

ΤΑ ΚΥΚΛΟΦΟΡΟΥΝΤΑ ΕΠΙΠΕΔΑ ΤΗΣ ΖΕΛΑΤΙΝΑΣΗΣ-Α ΚΑΙ ΤΟΥ TGF-β1 ΣΥΣΧΕΤΙΖΟΝΤΑΙ ΜΕ ΑΛΒΟΥΜΙΝΟΥΡΙΑ ΚΑΙ ΑΘΗΡΟΣΚΛΗΡΩΣΗ ΣΤΗ ΔΙΑΒΗΤΙΚΗ ΝΕΦΡΟΠΑΘΕΙΑ ΤΥΠΟΥ 2

Γ. Δήμας¹, Φ. Ηλιάδης¹, Θ. Τέγος², Η. Κανέλλος¹, Σ. Σπύρογλου³, Ι. Καραμούζης¹, Χ. Σαββόπουλος¹,
Α. Χατζητόλιος¹, Δ. Γρέκας¹

¹ Α΄ Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική ΠΓΝΘ ΑΧΕΠΑ, Α.Π.Θ. Θεσσαλονίκη

² Α΄ Νευρολογική Κλινική ΠΓΝΘ ΑΧΕΠΑ, Α.Π.Θ. Θεσσαλονίκη

³ Εργαστήριο Βιοχημείας ΠΓΝΘ ΑΧΕΠΑ, Α.Π.Θ. Θεσσαλονίκη

Σκοπός: Η Ζελατινάση-Α, γνωστή και ως μεταλλοπρωτεϊνάση-2 (matrix metalloproteinase-2, MMP-2) έχει ενοχοποιηθεί στη χρόνια νεφρική νόσο (XNN) και στην καρδιαγγειακή νόσο (KAN) [1-4]. Ο αυξητικός παράγοντας Transforming Growth Factor-β1 (TGF-β1) θεωρείται μία προ-ινώδης κυτοκίνη, η οποία διεγείρεται από το διαβητικό περιβάλλον και επάγει τη διαβητική νεφρική υπερτροφία. Οι σύγχρονες όμως αντικρουόμενες κλινικές και πειραματικές μελέτες δεν μπορούν να αποδώσουν μέχρι σήμερα έναν σαφή ρόλο του TGF-β1 στην παθογένεια της διαβητικής αλβουμινουρίας και της αθηροσκλήρωσης [5,6]. Σκοπός της μελέτης ήταν να διερευνηθούν τα επίπεδα ορού της MMP-2 και αυτά του TGF-β1 και να συνδυαστούν με πιθανό ρόλο τους στην αλβουμινουρία και στην αθηροσκλήρωση σε πρώιμα στάδια ΔΝ.

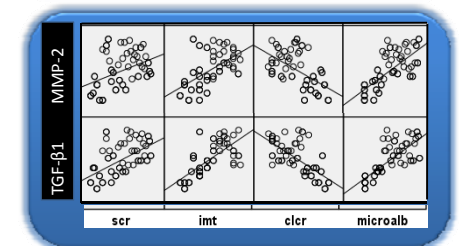
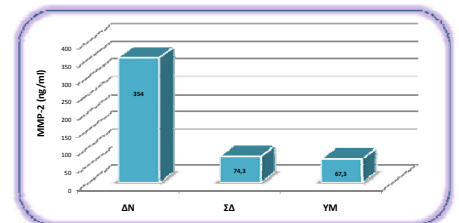
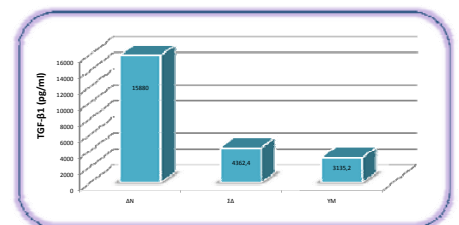
Υλικό και μέθοδοι: Η μελέτη περιλαμβάνει 50 ασθενείς με XNN σταδίων 1 και 2 και τύπου 2 ΔΝ. Σαν μάρτυρες, συμμετείχαν 2 ομάδες, ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη (ΣΔ) τύπου 2 χωρίς νεφροπάθεια (n=40) και υγιείς εθελοντές (n=40). Τα επίπεδα ορού MMP-2 και TGF-β1 εξετάστηκαν με τη μέθοδο ELISA. Το πάχος του έσω-μέσου χιτώνα (IMT, intima-media thickness) των καρωτίδων και μηριαίων αρτηριών και η ύπαρξη αθηρωματικής πλάκας καθορίστηκαν με έναν υψηλής ευκρίνειας υπερηχοτομογράφο. Η αλβουμινουρία ανιχνεύθηκε σε ούρα 24ώρου (2 στιγμιότυπα).

Αποτελέσματα: Τα επίπεδα της MMP-2 εμφάνιζαν ισχυρά σημαντική συσχέτιση σε κάθε ομάδα (ΔΝ: 354ng/ml, ΣΔ: 74,3ng/ml, YM: 67,3ng/ml), καθώς και τα επίπεδα του TGF-β1 (ΔΝ: 15880pg/ml, ΣΔ: 4362.4pg/ml, YM: 3135.2pg/ml). Τα επίπεδα της MMP-2 και του TGF-β1 σημείωναν ισχυρά σημαντική συσχέτιση με αλβουμινουρία (p<0.0001 και p<0.001 αντίστοιχα), καθώς και με IMT και αθηρωματική πλάκα. Τα επίπεδα της MMP-2 εμφάνιζαν ισχυρή συσχέτιση με αυτά του TGF-β1 στην ομάδα των ασθενών (pearson correlation 0.520, p<0.0001).

Συζήτηση: Η XNN χαρακτηρίζεται από την παρουσία εμμένουσας λευκωματουρίας και/ή νεφρικής δυσλειτουργίας. Η λευκωματουρία μπορεί να αποτελεί δείκτη XNN, αιτία νεφρικής βλάβης σε ασθενείς με XNN, καθώς και ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για KAN. Παρά το σύνδεσμο μεταξύ λευκωματουρίας, XNN και KAN, ο υποκείμενος μηχανισμός με τον οποίο η λευκωματουρία οδηγεί σε νεφρική και αγγειακή βλάβη σε ασθενείς με XNN, παραμένει αδιευκρίνιστος. Διάφορες in vitro και πειραματικές μελέτες έχουν ενοχοποιήσει την MMP-2 στη λευκωματουρία και την εμπλοκή της στις μεσαγγειοπερπλαστικές αλλοιώσεις και/ή διαμεσοσωληναριακή βλάβη [1,2].

Η υπερέκφραση και προς τα πάνω ρύθμιση της MMP-2 θα μπορούσε να αποτελεί έναν παράγοντα κλειδί στη διαδικασία εξέλιξης της νεφρικής βλάβης, αποτελώντας παράγοντα φλεγμονής και δυσλειτουργίας μεταβολικής και αιμοδυναμικής. Έχει δείχθει ότι παίζει ρόλο τόσο στην αστάθεια της αθηρωματικής πλάκας όσο και στην επέκταση της αρτηριακής ανακατασκευής. Υψηλά επίπεδα MMP-2 στον ορό έχουν βρεθεί σε οξεία στεφανιαία σύνδρομο [4]. Προσφάτως, έχει υποδειχθεί ότι θα μπορούσε να αποτελεί παράγοντα λευκωματουρίας στην XNN. Η πλειοψηφία των ασθενών της εν λόγω μελέτης βρισκόταν σε προχωρημένα στάδια XNN (III, IV, V), ενώ υπήρχαν περισσότερες από τέσσερις αιτίες νεφρικής ανεπάρκειας. Από την άλλη πλευρά ο TGF-β1 αποτελεί μία αντικρουόμενη κυτοκίνη στην ΔΝ. Μέχρι σήμερα δεν έχει αναφερθεί η συσχέτιση των δυο παραγόντων στην αθηροσκλήρωση και στην μικροαλβουμινουρία, ιδιαίτερα σε πρώιμα στάδια ΔΝ.

Συμπεράσματα: Η παρούσα μελέτη υποδεικνύει τα επίπεδα της MMP-2 να συσχετίζονται με αυτά του TGF-β1 στην εμφάνιση αλβουμινουρίας και αθηροσκλήρωσης και να αποτελούν πρώιμο δείκτη εμφάνισης αλβουμινουρίας και αθηροσκλήρωσης στη ΔΝ προς την εξέλιξη σε XNN.



Βιβλιογραφία:

- Cheng S, Lovett DH: Gelatinase A (MMP-2) is necessary and sufficient for renal tubular cell epithelial-mesenchymal transformation. *Am J Pathol* 2003; 162: 1937-1949.
- Lenz O, Elliot SJ, Stetler-Stevenson WG: Matrix metalloproteinases in renal development and disease. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 574-581.
- Galis ZS, Khatri JJ: Matrix metalloproteinases in vascular remodeling and atherogenesis: the good, the bad and the ugly. *Circ Res* 2002; 90: 251-262.
- Pasterkamp G, Schoneveld AH, Hijnen DJ, De Kleijn DP, Teepen H, Van der Wal AC, Borst C: Atherosclerotic arterial remodeling and the localization of macrophages and matrix metalloproteinases 1, 2 and 9 in the human coronary artery. *Atherosclerosis* 2000; 150: 245-253.
- Stefoni S, Cianciolo Giuseppe, Donati G et al: Low TGF-β1 serum levels are risk factor for atherosclerosis disease in ESRD patients. *Kidney Int* 2002; 61: 324-335.
- El-mesallami HO, Gad MZ and Salam AM: The association of TGF-β1, angiotensin II and oxidative stress with diabetic nephropathy in type 2 diabetic patients. *Int J Diabetes & Metabolism* 2008; 16: 63-68.
- Nagano M, Fukami K, Yamagishi S, Ueda S, Kaida Y, Matsumoto T, Yoshimura J, Hazama T, Takamiya Y, Kusumoto T, Gohara S, Tanaka H, Adachi H, Okuda S: Circulating Matrix Metalloproteinase-2 is an Independent Correlate of Proteinuria in Patients with Chronic Kidney Disease. *Am J Nephrol* 2009; 29: 109-115.