛ-) και τη συνύπαρξη ΑΥ (ΑΥ+, ΑΥ-). Δημιουργήθηκαν 4 ζεύγη συγγενών εξ αίματος 46 άτομα με ΜΛ+, 116 άτομα με ΜΛ-, 76 άτομα με ΑΥ+, 38 άτομα με ΑΥ-. Η παρουσία του αλληλίου D δεν

συσχετίσθηκε με την παρουσία ΑΥ ή μικρολευκωματουρίας, έτσι δεν πιθανολογήθηκε γενετική επιδεκτικότητα για εμφάνιση ΑΥ και νεφροπάθειας στους ασθενείς με ΣΔ 2 (206).

Οι Sussane Schmidt, Nina Schone, E.Ritz and the Diabetic Nephropathy Study Group μελετούν τον πολυμορφισμό του γονιδίου ACE ID σε 247 ασθενείς με ΣΔ 1 διάρκειας >10 έτη (οι 135 ασθ. >20 έτη) με νεφροπάθεια οι 114 από αυτούς, καθώς και σε 455 ασθενείς με ΣΔ 2 διάρκειας νόσου >10 έτη (οι 158 ασθενείς ≥20 έτη) με νεφροπάθεια οι 247 από αυτούς. Ως νεφροπάθεια ορίσθηκε με όριο λευκωματουρίας >30 mg/day η >20 μg/min. Η κατανομή των γονότυπων σε συσχετισμό με την ύπαρξη η όχι νεφροπάθειας δεν διέφερε στους διαβητικούς τύπου 1 και 2 (p=0.377 και p=0.948). Έτσι οι μελετητές θεωρούν ότι παρότι η διάρκεια του ΣΔ ήταν ιδιαίτερα ικανοποιητική και ο αριθμός των ασθενών υψηλός δεν υπήρξε καμία θετική συσχέτιση των γονοτύπων με την ΔΝ (207).

Εκ νέου, οι Susanne Schmidt and Ritz μελετούν τον πολυμορφισμό του γονιδίου ACE σε 658 ασθενείς με ΣΔ 2 στη Heideelberg, με διάρκεια νόσου ≥10 έτη. Από αυτούς, οι 347 χωρίς ΔΝ και 311 με ΔΝ. Ως ΔΝ ορίσθηκαν τα επίπεδα απέκκρισης λευκωματίνης ≥30 mg/24h. Οι ασθενείς με ΔΝ ήταν ηλικιωμένοι, με μεγαλύτερης διάρκεια ΣΔ, κυρίως υπερτασικοί και με διαβητική αμφιβληστροπάθεια. Η κατανομή όμως των γονότυπων του ACE δεν παρουσίαζε καμία διαφοροποίηση στις 2 ομάδες των ασθενών. Οι μελετητές τότε απομόνωσαν υποομάδα διαβητικών με διάρκεια ΣΔ τουλάχιστον 20 έτη, όπως και στην προηγούμενη μελέτη. Ακόμη και τότε δεν υπήρξε σημαντική διαφορά στην κατανομή των γονότυπων (208). Λαμβάνοντας υπόψη τη γνωστή αντιπρωτεϊνουρική δράση των αναστολέων του ACE και δεδομένου ότι 28.1% των ασθενών χωρίς νεφροπάθεια ελάμβαναν αναστολείς του ACE, προσδιορίζουν μια νέα υποομάδα ασθενών χωρίς ΔΝ, νορμοτασικούς χωρίς φαρμακευτική αγωγή (n=149). Η νέα αυτή υποομάδα συγκρίθηκε με ομάδα ασθενών με ΣΔ 2 (n=61) στην αιμοκάθαρση. Τότε στα δυο αυτά ακραία σημεία της ΔΝ σε ασθενείς με ΣΔ 2, εμφανίσθηκαν στατιστικές διαφορές με επικράτηση του γονότυπου DD στους αιμοκαθαιρόμενους 57.4% vs. 36.2% (p=0.007) ενώ ο γονότυπος II ήταν 4.9% vs. 18.8% (p<0,005). Η συχνότητα του αλληλίου D ήταν 0.76% vs. 0.59% και του αλληλίου I 0.24% vs. 0.41% (p<0.001). Συμπεραίνουν λοιπόν ότι ο γονότυπος DD του γονιδίου ACE προσδιοριζόμενος σε ειδικές

ομάδες διαβητικών τύπου 2 αποτελεί προγνωστικό δείκτη διαβητικής νεφροπάθειας (209).

Παράλληλα μελέτες για τον πολυμορφισμό του γονιδίου ACE ID γίνονται και στην Άπω Ανατολή. Από τους Kuramoto και συν. μελετήθηκε ο πολυμορφισμός του γονιδίου ACE σε 62 Ιάπωνες με ΣΔ 2, με φυσιολογική νεφρική λειτουργία, που δεν ελάμβαναν αναστολείς του ACE. Οι ασθενείς διαχωρίστηκαν σε 3 ομάδες (Α,Β,Γ) ανάλογα με τα επίπεδα της λευκωματουρίας. Ομάδα Α (n=29) με απέκκριση λευκώματος <15 μg/min, ομάδα Β (n=19) με 15 έως 70 μg/min, ομάδα Γ (n=14) με >70 μg/min αντίστοιχα. Προσδιορίσθηκε σε όλους τους ασθενείς ο βαθμός αντίστασης στη δράση της ινσουλίνης και βρέθηκε παθολογικός στους 36 από αυτούς. Η κατανομή των γονότυπων ήταν II n=37 και DD+ID (n=25). Στην υποομάδα όμως των 36 ασθενών με αντίσταση στην δράση της ινσουλίνης υπήρχε επικράτηση του D αλλήλιου (19 από 25) ενώ οι υπόλοιποι ασθενείς είχαν I αλλήλιο (14 από 37). Τοιουτοτρόπως η παρουσία του αλληλίου D επηρεάζει την έναρξη και προοδευτικότητα της διαβητικής νεφροπάθειας ιδιαίτερα στους ασθενείς με σημαντικού βαθμού αντίσταση στην δράση της ινσουλίνης (210). Οι Yoshida και συν. σε προοπτική μελέτη παρακολουθούν 168 ασθενείς με ΣΔ 2 για 10 έτη. Οι ασθενείς στη 1η ομάδα (n=96) είχαν σταθερή νεφρική λειτουργία (οριζόμενη ως φυσιολογική για 5 διαδοχικά έτη πριν την ένταξη στη μελέτη, χωρίς να ξεπεράσει μετά το όριο της κρεατινίνης ορού =2 mg/dl, ή είχαν ενταχθεί σε αιμοκάθαρση στην διάρκεια της μελέτης). Στη 2η ομάδα (n=72) οι ασθενείς στη διάρκεια της 10ετίας παρουσίαζαν σταδιακή μείωση της νεφρικής λειτουργίας. Σε όλους τους ασθενείς έγινε προσδιορισμός των πολυμορφισμών των γονιδίων ACE, AGT και AT1R γονιδίων. Οι γονότυποι AGT και AT1R δεν διέφεραν στις δύο ομάδες. Όμως ο γονότυπος DD στην 1η ομάδα ήταν 7.3%, όπως και στην ομάδα ελέγχου, ενώ στη 2η ομάδα 26.4% (p=0.001). Από το σύνολο των 168 ασθενών ο ρυθμός της νεφρικής επιβίωσης ήταν μικρότερος στους DD, με DD vs. ID (p=0.005) και DD vs. II (p=0.001). Επίσης, οι έχοντες γονότυπο DD στη 2 ομάδα είχαν σημαντικά μικρότερο μεσοδιάστημα από την έναρξη του ΣΔ έως την ένταξη σε αιμοκάθαρση 13.4±1.4 έτη vs. ID με 20.7±1.2 έτη (p=0.01) vs. II 17.5±1.1 έτη (p=0.01). Η ανάλυση της κλινικής πορείας όλων των διαβητικών, έδειξε ότι οι ασθενείς με γονότυπο DD και λευκωματουρία σε λιγότερο από 10 έτη από την διάγνωση του ΣΔ εντάχθηκαν σε εξωνεφρική κάθαρση. Οι μελετητές θεωρούν ότι ο γονότυπος DD του ACE γονιδίου έχει προγνωστική αξία για την προοδευτική μείωση της νεφρικής λειτουργίας (211).

Στην Taiwan όπου ο ΣΔ είναι πρώτη αιτία ένταξης σε εξωνεφρική κάθαρση μελετήθηκε ο γονότυπος του γονιδίου ACE ID σε 336 ασθενείς με ΣΔ 2 (157 χωρίς νεφροπάθεια, 179 με νεφροπάθεια) και σε 263 άτομα control (ομάδα ελέγχου). Ως νεφροπάθεια ορίσθηκαν επίπεδα λευκωματουρίας >500 mg/24h. Η συχνότητα του γονότυπου DD ήταν σε υψηλότερα ποσοστά στους ασθενείς συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου (18.2% vs. 9.1%, $p<0.01$). Επίσης, στους ασθενείς με νεφροπάθεια σε σύγκριση με ασθενείς χωρίς νεφροπάθεια ήταν 22.3% vs. 13.4%, $p<0.05$. Αναλύοντας σε ξεχωριστή ομάδα τους ασθενείς με νεφροπάθεια σε συνάρτηση εάν είχαν η όχι ενταχθεί σε αιμοκάθαρση, οι αιμοκαθαιρόμενοι είχαν γονότυπο DD 28.7% vs. 15.3% από τους μη αιμοκαθαιρόμενους (212).

Τα αποτελέσματα των μελετών στις διάφορες φυλές για την συσχέτιση του πολυμορφισμού του γονίδιου ACE ID με την ΔΝ στο ΣΔ 2 παρουσιάζουν αντικρουόμενα αποτελέσματα. Ενδιαφέρουσα είναι η μετα-ανάλυση από τον Parving και συν. 10 μελετών που δημοσιεύθηκαν από 1993 έως 1997 και αφορούν τον πολυμορφισμό του γονιδίου ACE σε ασθενείς με ΣΔ 2. Οι 5 μελέτες συμπεριλάμβαναν Καυκάσιους με 730 ασθενείς και 836 άτομα control, οι άλλες 5 μελέτες Ιάπωνες με 478 ασθενείς και 284 άτομα control. Στις 5 μελέτες πού αφορούσαν τον Καυκάσιο πληθυσμό καμία θετική συσχέτιση δεν υπήρξε μεταξύ του πολυμορφισμού του γονιδίου ACE και της νεφροπάθειας, ενώ στους Ιάπωνες στις 3 από τις 5 υπήρχε θετική συσχέτιση τού γονοτύπου DD vs. των γονότυπων ID+II με τη ΔΝ (213). Η μετα-ανάλυση των Kruz και συν. περιλαμβάνει 19 μελέτες σε 21 πληθυσμούς (πού δημοσιεύθηκαν από το 1994 έως 1997 με 5336 διαβητικούς ασθενείς τύπου 1 και 2) και ανασκοπεί την μεθοδολογία τους και την ομοιογένεια των πληθυσμών. Στις μελέτες με ομοιογένεια διαπιστώνεται στους μεν Καυκάσιους με ΣΔ 1 και 2 ότι δεν υπήρξε καμία συσχέτιση της κατανομής των γονότυπων του γονιδίου ACE και της διαβητικής νεφροπάθειας, στους δε Ασιάτες με ΣΔ 2 και γονότυπους DD+ID ο κίνδυνος εμφάνισης της ΔΝ ήταν στατιστικά σημαντικός (214).

Πιθανές εξηγήσεις για τα διαφορετικά αποτελέσματα των μελετών

Τα αποτελέσματα των μελετών στις διάφορες φυλές παρουσιάζουν μεγάλη ετερογένεια πού οφείλεται πιθανά στα εφαρμοζόμενα κριτήρια ένταξης των ασθενών στις μελέτες. Από τις σημαντικές διαφορές πού διαπιστώνονται είναι ο ορισμός τής ΔΝ, αφού καλύπτει ένα μεγάλο εύρος που κυμαίνεται από το

επίπεδο της μικρολευκωματουρίας έως την λευκωματουρία. Το όριο των μετρήσεων και ο τρόπος προσδιορισμού της μικρολευκωματουρίας εμφάνιζε μεγάλη ετερογένεια (καθόσον μετρήθηκε σε τυχαίο δείγμα πρωινής ούρησης, σε συλλογή ούρων 24/h και με τον λόγο λευκωματίνη/κρεατινίνη ούρων). Η επιλογή ασθενών εμφάνιζε επίσης μεγάλη ποικιλομορφία περιλαμβάνοντας και ασθενείς με μικρής διαρκείας ΣΔ. Είναι γνωστό ότι στο ΣΔ 2 η μικρολευκωματουρία δεν εξελίσσεται πάντα σε κλινική λευκωματουρία και ΔΝ. Επίσης, άλλες μελέτες εφάρμοσαν συμπληρωματικά κριτήρια επιλογής των ασθενών όπως την συνύπαρξη της διαβητικής αμφιβληστροπάθειας, ΑΥ και τον αποκλεισμό των ασθενών που ελάμβαναν αγωγή με αΜΕΑ (213).

Είναι ωστόσο σημαντική η παρατήρηση ότι οι ασθενείς με τον γονότυπο DD εκτός από την αυξημένη τάση να επιδεινώνουν την νεφρική λειτουργία στην διάρκεια του χρόνου, έχουν και αυξημένο κίνδυνο για στεφανιαία νόσο. Άρα λόγω της μικρής επιβίωσης τους θεωρείται πιθανό να υφίσταται πρόωρη εκλεκτική απώλεια των νεφροπαθών ασθενών με ομόζυγο D αλλήλιο (211,215).

Δ.4.3. Ο γονότυπος του ACE και η εξέλιξη της νεφρικής βλάβης σε συνάρτηση με θεραπεία παρέμβασης

Είναι γνωστό ότι το RAS είναι ενεργοποιημένο στο ΣΔ. Τόσο τα κυκλοφορούντα όσο και τα ιστικά επίπεδα του ACE ρυθμίζονται από τον πολυμορφισμό του γονιδίου ACE. Οι ασθενείς με ομόζυγο αλλήλιο D έχουν διπλάσια επίπεδα από τους ομόζυγους για αλλήλιο I, ενώ οι ετερόζυγοι ID ενδιάμεσες τιμές. Είναι λοιπόν εύλογο το ερώτημα εάν η υποομάδα των ασθενών με γονότυπο DD ωφελείται περισσότερο από την φαρμακευτική αναστολή του RAS. Τα αποτελέσματα των μελετών είναι αντικρουόμενα, καθώς υπάρχουν σημαντικές διαφορές στον σχεδιασμό των μελετών ως προς την επιλογή των ασθενών, την θεραπευτική παρέμβαση, την δοσολογία των φαρμάκων και την διαιτητική πρόσληψη άλατος. Οι Parving και συν. αναφέρουν ότι ο γονότυπος DD είχε μειωμένη επίδραση στο ευεργετικό αποτέλεσμα της χορήγησης φαρμάκων αναστολής του ACE (καπτοπρίλη) σε ασθενείς με ΣΔ 1 υπό αγωγή για 3 έως 9 έτη στην εξέλιξη της ΔΝ. Η ομάδα των ασθενών με γονότυπο DD είχε υψηλότερο ρυθμό απώλειας της νεφρικής λειτουργίας με μέση τιμή 5.7 ml/min/year vs. 2.6 ml/min/year συγκριτικά με τις ομάδες των ασθενών με γονότυπους ID+II (215). Πολλές μελέτες από την Ευρώπη σε ασθενείς με ΣΔ η μη, αναφέρουν

αντικρουόμενα αποτελέσματα για την αντιπρωτεϊνουρική δράση των αναστολέων του ACE, με επίδραση στους έχοντες ID/II γονότυπο παρόμοια, η και καλύτερη από τους DD ομοζυγώτες (216). Αξιοσημείωτη επίσης, η παρατήρηση σε προοπτικές μελέτες ότι οι DD ομοζυγώτες στις διάφορες νεφρικές παθήσεις, συμπεριλαμβανομένου και του ΣΔ, παρά την ικανοποιητική ρύθμιση της συνυπάρχουσας ΑΥ με νεφροπροστατευτικά φάρμακα, παρουσιάζουν ταχύτερη επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας στην διάρκεια της παρακολούθησης. Σε ασθενείς με ιδιοπαθή ΑΥ, μελετήθηκε εάν ο πολυμορφισμός του ACE επηρεάζει την ανταπόκριση σε διάφορα αντι-υπερτασικά φάρμακα. Κατά την αναστολή του RAS τα επίπεδα της AII μειώθηκαν μόνο στους DD ομοζυγώτες. Στη μελέτη αυξημένα επίπεδα των AT1 υποδοχέων στα μονοπύρηνα λευκοκύτταρα είχαν οι DD, τα οποία όμως μειώθηκαν με την χορήγηση αναστολέων του ACE. Οι II ομοζυγώτες όμως μείωσαν τα επίπεδα των υποδοχέων AT1 στην χορήγηση ανταγωνιστών των διαύλων ασβεστίου. Η υπόθεση της εκλεκτικής φαρμακευτικής αναστολής του συστήματος RAS ανάλογα με τον πολυμορφισμό του γονιδίου ACE παραμένει ακόμη προς διερεύνηση στους ασθενείς με νεφρικές παθήσεις καθώς και σε ασθενείς με ΣΔ (217).

Είναι ο γονότυπος DD δείκτης της σπειραματικής βλάβης;

Μελέτη με μορφομετρική ανάλυση 77 νεφρικών βιοψιών σε ασθενείς με ΣΔ 2 και απέκκριση λευκωματίνης ≥20 μg/min συσχέτισε την βαρύτητα των ιστολογικών βλαβών με τον πολυμορφισμό του γονιδίου ACE. Τις βαρύτερες ιστολογικές αλλοιώσεις (μεσαγγειακή έκπτυξη και πάχυνση της σπειραματικής βασικής μεμβράνης) είχαν οι 34 ασθενείς με γονότυπο DD. Οι πλειοψηφία των ασθενών (90%), κατανεμημένοι και στις 3 γονοτυπικές ομάδες ελάμβαναν αΜΕΑ, έτσι πιθανά η ομάδα με γονότυπο DD να έχει την μικρότερη νεφροπροστασία από την κατηγορία αυτή των αντι-υπερτασικών φαρμάκων (218).

Δ.4.4. Συμπερασματικά

1. Ο πολυμορφισμός του γονιδίου ACE αποτελεί λειτουργικό πολυμορφισμό καθόσον επηρεάζει τα επίπεδα του ACE πλάσματος και ιστών.

2. Ο γονότυπος DD έχει προγνωστική αξία ως δείκτης για την εμφάνιση της ΔΝ σε ορισμένες φυλές όπως οι Ιάπωνες, όχι όμως για τους Καυκάσιους.
3. Ο γονότυπος DD αναδεικνύεται όμως ως προγνωστικός δείκτης ταχύτερης εξέλιξης της νόσου και κατάληξης σε αιμοκάθαρση όταν η ΔΝ έχει εκδηλωθεί στην Καυκάσια φυλή.
4. Παραμένει προς διερεύνηση η προγνωστική αξία του πολυμορφισμού του γονιδίου ACE στον φαρμακευτικό αποκλεισμό του ACE.

Δ.4.5. Οι πολυμορφισμοί του γονιδίου του αγγειοτενσινογόνου (AGT)

Το γονίδιο αυτό εντοπίζεται στο μακρύ βραχίονα του χρωμοσώματος 1. Από τις 15 πολυμορφικές θέσεις του γονιδίου, οι πολυμορφισμοί M235T και T174M συσχετίζονται με την ΑΥ και τα υψηλότερα επίπεδα του αγγειοτενσινογόνου στο πλάσμα σε Ευρωπαίους και Αμερικάνους λευκής φυλής σε μορφή ομόζυγη TT.

Το αλληλόμορφο T ή Threonine απαντάται κύρια σε υπερτασικούς. Η αντικατάσταση του Methionine ή M από Threonine δεν είναι γνωστό εάν έχει λειτουργική δράση ή εάν βρίσκονται σε ανισορροπία σύνδεσης με άλλη γενετική παραλλαγή που δυνητικά επηρεάζει τα επίπεδα του αγγειοτενσινογόνου καθόσον και τα γονίδια της ρενίνης εντοπίζονται στην περιοχή του χρωμοσώματος 1 (219).

Η προσπάθεια συσχέτισης του πολυμορφισμού AGT και της ΔΝ δείχνει αντικρουόμενα αποτελέσματα στην πλειονότητα των μελετών και αφορούν ασθενείς με ΣΔ 1 και 2 (220-223).

Δ.4.6. Οι πολυμορφισμοί του γονιδίου του υποδοχέα της AT1 (AT1R)

Το γονίδιο AT1R χαρτογραφείται στο χρωμόσωμα 3 και μόνο ο πολυμορφισμός A1166C ήταν στατιστικά σημαντικά αυξημένος σε υπερτασικούς ασθενείς (224). Γενετικές μελέτες δεν συσχετίζουν τον πολυμορφισμό του γονιδίου αυτού με τη ΔΝ σε ΣΔ 1 ενώ για τύπο 2 δεν υπάρχουν αναφορές. Ο μειονεκτικός γονότυπος CC που έχει συσχετισθεί με αυξημένη ενεργότητα του RAS, πιθανά να μπορεί να προβλέψει την αιμοδυναμική απόκριση σε φαρμακευτική αγωγή.

Δ.4.7. Οι πολυμορφισμοί του γονιδίου της α-adducin

Η α-adducin (α/β ετεροδιμερής σκελετική πρωτεΐνη) αναγνωρίζεται στη μεμβράνη των επιθηλιακών κυττάρων των νεφρικών σωληναρίων και έχει ρυθμιστική δράση στη διαμεμβρανική μεταφορά ιόντων. Κωδικοποιείται στο χρωμόσωμα 4 με φαινότυπο Gly460Trp. Συσχετίζεται με την εμφάνιση της νατριοευαίσθητης ΑΥ, κυρίως μέσω της αυξημένης επαναρρόφησης νατρίου από τα επιθηλιακά κύτταρα των εγγύς σωληναρίων του νεφρού. Μειονεκτική θεωρείται η έκφραση 460 Trp σε ομόζυγη μορφή (TT). Σε 12 μελέτες ο συσχετισμός αναφέρεται θετικός και σε 7 αρνητικός με την ΑΥ (225,226).

Σε ασθενείς με ΣΔ 2 δεν αναφέρονται μελέτες που να συσχετίζουν τον πολυμορφισμό της α-adducin με την εμφάνιση ΑΥ ή την εξέλιξη της νεφρικής νόσου.

Ε. ΤΟ RAS ΣΤΟ ΣΔ 2

Ε.1. Ο ρόλος της AII στη συστηματική κυκλοφορία και στο νεφρικό ιστό

Η AII ως ισχυρή αγγειοσυσπαστική ουσία προκαλεί σύσπαση στις λείες μυϊκές ίνες των περιφερικών αγγείων αυξάνοντας τις περιφερικές αντιστάσεις. Στο νεφρό και ιδιαίτερα στο άπω σωληνάριο δρα έμμεσα μέσω της αλδοστερόνης, με επακόλουθο την επαναρρόφηση Na και H_2O και απέκκριση K^+, αυξάνοντας έτσι τον ενεργό ενδαγγειακό όγκο του πλάσματος. Η εκλεκτική δράση της AII στο εγγύς σωληνάριο παρουσιάζεται ως διφασική, προκαλώντας σε χαμηλές δόσεις επαναρρόφηση Na^+ ενώ σε υψηλές δόσεις νατριούρηση. Έτσι αποτελεί τη μοναδική ορμόνη που ρυθμίζει τη συστηματική ΑΥ με επίδραση τόσο στον τόνο των αγγείων (περιφερικές αντιστάσεις) όσο και στο δραστικό ενδαγγειακό όγκο (227). Σε επίπεδα μικροκυκλοφορίας του νεφρού η αγγειοσυσπαστική δράση της εξασκείται στα νεφρικά αρτηριόλια, κατ' υπεροχή όμως στο απαγωγό αρτηριόλιο. Απότοκα της εκλεκτικής αυτής δράσης είναι η αύξηση της ενδοσπειραματικής πίεσης και της σπειραματικής διήθησης, η ελάττωση της νεφρικής ροής πλάσματος που προκαλούν τελικά αύξηση του κλάσματος διήθησης. Η αυξημένη όμως συστηματική πίεση και ενδοσπειραματική πίεση οδηγούν προοδευτικά σε σκλήρυνση του σπειράματος και απώλεια των σπειραμάτων. Οι εναπομείναντες υγιείς νεφρώνες εμφανίζουν αντισταθμιστική υπερλειτουργία και μορφολογική προσαρμογή. Η δράση της AII δεν είναι ισότιμη σε ολόκληρο το νεφρικό ιστό καθόσον είναι εντονότερη στο νεφρικό φλοιό συγκριτικά με την παραμυελική μοίρα, με αποτέλεσμα την ανακατανομή της αιμάτωσης κύρια προς τους παραμυελικούς νεφρώνες που παρουσιάζουν και τη μεγαλύτερη ικανότητα κατακράτησης Na^+ και H_2O.

Ο ρόλος του κυκλοφορούντος RAS στη ρύθμιση της ΑΠ και στην παθογένειά της έχει αναγνωρισθεί από πολλά έτη. Η ρενίνη παράγεται από τα παρασπειραματικά κύτταρα του προσαγωγού σωληναρίου, όπου συσσωρεύεται και στην συνέχεια απελευθερώνεται στη συστηματική κυκλοφορία όπου επιδρά στο κυκλοφορούν αγγειοτενσινογόνο, το οποίο μετατρέπει στο δεκαπεπτίδιο AI. Το αγγειοτενσινογόνο παράγεται από το ήπαρ σε κυκλοφορούσα συγκέντρωση ιδιαίτερη υψηλή, σε επίπεδα 1000 φορές μεγαλύτερα από τα αντίστοιχα στον ορό της AI και AII. Έτσι, η ενεργότητα της ρενίνης καθορίζει το ρυθμό παραγωγής της AI από τα μεγάλα αποθέματα του κυκλοφορούντος αγγειοτενσινογόνου. Το ACE την μετατρέπει σε AII. Λόγω της εκτενούς εντόπισης του ενζύμου στα

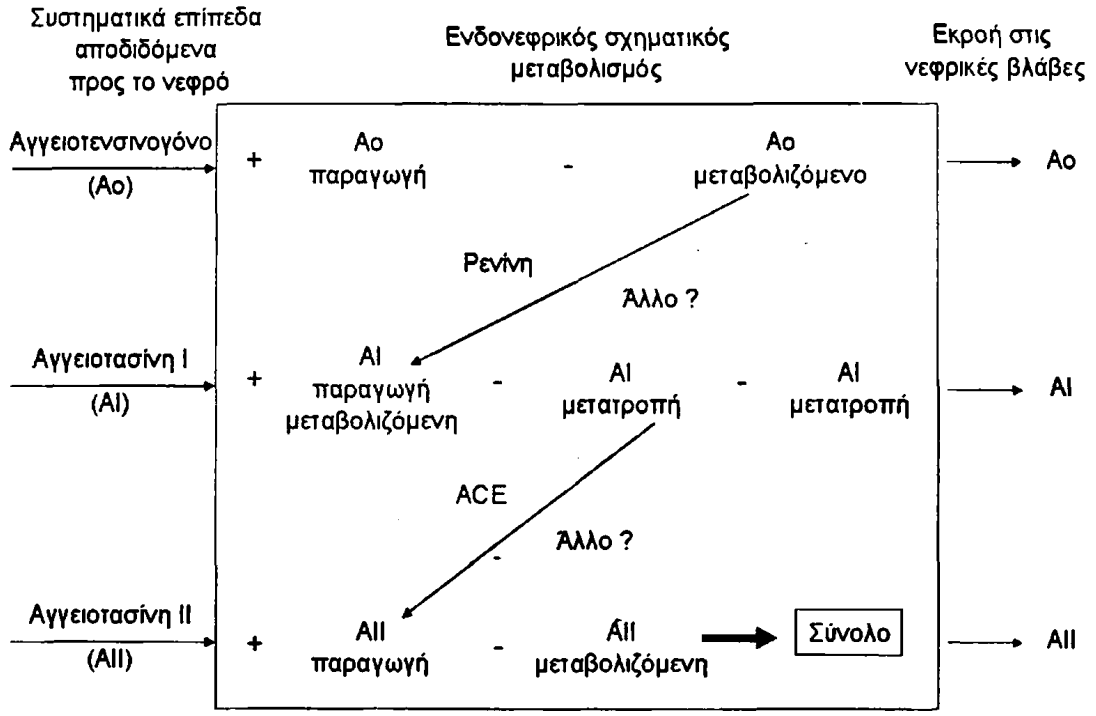
ενδοθηλιακά κύτταρα, σε πολλές αγγειακές δεξαμενές συμπεριλαμβανομένων και των πνευμόνων, η κυκλοφορούσα AI μετατρέπεται ταχέως σε AII έτσι ώστε να υπάρχει ισορροπία μεταξύ των κυκλοφορούντων συγκεντρώσεων της AI και II. Ποικιλία αγγειοτενσινασών και πεπτιδασών μεταβάλλουν περαιτέρω την AII. Η βιολογική δράση της AII εξασφαλίζεται δια μέσου υποδοχέων επιφάνειας στα κύτταρα (228). Οι υποδοχείς ανήκουν στην κατηγορία των G-πρωτεϊνών και χαρακτηρίζονται από σχηματισμούς 7 υδρόφοβων-διαμεμβρανικών αλύσεων (hydrophobic transmembrane spainning domain). Οι υποδοχείς διαιρούνται σε δύο φαρμακολογικούς τύπους τον AT1 (τύπο 1) και AT2 (τύπο 2) βασισμένους στη διαφορετική τους συγγένεια με διάφορους μη πεπτιδικούς ανταγωνιστές. Οι υποδοχείς AT1 εκφράζουν υψηλότερη δυνατότητα σύνδεσης με λοσαρτάνη και καντεσαρτάνη. Παρόλη την ύπαρξη των AT1 και AT2 υποδοχέων, η κλασικά αναγνωρισμένη δράση του RAS θεωρήθηκε ότι εξαρτάται από τους AT1 υποδοχείς της AII (229). Πρόσφατες μελέτες προσπαθούν να αναγνωρίσουν ότι η δράση των AT2 υποδοχέων πιθανά να τροποποιεί ή και να ανταγωνίζεται τη δράση των AT1 υποδοχέων όσον αφορά τη ρύθμιση της συστηματικής ΑΥ και την κυτταρική αναπαραγωγή (230).

Στο νεφρικό ιστό υπάρχουν δεδομένα ότι τα επίπεδα της ενδονεφρικής AII δεν συσχετίζονται με τα κυκλοφορούντα επίπεδα και μάλιστα ανιχνεύονται σε υψηλότερα επίπεδα. Το γεγονός αυτό δεν μπορεί να εξηγηθεί μόνο στη βάση της ισορροπίας που θεωρητικά πρέπει να επικρατεί μεταξύ των κυκλοφορούντων επιπέδων στον ορό και στα ιστικά επίπεδα του νεφρού. Στο ιστικό επίπεδο του νεφρού υπάρχει και ενδονεφρική διαφορετική συγκέντρωση AII, με επίπεδα ανά g/ιστού 3 έως 5 φορές υψηλότερα στην μυελώδη μοίρα συγκριτικά με τη φλοιώδη μοίρα όπου κατανέμεται κύρια στο σωληναριακό υγρό και στο διάμεσο χώρο (231). Έτσι οι Campell και συν. έδειξαν σε ποντίκια τετραπλάσιες τιμές AII (περίπου 390 fmol/g) στον νεφρικό ιστό συγκριτικά με τα επίπεδα στο πλάσμα (50 fmol/g) (232). Παρόμοια αποτελέσματα έδειξαν και μελέτες σε πειραματικά μοντέλα ΑΥ, όπως το μοντέλο ΑΥ με 2 νεφρούς και μία στένωση νεφρικής αρτηρίας (one-clip Coldblatt). Εκ νέου, διαπιστώθηκε διαφορά στα ενδονεφρικά επίπεδα και του πλάσματος της AI και της AII (233).

Παράλληλα, οι Fox και συν. μετρώντας τα ιστικά νεφρικά επίπεδα AII σε χαμηλή, φυσιολογική και υψηλή πρόσληψη NaCl παρατήρησε ότι ισχύει η ίδια διαφορά συγκέντρωσης. Η διαφορά αυτή έχει θετική συσχέτιση ανάλογα με τα επίπεδα πρόσληψης NaCl. Έτσι, τα μετρούμενα ενδονεφρικά επίπεδα AII

σχηματίζονται και στο νεφρικό ιστό ανεξάρτητα από τα αποδιδόμενα της συστηματικής κυκλοφορίας (234). Οι Rosivalli και συν. έδειξαν ότι το 80-90% στης συστηματικής AII που εισέρχεται στο νεφρό από τη συστηματική κυκλοφορία μεταβολίζεται περαιτέρω ή χάνεται λόγω επαναρρόφησής της χωρίς να απεκκρίνεται από τις νεφρικές φλέβες (Σχήμα 2, 235). Έτσι, η AII που απεκκρίνεται στις νεφρικές φλέβες είναι αποτέλεσμα διεργασιών στον ενδονεφρικό χώρο που σχηματίζουν και τοπικά AII.

Σχήμα 2. (235,236)



Η αναγνώριση ότι η μεγαλύτερη ποσότητα της AII που συνδέεται με τους υποδοχείς γίνεται ενδονεφρικά (διαμέσου ενδοκυττάρωσης από τους υποδοχείς) εγείρει το ερώτημα *«πόση ποσότητα ενδονεφρικής AII παραμένει άθικτη και συμβάλλει στην ολικά μετρούμενη AII σε ομογενοποιημένο ιστό;»* (237).

Μελέτες σε υπερτασικά ποντίκια, έδειξαν ότι σε χαμηλές ποσότητες έγχυσης AII (μέσω μικροαντλιών) σε διάστημα δύο εβδομάδων οδηγούν σε προοδευτική αύξηση της ενδονεφρικής ποσότητας της AII. Η διαρκώς αυξανόμενη AII εξαρτάται από την ενεργοποίηση των AT1 υποδοχέων. Ταυτόχρονη θεραπεία με λοσαρτάνη (ανταγωνιστή των AT1 υποδοχέων) προλαμβάνει την ενδονεφρική συσσώρευση AII (238). Έτσι ένα τμήμα της μετρούμενης AII σε ολικό νεφρικό ιστό μπορεί να είναι η AII που εισέρχεται και δεσμεύεται από τους υποδοχείς AT1, αποθηκεύεται στο ενδοκυττάριο χώρο, όπου προστατεύεται από την αποδιδόμενη και πιθανά να αποτελεί τον κύριο εκλυτικό παράγοντα σε συνθήκες

υπέρτασης. Η υπεροχή της στη μυελώδη μοίρα εξηγεί την επίδρασή της στη νεφρική αιμοδυναμική αφού η πυκνότητα των υποδοχέων της είναι μεγαλύτερη συγκριτικά με τη φλοιώδη μοίρα. Όμως, η ολική μάζα της μυελώδους μοίρας είναι το 1/10 της φλοιώδους με αποτέλεσμα η ποσότητα να παραμένει σχετικά χαμηλή συγκριτικά με την ολική του νεφρού (239). Με την χρησιμοποίηση αντισωμάτων για το αγγειοτενσινογόνο, καθώς και με μετρήσεις του mRNA αυτού, διαπιστώθηκε η ύπαρξη του κυρίως στο εγγύς σωληνάριο. Το γεγονός αυτό δείχνει ότι η μεγαλύτερη ποσότητα του ενδονεφρικού αγγειοτενσινογόνου προέρχεται από το εγγύς σωληνάριο και όχι από τα λεία μυϊκά κύτταρα των νεφρικών αρτηριών. Η παραγωγή της ενδοσωληναριακής AII είναι ανεξάρτητη από τη διηθούμενη ή από παράγοντες που επηρεάζουν την κυκλοφορούσα ποσότητα. Έτσι, όταν προκαλείται πειραματικά έκπτυξη του δραστικού αγγειακού όγκου μειώνονται σημαντικά έως και 60% τα επίπεδα της συστηματικής και της ολικής νεφρικής AII όχι όμως της ενδοσωληναριακής. Σε αντίθεση στην μείωση του δραστικού αγγειακού όγκου προκαλείται αύξηση της AII (συστηματικής, νεφρικής, σωληναριακής). Η τοπικά αυξημένη AII έχει σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση της επαναρρόφησης Na και H_2O στο άπω νεφρώνα και στην αθροιστική μοίρα του σωληναρίου. Η ρύθμιση αυτή επιτυγχάνεται μέσω της σύνδεσής της με τους υποδοχείς στην αυλική και βασικοπλάγια μεμβράνη των κυττάρων (231,240).

Η νεφρική αιμοδυναμική και η σωληναριακή μεταφορά, ως αποτέλεσμα της δράσης της AII, φαίνεται ότι εξαρτάται από τους AT1 υποδοχείς καθόσον οι Macari και συν. έδειξαν ότι ανταγωνιστές των AT1 και όχι των AT2 υποδοχέων μειώνουν την ΑΠ και τις νεφρικής αγγειακές αντιστάσεις. Όμως, αναφέρουν επίσης ότι χορήγηση ανταγωνιστών των AT2 υποδοχέων τείνει να αυξήσει την σωληναριακή απέκκριση καλίου και ελεύθερου ύδατος. Ωστόσο το φαινόμενο αυτό συμβαίνει σε ιδιαίτερα υψηλές δόσεις όπου αναμένεται να δεσμεύονται ταυτόχρονα και οι AT1 υποδοχείς (241). Οι Xie και συν. χρησιμοποιώντας τεχνικές μικροπαρακέντησης έδειξαν ότι συστηματική έγχυση ανταγωνιστών των υποδοχέων των AT1 και AT2 προκαλούν σημαντική επίδραση στη μείωση του όγκου επαναρρόφησης από το εγγύς σωληνάριο (242).

Ε.2. Ο ρόλος της AII στη ΔΝ

Η έκφραση του RAS στη ΔΝ έχει πολλαπλώς μελετηθεί με αντιφατικά αποτελέσματα ως προς την έκφρασή του όπως αναφέρονται και στον πίνακα 3 (197,243):

Πίνακας 3.

Συστηματικά Επίπεδα	
Ρενίνης	↑↓→
ACE	↓→
AII	↑↓→
Ενδονεφρικά επίπεδα	
Ρενίνης	↑↓→
Αγγειοτασίνης	↑↓→
ACE	↑→
AII	?
Υποδοχείς AII	↓
Αγγειοτενσινάσες	↑

Κατά την έναρξη του ΣΔ η δραστικότητα ρενίνης πλάσματος και τα επίπεδα AII είναι φυσιολογικά ή και χαμηλά. Έτσι, ο ΣΔ χαρακτηρίζεται ως νόσος με έκπτυξη του εξωκυττάριου όγκου ή/και αυξημένο ανταλλάξιμο νάτριο. Σε μερικούς μάλιστα ασθενείς εκφράζεται και το σύνδρομο του υπορενιναιμικού υποαλδοστερονισμού με υπερκαλιαιμία και νεφροσωληναριακή οξέωση τύπου IV.

Το RAS θεωρείται ότι είναι ανενεργό λόγω της ανασταλτικής δράσης της AII στην έκκριση της ρενίνης καθώς και της αντίστασης στη διεγερτική επίδραση της ινσουλίνης και του insulin-like αυξητικού παράγοντα I στην έκκριση της ρενίνης. Ωστόσο, πρόσφατες μελέτες τροποποιούν αυτή τη γνώση εμπλέκοντας ισχυρά τη δράση του συστήματος αυτού στην ανάπτυξη της ΔΝ. Οι μελέτες περιλαμβάνουν λειτουργικές ενδείξεις του συστήματος με οξέα αιμοδυναμικά και αντιπρωτεϊνουρικά αποτελέσματα, μορφολογικές αλλοιώσεις προκαλούμενες από ιστικές βλάβες μέσω του συστήματος και κυρίως εμπλέκουν τη γενετική του συστήματος στην ανάπτυξη της νεφροπάθειας.

Οι αρχικές μελέτες των Zatz και συν. έδειξαν τη χρησιμότητα της αναστολής του μετατρεπτικού ενζύμου της AI σε πειραματικά μοντέλα μη υπερτασικών

διαβητικών ποντικών όπου η χορήγηση εναλαπρίλης προκάλεσε αφενός ήπια μείωση της συστηματικής ΑΠ αλλά και χάλαση στο αγγειακό τόνο του απαγωγού αρτηριδίου στο νεφρό, ομαλοποιώντας και την ενδοσπειραματική ΑΥ. Όπως και σε άλλα πειραματικά μοντέλα, η μείωση των ΑΠ παρείχε νεφροπροστασία. Ακολούθησαν πειραματικά μοντέλα με αρχόμενο ΣΔ με το ίδιο νεφροπροστατευτικό αποτέλεσμα. Η γνώση ότι η νεφροπροστασία παρέχεται από την αναστολή του RAS και όχι μόνο από την αναστολή της δράσης του μετατρεπτικού ενζύμου, προέρχεται και από τα αποτελέσματα της χορήγησης ανταγωνιστών εκλεκτικών AT1 υποδοχέων της AII που προκάλεσε τα ίδια αιμοδυναμικά και μορφολογικά αποτελέσματα. Μελέτες σε διαβητικά ποντίκια με γενετική έλλειψη των υποδοχέων AT1 έδειξε την πρώιμη απουσία της συνηθισμένης σπειραματικής και νεφρικής υπερτροφίας που αναμένεται. Αρχικά, μαζί με τη χαμηλή θέση ρύθμισης της ενεργότητας της ρενίνης του πλάσματος, θεωρήθηκε ότι και το ευρύτερο σύστημα είναι κατασταλμένο και ανενεργό στο ΣΔ (244).

Όμως, η απλουστευμένη αυτή γνώση δεν ισχύει πλέον καθόσον:

1. υπάρχουν τεχνικές δυσκολίες στη σωστή μέτρηση των αληθών βιοενεργών ορμονών όπως η AII και η συσχέτισή της με τα επίπεδα ρενίνης πλάσματος. Αν και οι περισσότερες αρχικές μελέτες στα διαβητικά ποντίκια δείχνουν ότι τα επίπεδα AII έχουν την τάση να ακολουθούν τις τιμές ρενίνης πλάσματος, υποστηρίζεται ότι όλες οι αιμοληψίες έγιναν κάτω από συνθήκες παρατεταμένης αναισθησίας, ένα γεγονός που επηρεάζει το RAS. Ακολούθησαν μελέτες στις οποίες υπάρχει δυσαρμονία, μεταξύ των φυσιολογικών επιπέδων AII, χαμηλών επιπέδων ρενίνης και υψηλών επιπέδων προρενίνης. Πολλαπλοί μηχανισμοί μπορούν να ερμηνεύσουν τη δυσαρμονία των ευρημάτων και κυρίως το γεγονός ότι υπάρχουν εναλλακτικοί οδοί παραγωγής AI και AII από το αγγειοτενσινογόνο.
2. Γνώσεις σχετικές με το μεταβολισμό και αποδόμηση της AII, όταν αυτή σχηματισθεί, είναι περιορισμένες. Πρόδρομες ενδείξεις υποστηρίζουν την άποψη ότι υπάρχει διαταραχή στο μεταβολισμό και στη νεφρική κάθαρσή της στο ΣΔ. Παρόλο που λειτουργικές μελέτες δείχνουν ανέπαφη τη μετατροπή AI – AII, με σαφή δράση αιμοδυναμική τόσο συστηματική όσο και ενδονεφρική, σε μη διαβητικά και διαβητικά πειραματικά μοντέλα φαίνεται ότι ο νεφρικός μεταβολισμός είναι διαταραγμένος. Έτσι, η απ΄ ευθείας ενδονεφρική αρτηριακή έγχυση AI

οδηγεί σε αύξηση των επιπέδων ορού της AII σε διαβητικά μοντέλα και όχι σε μη διαβητικά

3. Ο σχηματισμός της AII πιθανά να προκύπτει από την υψηλή δραστηριότητα της ιστικής ρενίνης ή και του ACE παρά από τη δραστικότητα των ανωτέρω στην κυκλοφορούσα μορφή τους
4. παρόλη την αναμενόμενη σημαντική συσχέτιση με της AII με την ρενίνη πλάσματος, τα επίπεδα προρενίνης πλάσματος είναι υψηλά στο ΣΔ και μάλιστα συσχετίζονται και με την εμφάνιση ΔΝ (244,245).

Μελέτη σε ασθενείς με ΣΔ 1 έδειξε ότι η ολική ρενίνη (ενεργός + προρενίνη) είναι αυξημένη σε αρχόμενη νεφροπάθεια και αποτελεί πρώιμο δείκτη εμφάνισης της νόσου (246). Σε άρθρο των Parving και συν. επίσης σε ασθενείς ΣΔ 1 και αρχόμενη νεφροπάθεια, αναφέρεται ότι είναι αυξημένα τόσο τα επίπεδα ρενίνης αλλά ιδιαίτερα τα επίπεδα προρενίνης. Πιθανολογείται ότι και ο πολυμορφισμός του γονιδίου της ρενίνης να συσχετίζεται ασθενώς με τα ευρήματα (246).

Έχοντας ως δεδομένο την έκπτυξη του ενδαγγειακού όγκου, τα αυξημένα ανταλλάξιμα επίπεδα Na στο ΣΔ, τα θεωρούμενα φυσιολογικά ή ελαφρώς μειωμένα επίπεδα ρενίνης και αγγειοτασίνης πρέπει να θεωρούνται απρόσφορα υψηλά. Τα διαφορετικά αποτελέσματα των μελετών οφείλονται στις διαφορές των μελετούμενων πληθυσμών, τον γλυκαιμικό έλεγχο, την ογκοεξάρτηση και τη διάρκεια του ΣΔ, στοιχεία που επηρεάζουν το RAS. Η τοπική ιστική ενεργότητα του συστήματος ρυθμίζεται ανεξάρτητα από το ενδαγγειακό σύστημα και τροποποιεί τον τοπικό αγγειακό τόνο. Λειτουργικές, ανοσοϊστοχημικές και μελέτες mRNA εστίασαν το ενδιαφέρον τους στην ανάδειξη του ανέπαφου ενδονεφρικού συστήματος καθορίζοντας την ανεξάρτητη ενδονεφρική παραγωγή της AII σε όλα τα μελετούμενα επίπεδα του νεφρικού ιστού σε συγκεντρώσεις υψηλότερες από τις κυκλοφορούσες στο πλάσμα. Η ενδονεφρική θέση της AII δεν έχει διευκρινισθεί. Αντιθέτως, έχουν βρεθεί αυξημένα επίπεδα ρενίνης, ενδοσπειραματικά ή στη παρασπειραματική περιοχή σε συσχέτιση με τα επίπεδα πλάσματος που πιθανά να αντανακλά διαταραχή στην απόδοση της ρενίνης. Παρομοίως και τα μετρούμενα επίπεδα του mRNA της ρενίνης ποικίλουν, όμως το μετρούμενο mRNA ρενίνης αντανακλά κύρια τα επίπεδα της παρασπειραματικής περιοχής. Η παραγόμενη ρενίνη ανακατανέμεται και η αγγειακή περιοχή του εγγύς σωληναρίου, θωρείται ως ειδικού ενδιαφέροντος όπου προκαλείται τοπικά η δράση της AII (244).

Τα επίπεδα ACE είναι ποικίλα στις διάφορες μελέτες. Σε ασθενείς με ΣΔ 1 οι vanDyk και συν. αναφέρουν υψηλά επίπεδα ACE από 40% έως 56% σε ασθενείς χωρίς κλινικές ενδείξεις νεφροπάθειας ή αμφιβληστροπάθειας. Άλλοι όμως μελετητές αναφέρουν ότι παρατηρούν αυξημένα επίπεδα ACE στους ασθενείς που εμφανίζουν αγγειακές επιπλοκές. Έτσι διατυπώνεται η άποψη ότι το ένζυμο προέρχεται από τη βλάβη των ενδοθηλιακών κυττάρων. Συμπληρωματικά, η αυξημένη συγκέντρωση του ACE στις αγγειακές δομές μπορεί να εξαρτάται από ερεθίσματα (διέγερση) των αυξητικών παραγόντων, όπως του αυξητικού παράγοντα των ινοβλαστών (basic fibroblast growth factor) (197,248). Έτσι, υπάρχουν ενδείξεις για διαταραχή της ενεργότητας και κατανομής στο νεφρική ιστό (σε πειραματικά διαβητικά μοντέλα), με συνολικά χαμηλά επίπεδα, αλλά με κυριότερη χαμηλή περιοχή ενεργότητας το εγγύς σωληνάριο εύρημα που επιβεβαιώθηκε και με ανοσοϊστολογικές μελέτες. Αντιθέτως, η περιοχή των σπειραμάτων και των αγγείων παρουσιάζουν υψηλή κατανομή του ενζύμου αναδεικνύοντας εκλεκτική κατανομή. Τα ευρήματα αυτά ενισχύουν τις ενδείξεις ότι υπάρχει και ξεχωριστό ενδονεφρικό RAS στα διάφορα τμήματα του νεφρικού ιστού (248). Σύμφωνα με τα ανωτέρω, το ενδονεφρικό σύστημα αποτελείται από δύο διαφορετικά συστήματα: **το αγγειακό** που περιλαμβάνει τα νεφρικά αγγεία, αρτηριόλια και σπειράματα και το **σωληναριοδιάμεσο** που περιλαμβάνει το εγγύς σωληνάριο και τον διάμεσο ιστό. Στην περιοχή του αγγειακού συστήματος παρατηρείται υψηλή ενεργότητα του ενζύμου ενώ στην περιοχή του εγγύς σωληναρίου το σύστημα είναι κατασταλμένο. Η έκφραση των υποδοχέων της AII είναι σε καταστολή και στις δύο περιοχές του νεφρικού ιστού, εκφραζόμενο με την μειωμένη πυκνότητα του mRNA των υποδοχέων της AII. Η κατανομή των υποδοχέων της AII στο νεφρό συσχετίζεται με τα σημεία όπου το πεπτίδιο ασκεί την κυριότερη δράση του. Η χαμηλή έκφραση υποδοχέων συνηγορεί σε αυξημένη παραγωγή AII. Υψηλή πυκνότητα υποδοχέων τύπου 1 βρίσκεται στο μεσαγγειακά κύτταρα, όπου η AII ασκεί συσπαστική δράση, ενώ χαμηλή πυκνότητα εντοπίζεται στα κύτταρα του εγγύς εσπειραμένου σωληναρίου όπου ευνοείται η επαναρρόφηση νατρίου και διττανθρακικών. Η ύπαρξη AII όμως είναι ο κύριος ρυθμιστικός παράγοντας της έκφρασης των υποδοχέων της, γεγονός που εξηγεί τα διαφορετικά επίπεδα στα διάφορα νεφρικά διαμερίσματα (245).

Συμπερασματικά: τα ανωτέρω αναδεικνύουν την ύπαρξη διαταραχών στο RAS στο νεφρικό ιστό των πειραματικών μοντέλων του ΣΔ καθώς και μια

ανακολουθία συσχέτισης με τις προβλεπόμενες διαταραχές πλάσματος. Έτσι, η ενεργότητα ρενίνης πλάσματος δεν αποτελεί ισχυρό δείκτη πρόγνωσης της αναστολής του συστήματος μέσω αναστολής των αΜΕΑ ή των ανταγωνιστών των υποδοχέων της AII καθόσον το τοπικό ιστικό νεφρικό σύστημα αναδεικνύεται σημαντικότερος ρυθμιστής του τοπικού αγγειακού τόνου.

Ε.3. Μη αιμοδυναμικοί μηχανισμοί εμπλοκής της AII στη νεφρική βλάβη

Οι πιθανοί μηχανισμού συμμετοχής της AII στη ΔΝ αναγνωρίζονται ως οι αιμοδυναμικοί που περιλαμβάνουν τη επίδραση της στην συστηματική ΑΠ, την ενδοσπειραματική ΑΥ, τη δράση της στην αύξηση της διαβατότητας των τριχοειδών και την αυξημένη σύσπαση των μεσαγγειακών κυττάρων και οι μη αιμοδυναμικοί μηχανισμοί όπως αναλύονται στην συνέχεια (249):

1. *Η επίδραση της γλυκόζης στη μηχανική τάση μέσω του* ενδονεφρικού *RAS*. Τα σπειράματα περιέχουν όλα τα ένζυμα και τα υπόβαθρα για την παραγωγή AII. Η μηχανική τάση ή χαλάρωση των καλλιεργημένων μεσαγγειακών κυττάρων προκαλεί αυξημένη έκφραση γονιδίων αγγειοτενσινογόνου και παραγωγή του καθώς και αυξημένη έκφραση AT1 υποδοχέων. Επίσης, σε αυξημένο περιβάλλον γλυκόζης τα μεσαγγειακά κύτταρα αυξάνουν τη σύνθεση της AII με πιθανό μηχανισμό τον ερεθισμό του γονιδίου του αγγειοτενσινογόνου και πιθανά χωρίς τη μεσολάβηση του ACE. Έτσι σε διαβητικά μοντέλα διαταραχές τοπικές, μηχανικές ή βιοχημικές αυξάνουν το ενδονεφρική παραγωγή της ρενίνης και αγγειοτασίνης.
2. *Η επίδραση της γλυκόζης και της AII στο μεταβολισμό της θεμέλιας ουσίας*. Προκαλείται μέσω της AII και γλυκόζης, ερεθισμός και παραγωγή των πρωτεϊνών της θεμέλιας ουσίας, ενώ παράλληλα μειώνεται η δραστηριότητα των κολλαγονασών. Επίσης, παρατηρείται συνάθροιση κολλαγόνου. Τα ανωτέρω αναστέλλονται με τη δράση της λοσαρτάνης (ανταγωνιστή των AT1 υποδοχέων). Η AII προκαλεί διαταραχές του συστήματος πλασμινογόνου/πλασμίνης με απότοκο τη μείωση της αποδομής της θεμέλιας ουσίας και συσσώρευσή της. Η αυξημένη γλυκόζη προκαλεί de novo σύνθεση του diacylglycerol (DAG) που ενεργοποιεί την πρωτεϊνική κινάση C (PKC) και μέσω αυξημένης

σύνθεσης του TGF-1 αυξάνεται η σύνθεση θεμέλιας ουσίας από τα μεσαγγειακό και σωληναριακά κύτταρα.

3. Η *κυτοκίνη TGF-β* θεωρείται σημαντικός μεσολαβητής στη συσσώρευση θεμέλιας ουσίας και την εμφάνιση ίνωσης στο νεφρικό ιστό. Τα σπειράματα των διαβητικών μοντέλων αλλά και των ανθρώπων με ΣΔ έχουν αυξημένη έκφραση mRNA για TGF-β. Η σύνθεση κολλαγόνου σε αυξημένο περιβάλλον γλυκόζης προλαμβάνεται με τη χορήγηση αντι-TGF-β αντισωμάτων, καθώς προκαλείται και μειωμένη δραστηριότητα των κολλαγονασών υποδηλώνοντας ότι η κυτοκίνη αυτή επιδρά τόσο στην παραγωγή όσο και στην αποδομή της θεμέλιας ουσίας του μεσαγγείου. Η σαραλασίνη (αναστολέας της AII) καθώς και η λοσαρτάνη (ανταγωνιστής υποδοχέων της AII) αναστέλλουν την ανωτέρω δράση της AII.

4. *Η υπερέκφραση του αυξητικού παράγοντα του ενδοθηλίου των αγγείων* (Vascular endothelial growth factor ή VPF (vascular permeability factor) μέσω της AII. Η Κυτοκίνη αυτή θεωρείται μεσολαβητής στην ανάπτυξη της μικροαγγειοπάθειας του ΣΔ και εκφράζεται στα επιθηλιακά και στα μεσαγγειακά κύτταρα του σπειράματος. Η AII και η μηχανική τάση προκαλούν παραγωγή του αυξητικού παράγοντα των αγγείων (VEGF), ενώ η γλυκόζη προκαλεί αύξηση του mRNA της κυτοκίνης.

5. *Τα ενδοθηλιακά κύτταρα και η AII.* Τα ενδοθηλιακά κύτταρα παράγουν αγγειοδιασταλτικές ουσίες όπως το NO και αγγειοσυσπαστικές, όπως η ενδοθηλίνη 1 (ET1). Θεωρείται ότι το σύστημα του NO είναι σε υπερέκφραση ("upregulated") στο ΣΔ και σε ανταγωνισμό με την AII. Η AII όμως προκαλεί παραγωγή υπεροξειδίου και υπερτροφία μεσαγγειακών κυττάρων. Το ανιόν του υπεροξειδίου μειώνει τη βιοενεργότητα του NO. Η AII είναι γνωστό ότι ερεθίζει την παραγωγή της ET, από τα ενδοθηλιακά κύτταρα και τα μεσαγγειακά κύτταρα. Μελέτες αναφέρουν ότι οι αΜΕΑ και οι ανταγωνιστές των υποδοχέων AII μειώνουν και τη σύνθεση ET (θεωρείται ότι η ET είναι υπερεκφραζόμενη, σύμφωνα με τα αυξημένα επίπεδα του mRNA για ET1) ενώ οι υποδοχείς ETA και ETB είναι φυσιολογικοί σε διαβητικά πειραματικά μοντέλα. Σύμφωνα με άρθρο των Remuzzi και συν. παρόλο που οι αΜΕΑ θεωρούνται τα πλέον νεφροπροστατευτικά

φάρμακα σε πειραματικά μοντέλα και στον άνθρωπο, ίσως να μην είναι αρκετά για πλήρη πρόληψη στην εξέλιξη της νεφρικής νόσου. Προτείνουν την συνδυασμένη ταυτόχρονη χορήγηση ανταγωνιστή της AII και ET1 με αΜΕΑ και ανταγωνιστών των υποδοχέων ET (250). Ωστόσο η χρόνια χορήγηση των αΜΕΑ δεν προκαλεί μόνιμη αναστολή της παραγωγής της AII. Μετά την αρχική μείωση των επιπέδων της AII υπάρχει η τάση της αύξησής της στα αρχικά επίπεδα (πιθανά μέσω εναλλακτικών οδών παραγωγής AII). Η AII δρα ως ενεργοποιητής πλέον στην παραγωγή του αγγειοσυσπαστικού πεπτιδίου ET1. Όμως, η προστατευτική δράση μπορεί να οφείλεται στα προϊόντα αποδομής της AII που συσσωρεύονται σε υψηλά ποσοστά και προκαλούν την παραγωγή αγγειοδιασταλτικών προσταγλαδινών και NO.

6. *Η AII συμπεριφέρεται και ως χημειοτακτικός παράγοντας* των *μονοπύρηνων* in vitro με ενεργοποίηση των φαγοκυττάρων από τα μακροφάγα που μεταναστεύουν (251). Δεδομένου ότι ο κύριος εκλεκτικός παράγοντας ανάπτυξης ίνωσης μέσω AII είναι ο TGF-β, σε 14 μελέτες με ΣΔ (πειραματικά μοντέλα και ανθρώπους) χρησιμοποιήθηκαν οι αΜΕΑ με στόχο την ομαλοποίηση της υπερέκφρασης του TGF-β και μάλιστα σε δόσεις αντι-υπερτασικές. Εγείρεται τελικά το ερώτημα εάν ο τελικός στόχος είναι η καταστολή του TGF-β, σε ποιες φαρμακευτικές δόσεις θα πρέπει να χορηγηθούν οι αΜΕΑ (252).

Συμπερασματικά, το RAS και ιδιαίτερα το ιστικό του νεφρού στους ασθενείς με ΣΔ θεωρείται ενεργοποιημένο ανεξάρτητα από τα κυκλοφορούντα επίπεδα της AII με δράση τόσο αιμοδυναμική όσο και μη αιμοδυναμική. Η νεφροπροστασία των αΜΕΑ και των ανταγωνιστών των υποδοχέων της AII παρέχεται όχι μόνο μέσω των αιμοδυναμικών μεταβολών σε επίπεδο συστηματικής κυκλοφορίας και τοπικής του νεφρού, αλλά παράλληλα και μέσω των μη αιμοδυναμικών μηχανισμών δράσης της AII.

Ζ. ΟΙ ΑΥΞΗΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΣΤΗ ΔΝ

Ζ.1. Εισαγωγή: Οι αυξητικοί παράγοντες στις σπειραματονεφρίτιδες

Οι παθολογικές εκδηλώσεις στις σπειραματονεφρίτιδες είναι ποικίλες, παρουσιάζοντας ένα εύρος από ήπιες μορφολογικές βλάβες έως σοβαρού βαθμού φλεγμονώδεις κυτταρικές αντιδράσεις. Ωστόσο, είναι προοδευτικές στην εξέλιξη τους. Η έκπτυξη της μεσαγγείου ουσίας καθώς και η εκτεταμένη κυτταροβρίθεια είναι κοινό χαρακτηριστικό των περισσότερων εν εξελίξει σπειραματονεφρίτιδων. Πολλοί μεσολαβητές θεωρούνται ότι εμπλέκονται στις μορφολογικές και λειτουργικές αλλαγές του νεφρικού ιστού όπως τα πολυπεπτίδια αυξητικοί παράγοντες η κυτοκίνες. Οι κυτοκίνες αποτελούν μια ομάδα μικρού μοριακού βάρους πεπτιδίων (<80 kD) έχοντας δράση σε μια ποικιλία βιολογικών διαδικασιών όπως η υπερτροφία- πολλαπλασιασμός κυττάρων, σύνθεση η και αποδόμησή της θεμέλιας ουσίας, ανοσολογική απόκριση, ανάπτυξη, διαφοροποίηση καθώς και ρύθμιση του αγγειακού τόνου) (140,253).

Ζ.2. Οι αυξητικοί παράγοντες στη ΔΝ

Οι αυξητικοί παράγοντες έχουν.ελκυστική πλέον θέση και στην παθογένεια της ΔΝ. Αναφέρεται η συμμετοχή των: growth hormone (GH), insulin-like growth factor (IGFs), transforming growth factor β (TGF-β), epidermal growth factor (EGF), platelet derived growth factor (PDGF), tumor necrosis factor α (TNFα) και fibroblast growth factors (FGFs) στην ανάπτυξη της νόσου (254,255).

Ζ.2.1. Ο άξονας GH/IGF στη ΔΝ

Ο παθογενετικός ρόλος του άξονα GH/IGF συσχετίζεται με τα αρχικά στάδια της ΔΝ. Θεωρούνται οι μεσολαβητές για την ανάπτυξη των πρώιμων χαρακτηριστικών της νόσου, όπως η υπερτροφία και η υπερδιήθηση των νεφρών (255). Σε πειραματικά μοντέλα μικρής η και μακράς διάρκειας σακχαρώδη διαβήτη παρατηρήθηκαν μεταβολές του άξονα. Έτσι σε ποντίκια νάνους με ΣΔ και με έλλειψη GH και IGF-I παρατηρήθηκαν μικρότερης βαρύτητας νεφρικές βλάβες (σπειραματική και νεφρική υπερτροφία) συγκριτικά με ποντίκια που είχαν λειτουργική υπόφυση (256). Επίσης, σε παρόμοια μελέτη παρατηρήθηκε σε διάρκεια 6 μηνών ότι τα ποντίκια νάνοι με ΣΔ είχαν χαμηλότερα επίπεδα απέκκρισης λευκωματίνης στα ούρα (257). Ο θεραπευτικός ρόλος της

σωματοστατίνης και των ανάλογών της θεωρείται ότι επιτυγχάνεται μέσω της καταστολής των αυξημένων επιπέδων της αυξητικής ορμόνης (GH). Η χορήγηση των αναλόγων της σωματοστατίνης (octreotide ή lanreotide) πέτυχε την μείωση της ενδονεφρικής συσσώρευσης IGF1 και ανέστειλε την υπερτροφία των νεφρών. Όμως θεωρείται, ότι η αναστολή της υπερτροφίας επιτυγχάνεται μόνο σε πρώιμη χορήγηση των αναλόγων της σωματοστατίνης (258). Σε πειραματική μελέτη επίσης, χορηγήθηκε octreotide ή καπτορίλη (αΜΕΑ) για 3 εβδομάδες αρχικά σε σχήμα μονοθεραπείας. Μετά για ακόμη 3 μήνες χορηγήθηκε ο συνδυασμός τους, ενώ δεν χορηγήθηκε αγωγή για την ρύθμιση του ΣΔ. Σε καμία ομάδα δεν μειώθηκαν τα ενδονεφρικά επίπεδα IGH. Ωστόσο, παρατηρήθηκε στην ομάδα που έλαβε ocreotide η τον συνδυασμό octreotide+καπτοπρίλη μείωση του βάρους των νεφρών. Επίσης, σημειώθηκε σημαντική μείωση της λευκωματουρίας στα διαβητικά ποντίκια που έλαβαν τον συνδυασμό (259).

Ανάλογες μελέτες σε ασθενείς με ΣΔ δεν έχουν γίνει. Πειραματικά όμως η έρευνα κατευθύνεται στην ανάπτυξη ανταγωνιστών των υποδοχέων της GH Αναφέρεται η νεφροπροστατευτική δράση τους σε γονιδιακά ποντίκια που εκφράζουν γενετικά τους GH ανταγωνιστές. Παρατηρήθηκε μικρότερης έκτασης σπειραματική βλάβη, μείωση της λευκωματουρίας και των επιπέδων του mRNA για το σπειραματικό κολλαγόνο τύπου IV (260,261).

Ζ.2.2. Ο άξονας του TGF-β στη ΔΝ

Ο TGF-β είναι ο περισσότερο μελετημένος αυξητικός παράγοντας στη ΔΝ. Παρουσιάζει την ικανότητα να τροποποιεί την παραγωγή της εξωκυττάριας ουσίας. Αυξάνει τη σύνθεση από τα επιθηλιακά και μεσαγγειακά κύτταρα των εξωκυττάριων πρωτεϊνών (π.χ. πρωτογλυκάνες, ινοδονεκτίνες, λαμινίνες και κολλαγόνο τύπο IV και ταυτόχρονα μειώνει την αποδόμησή τους (140,253,254). Η υψηλή συγκέντρωση γλυκόζης αυξάνει τα επίπεδα του mRNA TGF-β σε καλλιέργειες μεσαγγειακών κυττάρων και κυττάρων του εγγύς σωληναρίου in vitro, προκαλώντας υπερτροφία των κυττάρων και αύξηση της παραγωγής του κολλαγόνου (262,263). Κλινικές μελέτες σε ανθρώπους αναφέρουν την αυξημένη ανοσοϊστοχημικά ανεύρεση του TGF-β σε σπειράματα καθώς και αυξημένα επίπεδα των 3 ισομορφών του TGF-β σε σπειράματα και σωληναριοδιάμεσο χώρο (264,265). In vitro η χορήγηση αντισωμάτων κατά του TGF-β αναστέλλει την ενδονεφρική παραγωγή κολλαγόνου (266). Η αυξημένη σύνθεση κολλαγόνου τύπου IV από τα μεσαγγειακά κύτταρα σε περιβάλλον αυξημένης γλυκόζης

εξαρτάται από την αυτοκρινική δράση του TGF-β. In vivo η χορήγηση αντισώματος κατά του TGF-β σε διαβητικά ποντίκια (STZ rats) μείωσε τα ενδονεφρικά επίπεδα του mRNA του TGF-β. Επίσης, μείωσε την σπειραματική και νεφρική υπερτροφία μέσω της μειωμένης παραγωγής του κολλαγόνου τύπου IV και της ινοδωδεκτίνης (267). Σε αντίθεση με άλλους αυξητικούς παράγοντες το γονίδιο TGF-β είναι μόνιμα υπερεκφρασμένο, σε νεφρικό επίπεδο στα διάφορα πειραματικά μοντέλα ΣΔ και στον άνθρωπο.

Ωστόσο αναφέρεται και πιθανή ευεργετική δράση του TGF-β λόγω της αντιφλεγμονώδους δράσης του, μέσω της μειωμένης μίτωσης, απόπτωσης και ανταπόκρισης στις κυτοκίνες, καθώς και της μείωσης της λειτουργίας των ανοσοκυττάρων (π.χ. μακροφάγα και λεμφοκύτταρα). Απαιτείται όμως περαιτέρω μελέτη για να διευκρινισθεί το κριτικό όριο ευεργετικής–βλαπτικής δράσης του TGF-β στην εξέλιξη των νεφρικών παθήσεων (268).

Σύμφωνα με τους Yokoyama και συν. ο TGF-β εμπλέκεται στην παθογένεια της ΔΝ και των μακροαγγειακών επιπλοκών του ΣΔ 1. Οι αρχικά παρατηρούμενες ιστολογικές διαταραχές είναι η πάχυνση της βασικής μεμβράνης του σπειράματος, η έκπτυξη της μεσαγγείου ουσίας και η διαταραχή της σύστασης της εξωκυττάριας ουσίας. Στις διαδικασίες αυτές προέχει η έκφραση του mRNA για κολλαγόνο IV, VI, I, III και fibronectin-laminin καθώς και η μείωση του mRNA για HSPG. Οι διαταραχές αυτές υποδηλώνουν από την άλλη μεριά την αναδιαμόρφωση (remodeling) της εξωκυττάριας ουσίας όπου ο TGF-β έχει κυρίαρχο ρόλο. Η μείωση του HSPG συσχετίζεται με την ανάπτυξη της λευκωματουρίας. Οι ίδιες παθοφυσιολογικές αγγειακές διαταραχές στο ΣΔ περιγράφονται και σε δομές άλλων εξωνεφρικών αγγειακών ιστών όπως τα τριχοειδή, τα στεφανιαία αγγεία και η αορτή (269).

Τα αυξημένα επίπεδα TGF-β στο ΣΔ

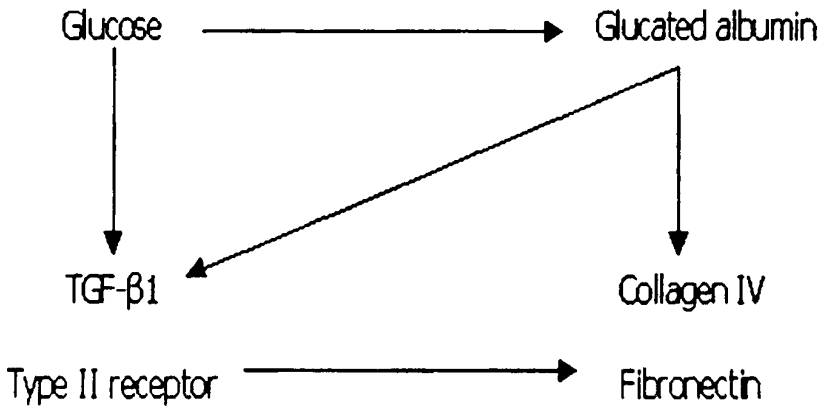
Μηχανισμοί ανάπτυξης

1. τα αυξημένα επίπεδα γλυκόζης ευοδώνουν την παραγωγή TGF-β, ενώ η θεραπεία με ινσουλίνη μειώνει την αυξημένη έκφραση του mRNA TGF-β στα σπειράματα
2. η αυξημένη ενδοσπειραματική πίεση, που οφείλεται στο ενεργοποιημένο τοπικό RAS, προκαλείται μέσω του TGF-β. Ο TGF-β θεωρείται ως κύριος ρυθμιστής για τη δράση της AII στα λεία μυϊκά κύτταρα ως

αυξητικός παράγοντας αναδιαμόρφωσης του αγγείου και υπεύθυνος για την αγγειακή «απάντηση» σε βλάβες

3. η μη ενζυματική γλυκοζυλίωση των πρωτεϊνών οδηγεί στη δημιουργία των προηγμένων προϊόντων γλυκοζυλίωσης (AGE). Η ενεργοποίηση των AGEs προκαλεί αύξηση του mRNA TGF-β στα μεσαγγειακά κύτταρα του νεφρού και υπερέκκριση TGF-β (Σχήμα 3, 269,270).

Σχήμα 3.



Ο διπλός μηχανισμός δράσης της υψηλής Glu στην συσσώρευση της μεσαγγείου ουσίας

Φάρμακα που αναστέλλουν ή αδρανοποιούν τη δραστικότητα του TGF-β όπως η decorine, η betaglycan και η ηπαρίνη καθώς και η χορήγηση αντισωμάτων κατά του TGF-β, μπορούν και να προλαμβάνουν την ανάπτυξη της ΔΝ (267,269). Σε μελέτη των Kuman Sharma, Fuad Ziyadeh, προσδιορίστηκε σε 14 ασθενείς με ΣΔ 2 και 11 μη διαβητικούς ασθενείς ποσοτικά η νεφρική παραγωγή του TGF-β. Βρέθηκε σημαντικά αυξημένη η ενδονεφρική παραγωγή του TGF-β στους ασθενείς με ΣΔ 2 (271). Θεωρείται ότι το «κλειδί» δράσης και σύνθεσης της υπεργλυκαιμίας για τον TGF-β αποτελεί ο μεταφορέας γλυκόζης 1 (GLUT1) που υπερεκφράζεται σε περιβάλλον υψηλής γλυκόζης και επιτρέπει την ιστική βλάβη (272).

Στη μελέτη Collaborative Study Group Captopril Trial η νεφροπροστασία της καπτοπρίλης στην εξέλιξη της ΔΝ ήταν ανεξάρτητη από τα επίπεδα της ΑΥ που επιτεύχθηκαν. Μελετήθηκαν τα επίπεδα ορού TGF-β1 στο χρόνο 0' και στους 6 μήνες και συσχετίσθηκαν με την ποσοστιαία αλλαγή του GFR τα επόμενα δύο χρόνια. Τα επίπεδα TGF-β αυξήθηκαν στην ομάδα ελέγχου και μειώθηκαν στην ομάδα της καπτοπρίλης. Σημειώθηκε και στις δύο ομάδες συσχέτιση των επιπέδων ορού TGF και του GFR όμως οι ασθενείς με GFR <75 ml/min είχαν

μεγαλύτερη ωφέλεια από την μείωση του TGF-β (142). Σε 29 ασθενείς με ΣΔ 2, προσδιορίσθηκε ποσοτικά σε βιοψικό υλικό το mRNA TGF-β και συσχετίσθηκε με τα ιστολογικά ευρήματα. Υπήρχε θετική συσχέτιση των επιπέδων του με την βαρύτητα των ιστολογικών ευρημάτων της ΔΝ καθώς και με τις τιμές της HbA_1c%, συνδέοντας την υπεργλυκαιμία με τους αυξητικούς παράγοντες (143).

Αξιοσημείωτο ότι σε πειραματικές σπειραματονεφρίτιδες (μη διαβητικής αιτιολογίας) η απλή μείωση πρόσληψης λευκωμάτων μείωσε την έκφραση του TGF-β (273).

Ωστόσο η γνώση ότι οι αυξητικοί παράγοντες εμπλέκονται με πολλαπλούς μηχανισμούς στην πρώιμη και όψιμη ΔΝ οφείλεται κυρίως από μελέτες με πειραματικά μοντέλα του ΣΔ. Ενδιαφέρουσα και ελκυστική είναι η γνώση της συσχέτισης της ενεργοποίησης της AII μέσω του TGF-β και της υπεργλυκαιμίας για τη μελλοντική θεραπευτική παρέμβαση.

Ζ.2.3. Ο ρόλος του VEGF στη ΔΝ

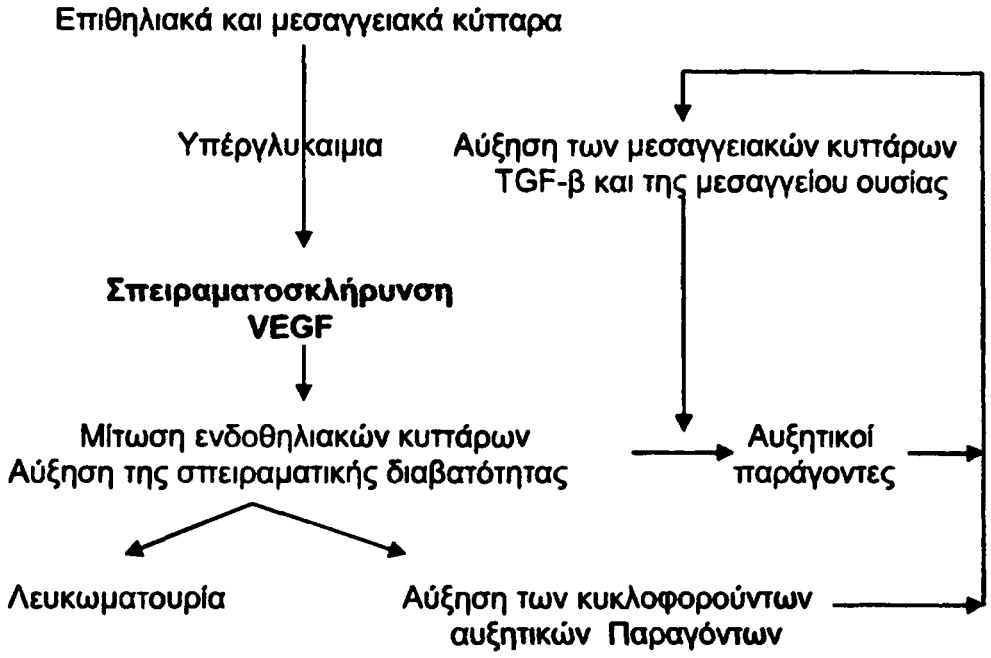
Ο VEGF θεωρείται ως μια πιθανά εμπλεκόμενη κυτοκίνη στην ενδοθηλιακή δυσλειτουργία του ΣΔ (274). Θεωρείται ως αγγειογεννητικός παράγοντας, με δραστηριότητα εκλεκτικά μιτογόνο στα αγγειακά ενδοθηλιακά κύτταρα. Αρχικά αναγνωρίσθηκε ως παράγοντας αγγειοδιαπερατότητας. Ο παθογενετικός ρόλος στη διαβητική αμφιβληστροπάθεια έχει γίνει αποδεκτός κυρίως λόγω της προκαλούμενης νεοαγγειογένεσης.

Η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία που συνοδεύει τη ΔΝ δεν είχε αποδειχθεί να συσχετίζεται με τον VEGF. Όμως, η υψηλή συγκέντρωση γλυκόζης σε καλλιέργειες λείων μυϊκών κυττάρων προκαλούν αύξηση της έκφρασης του mRNA VEGF και της πρωτεϊνικής παραγωγής με μηχανισμό εξαρτώμενο από την PKC. Πιθανώς και τα μεσαγγειακά κύτταρα του σπειράματος να παρουσιάζουν την ίδια συμπεριφορά (275). Ο TGF-β όμως, που υπερεκφράζεται στο ΣΔ, προκαλεί και αύξηση της παραγωγής του VEGF (276). Τα επίπεδα απέκκρισης στα ούρα του VEGF αυξάνονται σημαντικά και παράλληλα με το στάδιο της ΔΝ (277).

Έτσι, η αυξημένη σπειραματική διαβατότητα μέσω του VEGF προκαλεί την εμφάνιση της λευκωματουρίας και την αυξημένη παγίδευση στα μεσαγγειακά κύτταρα των κυκλοφορούντων αυξητικών παραγόντων. Προτείνεται επίσης, η θεωρία της αυξημένης παραγωγής των αυξητικών παραγόντων από τα τοπικά ενεργοποιημένα ενδοθηλιακά κύτταρα μέσω της μιτωτικής δράσης του VEGF. Σύμφωνα με τις παρατηρήσεις σε πειραματικά μοντέλα, με πρόκληση βλάβης σε

αγγεία από τον VEGF, προτείνεται και ως πιθανός μηχανισμός εμφάνισης της ΔΝ σύμφωνα με το σχήμα 4 (47).

Σχήμα 4.



Ζ.2.4. Η AII ως αυξητικός παράγοντας

Ο ρόλος του πεπτιδίου AII σε πειραματικά μοντέλα και κλινικές μελέτες δείχνει ότι η αναστολή του ACE και των AT1 υποδοχέων της αγγειοτασίνης παρέχει νεφροπροστασία που δεν ερμηνεύεται πλήρως με τη μείωση της ΑΥ. Η μη αιμοδυναμική συμμετοχή της AII αναλύθηκε στο κεφάλαιο του RAS (251).

Η. ΥΠΕΡΓΛΥΚΑΙΜΙΑ ΚΑΙ ΟΞΕΙΔΩΤΙΚΟ STRESS

Το οξειδωτικό stress ορίζεται ως η σχετική αύξηση οξειδωτικών παραγόντων (reactive oxygen species, ROS) όπως το hydrogen peroxide (H_2O_2) το superoxide anion (O_2^-) και το hydroxyl radical (OH) τα οποία ευοδώνουν την ιστική βλάβη (278). Ανήκει πλέον στους εμπλεκόμενους μηχανισμούς που ευθύνονται για τις επιπλοκές των οργάνων στόχων στους διαβητικούς ασθενείς με ΣΔ 1 και 2. Κύριος μηχανισμός έναρξης της παραγωγής ROS θεωρείται η υπεργλυκαιμία. Η παραγωγή των AGEs μέσω της σύνδεσης τους με τις δομικές πρωτεΐνες προκαλούν υπεροξείδωση των λιπιδίων, μειώνουν το NO, προάγουν την αθηρωμάτωση και με την αλληλεπίδραση AGE-RAGE αυξάνουν την παραγωγή των ελευθέρων ριζών. Η γλυκόζη επίσης, προκαλεί ενεργοποίηση της πρωτεϊνικής κινάσης C (PKC) που δραστηριοποιεί την φωσφολιπάση A2. Η φωσφολιπάση A2 ενεργοποιεί την παραγωγή των προσταγλαδινών (PG). Οι PG όμως αναγνωρίζονται ως πηγή παραγωγής ελευθέρων ριζών και βρίσκονται σε αυξημένα επίπεδα σύνθεσης από τα πρώιμα στάδια του ΣΔ συμβάλλοντας στην υπεροξείδωση των λιπιδίων (279,280).

Ο παθογενετικός ρόλος των ROS στο ΣΔ υποστηρίζεται από τις παρατηρήσεις σε διαβητικά ποντίκια, όπου η χορήγηση αντιοξειδωτικών προκαλεί:

- καταστολή της έκπτυξης της μεσαγγείου ουσίας που οφείλεται στην αυξημένη πρωτεϊνική σύνθεση των μεσαγγειακών κυττάρων όταν αυτά εκτεθούν σε περιβάλλον υψηλής γλυκόζης
- πρόληψη της σπειραματικής και νεφρικής υπερτροφίας καθώς και αναστολή στην εμφάνισης της λευκωματουρίας
- μείωση της σπειραματικής έκφρασης του TGF-β1 (281,282).

Επίσης, η χορήγηση βιταμίνης Ε ως αντιοξειδωτικό, μειώνει την σπειραματική υπερδιήθηση σε ασθενείς με ΣΔ 1 (283).

Αρχικά θεωρήθηκε ότι οι ROS είναι τοξικοί για τους ιστούς και τα κύτταρα. Ωστόσο υπάρχουν πρόσφατες ενδείξεις, οι οποίες θεωρούν ότι τα μόρια αυτά είναι ένα ολοκληρωμένο τμήμα υποδοχέων μεμβράνης και αποτελούν ένα σημαντικό προαπαιτούμενο μηχανισμό ως ενδοκυττάριοι αγγελιοφόροι (messagers) (284).

Έτσι, η παραγωγή των ROS έχει παρατηρηθεί από διάφορα κύτταρα μετά από ερεθισμό κυτοκινών, αυξητικών παραγόντων, 7 διαμεμβρανικών υποδοχέων αγωνιστών κ.λ.π.

H_2O_2 και ινωδονεκτίνη στα μεσαγγειακά κύτταρα

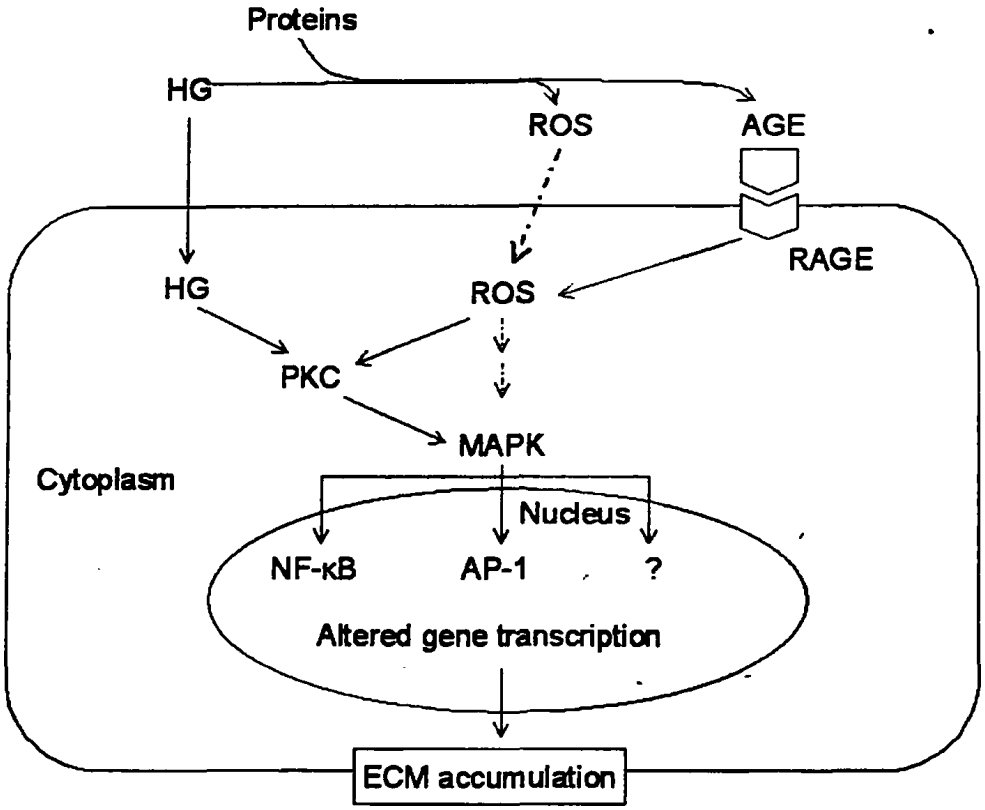
Η υπεργλυκαιμία και η μέσω αυτής παραγωγή δραστικών μορφών οξυγόνου παίζει σημαντικό ρόλο στην έκπτυξη της μεσαγγείου ουσίας. Η μέσω της υπεργλυκαιμίας παραγωγή κολλαγόνου σε καλλιεργημένα μεσαγγειακά κύτταρα προλαμβάνεται επιτυχώς με δύο αντιοξειδωτικά, την ταυρίνη και την βιταμίνη Ε (281,285).

Επίσης, η vebamipide και dimethylthiourea σε συγκεντρώσεις που αναστέλλουν την υπεροξείδωση των λιπιδίων προλαμβάνουν την έκφραση του mRNA της ινωδονεκτίνης και την σύνθεση της πρωτεΐνης σε καλλιέργειες μεσαγγειακών κυττάρων όταν εκτεθούν σε υψηλή συγκέντρωση γλυκόζης (286).

Μόρια στόχοι όπου δρουν οι ROSλόγω υπεργλυκαιμίας και μεταφέρουν το μήνυμα στο μεσαγγειακό κύτταρο

- Η ενεργοποίηση της PKC θεωρείται κυρίαρχος μηχανισμός στη διαβητική βλάβη που ενεργοποιεί το ROS και αντίστροφα
- Οι MAPK (mitogen-activated protein kinases) αποτελούν σύστημα κινασών που ενεργοποιούνται με εξωκυττάρια ερεθίσματα. Θεωρούνται ως σύστημα με βιολογικές δράσεις όπως η κυτταρική ανάπτυξη, διαφοροποίηση και απόπτωση των κυττάρων.
- Οι Tomlinson και συν. προτείνουν τους MAPK ως τους μεσολαβητές της γλυκόζης για τις διαβητικές επιπλοκές (287) (*Σχήμα 5*):

Σχήμα 5.



Apoptosis
Proliferation

Ο προτεινόμενος ρόλος των οξειδωτικών παραγόντων στην υπέργλυκαιμια και στην ενεργοποίηση των μεσαγγειακών κυττάρων (287)

HG	=	*High glucose*	=	*υπεργλυκαιμία*
ROS	=	*Reactive oxygen species*	=	*οξειδωτικοί παράγοντες*
PKC	=	*protein kinase C*	=	*πρωτεϊνική κινάση C*
AGE	=	*Advanced glycation end products*	=	*τελικά προηγμένα προϊόντα γλυκοζυλίωσης*
MAPK	=	*mitogen-activated protein kinases*	=	*σύστημα κινασών*
ECM	=	*extracellular matrix*	=	*εξωκυττάρια ουσία*
Apoptosis	=	*απόπτωση*		
Proliferation	=	*πολλαπλασιασμός*		

Θ. ΑΛΛΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΕΜΠΛΕΚΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ ΤΗΣ ΔΝ

Θ.1. Ηλικία

Η έναρξη του ΣΔ 1 είναι πρώιμη. Η υπεργλυκαιμία ξεκινά στις πρώτες δεκαετίες της ζωής και θεωρείται μάλιστα ο κυριότερος παράγοντας για την εμφάνιση της διαβητικής νεφροπάθειας. Απ' εναντίας, στο ΣΔ 2 η υπεργλυκαιμία ξεκινά συνήθως μετά τα 40 έτη, όταν οι νεφροί έχουν ήδη εκτεθεί στην επίδραση και άλλων παραγόντων κινδύνου όπως της συνυπάρχουσας ΑΥ, της παχυσαρκίας, της δυσλιπιδαιμίας, του καπνίσματος και της ηλικίας. Η ηλικία per se θεωρείται ως αιτία προοδευτικής σπειραματοσκλήρυνσης, η οποία σε συνδυασμό με τους υπόλοιπους παράγοντες κινδύνου, ευθύνεται για τις μη ειδικές βλάβες της αρτηριοσκλήρυνσης που αναγνωρίζονται συχνά και σε ασθενείς με ΣΔ 2 (288).

Λόγω συνύπαρξης της μακροαγγειοπάθειας στους ασθενείς με ΣΔ 2 οι ισχαιμικές βλάβες στα σπειράματα είναι συχνές. Ο όρος ΔΝ περιγράφει τα ιστολογικά ευρήματα που είναι κοινά στους 2 τύπους ΣΔ. Όμως, ειδικά στο ΣΔ 2 αντανακλά μία ετερογένεια βλαβών που οφείλονται σε διαφορετικούς μηχανισμούς που συνυπάρχουν. Ο συνδυασμός αυτός των βλαβών είναι απότοκος της διαφορετικής χρονικής έλευσης του αιτίου πρόκλησης της νεφροπάθειας, π.χ. σε ηλικιωμένα αίτια με λευκωματουρία και έκπτωση νεφρικής λειτουργίας με μεγαλύτερη διάρκεια της ΑΥ κυριαρχούν οι αγγειακές βλάβες (289,290).

Θ.2. Διαιτητικός περιορισμός λευκωμάτων

Σε πειραματικά μοντέλα νεφροπάθειας (π.χ. υφολικής νεφρεκτομής ή ΔΝ) ο διαιτητικός περιορισμός λευκωμάτων αναγνωρίσθηκε ως προστατευτικός για την εμφάνιση και εξέλιξη της σπειραματοσκλήρυνσης (291,292). Η νεφροπροστασία αυτή θεωρείται ως αποτέλεσμα της μείωσης των αντιστάσεων των σπειραματικών αγγείων, που προκαλεί μείωση των ενδοσπειραματικών πιέσεων και της σπειραματικής υπερτροφίας (293). Ωστόσο αναγνωρίζονται και μη αιμοδυναμικοί μηχανισμοί προστασίας του σπειράματος με την διαιτητική μείωση του λευκώματος. Σε πειραματική εστιακή σπειραματοσκλήρυνση η διαιτητική μείωση του λευκώματος προκαλεί την μείωση της παραγωγής κυτοκινών, όπως των TGF-β και PDGF που συμβάλλουν στις βλάβες σκλήρυνσης μέσω της

παραγωγής εξωκυττάριας ουσίας. Ο μηχανισμός που προκαλείται η σκλήρυνση είναι άγνωστος, όμως η διαιτητική μείωση του λευκώματος παρέχει νεφροπροστασία διατηρώντας σταθερή την σπειραματική διήθηση. Η πιθανή εμπλοκή του μηχανισμού αυτού στους ανθρώπους παραμένει υπό διερεύνηση (294,295).

Η διαιτητική μείωση πρόσληψης λευκωμάτων σε ασθενείς με ΧΝΑ, θεωρείται ως ασφαλής σε επίπεδα τιμών 0.6 g/Kg/day και πιθανά έως 0.3 g/Kg/day με ταυτόχρονη χορήγηση διαιτητικών συμπληρωμάτων αμινοξέων (296). Ο διαιτητικός αυτός σχεδιασμός προσφέρει το επιπλέον όφελος της διαιτητικής μείωσης του φωσφόρου. Δύο προοπτικές κλινικές μελέτες με περιορισμό πρωτεϊνών και φωσφορικών σε 0.6 g/Kg/day έδειξαν ότι επιβράδυναν τον ρυθμό μείωσης του GFR (60% έως 75%) από 12 ml/min/year σε 3 ml/min/year (297,298). Τα ευρήματα που αφορούν κυρίως ΣΔ 1 συμφωνούν με τη γνώση της αύξησης του ρυθμού σπειραματικής διήθησης στους διαβητικούς μετά από διαιτητικό φορτίο λευκωμάτων. Προτείνονται 2 πιθανοί εμπλεκόμενοι μηχανισμοί: *οι ορμονικές διαταραχές* (αύξηση του γλουκαγόνου, IGF-I και κινινασών ενώ τα δεδομένα για την έκφραση των γονιδίων της ρενίνης είναι αντικρουόμενα) και *η ενεργοποίηση του μηχανισμού σωληναριοσπειραματικής ανάδρασης* από την αυξημένη επαναρρόφηση νατρίου-αμινοξέων στο εγγύς σωληνάριο (299-302).

Όμως, ειδικά στους διαβητικούς υφίσταται η δυσκολία του σχεδιασμού της κατάλληλης δίαιτας, καθόσον πρέπει να συνυπάρχει ταυτόχρονα μείωση της πρόσληψης λίπους και υδατανθράκων. Επίσης, υπάρχει αυξημένος κίνδυνος υποσιτισμού από τα λευκώματα, διότι η μειωμένη πρόσληψη τους συνοδεύεται από αυξημένη αποδόμηση που οφείλεται στην έλλειψη της ινσουλίνης (303).

Σε 121 ασθενείς με ΣΔ 2 με μικρολευκωματουρία -ή μόλις ανιχνεύσιμη λευκωματουρία- ή διάρκεια νόσου ≥5 έτη, έγινε μελέτη της επίδρασης της διαιτητικής μείωσης των λευκωμάτων στη εξέλιξη της λευκωματουρίας μετά από 6 και 12 μήνες. Οι ασθενείς ταξινομήθηκαν στην ενεργό ομάδα και την ομάδα ελέγχου. Στους ασθενείς με λευκωματουρία, μετά από 6 και 12 μήνες, η λευκωματουρία ήταν 28% ($p<0.001$) και 18% ($p=0.08$) χαμηλότερη στην ενεργό ομάδα συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου. Στην ενεργό ομάδα μειώθηκαν επίσης, τα επίπεδα ΑΠ, το σωματικό βάρος και η HbA_1c%. Οι ασθενείς χωρίς ή/με μικρολευκωματουρία δεν παρουσίασαν διαφορές στην εξέλιξη της

λευκωματουρίας. Οι μελετητές υποστηρίζουν ότι ακόμη και σε πρώιμη φάση του ΣΔ 2 η διαιτητική μείωση πρόσληψης λευκωμάτων έχει προστατευτική επίδραση στο σπείραμα και μειώνει τη λευκωματουρία (304).

Πειραματικές μελέτες όμως αναφέρουν ότι το αμινοξύ L-arginine, που αποτελεί πρόδρομο στοιχείο του αγγειοδιασταλτικού παράγοντα NO, όταν χορηγηθεί σε διαβητικά ποντίκια με νεφροπάθεια, βελτιώνει τη σπειραματική υπερδιήθηση και μειώνει την λευκωματουρία. Για τον λόγο αυτό, θεωρείται ένα απαραίτητο διαιτητικά αμινοξύ (305).

Συμπερασματικά, το όφελος του διαιτητικού περιορισμού λευκωμάτων παραμένει υπό συζήτηση για τους ασθενείς με ΣΔ. Ωστόσο, οι μελέτες που έδειξαν όφελος δεν χρησιμοποίησαν ταυτόχρονα και αΜΕΑ αναστολείς που θεωρούνται μέσω των ίδιων μηχανισμών νεφροπροστατευτικά φάρμακα.

Θ.3. Κάπνισμα και ΔΝ

- Χωρίς να έχουν πλήρως διευκρινισθεί οι συσχετίσεις μεταξύ καπνίσματος και ανάπτυξης του ΣΔ 2, υπάρχουν οι κλινικές παρατηρήσεις ότι:

1. το κάπνισμα μειώνει την ευαισθησία των ιστών στη δράση της ινσουλίνης (306)
2. αυξάνει τη συγκέντρωση γλυκόζης μετά από ένα μεταγευματικό φορτίο γλυκόζης
3. προκαλεί αυξημένη κατανομή κοιλιακού λίπους στους καπνιστές (έχει συσχετισθεί με τη διαταραχή ανοχής γλυκόζης).

Όταν εγκατασταθεί ο ΣΔ 2 και 1 θεωρείται σημαντικός παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη μικρο- και μακροαγγειοπάθειας καθόσον:

- θεωρείται ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για όλα τα αίτια θανάτου λόγω της ανάπτυξης καρδιαγγειακής νόσου
- προκαλεί αγγειοσύσπαση, διαταραχή της λειτουργίας των ΑΜΠ, διαταραχές πήξης και εμφάνιση ΑΥ προκαλώντας επιτάχυνση των αγγειακών βλαβών (307)
- συσχετίζεται με διαταραχές λιπιδίων, όπως αυξημένη συγκέντρωση T CHOL και VLDL, μείωση HDL CHOL και με μεγαλύτερη αντίσταση στη δράση της ινσουλίνης (306).

Κυρίως σε ΣΔ 1 οι καπνιστές έχουν υψηλότερα επίπεδα λευκωματουρίας συγκριτικά με τους μη καπνιστές, όταν δε, διακόψουν το κάπνισμα τα επίπεδα της

λευκωματουρίας επανέρχονται σε τιμές όμοιες όπως των μη καπνιστών. Θεωρείται ότι στις διαταραχές αυτές συμβάλλει ο ανεπαρκής γλυκαιμικός έλεγχος. Όμοιες παρατηρήσεις αναφέρονται και για ασθενείς τύπου 2 (308,309). Οι Olivarius και συν. σε μελέτη ανδρών με πρόσφατη έναρξη ΣΔ 2, έδειξαν ότι η λευκωματουρία (λευκωματίνη/κρεατινίνη ούρων >20 μg/mmol) ήταν πιο συχνή στους καπνιστές (8.2%) συγκριτικά με περιστασιακούς καπνιστές (7.3%) και τους μη καπνιστές (2.1%) (310).

- το κάπνισμα συσχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο για τελικό στάδιο νεφρικής ανεπάρκειας (311). Επίσης, όταν οι ασθενείς ενταχθούν σε εξωνεφρική κάθαρση παρουσιάζουν μειωμένη επιβίωση. Σε μελέτη επιβίωσης αιμοκαθαιρόμενων διαβητικών ασθενών, αναφέρεται ότι η επιβίωση για 1 έτος και 3 έτη ήταν μικρότερη στους καπνιστές από τους μη καπνιστές (68% vs 80% στο 1 έτος και 9% vs 37% στα 5 έτη) (312).

Τέλος, σε όλες τις μελέτες παρέμβασης που αφορούν την μείωση του κινδύνου για καρδιαγγειακό θάνατο, η διακοπή του καπνίσματος έδειξε το μεγαλύτερο όφελος ως το προς όλες τις υπόλοιπες μη φαρμακευτικές παρεμβάσεις που έγιναν (313).

I. ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Έως το 2025 η εμφάνιση του ΣΔ 2 θα λάβει διαστάσεις πανδημίας, η οποία αναμένεται να πλήξει κυρίως τα ανεπτυγμένα κράτη του κόσμου. Η ΔΝ του ΣΔ 2 έχει ήδη αναγνωρισθεί ως η συχνότερη αιτία τελικού σταδίου νεφρικής ανεπάρκειας και ένταξης σε εξωνεφρική κάθαρση. Είναι γνωστό ότι ο ΣΔ 2 συνυπάρχει με την ΑΥ, την δυσλιπιδαιμία, την παχυσαρκία και τις αγγειακές διαταραχές, εμφανίζοντας παράλληλα υψηλά ποσοστά καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνησιμότητας. Έτσι, υψηλό ποσοστό ασθενών πεθαίνει κυρίως λόγω των μακροαγγειακών επιπλοκών (καρδιακά συμβάματα, ΑΕΕ) χωρίς οι ασθενείς αυτοί να προλάβουν να εκδηλώσουν κλινικο-εργαστηριακά ευρήματα της διαβητικής νεφροπάθειας (ΔΝ). Η ΔΝ ως νόσος παρουσιάζει μακρά πορεία. Η καταγραφή της από το στάδιο έναρξης → εξέλιξης → τελικό στάδιο δεν υπάρχει σε κανένα εθνικό σύστημα του κόσμου, έτσι η επίπτωση της νόσου παρέχεται μόνο από αναφορές πληθυσμών σε κλειστές μελέτες π.χ. της φυλής των Pima Indians. Παράλληλα, σε μελέτες παρέμβασης (διαιτητικές, φαρμακευτικές) αναφέρονται πλέον οι παράγοντες που επιβραδύνουν ή επιταχύνουν την εξέλιξη της νόσου και αφορούν κύρια τη ρύθμιση των μεταβολικών παραμέτρων (υπεργλυκαιμία, δυσλιπιδαιμία) και των αιμοδυναμικών παραμέτρων (συστηματική ΑΥ, ενδοσπειραματική υπέρταση).

Σκοπός της διδακτορικής διατριβής ήταν να μελετηθεί σε ελληνικό πληθυσμό την περιοχής της Ηπείρου ομάδα ασθενών με ΣΔ 2 αφ' ενός ως προς τα επιδημιολογικά χαρακτηριστικά τους και αφ' ετέρου σε προοπτική μελέτη να αναλυθούν οι πιθανοί επιβαρυντικοί παράγοντες που επιδρούν στην εξέλιξη η επιβράδυνση της νόσου. Οι κύριοι παράγοντες που ενοχοποιούνται είναι η χρονιότητα του ΣΔ 2, η υπεργλυκαιμία, η δυσλιπιδαιμία, η συνύπαρξη της ΑΥ, το γενετικό υπόβαθρο της υπέρτασης (κυρίως του RAS), το κάπνισμα και η παχυσαρκία.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Κ. ΥΛΙΚΟ

Υλικό της μελέτης αποτέλεσαν ασθενείς με ΣΔ 2 με ή χωρίς ΑΥ που προσήλθαν στο Εξωτερικό Τακτικό Νεφρολογικό Ιατρείο του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων. Η πρώτη ομάδα των ασθενών (n=111) εξετάσθηκε την περίοδο 1996-1997 ενώ η έκβαση των 88 από αυτούς εκτιμήθηκε εκ νέου μετά από 5 έτη. Η δεύτερη ομάδα (n=47) εξετάσθηκε την περίοδο 2001-2002. Το τελικό σύνολο ήταν 158 ασθενείς. Κριτήρια ένταξης στην παρακολούθηση ήταν η κλινικο-εργαστηριακή επιβεβαίωση του ΣΔ 2 σε ενήλικες ασθενείς ή με ιστορικό θετικό ΣΔ 2. Ειδικά στη μελέτη της κατανομής των πολυμορφισμών των γονιδίων του συστήματος RAS έγινε σύγκριση με την κατανομή των ίδιων πολυμορφισμών σε ομάδα 115 ατόμων (νορμοτασικών μη διαβητικών) και για την α-adducin με 150 άτομα που απετέλεσαν την ομάδα ελέγχου.

Στατιστική ανάλυση

Οι ποσοτικές παράμετροι δίνονται ως μέσες τιμές και τυπική απόκλιση (±SD). Οι συσχετίσεις μεταξύ των ποσοτικών παραμέτρων πραγματοποιήθηκαν με την ανάλυση ANOVA μιας κατεύθυνσης (One way analysis of variance). Για τη μελέτη των γονότυπων και των απλότυπων μεταξύ των ομάδων που μελετήθηκαν χρησιμοποιήθηκαν το test του Pearson x^2. Το κατώτερο όριο στατιστικής σημαντικότητας σε όλες τις στατιστικές αναλύσεις ήταν 0.05.

Λ. ΜΕΘΟΔΟΙ

Στους ασθενείς μελετήθηκαν τα επιδημιολογικά χαρακτηριστικά, το ατομικό και κληρονομικό ιστορικό που συμπεριλάμβανε καρδιαγγειακά μείζονα και ελάσσονα συμβάματα. Οι ασθενείς ταξινομήθηκαν ανάλογα με τα επίπεδα της μικρολευκωματουρίας-λευκωματουρίας/σε συλλογή ούρων 24ώρου θεωρώντας ως:

≤29	mg/day	λευκωματίνη	→	φυσιολογική απέκκριση
>30-299	mg/day	λευκωματίνη	→	μικρολευκωματουρία
≥300	mg/day	λευκωματίνη	→	λευκωματουρία
≥3500	mg/day	λευκωματίνη	→	νεφρωσικό σύνδρομο

Αποκλείσθηκαν ασθενείς με κλινικές-εργαστηριακές ενδείξεις λειτουργικής στένωσης των νεφρικών αρτηριών, ενεργείς λοιμώξεις ουροποιητικού ή με μικρο-μακροσκοπική αιματουρία ή με ενδείξεις συνυπάρχοντος συστηματικού νοσήματος ή σπειραματονεφρίτιδας. Η καταγραφή της ΑΠ των ασθενών γίνονταν με υδραργυρικό πιεσόμετρο τοίχου στο Εξωτερικό Τακτικό Νεφρολογικό Ιατρείο με τους ασθενείς σε καθιστή θέση.

Η μελέτη της κατανομής των γονότυπων στους πολυμορφισμούς των γονιδίων του RAS προσδιορίσθηκε στους ασθενείς με τη μέθοδο της αλυσιδωτής αντίδρασης πολυμεράσης (PCR - Polymerase chain reaction) στο Τμήμα Γενετικής της Μαιευτικής-Γυναικολογικής Κλινικής του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων. Η μελέτη των λιπιδίων έγινε στο Βιοχημικό Εργαστήριο του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείο Ιωαννίνων.

Η περιφερική αγγειοπάθεια εκτιμήθηκε αφ' ενός με τα κλινικά ευρήματα (περιφερικά φυσήματα), υποκειμενικά ενοχλήματα (διαλείπουσα χωλότητα κάτω άκρων) και ακολούθως με ακτινολογική επιβεβαίωση. Η ακτινολογική επιβεβαίωση περιελάμβανε Triplex των περιφερικών αγγείων (καρωτίδων, κάτω άκρων) κοιλίας και σε ειδικές περιπτώσεις MRI νεφρικών αρτηριών). Αποκλείσθηκαν από την παρούσα μελέτη ασθενείς με ευρήματα συμβατά στένωσης νεφρικών αρτηριών.

Η παχυσαρκία εκτιμήθηκε με δύο δείκτες:

α. την περίμετρο μέσης (w) σε cm

β. το δείκτη μάζας σώματος (BMI) Kg/ύψος^2

*<u>Στο **πρώτο** σκέλος της μελέτης εξετάσθηκαν:</u>*

1. τα δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών
2. τα κληρονομικά χαρακτηριστικά των ασθενών

3. η διάρκεια και ρύθμιση του ΣΔ σε συσχέτιση με την χορηγούμενη θεραπεία. Η επίτευξη καλού γλυκαιμικού στόχου με την συνύπαρξη μικρο-μακροαγγειοπάθειας
4. η συχνότητα συνύπαρξης, η διάρκεια και ρύθμιση της ΑΥ σε συνάρτηση με τα χορηγούμενα αντι-υπερτασικά φάρμακα (ανά κατηγορία). Συσχέτιση των επιπέδων της ΑΥ με μικρο-μακροαγγειοπάθεια. Η επίτευξη του θεραπευτικού στόχου στην ρύθμιση της ΑΥ, θεωρώντας ως επιθυμητά επίπεδα ρύθμισης ΑΠ<130/85 mmHg
5. η συχνότητα και η έκφραση της δυσλιπιδαιμίας, η θεραπευτική παρέμβαση καθώς και συσχέτιση με μικρο-μακροαγγειοπάθεια των ασθενών.
6. η συνύπαρξη παχυσαρκίας, καπνίσματος, εμμηνόπαυσης σε συσχετισμό με μικρο-μακροαγγειοπάθεια.
7. οι διαιτητικές ρυθμίσεις του ΣΔ 2 και ΑΥ.
8. η έκφραση των γονιδίων του RAS και της α-adducin, καθώς και η συσχέτισή τους με τη ΔΝ και την ΑΥ.

*Στο **δεύτερο** σκέλος της μελέτης*

Επανεκτιμήθηκαν από την αρχική ομάδα οι 88 ασθενείς μετά την παρέλευση της 5ετίας. Οι ασθενείς προσήλθαν στο Εξωτερικό Τακτικό Νεφρολογικό Ιατρείο μετά από τηλεφωνική επικοινωνία. Επίσης, από τις Μονάδες Τεχνητού Νεφρού της περιφέρειας Ηπείρου (Άρτα, Πρέβεζα) συγκεντρώθηκαν δεδομένα ασθενών που είχαν ενταχθεί στην αιμοκάθαρση. Υπήρξε τηλεφωνική επικοινωνία με όλους τους ασθενείς που αδυνατούσαν λόγω ηλικίας να προσέλθουν στο Νοσοκομείο για την καταγραφή καρδιαγγειακών συμβαμάτων. Σε περιπτώσεις ασθενών που απεβίωσαν στην διάρκεια της 5ετίας συγκεντρώθηκαν δεδομένα από τους οικείους τους για τις αιτίες θανάτου. Εκτιμήθηκαν εκ νέου η ρύθμιση της γλυκόζης, της ΑΥ, η επιβάρυνση της νεφρικής λειτουργίας καθώς της λευκωματουρίας σε συνάρτηση με την χορηγούμενη φαρμακευτική αγωγή. Καταγράφηκαν μείζονα και ελάσσονα καρδιαγγειακά συμβάματα, οι αιτίες θανάτου, η ένταξη σε εξωνεφρική κάθαρση, σε συνάρτηση με την κατανομή των γονότυπων του RAS.

Μ. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Μ.1. Δημογραφικά-Κλινικά-Εργαστηριακά αποτελέσματα στο σύνολο των ασθενών

Στη μελέτη περιελήφθησαν 158 ασθενείς, 75 άνδρες (εύρος ηλικίας 33-80 έτη) και 83 γυναίκες (εύρος ηλικίας 40-83 έτη) με ΣΔ 2 με μέση διάρκεια 126±101 μήνες.

Οι ασθενείς είχαν ποικίλου βαθμού επίπεδα νεφρικής λειτουργίας με μέση τιμή κρεατινίνης ορού 1.54±1.14 mg/dl και με εύρος κρεατινίνης ορού: 0.7-6.9 mg/dl

Ατομικό αναμνηστικό

ΑΥ	134 ασθενείς	84.8%
Στεφανιαία νόσος	27 ασθενείς	17%
Δυσλιπιδαιμία	47 ασθενείς	29.7%
Θυρεοειδοπάθεια	9 ασθενείς	5.74%

Κληρονομικό αναμνηστικό

ΑΥ	88 ασθενείς	55.7%
ΣΔ 2	104 ασθενείς	65.8%
Στεφανιαία νόσος	25 ασθενείς	15.8%

Διάρκεια νόσου

ΑΥ	117±96.09 μήνες	
ΣΔ	126±101 μήνες	
Σε εμμηνόπαυση	78 γυναίκες	94.04%
Ενεργείς καπνιστές	16 ασθενείς	10.1%

<u>*Σχόλια*</u>

Τα δύο φύλα δεν διέφεραν ως προς την ηλικία. Οι γυναίκες ήταν κυρίως σε εμμηνόπαυση (n=78, 94.04%) ώστε οι παράγοντες κινδύνου για αυξημένη νοσηρότητα - θνησιμότητα ήταν όμοια στα δύο φύλα.

Η συνύπαρξη:

1. ΑΥ: Στο ατομικό τους αναμνηστικό συνυπήρχε ΑΥ στους 134 ασθενείς (84.8%) και η διάρκειά της δεν διέφερε από τη διάρκεια του ΣΔ 2 (p=NS). Από αυτούς, οι 82 υπερτασικοί είχαν και θετικό κληρονομικό ιστορικό ΑΥ (61.19%).
2. Δυσλιπιδαιμίας: Το 1/3 των ασθενών (n=47) είχαν δυσλιπιδαιμία, όμως μόνο 26 (55.3%) ευρίσκονταν σε μόνιμη θεραπευτική αγωγή.

3. Στεφανιαίας νόσου: Οι 27 ασθενείς (17%) είχαν γνωστή στεφανιαία νόσο που εκδηλώθηκε με ισχαιμικό επεισόδιο ή έμφραγμα του μυοκαρδίου. Οι 16 από αυτούς, είχαν και δυσλιπιδαιμία. Οι 21 ασθενείς (77.7%) ανέφεραν επίσης και θετικό κληρονομικό ιστορικό στεφανιαίας νόσου. Από τους ασθενείς με στεφανιαία νόσο κανένας δεν ήταν καπνιστής.

Κληρονομικό Ιστορικό

Ο ΣΔ 2 αναφέρεται σε υψηλά ποσοστά n=104 ασθενείς (65.8%) καθώς και η ΑΥ n=88 ασθενείς (55.7%) ενώ κληρονομικό ιστορικό στεφανιαίας νόσου υπήρχε σε συγγενείς 25 ασθενών (15.8%).

Κλινικά χαρακτηριστικά

ΣΑΠ	140±15	mmHg
ΔΑΠ	81±9.6	mmHg
Σφύξεις	70±5.6	mmHg
Περιφερική αγγειοπάθεια	22 ασθενείς	13.9%
Διαβητική αμφιβληστροπάθεια	69 ασθενείς	43.6%
Waist (w)	104.7±10.2	cm
Body Mass Index (BMI)	29.2±4.5	Kg/ύψος^2

Με BMI<25 ήταν μόνο 32 ασθενείς (20.25%), 19 άνδρες και 13 γυναίκες.

Στα φυσιολογικά όρια της περιμέτρου μέσης στους άνδρες ≤102 cm ήταν 42 (56%) ενώ στο γυναικείο πληθυσμό ≤88 cm μόνο 9 (10.84%) (p=0.0174).

Σχόλια

Στα κλινικά χαρακτηριστικά οι ασθενείς ανεξάρτητα φύλου, είχαν υψηλά ποσοστά παχυσαρκίας, κυρίως όμως στον γυναικείο πληθυσμό. Μακροαγγειοπάθεια (περιφερική αγγειοπάθεια) βρέθηκε σε 22 ασθενείς ενώ η μικροαγγειοπάθεια (διαβητική αμφιβληστροπάθεια) σε 69 ασθενείς (p=0.013). Οι μέσες τιμές ΑΥ και κυρίως της ΣΑΠ ήταν υψηλότερες από τις προτεινόμενες ως αποδεκτές τιμές ΣΑΠ/ΔΑΠ 135/85 mmHg για τους ασθενείς με ΣΔ 2.

ΑΥ - Φαρμακευτική παρέμβαση

Οι υπερτασικοί n=134 ήταν η πλειονότητα των ασθενών (84.8%). Από αυτούς, οι 11 ασθενείς (8.1%) ανέφεραν ότι δεν ελάμβαναν κανένα φαρμακευτικό

σκεύασμα. Οι υπόλοιποι ασθενείς ήταν σε μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό αντι-υπερτασικών φαρμάκων. Η κατανομή των φαρμάκων ήταν:

Μονοθεραπεία	38 ασθενείς	28.9%
2 φαρμακευτικά σκευάσματα	52 ασθενείς	38.5%
3 φαρμακευτικά σκευάσματα	24 ασθενείς	17.8%
4 φαρμακευτικά σκευάσματα	8 ασθενείς	5.9%
5 φαρμακευτικά σκευάσματα	1 ασθενής	0.7%

Καταγράφηκαν τα αντι-υπερτασικά σκευάσματα ανά κατηγορία φαρμάκων. Έτσι ελάμβαναν:

διουρητικά	39 ασθενείς	28.9%
β-αποκλειστές	26 ασθενείς	19.3%
α-αποκλειστές	12 ασθενείς	8.9%
αΜΕΑ	56 ασθενείς	41.5%
ανταγωνιστές διαύλων Ca^{++}	77 ασθενείς	57.1%
κεντρικώς δρώντα	13 ασθενείς	9.6%
ανταγωνιστές υποδοχέων AII	6 ασθενείς	4.5%

Σχόλια

1. εκ των αντι-υπερτασικών φαρμάκων οι κατηγορίες των αΜΕΑ και των ανταγωνιστών των υποδοχέων της AII, τα οποία θεωρούνται πρώτης επιλογής φάρμακα για τον ΣΔ κυρίως για τη νεφροπροστασία που παρέχουν, ελάμβαναν συνολικά οι 62 ασθενείς (46%).
2. οι ανταγωνιστές των διαύλων Ca ήταν τα πιο συχνά χορηγούμενα αντι-υπερτασικά φάρμακα.
3. ένα ποσοστό ασθενών (8.1%) με γνωστή ΑΥ παρέμεινε χωρίς φαρμακευτική αγωγή.
4. Ο συνδυασμός των αντι-υπερτασικών φαρμάκων χορηγήθηκε σε 85 ασθενείς (63.43%) συγκριτικά με 39 ασθενείς (28.9%) που ήταν σε μονοθεραπεία (p=0.0005).
5. Οι μέσες τιμές της ΑΥ ανάλογα με τον αριθμό των αντι-υπερτασικών φαρμάκων ήταν:

		ΣΑΠ (mmHg)	ΔΑΠ (mmHg)
χωρίς θεραπεία	*(Α)*	140.18±11	90.54±12
1 σκεύασμα	*(Β)*	138.82±8	79.12±9.41
2 σκευάσματα	*(Γ)*	144.57±57	81.8±9
3 σκευάσματα	*(Δ)*	142±13	79.5±8.2
4 σκευάσματα	*(Ε)*	141.75±15	83.6±12.2
5 σκευάσματα	*(Ζ)*	150±0	80±0

Με στατιστική ανάλυση ANOVA:

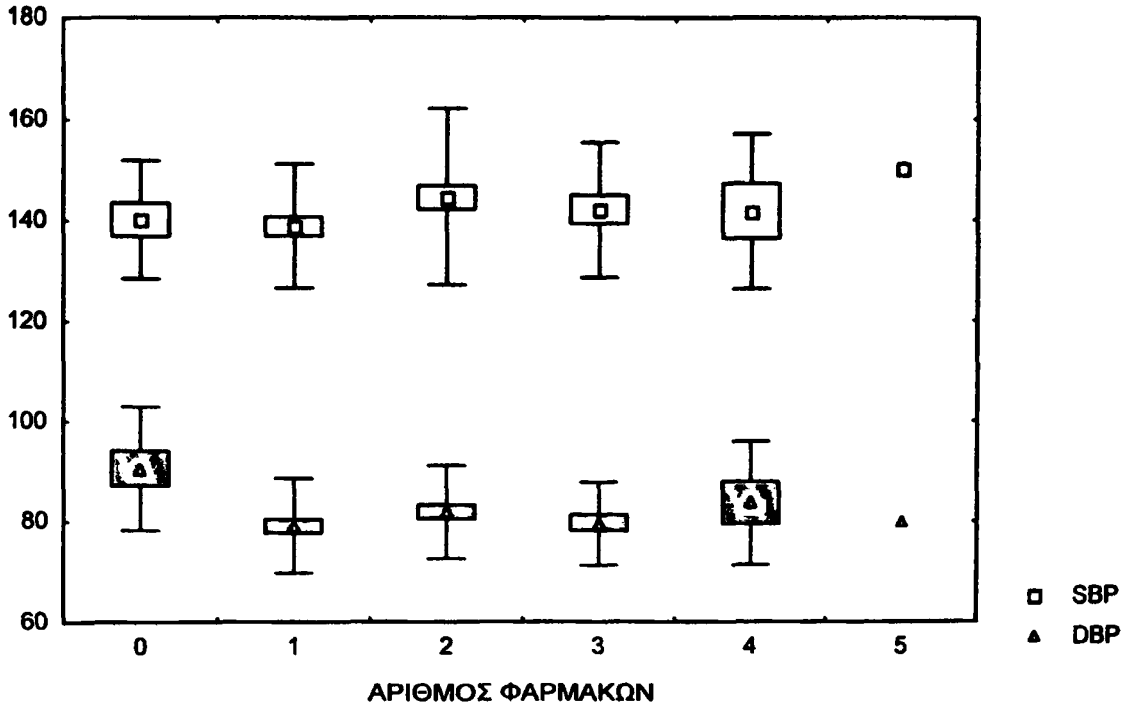
ΣΑΠ p=NS και ΔΑΠ p=0.022 και ειδικότερα:

A vs B p=0.0007

A vs Γ p=0.007

A vs Δ p=0.002

Παρόλο που ένας ικανός αριθμός ασθενών ήταν σε πολλαπλή αντι-υπερτασική αγωγή τα επίπεδα της ΣΑΠ δεν διέφεραν μεταξύ των ομάδων. Τα επίπεδα όμως της ΔΑΠ διέφεραν μεταξύ των ομάδων και μάλιστα βρίσκονταν σε πολύ καλές και αποδεκτές τιμές σε όλες τις ομάδες που ελάμβαναν φαρμακευτική αγωγή.



Μέσες τιμές ΣΑΠ-ΔΑΠ των ασθενών σε συνάρτηση με τον αριθμό των αντι-υπερτασικών φαρμάκων

Διαιτητική και φαρμακευτική παρέμβαση για τη ρύθμιση του ΣΔ

Δίαιτα για ΣΔ	72 ασθενείς	45.6%
Φαρμακευτική αγωγή		
Μονοθεραπεία		
Σουλφονυλουρίες (Α)	62 ασθενείς	39.2%
Διγουανίδια (Β)	29 ασθενείς	18.35%
Συνδυασμό Α+Β	11 ασθενείς	6.96%
Ινσουλίνη (Γ)	52 ασθενείς	32.91%
Ινσουλίνη + Β	1 ασθενής	0.6%
Σύνολο	**155 ασθενείς**	**υπό αγωγή**
Χωρίς φαρμακευτική αγωγή	3 ασθενείς	

Σχόλια

Παρότι η διαιτητική παρέμβαση θεωρείται αναγκαία και με πρώιμη εφαρμογή στη ρύθμιση του ΣΔ, μόνο 72 ασθενείς (45.6%) ανέφεραν ότι ακολούθησαν δίαιτα

Όταν αναλύθηκε η φαρμακευτική παρέμβαση με τη διάρκεια του ΣΔ 2 βρέθηκε ότι ο συνδυασμός των αντιδιαβητικών δισκίων ή ινσουλίνη χορηγήθηκε σε άτομα με μεγαλύτερη διάρκεια νόσου, έτσι:

Αγωγή	**Διάρκεια νόσου** *(μήνες)*	**p**
Α	104.8±81.9	***Α/Β*** = 0.05
Β	117±79.9	***Α/Γ*** = ∞
Α+Β	151.6±60.3	***Α/Α+Β*** = 0.07
Γ	205.3±96.7	***Β/Γ*** = 0.0001

Οι περισσότεροι ασθενείς (n=102) ευρίσκονταν σε αγωγή με αντιδιαβητικό ή συνδυασμό αντιδιαβητικών δισκίων, ενώ οι υπόλοιποι (n=53) σε ινσουλίνη (p=0.0003)

Λοιπές φαρμακευτικές παρεμβάσεις (υπολιπιδαιμική αγωγή, νιτρώδη, ASA)

	Ασθενείς
Φιμπράτες	13 (8.3%)
Στατίνες	15 (9.5%)
Σύνολο	**28 (17.8%)**
Νιτρώδη	16 (10.1%)
ASA	29 (18.4%)

Σε νιτρώδη και ταυτόχρονα λήψη ASA ήταν 14 ασθενείς με στεφανιαία νόσο (51.85%).

Εργαστηριακά ευρήματα

		Μέση τιμή	SD
Αιματολογικός έλεγχος			
Ht	*(%)*	39.51	4.82
Λευκά αιμοσφαίρια	*(10^3/μl)*	6992.86	1626.77
ΑΜΠ	*(10^3/μl)*	349.130.16	14935.90
Βιοχημικός έλεγχος			
Κρεατινίνη ορού	*(mg/dl)*	1.54	1.14
Ουρία	*(mg/dl)*	55.46	41.46
AST	*(UI/L)*	18.89	8.60
ALT	*(UI/L)*	21.61	16.02
UA	*(mg/dl)*	6.26	1.78
K^+	*(mEq/L)*	4.76	0.58
Na^+	*(mEq/L)*	142.33	2.58
Ca^{++}	*(mg/dl)*	9.41	0.61
PO_4^-	*(mg/dl)*	3.50	0.72
Cl	*(mEq/L)*	103.63	4.94
Mg^{++}	*(mg/dl)*	1.68	0.29
TPR	*(g/dl)*	7.49	0.59
Glu	*(mg/dl)*	176.53	65.43
HbA_1c	*(%)*	9.1	2.47
Λιπιδαιμικοί παράμετροι		Μέση τιμή	SD
T CHOL	*(mg/dl)*	238.78	53.43
TRG	*(mg/dl)*	183.65	133.81
HDL CHOL	*(mg/dl)*	43.50	12.17
LDL CHOL	*(mg/dl)*	161.27	46.57
Apo A	*(mg/dl)*	143.15	26.88
Apo B	*(mg/dl)*	131.18	37.09
Apo E	*(mg/dl)*	39.65	13.69
Lp(a)	*(mg/dl)*	16.49	20.69
LDL CHOL / HDL CHOL		3.84	1.26
Lp(a)	*range*	0.8-140	
Lp(a) *median*	*(mg/dl)*	9.5	1.26

Η μέση τιμή κάθαρσης κρεατινίνης ήταν 66.25±36.47 ml/min.

Σε ούρα 24ώρου τα αποτελέσματα είχαν ως εξής:

K^+	*(mEq/24h)*	59.66±23.00
Na^{++}	*(mEq/24h)*	155.07±78.72
Ca^{++}	*(mg/24h)*	150.66±126.90
PO_4^-	*(mg/24h)*	776.04±395.58
Cl	*(mEq/24h)*	166.13±95.55
Mg^+	*(mg/24h)*	8.07±6.52
UA	*(mg/24h)*	540.26±269.60

Μέση τιμή **μικρολευκωματουρίας** : 61.88±89.75 mg/24h
Μέση τιμή **λευκωματουρίας** : 1176.88±2353 mg/24h

Προσδιορίσθηκαν επίσης, οι κλασματικές απεκκρίσεις (EF%) των ηλεκτρολυτών σε ούρα 24ώρου (%):

FEK$^+$%	15.60±9.45
FENa%	1.45±11.11
FECa^{++}%	1.53±0.95
FEPO$_4^-$%	28.14±17.11
FECl$^-$%	2.09±1.76
FEMg^{++}%	5.85±4.06
FEUA%	10.95±7.75

Μ.2. Διαμόρφωση των αποτελεσμάτων σε συνάρτηση με το φύλο των ασθενών

Η μέση ηλικία στα δύο φύλα ήταν όμοια:

Φύλο	Ηλικία(έτη)
Άνδρες (n=75)	64.33±9.2
Γυναίκες (n=83)	62.24±10.33

Ατομικό αναμνηστικό

	Άνδρες	Γυναίκες	P
ΑΥ	63 (84%)	71 (85.54%)	NS
Στεφανιαία νόσος	16 (21.4%)	11 (13.54%)	NS
Δυσλιπιδαιμία	22 (29.33%)	25 (30.1%)	NS
Θυρεοειδοπάθεια	0	9 (10.98%)	0.003

Κληρονομικό αναμνηστικό

	Άνδρες	Γυναίκες	p
ΑΥ	37 (49.33%)	51 (61.5%)	NS
ΣΔ	46 (61.33%)	58 (69.88%)	NS
Στεφανιαία νόσος	13 (17.33%)	12 (14.5%)	NS

Διάρκεια (μήνες)

	Άνδρες	Γυναίκες	p
ΑΥ	100.46±87	132±101	NS
ΣΔ	132.2±113	120±87	NS
	(p=0.03)	**(p=NS)**	

Κάπνισμα

Άνδρες	Γυναίκες	P
15 (20%)	1 (1.2%)	0.00008

Σχόλια

Στα δύο φύλα δεν διαπιστώθηκε διαφορά ως προς την συνυπάρχουσα ΑΥ, στεφανιαία νόσο ή δυσλιπιδαιμία. Όμως, στο γυναικείο πληθυσμό (9 ασθενείς και p=0.003) υπήρχε συνύπαρξη θυρεοειδοπάθειας. Ομοίως, στο

κληρονομικό τους αναμνηστικό δεν υπήρχε διαφορά ως προς την ΑΥ, ΣΔ και στεφανιαία νόσο.

1. Η ΑΥ φάνηκε να είναι σχετικά μεγαλύτερης διάρκειας στο γυναικείο πληθυσμό (p=0.057) συγκριτικά με τους άνδρες
2. Στις γυναίκες η διάρκεια του ΣΔ 2 και της ΑΥ δεν διέφερε (p=NS), όμως στους άνδρες η έναρξη του ΣΔ 2 φάνηκε να προηγείται της ΑΥ (p=0.03)
3. Καπνιστές ήταν κυρίως άνδρες (p=0.00008)
4. Οι ηλικίες των δύο φύλων δεν διέφεραν στατιστικά.

Κλινικά χαρακτηριστικά

	Άνδρες	Γυναίκες	p
ΣΑΠ *(mmHg)*	139±15.4	140.9±15.47	NS
ΔΑΠ *(mmHg)*	81.46±9.4	81.15±9.8	NS
Σφύξεις */min*	70.8±5.5	69.6±5.6	NS
Περιφερική αγγειοπάθεια	19(25%)	3 (3.6%)	0.00004
Διαβ. Αμφιβληστροπάθεια	29 (38.7%)	40 (48.2%)	NS
W *(cm)*	104.5±9.9	104.9±10.58	NS
BMI *(Kg/ύψος²)*	28.28±3.9	30±4.9	0.015

Σχόλια

Τα επίπεδα της μέσης τιμής των ΣΑΠ/ΔΑΠ και σφύξεων δεν διέφεραν στα δύο φύλα. Η παχυσαρκία και με τους δύο δείκτες που εκτιμήθηκε ήταν σε υψηλά ποσοστά και στις δύο ομάδες και μάλιστα η κεντρικού τύπου παχυσαρκία στο γυναικείο πληθυσμό. Όταν εκτιμήθηκαν οι δείκτες παχυσαρκίας ως προς τα φυσιολογικά όρια βρέθηκε:

BMI	<25	σε 19 άνδρες και 13 γυναίκες
W	≤ 102 cm στους άνδρες	42 ασθενείς (56%)
W	≤ 88 cm στις γυναίκες	9 ασθενείς (10.84%)

Η επίπτωση της διαβητικής αμφιβληστροπάθειας δεν διέφερε στα δύο φύλα. Η περιφερική αγγειοπάθεια επικρατούσε στους άνδρες (p=0.00004) αλλά δεν συσχετίσθηκε με το κάπνισμα καθόσον μόνο 1 άνδρας από αυτούς ήταν καπνιστής και καμία γυναίκα καπνίστρια. Η μέση τιμή της ηλικίας όμως ήταν μεγαλύτερη στους άνδρες με περιφερική αγγειοπάθεια (68.9±14 έτη) συγκριτικά με τους μη έχοντες περιφερική αγγειοπάθεια (62.4±10, p=0.003). Εκ των ασθενών με περιφερική αγγειοπάθεια οι 9 ασθενείς είχαν και υπερλιπιδαιμία (40.9%)

Φαρμακευτικές παρεμβάσεις

Για τη ρύθμιση της ΑΥ

Από τους υπερτασικούς ασθενείς 5 άνδρες και 6 γυναίκες δεν ελάμβαναν καμία αγωγή. Δεν φάνηκε καμία διαφορά ως προς την αναλογία των αντι-υπερτασικών φαρμάκων ανά κατηγορία δράσης, που χορηγήθηκαν στα δύο φύλα, εκτός από την κατηγορία των κεντρικώς δρώντων αντι-υπερτασικών που ελάμβαναν σε μεγαλύτερο ποσοστό οι άνδρες (n=12 vs n=1 και p=0.007). Οι ασθενείς ήταν στα ίδια ποσοστά σε αγωγή με συνδυασμό αντι-υπερτασικών φαρμάκων. Έτσι η πλειονότητα των ανδρών (n=42) και των γυναικών (n=43) ελάμβαναν τα αντι-υπερτασικά σε συνδυασμό (2-5 σκευάσματα ανά ασθενή).

Για την ρύθμιση της γλυκόζης

Η διαιτητική προσαρμογή καθώς και η φαρμακευτική παρέμβαση (αντιδιαβητικά δισκία-ινσουλίνη) δεν διέφερε στα δύο φύλα.

Για τη ρύθμιση της δυσλιπιδαιμίας

Στα ίδια χαμηλά ποσοστά ελάμβαναν υπολιπιδαιμική αγωγή, νιτρώδη και ασπιρίνη τα δύο φύλα:

Φιμπράτες	7 άνδρες	6 γυναίκες	p=NS
Στατίνες	8 άνδρες	7 γυναίκες	p=NS
Νιτρώδη	9 άνδρες	7 γυναίκες	p=NS
ASA	18 άνδρες	11 γυναίκες	p=NS

Εργαστηριακά ευρήματα

Αιματολογικό προφίλ

Στους άνδρες υπήρχαν υψηλότερα επίπεδα του Ht (μέση τιμή: 40.5±5.2% vs 38.54±3.8%, p=0.007).

Βιοχημικό προφίλ

		Άνδρες	Γυναίκες	p
Κρεατινίνη	*(mg/dl)*	1.76±1.29	1.33±0.9	0.017
Ουρία	*(mg/dl)*	62.21±49.6	49.34±31.4	0.051
UA	*(mg/dl)*	6.51±1.84	6.02±1.69	NS
K^+	*(mEq/L)*	4.84±0.63	4.68±0.5	NS
HbA_1c	*(%)*	8.72±2.42	9.44±2.47	NS
Γλυκόζη	*(mg/dl)*	170.98±63	181.5±67.1	NS

Στις συλλογές ούρων 24ώρου:

		Άνδρες	Γυναίκες	p
K^+	*(mEq/24h)*	66.47±25.68	53.44±18.2	0.0003
Na^+	*(mEq/24h)*	172.07±89.63	139.54±63.9	0.001
PO_4^-	*(mg/24h)*	897.43±435.4	673±327	0.0005
Cl^-	*(mEq/24h)*	182.08±92.5	152.45±96.5	0.06
Κάθαρση κρεατινίνης	*(ml/min)*	70.44±41	62.40±31	NS
Μικρολευκωματουρία	*(mg/24h)*	74.92±90	52.90±88	NS
Λευκωματουρία	*(mg/24h)*	1468±2993	907.18±1513	NS

Σχόλια:

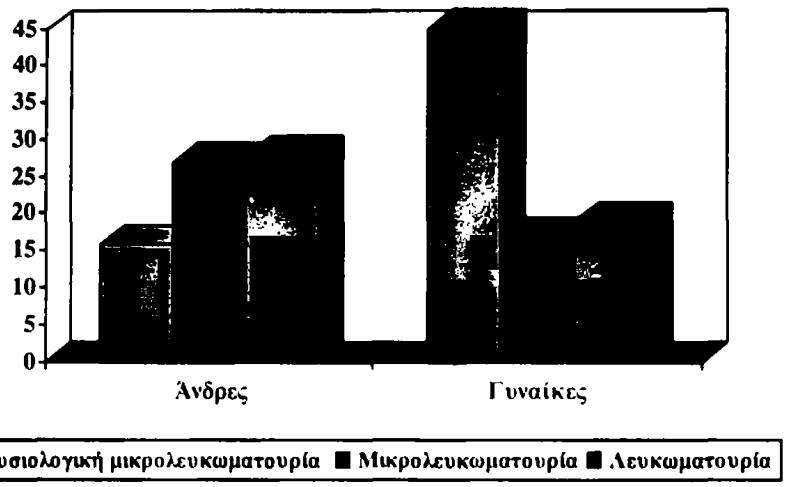
1. Ο αιματοκρίτης των ανδρών ήταν σε υψηλότερα επίπεδα από των γυναικών (p=0.007).
2. Τα δύο φύλα δεν διέφεραν στατιστικά ως προς τα επίπεδα της νεφρικής λειτουργίας εκφραζόμενα με την κάθαρση κρεατινίνης. Διέφεραν όμως στατιστικά οι τιμές κρεατινίνης ορού (p=0.017) και ουρίας ορού (p=0.051) αντανακλώντας κυρίως τη μεγαλύτερη μυϊκή μάζα στον ανδρικό πληθυσμό συγκριτικά με τον λιπώδη ιστό στις γυναίκες.
3. Οι δύο ομάδες δεν διέφεραν ηλικιακά καθώς και ως προς τη διάρκεια του ΣΔ και της ΑΥ.
4. Παρατηρήθηκε ότι ένα ποσοστό ανδρών και γυναικών είχαν περιφερική αγγειοπάθεια (19 άνδρες και 13 γυναίκες).Όταν αναλύθηκε η κάθαρση κρεατινίνης σε σχέση με την ύπαρξη περιφερικής αγγειοπάθειας (ανεξάρτητα του φύλου) βρέθηκε:

Περιφερική αγγειοπάθεια	Κάθαρση κρεατινίνης	p
ΝΑΙ	33.7±26.7 ml/min	0.000003
ΟΧΙ	71.54±35.1 ml/min	

5. Το γλυκαιμικό προφίλ δεν διέφερε στα δύο φύλα, αλλά η τιμή της HbA_1c% είχε την τάση (p=0.069) να είναι μεγαλύτερη στον γυναικείο πληθυσμό.
6. Οι μέσες τιμές απέκκρισης στα ούρα K^+, N^+, PO_4^- και Cl^- ήταν υψηλότερες στους άνδρες με αντίστοιχα p=0.0003, 0.001, 0.0005 και 0.06. Οι γυναίκες ακολουθούσαν σαφώς πιο αυστηρό περιορισμό στη διαιτητική πρόσληψη αλατιού. Ωστόσο, και αυτή η διαιτητική πρόσληψη είναι υψηλή.

7. Οι μέσες τιμές μικρολευκωματουρίας-λευκωματουρίας δεν διέφεραν στα δύο φύλα. Ωστόσο, στην ανάλυση για την κατανομή των παραμέτρων αυτών στα δύο φύλα παρατηρήθηκε ότι οι άνδρες είχαν κυρίως παθολογικά όρια της μικρο- και λευκωματουρίας (p=0.001).

	Άνδρες	Γυναίκες
Φυσιολογική μικρολευκωματουρία	16 (22.54%)	45 (55.56%)
Μικρολευκωματουρία	27 (38.03%)	17 (21%)
Λευκωματουρία	28 (39.44%)	19 (23.46%)
	p=0.001	



Κατανομή της φυσιολογικής μικρολευκωματουρίας, της μικρολευκωματουρίας και της λευκωματουρίας στους ασθενείς σε συνάρτηση με το φύλο

Λιπιδαιμικό προφίλ

	Άνδρες	Γυναίκες	p
T CHOL *(mg/dl)*	221±43	254.14±57	0.0008
TRG *(mg/dl)*	178±157	188.60±109	NS
HDLCHOL *(mg/dl)*	40.81±12	45.96±11	0.008
LDL CHOL *(mg/dl)*	148±35	172.97±52	0.0008
Apo A *(mg/dl)*	134.86±25.9	150.50±25.6	0.002
Apo B *(mg/dl)*	121.56±32	139.7±38.8	0.002
Apo E *(mg/dl)*	36.83±12	46.15±13.7	0.038
Lp(a) *range (mg/dl)*	0.8-140	0.8-100	
median	8.3	11.8	NS

Σχόλια:

1. Οι μέσες τιμές TRG δεν διέφεραν στα δύο φύλα.
2. Οι μέσες τιμές όμως της T CHOL και LDL CHOL ήταν σε υψηλότερα επίπεδα στις γυναίκες με p=0.0008.

3. Ομοίως η HDL CHOL ήταν σε υψηλότερα επίπεδα στις γυναίκες με p=0.008.
4. Ομοίως οι τιμές των Apo (A), (B), (E), ήταν στατιστικά υψηλότερες στις γυναίκες με p=0.0002, 0.002 και 0.038 αντίστοιχα.

Ωστόσο, παρότι ο γυναικείος πληθυσμός είχε σαφώς πιο βεβαρημένο λιπιδαιμικό προφίλ η στεφανιαία νόσος καταγράφηκε χωρίς σημαντική διαφορά στα δύο φύλα.

Μ.3. Διαμόρφωση των αποτελεσμάτων σε συνάρτηση με την συνύπαρξη ΑΠ και την επίτευξη του θεραπευτικού στόχου στους ασθενείς

Στην ομάδα των υπερτασικών ήταν η πλειονότητα των ασθενών (n=134) (84.8%) ενώ οι υπόλοιποι 24 ασθενείς ανέφεραν ιστορικό ελεύθερο ΑΥ (15.2%).

	Μέση τιμή ηλικίας (έτη)	p
Υπερτασικοί *(n=134)*	64.32±9.33	0.0002
Νορμοτασικοί *(n=24)*	57.83±10.8	

	Εύρος ηλικίας (έτη)
Υπερτασικοί	40-83
Νορμοτασικοί	33-81

	Υπερτασικοί (n=134)	Νορμοτασικοί (n=24)	p
Ατομικό αναμνηστικό			
Στεφανιαία νόσος	27 (28.15%)	0	0.015
Δυσλιπιδαιμία	41 (30.6%)	6 (25%)	NS
Θυρεοειδοπάθεια	7 (5.3%)	2 (8.3%)	NS
Κληρονομικό ιστορικό			
ΣΔ 2	89 (66.4%)	15 (62.5%)	NS
ΑΥ	82 (61.2%)	6 (25%)	0.01
Στεφανιαία νόσος	20 (14.93%)	5 (20.8%)	NS
Διάρκεια *(μήνες)*			
ΑΥ	117.09±96.08		
ΣΔ 2	132.94±101	89.75±14	0.05
Κάπνισμα	10 (7.5%)	6 (25%)	0.018

Σχόλια:

1. Η πλειονότητα των ασθενών (n=134) ανέφεραν ιστορικό θετικό ΑΥ (84.8%). Οι υπερτασικοί ασθενείς ήταν μεγαλύτερης ηλικίας από τους νορμοτασικούς (p=0.002) και με μεγαλύτερη διάρκεια του ΣΔ (p=0.05).
2. Η συνύπαρξη στεφανιαίας νόσου ήταν παρούσα μόνο στους υπερτασικούς (p=0.015).
3. Στο κληρονομικό ιστορικό οι υπερτασικοί είχαν κυρίως και θετικό ιστορικό ΑΥ (p=0.01) συνηγορώντας την κληρονομικότητα της ΑΥ ισχυρή. Το κληρονομικό ιστορικό στεφανιαίας νόσου και ΣΔ δεν διέφερε στις δύο ομάδες.
4. Οι νορμοτασικοί ήταν περισσότερο καπνιστές από τους υπερτασικούς (p=0.018).

Κλινικά χαρακτηριστικά

	Υπερτασικοί (n=134)	*Νορμοτασικοί (n=24)*	*P*
ΣΑΠ *(mmHg)*	142±14.8	128.6±13.8	0.006
ΔΑΠ *(mmHg)*	81.52±9.9	80±7.7	NS
Σφύξεις /min	70.4±5.7	69±4.2	NS
Περιφερική αγγειοπάθεια	22 (16.4%)	0	0.02
Διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια	63 (47.%)	6 (25%)	0.07
W *(cm)*	104.5±10.	105.4±9.7	NS
BMI *(Kg/ύψος²)*	29.2±4.6	29±3.9	NS

Σχόλια:

1. Στους υπερτασικούς ασθενείς σαφώς τα επίπεδα ΣΑΠ ήταν αυξημένα με (p=0.006) χωρίς όμως να διαφέρουν τα επίπεδα της ΔΑΠ, γεγονός που χαρακτηρίζει την ΑΥ στους ασθενείς με ΣΔ 2 ως μεμονωμένη συστολική υπέρταση.
2. Οι υπερτασικοί επίσης, είχαν ευρήματα μακροαγγειοπάθειας (p=0.02) και μικροαγγειοπάθειας (p=0.07) σε μεγαλύτερα ποσοστά σε σύγκριση με τους νορμοτασικούς ασθενείς.
3. Οι δύο ομάδες ανεξάρτητα από την ύπαρξη ΑΥ είχαν τους ίδιους δείκτες παχυσαρκίας (BMI και W).
4. Τα επίπεδα της ΣΑΠ και ΔΑΠ που καταγράφηκαν στην ομάδα των υπερτασικών ασθενών ήταν μετά από θεραπευτική παρέμβαση και όμως παρέμειναν σε μη αποδεκτά όρια ρύθμισης

Φαρμακευτικές παρεμβάσεις

	Υπερτασικοί	*Νορμοτασικοί*	*p*
Α. Ρύθμιση του ΣΔ			
Δίαιτα	63 (47%)	9 (37.5%)	NS
Αντιδιαβητικά δισκία			
Σουλφονυλουρίες (Α)	54 (40.3%)	8 (33.3%)	NS
Διγουανίδια (Β)	24 (17.9%)	5 (20.8%)	NS
(Α)+(Β)	11 (8.2)	0	0.05
Ινσουλίνη	47 (35%)	6 (25%)	NS
Β. Ρύθμιση δυσλιπιδαιμίας			
Φιμπράτες	11 (8.2%)	2 (8,3%)	NS
Στατίνες	14 (10.5%)	1 (4.2%)	NS
Γ. ASA	27 (20.2%)	2 (8.3%)	NS
Νιτρώδη	16 (12%)	0	NS

Εργαστηριακά ευρήματα

Οι δύο ομάδες δεν διέφεραν ως προς το αιματολογικό προφίλ.

Στο βιοχημικό προφίλ υπήρχαν διαφορές στις παρακάτω παραμέτρους:

		Υπερτασικοί (n=134)	*Νορμοτασικοί (n=24)*	*p*
Κρεατινίνη ορού	*(mg/dl)*	1.62±1.2	1.04±0.32	0.02
Ουρία ορού	*(mg/dl)*	58.67±43.8	37.45±14.26	0.02
UA	*(mg/dl)*	6.42±1.78	5.34±1.47	0.006
PO_4 ορού	*(mg/dl)*	3.55±7.45	3.15±0.48	0.01
Κάθαρση κρεατινίνης	*(ml/min)*	62.67±35	86±0.2	0.03
Λευκωματουρία	*(mg/24h)*	1361±2514	160±230	0.02

Η ρύθμιση της γλυκόζης δεν διέφερε στατιστικά στις δύο ομάδες.

		Υπερτασικοί	*Νορμοτασικοί*	*p*
Γλυκόζη ορού	*(mg/dl)*	173±66	196±54	NS
HbA_1c	*(%)*	9.0±2.42	9.48±2.7	NS

Στις συλλογές **ούρων 24ώρου** δεν βρέθηκε καμία διαφορά ως προς την απέκκριση των ηλεκτρολυτών.

		Υπερτασικοί	*Νορμοτασικοί*	*p*
K^+	*(mEq/24h)*	59±22	63.1±27.7	NS
Na^+	*(mEq/24h)*	156±80	149±66.6	NS
Ca^{++}	*(mg/24h)*	141.4±118	197±158	0.048
PO_4	*(mg/24h)*	756±396	877±381	NS
Cl^-	*(mEq/24h)*	167.6±98	158±79	NS
Mg^{++}	*(mg/24h)*	8±6.8	8.3±4.7	NS
UA	*(mg/24h)*	529.8±263	591±300	NS

Σχόλια:

1. Η νεφρική λειτουργία εκφραζόμενη ως κρεατινίνη ορού, ουρία και κάθαρση κρεατινίνης ήταν σαφώς πιο επηρεασμένη στους

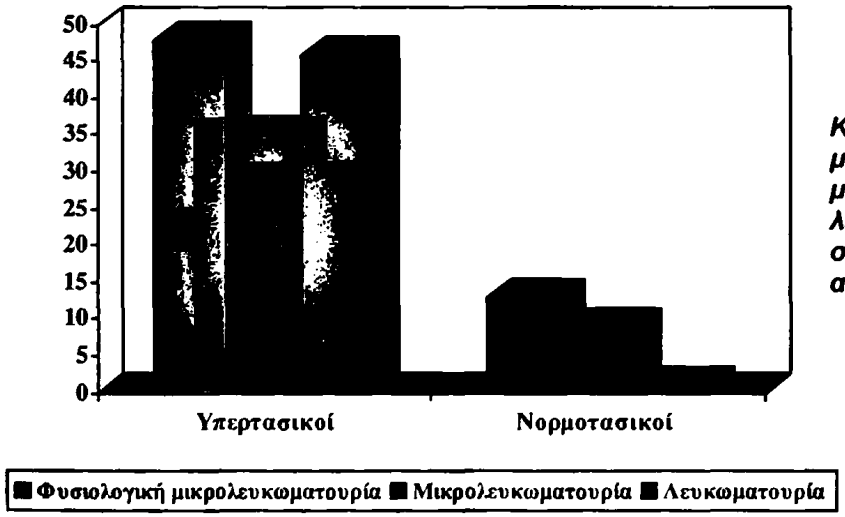
υπερτασικούς ασθενείς από τους νορμοτασικούς (με p αντίστοιχα 0.02, 0.02 και 0.03).

2. Οι υπερτασικοί επίσης εμφάνιζαν υψηλότερες τιμές λευκωματουρίας (p=0.02).
3. Οι τιμές ουρικού οξέως και PO_4 του ορού διέφεραν (p=0.006 και p=0.01 αντίστοιχα) αντανακλώντας την επηρεασμένη νεφρική λειτουργία καθώς και το συνυπάρχον μεταβολικό σύνδρομο.
4. Η παρουσία της ΑΥ και η χορήγηση της αντι-υπερτασικής αγωγής δεν επηρέασε το γλυκαιμικό προφίλ των ασθενών.
5. Η παρουσία της ΑΥ δεν έδειξε διαφορά ως προς την απέκκριση ηλεκτρολυτών στα ούρα στους υπερτασικούς με τους νορμοτασικούς. Έδειξε όμως ότι οι ασθενείς ακολουθούσαν την ίδια διαιτητική πρόσληψη άλατος.

Στην ανάλυση της κατανομής των ασθενών ανάλογα με τα επίπεδα μικρολευκωματουρίας - λευκωματουρίας προέκυψε:

	Υπερτασικοί (n=134)	***Νορμοτασικοί (n=24)***
Φυσιολογική μικρολευκωματουρία	48 (37.2%)	13 (56.52%)
Μικρολευκωματουρία	35 (27.2%)	9 (39.13%)
Λευκωματουρία	46 (35.6%)	1 (4.35%)
	p=0.002	

Η παρουσία της ΑΥ, ανεξάρτητα των επιπέδων της, ήταν επιβαρυντικός παράγοντας για την εμφάνιση της μικρολευκωματουρίας ή λευκωματουρίας.



Κατανομή της φυσιολογικής μικρολευκωματουρίας, της μικρολευκωματουρίας και της λευκωματουρίας σε υπερτασικούς και νορμοτασικούς ασθενείς

Λιπιδαιμικό προφίλ

		Υπερτασικοί (n=134)	*Νορμοτασικοί (n=24)*	*P*
T CHOL	*(mg/dl)*	238.5±53	239.9±51	NS
TRG	*(mg/dl)*	186.3±141	168.37±76	NS
HDL CHOL	*(mg/dl)*	43.8±12	41.69±11.1	NS
LDL CHOL	*(mg/dl)*	160±46.5	167.1±47	NS
Apo A	*(mg/dl)*	143.5±27	140.6±25	NS
Apo B	*(mg/dl)*	129.5±37.5	140±33.6	NS
Apo E	*(mg/dl)*	38±13	52.2±93.6	0.027
Lp(a) *range*	*(mg/dl)*	0.8-140	0.8-68	NS
median		8.85	14.6	

Σχόλια:

Το λιπιδαιμικό προφίλ στις δύο ομάδες δεν διέφερε στατιστικά εκτός της Apo E με p=0.027 υποδηλώνοντας ότι η αντι-υπερτασική αγωγή δεν τροποποιούσε το λιπιδαιμικό προφίλ.

Επίτευξη επιπέδου «στόχου» ΑΠ στους ασθενείς με ΣΔ 2

Οι πολυκεντρικές μελέτες για τη ρύθμιση της ΑΥ περιλαμβάνουν και μια υποομάδα ασθενών με ΣΔ 2. Οι μελέτες αυτές καθόρισαν ως επίπεδα θεραπευτικού στόχου της ΑΠ: ΣΑΠ <130 mmHg και ΔΑΠ <85 mmHg. Ιδιαίτερα όταν συνυπάρχει λευκωματουρία >1 g/24h τα επίπεδα αυτά πρέπει να είναι χαμηλότερα από 125/75 mmHg. Οι προοπτικές αυτές μελέτες παρέμβασης ανέφεραν σαφώς λιγότερα μείζονα και ελάσσονα καρδιολογικά συμβάματα καθώς και επιβράδυνση της έκπτωσης της νεφρικής λειτουργίας.

Στο σύνολο των 158 ασθενών βρέθηκαν:

ΑΠ <130/85 mmHg

24 ασθενείς (15.2%)
- εύρος ηλικίας 35-82 έτη
- 13 άνδρες και 11 γυναίκες
- θετικό ιστορικό ΑΥ και υπό αγωγή 15 ασθενείς (p=0.002)
  - 5 ασθενείς σε μονοθεραπεία
  - 7 ασθενείς σε 2 αντι-υπερτασικά σκευάσματα
  - 2 ασθενείς σε 3 αντι-υπερτασικά σκευάσματα
  - 1 ασθενής σε 4 αντι-υπερτασικά σκευάσματα
  - Νορμοτασικοί χωρίς αγωγή 9 ασθενείς

ΑΠ ≥ 130/85 mmHg

134 ασθενείς (84.8%)
- εύρος ηλικίας 63-83 έτη
- 62 άνδρες και 72 γυναίκες
- θετικό ιστορικό ΑΥ 119 ασθενείς (88.8%)
- υπό αγωγή αντι-υπερτασική: 109 ασθενείς
- χωρίς φαρμακευτική αγωγή: 10 ασθενείς
  - 34 ασθενείς σε μονοθεραπεία
  - 45 ασθενείς σε 2 αντι-υπερτασικά σκευάσματα
  - 22 ασθενείς σε 3 αντι-υπερτασικά σκευάσματα
  - 7 ασθενείς σε 4 αντι-υπερτασικά σκευάσματα
  - 1 ασθενής σε 5 αντι-υπερτασικά σκευάσματα
- Νορμοτασικοί χωρίς αγωγή: 15 ασθενείς (11.2%)

Σχόλια:

1. Μόνο 24 ασθενείς (15.2%) είχαν ΑΠ στα αποδεκτά όρια (<130/85 mmHg). Από αυτούς, οι 9 ήταν χωρίς φαρμακευτική αγωγή ενώ υπόλοιποι 15 με ΑΥ το επιτύγχαναν με φαρμακευτική αγωγή.
2. Οι υπόλοιποι 134 ασθενείς (84.8%) είχαν επίπεδα ΑΠ >130/85 mmHg και οι 15 αυτών (11.2%) δεν είχαν ιστορικό ΑΥ θετικό. Οι υπόλοιποι 119 ασθενείς είχαν ιστορικό θετικό και από αυτούς, οι 109 ακολουθούσαν μόνιμη φαρμακευτική αγωγή.

	ΑΠ <130/85 mmHg (n=24)	***ΑΠ ≥130/85 mmHg (n=134)***	***p***
Ατομικό ιστορικό			
ΑΠ	15 (62.5%)	119 (88.8%)	0.012
Στεφανιαία νόσος	6 (25%)	21 (15.7%)	NS
Δυσλιπιδαιμία	7 (29.2%)	40 (29.8%)	NS
Θυρεοειδοπάθεια	4 (16.6%)	5 (3.8%)	NS
Καπνιστές	5 (20.8%)	11 (8.2%)	NS
	ΑΠ <130/85 mmHg (n=24)	***ΑΠ ≥130/85 mmHg (n=134)***	***p***
Κληρονομικό ιστορικό			
ΑΠ	13 (54.2%)	75 (56%)	NS
ΣΔ 2	16 (66.6%)	88 (65.7%)	NS
Στεφανιαία νόσος	4 (16.7%)	21 (15%)	NS
Διάρκεια ***(μήνες)***			
ΣΔ 2	121±82.9	127±104	NS
ΑΠ	144±24	113±97	NS
Επίπεδα ΑΥ			
ΣΑΠ ***(mmHg)***	116.7±5.3	144.9±12.67	0.000
ΔΑΠ ***(mmHg)***	75.4±5.09	82.36±9.84	0.0009
Σφύξεις/min	69±5.27	70.43±5.63	NS
Περιφερική αγγειοπάθεια	2 (8.3%)	20 (15%)	NS
Διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια	10 (41.7%)	59 (4.4%)	NS
W ***(cm)***	104.79±9.95	104.70±10.37	NS
BMI ***(Kg/ύψος^2)***	29.28±3.94	29.19±4.69	NS

Σχόλια:

1. Οι ασθενείς με ΑΥ ≥130/85 mmHg ήταν σε υψηλότερο ποσοστό καπνιστές (p=0.06) χωρίς ωστόσο να διαφέρουν στατιστικά σημαντικά.
2. Οι δύο ομάδες δεν διέφεραν ως προς τη συνυπάρχουσα στεφανιαία νόσο, υπερλιπιδαιμία, θυρεοειδοπάθεια, ούτε ως προς το κληρονομικό τους ιστορικό για ΣΔ, ΑΥ, ΣΝ.
3. Ομοίως δεν διέφεραν ως προς τη διάρκεια του ΣΔ και της ΑΠ, καθώς και ως προς τα κλινικά χαρακτηριστικά για μακρο-μικροαγγειοπάθεια.

Εργαστηριακά ευρήματα

Αιματολογικό προφίλ: χωρίς σημαντικές διαφορές στις μέσες τιμές (Ht, λευκών και αιμοπεταλίων). Βιοχημικό προφίλ:

ΑΠ		<130/85 mmHg (n=24)	≥130/85 mmHg (n=134)	p
Κρεατινίνη ορού	(mg/dl)	1.32±0.71	1.57±1.20	NS
Ουρία ορού	(mg/dl)	51.83±42.42	56.10±41.41	NS
UA ορού	(mg/dl)	6.31±2.12	6.25±1.72	NS
K^+ ορού	(mEq/L)	4.71±0.49	4.77±0.60	NS
Na^+ ορού	(mEq/L)	142.21±2.59	142.35±2.59	NS
HbA_1c	(%)	9.25±2.29	9.08±2.51	NS
Γλυκόζη νηστείας	(mg/dl)	189,23±50,44	174,23±67,67	NS
Κάθαρση κρεατινίνης	(ml/min)	71.26±35.98	65.34±36.62	NS
Μικρολευκωματουρία	(mg/24h)	34.23±50.71	67.78±95.23	NS
Λευκωματουρία	(mg/24h)	472.25±1139.48	1305±2493	NS
$HbA_1c \leq 7$	(%)	3 ασθενείς (12.5%)	29 ασθενείς (21.64)	NS

Σχόλια:

Οι ασθενείς των δύο ομάδων δεν διέφεραν στατιστικά σημαντικά σε καμία αιματολογική ή βιοχημική παράμετρο καθώς και ως προς τις μέσες τιμές μικρο-μακρολευκωματουρίας. Ωστόσο, σύμφωνα με τα επίπεδα απέκκρισης μικρολευκωματουρίας-λευκωματουρίας οι ασθενείς με ΑΥ <130/85 mmHg είχαν κυρίως φυσιολογική απέκκριση λευκωματίνης:

ΑΠ	<130/85 mmHg	≥130/85 mmHg	p
Φυσιολογική λευκωματουρία	14 (60.87%)	47 (36.4%)	0.03
Μικρολευκωματουρία	5 (21.74%)	39 (30.23%)	NS
Λευκωματουρία	4 (17.4%)	43 (33.33%)	NS

Λιπιδαιμικό προφίλ

ΑΠ		<130/85 mmHg	≥130/85 mmHg	p
T CHOL	(mg/dl)	221±53.55	241±52.98	NS
TRG	(mg/dl)	147±82.28	190.2±140.29	NS
HDL CHOL	(mg/dl)	39.96±8.77	44.12±12.6	NS
LDL CHOL	(mg/dl)	153.64±47.97	162.64±46.38	NS
Apo A	(mg/dl)	131.58±20.31	145.30±27.47	0.021
Apo B	(mg/dl)	120.21±32.47	133.22±37.65	NS
Apo E	(mg/dl)	35.86±11.75	40.39±14.06	NS
Lp(a) range	(mg/dl)	0.8-140	0.8-140	
Lp(a) median	(mg/dl)	11.65	8.9	NS
LDL CHOL / HDL CHOL		3.89±1.14	3.89±1.28	

Το λιπιδαιμικό προφίλ καθώς και η απέκκριση των ηλεκτρολυτών σε ούρα 24/h δεν διέφερε στις δύο ομάδες εκτός από τις μέσες τιμές της Apo A

Ηλεκτρολύτες ούρων 24ώρου

ΑΠ		*<130/85 mmHg*	*≥130/85 mmHg*	*p*
K^+	*(mEq/24h)*	62.88±26.66	59.06±22.32	NS
Na^+	*(mEq/24h)*	140.16±73.81	157.84±22.32	NS
Ca^{++}	*(mg/24h)*	186.07±142.57	143.69±123.03	NS
PO_4	*(mg/24h)*	824.76±351.98	766.46±404.24	NS
Cl^-	*(mEq/24h)*	181.59±162.10	163.01±76.20	NS
Mg^{++}	*(mg/24h)*	7.12±2.72	8.26±7.03	NS
UA	*(mg/24h)*	532.18±268.52	541.82±270.91	NS

Η ομάδα με τα αυξημένα επίπεδα ΑΥ (≥130/85 mmHg) είχαν σε μεγαλύτερο ποσοστό θετικό ιστορικό ΑΥ (n=119) σε σύγκριση με τους νορμοτασικούς (n=15) p=0.012.

Με επίπεδα ΑΠ ≤125/75 mmHg ήταν μόνο 10 ασθενείς και από αυτούς μόνο 1 ασθενής είχε επίπεδα λευκωματουρίας >1 g/24h.

- Οι μέσες τιμές ΣΑΠ-ΔΑΠ των ασθενών αυτών ήταν:

ΣΑΠ	115±4.99	mmHg
ΔΑΠ	70±0	mmHg
Σφύξεων	69±5.52	σφ/min

- Η υποομάδα αυτή δεν διέφερε στο κληρονομικό, αναμνηστικό ιστορικό ως προς την ομάδα με την ομάδα των αυξημένων ΑΠ (ΑΠ ≥130/85 mmHg) ούτε και ως προς τα κλινικά και εργαστηριακά ευρήματα. Στατιστική διαφορά (p=0.023) διαπιστώθηκε στην απέκκριση Na^+ ούρων.

ΑΠ	*≤125/75 mmHg*	*≥130/85 mmHg*	*p*
Na^+ **ούρων (mEq/L)**	99.64±40.38	157±79.56	0.023

Σχόλιο: η διαιτητική στέρηση νατρίου δείχνει ένα επιπλέον όφελος στη ρύθμιση της ΑΠ.

Φαρμακευτική ρύθμιση

ΑΠ	*<130/85 mmHg*	*≥130/85 mmHg*	*p*
Γλυκαιμίας			
Δίαιτα	10 (41.7%)	62 (46.3%)	NS
Αντιδιαβητικά δισκία	17(70.83%)	80 (59.7%)	0.059
Ινσουλίνη	7 (29.16%)	46 (34.32%)	NS
Δυσλιπιδαιμίας			
Φιμπράτες	2 (8.3%)	11 (8.2%)	NS
Στατίνες	2 (8.3%)	13 (9.7%)	NS
ASA	7 (29.2%)	22 (16.4%)	NS

Σχόλια:

1. Η φαρμακευτική παρέμβαση για τη ρύθμιση της υπερλιπιδαιμίας ή λήψη ASA δεν διέφερε.
2. Η πλειονότητα των ασθενών με ΑΠ <130/85 mmHg ήταν σε αντιδιαβητικά δισκία.

Μ.4. Διαμόρφωση των αποτελεσμάτων σε συνάρτηση με την συνύπαρξη παχυσαρκίας- Δείκτης μάζας σώματος (ΔΜΣ - BMI)

Η πλειονότητα των ασθενών n=126 (79.75%) είχαν παθολογικό ΔΜΣ και μόνο 32 ασθενείς (20.25%) είχαν ΔΜΣ <25.

ΔΜΣ (μέσες τιμές)		*<25 (n=32)*	*≥25 (n=126)*	*p*
Ηλικία	*(έτη)*	67.28±8.16	62.34±9.9	0.01
Διάρκεια ΣΔ	*(μήνες)*	147.37±111	120.96±98	NS
ΣΑΠ	*(mmHg)*	142.43±16	139.4±15	NS
ΔΑΠ	*(mmHg)*	76.81±8.6	82.44±9.5	0.002
Σφύξεις	*(min)*	69.37±4.7	70.43±5.7	NS
Περιφερική αγγειοπάθεια		8 (25%)	14 (11.11%)	NS
Διαβητική αμφιβληστροπάθεια		17 (53.12%)	52 (41.3%)	NS
W	*(cm)*	95.6±9.22	107.04±9.2	0.000
ΔΜΣ		***<25 (n=32)***	***≥25 (n=126)***	***p***
Ατομικό αναμνηστικό				
ΑΥ		27 (84.4%)	107 (84.9%)	NS
Στεφανιαία νόσος		7 (21.9%)	20 (15%)	NS
Δυσλιπιδαιμία		9 (28.1%)	38 (30.1%)	NS
Θυρεοειδοπάθεια		3 (9.4%)	6 (4.8%)	NS
Κληρονομικό ιστορικό				
ΑΥ		19 (59.4%)	69 (54.7%)	NS
ΣΔ 2		19 (59.4%)	85 (67.5%)	NS
Στεφανιαία νόσος		6 (18.75%)	19 (15.11%)	NS

Οι ασθενείς δεν διέφεραν ως προς τη χορηγούμενη αγωγή για τη ρύθμιση της γλυκόζης.

Εργαστηριακά

ΔΜΣ		<25 (n=32)	≥25 (n=126)	p
Κρεατινίνη ορού	(mg/dl)	1.57±0.9	1.52±1.18	NS
Ουρία ορού	(mg/dl)	61.46±40.66	53.92±41	NS
Κάθαρση κρεατινίνης	(ml/min)	53.87±32.2	69.41±1.78	0.03
UA	(mg/dl)	6.34±1.76	6.23±1.78	NS
Γλυκόζη ορού	(mg/dl)	180.03±58.47	175.63±67	NS
HbA_1c	(%)	8.92±2.17	9.14±2.54	NS
Μικρολευκωματίνη ούρων	(mg/24h)	79.75±11.16	57.81±82.72	NS
Λευκωματίνη ούρων	(mg/24h)	1374.2±1785	1125.9±2482	NS

Λιπίδια

ΔΜΣ		<25 (n=32)	≥25 (n=126)	p
T CHOL	(mg/dl)	241.18±52	238.17±53.9	NS
TRG	(mg/dl)	149.93±72	192.21±144	NS
HDL CHOL	(mg/dl)	46.15±15.6	42.8±11	NS
LDL CHOL	(mg/dl)	164.67±43	160.35±47	NS
Apo A	(mg/dl)	147.47±37	142±23	NS
Apo B	(mg/dl)	129.0±37	131.7±37.2	NS
Apo E	(mg/dl)	38.3±15.7	40±13.2	NS
Lp(a) median (range)	(mg/dl)	13.7(0.8-140)	8.5(0.8-100)	NS
LDL CHOL / HDL CHOL		3.76±1.4	3.8±1.2	NS

Σχόλια:

1. Οι παχύσαρκοι ασθενείς που αποτελούσαν και την πλειονότητα των ασθενών ήταν νεώτερης ηλικίας (p=0.01). Η διάρκεια του ΣΔ 2 δεν διέφερε στατιστικά στις δύο ομάδες.
2. Κλινικά οι παχύσαρκοι είχαν στατιστικά υψηλότερες μέσες τιμές ΔΑΠ (p=0.002) χωρίς να διαφέρει η ΣΑΠ (p=NS).
3. Στο ατομικό τους αναμνηστικό οι δύο ομάδες δεν διέφεραν όπως και στο κληρονομικό τους ιστορικό.
4. Στο αιματολογικό – βιοχημικό και λιπιδαιμικό προφίλ οι δύο ομάδες δεν διέφεραν, όπως και στη ρύθμιση του σακχάρου.
5. Οι ασθενείς διέφεραν (p=0.03) στις τιμές κάθαρσης κρεατινίνης με υψηλότερες τιμές στους ασθενείς με ΔΜΣ ≥25.

Η περίμετρος μέσης ως δείκτης παχυσαρκίας (W)

Φυσιολογικά όρια ≤88 cm για τις γυναίκες και ≤102 για τους άνδρες. Με φυσιολογικά επίπεδα ήταν μόνο 52 άτομα, 42 άνδρες και 10 γυναίκες (32.9%). Οι υπόλοιποι ασθενείς ήταν σε παθολογικά όρια (67.1%).

W		Παθολογικά όρια	Φυσιολογικά όρια	p
Ηλικία	(έτη)	62.77±10	69.4±8.6	NS
Διάρκεια ΣΔ	(μήνες)	117.9±96	143.8±109	NS
Διάρκεια ΑΥ	(μήνες)	120.8±95	108.4±98.9	NS
ΣΑΠ	(mmHg)	140±14.6	139.4±16.6	NS
ΔΑΠ	(mmHg)	82.2±9.7	79.15±8.9	NS
Σφύξεις/min		70.36±5.8	69.76±5	NS
Περιφερική αγγειοπάθεια		10 (9.43%)	12 (23.5%)	0.03
Κληρονομικό ιστορικό				
W		Παθολογικά όρια	Φυσιολογικά όρια	p
ΣΔ 2		75 (70.75%)	28 (54.9%)	0.07

Το κληρονομικό ιστορικό ΑΠ και στεφανιαίας νόσου ήταν χωρίς στατιστική διαφορά (p=NS). Οι ασθενείς όμως με φυσιολογικό όριο W είχαν σε μικρότερα ποσοστά θετικό κληρονομικό ιστορικό ΣΔ. Στο ατομικό αναμνηστικό τους οι ασθενείς των δύο ομάδων είχαν στα ίδια ποσοστά συνύπαρξης ΑΥ, στεφανιαίας νόσου και υπερλιπιδαιμίας.

Φαρμακευτική παρέμβαση

Για τη ρύθμιση της γλυκόζης – λιπιδίων ομοίως ήταν χωρίς διαφορές στις δύο ομάδες.

Σχόλια:

1. Ως δείκτης παχυσαρκίας η περίμετρος μέσης δεν διαφοροποιούσε τις δύο ομάδες ως προς τα επίπεδα ΑΠ. Όμως, οι ασθενείς με φυσιολογικά όρια είχαν κλινικά ευρήματα περιφερικής αγγειοπάθειας (p=0.03) σε υψηλότερα ποσοστά σε σύγκριση με τους παχύσαρκους.

Εργαστηριακά

		Παθολογικό W	Φυσιολογικό W	p
Κρεατινίνη ορού	(mg/dl)	1.35±0.8	1.9±1.5	0.004
Ουρία ορού	(mg/dl)	50.11±34	66.78±52	0.02
Κάθαρση κρεατινίνης	(ml/min)	69.85±35	59.40±38	NS
UA	(mg/dl)	6.18±1.86	6.41±1.6	NS
Γλυκόζη ορού	(mg/dl)	181.5±67	167.33±61	NS
HbA_1c	(%)	9.35±2.4	8.6±2.51	NS
Μικρολευκωματίνη ούρων	(mg/24h)	55.18±81	81.4±1110	NS
Λευκωματίνη ούρων	(mg/24h)	1060±2510	1442±2005	NS

Λιπίδια

		Παθολογικό W	*Φυσιολογικό W*	*p*
T CHOL	*(mg/dl)*	249.5±54	217.2±44	0.0003
TRG	*(mg/dl)*	202.9±145	144.7±97	0.01
HDL CHOL	*(mg/dl)*	43.8±11.3	42.5±13	NS
LDL CHOL	*(mg/dl)*	168.16±48	147.4±40	0.01
Apo A	*(mg/dl)*	147.14±22	134.65±33	0.007
Apo B	*(mg/dl)*	137.43±36	117.9±34	0.002
Apo E	*(mg/dl)*	45.2±13	32.57±9.6	0.001
Lp(a) *median (range)* **άνδρες**	*(mg/dl)*	5.5 (0.8-51)	10.35 (0.8-140)	NS
γυναίκες	*(mg/dl)*	10.25 (0.8-100)	17.5 (3.1-54)	NS
LDL CHOL / HDL CHOL		3.95±1.1	3.6±1.35	NS

Σχόλια:

1. Η ρύθμιση της γλυκόζης δεν διέφερε στις δύο ομάδες.
2. Οι ασθενείς με φυσιολογική W είχαν υψηλότερες τιμές κρεατινίνης ορού (p=0.004) και ουρίας (p=0.02). Σημειωτέον, η ομάδα αυτή παρουσίαζε και την υψηλότερη εμφάνιση περιφερική αγγειοπάθειας (p=0.03).
3. Σαφής όμως διαφορά υπήρχε στο λιπιδαιμικό προφίλ των ασθενών με παθολογικό W ως προς όλες τις λιπιδαιμικές παραμέτρους εκτός της HDL CHOL επιβεβαιώνοντας τη συσχέτιση παχυσαρκίας κεντρικού τύπου και υπερλιπιδαιμίας.

Μ.5. Διαμόρφωση των αποτελεσμάτων σε συνάρτηση με τη χρονιότητα του ΣΔ

Θεωρείται ότι η διάρκεια του ΣΔ ως νόσου αποτελεί επιβαρυντικό παράγοντα στην εμφάνιση των μικρο και μακρο-αγγειακών επιπλοκών της νόσου. Η παρέλευση των 120 μηνών ορίσθηκε ως επιβαρυντικός παράγοντας.

Διάρκεια ΣΔ 2	*Ασθενείς N=156*	*Μέση τιμή ηλικίας (έτη)*	*p*
≥120 μήνες	76 (35 άνδρες)	66.9±6.9	NS
	(41 γυναίκες)	66.4±8.4	
<120 μήνες	81 (40 άνδρες)	58.3±11.3	NS
	(41 γυναίκες)	62.65±9.7	

Διάρκεια ΣΔ	*≥120 μήνες n=76*	*<120 μήνες n=81*	*p*
Ατομικό αναμνηστικό			
ΑΥ	67 (88.2%)	61 (81.5%)	NS
Στεφανιαία νόσος	20 (26.3%)	7 (8.64%)	0.05
Δυσλιπιδαιμία	26 (27.6%)	26 (32.1%)	NS
Θυρεοειδοπάθεια	2 (2.6%)	7 (8.75%)	NS
Κάπνισμα	5(6.6%)	11 (13.6%)	NS
Κληρονομικό ιστορικό			
ΣΔ 2	56 (65.8%)	53 (65.4%)	NS
ΑΥ	42 (55.3%)	46 (56.8%)	NS
Στεφανιαία νόσος	14 (14.5%)	14 (17.3%)	NS
Διάρκεια *(μήνες)*			
ΑΥ	123.25±92.16	110.85±100.24	NS
ΣΔ 2	211.22±78.90	46.70±28.54	∞
Ηλικία	66.58±7.56	60.52±10.67	0.00004
Κλινικά χαρακτηριστικά			
ΣΑΠ *(mmHg)*	139±15.98	140.64±14.79	NS
ΔΑΠ *(mmHg)*	79.55±9.12	82.72±9.66	0.026
Σφύξεις *(/min)*	69.70±5.5	70.64±5.61	NS
Περιφερική αγγειοπάθεια	16 (21.05%)	5 (6.2%)	0.009
Διαβητ. αμφιβληστροειδοπάθεια	48 (63.2%)	21 (25.9%)	0.0004
W *(cm)*	103.89±10.70	105.46±9.93	NS
BMI *(Kg/ύψος^2)*	28.75±4.91	29.64±4.25	NS

Σχόλια:

1. Οι ασθενείς με τη μεγαλύτερη διάρκεια ΣΔ 2, ήταν μεγαλύτερης ηλικίας (p=0.00004) και εμφάνιζαν στεφανιαία νόσο σε υψηλότερα ποσοστά (p=0.05).
2. Δεν διέφεραν ως προς το ατομικό τους ιστορικό για ΑΥ, δυσλιπιδαιμία, θυρεοειδοπάθεια ή κάπνισμα καθώς και ως προς το κληρονομικό τους ιστορικό για ΣΔ, ΑΥ και στεφανιαία νόσο.
3. Οι ασθενείς παράλληλα είχαν την ίδια διάρκεια ΑΥ.
4. Κλινικά οι ασθενείς με τη μεγαλύτερη χρονιότητα εμφάνιζαν υψηλότερα ποσοστά περιφερικής αγγειοπάθειας (p=0.008) και διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας (p=0.0004). Ως προς τους δείκτες παχυσαρκίας δεν διέφεραν.
5. Η ΣΑΠ ήταν στα ίδια επίπεδα, όμως η ΔΑΠ είναι υψηλότερη (p=0.026) στους ασθενείς με τη μικρότερη διάρκεια του ΣΔ.

Φαρμακευτικές παρεμβάσεις

Διάρκεια ΣΔ	*≥120 μήνες n=76*	*<120 μήνες n=81*	*p*
Ρύθμιση του ΣΔ			
Δίαιτα	28 (36.8%)	44 (54.3%)	0.03
Σουλφονυλουρίες	24 (31.6%)	38 (47%)	0.05
Διγουανίδια	14 (18.4%)	15 (18.5%)	NS
Σουλφονυλουρίες + διγουανίδια	9 (11.8%)	2 (2.5%)	0.027
Ινσουλίνη	45 (59.2%)	8 (9.88%)	0.0004
Ρύθμιση της υπερλιπιδαιμίας			
Φιμπράτες	3 (3.95%)	10 (12.35%)	0.08
Στατίνες	10 (8.5%)	7 (8.64%)	NS
ASA	19 (25%)	10 (12.35%)	0.06
Νιτρώδη	13 (17.1%)	3 (3.7%)	0.007
Αντι-υπερτασική αγωγή *(φαρμακευτικά σκευάσματα / ασθενή)*			
Μονοθεραπεία	18 (26.47%)	18 (26.47%)	NS
2 αντι-υπερτασικά	27 (39.71%)	25 (37.88%)	NS
3 αντι-υπερτασικά	15 (22.06%)	9 (13.64%)	NS
4 αντι-υπερτασικά	4 (5.88%)	4 (6.06%)	NS
5 αντι-υπερτασικά	1 (1.47%)	0	NS
Κατηγορίες αντι-υπερτασικών φαρμάκων			
Διουρητικά	24 (35.3%)	15 (22.7%)	NS
β-αποκλειστές	12 (17.65%)	14 (21.2%)	NS
α-αποκλειστές	6(8.8%)	6(9.1%)	NS
αΜΕΑ	43 (63.3%)	36 (54.55%)	NS
Ανταγωνιστές διαύλων Ca^{++}	42 (61.76%)	35 (53%)	NS
Κεντρικώς δρώντα	7 (10.3%)	6(9.1%)	NS
Ανταγωνιστές υποδοχέων AII	4 (5.88%)	2 (3%)	NS

Σχόλια:

1. Στις διαιτητικές και φαρμακευτικές παρεμβάσεις για τη ρύθμιση του ΣΔ οι ασθενείς με τη μικρότερη διάρκεια ακολουθούσαν περισσότερο την δίαιτα για τον ΣΔ (p=0.03) ή ελάμβαναν σουλφονυλουρίες (p=0.05).
2. Οι ασθενείς με τη μεγαλύτερη χρονιότητα ήταν η σε συνδυασμό αντιδιαβητικών δισκίων (p=0.027) ή σε ινσουλίνη (p=0.0004).
3. Η HbA_1c% ήταν σε χαμηλότερα επίπεδα στην ομάδα της μικρότερης διάρκειας (p=0.025).
4. Οι φαρμακευτικές παρεμβάσεις για τη ρύθμιση της υπερλιπιδαιμίας και ΑΥ δεν διέφεραν στις δύο ομάδες όχι μόνο ως προς τις κατηγορίες των χρησιμοποιούμενων φαρμάκων αλλά και ως προς τον αριθμό των χορηγούμενων αντι-υπερτασικών φαρμάκων ανά ασθενή.

Εργαστηριακά ευρήματα

		Διάρκεια ΣΔ		
		≥120 μήνες	<120 μήνες	p
Αιματολογικό προφίλ				
Ht	(%)	37.9±5.03	41.01±4.15	0.00006
Λευκά αιμοσφαίρια	(10^3/μl)	7220±17.18	6799±1517	NS
ΑΜΠ	(10^3/μl)	343590±146870	356240±152220	NS
Βιοχημικό προφίλ				
Κρεατινίνη ορού	(mg/dl)	1.81±1.31	1.29±0.89	0.003
Ουρία ορού	(mg/dl)	67.68±48.16	44.35±30.34	0.0002
UA	(mg/dl)	6.45±1.94	6.08±1.61	NS
K^+	(mEq/L)	4.89±0.62	4.65±0.52	0.006
Na^+	(mEq/L)	142.04±2.60	142.63±2.56	NS
Ca^{++}	(mg/dl)	9.23±0.71	9.58±0.44	0.0002
PO_4	(mg/dl)	3.69±0.81	3.31±0.59	0.001
Cl^-	(mEq/L)	103.58±4.08	103.74±5.66	NS
Mg^{++}	(mg/dl)	1.69±0.30	1.68±0.28	NS
TPR	(g/dl)	7.34±0.60	7.63±0.54	0.001
Γλυκόζη νηστείας	(mg/dl)	186.13±73.55	167.69±56.23	NS
HbA_1c	(%)	9.56±2.50	8.66±2.9	0.025
Λιπιδαιμικός έλεγχος				
T CHOL	(mg/dl)	236.21±53.97	240.46±53.09	NS
TRG	(mg/dl)	166.47±91.33	194.83±157.82	NS
HDL CHOL	(mg/dl)	43.41±11.19	43.59±13.12	NS
LDL CHOL	(mg/dl)	160.13±46.66	162.4±46.77	NS
Apo A	(mg/dl)	142.70±27.67	143.86±26.33	NS
Apo B	(mg/dl)	129.10±37.25	133.29±37.27	NS
Apo E	(mg/dl)	36.90±14.67	42.27±12.44	NS
Lp(a) range (median)	(mg/dl)	0.8-140 (11.7)	0.8-100 (6.95)	0.01
LDL CHOL / HDL CHOL		3.79±1.27	3.88±1.25	NS
Ούρα 24ώρου				
K^+	(mEq/24h)	59.83±25.80	59.59±20.31	NS
Na^+	(mEq/24h)	146.82±75.56	162.82±81.82	NS
Ca^{++}	(mg/24h)	118.74±112.41	176.58±132.64	0.004
PO_4	(mg/24h)	666.32±289.42	871.46±452.26	0.001
Cl^-	(mEq/24h)	166.86±111.84	165.64±79.25	NS
Mg^{++}	(mg/24h)	8.10±8.63	8.01±3.83	NS
UA	(mg/24h)	478.57±235.57	592.70±288.21	0.009
		Διάρκεια ΣΔ		
EF (%)		≥120 μήνες n=76	<120 μήνες n=81	p
K^+	(mEq/L)	17.91±10.30	13.67±8.23	0.0048
Na^+	(mEq/L)	1.64±1.24	1.29±0.96	0.044
Ca^{++}	(mg/dl)	1.33±0.90	1.69±0.97	0.018
PO_4	(mg/dl)	29.18±19.13	27.40±15.27	NS
Cl^-	(mEq/L)	2.48±2.07	1.76±1.37	0.013
Mg^{++}	(mg/dl)	6.40±4.45	5.37±3.67	NS
UA	(mg/dl)	11.50±7.10	10.49±8.35	NS
Κάθαρση κρεατινίνης	(ml/min)	53.14±33.04	78.21±35.51	∞
Μικρολευκωματίνηούρων	(mg/24h)	71.14±99.58	55.52±81.96	NS
Λευκωματίνη ούρων	(mg/24h)	1506.87±2050	873.91±2598	NS

Σχόλια:

1. Η μεγαλύτερη διάρκεια του ΣΔ 2 επηρέασε στατιστικά σημαντικά τα επίπεδα της νεφρικής λειτουργίας με αύξησης όχι μόνο της κρεατινίνης και ουρίας του ορού με p=0.003 και p=0.0002 αντίστοιχα, αλλά με μείωση της κάθαρσης κρεατινίνης (p=∞).
2. Επίσης, επηρεάστηκε με σαφή μείωση η μέση τιμή του Ht (p=0.00006), το ασβέστιο ορού (p=0.0002) και των ολικών λευκωμάτων (p=0.001). Παράλληλα, αυξήθηκαν το κάλιο ορού (p=0.006) και ο φωσφόρος ορού (p=0.001).
3. Η ρύθμιση της γλυκόζης ήταν χειρότερη στους ασθενείς με διάρκεια ΣΔ ≥120 μήνες σε σύγκριση με την άλλη ομάδα.
4. Οι ασθενείς είναι παχύσαρκοι. Η μεγαλύτερη χρονιότητα της νόσου δεν βελτίωσε καθόλου τους δείκτες παχυσαρκίας αναδεικνύοντας τη συνύπαρξή της σταθερή στο χρόνο. Το λιπιδαιμικό προφίλ δεν φάνηκε να διαφοροποιείται από τη χρονιότητα της νόσου.
5. Οι μέσες τιμές μικρολευκωματουρίας - λευκωματουρίας δεν αναδείχθηκαν με στατιστική σημαντική διαφορά μεταξύ των ομάδων.

Όμως, όταν αναλύθηκαν οι δύο ομάδες ως προς τα επίπεδα μικρολευκωματουρίας - λευκωματουρίας βρέθηκε ότι οι ασθενείς με την μεγαλύτερη χρονιότητα του ΣΔ λευκωματουρίας είχαν κυρίως παθολογικά επίπεδα (p=0.03).

Διάρκεια ΣΔ	*≥120 μήνες n=76*	*<120 μήνες n=81*	*p*
Φυσιολογική μικρολευκωματουρία	25 (32.9%)	35 (46.7%)	NS
Μικρολευκωματουρία	20 (26.3%)	24 (32%)	NS
Λευκωματουρία	31 (40.8%)	16 (21.3%)	0.03

Κατανομή της φυσιολογικής μικρολευκωματουρίας, της μικρολευκωματουρίας και της λευκωματουρίας σε συνάρτηση με τη χρονιότητα του ΣΔ 2

Διαμόρφωση των επιπέδων της νεφρικής λειτουργίας σε συνάρτηση με τη διάρκεια του ΣΔ και την συνύπαρξη ΑΥ

	Ασθενείς (N)	*Μέση τιμή κρεατινίνης ορού (mg/dl)*	*p*
A. Διάρκεια ≥120 μήνες με ΑΥ	67	1.9±1.36	**p=0.003**
B. Διάρκεια ≥120 μήνες χωρίς ΑΥ	9	1.09±0.24	A/C=0.004
C. Διάρκεια <120 μήνες με ΑΥ	66	1.34±0.9	A/B=0.04
D. Διάρκεια <120 μήνες χωρίς ΑΥ	15	1.01±0.37	A/D=0.005

Σχόλια:

1. Η διάρκεια του ΣΔ ανεξάρτητα από την συνύπαρξη ΑΥ ήταν επιβαρυντικός παράγοντας για την νεφρική λειτουργία των ασθενών.
2. Η παρουσία της ΑΥ επιβάρυνε επιπλέον την νεφρική λειτουργία των ασθενών.

Μ.6. Διαμόρφωση των αποτελεσμάτων σε συνάρτηση με τη ρύθμιση του ΣΔ

Υφίσταται σαφής συσχέτιση του γλυκαιμικού ελέγχου με την ανάπτυξη και εξέλιξη των αγγειακών επιπλοκών του ΣΔ. Θεωρείται ότι η συσχέτιση αυτή είναι γραμμική με τα επίπεδα της HbA_1c% όπως αναφέρεται από τις προαναφερόμενες μελέτες (γενικό μέρος της διατριβής).Στην ομάδα των ασθενών που μελετήθηκαν, ορίσθηκαν ως φυσιολογικά και αποδεκτά επίπεδα της διαιτητικής – θεραπευτικής παρέμβασης τα όρια της HbA_1c% <7 (ομάδα Α) και παθολογικά όρια ≥7 (ομάδα Β).

	Ασθενείς	*Εύρος ηλικίας (έτη)*
Ομάδα Α	29 (18.35%) (15 άνδρες, 14 γυναίκες)	50-81
Ομάδα Β	129 (81.65%) (60 άνδρες, 69 γυναίκες)	33-83

Σχόλιο: Μόνο 29 ασθενείς είχαν επιτύχει στόχο HbA_1c% <7. Η πλειονότητα των ασθενών ανήκε στην ομάδα με τον ανεπαρκή γλυκαιμικό έλεγχο.

	Ομάδα Α (n=29)	Ομάδα Β (n=129)	p
Ατομικό αναμνηστικό			
ΑΥ	25 (86.2%)	109 (84.5%)	NS
Στεφανιαία νόσος	3 (10.4%)	24 (18.6%)	NS
Δυσλιπιδαιμία	7 (24.2%)	40 (31%)	NS
Ενεργείς καπνιστές	1 (3.5%)	15 (11.9%)	NS
Κλιμακτήριο	13 (92.8%)	66 (95.6%)	NS
Διάρκεια ΣΔ *(μήνες)*	73.86±58.76	140±105.2	0.001
Διάρκεια ΑΥ *(μήνες)*	104.52±112.8	120±92.1	NS
Κληρονομικό ιστορικό			
ΣΔ	14 (48.3%)	90 (69.76%)	0.0257
ΑΥ	13 (44.83%)	75 (58.13%)	NS
Στεφανιαία νόσος	4 (13.8%)	21 (16.27%)	NS
Κλινικά			
ΣΑΠ *(mmHg)*	143±15.52	139±15.28	NS
ΔΑΠ *(mmHg)*	82±9.68	81.03±9.66	NS
Σφύξεις	70.34±4.04	70.33±5.86	NS
Περιφερική αγγειοπάθεια	4 (13.8%)	18 (14.3%)	NS
Διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια	9 (31.1%)	60 (47.6%)	NS
W *(cm)*	100.64±9.16	105.71±10.41	0.02
BMI *(Kg/ύψος^2)*	28.13±3.77	29.48±4.76	NS

Σχόλια:

1. Οι δύο ομάδες ανεξάρτητα από τα επίπεδα ρύθμισης της γλυκόζης δεν διέφεραν ως προς το ατομικό τους αναμνηστικό και τα συνυπάρχοντα νοσήματα.
2. Η ομάδα Β είχε θετικό κληρονομικό ιστορικό ΣΔ 2 πιο επιβαρημένο (p=0.0257).
3. Τα επίπεδα μέσων τιμών ΣΑΠ, ΔΑΠ ήταν όμοια.
4. Οι ασθενείς της ομάδας Β είχαν κεντρικού τύπου παχυσαρκία (p=0.02).

	Ομάδα Α	Ομάδα Β	p
Φαρμακευτική ρύθμιση του ΣΔ			
Δίαιτα	20 (69%)	52 (40%)	0.007
Αντιδιαβητικά δισκία			
1. Σουλφονυλουρίες	15 (52%)	47 (36.4%)	NS
2. Διγουανίδια	4 (13.8%)	25 (19.4%)	NS
3. Συνδυασμός (1+2)	0	11 (8.5%)	
Ινσουλίνη	4 (13.8%)	49 (38%)	0.01

Η ομάδα Β ήταν σε υψηλότερο ποσοστό σε θεραπεία με ινσουλίνη (p-0.01) και ακολουθούσε λιγότερο αυστηρή δίαιτα (p=0.007).

	Ομάδα Α (n=29)	*Ομάδα Β (n=129)*	*p*
Φαρμακευτική ρύθμιση της ΑΥ			
Διουρητικά	6 (24%)	33 (30%)	NS
β-αποκλειστές	1 (4%)	25 (22.7%)	0.04
α-αποκλειστές	4 (16%)	8 (7.27%)	NS
αΜΕΑ	14 (56%)	65 (59.1%)	NS
Ανταγωνιστές διαύλων Ca^{++}	18 (72%)	59 (53.6%)	NS
Κεντρικώς δρώντα	4 (16%)	9 (8%)	NS
Ανταγωνιστές υποδοχέων AII	1 (4%)	5 (4.5%)	NS

Η αναλογία των αντι-υπερτασικών φαρμάκων ανά κατηγορία φαρμακευτικής δράσης δεν διέφερε στις δύο ομάδες.

	Ομάδα Α (n=29)	*Ομάδα Β (n=129)*	*p*
Φαρμακευτική ρύθμιση λιπιδίων			
Φιμπράτες	2 (7%)	11 (8.8%)	NS
Στατίνες	3 (10.3%)	12 (9.3%)	NS

Ως προς τη φαρμακευτική ρύθμιση των διαταραχών των λιπιδίων οι ασθενείς δεν διέφεραν.

Εργαστηριακά

		Ομάδα Α	*Ομάδα Β*	*p*
Αιματολογικό προφίλ				
Ht	*(%)*	38.82±6.12	39.55±4.47	NS
Λευκά αιμοσφαίρια	*(10^3/μl)*	6386.21±1476.1	7131.37±1638.29	0.02
ΑΜΠ	*(10^3/μl)*	336380±158530	353090±148380	0.0001
Βιοχημικό προφίλ				
Κρεατινίνη ορού	*(mg/dl)*	1.69±1.39	1.51±1.09	NS
Ουρία ορού	*(mg/dl)*	55.52±35.23	55.93±43.24	NS
UA	*(mg/dl)*	6.33±1.75	6.25±1.80	NS
K^+	*(mEq/L)*	4.78±0.71	4.76±0.56	NS
Na^+	*(mEq/L)*	143.34±2.06	142.06±2.66	0.018
Ca^{++}	*(mg/dl)*	9.28±0.96	9.93±0.50	NS
PO_4	*(mg/dl)*	3.35±0.82	3.54±0.70	NS
Cl^-	*(mEq/L)*	104±2.83	103.51±5.36	NS
Mg^{++}	*(mg/dl)*	1.68±0.14	1.69±0.31	NS
TPR	*(g/dl)*	7.54±0.56	7.48±0.60	NS
Γλυκόζη νηστείας	*(mg/dl)*	134.93±21.32	186.13±69.11	0.0001
Κάθαρση κρεατινίνης	*(ml/min)*	67.72±34.41	65.47±37	NS
Μικρολευκωματίνη ούρων	*(mg/24h)*	51.27±63	65.85±95.42	NS
Λευκωματίνη ούρων	*(mg/24h)*	881.68±1252.62	1273.20±2561	NS

Σχόλια:

1. Η γλυκόζη νηστείας ήταν σημαντικά αυξημένη στην ομάδα Β (p=0.0001) επιβεβαιώνοντας τον ανεπαρκή γλυκαιμικό έλεγχο.
2. Οι υπόλοιπες βιοχημικές παράμετροι δεν εμφάνιζαν διαφορές εκτός από το νάτριο του ορού που ήταν μειωμένο (p=0.018) στην ομάδα της ομάδας Β.
3. Η νεφρική λειτουργία (ως μέση τιμή κρεατινίνης και κάθαρση κρεατινίνης) δεν διέφερε στις δύο ομάδες καθόσον και στις δύο ομάδες ανήκαν ασθενείς με ποικίλου βαθμού νεφρική λειτουργία.

	Μέση τιμή κρεατινίνης *(mg/dl)*	**min**	**max**	**SD**
Ομάδα Α	1.69	0.80	6.50	1.39
Ομάδα Β	1.51	0.70	6.90	1.09

4. Η κατανομή των ασθενών ως προς την απέκκριση λευκωματουρίας:

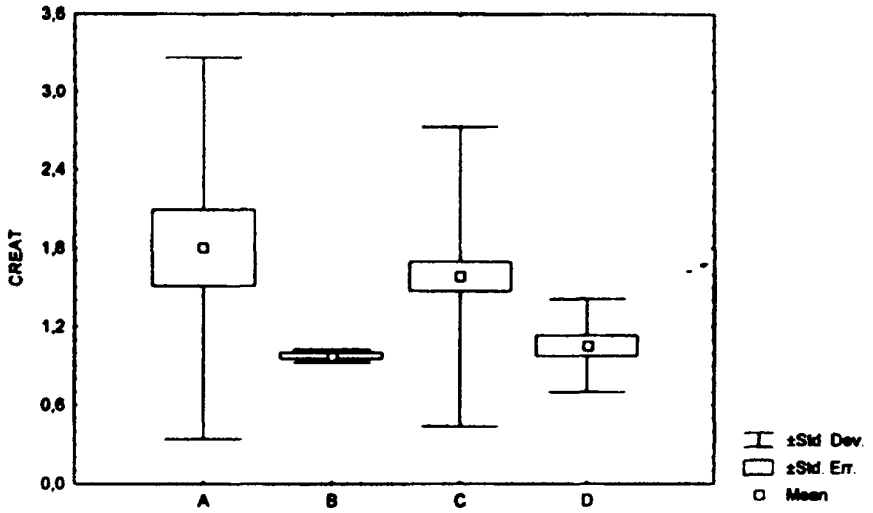
	Ομάδα Α	***Ομάδα Β***	***p***
Φυσιολογική μικρολευκωματουρία	12 (44.4%)	49 (39.2%)	NS
Μικρολευκωματουρία	6 (22.3%)	38 (30.4%)	NS
Λευκωματουρία	9 (33.3%)	38 (30.4%)	NS

Κατανομή της φυσιολογικής μικρολευκωματουρίας, της μικρολευκωματουρίας και της λευκωματουρίας σε συνάρτηση με τη ρύθμιση του ΣΔ

Διαμόρφωση των επιπέδων της νεφρικής λειτουργίας σε συνάρτηση με τη συνύπαρξη ΑΥ και την ρύθμιση του γλυκαιμικού ελέγχου

		Ασθενείς (n)	*Μέση τιμή κρεατινίνης ορού (mg/dl)*	*p*
A	*HbA1c% <7 και ΑΥ ΝΑΙ*	25	1.8±1.4	A/D 0.028
B	*HbA1c% <7 χωρίς ΑΥ*	4	0.97±0.05	
C	*HbA_1c% ≥7 και ΑΥ ΝΑΙ*	109	1.58±1.14	
D	*HbA_1c% ≥7 χωρίς ΑΥ*	20	1.05±0.35	

Η συνύπαρξη ΑΥ επηρέασε σημαντικά τα επίπεδα της νεφρικής λειτουργίας ανεξάρτητα από τα επίπεδα του γλυκαιμικού ελέγχου



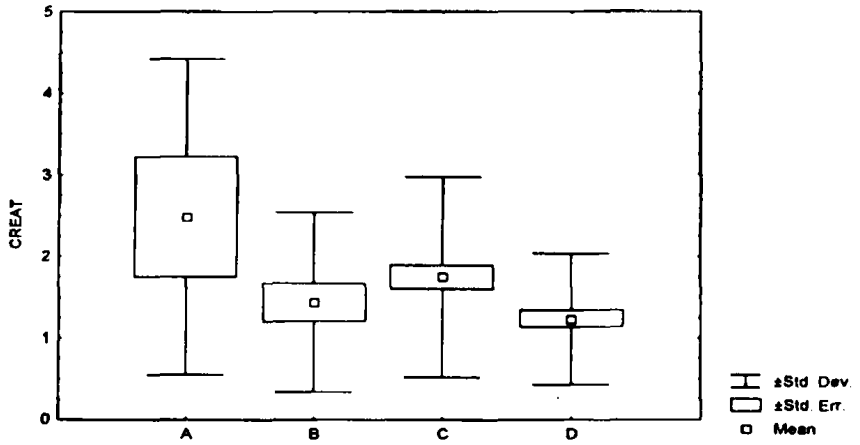
Διαμόρφωση των επιπέδων της νεφρικής λειτουργίας σε συνάρτηση με τη συνύπαρξη ΑΥ και τη ρύθμιση της υπεργλυκαιμίας

Διαμόρφωση των επιπέδων της νεφρικής λειτουργίας σε συνάρτηση με τη διάρκεια του ΣΔ και τη ρύθμιση του γλυκαιμικού ελέγχου

	Ασθενείς (n)	*Μέση τιμή κρεατινίνης ορού (mg/dl)*	*p*
A. HbA_1c% <7 Διάρκεια ≥120 μήνες	7	2.5±1.9	
B. HbA_1c% <7 Διάρκεια <120 μήνες	22	1.4±1.1	C/D= 0.0009 A/D=0.005 A/B=0.03
C. HbA_1c% ≥7 Διάρκεια ≥120 μήνες	69	1.74±1.23	
D. HbA_1c% ≥7 Διάρκεια <120 μήνες	59	1.23±0.8	

Σχόλια:

1. Η διάρκεια του ΣΔ ≥120 μήνες ήταν επιβαρυντικός παράγοντας για την νεφρική λειτουργία των ασθενών.
2. Η διάρκεια του ΣΔ ≥120 μήνες σε συνδυασμό με τον ανεπαρκή γλυκαιμικό έλεγχο αποτελούσε επίσης, επιβαρυντικό παράγοντα για την νεφρική λειτουργία.



Διαμόρφωση των επιπέδων της νεφρικής λειτουργίας σε συνάρτηση με τη διάρκεια του ΣΔ 2 και τη ρύθμιση της υπεργλυκαιμίας

Λιπίδια ορού

		Ομάδα Α	*Ομάδα Β*	*p*
T CHOL	***(mg/dl)***	221.0±42.71	242.95±55.50	0.046
TRG	***(mg/dl)***	145.24±68.79	193.92±144.49	NS
HDL CHOL	***(mg/dl)***	46.28±14.79	42.71±11.44	NS
LDL CHO	***(mg/dl)***	145.39±32.79	165.13±49.22	0.04
Apo A	***(mg/dl)***	145.39±30.66	142.33±26.05	NS
Apo B	***(mg/dl)***	120.96±37.59	133.47±37.16	NS
Apo E	***(mg/dl)***	40.36±14.01	39.52±14.0	NS
Lp(a) ***range***		0.8-55.5	0.8-140	NS
median	***(mg/dl)***	(9.05)	(9.5)	
LDL CHOL / HDL CHOL		3.39±1.22	3.96±1.25	NS

Οι ασθενείς της ομάδας Β είχαν παράλληλα δυσμενέστερο λιπιδαιμικό προφίλ ως προς τις μέσες τιμές T CHOL (p=0.046) και LDL CHOL (p=0.04).

Μ.7. Διαμόρφωση των αποτελεσμάτων σε συνάρτηση με τα στάδια της νεφρικής ανεπάρκειας

Η ΧΝΑ ορίζεται ως η νεφρική βλάβη με σπειραματική διήθηση μικρότερη του 60 ml/min για 3 μήνες ή και περισσότερο. Επίσης, χαρακτηρίζεται από προοδευτικότητα που καταλήγει σε τελικού σταδίου νεφρική ανεπάρκεια. Καθόσον η κρεατινίνη ορού (που συνήθως χρησιμοποιείται ως δείκτης της νεφρικής λειτουργίας) επηρεάζεται από ποικίλα αίτια (τεχνικά, ενδογενείς ουσίες,

εξωγενείς ουσίες, την επαναρρόφηση της κρεατινίνης, ηλικία, φύλο, βάρος σώματος, μυϊκή μάζα, δίαιτα, φάρμακα) η κάθαρση κρεατινίνης είναι ο πιο αντιπροσωπευτικός δείκτης της νεφρικής λειτουργίας. Σύμφωνα με τα επίπεδα της νεφρικής λειτουργίας η σταδιοποίηση περιλαμβάνει 5 στάδια:

Στάδιο 1	GFR	120-90	*ml/min*	Φυσιολογική νεφρική λειτουργία
Στάδιο 2	GFR	<90-60	*ml/min*	Πρώιμη νεφρική ανεπάρκεια
Στάδιο 3	GFR	<60-30	*ml/min*	Ήπια νεφρική ανεπάρκεια
Στάδιο 4	GFR	<30-15	*ml/min*	Προτελικού σταδίου νεφρική ανεπάρκεια
Στάδιο 5	GFR	<15	*ml/min*	Τελικό στάδιο νεφρικής ανεπάρκειας

Έτσι, νεφρική δυσλειτουργία μπορεί να υπάρχει και με σχεδόν φυσιολογικά επίπεδα κρεατινίνης ορού. Ο ρυθμός απέκκρισης λευκωματίνης στα ούρα, κατά την έναρξη της νόσου θεωρείται ως ο πλέον αξιόπιστος δείκτης για την εξέλιξη της νεφρικής νόσου. Σύμφωνα με την ανωτέρω σταδιοποίηση οι ασθενείς διαχωρίστηκαν σε τρεις ομάδες ανάλογα με τα επίπεδα κάθαρσης κρεατινίνης:

	Κάθαρση κρεατινίνης *(ml/min)*	**Ασθενείς (n=158)**	**Άνδρες (n=75)**	**Γυναίκες (n=73)**
Ομάδα 1	≥60	88 (56,6%)	44	44
Ομάδα 2	<60 και ≥30	40 (25.4%)	14	26
Ομάδα 3	<30	30 (19%)	17	13
	Σύνολο	**158**		

	Ηλικίες ασθενών *(έτη)*	**p**
Ομάδα 1	60.82±10.43	1/2=0.0008
Ομάδα 2	66.90±8.47	2/3=0.02
Ομάδα 3	65.41±6.91	1/3=0.0001

	Διάρκεια ΣΔ *(μήνες)*	**p**
Ομάδα 1	97.10±93.29	1/2=0.0039
Ομάδα 2	150.30±88.22	2/3=0.0003
Ομάδα 3	184.55±109.39	1/3=0.00004

	Διάρκεια ΑΥ *(μήνες)*	
Ομάδα 1	114.66±99.15	
Ομάδα 2	140.57±102.34	
Ομάδα 3	97.07±75	p=NS

Σχόλια:

1. Οι 88 ασθενείς (56%) βρισκόταν σε επίπεδα φυσιολογικής νεφρικής λειτουργίας ή πρώιμης νεφρικής ανεπάρκειας.
2. Η μέση ηλικία των ασθενών στις τρεις ομάδες διέφερε στατιστικά σημαντικά (p=0.0001) κυρίως η 1 με 2 ομάδα και (p=0.0008) η 1 με 3 ομάδα (p=0.02) Ομοίως οι ομάδες αυτές διέφεραν σημαντικά και στη διάρκεια του ΣΔ 2.
3. Η διάρκεια της ΑΥ δεν διέφερε στις τρεις ομάδες των ασθενών. Στις δύο πρώτες ομάδες η εμφάνιση της ΑΥ ήταν περίπου στα ίδια χρονικά όρια με την εμφάνιση του ΣΔ 2 (p=0.85, p=0.99). Στην ομάδα 3 η διάρκεια του ΣΔ 2 ήταν σαφώς μεγαλύτερης διάρκειας από την εμφάνιση της ΑΥ (p=0.013).

Κλινικά χαρακτηριστικά

		Ομάδα 1 (n=88)	Ομάδα 2 (n=40)	Ομάδα 3 (n=30)	p
BMI	*(Kg/ύψος^2)*	29.78±3.9	28.55±5.8	28.36±4.5	NS
W	*(cm)*	105.1±9.9	104.4±11.3	104.32±9.6	NS
ΣΑΠ	*(mmHg)*	139.47±16.6	139.8±13.6	142 ±14.4	NS
ΔΑΠ	*(mmHg)*	82.63±9.7	80.1±9.33	78.96±9.24	NS
Σφύξεις/*min*		69.9±5.6	70.37±4.8	71.3±6.3	NS
Περιφερική αγγειοπάθεια		4 (4.6%)	6 (15%)	11 (37.9	NS

Ατομικό ιστορικό

	Ομάδα 1 (n=88)	Ομάδα 2 (n=40)	Ομάδα 3 (n=30)	p
ΑΥ	70 (79.55%)	35 (87.5%)	28 (96.55%)	NS
Στεφανιαία νόσος	10 (11.36%)	8 (30%)	8 (27.6%)	NS
Δυσλιπιδαιμία	26 (29.55%)	13 (32.5%)	7 (24.2%)	NS
Θυρεοειδοπάθεια	5 (5.75%)	3 (7.5%)	1 (3.5%)	NS

Κληρονομικό ιστορικό

	Ομάδα 1 (n=88)	Ομάδα 2 (n=40)	Ομάδα 3 (n=30)	p
ΣΔ 2	63 (71.59%)	25 (62.5%)	16 (59.2%)	NS
ΑΥ	46 (52.3%)	28 (70%)	13 (44.83%)	NS
Στεφανιαία νόσος	15 (17.1%)	6 (15%)	3 (10.3%)	NS

Οι ασθενείς των τριών ομάδων δεν διέφεραν ως το ατομικό και κληρονομικό τους ιστορικό. Ομοίως δεν διέφεραν ως προς τους δείκτες παχυσαρκίας, την περιφερική αγγειοπάθεια και είχαν ίδιες μέσες τιμές ΣΑΠ και ΔΑΠ.

Εργαστηριακά ευρήματα

Σχόλια:

Ανάλογα με το βαθμό έκπτωσης της νεφρικής λειτουργίας επηρεάστηκε ο Ht και τα ΑΜΠ των ασθενών και μάλιστα η μεγαλύτερη στατιστική διαφορά ήταν μεταξύ $1^{ης}$ και $3^{ης}$ ομάδας.

1. Η γλυκόζη νηστείας καθώς και οι μέσες τιμές HbA_1c% ήταν ίδιες στις τρεις ομάδες (p=NS).
2. Το UA, το κάλιο, το μαγνήσιο καθώς και το χλώριο του ορού ήταν σε σημαντικότερα υψηλότερα επίπεδα και σε άμεση συνάρτηση με την επιβάρυνση της νεφρικής λειτουργίας.
3. Το ασβέστιο και ο φωσφόρος του ορού διαμορφώνονται αντιστρόφως ανάλογα με την επιβάρυνση των επιπέδων της νεφρικής λειτουργίας. Προϊούσης της νεφρικής ανεπάρκειας το ασβέστιο είχε στατιστικά σημαντική μείωση ενώ ο φωσφόρος αύξηση.
4. Τα επίπεδα μικρολευκωματουρίας - λευκωματουρίας διέφεραν επίσης σημαντικά στις τρεις ομάδες, επηρεάζοντας αντιστρόφως και τα ολικά λευκώματα του ορού μέσω των χρόνιων απωλειών. Η λευκωματουρία επικρατούσε στους ασθενείς της ομάδας 3.
5. Παρόλο που οι τρεις ομάδες διέφεραν στατιστικά σημαντικά ως προς τα επίπεδα της νεφρικής λειτουργίας και της μικρολευκωματουρίας-λευκωματουρίας δεν βρέθηκε καμία διαφορά ως προς την T CHOL, TRG, την HDL CHOL και LDL CHOL του ορού. Διαφορά προέκυψε στις μέσες τιμές της Apo A.
6. Ανάλογα με το βαθμό έκπτωσης της νεφρικής λειτουργίας επηρεάσθηκαν και οι ηλεκτρολύτες των ούρων. Προϊούσης της νεφρικής ανεπάρκειας μειώθηκαν οι απεκκρίσεις καλίου, ασβεστίου, φωσφόρου και ουρικού οξέως. Οι απεκκρίσεις μαγνησίου και χλωρίου δεν διαφοροποιήθηκαν ενώ οι απεκκρίσεις του νατρίου έδειξαν ομοίως σημαντική διαφορά στις τρεις ομάδες. Οι ασθενείς με τη μεγαλύτερη επιβάρυνση της νεφρικής λειτουργίας είχαν και τη χαμηλότερη απέκκριση νατρίου.

Μ.8. Η κατανομή των πολυμορφισμών των γονιδίων του συστήματος RAS. Συσχετισμοί των κατανομών με την συνύπαρξη ΑΠ και λευκωματουρίας

Α. Το γονίδιο του αγγειοτενσινογόνου (AGT) - ο πολυμορφισμός M235T

Στο σύνολο των μελετηθέντων ασθενών βρέθηκε η παρακάτω κατανομή των γονοτύπων του πολυμορφισμού M235T:

Γονότυποι	*Ασθενείς*
MM	42 (27.8%)
MT	75 (49.66%)
TT	34 (22.51%)

Σε συγκριτική μελέτη με 115 άτομα control, (χωρίς ΣΔ η ΑΥ) που διενεργήθηκε στο Εξωτερικό Νεφρολογικό Ιατρείο, την αντίστοιχη χρονική περίοδο καταγράφηκε η κάτωθι κατανομή.

Κατανομή των γονοτύπων του πολυμορφισμού AGT M235T

Γονότυποι	*Ασθενείς (n=150)*	*Ομάδα ελέγχου (n=115)*	*p*
MM	42 (27.8%)	33 (28.3%)	NS
MT	75 (49.66%)	68 (59.3%)	NS
TT	34 (22.51%)	14 (12.4%)	<0.05

Κατανομή των γονοτύπων του πολυμορφισμού AGTM235T στους ασθενείς σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου

Σχόλιο:

Το ποσοστό του γονοτύπου TT είναι στατιστικά σημαντικά αυξημένο στους ασθενείς με ΣΔ 2 σε σχέση με την ομάδα ελέγχου (22.5% vs 12.4%).

Β. Το γονίδιο του ACE - Πολυμορφισμός I/D

Η κατανομή των γονοτύπων του πολυμορφισμού ACE I/D ήταν:

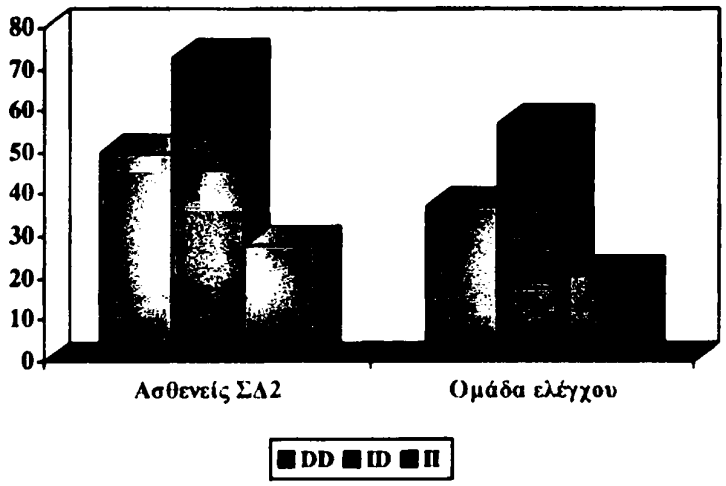
Γονότυποι	*Ασθενείς (n=151)*
DD	50 (33.11%)
ID	73 (48.3%)
II	28 (18.54%)

Σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου (control):

Γονότυποι	*Ομάδα ελέγχου (n=115)*	*p*
DD	37 (32.46%)	NS
ID	57 (49.12%)	NS
II	21 (18.42%)	NS

Σχόλιο:

Η κατανομή των γονοτύπων δεν διέφερε ανάμεσα στους ασθενείς με ΣΔ 2 και την ομάδα ελέγχου.



Κατανομή των γονοτύπων του πολυμορφισμού ACE ID στους ασθενείς σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου

Γ. Το γονίδιο του υποδοχέα της AII Τύπου1 (AT_1R)-Πολυμορφισμός A1166C

Στους ασθενείς η κατανομή των γονοτύπων του πολυμορφισμού A1166C ήταν:

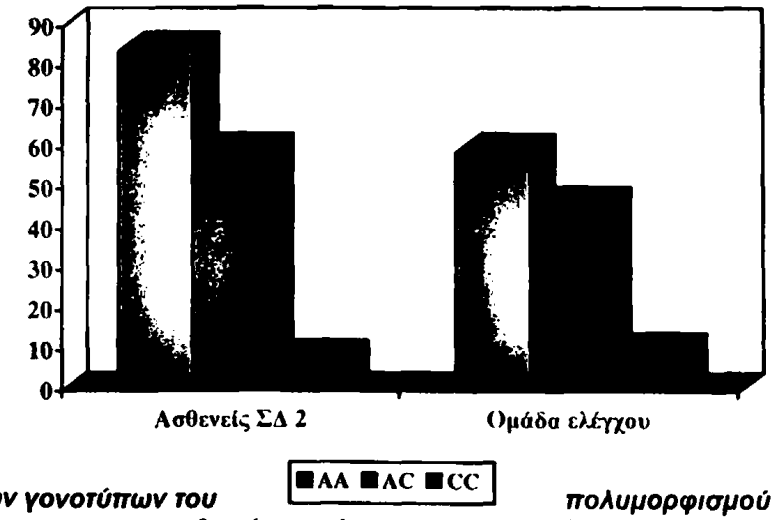
Γονότυποι του γονιδίου (AT_1R) A1166C

Γονότυποι	*Ασθενείς*	*(%)*
AA	84	55.63
AC	59	39.07
CC	8	5.22

Σχόλιο:

Σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου η κατανομή των γονοτύπων του πολυμορφισμού A1166C δεν διέφερε από τους ασθενείς με ΣΔ 2.

Γονότυποι	Ομάδα ελέγχου	P
AA	59 (51.35%)	NS
AC	46 (39.64%)	NS
CC	10 (9.01%)	NS



Κατανομή των γονοτύπων του πολυμορφισμού AT1R A1166C στους ασθενείς σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου

Κατανομή των γονότυπων των Πολυμορφισμών AGT M235T / ACE ID / AT_1R A1166C σε συνάρτηση

A. Με μέσες τιμές κάθαρσης κρεατινίνης (ml/min/)

AGT M235T		ACE ID		AT_1R A1166C	
MM	73.15±34.64	DD	71.82±41.05	AA	67.93±36.7
MT	65.02±36.8	ID	61.44±35.14	AC	62.96±35.59
TT	58.19±37.4	II	65.72±30.55	CC	62.68±43.82
	p=NS		p=NS		p=NS

B. Με μέσες τιμές μικρολευκωματουρίας (mg/24h)

AGT M235T		ACE ID		AT_1R A1166C	
MM	47.99±51.7	DD	51.55±68.18	AA	58.22±86.53
MT	66.36±96.11	ID	83.56±114.64	AC	73.51±100.41
TT	75.63±121.19	II	31.18±33.40	CC	20.32±16.81
	p=NS		p=NS		p=NS

Σχόλιο:

Οι μέσες τιμές κάθαρσης κρεατινίνης και μικρολευκωματουρίας δεν εμφάνιζαν διαφορές σε κανένα από τους μελετηθέντες γονότυπους.

Γ. Με μέσες τιμές λευκωματουρίας (mg/24h)

AGT M235T		ACE ID		AT_1R A1166C	
MM	1275.78±3558.7	DD	950.44±1647.6	AA	1095.14±1852
MT	1217.47±1889.2	ID	1616.32±3061.2	AC	1085.4±1520
TT	1125.33±1575.7	II	635.92±1062.6	CC	3364±7553.5
	p=NS		p=0.06 (ID/II=0.033)		p=NS (p CC/AA= 0.01 p CC/AC =0.011)

Σχόλιο:

Οι μέσες τιμές τις λευκωματουρίας διέφεραν μεταξύ των γονότυπων ID/II (p=0.033) με υψηλότερη μέση τιμή λευκωματουρίας στο ID γονότυπο. Ομοίως προέκυψε διαφορά μεταξύ των γονοτύπων CC/AA (p=0.01) και CC/AC (p=0.011) στους πολυμορφισμούς του γονιδίου $AT_1RA1166C$ όπου οι ασθενείς με γονότυπο CC παρουσίαζαν υψηλότερη μέση τιμή λευκωματουρίας.

Κατανομή των γονότυπων ανάλογα με τα επίπεδα λευκωματουρίας

Γονότυποι	Φυσιολογική μικρολευκωματουρία *(Ομάδα Α)*	Μικρολευκω-ματουρία *(Ομάδα Β)*	Λευκω-ματουρία *(Ομάδα Γ)*	p
AGTM235T	*(n=60)*	*(n=44)*	*(n=46)*	
MM	16 (26.66%)	16 (36.36%)	9 (19.56%)	NS
MT	29 (48.3%)	22 (50%)	24 (52.17%)	NS
TT	15 (25%)	6 (13.63%)	13 (28.2%)	NS
ACE ID	*(n=61)*	*(n=44)*	*(n=46)*	
DD	22 (36.06%)	17 (38.6%)	11 (23.9%)	NS
ID	24 (39.34%)	21 (47.7%)	27 (58.6%)	NS
II	15 (24.59%)	6 (13.6%)	8 (17.39%)	NS
AT_1R A1166C	*(n=60)*	*(n=44)*	*(n=46)*	
AA	34 (56.6%)	24 (54.54%)	25 (54.34%)	NS
AC	23 (38.3%)	18 (40.3%)	18 (39.1%)	NS
CC	3 (5%	2 (4.54%)	3 (6.52%)	NS

Σχόλιο:

Η κατανομή των γονοτύπων ως προς την ύπαρξη μικρολευκωματουρίας και λευκωματουρίας δεν διέφερε ανάμεσα στις ομάδες.

Κατανομή των γονοτύπων σε υπερτασικούς – νορμοτασικούς ασθενείς

Γονότυποι	*Νορμοτασικοί n=21*	*Υπερτασικοί n=130*	*p*
	Πολυμορφισμός AGT M235T		
MM	11 (52.38%)	31 (23.84%)	NS
MT	9 (42.85%)	66 (50.76%)	NS
TT	1 (4.76%)	33 (25.78%)	0.037*
	Πολυμορφισμός ACE ID		
DD	6 (28.5%)	44 (33.84%)	NS
ID	12 (57.1%)	61 (46.92%)	NS
II	3 (14.28%)	25 (19.23%)	NS
	Πολυμορφισμός AT_1R A1166C		
AA	12 (57.14%)	71 (54.6%)	NS
AC	8 (38.09%)	51 (39.6%)	NS
CC	1 (4.76%)	8 (6.15%)	NS

Σχόλιο:

- Ο επιβαρυντικός γονότυπος TT του πολυμορφισμού του γονιδίου AGTM235T φάνηκε να είναι στατιστικά αυξημένος στους υπερτασικούς ασθενείς (p=0.037).

Κατανομή των γονοτύπων σε σχέση με τα επίπεδα ρύθμισης της ΑΠ

Γονότυποι	*ΑΥ <130/85 mmHg (n=23)*	*ΑΥ ≥130/85 mmHg (n=128)*
	Πολυμορφισμός AGT M235T	
MM	6 (26.09%)	36 (28.18%)
MT	12 (52.17%)	63 (49.22%)
TT	5 (21.17%)	29 (22.66%)
	Πολυμορφισμός ACE ID	
DD	6 (21.74%)	44 (34.18%)
ID	5 (26.09%)	23 (17.97%)
II	12 (52.17%)	61 (47.66%)
	Πολυμορφισμός AT_1R A1166C	
AA	15 (65.22%)	69 (53.91%)
AC	7 (30.43%)	52 (40.63%)
CC	1 (4.35%)	7 (5.47%)

Σχόλιο:

Δεν υπάρχει θετική συσχέτιση της κατανομής των γονοτύπων των γονιδίων του RAS με την βαρύτητα της ΑΠ.

Κατανομή των επιβαρυντικών γονοτύπων των γονιδίων στους υπερτασικούς ασθενείς -νορμοτασικούς ασθενείς με ΣΔ

Γονότυποι	*Νορμοτασικοί*	*Υπερτασικοί*	*p*
	Πολυμορφισμός AGTM235T		
MM+MT	20 (95.23%)	97 (74.61%)	0.037
TT	1 (4.76%)	33 (25.78%)	0.037
	Πολυμορφισμός ACE ID		
ID+II	15 (71.42%)	86 (66.15%)	NS
DD	6 (28.57%)	44 (33.84%)	NS
	Πολυμορφισμός AT_1R A1166C		
AA+ AC	20 (95.23%)	122 (93.84%)	NS
CC	1 (4.76%)	8 (6.15%)	NS

Δεν βρέθηκαν διαφορές στη κατανομή των επιβαρημένων γονότυπων εκτός του TT γονότυπου του πολυμορφισμού AGTM235T μεταξύ των υπερτασικών ασθενών και νορμοτασικών ατόμων.

Μ.9. Η κατανομή των πολυμορφισμών του γονιδίου της α-adducin Gly460Trp. Συσχετισμοί των κατανομών με την συνύπαρξη ΑΠ και λευκωματουρίας

Κατανομή γονότυπων της α-adducin Gly460Trp				
Γονότυποι	*Ασθενείς (n=150))*	*Ομάδα ελέγχου (n=150)*	*Άνδρες (n=72)*	*Γυναίκες (n=78)*
GG	100 (66.6 %)	105 (70%)	43 (59.7%)	57 (57.73%)
GT	39 (25.6%)	40 (26.7%)	23 (31.9%)	16 (20.5%)
TT	11 (7.7%)	5 (3.3%)	6 (8.33%)	5 (6.41%)
				p= NS

Κατανομή των γονότυπων σε συσχέτιση με τα επίπεδα λευκωματουρίας

Γονότυποι α-adducin Gly460Trp	Φυσιολογική μικρολευκω-ματουρία (Ομάδα Α) (n=60)	Μικρολευκω-ματουρία (Ομάδα Β) (n=43)	Λευκωμα-τουρία (Ομάδα Γ) (n=47)	p
GG	41 (68.3%)	30 (69.8%)	28 (59.6%)	NS
GT	15 (25%)	12 (27.9%)	12 (25.5%)	NS
TT	4 (6.7%)	1 (2.3%)*	7 (14.9%)*	NS
				p*=0.04

Γονότυποι της α-adducin	*Νορμοτασικοί (n=21)*	*Υπερτασικοί (n=130)*
GG	14 (66.6%)	86 (66.7%)
GT	6 (28.6%)	33 (25.6%)
TT	1 (4.7%)	10 (7.7%)
		p= NS

Σχόλια:

- Η κατανομή των γονοτύπων δεν διέφερε ανάμεσα στους ασθενείς με ΣΔ 2 και την ομάδα ελέγχου, καθώς και στους υπερτασικούς και νορμοτασικούς ασθενείς.
- Ο επιβαρυντικός γονότυπος TT βρέθηκε να είναι στατιστικά αυξημένος στους ασθενείς με λευκωματουρία, συγκριτικά με τους ασθενείς με μικρολευκωματουρία.

Μ.10. Διαμόρφωση των αποτελεσμάτων σε συνάρτηση με τα επίπεδα μικρολευκωματουρίας-λευκωματουρίας

Οι ασθενείς σταδιοποιήθηκαν ανάλογα με τα επίπεδα της μικρο-λευκωματουρίας -λευκωματουρίας σε 3 ομάδες.

Ομάδα	Επίπεδα λευκωματουρίας		
Α	Με φυσιολογική απέκκριση λευκωματίνης	≤29	mg/24h
Β	Μικρολευκωματουρία	30-299	mg/24h
Γ	Λευκωματουρία	≥300	mg/24h

Ομάδα	Άνδρες	Γυναίκες	Μέση τιμή ηλικίας *(έτη)*	n
Α	16	45	64.38±9.35	61
Β	27	17	60.97±10.2	44
Γ	28	19	64.12±8.3	47
	p=0.001		ολικό p=NS	152
			ομάδα Β/Γ & Α/Β p=∞	

Ατομικό αναμνηστικό

	Ομάδα A (n=61)	B (n=44)	Γ (n=47)	p
ΑΥ	48 (78.7%)	35 (79.6%)	46 (97.9%)	NS*
Στεφανιαία νόσος	10 (16.4%)	5 (11.36%)	11 (23.4%)	NS
Δυσλιπιδαιμία	17 (27.9%)	12 (27.3%)	15 (31.9%)	NS
Διάρκεια ΣΔ *(μήνες)*	100±81.34	119.8±92.06	178.15±115.5	p=0.0002**

* *Ομάδα Α vs Ομάδα Γ p=0.005, Ομάδα Β vs Ομάδα Γ p=0.0081*
***Ομάδα Α vs. Ομάδα Γ p=0.00005 Ομάδα Β vs Ομάδα Γ p=0.004*

Κληρονομικό αναμνηστικό

Ομάδα	Α	Β	Γ	p
ΑΥ	34 (55.7%)	24 (54.55%)	26 (55.3%)	NS
Στεφανιαία νόσος	18 (29.5%)	14 (31.8%)	19 (40.5%)	NS
Δυσλιπιδαιμία	11 (18 %)	9 (20.45%)	4 (8.5%)	NS
Κάπνισμα	3 (5%)	7 (15.9%)	5 (10.6%)	NS

Κλινικά χαρακτηριστικά

Ομάδα	Α	Β	Γ	p
ΣΑΠ *(mmHg)*	138.2±17.6	140.5±14.7	142.2±13	NS
ΔΑΠ *(mmHg)*	81.5±9	82.9±9.5	79.7±10.5	NS
Σφύξεις/*min*	68.7±5.6	70.36±4.5	71.9±5.8	0.009
Περιφερική αγγειοπάθεια	3 (4.9%)	3 (6.8%)	16 (34.1%)	NS*
W *(cm)*	103.7±10.6	105.5±8.9	105.2±10.3	NS
BMI *(Kg/ύψος^2)*	30.1±4.8	28.6±3.8	28.5±4.8	NS
		*p Α/Γ =0.01, p Β/Γ=0.02		

Σχόλια:

1. Η ομάδα Β περιελάμβανε ασθενείς μικρότερης ηλικίας.
2. Η διάρκεια του ΣΔ ήταν μεγαλύτερη στην Γ ομάδα.
3. Η ΑΥ συμβάδιζε χρονικά στην εμφάνιση της με τον ΣΔ για τις ομάδες Α και Β και ήταν σε υψηλά ποσοστά. Στους ασθενείς της ομάδας Γ (97.9%) η ΑΥ επικρατούσε. Η ομάδα αυτή είχε ήδη νεφρική ανεπάρκεια.
4. Το κληρονομικό ιστορικό των ασθενών δεν διέφερε.
5. Τα κλινικά χαρακτηριστικά των 3 ομάδων ως προς τις μέσες τιμές της ΑΥ (ΣΑΠ, ΔΑΠ) και τους δείκτες παχυσαρκίας δεν διέφεραν. Ωστόσο η περιφερική αγγειοπάθεια επικρατούσε στην ομάδα Γ.
6. Αναλύθηκαν οι μέσες τιμές ΑΠ των ασθενών ανάλογα με τη συνύπαρξη ή όχι ΑΥ, τη λήψη α ΜΕΑ και ανταγωνιστών των υποδοχέων ΑΤ1 της ΑΙΙ.

Ασθενείς χωρίς ΑΠ

		Ομάδα Α (n=13)	Ομάδα Β (n=9)	Ομάδα Γ (n=1)	p
ΣΑΠ	*(mmHg)*	138.5±17.3	140.6±14.7	141.5±13.4	NS
ΔΑΠ	*(mmHg)*	81.5±8.8	83±0.4	79.5±2.4	NS
αΜΕΑ +ΑΤ1R		0	0	0	
Διάρκεια ΣΔ	*(μήνες)*	78.5±58.6	123.3±127.5	120±0	NS

Ασθενείς με ΑΠ

		Ομάδα Α (n=48)	Ομάδα Β (n=35)	Ομάδα Γ (N=46)	p
ΣΑΠ	*(mmHg)*	141.5±16.9	142±15.4	137.9±14.15	NS*
ΔΑΠ	*(mmHg)*	81.6±9	83.8±9.8	79.7±10.5	NS**
ΜΤ αντι-υπερτασικών/ασθενή		1.7	1.5	2.4	
αΜΕΑ +ΑΤ1R		29 (48.3%)	21 (47.7%)	35 (74.4%)	NS
Διάρκεια ΣΔ	*(μήνες)*	96.6±80.9	119.9±92	169.6±117.1	0.000***
Διάρκεια ΑΠ	*(μήνες)*	125.17±56	104.43±91.4	11413±101.2	NS
Συσχετίσεις διάρκειας ΑΠ και ΣΔ ανά ομάδα		p=0.07	p=NS	p=0.016	

* *p Ομάδα Β vs Ομάδα Γ=0.037*
** *p Ομάδα Α vs Ομάδα Γ=0.03 και Ομάδα Β vs Ομάδα Γ=0.05*
*** *p Ομάδα Β vs Ομάδα Γ =0.0001 και Ομάδα Β vs Ομάδα Γ=0.013*

Σχόλια:

1. Οι ασθενείς χωρίς ΑΥ ανεξάρτητα από τα επίπεδα της λευκωματουρίας δεν εμφάνιζαν στατιστική διαφορά στις μέσες τιμές ΣΑΠ και ΔΑΠ. Κανείς εκ των ασθενών από τις ομάδες Β και Γ δεν ελάμβανε νεφροπροστασία μέσω των α ΜΕΑ+ΑΤ1R
2. Οι ασθενείς με ΑΥ είχαν ίδια επίπεδα ΔΑΠ. Όμως η ΣΑΠ ήταν χαμηλότερη στην ομάδα της λευκωματουρίας. Οι ασθενείς αυτοί ελάμβαναν περισσότερα αντι-υπερτασικά σκευάσματα και σε υψηλότερα ποσοστά από την κατηγορία των α ΜΕΑ+ΑΤ1R

Εργαστηριακά ευρήματα

		Ομάδα Α	Ομάδα Β	Ομάδα Γ	p *(ολικό)*
Ht	*(%)*	40.94±3	40.40±5.15	36.34±5	∞
Λευκά	*(10^3/μl)*	6699±1676	7040±1517*	7357±1637*	0.004*
ΑΜΠ	*(10^3/μl)*	335370±131230	401930±172060	320730±136690	0.02

Βιοχημικός έλεγχος

		Ομάδα A	B	Γ	p (ολικό)
Γλυκόζη	*(mg/dl)*	174.98±49	187.34±74	171.85±76	NS
Κρεατινίνη	*(mg/dl)*	0.9±0.2	1.2±0.4	2.5±1.6	∞
Ουρία	*(mg/dl)*	37.2±12.4	42.7±17	93.5±56	∞
K^+	*(mEq/L)*	4.6±0.4	4.7±0.6	5±0.6	0.001
Na^+	*(mEq/L)*	142.9±2.5	142±2.6	141.9±2.4	NS
Ca^{++}	*(mg/dl)*	9.66±0.3	9.46±0.4	8.9±0.7	∞
PO_4^-	*(mg/dl)*	3.3±5.3	3.3±5.4	3.9±0.9	∞
UA	*(mg/dl)*	5.6±1.3	5.7±1.6	7.4±1.7	∞
Cl^-	*(mEq/L)*	103.1±6.3	102.7±3.5	105.1±3.9	0.045
Mg^{++}	*(mg/dl)*	1.6±0.2	1.7±0.4	1.7±0.1	NS
TPR	*(g/dl)*	7.6±0.5	7.5±0.6	7.2±0.5	0.00008
Κάθαρση κρεατινίνης *(ml/min)*		78.94±29	77.31±37.6	37.2±27	∞
HbA_1c	(	8.9±2.3	9.3±2.6	9.1±2.5	NS

Οι κύριες στατιστικές διαφορές προέκυπταν από τις ομάδες **Α/Γ και Β/Γ.*

Λιπιδαιμικό προφίλ

		Ομάδα A	B	Γ	p
T CHOL	*(mg/dl)*	234.45±49	247.34±55	240.19±57	NS
TRG	*(mg/dl)*	158.9±91*	211.34±199*	176.44±79.9	NS
HDL CHOL	*(mg/dl)*	43.06±11	44.65±12	43.38±13.45	NS
LDL CHOL	*(mg/dl)*	159.56±45	167.86±50.8	161.33±45	NS
Apo A	*(mg/dl)*	144.6±21	148.73±24	140.41±32	NS
Apo B	*(mg/dl)*	130.44±34	142.69±38	124.18±38	0.06
Apo E	*(mg/dl)*	44.7±11.9	42±15.7	37.2±14.7	NS
Lp(a) *median*	*(mg/dl)*	9.7	12.2	10.1	NS

TRG: **A/B p=0.040*

Σχόλια:

1. Το γλυκαιμικό προφίλ δεν διέφερε. Οι ασθενείς ανεξάρτητα ομάδας, είχαν ανεπαρκή ρύθμιση της γλυκόζης.
2. Στην ομάδα Γ οι ασθενείς είχαν επηρεασμένη τη νεφρική λειτουργία. Λόγω της νεφρικής ανεπάρκειας οι αιματολογικοί δείκτες (κυρίως Ht) και βιοχημικές παράμετροι (Cr, K^+, Ca^{++}, PO_4^-, UA, και TPR) ακολουθούσαν τις αναμενόμενες μεταβολές.
3. Το λιπιδαιμικό προφίλ δεν ήταν ιδιαίτερα διαφοροποιημένο όπως αναμένετο εκτός από τα TRG στις ομάδες Α και Β (p=0.04).
4. Η διάρκεια του ΣΔ ήταν ο κυριότερος παράγοντας για την εμφάνιση και τον καθορισμό της βαρύτητας της λευκωματουρίας.

Ν. ΕΠΑΝΕΚΤΙΜΗΣΗ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕΤΑ ΑΠΟ 5ΕΤΙΑ

Μετά το πέρας της 5ετίας από τους αρχικούς ασθενείς (n=114) εκλήθησαν και βρέθηκαν ή υπήρχαν πληροφορίες για 88 ασθενείς. Εκτιμήθηκαν ως προς τα κλινικά χαρακτηριστικά και προσδιορίσθηκαν εκ νέου οι αιματολογικοί και βιοχημικοί παράμετροι. Κυρίως όμως καταγράφηκαν στους ασθενείς τα παρακάτω δεδομένα:

1. Συμβάματα μη θανατηφόρα: αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, ισχαιμία μυοκαρδίου, έμφραγμα μυοκαρδίου.
2. Νέα εμφάνιση περιφερικής αγγειοπάθειας - καρδιακής ανεπάρκειας.
3. Συμβάματα θανατηφόρα: έμφραγμα μυοκαρδίου, αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια, άλλα αίτια (π.χ. σηψαιμία).
4. Ένταξη σε αιμοκάθαρση: μέθοδος αιμοκάθαρσης (ένταξη σε τεχνητό νεφρό ή περιτοναϊκή κάθαρση). Ανάλυση κλινικο-εργαστηριακών δεδομένων στο χρόνο 0' και στην 5ετία.
5. Ποσοστό ασθενών που διπλασιάσθηκε η κρεατινίνη ορού, ασθενών με λευκωματουρία και μετάπτωση από το στάδιο της μικρολευκωματουρίας σε λευκωματουρία.
6. Συσχέτιση των γονοτύπων των γονιδίων του συστήματος RAS (ACE ID, $AT_1RA1166C$ και AGT M235T) με τα θανατηφόρα ή μη συμβάματα καθώς και με την ένταξη σε εξωνεφρική κάθαρση.

Επανεκτιμήθηκαν **33 άνδρες** (37.5%) και **55 γυναίκες** (62.5%) με εύρος ηλικίας 33-83 έτη.

Ν.1. Δημογραφικά-Κλινικά-Εργαστηριακά αποτελέσματα των ασθενών-Διαφοροποίηση των αποτελεσμάτων στη διάρκεια της 5ετίας

Επιδημιολογικά χαρακτηριστικά (χρόνος 0')	Ασθενείς (N=88)
Ατομικό αναμνηστικό	
ΑΥ	74 (84.1%)
Στεφανιαία νόσος	13 (14.8%)
Δυσλιπιδαιμία	25 (28.4%)

Κληρονομικό αναμνηστικό		
ΣΔ 2		58 (66%)
ΑΥ		49 (55.7%)
Στεφανιαία νόσος		19 (21.6%)
Διάρκεια νόσου *(μήνες)*		
ΣΔ 2		122.24±98.55
ΑΥ	**p=NS**	117.24±96.01

Κλινικά χαρακτηριστικά

		Χρόνος 0	**Μετά 5 έτη**	**p**
ΣΑΠ	*(mmHg)*	139.43±14.62	144.92±18.22	0.018
ΔΑΠ	*(mmHg)*	81.15±10.13	84.74±10.77	0.05
Σφύξεις/*min*		69.91±5.89	72.0±5.41	0.001
Περιφερική αγγειοπάθεια		6	8	
Διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια		44 (50%)	49 (68%)	0.023
W	*(cm)*	103.5±9.9	102.3±10	NS
BMI	*(Kg/ύψος^2)*	29.27±4.68	29.42±4.51	NS

Οι ασθενείς είχαν σε υψηλό ποσοστό ΑΥ [n=74, (84%)]. Από αυτούς, κληρονομικό ΑΥ είχαν οι 45 (51.3%). Στεφανιαία νόσο ανέφεραν 13 ασθενείς και εξ΄ αυτών οι 9 (10.2%) είχαν και θετικό κληρονομικό στεφανιαίας νόσου.

Η διάρκεια του ΣΔ 2 δεν διέφερε από τη διάρκεια της ΑΥ (p=NS).

Κλινικά Ευρήματα

Οι ασθενείς είχαν υψηλές μέσες τιμές τόσο ΣΑΠ όσο και ΔΑΠ και εμφάνιζαν παχυσαρκία κεντρικού τύπου εκφραζόμενη με τους δείκτες W και BMI.

Οι μισοί ασθενείς είχαν ήδη διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια στο χρόνο 0 και μετά την πάροδο της 5ετίας αυξήθηκε. Όταν μελετήθηκαν ως προς τα επιθυμητά επίπεδα ΑΥ και BMI μόνο 13 ασθενείς είχαν ΑΥ <130/85 mmHg και 8 ασθενείς BMI <25. Μετά την παρέλευση της 5ετίας καμία βελτίωση δεν παρατηρήθηκε στους επιζήσαντες ασθενείς ως προς τα επίπεδα ΣΑΠ και ΔΑΠ και δείκτη παχυσαρκίας καθόσον παρουσίαζαν υψηλές μέσες τιμές. Μάλιστα, παρατηρήθηκε και στατιστικά επιβάρυνση της ΣΑΠ και ΔΑΠ, γεγονός που υποδηλώνει την αδυναμία να ρυθμιστούν οι ασθενείς ως προς τα επιθυμητά θεραπευτικά όρια.

Εργαστηριακός έλεγχος

		Χρόνος 0	Μετά 5 έτη	p
Αιματολογικός				
Ht	*(%)*	39.77±4.63	39.22±4.31	0.008
Λευκά αιμοσφαίρια	*(10^3/μl)*	6862.3±1471.73	6959±1823	NS
ΑΜΠ	*(10^3/μl)*	380280.7±151.18	245704±66.47	∞
Βιοχημικός		**Χρόνος 0**	**Μετά 5 έτη**	**p**
Γλυκόζη ορού	*(mg/dl)*	179.63±59.9	192.4±63.5	NS
Κρεατινίνη ορού	*(mg/dl)*	1.39±0.84	1.38±1.4	NS
Ουρία ορού	*(mg/dl)*	47.5±27.47	56.9±51.97	0.009
K^+	*(mEq/L)*	4.76±0.56	4.6±0.46	NS
Na^+	*(mEq/L)*	142.58±2.84	141.36±2.0	0.002
Ca^{++}	*(mg/dl)*	9.41±0.46	9.61±2.0	0.05
PO_4	*(mg/dl)*	3.51±0.61	3.58±0.84	NS
Cl^-	*(mEq/L)*	103.17±3.55	103.6±2.4	0.03
Mg^{++}	*(mg/dl)*	1.71±0.35	1.61±2.2	NS
UA	*(mg/dl)*	6.35±1.75	5.2±1.94	0.01
TPR	*(g/dl)*	7.47±0.58	7.47±0.59	NS
Κάθαρση κρεατινίνης	*(ml/min)*	70.68±36.36	57.56±27.4	0.00001
HbA_1c	*(%)*	9.38±2.57	9.33±1.98	NS
Μικρολευκωματουρία	*(mg/24h)*	76.82±101.32	32±68.68	NS
Λευκωματουρία	*(mg/24h)*	987.52±2547.2	598.3±1077.3	NS

Οι ασθενείς κατά τον χρόνο 0 κάλυπταν ένα ευρύ φάσμα νεφρικής λειτουργίας με εύρος κρεατινίνης ορού 1.39-5.2 mg/dl και μέση τιμή 1.39±0.84 mg/dl. Στο διάστημα της 5ετίας από αυτούς απεβίωσαν οι 16 ασθενείς ενώ 14 εντάχθηκαν σε αιμοκάθαρση. Οι υπόλοιποι ασθενείς στην 5ετίας εμφάνιζαν επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας. Τα αρχικά επίπεδα κάθαρσης κρεατινίνης 70.68±36.36 μειώθηκαν σε 57.56±27.4 (p=0.00001). Οι ασθενείς εξακολουθούσαν να έχουν υψηλές τιμές, μη αποδεκτές για τους θεραπευτικούς στόχους, γλυκόζης νηστείας και HbA_1c%.

		Χρόνος 0	Μετά 5 έτη	p
T CHOL	*(mg/dl)*	251.91±53.57	223.6±55.3	0.004
TRG	*(mg/dl)*	196.52±160.29	172.1±143	NS
HDL CHOL	*(mg/dl)*	45.27±11.77	46.4±12.9	NS
LDL CHOL	*(mg/dl)*	172.56±48.15	145.2±35.6	0.0001
Apo A	*(mg/dl)*	146.98±24.39		-
Apo B	*(mg/dl)*	142.98±36.56		-
LDL CHOL / HDL CHOL		3.99±1.36	3.2±0.99	0.0023

Στη διάρκεια της 5ετίας το λιπιδαιμικό προφίλ έδειξε βελτίωση στις τιμές της T CHOL και LDL CHOL, παρότι μετέπεσαν στην πλειονότητά τους σε παθολογικά επίπεδα μικρολευκωματουρίας, γεγονός που πιθανά να οφείλεται σε υψηλότερο

αριθμό ασθενών (n=17) σε αγωγή με στατίνες versus n=7 κατά τον χρόνο 0. Επίσης, ένα ποσοστό ασθενών με λευκωματουρία στον χρόνο 0 εντάχθηκαν σε αιμοκάθαρση και το λιπιδαιμικό τους προφίλ δεν αναλύθηκε ξεχωριστά.

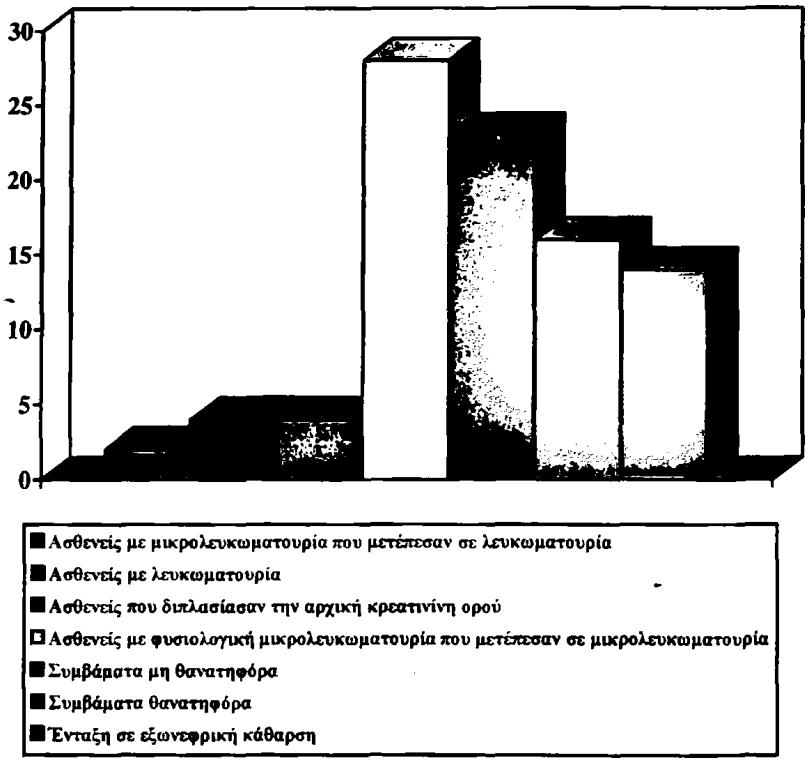
Θεραπευτικές παρεμβάσεις

	Χρόνος 0	Μετά 5 έτη
Αγωγή για ΣΔ		
Αντιδιαβητικά δισκία	66 (68.2%)	34 (60.7%)
Ινσουλίνη	28 (31.8%)	20 (35.7%)
Αγωγή για υπερλιπιδαιμία		
Φιμπράτες	12 (13.6%)	4 (7.1%)
Στατίνες	4 (4.5%)	17 (36.3%)
Αγωγή για ρύθμιση ΑΥ		
Διουρητικά	20 (26.7%)	15 (26.8%)
β-αποκλειστές	16 (21.3%)	15 (26.8%)
α-αποκλειστές	7 (9.3%)	8 (14.2%)
αΜΕΑ	44 (58.7%)	32 (57.14%)
Ανταγωνιστές διαύλων Ca^{++}	45 (60%)	24 (42.8%)
Κεντρικώς δρώντα	0	10 (17.8%)
Ανταγωνιστές υποδοχέων AII	0	9 (16.1%)
Αγγειοδιασταλτικά	0	2 (3.6%)

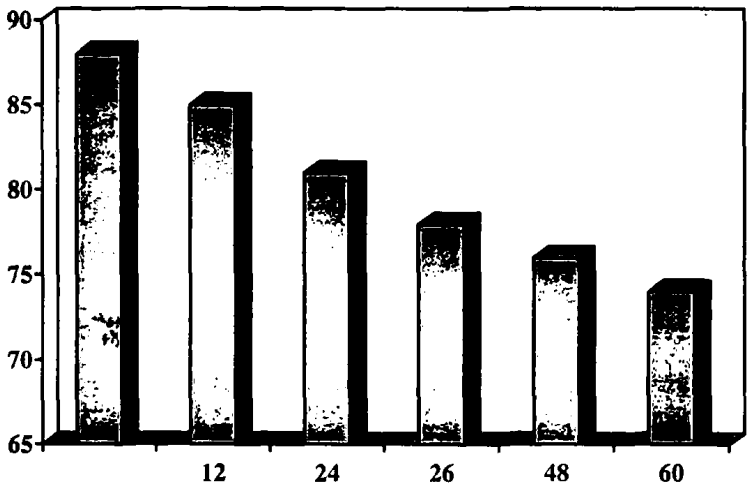
Η θεραπευτική παρέμβαση για τη ρύθμιση του ΣΔ δεν έδειξε τροποποιήσεις στο χρόνο. Ωστόσο, αναφέρθηκε σε μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών τροποποίηση της υπολιπιδαιμικής αγωγής από φιμπράτες σε στατίνες. Στη θεραπευτική παρέμβαση για τη ρύθμιση της ΑΥ υψηλά ποσοστά εξακολουθούσαν να λαμβάνουν αΜΕΑ (58.7% → 57.14% και ανταγωνιστές διαύλων Ca^{++} (60% → 42.8%). Στη διάρκεια της 5ετίας με την εμφάνιση της νέας κατηγορίας των αντι-υπερτασικών φαρμάκων των ανταγωνιστών, των υποδοχέων της AII, προστέθηκε και η κατηγορία αυτή στη θεραπευτική παρέμβαση (n=16.1%).

Ν.2. Συμβάματα στη διάρκεια της 5ετίας

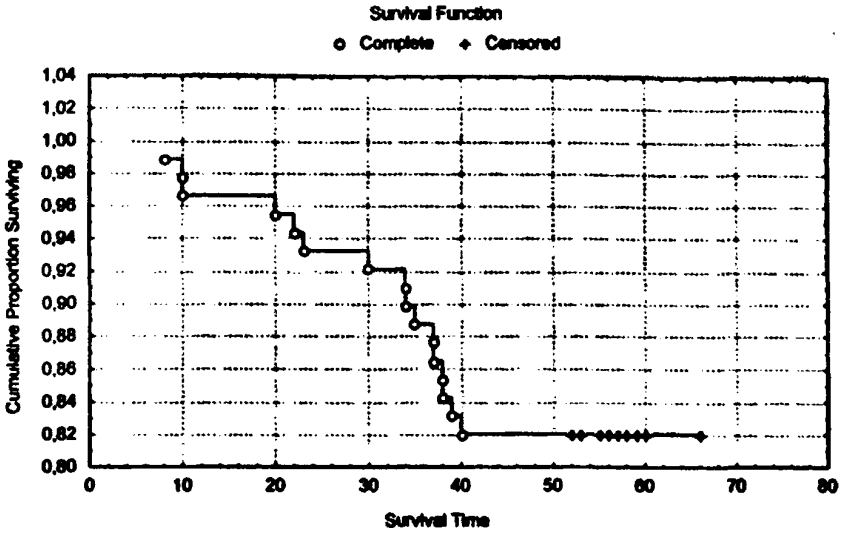
Μετά την παρέλευση 5ετίας	Ασθενείς (n=88)
Ασθενείς με μικρολευκωματουρία που μετέπεσαν σε λευκωματουρία	2 (3.4%)
Ασθενείς με λευκωματουρία	4 (6.8%)
Ασθενείς που διπλασίασαν την αρχική κρεατινίνη ορού	4 (6.8%)
Ασθενείς με φυσιολογική μικρολευκωματουρία που μετέπεσαν σε μικρολευκωματουρία	28 (48.2%)
Συμβάματα μη θανατηφόρα	23 (26.13%)
Συμβάματα θανατηφόρα	16 (18.18%)
Ένταξη σε εξωνεφρική κάθαρση	14 (15.9%)



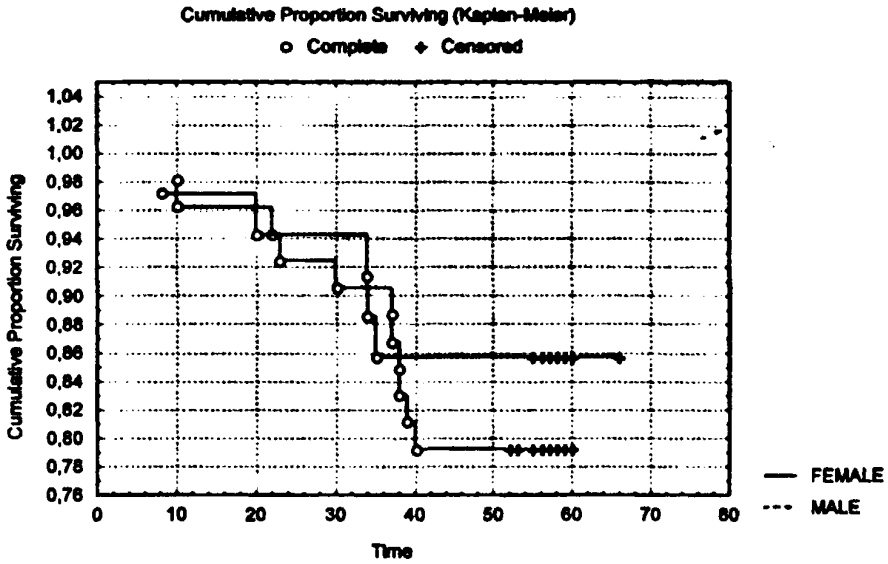
Συμβάματα, ένταξη σε εξωνεφρική κάθαρση και μετάπτωση των επιπέδων της λευκωματουρίας σε άλλο επίπεδο κατά τη διάρκεια της 5ετίας



Ασθενείς εκτός εξωνεφρικής κάθρασης κατά τη διάρκεια της 5ετίας



Επιβίωση των ασθενών κατά τη διάρκεια της 5ετίας



Επιβίωση των ασθενών κατά τη διάρκεια της 5ετίας σε συνάρτηση με το φύλο

<u>Σχόλια:</u>

1. Το 1/3 των ασθενών στη διάρκεια της 5ετίας είχε ενταχθεί σε εξωνεφρική κάθαρση ή απεβίωσε
2. Το 1/4 των ασθενών παρουσίασε ένα ή και περισσότερα μη θανατηφόρα συμβάματα
3. Όλοι οι ασθενείς είχαν πλέον ΔΝ καθώς ανήκαν στο στάδιο της μικρολευκωματουρίας ή λευκωματουρία

Συμβάματα στη διάρκεια της 5ετίας

Συμβάματα μη θανατηφόρα:

Αίτια	Ασθενείς(n=88)
Ισχαιμία μυοκαρδίου	9 (10.22%)
Έμφραγμα μυοκαρδίου	11 (12.5%)
Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο	7 (8%)
Εμφάνιση περιφερικής αγγειοπάθειας	2 (2.2%)
Ολική Καρδιακή ανεπάρκεια *(με επανειλημμένες νοσηλείες για αντιμετώπιση)*	6 (6.8%)
Σύνολο:	**35 συμβάματα**

Θανατηφόρα συμβάματα:

Αίτια	Ασθενείς(%)
Έμφραγμα μυοκαρδίου	9 (10.22%)
Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο	4 (4.5%)
Άλλο αίτιο *(π.χ. σηψαιμία)*	3 (3.4%)

Εκ των ασθενών με μη θανατηφόρα συμβάματα (n=23) οι 4 ασθενείς απεβίωσαν με θανατηφόρο σύμβαμα στην 5ετία. Σύνολο ασθενών με θανατηφόρα ή μη θανατηφόρα συμβάματα (n=35) (39.77%). Οι υπόλοιποι 53 ασθενείς (60.23%) στη διάρκεια της 5ετίας δεν εμφάνισαν κανένα σύμβαμα.

Όταν αναλύθηκαν οι ασθενείς ως προς την ηλικία, το κάπνισμα, τα κλινικά χαρακτηριστικά (επίπεδα ΣΑΠ, ΔΑΠ, περιφερικής αγγειοπάθειας, διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας, δείκτη παχυσαρκίας, ατομικό ιστορικό, ΑΥ, στεφανιαίας νόσου, υπερλιπιδαιμίας) και κληρονομικό ιστορικό (ΣΔ, ΑΥ, ΣΝ) οι ασθενείς δεν διέφεραν στατιστικά.

Επίσης, δεν διέφεραν ως προς τη διάρκεια του ΣΔ 2 και της ΑΥ.

Ωστόσο, διέφεραν στατιστικά ως προς τις παρακάτω παραμέτρους:

		Συμβάματα		
		ΝΑΙ	**ΟΧΙ**	**p**
Κρεατινίνη ορού	***(mg/dl)***	1.79±1.13	1.16±0.49	0.0004
Ουρία ορού	***(mg/dl)***	57.9±36	41.58±19	0.006
K^+ ορού	***(mEq/L)***	4.9±0.59	4.65±0.5	0.02
K^+ ούρων	***(mEq/L)***	50.3±20.8	64.8±20.4	0.0007
Λευκωματουρία	***(mg/24h)***	1702±3877	579.2±1151	0.046

Στις λιπιδαιμικούς παραμέτρους δεν υπήρχε καμία διαφορά καθώς και στη ρύθμιση της γλυκόζης.

Συμπερασματικά:

1. Η επηρεασμένη νεφρική λειτουργία, η σχετική υπερκαλιαιμία και οι υψηλότερες τιμές της λευκωματουρίας αποτελούσαν παράγοντες που συσχετίζονται με τα συμβάματα (θανατηφόρα ή μη).
2. Τα συμβάματα που καταγράφηκαν ήταν κυρίως καρδιαγγειακά ή αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια.

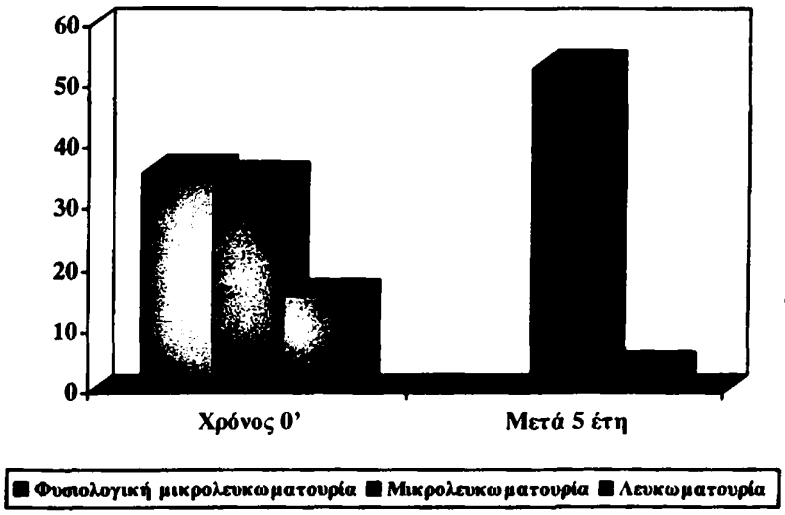
Ν.3. Τα συμβάματα σε συνάρτηση με τα επίπεδα της λευκωματουρίας

Οι ασθενείς στο χρόνο 0 κάλυπταν ένα μεγάλο εύρος ως προς τα επίπεδα της νεφρικής τους λειτουργίας (εύρος κρεατινίνης ορού από 0.70-5.2 mg/dl). Σύμφωνα με τα επίπεδα απέκκρισης λευκωματίνης σε συλλογές ούρων 24h ομαδοποιήθηκαν οι ασθενείς σε 3 ομάδες:

	Ασθενείς	
	Χρόνος 0'	**Μετά 5 έτη**
Φυσιολογική μικρολευκωματουρία	36 (41.4%)	0
Μικρολευκωματουρία	35 (40.2%)	53
Λευκωματουρία	16 (18.4%)	4

Σχόλια:

1. Στην 5ετία κανείς ασθενής δεν βρέθηκε με φυσιολογική μικρολευκωματουρία. Οι ασθενείς είχαν είτε σύμβαμα θανατηφόρο είτε μετέπεσαν σε μικρολευκωματουρία.
2. Η πλειονότητα των ασθενών ανήκε πλέον στην ομάδα της μικρολευκωματουρίας.
3. Η ομάδα της λευκωματουρίας (κατά τον χρόνο 0') είχε τους περισσότερους θανάτους ή ένταξη σε αιμοκάθαρση.



Κατανομή φυσιολογικής μικρολευκωματουρίας, της μικρολευκωματουρίας και της λευκωματουρίας στους ασθενείς, σε χρόνο 0' και μετά την 5ετία

Επίπεδα μικρολευκωματουρίας - λευκωματουρίας και συμβάματα ***(θανατηφόρα ή μη)***

	Ομάδα		
	Α (n=36)	**Β** (n=35)	**Γ** (n=16)
Χωρίς συμβάματα	28 (77.8%)	20 (57.14%)	5 (31.2%)
Σύμβαμα μη θανατηφόρο (1)	7 (19.4%)	8 (22.8%)	4 (25%)
Σύμβαμα θανατηφόρο (2)	0	2 (5.7%)	2 (12.%%)
Συνδυασμός (1+2)	1 (2.7%)	5 (14.3%)	5 (31.2%)
	p=0.001		

Η παρουσία μικρολευκωματουρίας και λευκωματουρίας συνδυάσθηκε με υψηλότερο ποσοστό θανατηφόρων ή μη θανατηφόρων συμβαμάτων.

Επιβίωση των ασθενών και επίπεδα λευκωματουρίας

	Ομάδα		
	Α	**Β**	**Γ**
Επιβίωση (1)	35 (97.2%)	28 (80%)	9 (56%)
Θάνατοι (2)	1 (2.8%)	7 (20%)	7 (44%)
	p_1 (Α/Γ)=0.0011 p_1 (Α/Β)=0.03 p_2 (Α/Γ)=0.017		

Η επιβίωση των ασθενών ήταν σαφώς μεγαλύτερη στην ομάδα Α.

Ομάδα Α: φυσιολογικά επίπεδα μικρολευκωματουρίας

Ομάδα Β: μικρολευκωματουρία

Ομάδα Γ: λευκωματουρία

Άρα η μικρο- και λευκωματουρία αναδείχθηκε ισχυρός παράγοντας για την εμφάνιση συμβαμάτων θανατηφόρων ή όχι.

Ν.4. Τα συμβάματα σε συνάρτηση με την κατανομή των πολυμορφισμών των γονιδίων του συστήματος RAS

Επίπεδα λευκωματουρίας σε συνδυασμό με συμβάματα

Ομάδα Α: χωρίς συμβάματα

Ομάδα Β: συμβάματα μη θανατηφόρα

Ομάδα Γ: συμβάματα θανατηρόφα

Ομάδα Δ: συνύπαρξη θανατηφόρου ή μη συμβάματος

Γονίδιο ACE

Γονότυποι του πολυμορφισμού του γονιδίου ACE ID

Ομάδα	ID	II	DD
Επίπεδα μικρολευκωματουρίας φυσιολογικά (n=34)			
Α	14 (51.8%)	7 (25.9%)	6 (22.3%)
Β	1 (16.7%)	1 (16.7%)	4 (66.6%)
Γ	0	0	0
Δ	0	1 (100%)	0
Επίπεδα μικρολευκωματουρίας παθολογικά (n=34)			
Α	9 (45%)	1 (5%)	10 (50%)
Β	3 (37.5%)	1 (12.5%)	4 (50%)
Γ	1 (50%)	1 (50%)	0
Δ	3 (75%)	1 (25%)	0
Λευκωματουρία (n=16)			
Α	3 (60%)	2 (40%)	0
Β	3 (60%)	0	1 (40%)
Γ	1 (50%)	0	1 (50%)
Δ	2 (40%)	2 (40%)	1 (20%)

Συνδυασμός μη επιβαρυντικών – επιβαρυντικών γονότυπων με συμβάματα ανεξάρτητα από επίπεδα λευκωματουρίας

Ομάδα	ID + II	DD	p
Α	36 (69.2%)	16 (30.8%)	NS
Β+Γ+Δ	21 (67.7%)	11 (34.4%)	NS

Σχόλιο:

Η κατανομή των πολυμορφισμών των γονοτύπων του γονιδίου ACE ID δεν συσχετίσθηκαν με την εμφάνιση θανατηφόρων η μη συμβαμάτων

Γονίδιο AT_1R

Γονότυποι του πολυμορφισμού AT_1R A1166C

Ομάδα	AA	AC	CC
Επίπεδα μικρολευκωματουρίας φυσιολογικά (n=34)			
Α	15 (55.5%)	12 (44.5%)	0
Β	3 (50%)	3 (50%)	0
Γ	0	0	0
Δ	0	1 (100%)	0
Επίπεδα μικρολευκωματουρίας παθολογικά (n=34)			
Α	11 (55%)	8 (40%)	1 (5%)
Β	5 (62.5%)	3 (37.5%)	0
Γ	0	2 (100%)	0
Δ	3 (75%)	1 (25%)	0
Λευκωματουρία (n=16)			
Α	2 (40%)	2 (40%)	1 (20%)
Β	2 (50%)	0	2 (50%)
Γ	1 (50%)	1 (50%)	0
Δ	3 (60%)	2 (40%)	0

Συνδυασμός μη επιβαρυντικών – επιβαρυντικών γονοτύπων

με συμβάματα ανεξάρτητα από επίπεδα λευκωματουρίας

Ομάδα	AA +AC	CC	p
Α	50 (92.2%)	2 (3.8%)	NS
Β+Γ+Δ	30 (93.8%)	2 (6.2%)	NS

Γονίδιο AGT

Γονότυποι του πολυμορφισμού του γονιδίου AGT M235T

Ομάδα	MM	MT	TT
Επίπεδα μικρολευκωματουρίας φυσιολογικά (n=34)			
Α	10 (37%)	13 (48%)	4 (15%)
Β	0	4 (66.6%)	2 (33.4%)
Γ	0	0	0
Δ	0	0	1 (100%)
Επίπεδα μικρολευκωματουρίας παθολογικά (n=34)			
Α	9 (45%)	8 (40%)	3 (15%)
Β	3 (37.5%)	4 (50%)	1 (12.5%)
Γ	0	1 (50%)	1 (50%)
Δ	0	4 (100%)	0
Λευκωματουρία (n=16)			
Α	0	3 (60%)	2 (40%)
Β	3 (75%)	1 (25%)	0
Γ	0	2 (100%)	0
Δ	2 (40%)	0	3 (60%)

Συνδυασμός μη επιβαρυντικών – επιβαρυντικών γονοτύπων

με συμβάματα ανεξάρτητα από επίπεδα λευκωματουρίας

Ομάδα	MM +MT	TT	p
Α	43 (82.7%)	9 (17.3%)	NS
Β+Γ+Δ	24 (75%)	8 (25%)	NS

Κατανομή των γονοτύπων των γονιδίων του RAS

σε συσχέτιση με επιβίωση

Γονότυποι του πολυμορφισμού ACE ID

	ID	II	DD	p
Επιβίωση	33 (47.1%)	12 (17.2%)	25 (35.7%)	
Θάνατος	7 (50%)	5 (35.7%)	2 (14.3%)	NS

Γονότυποι του πολυμορφισμού AGT M235T

	MM	MT	TT	p
Επιβίωση	25 (35.7%)	33 (47.1%)	12 (17.2%)	
Θάνατος	2 (14.3%)	7 (50%)	5 (35.7%)	NS

Γονότυποι του πολυμορφισμού AT_1R A1166C

	AA	AC	CC	p
Επιβίωση	38 (53.5%)	29 (40.8%)	4 (5.7%)	
Θάνατος	7 (50%)	7 (50%)	0	NS

Συνδυασμός μη επιβαρυντικών– επιβαρυντικών γονοτύπων με επιβίωση

Γονότυποι του πολυμορφισμού ACE ID

	ID+II	DD	p
Επιβίωση	45 (64.3%)	25 (35.7%)	NS
Θάνατος	12 (85.7%)	2 (2.3%)	NS

Γονότυποι του πολυμορφισμού AGT M235T

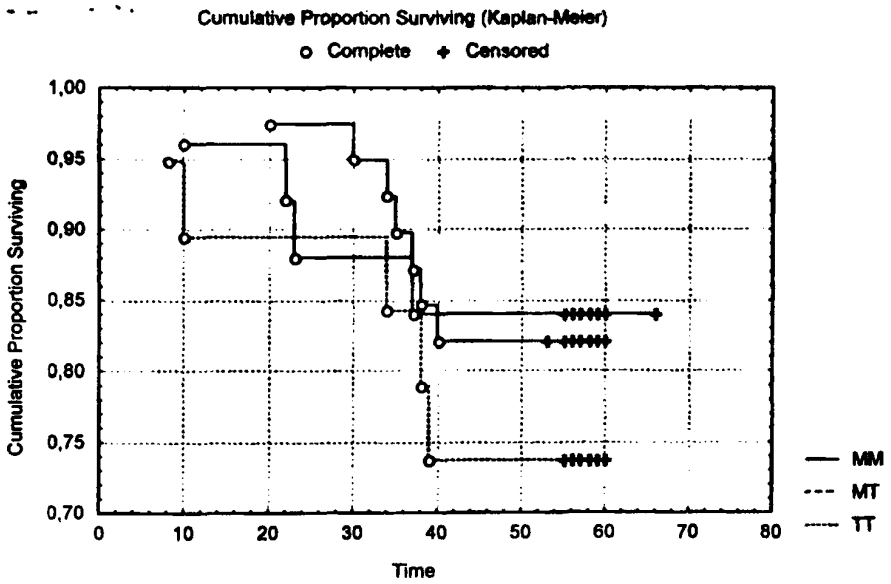
	MM+MT	TT	p
Επιβίωση	58 (82.8%)	12 (17.2%)	NS
Θάνατος	9 (54.3%)	5 (35.7%)	NS

Γονότυποι του πολυμορφισμού AT_1R A1166C

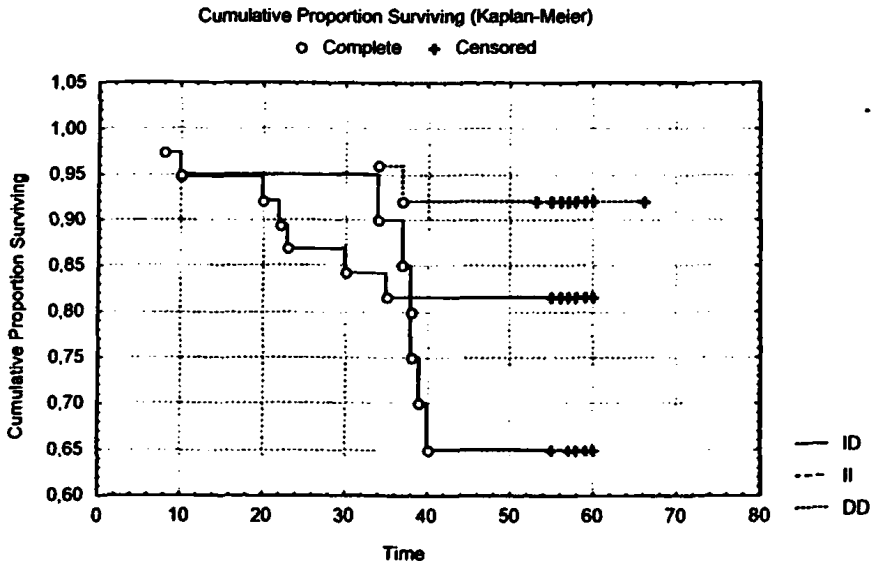
	AA+AC	CC	p
Επιβίωση	67 (94.3%)	4 (5.7%)	NS
Θάνατος	14 (100%)	0	NS

Σχόλια:

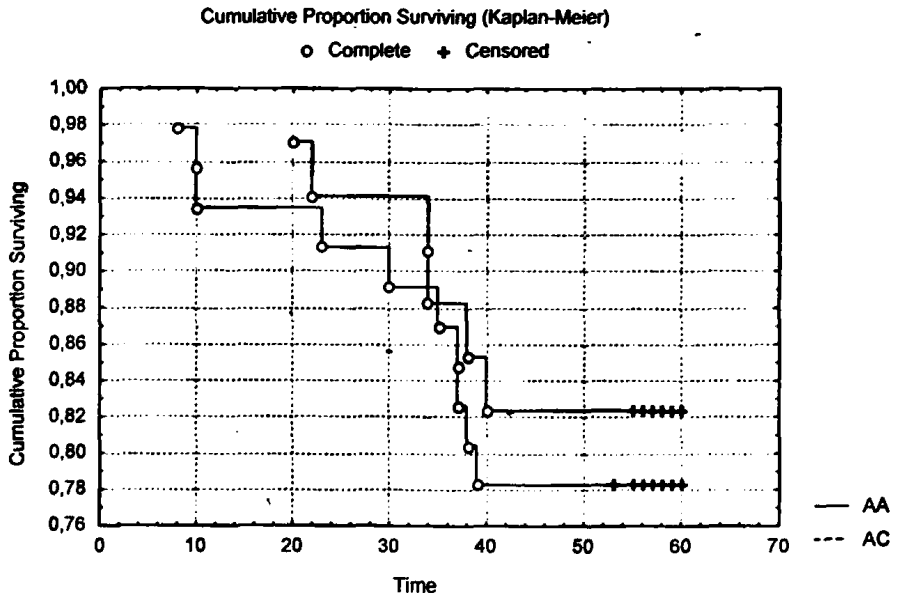
- Οι πολυμορφισμοί των γονοτύπων των γονιδίων του RAS (ACE ID, AT_1R A1166C και AGT M235T) σε συνδυασμό με τα επίπεδα μικρολευκωματουρίας- λευκωματουρίας δεν βρέθηκαν να συσχετίζονται με συμβάματα θανατηφόρα ή όχι.
- Επίσης και ο συνδυασμός των μη επιβαρυντικών γονοτύπων δεν βρέθηκε να συσχετίζεται με μεγαλύτερη επιβίωση.



Κατανομή των γονοτύπων του πολυμορφισμού AGT M235T στους ασθενείς σε συνάρτηση με την 5ετή επιβίωση



Κατανομή των γονοτύπων του πολυμορφισμού ACE ID στους ασθενείς σε συνάρτηση με την 5ετή επιβίωση



Κατανομή των γονοτύπων του πολυμορφισμού AT1R A1166C στους ασθενείς σε συνάρτηση με την 5ετή επιβίωση

Ν.5. Οι ασθενείς σε εξωνεφρική κάθαρση

Στη διάρκεια της 5ετίας 14 ασθενείς (15.9%), (7 άνδρες και 7 γυναίκες, με μέση τιμή ηλικίας 59.9±7.4 έτη), εντάχθηκαν σε εξωνεφρική κάθαρση (ομάδα Α).

Οι υπόλοιποι 74 ασθενείς (84.1%) (26 άνδρες και 48 γυναίκες) ήταν με μέση τιμή ηλικίας 61.6±9.8 έτη (p=NS) και απετέλεσαν την ομάδα Β.

Οι ασθενείς δεν διέφεραν ως προς τη διάρκεια του ΣΔ 2 ή της ΑΥ και τα επίπεδα ΑΥ.

		Ομάδα Α	Ομάδα Β	p
Διάρκεια ΣΔ	*(μήνες)*	154±113	116±95	NS
Διάρκεια ΑΥ	*(μήνες)*	131±94	114±96	NS
ΣΑΠ	*(mmHg)*	136.4±8.4	140±15	NS
ΔΑΠ	*(mmHg)*	79.6±10	81.4±10	NS
Σφύξεις	*(/min)*	71.7±5.7	69.5±5.9	NS

Το λιπιδαιμικό προφίλ και η ρύθμιση γλυκόζης δεν διέφεραν.

Ωστόσο, σημαντικά στατιστική διαφορά βρέθηκε ως προς όλες τις βιοχημικές – αιματολογικές παραμέτρους που συσχετίζονται με τα επίπεδα της νεφρικής λειτουργίας στο χρόνο 0'.

		Ομάδα Α	Ομάδα Β	p
Ht	*(%)*	37.44±5.38	40.21±4.37	0.04
Κρεατινίνη ορού	*(mg/dl)*	2.85±1	1.1±9.39	∞
Ουρία ορού	*(mg/dl)*	84.57±38	40.5±18	∞
UA ορού	*(mg/dl)*	7.7±2.2	5.9±1.4	0.0003
K^+	*(mEq/L)*	4.9±0.7	4.7±4.9	NS
Na^+	*(mEq/L)*	143.35±2.8	142.4±2.8	NS
Ca^{++}	*(mg/dl)*	9.0±0.5	9.48±0.4	0.002
PO_4^-	*(mg/dl)*	3.89±0.9	3.4±0.5	0.009
Κάθαρση κρεατινίνης	*(ml/min)*	33.96±17.3	77.65±34.8	∞
Μικρολευκωματουρία	*(mg/24h)*	240±151	65±86	0.0001
Λευκωματουρία	*(mg/24h)*	3695.2±541.7	475.2±91.5	∞
HbA_1c	*(%)*	9.2±2.4	9.4±2.6	NS
Γλυκόζη ορού	*(mg/dl)*	153.57±62	184.55±58	NS
T CHOL	*(mg/dl)*	257.8±50	250.7±54	NS
TRG	*(mg/dl)*	239±170	188.4±158	NS
HDL CHOL	*(mg/dl)*	44.6±11.4	45.3±11.9	NS
LDL CHOL	*(mg/dl)*	170.5±38.6	172.9±49	NS
Apo A	*(mg/dl)*	150.3±28.6	146.3±23	NS
Apo B	*(mg/dl)*	149.3±26.8	141.7±38	NS

Ένταξη σε εξωνεφρική κάθαρση (αιμοκάθαρση και περιτοναϊκή κάθαρση) και επίπεδα μικρολευκωματουρίας - λευκωματουρίας

	Ομάδα		
	Α (n=35)	**Β (n=35)**	**Γ (n=14)**
Εξωνεφρική κάθαρση	0	4 (12.5%)	10 (71.42%)
Χωρίς εξωνεφρική κάθαρση	35 (100%)	28 (87.3%)	4 (28.5%)

Οι ασθενείς που είχαν μικρο- ή λευκωματουρία εντάχθηκαν σε εξωνεφρική κάθαρση, νωρίτερα από τους ασθενείς της ομάδας Α.

	Ομάδα A (n=14)	Ομάδα B (n=74)	p
Υπερτασικοί	13 (92.86%)	61 (82.4%)	0.0059
Στεφανιαία νόσος	3 (26.4%)	10 (13.5%)	NS
Δυσλιπιδαιμία	4 (28.6%)	21 (28.4%)	NS
Λήψη ASA	4 (28.6%)	12 (16.2%)	NS
Κάπνισμα	2 (14.3%)	7 (9.5%)	NS
Νιτρώδη	2 (14.3%)	5 (6.7%)	NS

Οι ασθενείς που εντάχθηκαν σε εξωνεφρική κάθαρση ήταν υπερτασικοί. Είναι γνωστό ότι προϊούσης της έκπτωσης της νεφρικής λειτουργίας εμφανίζεται ή/και συνυπάρχει ΑΥ που θεωρείται επιβαρυντικός παράγοντας στην εξέλιξή της. Μάλιστα, τα επιθυμητά επίπεδα της ΑΥ στο στάδιο της λευκωματουρίας και ιδιαίτερα όταν η απέκκριση λευκωματίνης είναι 1 g/24ωρο είναι ιδιαίτερα χαμηλά (ΑΥ 120/80 mmHg).

Κατανομή γονοτύπων του RAS και α-adducin σε σχέση με την αιμοκάθαρση

Γονότυποι του γονιδίου ACE ID

	Αιμοκαθαιρόμενοι	Μη αιμοκαθαιρόμενοι	p
ID	8 (57.14%)	33 (47.1%)	
II	3 (21.42%)	14 (20%)	
DD	3 (21.42%)	24 (32.9%)	NS

Γονότυποι του γονιδίου AGT M235T

	Αιμοκαθαιρόμενοι	Μη αιμοκαθαιρόμενοι	p
MM	4 (28.57%)	23 (32.85%)	
MT	6 (42.85%)	35 (50%)	
TT	4 (28.57%)	13 (17.15%)	NS

Γονότυποι του γονιδίου AT_1R A1166C

	Αιμοκαθαιρόμενοι	Μη αιμοκαθαιρόμενοι	p
AA	8 (57.14%)	38 (53.52%)	
AC	4 (28.57%)	31 (43.66%)	
CC	2 (14.28%)	2 (2.81%)	NS

Γονότυποι του γονιδίου α-adducin

	Αιμοκαθαιρόμενοι	Μη αιμοκαθαιρόμενοι	p
GG	8 (57.14%)	51 (72.85%)	
GT	3 (21.42%)	18 (25.71%)	
TT	3 (21.42%)	1 (1.42%)	NS

Σχόλιο:

Κανένας πολυμορφισμός των γονιδίων του RAS και κυρίως οι επιβαρυντικοί γονότυποι ή της α-adducin δεν συσχετίσθηκαν με την εξωνεφρική κάθαρση.

Ειδικά ο γονότυπος ACE ID είχε μελετηθεί και στους αιμοκαθαιρόμενους στη Μονάδα Τεχνητού Νεφρού. Στη διάρκεια της πρώτης 10ετίας της λειτουργίας της Μονάδας είχαν ενταχθεί 30 ασθενείς με ΣΔ 2. Στους 26 από αυτούς, η κατανομή δεν διέφερε στατιστικά από τη μελετούμενη ομάδα των ασθενών μας

	Ασθενείς
ID	14 (53.84%)
II	3 (11.53%)
DD	9 (34.61%)

Από τους 16 ασθενείς που απεβίωσαν οι 6 ήταν ήδη σε εξωνεφρική κάθαρση.

Αιτία θανάτου	Αιμοκαθαιρόμενοι	Μη αιμοκαθαιρόμενοι
Έμφραγμα μυοκαρδίου	4 (66.6%)	5 (50%)
Αρρυθμία	1*	0
Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο	2 (33.3%)	4 (40%)
Σηψαιμία	2 (33.3%)	0
Οξύ πνευμονικό οίδημα	0	1 (10%)

* *σύνθετη αιτία*

Αιμοκαθαιρόμενοι ή όχι κύρια αιτία θανάτου στους ασθενείς που μελετήθηκαν ήταν το έμφραγμα μυοκαρδίου (n=9, 56.25%).

Ν.6. Πολυπαραγοντική ανάλυση για την εμφάνιση συμβαμάτων θανατηφόρων ή μη, καθώς και για την ένταξη σε εξωνεφρική κάθαρση

Στις παραμέτρους κρεατινίνη ορού και λευκωματουρία που είχαν στατιστική σημαντικότητα για την εμφάνιση συμβαμάτων θανατηφόρων ή μη, καθώς και για την ένταξη σε εξωνεφρική κάθαρση έγινε πολυπαραγοντική ανάλυση. Διαπιστώθηκε ότι η κρεατινίνη ορού είναι ο σημαντικότερος επιβαρυντικός – προγνωστικός παράγοντας.

- Για την εμφάνιση συμβαμάτων θανατηφόρων (β =0.5, p= -0.2)
- Για την εμφάνιση μη θανατηφόρων συμβαμάτων (β =0.33, p= 0.009)
- Για την ένταξη σε εξωνεφρική κάθαρση (β =0.71, p= 0.085)

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Ο ΣΔ 2 αποτελεί την πρώτη αιτία ένταξης σε εξωνεφρική κάθαρση στις περισσότερες χώρες των Δυτικών χωρών (5). Η έναρξη και η εξέλιξη της ΔΝ στους ασθενείς με ΣΔ 2 είναι πολυπαραγοντική. Παράγοντες όπως οι μεταβολικές διαταραχές (υπεργλυκαιμία, δυσλιπιδαιμία), η διάρκεια του ΣΔ 2, η συστηματική ΑΥ, το ενεργοποιημένο ιστικό σύστημα ρενίνης-αγγειοτασίνης, η γενετική προδιάθεση, η μικρολευκωματουρία και η λευκωματουρία, το κάπνισμα και τέλος οι αυξητικοί παράγοντες ενοχοποιούνται τόσο για την έναρξη όσο και για την εξέλιξη της νεφρικής νόσου. Η υπεργλυκαιμία θεωρείται η διαταραχή που ενεργεί ως πρωτεύων μεσολαβητής στην έναρξη της νόσου δημιουργώντας αυξημένα επίπεδα γλυκοζυλιωμένης πρωτεΐνης στους ιστούς. Συνεργικά οι υπόλοιποι παράγοντες κινδύνου επιταχύνουν την εξέλιξη της νόσου (314).

Στην παρούσα διδακτορική διατριβή έγινε η προσπάθεια να μελετηθεί ομάδα ασθενών με ΣΔ 2 ως προς τα επιδημιολογικά, κλινικά και εργαστηριακά χαρακτηριστικά τους. Επίσης να μελετηθεί η επίδραση παραγόντων τροποποιήσιμων (η ρύθμιση του ΣΔ 2, η παχυσαρκία, η συνύπαρξη και ρύθμιση της ΑΥ και το κάπνισμα), καθώς και η επίδραση μη τροποποιήσιμων παραγόντων (το φύλο των ασθενών, η διάρκεια του ΣΔ 2 και γενετικοί παράγοντες όπως, οι πολυμορφισμοί γονιδίων του συστήματος RAS και της α-adducin που αναφέρονται ότι επιδρούν στην ΑΥ) στη νεφρική λειτουργία καθώς και στην λευκωματουρία των ασθενών. Επίσης, μελετήθηκε μετά την παρέλευση 5ετίας, η κλινικό-εργαστηριακή εξέλιξη μιας υποομάδας ασθενών. Στους ασθενείς αυτούς έγινε καταγραφή των μειζόνων και ελασσόνων καρδιοαγγειακών συμβαμάτων, η ένταξη σε εξωνεφρική κάθαρση καθώς και η επιβάρυνση της νεφρικής λειτουργίας. Μελετήθηκε η πιθανή προγνωστική αξία των αρχικών επιπέδων της μικρολευκωματουρίας-λευκωματουρίας, της ΑΥ και των γονότυπων των γονιδίων του συστήματος RAS στην εξέλιξη της νεφρικής νόσου.

Τα δυο φύλα δεν διέφεραν ως προς την ηλικία. Οι γυναίκες ήταν σε εμμηνόπαυση ώστε οι παράγοντες κινδύνου για αυξημένη νοσηρότητα – θνησιμότητα να είναι ίδιοι στα δύο φύλα. Ενώ στους ασθενείς με ΣΔ 1 η επίπτωση της ΑΥ είναι ίδια όπως και στον γενικό πληθυσμό, στους ασθενείς με ΣΔ 2 η επίπτωση της ΑΥ είναι ιδιαίτερα υψηλή και πρώιμη (50). Στους ασθενείς που μελετήθηκαν η διάρκεια του ΣΔ 2 και της ΑΥ, ήταν ίδια στις γυναίκες ενώ στους άνδρες η διάρκεια του ΣΔ 2 ήταν μεγαλύτερη. Οι ασθενείς ήταν κυρίως

υπερτασικοί (84.8%) ενώ σημαντικό ποσοστό (55.7%) ανέφερε θετικό κληρονομικό ιστορικό ΑΥ. Η ΑΥ στο ΣΔ 2 είναι γνωστό ότι αποτελεί πρώιμη εκδήλωση και προηγείται από την εμφάνιση της ΔΝ (14,315). Οι ασθενείς είχαν υψηλές μέσες τιμές ΣΑΠ και ΔΑΠ. Οι οδηγίες της American Diabetes Association (ADA) προτείνουν για τους ασθενείς με ΣΔ 2, μικρολευκωματουρία ή λευκωματουρία και ΑΥ ως πρώτης επιλογής αντι-υπερτασικά φάρμακα τις κατηγορίες των αΜΕΑ ή/και των ανταγωνιστών των υποδοχέων ΑΤ1 της ΑΙΙ (316). Η αντι-υπερτασική αγωγή που ελάμβαναν οι ασθενείς περιελάμβανε σε υψηλό ποσοστό (46%) τις κατηγορίες των αΜΕΑ και των ανταγωνιστών των υποδοχέων της ΑΙΙ καθώς και τους ανταγωνιστές των διαύλων του Ca^{++} (57.1%). Ωστόσο, η θεραπευτική αυτή παρέμβαση για την ρύθμιση της ΑΠ βελτίωσε μόνο την ΔΑΠ και η βελτίωση ήταν σε συνάρτηση με τον αριθμό των χορηγούμενων αντι-υπερτασικών φαρμάκων. Η παρατήρηση αυτή συμφωνεί και με τις μετα-αναλύσεις πολυκεντρικών μελετών σε ασθενείς με ΣΔ 2 και ΑΥ όπως, η UKPDS, ABCD, HOT, MDRD και ASK όπου διαπιστώθηκε ότι για την επίτευξη του θεραπευτικού στόχου απαιτούνται 2.8 έως 3.9 αντι-υπερτασικά φάρμακα ανά ασθενή (75,76,98,103). Η χορηγούμενη αντι-υπερτασική αγωγή δεν διέφερε στα 2 φύλα που είχαν τα ίδια επίπεδα ΣΑΠ-ΔΑΠ, παρότι οι γυναίκες ακολουθούσαν πιο αυστηρό διαιτητικό περιορισμό άλατος. Θεωρείται ότι ο περιορισμός άλατος προσφέρει επιπλέον όφελος στην ρύθμιση της ΑΥ των ασθενών με ΣΔ 2 και ενισχύει το αντι-υπερτασικό αποτέλεσμα των α ΜΕΑ και των ανταγωνιστών των υποδοχέων ΑΤ1 της ΑΙΙ (317,318). Οι άνδρες, οι οποίοι σε ποσοστό 20% ήταν καπνιστές, ανήκαν κυρίως στις ομάδες με την παθολογική μικρολευκωματουρία-λευκωματουρία, συγκριτικά με τις γυναίκες που ανήκαν κυρίως στην ομάδα με την φυσιολογική απέκκριση λευκωματίνης στα ούρα και δεν ήταν καπνίστριες. Το εύρημα αυτό συμφωνεί με μελέτες όπου το κάπνισμα συνέβαλε ως παράγοντας κινδύνου στην εμφάνιση λευκωματουρίας σε ασθενείς με ΣΔ 2 (310).

Αναφέρεται ότι πιθανά η εμφάνιση της μικρολευκωματουρίας και της ΔΝ σε ασθενείς με ΣΔ 2 να συσχετίζεται με την κληρονομικά και γενετικά καθοριζόμενη ΑΠ (67). Οι υπερτασικοί ασθενείς που μελετήθηκαν ήταν πιο ηλικιωμένοι, με μεγαλύτερης διάρκειας ΣΔ 2, στεφανιαία νόσο και σαφές θετικό κληρονομικό ιστορικό ΑΥ. Οι υπερτασικοί υπό φαρμακευτική αγωγή, διέφεραν από τους νορμοτασικούς μόνο στα επίπεδα της ΣΑΠ, γεγονός που χαρακτηρίζει την ΑΥ στους ασθενείς με ΣΔ 2 ως ασθενείς με μεμονωμένη συστολική υπέρταση (55). Η συνύπαρξη της ΑΥ ανεξάρτητα των επιπέδων της, επηρέαζε σημαντικά τη

νεφρική λειτουργία των ασθενών (εκφραζόμενη με υψηλότερες τιμές κρεατινίνης και ουρίας του ορού και χαμηλότερες τιμές κάθαρσης κρεατινίνης). Επίσης, οι τιμές του ουρικού οξέως και του PO_4 που μελετήθηκαν ήταν υψηλότερες στους υπερτασικούς ασθενείς. Η συνύπαρξη της ΑΠ ήταν επιβαρυντικός παράγοντας για την εμφάνιση της μικρολευκωματουρίας ή της λευκωματουρίας. Τα ευρήματα αυτά συμφωνούν με πολλές μελέτες (19,51,64,65,67) ενώ προκύπτει το ερώτημα εάν η παρατηρούμενη νεφρική προσβολή είναι αποτέλεσμα της αυξημένης ΑΠ ή εκδήλωση της αρχόμενης νεφροπάθειας του ΣΔ 2 (14,51,52). Στους υπερτασικούς διαπιστώθηκε κλινικά μακροαγγειοπάθεια. Οι υπερτασικοί και νορμοτασικοί ακολουθούσαν την ίδια διαιτητική πρόσληψη άλατος, ενώ η χορηγούμενη αντι-υπερτασική αγωγή δεν επηρέασε το γλυκαιμικό προφίλ των ασθενών.

Ο καθορισμός του θεραπευτικού στόχου για τη ρύθμιση της ΑΠ σε ασθενείς με ΣΔ 2 βασίζεται σε πολυκεντρικές μελέτες. Έτσι, θεωρείται ότι για να επιτευχθεί στους ασθενείς προστασία από τα καρδιαγγειακά συμβάματα ο θεραπευτικός στόχος είναι ΑΠ <130/85 mmHg (75,98,319,320). Τα ίδια επίπεδα ΑΠ θεωρούνται επίσης ότι εξασφαλίζουν νεφροπροστασία στους ασθενείς με ΣΔ 2 και φυσιολογική νεφρική λειτουργία (320). Ωστόσο, όταν συνυπάρχει νεφρική ανεπάρκεια και λευκωματουρία >1. g/24h ο θεραπευτικός στόχος της αντι-υπερτασικής αγωγής έχει προσδιορισθεί σε ακόμη χαμηλότερα επίπεδα ΑΠ 120/75 mmHg (321). Στους ασθενείς της μελέτης η επίτευξη του «στόχου» (ΑΠ <130/85 mmHg) καταγράφηκε μόνο σε 24 ασθενείς (15.2%). Σύμφωνα με τα επίπεδα απέκκρισης μικρολευκωματουρίας - λευκωματουρίας οι ασθενείς αυτοί είχαν φυσιολογική απέκκριση λευκωματίνης, γεγονός που δείχνει ότι τα υψηλότερα επίπεδα της ΑΠ, ανεξάρτητα από τη συνδυασμένη φαρμακευτική παρέμβαση, επιβαρύνουν την λευκωματουρία. Σε επίπεδα ΑΠ ≤125/75 mmHg ήταν μόνο 10 ασθενείς και μόνο ο ένας από αυτούς είχε λευκωματουρία >1 g/24h. Η υπο-ομάδα αυτή ήταν σε αυστηρή διαιτητική στέρηση νατρίου συγκριτικά με τους ασθενείς με επίπεδα ΑΠ ≥130/85 mmHg. Η ΑΠ των ασθενών μελετήθηκε επίσης σε συνάρτηση με τα επίπεδα της νεφρικής λειτουργίας. Ανάλογα με τα επίπεδα της κάθαρσης της κρεατινίνης προσδιορίσθηκαν 3 ομάδες ασθενών (ομάδα 1 περιελάμβανε 88 ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης ≥60 ml/min, ομάδα 2 περιελάμβανε 40 ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης <60 και ≥30 ml/min και η ομάδα 3 περιελάμβανε 30 ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης <30 ml/min). Οι 3 ομάδες των ασθενών είχαν χωρίς στατιστική διαφορά τις ίδιες μη αποδεκτές

μέσες τιμές ΣΑΠ και ΔΑΠ. Η λευκωματουρία επικρατούσε στους ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης <30 ml/min. Η παρουσία επίσης της ΑΥ επιβάρυνε επιπλέον την νεφρική λειτουργία των ασθενών αυτών, εύρημα που συμφωνεί με τα βιβλιογραφικά δεδομένα (2,19,67).

Οι ασθενείς με ΣΔ 2 είναι συνήθως παχύσαρκοι, με αντίσταση η σχετική ανεπάρκεια των περιφερικών ιστών στην δράση της ινσουλίνης. Έχουν αυξημένες τιμές TRG, χαμηλή HDL CHOL και περιστασιακά υψηλές τιμές LDL CHOLκαι Lp(a) (146). Στην μελέτη μας, οι πλειονότητα των ασθενών ήταν παχύσαρκοι και τα άτομα με μικρότερη ηλικία. Η παχυσαρκία, κυρίως κεντρικού τύπου, ήταν κατά πλειοψηφία στις γυναίκες. Επίσης, η συνύπαρξη της παχυσαρκίας επηρέαζε δυσμενώς κυρίως τη ΔΑΠ και το λιπιδαιμικό προφίλ των ασθενών.

Η συνεχής υπεργλυκαιμία σε υψηλά φυσιολογικά επίπεδα ή ο ανεπαρκής γλυκαιμικός έλεγχος με φαρμακευτικές παρεμβάσεις θεωρείται ο ακρογωνιαίος λίθος για την έναρξη της ΔΝ καθώς και για την μετάπτωση της φυσιολογικής μικρολευκωματουρίας σε παθολογική μικρολευκωματουρία και λευκωματουρία. Σε προοπτικές μελέτες με θεραπευτική παρέμβαση στη ρύθμιση της υπεργλυκαιμίας καταγράφεται η μικρότερη εμφάνιση και εξέλιξη της ΔΝ στους ασθενείς με αυστηρό γλυκαιμικό έλεγχο (105-111).

Στη μελέτη μας οι ασθενείς με τη μεγαλύτερη διάρκεια ΣΔ 2, ήταν μεγαλύτερης ηλικίας, με ανεπαρκή ρύθμιση της γλυκόζης του ορού. Κλινικά οι ασθενείς αυτοί εμφάνιζαν υψηλότερα ποσοστά μικρο και μακροαγγειοπάθειας (περιφερική αγγειοπάθεια και διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια). Η μεγαλύτερη διάρκεια του ΣΔ 2 επηρέασε επίσης στατιστικά σημαντικά τα επίπεδα της νεφρικής λειτουργίας και της λευκωματουρίας.

Υφίσταται σαφής συσχέτιση του γλυκαιμικού ελέγχου με την ανάπτυξη και εξέλιξη των αγγειακών επιπλοκών του ΣΔ (109-111). Η πλειονότητα των ασθενών που μελετήθηκαν ανήκε στην ομάδα με τον ανεπαρκή γλυκαιμικό έλεγχο. Μόνο 29 ασθενείς (18.3.%) είχαν επιτύχει στόχο HbA_1c <7%. Οι ασθενείς αυτοί είχαν μικρότερης διάρκειας ΣΔ 2 και μικρότερου βαθμού παχυσαρκία. Η κατανομή των ασθενών σε συνάρτηση με την επάρκεια ρύθμισης του γλυκαιμικού ελέγχου έδειξε ότι τα ποσοστά των ασθενών με μικρολευκωματουρία και λευκωματουρία δεν διέφεραν. Ωστόσο, η συνύπαρξη της ΑΠ επηρέασε σημαντικά τα επίπεδα της νεφρικής λειτουργίας ανεξάρτητα από τα επίπεδα του γλυκαιμικού ελέγχου. Επίσης, η διάρκεια του ΣΔ ≥120 μήνες σε συνδυασμό με τον ανεπαρκή

γλυκαιμικό έλεγχο αποτελούσε επιβαρυντικό παράγοντα για τη νεφρική λειτουργία.

Μελέτες αποδεικνύουν μια ευαισθησία ως προς την ανάπτυξη της ΔΝ αθροιστικά σε οικογένειες διαβητικών, γεγονός που υποδηλώνει γενετική προδιάθεση (176,177,180). Τα γονίδια θεωρούνται ότι συμμετέχουν σε πολλαπλές διαδικασίες που ενοχοποιούνται για τις μικρο- και μακρο-αγγειακές επιπλοκές των ασθενών με ΣΔ 2 και ιδιαίτερα τη ΔΝ. Οι πολυμορφισμοί των γονιδίων του συστήματος RAS (ACE I/D, AGT M235T και AT1R1166C) έχουν μελετηθεί σε διάφορες φυλές, αλλά τα αποτελέσματα των μελετών αυτών είναι αντικρουόμενα. Τα αποτελέσματα των μελετών στις διάφορες φυλές παρουσιάζουν μεγάλη ετερογένεια πού οφείλεται πιθανά στα εφαρμοζόμενα κριτήρια ένταξης των ασθενών στις μελέτες. Από τις σημαντικές διαφορές πού διαπιστώνονται είναι ο ορισμός τής ΔΝ, αφού καλύπτει ένα μεγάλο εύρος που κυμαίνεται από το επίπεδο της μικρολευκωματουρίας έως την λευκωματουρία. Ωστόσο, σε μελέτες με ομοιογένεια διαπιστώνεται ότι στους Καυκάσιους με ΣΔ 2 δεν υπάρχει καμία συσχέτιση της κατανομής των γονότυπων και της ΔΝ, ενώ στους Ασιάτες και ιδιαίτερα στους Ιάπωνες οι γονότυποι DD+ID συσχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο για ΔΝ (204-214). Στην παρούσα μελέτη οι κατανομές των πολυμορφισμών των γονιδίων του μετατρεπτικού ενζύμου της AI (ACE ID) και του υποδοχέα T1 της AII (A1166C) των ασθενών στο σύνολο τους δεν διέφεραν από την ομάδα ελέγχου. Η συνύπαρξη της ΑΥ επίσης, δεν διαφοροποιούσε τις κατανομές των πολυμορφισμών. Ωστόσο, ο πολυμορφισμός TT του γονιδίου του αγγειοτενσινογόνου (M235T) ήταν στατιστικά σημαντικά αυξημένος στους ασθενείς με ΣΔ 2 σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου και με επικράτηση κυρίως στους υπερτασικούς ασθενείς. Η κατανομή όλων των γονότυπων στους ασθενείς ως προς την ύπαρξη μικρολευκωματουρίας και λευκωματουρίας δεν διέφερε ανάμεσα στις ομάδες. Πιθανολογείται ότι η γενετική προδιάθεση στην ΔΝ να μην είναι ισχυρή και η έναρξη και εξέλιξη της να συσχετίζεται περισσότερο με την παρουσία μειζόνων φαινοτυπικών παραγόντων κινδύνου όπως η υπεργλυκαιμία, η αρρύθμιστη ΑΠ (και ιδιαίτερα ο συνδυασμός τους) και πιθανά η συνυπάρχουσα δυσλιπιδαιμία.

Η α-adducin (α/β ετεροδιμερής σκελετική πρωτεΐνη) αναγνωρίζεται στη μεμβράνη των επιθηλιακών κυττάρων των νεφρικών σωληναρίων και έχει ρυθμιστική δράση στη διαμεμβρανική μεταφορά ιόντων. Συσχετίζεται με την εμφάνιση της νατριοευαίσθητης ΑΥ, κυρίως μέσω της αυξημένης επαναρρόφησης

νατρίου από τα επιθηλιακά κύτταρα των εγγύς σωληναρίων του νεφρού (225,226). Στην παρούσα μελέτη η κατανομή των πολυμορφισμών του γονιδίου της α-adducin (Gly460Trp) στους ασθενείς δεν διέφερε από την ομάδα ελέγχου. Η συνύπαρξη της ΑΥ επίσης, δεν διαφοροποιούσε την κατανομή των πολυμορφισμών στους ασθενείς. Ωστόσο, ο επιβαρυντικός γονότυπος ΤΤ φάνηκε να είναι στατιστικά αυξημένος στους ασθενείς με λευκωματουρία. Καμία μελέτη του πολυμορφισμού της γονιδίου της α-adducin (Gly460Trp) δεν αναφέρει η βιβλιογραφία σε ασθενείς με ΣΔ 2.

Μετά το πέρας της 5ετίας από τους αρχικούς ασθενείς έγινε κλινική και εργαστηριακή εκτίμηση στους 88 ασθενείς. Καμία βελτίωση δεν παρατηρήθηκε στους επιζήσαντες ασθενείς στα επίπεδα ΣΑΠ, ΔΑΠ και τούς δείκτες παχυσαρκίας. Παρατηρήθηκε μάλιστα επιπλέον επιβάρυνση των επιπέδων της ΣΑΠ και της ΔΑΠ, γεγονός που υποδηλώνει την αδυναμία της ρύθμισης της ΑΠ στα επιθυμητά θεραπευτικά όρια.

Στο διάστημα της 5ετίας απεβίωσαν 16 ασθενείς και 14 εντάχθηκαν σε εξωνεφρική κάθαρση. Οι υπόλοιποι ασθενείς στην 5ετία εμφάνισαν επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας. Όλοι οι ασθενείς που επιβίωσαν είχαν ΔΝ αφού ανήκαν πλέον στο στάδιο της μικρολευκωματουρίας ή λευκωματουρίας. Η επηρεασμένη νεφρική λειτουργία, η σχετική υπερκαλιαιμία και οι υψηλότερες τιμές της λευκωματουρίας αποτελούσαν παράγοντες που συσχετίζονται με τα συμβάματα (θανατηφόρα ή μη). Σε πολυπαραγοντική ανάλυση διαπιστώθηκε ότι η κρεατινίνη ορού είναι ο σημαντικότερος επιβαρυντικός-προγνωστικός παράγοντας. Τα συμβάματα που καταγράφηκαν ήταν κυρίως καρδιαγγειακά ή αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια.

Οι κατανομές των πολυμορφισμών των γονότυπων των γονιδίων του αγγειοτενσινογόνου M235T, του μετατρεπτικού ενζύμου της AI ACE ID και του υποδοχέα T1 της AII A1166C σε συνάρτηση ή όχι με τα επίπεδα της μικρολευκωματουρίας-λευκωματουρίας δεν συσχετίσθηκαν με την εμφάνιση θανατηφόρων η μη συμβαμάτων. Ωστόσο, η προγνωστική αξία των πολυμορφισμών των γονιδίων του RAS στους ασθενείς δεν μπορεί να αποκλειστεί καθώς ο αριθμός των ασθενών που επανεκτιμήθηκαν ήταν μικρός.

Συμπερασματικά, επιβεβαιώθηκε η προγνωστική αξία της λευκωματουρίας και των επιπέδων της νεφρικής λειτουργίας στους ασθενείς με ΣΔ 2 για την εξέλιξη της ΔΝ καθώς και για την εμφάνιση θανατηφόρων ή μη καρδιαγγειακών συμβαμάτων. Επίσης, η συνύπαρξη ΑΥ, τα μη αποδεκτά επίπεδα στην ρύθμιση της ΑΠ, η χρονιότητα του ΣΔ 2, ο ανεπαρκής έλεγχος της υπεργλυκαιμίας επηρέαζαν τα επίπεδα της λευκωματουρίας και την νεφρική λειτουργία των ασθενών. Η προγνωστική αξία των πολυμορφισμών των γονιδίων του RAS παραμένει προς διερεύνηση.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η προοδευτική αύξηση του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 (ΣΔ 2) σε ολόκληρο τον κόσμο έχει λάβει πλέον τις διαστάσεις επιδημίας. Στις Δυτικές χώρες είναι η τρίτη αιτία θανάτου και η πρώτη αιτία για πρόκληση μη αναστρέψιμης τύφλωσης και τελικού σταδίου νεφρικής νόσου, καθώς και ένταξης των ασθενών σε εξωνεφρική κάθαρση. Η διαβητική νεφροπάθεια (ΔΝ) είναι η πιο συχνή μικροαγγειακή επιπλοκή του ΣΔ 2. Πολλοί παράγοντες έχουν αναγνωρισθεί ως αιτίες του αυξημένου κινδύνου για την ανάπτυξη και εξέλιξη της ΔΝ. Τέτοιοι παράγοντες είναι η συνύπαρξη αρτηριακής υπέρτασης (ΑΥ), η υπεργλυκαιμία, η δυσλιπιδαιμία και το κάπνισμα. Τελευταία, έχουν αναγνωρισθεί παράγοντες με γενετικό υπόβαθρο που σε ορισμένες φυλές προκαλούν τις οικογενείς νεφροπάθειες, την ΑΥ και τα καρδιαγγειακά νοσήματα. Ο αυξημένος κίνδυνος για την εμφάνιση νεφρικής νόσου, καθώς και καρδιαγγειακού νοσήματος συσχετίζεται όχι μόνο με την παρουσία λευκώματος στα ούρα, αλλά και με την ανίχνευση μικρής ποσότητάς του, ακόμη και σε επίπεδα μικρολευκωματουρίας. Ιδιαίτερα, στο ΣΔ 2 η κλινική προγνωστικότητα της λευκωματουρίας στη διάγνωση και εξέλιξη της ΔΝ έχει αναγνωρισθεί πλέον ότι έχει μεγάλη ευαισθησία και αποτελεί αξιόπιστο διαγνωστικό δείκτη.

Σκοπός της διδακτορικής διατριβής ήταν:

1. Να μελετηθούν τα επιδημιολογικά, κλινικά και εργαστηριακά χαρακτηριστικά ομάδας 158 ασθενών με ΣΔ 2.
2. Να μελετηθεί η επίδραση του φύλου, της ΑΥ και της αντι-υπερτασικής αγωγής, της παχυσαρκίας, της διάρκειας αλλά και της ρύθμισης του ΣΔ 2 στη νεφρική λειτουργία.
3. Να μελετηθούν οι κατανομές των πολυμορφισμών των γονιδίων του αγγειοτενσινογόνου (M235T), του μετατρεπτικού ενζύμου της AI ACE (ID), του υποδοχέα T1 της AII (A1166C) καθώς και ο πολυμορφισμός Gly460Trp του γονίδιου της α-adducin σε συνάρτηση με τα επίπεδα της ΑΥ και της λευκωματουρίας.
4. Να εκτιμηθεί μετά την παρέλευση 5ετίας η κλινικό-εργαστηριακή εξέλιξη μιας υπό-ομάδας ασθενών.

Μελετήθηκαν 158 ασθενείς με ΣΔ 2, 75 άνδρες (εύρος ηλικίας 33-80 έτη) και 83 γυναίκες (εύρος ηλικίας 40-83 έτη) με μέση διάρκεια νόσου 126±101 μήνες. Οι ασθενείς είχαν ποικίλου βαθμού επίπεδα νεφρικής λειτουργίας με μέση τιμή κρεατινίνης ορού 1.54±1.14 mg/dl (εύρος: 0.7-6.9 mg/dl).

- Τα δύο φύλα δεν διέφεραν ως προς την ηλικία. Οι γυναίκες ήταν σε εμμηνόπαυση ώστε οι παράγοντες κινδύνου για αυξημένη νοσηρότητα-θνησιμότητα ήταν όμοιες στα δύο φύλα (58). Η διάρκεια του ΣΔ 2 και της ΑΥ ήταν ίδια στις γυναίκες ενώ, στους άνδρες η διάρκεια του ΣΔ 2 ήταν μεγαλύτερη. Η συνύπαρξη ΑΥ ήταν σε υψηλά ποσοστά στους ασθενείς, με υψηλές μέσες τιμές ΣΑΠ και ΔΑΠ. Η αντι-υπερτασική αγωγή που ελάμβαναν οι ασθενείς περιελάμβανε σε υψηλό ποσοστό (46%) τις κατηγορίες των αΜΕΑ και των ανταγωνιστών των υποδοχέων της AII καθώς και τους ανταγωνιστές των διαύλων του Ca^{++} (57.1%). Ωστόσο, η θεραπευτική αυτή παρέμβαση για την ρύθμιση της ΑΠ βελτίωσε μόνο την ΔΑΠ και η βελτίωση ήταν σε συνάρτηση με τον αριθμό των χορηγούμενων αντι-υπερτασικών φαρμάκων. Η χορηγούμενη αντι-υπερτασική αγωγή δεν διέφερε στα 2 φύλα που είχαν τα ίδια επίπεδα ΣΑΠ-ΔΑΠ, παρότι οι γυναίκες ακολουθούσαν πιο αυστηρό διαιτητικό περιορισμό άλατος. Οι άνδρες, οι οποίοι σε ποσοστό 20% ήταν καπνιστές, ανήκαν κυρίως στις ομάδες με την παθολογική μικρολευκωματουρία-λευκωματουρία, συγκριτικά με τις γυναίκες που ανήκαν κυρίως στην ομάδα με την φυσιολογική απέκκριση λευκωματίνης στα ούρα και δεν ήταν καπνίστριες.
- Οι υπερτασικοί ασθενείς ήταν πιο ηλικιωμένοι, με μεγαλύτερης διάρκειας ΣΔ 2, στεφανιαία νόσο, δυσλιπιδαιμία και σαφές θετικό κληρονομικό ιστορικό ΑΥ. Οι υπερτασικοί υπό φαρμακευτική αγωγή, διέφεραν από τους νορμοτασικούς μόνο στα επίπεδα της ΣΑΠ, γεγονός που χαρακτηρίζει την ΑΥ στους ασθενείς με ΣΔ 2 ως ασθενείς με μεμονωμένη συστολική υπέρταση. Η συνύπαρξη της ΑΥ ανεξάρτητα των επιπέδων της, επηρέαζε σημαντικά την νεφρική λειτουργία και ήταν επιβαρυντικός παράγοντας για την εμφάνιση της μικρολευκωματουρίας ή της λευκωματουρίας.
- Η επίτευξη του «στόχου» ΑΠ <130/85 mmHg καταγράφηκε μόνο σε 24 ασθενείς (15.2%). Σύμφωνα με τα επίπεδα απέκκρισης μικρολευκωματουρίας - λευκωματουρίας οι ασθενείς αυτοί είχαν φυσιολογική απέκκριση λευκωματίνης, γεγονός που δείχνει ότι τα υψηλότερα επίπεδα της ΑΠ, ανεξάρτητα από την συνδυασμένη φαρμακευτική παρέμβαση, επιβαρύνουν την λευκωματουρία. Σε επίπεδα ΑΠ ≤125/75 mmHg ήταν μόνο 10 ασθενείς και μόνο ο ένας από αυτούς είχε λευκωματουρία >1 g/24h. Η υπο-ομάδα αυτή ήταν σε αυστηρή διαιτητική

στέρηση Νατρίου συγκριτικά με τους ασθενείς με επίπεδα ΑΠ ≥130/85 mmHg.

- Η πλειονότητα των ασθενών ήταν παχύσαρκοι, και ιδιαίτερα τα άτομα μικρότερης ηλικία. Η παχυσαρκία, κυρίως κεντρικού τύπου, ήταν κατά πλειοψηφία στις γυναίκες. Επίσης, η συνύπαρξη της παχυσαρκίας επηρέαζε δυσμενώς κυρίως την ΔΑΠ και το λιπιδαιμικό profile των ασθενών.
- Οι ασθενείς με τη μεγαλύτερη διάρκεια ΣΔ 2, ήταν μεγαλύτερης ηλικίας, με ανεπαρκή ρύθμιση της υπεργλυκαιμίας. Κλινικά οι ασθενείς αυτοί εμφάνιζαν υψηλότερα ποσοστά περιφερικής αγγειοπάθειας και διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας. Η μεγαλύτερη διάρκεια του ΣΔ 2 επηρέασε στατιστικά σημαντικά τα επίπεδα της νεφρικής λειτουργίας και της λευκωματουρίας. Η παρουσία της ΑΥ επιβάρυνε επιπλέον την νεφρική λειτουργία των ασθενών αυτών.
- Υφίσταται σαφής συσχέτιση του γλυκαιμικού ελέγχου με την ανάπτυξη και εξέλιξη των αγγειακών επιπλοκών του ΣΔ. Η πλειονότητα των ασθενών ανήκε στην ομάδα με τον ανεπαρκή γλυκαιμικό έλεγχο. Μόνο 29 (18.3.%) ασθενείς είχαν επιτύχει στόχο $HbA_1c\%$ <7. Η συνύπαρξη ΑΥ επηρέασε σημαντικά τα επίπεδα της νεφρικής λειτουργίας ανεξάρτητα από τα επίπεδα του γλυκαιμικού ελέγχου. Η διάρκεια του ΣΔ ≥120 μήνες σε συνδυασμό με τον ανεπαρκή γλυκαιμικό έλεγχο αποτελούσε επίσης, επιβαρυντικό παράγοντα για την νεφρική λειτουργία.
- Η ΔΝ των ασθενών μελετήθηκε σε συνάρτηση με τα επίπεδα της νεφρικής λειτουργίας. Ανάλογα με τα επίπεδα της κάθαρσης της κρεατινίνης προσδιορίσθηκαν 3 ομάδες ασθενών (ομάδα 1 με κάθαρση κρεατινίνης ≥60 ml/min, ομάδα 2 με κάθαρση κρεατινίνης <60 και ≥30 ml/min ενώ, και ομάδα 3 με κάθαρση κρεατινίνης <30 ml/min. Οι ασθενείς με την μεγαλύτερη διάρκεια του ΣΔ 2 ήταν πιο ηλικιωμένοι και ανήκαν στην ομάδα 3. Τα επίπεδα της μικρολευκωματουρίας–λευκωματουρίας διέφεραν σημαντικά στις 3 ομάδες και η λευκωματουρία επικρατούσε στους ασθενείς της ομάδας 3.
- Οι κατανομές των πολυμορφισμών των γονιδίων του μετατρεπτικού ενζύμου της AI (ACE ID) και του υποδοχέα T1 της AII (A1166C) των ασθενών στο σύνολο τους δεν διέφεραν από την ομάδα ελέγχου. Η συνύπαρξη της ΑΥ επίσης, δεν διαφοροποιούσε τις κατανομές των πολυμορφισμών αυτών. Ωστόσο, ο πολυμορφισμός TT του γονιδίου του αγγειοτενσινογόνου

(M235T) ήταν στατιστικά σημαντικά αυξημένος στους ασθενείς με ΣΔ 2 σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου και με επικράτηση κυρίως στους υπερτασικούς ασθενείς. Η κατανομή όλων των πολυμορφισμών των γονότυπων του συστήματος RAS ως προς την ύπαρξη μικρολευκωματουρίας και λευκωματουρίας δεν διέφερε στους ασθενείς.

- Η κατανομή των πολυμορφισμών του γονιδίου της α-adducin (Gly460Trp) στους ασθενείς δεν διέφερε από την ομάδα ελέγχου. Η συνύπαρξη της ΑΥ επίσης, δεν διαφοροποιούσε την κατανομή των πολυμορφισμών. Ωστόσο ο επιβαρυντικός γονότυπος TT φάνηκε να είναι στατιστικά αυξημένος στους ασθενείς με λευκωματουρία.
- Μετά το πέρας της 5ετίας από τους αρχικούς ασθενείς εκλήθησαν και βρέθηκαν ή υπήρχαν πληροφορίες για 88 ασθενείς. Καμία βελτίωση δεν παρατηρήθηκε στους επιζήσαντες ασθενείς ως προς τα επίπεδα ΣΑΠ, ΔΑΠ και τούς δείκτες παχυσαρκίας. Επιπλέον, παρατηρήθηκε επιβάρυνση της ΣΑΠ και ΔΑΠ, γεγονός που υποδηλώνει την αδυναμία της ρύθμισης της αρτηριακής πίεσης στα επιθυμητά θεραπευτικά όρια. Στο διάστημα της 5ετίας απεβίωσαν 16 ασθενείς ενώ 14 εντάχθηκαν σε εξωνεφρική κάθαρση. Οι υπόλοιποι ασθενείς στην 5ετία εμφάνιζαν επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας. Όλοι οι ασθενείς που επιβίωσαν είχαν ΔΝ αφού ανήκαν πλέον στο στάδιο της μικρολευκωματουρίας ή λευκωματουρίας.
- Η επηρεασμένη νεφρική λειτουργία, η σχετική υπερκαλιαιμία και οι υψηλότερες τιμές της λευκωματουρίας αποτελούσαν παράγοντες που συσχετίζονται με τα συμβάματα (θανατηφόρα ή μη). Σε πολυπαραγοντική ανάλυση διαπιστώθηκε ότι η κρεατινίνη ορού είναι ο σημαντικότερος επιβαρυντικός-προγνωστικός παράγοντας. Τα συμβάματα που καταγράφηκαν ήταν κυρίως καρδιαγγειακά ή αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια.
- Οι κατανομές των πολυμορφισμών των γονότυπων των γονιδίων του αγγειοτενσινογόνου M235T,του μετατρεπτικού ενζύμου της AI ACE ID και του υποδοχέα T1 της AII A1166C σε συνάρτηση ή όχι με τα επίπεδα της μικρολευκωματουρίας-λευκωματουρίας δεν συσχετίσθηκαν με την εμφάνιση θανατηφόρων η μη συμβαμάτων.

Συμπερασματικά, επιβεβαιώθηκε η προγνωστική αξία της λευκωματουρίας στους ασθενείς με ΣΔ 2 για την εξέλιξη της ΔΝ καθώς και για την εμφάνιση καρδιαγγειακών θανατηφόρων ή μη συμβαμάτων. Επίσης, η συνύπαρξη ΑΥ, τα μη αποδεκτά επίπεδα στην ρύθμιση της ΑΠ, η χρονιότητα του ΣΔ 2, ο ανεπαρκής έλεγχος της υπεργλυκαιμίας επηρέαζαν τα επίπεδα της λευκωματουρίας και την νεφρική λειτουργία των ασθενών. Η προγνωστική αξία των πολυμορφισμών των γονιδίων του RAS παραμένει προς διερεύνηση.

SUMMARY

"Diabetic Nephropathy"

Joanna Theodorou

Nephrologist

The worldwide progressive as well as alarming increase in diabetes mellitus type 2 (DM 2) and its complications has taken epidemic dimensions. In the West countries diabetes is the third cause of death as well the first cause of irreversible blindness and end stage renal disease. Diabetic nephropathy (DN) is a frequent microvascular complication in DM 2. Numerous factors have been identified as being capable of increasing the risk of development and progression of the DN. Some are linked to co morbidity (coexistence of arterial hypertension, dyslipidemia) others are correlated to the individuals habits (poor glycaemia control and smoking) while others are clearly of genetic origin (familiar nephropathies, arterial hypertension and cardiovascular diseases belonging to certain ethnic groups). The increased risk for renal and cardiovascular disease has not only been shown in case of the presence of large amounts of urinary protein but also in case of the loss of only milligrams of albumin in the urine. The clinical and subclinical (microalbuminuria) appearance of albuminuria for the diagnosis and DN, is a sensitive and precise index.

The purpose of the study was:

1. To examine the epidemiological, clinical and laboratory characteristics in a group of patients with DM 2.
2. To examine the influence of several factors as gender, hypertension, antihypertensive therapy, obesity, duration and glycemic control in renal function and in the development of DN.
3. To examine the genotypes distribution of the polymorphisms of the renin-angiotensin system genes: AGT (M235T), ACE ID and AT1R (A1166C) and the polymorphism of α-adducin gene (Gly460Trp) in patients and their interactions with the development of DN and hypertension.
4. To evaluate after 5 years the clinical-laboratory evolution in a sub-group of 88 patients and to examine the possible prognostic role of the

polymorphisms of the rennin-angiotensin system genes in the development of DN and in cardiovascular events.

The study population consisted of 158 adults patients with DM 2, 75 men (range of age 30-80 years) and 83 women (range of age 40-83 years) with a mean duration of DM 2 126±101 months and mean value of serum creatinine 1.54±1.14 mg/dl (range 0.76-6.9 mg/dl).

- The two genders did not differ in age. Women had menopause so the risk factors for increased morbidity and mortality was the same in both genders. The duration of DM 2 and hypertension was the same in women but in men the duration of DM 2 was longer. The coexistence of hypertension was at high rates in patients with high mean values of systolic blood pressure and diastolic blood pressure. The antihypertensive treatment that the patient received contained a high rate (46%) of αMEA, antagonists of the AII receptor drugs as well as the antagonists of the calcium channel blockers (57.1%). However, this pharmacological intervention in the control of blood pressure improved the diastolic blood pressure only and this improvement was in correlation with the number of administered antihypertensive drugs. The administered antihypertensive treatment did not differ among the two genders that had the same levels of systolic and diastolic blood pressure despite the fact that the women were in reduced sodium intake. Men, who were smokers, in a percentage of 20% were belonging mostly in groups with abnormal levels of microalbuminuria and albuminuria compared to women who belonged mostly in the group with the normal excretion of albuminuria and were not smokers.
- The hypertensive patients were more aged with a longer duration of DM 2, coronary disease, dyslipidemia and a positive heredity history of hypertension. The hypertensives, which were treated, differed from the normotensives only in the systolic blood pressure levels, a fact that characterizes the hypertension in patients with DM 2, as patients with isolated systolic blood pressure. The coexistence of hypertension, regardless of its levels, had greatly affected the renal function and was a strong factor for the appearance of microalbuminuria or albuminuria.

- The achievement of the blood pressure goal of <130/80 mmHg was recorded in only 24 patients (15.2%). According to the microalbuminuria-albuminuria excretion levels these patients had mostly a normal excretion of albuminuria, a fact that indicates that the highest levels of blood pressure regardless of the antihypertensive drug therapy, aggravates albuminuria. Among patients with hypertension levels below 125/75 mmHg were only 10 patients and only one of them had albuminuria >1 g/24h. This subgroup of patients was in low sodium intake compared to patients with blood pressure levels ≥130/85 mmHg.
- The majority of the patients were obese and especially the younger. The obesity, mostly of central type, was predominated in women. Furthermore, the coexistence of obesity had a negative influence mainly in diastolic blood pressure and in the lipidemic profile of patients.
- Patients with the longest duration of DM 2 were elderly, with inefficient control of hyperglycemia. Clinically these patients had higher rates of peripheral vascular disease and diabetic retinopathy. Also, the longest duration of DM 2 had an important negative statistic influence in the levels of renal function as well as in the levels of albuminuria. Moreover, the presence of hypertension aggravated further the renal function in these patients.
- There is a clear correlation between the glycemic control and the appearance and the development of the vascular complications of DM 2. The majority of patients belonged in the inefficient glycemic control group since only 29 (18.3%) of them had achieved the $HbA_1c\%$ <7 goal. The coexistence of hypertension influenced importantly the levels of renal function despite the levels of glycemic control. The duration of DM 2 ≥120 months in combination with inefficient glycemic control was also a further aggravating factor for the renal function.
- The patients were also studied in regards with the levels of renal function. According to the levels of creatinine clearance, 3 groups of patients were identified (1st group with creatinine clearance ≥60 ml/min, 2nd group with creatinine clearance <60 ml/min and ≥30 ml/min and 3rd one with creatinine clearance <30 ml/min). The patients with the longer duration of DM 2 were elderly and belonged in the 3rd group. The levels of microalbuminuria –

albuminuria were statistically different between the 3 groups and albuminuria.

- The distribution of the polymorphisms in the genotypes of the genes ACE ID, AT1R A1166C, of the patients did not differ from the control group. Moreover, the coexistence of hypertension did not also differentiate these distributions. Nevertheless, the TT polymorphism of the AGT M235T gene was statistically increasing in the patients with DM 2 in comparison with the control group and with predominance mostly in the hypertensive patients. The distribution in polymorphisms in all the genotypes of the genes AGT M235T, ACE ID, AT1R A1166C, in relation to the existence of microalbuminuria and albuminuria was not different among the patients.
- The distribution of the polymorphism of the α-adducin Gly460Trp genotypes in the patients did not differ from the control group. Moreover, the coexistence of hypertension did not also differentiate this distribution. However, the genotype TT appeared to be statistically increased in the patients with albuminuria.
- After 5 years from the initial examination, 88 patients were re-exanimate. No improvement was evident in the patients who survived concerning the levels of the systolic and the diastolic blood pressures levels and the indexes of obesity. Furthermore, an aggravation of systolic and diastolic blood pressure was detected a fact that declares the weakness of the patients to control the desirable goal. In those 5 years 16 patients were died while 14 patients were stared hemodialysis. The rest of the patients, after 5 years, present deterioration in renal function. All the patients who survived had DN since they developed microalbuminuria or albuminuria.
- The decline of renal function, the relative hyperkalemia and the higher rates of albuminuria were the factors that were related with fatal or not fatal cardiovascular events. In a multi-variant analysis serum creatinine was found to be the most important aggravating prognostic factor. The events that were recorded were mainly cardiovascular or cerebral events.
- The distribution of the polymorphisms in the genotypes of the genes AGT M235T, ACE ID and AT1R A1166C, in regards with the levels of microalbuminuria or albuminuria were not correlated with the appearance of any cardiovascular or cerebral event.

In conclusion, we confirmed the prognostic value of albuminuria in the patients with DM 2 for the evolution of DN and for the cardiovascular or cerebral events. In addition, the coexistence of hypertension, the inadequate control of hypertension, the long duration of DM 2, the inadequate control of glycemia affected the levels of albuminuria and the renal function of the patients. The prognostic value of the polymorphisms in the genotypes of the genes of RAS requires further research.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Ritz E, Tarng DC. Renal diseases in type 2 diabetes. Nephrol Dial Transplant 2001; 16(Suppl 5):11-18

2. Ismail N, Becker B, Straelczyk P, Ritz E. Renal disease and hypertension in non-insulin-dependent diabetes mellitus. Kidney Int 1999; 55:1-28

3. Parving H-H. Diabetic nephropathy: prevention and treatment. Kidney Int 2001; 60:2041-2055

4. Pinto J-R, Viberti G. The patient with diabetes mellitus. In: Oxford Textbook of Clinical Nephrology. Cameron S et al. (eds). Oxford Medical Publication 1992; pp 505-545.

5. Rychilik I, Miltenberger-Miltenyi G, Ritz E. The drama of the continuous increase in end- stage renal failure in patients with type II diabetes mellitus. Nephrol Dial Transplant 1998; 13(Suppl 8):6-10

6. Friedman EA. Renal syndromes in diabetes. Endocrinol Metab Clin North Am 1996; 25(2):293-324

7. Zmiru D, Benhamou P-Y, Cordonnier D, et al. Diabetes mellitus prevalence among dialysed patients in France (UREMIDIAB study). Nephrol Dial Transplant 1992; 7:1092-1097

8. Guideline. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care 1997; 20:1183-1197

9. Lippert J, Ritz E, Schwarzbeck A, Schneider P. The rising tide of end stage renal failure from diabetic nephropathy type II - an epidemiologic analysis. Nephrol Dial Transplant 1995; 10:462-467

10. Nelson RG, Pettitt DJ, Carraher MJ, Baird HR, Knowler WC. Effect of proteinuria on mortality in NIDDM. Diabetes 1988; 37:1499-1450

11. Olsen S. Identification of non-diabetic glomerular disease in renal biopsies from diabetics - a dilemma. Nephrol Dial Transplant 1994; 14:1846-1849

12. Mogensen CE. Microalbuminuria, blood pressure and diabetic renal disease: origin and development of ideas. Diabetologia 1999; 42:263-265

13. Myers BD, Nelson RG, Williams GW, et al. Glomerular function in Pima Indians with non- insulin dependent diabetes mellitus of recent onset. J Clin Invest 1991; 88:524-530

14. Keller CK, Bergis KH, Fliser D, Ritz E. Renal findings in patients with short-term type 2 diabetes. J Am Soc Nephrol 1996; 7:2627-2635

15. Inomata S. Renal hypertrophy as a prognostic index for the progression of diabetic renal disease in non-insulin-dependent diabetes mellitus. J Diabetes Complications 1993; 7:28-33

16. Cragnoli G, Signorini AM, Tanganelli I, et al. Prevalence of glomerular hyperfiltration and nephromegaly in normo- and microalbuminuric type 2 diabetic patients. Nephron 1993; 65:206-211

17. Fioretto P, Mauer M, Brocco E, et al. Patterns of renal injury in NIDDM patients with microalbuminuria. Diabetologia 1996; 39:1569-1576

18. Brocco E, Fioretto P, Mauer M, et al. Renal structure and function in non-insulin dependent diabetic patients with microalbuminuria. Kidney Int 1997; 52(Suppl 63):S40-S41

19. Bennett PH, Haffner S, Kasiske BL, et al. Screening and management of microalbuminuria in patients with diabetic mellitus: Recommendations to the scientific advisory board of the national kidney foundation from an Ad Hoc Committee of the council on diabetes mellitus of the National Kidney Foundation. Am J Kidney Dis 1995; 25(1):107-112

20. Tetsutani T, Yamaguchi T, Kadono K, Iida R, Yasunaga K. Early detection of diabetic nephropathy and criteria for the initiation of therapy. Nephron 1993; 64:69-74

21. Eshoj O, Feldt-Rasmussen B, Larsen ML, Mogensen EF. Comparison of overnight, morning and 24-hour urine collections in the assessment of diabetic microalbuminuria. Diabet Med 1987; 4(6):531-533

22. Parving H-H, Lehnert H, Brochner-Mortensen J, Gomis R, Andersen S, Arner P; Irbesartan in Patients with Type 2 Diabetes and Microalbuminuria Study Group. The effect of irbersartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2001; 345:870-878

23. Haffner SM, Gonzales G, Valdez RA, et al. Is microalbuminuria part of the prediabetic state? The Mexico City Diabetes Study. Diabetologia 1993; 36:1002-1006

24. Nelson RG, Kunzelman CL, Pettitt DJ, Saad MF, Bennett PH, Knowlei WG. Albuminuria in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in Pima Indians. Diabetologia 1989; 32:870-876

25. Anonymous: UK Prospective Diabetes Study (UKPDS). X. Urinary albumin excretion over 3 years in diet treated type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patients and association with hypertension, hyperglycaemia and hypertriglyceridaemia. Diabetologia 1993; 36:1021-1029

26. Mogensen CE. Microalbuminuria as a predictor of clinical diabetic nephropathy. Kidney Int 1987; 31:673-689

27. Schimtz A, Vaeth M. Microalbuminuria: A major risk factor in non-insulin-dependent diabetes. A 10-year-follow-up study of 503 patients. Diabetes Med 1988; 5:126-134

28. Araki S, Kikkawa AK, Naneda R, Koyo D, Togawa M, Mao LP, Shigeta Y. Microalbuminuria cannot predict cardiovascular death in Japanese subjects with NIDDM, in Forth International Symposium of Hypertension Associated with Diabetes Mellitus, Otsu, Japan 1994

29. Nelson RG, Sievers ML, Knowler WC, et al. Low incidence of fatal coronary heart disease in Pima Indians despite high prevalence of non-insulin-dependent diabetes. Circulation 1990; 81:987-995

30. Agewall S, Wikstrand J, Ljungman S, Fagerberg B on behalf of the Risk Factor Intervention Study Group. Usefulness of microalbuminuria in

predicting cardiovascular mortality in treated hypertensive men with and without diabetes mellitus. Am J Cardiol 1997; 80:164-169

31. Parving H-H, Gall MA, Skott P, et al. Prevalence and causes of albuminuria in non-insulin-dependent diabetic patients. Kidney Int 1992; 41:758-762

32. Stehouwei CDA, Yudin JS, Fioretto P, Nosadini R. How heterogeneous is microalbuminuria in diabetes mellitus? The case for «benign» and «malignant» microalbuminuria. Nephrol Dial Transplant 1998; 13:2751-2754

33. Fioretto P, Stehouwer CD, Mauer M, et al. Heterogeneous nature of microalbuminuria in NIDDM: studies of endothelial function and renal structure. Diabetologia 1998; 41:233-236

34. Gambara V, Mecca G, Remuzzi G, Bertani T. Heterogeneous nature of renal lesions in type II diabetes. J Am Soc Nephrol 1993; 3(8):1458-1466

35. Perez-Blanco F, Moreno-Terribas G, Cantero-Hinojosa J, Rodriguez-Cuartero A. Urinary excretion of glucosaminoglycans in patients with early diabetic nephropathy. Nephron 1996; 73:344-345

36. Susuki K, Ishida H, Sugimoto C, et al. The urinary concentration of sialic acid is increased in non-insulin-dependent diabetic patients with microangiopathy: a possible useful marker for diabetic microangiopathy. Diabet Med 1995; 12:1092-1096

37. Hasslacher C, Ritz E, Wahl P, Michael C. Similar risks of nephropathy in patients with type I or type II diabetes mellitus. Nephrol Dial Transplant 1989; 4:859-863

38. Biesnabach G, Janko O, Zazgornik J. Similar rate of progression in the predialysis phase in type I and II diabetes mellitus. Nephrol Dial Transplant 1994; 9:1097-1102

39. Ballard DJ, Humphrey LL, Melton LJ 3rd, et al. Epidemiology of persistent proteinuria in type II diabetes mellitus. Population-based study in Rochester, Minnesota. Diabetes 1988; 37:405-412

40. Nelson RG, Knowler WC, McCance DR, et al. Determinants of end-stage renal disease in Pima Indians with type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus and proteinuria. Diabetologia 1993; 36:1087-1093

41. Tuttle KR, Stein JH, DeFronzo RA. The natural history of diabetic nephropathy. Semin Nephrol 1990; 10:184-193

42. Ritz E, Keller CK, Bergis KH, Siebels M. Renal involvement in type II diabetes. Curr Opin Nephrol Hypertens 1994; 3:137-144

43. Cordonnier D. Glomerular involvement in type II diabetes - is it all diabetic glomerulosclerosis? Nephrol Dial Transplant 1996; 11:936-937

44. Koch M, Thomas B, Tschope W, Ritz E. Survival and predictors of death in dialysed diabetic patients. Diabetologia 1993; 36:1113-1117

45. Mogyorosi A, Ziyadeh FN. Update on pathogenesis, markers of diabetic nephropathy. Curr Opin Nephrol Hypertens 1996; 5:243-253

46. Cohen MP, Ziyadeh F. Role of amadori-modified nonenzymatically glycated serum proteins in the pathogenesis of diabetic nephropathy. J Am Soc Nephrol 1996; 7:183-190

47. Del Prete DD, Anglani F, Ceol M, et al. Molecular biology of diabetic glomerulosclerosis. Nephrol Dial Transplant 1998; 13(Suppl 8):20-25

48. Yagame M, Kim Y, Zhu D, et al. Differential distribution of type IV collagen chains in patients with diabetic nephropathy in non-insulin-dependent diabetes mellitus. Nephron 1995; 70:42-48

49. Kilaru P, Bakris GL. Microalbuminuria and progressive renal disease. J Hum Hypertens 1994; 8:809-817.

50. [No authors listed]. Hypertension in Diabetes Study (HDS): Prevalence of hypertension in newly presenting type 2 diabetic patients and the association with risk factors for cardiovascular and diabetic complications. J Hypertens 1993; 11:309-317

51. Schimtz A, Vaeth M, Mogensen CE. Systolic blood pressure relates to the rate of progression of albuminuria in NIDDM. Diabetologia 1994; 37:1251-1258

52. Mitchell TH, Nolan B, Henry M, Cronin C, Baker H, Greely G. Microalbuminuria in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus relates to nocturnal systolic blood pressure. Am J Med 1997; 102:531-535

53. Ζεμπεκάκης Π. Μεταβολικό σύνδρομο και διαταραχές διακίνησης ιόντων. Ελληνική Νεφρολογία 2000; 12(3):225-232

54. Randeree HA, Omar MA, Motala AA, Seedat MA. Effect of insulin therapy on blood pressure in NIDDM patients with secondary failure. Diabetes Care 1992; 15(10):1258-1263

55. Epstein M, Sowers JR. Diabetes mellitus and hypertension. Hypertension 1992; 19:403-418

56. Nosadini R, Sambataro M, Thomaeth K, et al. Role of hyperglycemia and insulin resistance in determining sodium retention in non-insulin-dependent diabetes. Kidney Int 1993; 44(1):139-146

57. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. Diabetes Care 1993; 16:434-444

58. Sowers JR. Therapeutic approach in the year 2000 to the diabetic hypertensive. XV Scientific Meeting of the American Society of Hypertension. New York, May, 2000

59. Gress TW, Nieto FJ, Shahar E, et al for the Atherosclerosis Risk in Communities Study. Hypertension and antihypertensive therapy as risk factors for type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med 2000; 342:905-912

60. Voros P, Lengyel Z, Nagy V, Nemeth C, Rosivall L, Kammerer L. Diurnal blood pressure variation and albuminuria in normotensive patients with insulin-dependent diabetes mellitus. Nephrol Dial Transplant 1998; 13:2257-2260

61. Hansen PM, Goddijn PPM, Kofoed-Enevoldsen A, Van Tol KM, Bilo HJG, Deckert T. Diurnal variation in glomerular change selectivity, urinary albumin excretion and blood pressure in insulin-dependent diabetic patients. Kidney Int 1995; 48:1559-1562

62. Hansen HP, Rossing P, Tarnow L, Nielsen FS, Jensen BR, Parving H-H. Circadian rhythm of arterial blood pressure and albuminuria in diabetic nephropathy. Kidney Int 1996; 50:579-585

63. Equiluz-Bruck S, Schnack C, Kopp HP, Schernthaner G. Nondipping of nocturnal blood pressure is related to urinary albumin excretion rate in patients with type 2 diabetes mellitus. Am J Hypertens 1996; 9:1139-1143

64. Poulsen PL, Hansen KM, Mogensen CE. Ambulatory blood pressure in the transition from normo to microalbuminuria. A longitudinal study in IDDM patients. Diabetes 1994; 43::1248-1253

65. Nielsen FS, Rossing P, Bang LE, et al. On the mechanisms of blunted nocturnal decline in arterial blood pressure in NIDDM patients with diabetic nephropathy. Diabetes 1995; 44:783-789

66. Farmer CKT, Goldsmith DJA, Quin JD, et al. Progression of diabetic nephropathy: is diurnal blood pressure rhythm as important as absolute blood pressure level? Nephrol Dial Transplant 1998; 13:635-639

67. Fogarty DG, Rich SS, Hanna L, Warran JH, Krolewski AS. Urinary albumin excretion in families with type 2 diabetes is heritable genetically correlated to blood pressure. Kidney Int 2000; 57:250-257

68. Alkharouf J, Nalinikumari K, Corry D, Tuck M. Long-term effects of the angiotensin converting enzyme inhibitor captopril on metabolic control in non-insulin-dependent diabetes mellitus. Am J Hypertens 1993; 6:337-343

69. The EUCLID Study Group. Randomized placebo-controlled trial of lisinopril in normotensive patients with insulin-dependent diabetes and normoalbuminuria or microalbuminuria. Lancet 1997; 349:1787-1792

70. Lewis E, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD for the Collaborative Study Group. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. N Engl J Med 1993; 329:1456-1462

71. 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; 18:577-581

72. Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: Eesults of the HOPE Study and MICRO-HOPE Substudy. Lancet 2000; 355:253-259

73. Agardh C-D, Garcia-Puig J, Charbonnel B, Angelkort B, Barnett AH. Greater reduction of urinary albumin exretion in hypertensive type II diabetic patients with incipient nephropathy by lisinopril than by nifedipine. J Hypertens 1996; 10:185-192

74. Ruggenenti P, Mosconi L, Bianchi L, et al. Long-term treatment with either enalapril or nitrendipine stabilizes albuminuria and increases glomerular filtration rate in non-insulin-dependent diabetic patients. Am J Kidney Dis 1994; 24(5):753-761

75. UK Prospective Diabetes Study Group. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 39. BMJ 1998; 317(12):713-720

76. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. BMJ 1998; 317(12):703-713

77. Bakris GL, Copley JB, Vicknair N, Sadler R, Leurgans S. Calcium channel blockers versus other antihypertensive therapies on progression of NIDDM associated nephropathy. Kidney Int 1996; 50:1641-1650

78. Warram JH, Laffel LM, Valsania P, Cristitlieb AR, Krolewski AS. Excess mortality associated with diuretic therapy in diabetes mellitus. Arch Intern Med 1991; 151(7):1350-1356

79. Passmore AP, Whitehead EM, Crawford V, McVeigh GE, Johnston GD. The antihypertensive and metabolic effects of low and conventional dose cyclopenthiazide in type II diabetes with hypertension. Q J Med 1991; 81(295):919-928

80. Harper R, Ennis CN, Heaney AP, et al. A comparison of the effect of low and conventional-dose thiazide diuretic on insulin action in hypertensive patients with NIDDM. Diabetologia 1995; 38(7):853-859

81. Curb JD, Pressel SL, Cutle JA, et al. Effect of diuretic-based antihypertensive treatment on cardiovascular disease risk in older diabetic patients with isolated systolic hypertension. Systolic Hypertension in the Elderly Program Cooperative Research Group. JAMA 1996; 276:1886-1892

82. Weinberger MH. Influence of an angiotensin converting-enzyme inhibitor on diuretic-induced metabolic effects in hypertension. Hypertension 1983; 5:III132-III138

83. Demaire BK, Bakris GL. Effects of different calcium antagonists on proteinuria associated with diabetes mellitus. Ann Intern Med 1990; 113:987-988

84. Mimran A, Insua A, Ribstein J, Monnier L, Bringer J, Mirouze J. Contrasting effects of captopril and nifedipine in normotensive patients with incipient diabetic nephropathy. J Hypertens 1988; 6:919-923

85. Bakris GL. Renal effects of calcium antagonists in diabetic mellitus: An overview of studies in animal models and in humans. Am J Hypertens 1991; 4:487S-493S

86. Bakris GL, Barnhill BW, Sadler R. Treatment of arterial hypertension in diabetic humans: Importance of therapeutic selection. Kidney Int 1992; 41:912-919

87. Touyz RM, Schiffrin EL. Treatment of non-insulin-dependent diabetic hypertensive patients with Ca^{2+} channel blockers is associated with increased platelet sensitivity to insulin. Am J Hypertens 1995; 8:1214-1221

88. Messerli FH. Implications of discontinuation of doxazosin arm of ALLHAT. Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. Lancet 2000; 355:863-864

89. Guigliano D, Acampora R, Marfella R, et al. Metabolic and cardiovascular effect of carvedilol and atenolol in non-insulin-dependent

diabetes mellitus and hypertension: A randomized, controlled trial. Ann Intern Med 1997; 126:955-959

90. [No authors listed]. The sixth report of the Joint National Committee on detection, evaluation and treatment of high blood pressure. Arch Intern Med 1997; 157:2413-2446

91. Remuzzi A, Perico N, Amuchastegui CS, et al. Short- and lon-term effect of angiotensin II receptor blockade in rats with experimental diabetes. J Am Soc Nephrol 1993; 4(1):40-49

92. Lewis E, Hunsicker LG, Clarke WR, et al for the Collaborative Study Group. Renoprotective effect of angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. N Engl J Med 2001; 345:851-860

93. Brenner BM, Vcooper ME, De Zeeuw D, et al for the RENAAL Study Investigators. Effect of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. N Engl J Med 2001; 345861-869

94. Wheeldon NM, Viberti GC, for MARVALL trial. Microalbuminuria reduction with valsartan. Am J Hypertens 2001; 14(4):Pt 2 2A, Abstract (0-6)

95. Muirhead N, Feagan BF, Mahon J, et al. The effect of Valsartan and captopril on reducing microalbuminuria in patients with type 2 diabetes mellitus: A placebo-controlled trial. Curr Ther Res 1999; 60:650-660

96. Mogensen CE, Neldam S, Tikkanen I, et al for the CALM Study Group. Randomized controlled trial of dual blockade of renin-angiotensin system in patients with hypertension, microalbuminuria and non-insulin dependent diabetes: the candesartan and lisinopril microalbuminuria (CALM) study. BMJ 2000; 9:1440-1444

97. Lacourciere Y, Belanger A, Godin C, et al. Long-term comparison of losartan and enalapril on kidney function in hypertensive type 2 diabetes with early nephropathy. Kidney Int 2000; 58:762-769

98. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension:

principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomized trial. HOT Study Group. Hot Study Patients with diabetes. Lancet 1998; 351:1755-1762

99. Hansson L. Lindholm LH, Niskanen L, et al. Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPPP) randomized trial. Lancet 1999; 353:611-616

100. Tuomilehto J, Rastenyte D, Birkenhager WH, et al for the Systolic Hypertension in Europe Trial Investigators. Effect of calcium-channel blockade in older patients with diabetes and systolic Hypertension. N Engl J Med 1999; 340(9):677-684

101. Estacio RO, Jeffers BW, Hiatt WR, Biggerstaff SL, Gifford N, Schrier RW. The effect of nisoldipine as compared with enalapril on cardiovascular outcomes in patients with non-insulin-dependent diabetes and hypertension. N Engl J Med 1998; 338(10):645-652

102. Tatti P, Pahor M, Byington RP, et al. Outcome results of the Fosinopril Versus Amlodipine Cardiovascular Events Randomized Trial (FACET) in patients with hypertension and NIDDM. Diabetes Care 1998; 21(4):597-603

103. Zucchelli P. Calcium channel blockers in diabetic nephropathy - is there life after the ABCD trial? Nephrol Dial Transplant 1998; 13:1930-1932

104. Herings RM, de Boer A, Stricker BH, Leufkens HG, Porsius A. Hypoglycemia associated with use of inhibitors of angiotensin converting enzyme. Lancet 1995; 13;345:1195-1198

105. The Diabetes Control and Complications (DCCT) Research Group. Effect of intensive therapy on the development and progression of diabetic nephropathy in the Diabetes Control and Complications Trial. Kidney Int 1995; 47:1703-1720

106. Gilbert RE, Tsalamandris C, Bach LA, et al. Long-term glycemic control and the rate of progression of early diabetic renal disease. Kidney Int 1993; 44:855-859

107. Fuller JH, Shipley MJ, Rose G, Jarrett RJ, Keen H. Coronary-heart-disease risk and impaired glucose tolerance. The Whitehall Study. Lancet 1980; 1:1373-1376

108. Harris MI. Impaired glucose tolerance in the U.S. population. Diabetes Care 1989; 12:464-474

109. Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, et al. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: A randomized prospective 6-year study. Diabetes Res Clin Pract 1995; 28:103-117

110. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). Lancet 1998; 352:837-853

111. Gaede P, Vedel P, Parving H-H, Pederson O. Intensified, multifactorial interventions in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: The Steno type 2 randomised stud. Lancet 1999; 353:617-622

112. Cooper ME. Pathogenesis, prevention and treatment of diabetic nephropathy. Lancet 1988; 352:213-219

113. Porte DJr, Schwartz MW. Diabetes complication: Why is glucose potentially toxic? Science 1996; 272:699-700

114. Weiss MF. Pathogenic role of advanced glycation end-products (AGEs) an overview: Perit Dial Int 1999; 19(Suppl 2): S47-S52

115. Ruggenenti P, Gambara V, Perna A, Bertani T, Remuzzi G. The nephropathy of non-insulin –dependent diabetes: Predictors of outcome relative to diverse patterns of renal injury. J Am Soc Nephrol 1998; 9:2336-2343

116. Heilig CW, Concepcion LA, Riser BL, Freytag SO, Zhu M, Cortes P. Overexpression of glucose transporters in mesangial cells cultured in a normal glucose milieu mimics the diabetic phenotype. J Clin Invest 1995; 96:1802-1814

117. Frank RN. The aldose reductase controversary. Diabetes 1994; 43:169-172

118. Tomlinson DR, Stevens EJ, Diemel LT. Aldose reductase inhibitors and their potential for the treatment of diabetic complications. Trends Pharmacol Sci 1994; 15:293-297

119. Greene DA, Lattimer SA, Sima AA. Sorbitol phosphoinositides and sodium-potassium ATPase in the pathogenesis of diabetic complications. N Engl J Med 1987; 316:599-606

120. Passariello N, Sepe J, Marrazzo G, et al. Effect of aldose reductase inhibitor (tolrestat) on urinary albumin excretion rate and glomerular filtration rate in IDDM subjects with nephropathy. Diabetes Care 1993; 16:789-795

121. Pedersen MM, Christiansen JS, Mogensen CE. Reduction of glomerular hyperfiltration in normoalbuminuric IDDM patients with 6 months of aldose reductase inhibition. Diabetes 1991; 40:527531

122. McAuliffe AV, Brooks BA, Fisher EJ, Molyneaux LM, Yue DK. Administration of ascorbic acid and aldose reductase inhibitor (Tolrestat) in diabetes: Effect on unirary albumin excretion. Nephron 1998; 80:277-284

123. Brownlee M. Glycation and diabetic complications. Diabetes 1994; 43:836-841

124. Vlassara H. Protein glycation in the kidney: Role in diabetes and aging. Kidney Int 1996; 49:1795-1804

125. Schmidt AM, Hori O, Chen JX, et al. Advanced glycation end products interacting with their endothelial receptor induce expression of vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) in cultured human endothelial cells and mice. J Clin Invest 1995; 96:1395-1403

126. Bucala R, Vlassara H. Advanced glycosylation end products in diabetic renal and vascular disease. Am J Kidney Dis 1995; 26(6):875-888

127. Yang CW, Vlassara H, Peten EP, He CJ, Striker GE, Striker LJ. Advanced glycation end products up-regulate gene expression found in

diabetic glomerular disease. Proc Natl Acad Sci U S A 1994; 91:9436-9440

128. Basta G, DeCaterina R. Products of advanced glycosylation and the pathogenesis of accelerated atherosclerosis in diabetes. G Ital Cardiol 1996; 26:699-719

129. Bucala R, Makita Z, Vega G, et al. Modification of low density lipoprotein by advanced glycation end products contributes to the dyslipidemia of diabetes and renal insufficiency. Proc Natl Acad Sci U S A 1994; 91(20):9441-9445

130. Tsilbary EC, Charonis AS, Reger LA, et al. The effect of nonenzymatic glycosylation on the binding of the main noncollagenous NC1 domain to the type IV collagen. J Biol Chem 1988; 263:4302-4308

131. Bucala R, Tracey KJ, Cerami A. Advanced glycosylation products quench nitric oxide and mediate defective endothelium-dependent vasodilatation in experimental diabetes. J Clin Invest 1991; 87:432-438

132. Makita J, Radoff S, Rayfield EJ, et al. Advanced glycosylation end products in patients with diabetic nephropathy. N Engl J Med 1991; 325:836-842

133. Chen S, Cohen MP, Ziyadeh FN. Amadori-glucated albumin in diabetic nephropathy: Pathophysiologic connection. Kidney Int 2000; 58(Suppl 77):S40-S44

134. Raj DS, Choudhury D, Welbourne TC, Levi M. Advanced glycation end products: a Nephrologist's perspective. Am J Kidney Dis 2000; 35(3):365-380

135. Craven PA, Studer PK, Negrete H, DeRubertis FR. Protein kinase C in diabetic nephropathy. J Diabetes Complications 1995; 9:241-245

136. Craven PA, DeRubertis FR. Protein kinase C is activated in glomeruli from streptozotocin diabetic rats. Possible mediation by glucose. J Clin Invest 1989; 83:1667-75

137. Haneda M, Kikkawa R, Sugimoto T, Koya D, Araki S, Togawa M, Shigeta Y. Abnormalities in protein kinase C and MAP kinase cascade

in mesangial cells cultured under high glucose conditions. J Diabetes Complications 1995 Oct-Dec;9:246-8

138. Koya D, Lee IK, Ishii H, Kanoh H, King GL.Prevention of glomerular dysfunction in diabetic rats by treatment with d-alpha-tocopherol. J Am Soc Nephrol 1997; 8:426-35

139. Sharma K, Ziyadeh FN. Hyperglycemia and diabetic kidney disease. The case for transforming growth factor-beta as a key mediator. Diabetes 1995; 44:1139-1146

140. Wolf G, Ziyadeh FN. Molecular mechanisms of diabetic renal hypertrophy. Kidney Int 1999; 56:393-405

141. Isaka Y, Akagi Y, Kameda Y, et al. Gene therapy by transforming growth factor beta receptor IgG Fc chimera blocked glomerular hypertrophy in diabetic hypertrophy in diabetic nephropathy. J Am Soc Nephrol (Abstract) 1997; 8:639A

142. Sharma K, Eltayeb BO, McGawan TA, et al. Captopril-induced reduction of serum levels of transforming growth factor-beta1 correlates with long-term renoprotection in insulin-dependent diabetes patients. Am J Kidney Dis 1999; 34:818-823

143. Iwano M, Kubo A, Nishino T, et al. Quantification of glomerular TGF-beta 1 mRNA in patients with diabetes mellitus. Kidney Int 1996; 49:1120-1126

144. Haffner SM, Lehto, S, Ronnemaa T, Pyorala K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subject with and without prior myocardial infraction. N Engl J Med 1998; 339:229-234

145. Perez A, Wagner AM, Carreras G, et al. Prevalence and phenotypic distribution of dyslipidemia in type 1 diabetes mellitus: effect of glycemic control. Arch Intern Med 2000; 160:2756-27662.

146. O'Brien T, Nguyen TT, Zimmerman BR. Hyperlipemidemia and diabetes mellitus. Mayo Clin Proc 1998; 73:969-976

147. Cowie CC, Harris MI. Physical and metabolic characteristics of persons with diabetes Diabetes in America 2nd ed. Nat Inst Health 1995: 117-164

148. Stampfer MJ, Krauss RM, Ma J, et al. A prospective study of triglyceride level, low-density lipoprotein particle diameter, and risk of myocardial infraction. JAMA 1996; 276:882-889

149. Haffner SM, Stern MP, Hazuda HP, Mitchell BD, Patterson JK. Cardiovascular risk factor in confirmed prediabetic individuals. Does the clock for coronary heart disease stert ticking before the onset of clinical diabetes? JAMA 1990; 263:2893-2898

150. Lyons T. Lipoprotein glycation and its metabolic consequences. Diabetes 1992; 41:67-73

151. Chisolm GM, Irwin KC, Penn MS. Lipoprotein oxidation and lipoprotein-induced cell injury in diabetes. Diabetes 1992; 41:61-66

152. Siegel RD, Cupples A, Schaefer EL, Wilson PW. Lipoproteins, apolipoproteins, and low-density lipoprotein size among diabetic in the Framingham offspring study. Metabolism 1996; 45:1267-1272

153. Kannel W. Lipids, diabetes, and coronary heart disease: Insights from the Framingham Study. Am Heart J 1985; 110:1100-1107

154. Garg A, Gruhdy SM. Management of dyslipidemia in NIDDM. Diabetes Care 1990; 13:153-169

155. Haffner SM. Lipoprotein(a) and diabetes: An update. Diabetes Care 1993; 16:835-840

156. Kannel W, McGee DL. Diabetes and cardiovascular risk factor: the Framingham Study. Circulation 1979; 59:8-13

157. American Diabetes Association. Position Statement: Management of dyslipidemia in patients with diabetes. Diabetes Care 2001; 24(Suppl 1):58

158. Koskinen P, Manttari M, Manninen V, et al. Coronary heart disease incidence in NIDDM patients in the Helsinki Heart Study. Diabetes Care 1992; 15:820-825

159. Goldberg RB, Mellies MJ, Sacks FM, et al for the CARE Investigators. Cardiovascular events and their reduction with pravastatin in diabetic and glucose-intolerant myocardial infraction survivors with average

cholesterol levels: Subgroup analyses in the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) trial. Circulation 1998; 98:2513

160. Pyorala K, Pedersen TR, Kjekshus J, et al. Cholesterol lowering with simvastatin improves prognosis of diabetic patients with coronary heart disease A subgroup analysis of the Scandinavian Simvastatin Survival Study. Diabetes Care 1997; 20:614-620

161. Appel G. Lipid Abnormalities in renal disease (Nephrology Forum). Kidney Int 1991; 39:169-183

162. Cuijarro C, Keane WF. Lipid-induced glomerular injury. Nephron 1994; 67:1-6

163. Schnack C, Pietschmann P, Knobl P, Schuller E, Prager R, Schernthaner G. Apolipoprotein(a) levels and atherogenic lipid fractions in relation to the degree if urinary albumin excretion in type 2 diabetes mellitus. Nephron 1994; 66:273-277

164. Sasaki T, Kurata H, Nomura K, Utsunomiya K, Ikeda Y. Amelioration of proteinuria with pravastatin in hypercholestorolemic patients with diabetes mellitus. Jpn J Med 1990; 29:156-163

165. Shoji T, Nishizawa Y, Toyokawa A, Kawagishi T, Okumo Y, Morii H. Decreased albuminuria by pravastatin in hyperlipidemic diabetics. Nephron 1991; 59:664-665

166. Moorhead JF, Chan MK, El-Nahas, M Varghese L. Lipid nepphrotoxicity in chronic progressive glomerular and tubulo-interstial disease. Lancet 1982; 11:1309-1311

167. Ng LL, Davies JE. Lipids and cellular Na^+/H^+ antiport activity in diabetic nephropathy. Kidney Int 1992; 41:872-876

168. Nickenig G, Jung O, Strehlow K, et al. Hypercholesterolemia is associated with enhanced angiotensin AT1-receptor expression. Am J Physiol 1997; 272:2701-2707

169. Nickenig G, Baumer AT, Temur Y, Kebben D, Jockenhovel F, Bohm M. Statin-sensitive dysregulated AT1 receptor function and density in hypercholesteronic. Circulation 1999; 100:2131-2134

170. Lam KS, Cheng IK, Janus ED, Pang RW. Cholesterol-lowering therapy may retard the progression of diabetic nephropathy. Diabetologia 1995; 38(5):604-609

171. Yoshida H, Kon V, Ichikawa I. Polymorphisms of the renin-angiotensin system genes in progressive renal diseases. Kidney Int 1996; 50:732-744

172. Bennett PH. Epidemiology of diabetes mellitus. In: Ellenberg and Rifkin's Diabetes Mellitus, Rifkin H, Porte D, Jr (eds), Elsevier, New York: 1990 p 363

173. Carter JS, Pugh JA, Monterrosa A. Non-insulin-dependent diabetes mellitus in minorities in United States. Ann Intern Med 1996; 125(3):221-232

174. Klein BE, Klein R, Moss SE, Cruickshanks KJ. Parental history of diabetes in a population-based study. Diabetes Care 1996; 19:827-830

175. Barnett AH, Eff C, Leslie RD, Pyke DA. Diabetes in identical twins: A study of 200 pairs. Diabetologia 1981; 20:87-93

176. Pettit DJ, Saad MF, Bennett PH, Nelson RG, Knowler WC. Familial predisposition to renal disease in two generation of Pima Indians with type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. Diabetologia 1990; 33(7):438-443

177. Cowie CC, Port FK, Wolfe RA, Savage PJ, Moll PP, Hawthorne VM. Disparities in incidence of diabetic end-stage renal disease according to race and type of diabetes: N Engl J Med 1989; 321:1074-1079

178. Nelson RG, Newman JM, Knowler WCL, et al. Incidence of end stage renal disease in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus in Pima Indians. Diabetologia 1988; 31:730-736

179. Kahn CR. Banting Lecture: Insulin action, diabetogenes and the cause of type II diabetes. Diabetes 1994; 43:1066-1084

180. Kohler KA, McClellan WM, Ziemer DC, Kleinbaum DG, Boring JR. Risk factors for microalbuminuria in black Americans with newly diagnosed type 2 diabetes. Am J Kidney Dis 2000; 36(5):903-913

181. Krolewski AS. Genetics of diabetic nephropathy: Evidence for major and minor gene effects (Nephrology Forum). Kidney Int 1999; 55:1582-1596

182. Tarnow L. Diabetic nephropathy pathogenetic aspects and cardiovascular risk factors. Kobenhavns Universitet, Lone Houmann, 2001

183. Chowdhury TA, Kumar S, Barnett AH, Bain SC. Nephropathy in type 1 diabetes: the role of genetic factors (Review). Diabet Med 1995; 12:1059-1067

184. Ji L, Malecki M, Warram JH, Yang Y, Rich SS, Krolewski AS. New susceptibility locus for NIDDM is localized to human chromosome 20q. Diabetes 1997; 46(5):876-881

185. Mahtani NM, Widen E, Lehto M, et al. Mapping of a gene for type 2 diabetes associated with an insulin secretion defect by a genome scan in Finnish families. Nat Genet 1996; 14(1):90-94

186. Froguel P, Zouali H, Vionnet M, et al. Familial hyperglycemia due to mutations in glucokinase. Definition of a subtype of diabetes mellitus. N Engl J Med 1993; 11:328:697-702

187. Chiu KC, Province MA, Permutt MA. Glucokinase gene is genetic marker for NIDDM in American blacks. Diabetes 1992; 41(7):843-849

188. Macfarlane WM, Frayling TM, Ellard S, et al. Missense mutations in the insulin promoter factor-1 gene predispose to type 2 diabetes. J Clin Invest 1999; 104(9):R33-R39

189. Hani EH, Stoffers DA, Chevre JC, et al. Detective mutations in the insulin promoter factor-1 (IPF-1) gene in late-onset type 2 diabetes mellitus. J Clin Invest 1999; 104(9):R41-R48

190. Seldin MF, Mott D, Bhat D, et al. Glycogen synthase: a putative locus for diet-induced hyperglycemia. J Clin Invest 1994; 94(1);269-276

191. Walston J, Silver K, Bogardus C, et al. Time of onset of non-insulin-dependent diabetes mellitus and genetic variation in the beta 3-adrenergic-receptor gene. N Engl J Med 1995; 333(6):343-347

192. Widen E, Lehto M, Kanninem T, Walston J, Shuldiner AR, Groop LC. Association of a polymorphism in the beta-3 adrenergic-receptor gene with features of the insulin resistance syndrome in Finns. N Engl J Med 1995; 333(6):348-351

193. Deeb SS, Fajas L, Nemoto M, et al. A Pro12Ala substitution in PPARgama2 associated with decreased receptor activity, lower body mass index and improved insulin sensitivity. Nat Genet 1998; 20(3):284-287

194. Withers DJ, Gutierrez JS, Towery H, et al. Disruption of IRS-2 causes type 2 diabetes in mice. Nature 1998; 26;391:900-904

195. Hanis CL, Boerwinkle E, Chakraborty R, et al. A genome-wide search for human non-insulin-dependent (type 2) diabetes genes reveals a major susceptibility locus on chromosome 2. Nat Genet 1996; 13(2):161-166

196. Horikawa Y, Oda N, Cox NJ, et al. Genetic variation in the gene encoding calpain-10 is associated with type 2 diabetes mellitus. Nat Genet 2000; 26(2):163-175

197. Wolf G, Ziyadeh FN. The role of angiotensin II in diabetic nephropathy: emphasis on nonhemodynamic mechanisms. Am J Kidney Dis 1997; 29(1):153-163

198. Wiecek A, Chudek J, Kokot F. Role of angiotensin II in the progression of diabetic nephropathy-therapeutic implications. Nephrol Dial Transplant 2003; 18(Suppl):v16-v20

199. Freire MBS, van Dijk DJ, Erman A, Boner G, Warram JH, Krolewski AS. DNA polymorphisms in the ACE gene, serum ACE activity and the risk of nephropathy in insulin-dependent diabetes mellitus. Nephrol Dial Transplant 1998; 13:2553-2558

200. Lieberman J, Sastre A. Serum angiotensin converting enzyme elevations in diabetes mellitus. Ann Intern Med 1980; 93:825-826

201. Cambien F, Poirier O, Lecerf L, et al. Deletion polymorphism in the gene for angiotensin-converting enzyme is a potent risk factor for myocardian infraction. Nature 1992; 359:641-644

202. Ruiz J, Blanche H, Cohen N, et al. Insertion/deletion polymorphism of the angiotensin converting enzyme gene is strongly associated with coronary heart disease in non-insulin dependent diabetes mellitus. Proc Natl Acad Sci U S A 1994; 91:3662-3665

203. Marre M, Bernadet P, Gallois Y, et al. Relationships between angiotensin enzyme gene polymorphism, plasma levels, and diabetic renal and renal complications. Diabetes 1994; 43:384-388

204. Jeffers BW, Estacio RO, Raynolds MV, Schrier RW. Angiotensin-converting enzyme gene polymorphisms in non-insulin dependent diabetes mellitus and relationship with diabetic nephropathy. Kidney Int 1997; 52(2):473-477

205. Dudley CR, Keavney B, Stratton IM, Turner RC, Ratcliffe PJ. UK Prospective Diabetes Study. XV: Relationship of renin-angiotensin system gene polymorphisms with microalbuminuria in NIDDM. Kidney Int 1995; 48(6):1907-1911

206. Solini A, Muollo B, Frigato F, et al. Analysis of ACE polymorphisms in NIDDM sib-pairs concordant for normal or increased blood pressure values and albumin excretion rate. Universities of Ferrara, Padova,Sassari, Ancona, Italy

207. Schmidt S, Schone N, Ritz E and the Diabetic Nephropathy Study Group. Association of ACE gene polymporphism and diabetic nephropathy? Kidney Int 1995; 47:1176-1181

208. Schmidt S, Ritz E. Angiotensin I converting enzyme gene polymorphism and diabetic nephropathy in type II diabetes. Nephrol Dial Transplant 1997; 12(Suppl 2):37-41

209. Schmidt S, Strojek K, Grzeszczak W, Bergis K, Ritz E and the Diabetic Nephropathy Study Group. Excess of DD homozygotes in hemodialysed patients with type II diabetes. Nephrol Dial Transplant 1997; 12:427-429

210. Kuramoto N, Iizuka T, Ito H, et al. Effect of ACE gene on diabetic nephropathy in NIDDM patients with insulin resistance. Am J Kidney Disease 1999; 33(2):276-281

211. Yoshida H, Kuriyama S, Atsumi Y, et al. Angiotensin I converting enzyme gene polymorphism in non-insulin dependent diabetes mellitus. Kidney Int 1996; 50(2):657-664

212. Hsieh M-C, Lin S-R, Hsieh T-J, et al. Increased frequency of angiotensin-converting enzyme DD genotype in patients with type 2 diabetes in Taiwan. Nephrol Dial Transplant 2000; 15:1008-1013

213. Tarnow L, Gluud C, Parving H-H. Diabetic nephropathy and the insertion/deletion polymorphism of the angiotensin-converting enzyme gene. Nephrol Dial Transplant 1998; 13:1125-1130

214. Krunz R, Bork JP, Fritsche L, Ringel L, Sharma A. Association between the angiotensin-converting enzyme- insertion/deletion polymorphism and diabetic nephropathy: a methodologic appraisal and systematic review. J Am Soc Nephrol 1998; 9(9):1653-1663

215. Parving H-H, Jacobsen P, Tarnow L, et al. Effect of deletion polymorphism of angiotensin converting enzyme gene on progression of diabetic nephropathy during inhibition of angiotensin converting enzyme: observational follow up study. BMJ 1996; 313:591-594

216. Navis G, de Jong PE, de Zeeuw D. I/D polymorphism of the angiotensin converting enzyme gene: a clue to the heterogeneity in the progression of renal disease and the renal response to therapy? Nephrol Dial Transplant 1997; 12:1097-1100

217. Dieguez-Lucena JL, Aranda-Lara P, Ruiz-Galdon M, Garcia-Villanova J, Morell-Ocana M, Reyes-Engel A. Angiotensin I converting enzyme genotypes and angiotensin II receptors: Response to therapy. Hypertension 1996; 28:98-103

218. Solini A, Vestra MD, Saller A, Nosadini R, Crepaldi G, Fioretto P. The angiotensin-converting enzyme DD genotype is associated with glomerulopathy lesions in type 2 diabetes. Diabetes 2002; 51:251-255

219. Jeunemaitre X, F Soubier YV, Kotelertser RP, et al. Molecular basis of human hypertension Role of angiotensinogen. Cell 1992; 71;169-180

220. Tarnow L, Cambien P, Rossing P, et al. Angiotensinogen gene polymorphisms in IDDM patients with diabetic nephropathy. Diabetes 1996; 45:367-369

221. Staessen JA, Kuznetsova T, Wang JG, Emelianov D, Vlietinck R, Fagard R. M235T angiotensinogen gene polymorphism and cardiovascular renal risk. J Hypertens 1999; 17:9-17.

222. Bengtsson K, Orho-Melander M, Lindbland U, et al. Polymorphism in the angiotensin converting enzyme but not in the angiotensinogen gene is associated with hypertension and type 2 diabetes: the Skaraborg Hypertension and Diabetes Project. J Hypertens 1999; 17:1569-1575

223. Schmidt S, Giessel R, Bergis KH, et al. Angiotensinogen gene M235T polymorphism is not associated with diabetic nephropathy. Nephrol Dial Transplant 1996; 11:1755-1761

224. Bonnardeaux A, Davies E, Jeunemaitre X, et al. Angiotensin II type I receptor polymorphism in human essential hypertension. Hypertension 1994; 24:63-69

225. Tripodi G, Valtorta F, Torielli L, et al. Hypertension-associated point mutations in the adducin alpha and beta subunits affect actin cytoskeleton and ion transport. J Clin Invest 1996; 97:2815-2822

226. Iwai N, Tamaki S, Nakamura Y, Kinoshita M. Polymorphism of alpha-adducin and hypertension. Lancet 1997; 350:369

227. Deinum J, Schalekamp MADH. Renin and prorenin hypertension a companion to brenner and rectors. In: Hypertension: A companion to Brevvee and Rector's The Kidney. Opavil S, Weber MA (eds). WB Sauders Company, (edition 2000), Chapter 7, p 70-76.

228. DeGasparo M, Bullock GR. The AT1 and AT2 angiotensin receptor. In: Hypertension: A companion to Brenner and Rector's The Kidney Opavil S, Weber MA (eds). WB Sauders Company, (edition 2000), Chapter 10, p 100-110.

229. Timmermans PB, Wong PC, Chiu AT, et al. Angiotensin II receptors and angiotensin II receptors II receptors antagonists. Pharmacol Rev 1993; 45:205-251

230. Nakajima M, Hutchinson HG, Fujinaga M, et al. The angiotensin II type 2 (AT2) receptor antagonizes the growth effects of the AT1 receptor-Gain-of function study using gene transfer. Proc Natl Acad Sci U S A 1995; 92:10663-10667

231. Navar LG, Imig JD, Zou L, Wang CT. Intrarenal production of angiotensin II. Semin Nephrol 1997; 17:412-422

232. Campbell DJ, Lawrence AC, Towrie A, et al. Differential regulation of angiotensin peptide levels in plasma and kidney of the rat. Hypertension 1991; 18:763-773.

233. Guan S, Fox J, Mitchell KD, et al. Angiotensin converting enzyme tissue levels in two-kidney, one clip hypertensive rats. Hypertension 1992; 20:763-767

234. Fox J, Guan S, Hymel AA, Navar LG. Dietary Na and ACE inhibition effects on renal tissue angiotensin I and II and ACE activity in rats. Am J Physiol 1992; 262:F902-F909

235. Rosivall L, Narkates AJ, Oparil S, et al. De novo intrarenal formation of angiotensin II during control and enhanced rennin secretion. Am J Physiol 1987; 252:F1118-F1123

236. Navar LG, LM Harrinson-Bernard, Imig JD. Compartmentalization of intrarenal angiotensin II In: Renin-angiotensin. Uljendohl HR, Wuvell M (eds). Portland Press Ltd, London, 1998, Chapter 16, p 93-208

237. Thomas WG, Thekkumkara TJ, Baker KM. Molecular mechanisms of angiotensin II (AT_{1A}) receptor endocytosis. Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology 1996; 23:S74-S80

238. Zou L, Hymel A, Imig JD, et al. Renal accumulation of circulating angiotensin II in angiotensin II infused rats. Hypertension 1996; 27:658-662

239. Chou S-Y, Porush JG, Faubert PF. Renal medullary circulation Hormonal control. Kidney Int 1990; 37:1-13

240. Boer WH, Braam B, Fransen R, et al. Effects of reduced renal perfusion pressure and acute volume expansion on proximal tubule and whole kidney angiotensin II content in the rat. Kidney Int 1997; 51:44-49

241. Macari D, Bottari S, Whitebread S, De Gasparo M, Levens N. Renal actions of the selective angiotensin AT2 receptor ligands GGP42 11213 and PD 123319 in sodium depleted rat. Eur J Pharmacol 1993; 249:85-93

242. Xie MH, Liu FY, Wong PC, Timmermans PB, Cogan MG. Proximal nephron and renal effects of Dup 753 a nonpeptide angiotensin II receptor antagonist. Kidney Int 1990; 38:473-479

243. Ardaillou R, Michel J-B. The relative role of circulating and tissue renin-angiotensin systems. Nephrol Dial Transplant 1999; 14:283-286

244. Kennefick TM, Anderson S. Role of angiotensin II in diabetic nephropathy. Semin Nephrol 1997; 17:441-447

245. Anderson S. Role of local and systemic angiotensin in diabetic renal disease. Kidney Int 1997; 52(Suppl 63):S107-S110

246. Allen TJ, Cooper ME, Gilbert RE, Winikoff J, Skinner SL, Jerums G. Serum total renin is increased before microalbuminuria in diabetes. Kidney Int 1996; 50:902-907

247. Deinum J, Tarnow L, van Gool JM, et al. Plasma renin and prorenin and renin gene variations in patients with insulin-dependent diabetes mellitus and nephropathy. Nephr Dial Transplant 1999; 14:1904-1911

248. Anderson S, Jung FF, Ingelfinger JR. Renin-angiotensin system in diabetic rats functional immunohistochemical and molecular biologic correlations. Am J Physiol 1993; 265:F477-F486

249. Leehey DJ, Siegh AK, Alavi N, Singh R. Role of angiotensin II in diabetic nephropathy. Kidney Int 2000; 58(Suppl 77):S93-S98

250. Benigni A, Remuzzi G. Novel strategies to retard renal disease progression: combing ACE inhibition with endothelin receptor blocking? Nephr Dial Transplant 1998; 13:2734-2738

251. Wolf G. Molecular mechanisms of angiotensin II in the kidney: emerging role in the progression of renal disease: beyond haemodynamics. Nephr Dial Transplant 1998; 13:1131-1142

252. Noble NA, Border WA. Angiotensin II in renal fibrosis: Should TGF-β rather than blood pressure be the therapeutic target? Semin Nephrol 1997; 17(5):455-466

253. Abboud HE. Growth factors in glomerulonephritis (Nephrology Forum). Kidney Int 1993; 43:252-267

254. Flyvbjerg A, Gronbeak H, Bak M, et al. Diabetic kidney disease: the role of growth factors. Nephrol Dial Transplant 1998; 13:1104-1107

255. Sugimoto H, Shikata K, Makino H, Ota K, Ota Z. Increased gene expression of insulin-like growth factor-I receptor in experimental diabetic rat glomeruli. Nephron 1996; 72:648-653

256. Flyvbjerg A, Frystyk J, Osterby R, Orskov H. Kidney IGF-I and renal hypertrophy in GH deficient dwarf rats. Am J Physiol 1992; 262:E956-E962

257. Gronbaek H, Volmers P, Bjorn SF, Osterby R, Orskov H, Flyvbjerg A. Effect of isolated GH and IGF-I deficiency on long-term renal changes and urinary albumin excretion in streptozotocin diabetic dwarf rats. Am J Physiol 1997; 272:E918-E924

258. Gronbaek H, Nielsen B, Frystyk J, Orskov H, Flyvbjerg A. Effect of ocreotide on experimental diabetic renal ang glomerular growth: Importance of early intervention. J Endocrinol 1995; 147:95-102

259. Gronbaek H, Vongel I, Lancranjan I, Flyvbjerg A, Orskov H. Effect of ocreotide, captopril or insulin on manifest long-term experimental diabetic renal changes. Kidney Int 1998; 53:173-180

260. Chen N-Y, Chen WY, Bellush L, et al. Effects of streptozotocin treatment in growth hormone (GH) and GH antagonist transgenic mice Endocrinology 1995; 136:660-667

261. Liu Z-H, Striker LJ, Phillips C, et al. Growth hormone expressionis required for the development of diabetic glomerulosclerosis in mice. Kidney Int 1995; 48(Suppl 51):S37-S38

262. Ziyadeh FN, Chen Y, Davilla A, Goldfarb S. Self limited stimulation of mesangial cell growth in high glucoze:autocrine activation of TGF-β reduces proliferation but increases mesangial matrix. Kidney Int 1992; 42:647-656

263. Ziyadeh FN, Snipes ER, Watanabe M, Alvarey RJ, Goldfarb S, Haverty TR. High glucose induces cell hypertrophy and stimulates collagen gene transcription in proximal tubule. Am J Physiol 1990; 259:F704-F714

264. Yamamoto T, Nakamura T, Noble NA, Ruoslahti E, Border WA. Expression of transforming growth factor is elevated in human and experimental diabetic glomerulopathy. Proc Natl Acad Sci U S A 1993; 90:1814-1818

265. Yamanoto T, Noble NA, Cohen AH, et al. Expression of transforming growth factor β isoforms in human glomerular disease. Kidney Int 1996; 49:461-469

266. Ziyadeh FN, Snarma K, Ricksen N, Wolf G. Stimulation of collagen gene expression and protein synthesis in murine mesangial cells by high glucose is mediated by autocrine activation of transforming growth factor β. J Clin Invest 1994; 93:536-542

267. Sharma K, Jin Y, Guo J, Ziyadeh FN. Neutralization of TGF-beta by anti-TGF-beta antibody attenuates kidney hypertrophy and the enhanced extracellular matrix gene expression in STZ-induced diabetic mice. Diabetes 1996; 45:522-530

268. Kitamura M, Suto TS. TGF-β and glomerulonephritis: anti-inflammatory versus prosclerotic actions. Nephrol Dial Transplant 1997; 12:669-679

269. Yokoyama H, Deckert M. Central role of TGF-β in the pathogenesis of diabetic nephropathy and macrovascular complications: A hypotesis (Review). Diabet Med 1996; 13:313-320

270. Shankiand SJ, Scholey JW, Ly H, Thai K. Expression of transforming growth factor-beta 1 during diabetic renal hypertrophy. Kidney Int 1994; 46(2):430-442

271. Sharma K, Ziyadeh FN, Alzahabi B, et al. Increased renal production of transforming growth factor-β_1 in patients with type II diabetes. Diabetes 1997; 46:854-859

272. Mogyorosi A, Ziyadeh GN. GLUT1 and TGF-β: the link between hyperglycemia and diabetic nephropathy. Nephrol Dial Transplant 1999; 14:2827-2829

273. Okuda S, Nakamura T, Yamamoto T, Ruoslahti E, Border WA. Dietary protein restriction rapidly reduces transforming growth factor beta 1 expression in experimental glomerulonephritis. Proc Natl Acad Scin U S A 1991; 88(21): 9765-9769

274. Cha DR, Kim NH, Yoon JW, et al. Role of vascular endothelial growth factor in diabetic nephropathy. Kidney Int 2000; 58(Suppl 77):S104-S112

275. Williams B, Gallacher B, Patel H, Orme C. Glucose-induced protein kinase C activation regulates vascular permeability factor mRNA expression and peptide production by human vascular smooth muscle cells in vitro. Diabetes 1997; 46:1497-1503

276. Pertovaara L, Kaipainen A, Mustonen T, et al. Vascular endothelial growth factor is induced in response to transforming growth factor-β in fibroblastic and epithelial cells. J Biol Chem 1994; 269:6271-6274

277. Aiello LP, Wong J-S. Role of vascular endothelial growth factor in diabetic vascular complication. Kidney Int 2000; 58(Suppl 77):S113-S119

278. Baynes JW. Role of oxidative stress in development of complications in diabetes. Diabetes 1991; 40:405-412

279. Ha H, Lee HB. Reactive oxygen species as glucose signaling molecules in mesangial cells cultured under high glucose. Kidney Int 2000; 58(Suppl 77):S19-S25

280. Salahudeen AK, Kanji V, Reckelhoff JF, Schmidt AM. Pathogenesis of diabetic nephropathy: a radical approach. Nephrol Dial Transplant 1997; 12:664-668

281. Trachtman H, Futterweit S, Bienkowski RS. Taurine prevents glucose-induced lipid peroxidation and increased collagen production in cultured rat mesangial cells. Biochem Biophys Res Commun 1993; 191:759-765

282. Craven PA, Derubertis FR, Kagan VE, Melhem M, Studer RK. Effect of supplementation with vitamin C or E on albuminuria, glomerular TGF-β, and glomerular size in diabetes. J Am Soc Nephrol 1997; 8:1405-1411

283. Bursell SE, Clermont AC, Aiello LP, et al. High-dose vitamin E supplementation normalizes retinal blood flow and creatinine clearance in patients with type 1 diabetes. Diabetes Care 1999; 22:1245-1251

284. Lee SG. Redox signaling: hydrogen peroxide as intracellular messenger. Exp Mol Med 1999; 31:53-59

285. Trachtman H. Vitamin E prevents glucose-induced lipid peroxidation and increased collagen production in cultured rat mesangial cells. Microvasc Res 1994; 47:232-239

286. Ha H, Lee SH, Kim KH. Effect of rebamipide in a model of experimental diabetes and on the synthesis of transforming growth factor-beta and fibronectin, and lipid peroxidation induced by high glucose in cultured mesangial cells. J Pharmacol Exp Ther 1997; 281:1457-1462

287. Tomlinson DR. Mitogen-activated protein kinases as glucose transducers for diabetic complications. Diabetologia 1999; 42:1271-1281

288. Ruggementi P, Remuzzi G. Nephropathy in type 2 diabetes mellitus. J Am Soc Nephrol 1998; 9:2157-2169

289. Ritz E, Orth SP. Nephropathy in patients with type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med 1999; 341:1127-1133

290. Bertani T, Gambara V, Remuzzi G. Structural basis of diabetic nephropathy in microalbuminuric NIDDM patients: a light microscopy study. Diabetologia 1996; 36:1625-1628

291. Meyer TW, Anderson S, Rennke HG, Brenner BM. Reversing glomerular hypertension stabilizes established glomerular injury. Kidney Int 1987; 31:752

292. Zatz R, Meyer TW, Rennke HG, Brenner BM. Predominance of hemodynamic rather than metabolic factors in the pathogenesis of diabetic glomerulopathy. Proc Natl Acad Sci U S A 1985; 82:5963-5967

293. Miller PL, Scholey JW, Rennke HG, Meyer TW. Glomerular hypertrophy aggravates epithelial cell injury in nephrotic rats. J Clin Invest 1990; 85:1119-1126

294. Nakamura T, Fukui M, Ebihara I, Tomino Y, Koide H. Low protein diet blunts the rise in glomerular gene expression in focal glomerulosclerosis. Kidney Int 1994; 45:1593-1605

295. Fukui M, Nakamura T, Ebihara I, Nagaoka I, Tomino Y, Koide H. Low-protein diet attenuates increased gene expression of platelet-derived growth factor and transforming growth factor-beta in experimental glomerular sclerosis. J Lab Clin Med 1993; 121:224-234

296. Kopple JD, Levey AS, Greene T, et al. Effect of dietary protein restriction on nutritional status in the Modification of Diet in Renal Disease Study. Kidney Int 1997; 52:778-791

297. Zeller K, Whittaker E, Sullivan L, Raskin P, Jacobson HR. Effect of restricting dietary protein on the progression of renal failure in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med 1991; 324:78-84

298. Walker JD, Bending JJ, Dodds RA, et al. Restriction of dietary protein and progression of renal failure in diabetic nephropathy. Lancet 1989; 2:1411-1415

299. Woods LL. Mechanisms of renal hemodynamic regulation in response to protein feeding. Kidney Int 1993; 44:659-675

300. King AJ, Levey AS. Dietary protein and renal function. J Am Soc Nephrol 1993; 3:1723-1737

301. Hirschberg R, Kopple JD. Response of insulin-like growth factor I and renal hemodynamics to a high- and low-protein diet in the rat. J Am Soc Nephrol 1991; 1:1034-1040

302. Martinez-Maldonado M, Benabe JE, Wilcox JN, Wang S, Luo C. Renal renin, angiotensinogen, and ANG I-converting-enzyme gene expression: influence of dietary protein. Am J Physiol 1993; 264:F981-F988

303. Brodsky IG, Robbins DC, Hiser E, Fuller SP, Fillyaw M, Devlin JT. Effects of low-protein diets on protein metabolism in insulin-dependent diabetes mellitus patients with early nephropathy. J Clin Endocrinol Metab 1992; 75:351-357

304. Pijl LTJ, de Vries H, Donker AJM, van Eijk JTM. The effect of protein restriction on albuminuria in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized trial. Nephrol Dial Transplant 1999; 14:1445-1453

305. Reyes AA, Karl IE, Kissane J, Klahr S. L-arginine administration prevents glomerular hyperfiltration and decreases proteinuria in diabetic rats. J Am Soc Nephrol 1993; 4:1039-1045

306. Facchini FS, Hollenbech CB, Jeppesen J, Chen YD, Reaven GM. Insulin resistance and cigarette smoking. Lancet 1992; 339(8802):1128-1130

307. Sowers JR, Epstein M. Diabetes mellitus and associated hypertension, vascular disease, and nephropathy. An update. Hypertension 1995; 26:869-879

308. Chaturvedi N, Stephenson JM, Fuller JH, and the EURODIAB IDDM Complications Study Group. The relationship between smoking and microvascular complications in the EURODIAB IDDM Complications Study. Diabetes Care 1995; 18:785-792

309. Mehler PS, Jeffers BW, Biggerstaff SL, Schrier RW. Smokihg as a risk factor for nephropathy in non-insulin-dependent diabetics. J Gen Intern Med 1998: 13(12):842-845

310. Olivarius Nde F, Andreasen AH, Keiding N, Mogensen CE. Epidemiology of renal involvement in newly-diagnosed middle-aged and elderly diabetic patients. Cross-sectional data from the population-based study "Diabetes Care in General Practice", Denmark. Diabetologia 1993; 36:1007-1016

311. Sawicki PT, Didjurgeit U, Muhlhauser I, Bender R, Heinemann L, Berger M. Smoking is associated with progression of diabetic nephropathy. Diabetes Care 1994; 17:126-131

312. Biesenbach G, Zazgornik J. Influence of smoking on the survival rate of diabetic patients requiring hemodialysis. Diabetes Care 1996; 19:625-628

313. Yudkin JS. How can we best prolong life? Benefits of coronary risk factor reduction in non-diabetic and diabetic subjects. BMJ 1993; 306:1313-1318

314. Marcantoni C, Orlalda V, Lupo A, Maschio G. Progression of renal failure in diabetic nephropathy. Nephrol DialTransplant 1998; 13(Suppl 8):16-19

315. Tuck ML, Corry D. Pathophysiology and management of hypertension in diabetes. Annu Rev Med 1991; 42:533-548

316. American Diabetes Association. Diabetic nephropathy. Diabetes Care 2003; 26(Suppl): 94-98

317. Dodson PM, Beevers M, Hallworth R, Weebberly MJ, Taylor KG. Sodium restriction and blood pressure in hypertensive type 2 diabetics: randomized blind controlled and crossover studies of moderate sodium restriction and sodium supplementation. BMJ 1989; 298:227-230

318. Houlihan CA, Allen TJ, Baxter AL et al.A low-sodium diet potentiates the effects of losartan in type 2 diabetes.Diabetes Care 2002; 25:663-671

319. Elliot WJ, Weir DR, Black HR. Cost effectiveness analysis of improved blood pressure control in hypertensive patients with type 2 diabetes: UKPDS 40. BMJ 1998; 317:720-726

320. Bakris GL, Williams M, Dworkin L, et al. Preserving renal function in adults with hypertension and diabetes: a consensus approach. National Kidney Foundation Hypertension and Diabetes Executive Committees Working Group. Am J Kidney Dis 2000; 36: 646-661

321. Lazarus JM, Bourgoignie JJ, Buchalew VM, et al. Achievement and safety of a low blood pressure goal in chronic renal disease. The Modification of Diet in Renal Disease Study Group Hypertension 1997; 29:641-650