

Η ΑΥΞΗΜΕΝΗ ΑΣΥΜΜΕΤΡΙΚΗ ΔΙΜΕΘΥΛΑΡΓΙΝΙΝΗ ΣΧΕΤΙΖΕΤΑΙ ΜΕ ΕΠΙΔΕΙΝΩΣΗ ΤΟΥ ΟΞΕΙΔΩΤΙΚΟΥ ΣΤΡΕΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΑΡΧΙΚΟΥ ΣΤΑΔΙΟΥ ΑΥΤΟΑΝΟΣΗ ΕΠΙΚΡΑΤΟΥΣΑ ΠΟΛΥΚΥΣΤΙΚΗ ΝΟΣΟ ΤΩΝ ΝΕΦΡΩΝ

Β. Ράπτης,¹ Π.Ι. Γεωργιανός,¹ Π.Α. Σαραφίδης,¹ Α. Σιούλης,¹ Κ. Μακέδου,² Α. Μακέδου,³ Δ. Γρέκας,⁴ Σ. Καπούλας¹

1) Τμήμα Νεφρολογίας και Υπέρτασης, Α΄ Παθολογική Κλινική Α.Π.Θ., Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ 2) Εργαστήριο Βιολογικής Χημείας, Ιατρική Σχολή Α.Π.Θ. 3) Εργαστήριο λιπιδίων και πρόληψης καρδιαγγειακών νοσημάτων, Β΄ Παιδιατρική Κλινική Α.Π.Θ., Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ, 4) Α΄ Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική Α.Π.Θ., Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ: Πειραματικές μελέτες σε πρότυπα πολυκυστικής νεφρικής νόσου έδειξαν διαταραγμένη βιοδιαθεσιμότητα του νιτρικού οξειδίου (NO) και αυξημένη γονιδιακή έκφραση παραγόντων που προάγουν το οξειδωτικό στρες στο επίπεδο του νεφρού σε επίμυες [1-3]. Ωστόσο, τα κλινικά δεδομένα πάνω στον πιθανό ρόλο της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας και του οξειδωτικού στρες σε ασθενείς με αυτοάνοση επικρατούσα πολυκυστική νόσο των νεφρών (ADPKD) είναι περιορισμένα [4,5]. Στην παρούσα μελέτη αξιολογήθηκαν τα επίπεδα της ασυμμετρικής διμεθυλαργινίνης (ADMA), ενός ενδογενούς αναστολέα της συνθάσης του NO και τα επίπεδα του 15-F2t-IsoP (15-F2t-IsoP) και της οξειδωμένης λιποπρωτεΐνης χαμηλής πυκνότητας (oxidized-LDL), ως δείκτες οξειδωτικού στρες, σε ασθενείς με αρχικού σταδίου ADPKD.

ΥΛΙΚΟ-ΜΕΘΟΔΟΙ: Στη μελέτη περιλήφθηκαν 26 ασθενείς με ADPKD και ήπια επηρεασμένη νεφρική λειτουργία (eGFR 45-70 ml/min/1.73m²) (Ομάδα Α), 26 ασθενείς με ADPKD και σχετικά διατηρημένη νεφρική λειτουργία (eGFR >70 ml/min/1.73m²) (Ομάδα Β) και άλλοι 26 μάρτυρες χωρίς ADPKD σταθμισμένοι ως προς την ηλικία και το φύλο (Ομάδα Γ). Πραγματοποιήθηκαν αιμοληψίες για τον προσδιορισμό των κυκλοφορούντων επιπέδων ADMA, 15-F2t-IsoP, oxidized-LDL και κλασικών βιοχημικών παραμέτρων στο σύνολο των ασθενών που συμμετείχαν στη μελέτη.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Στον Πίνακα 1 παρουσιάζονται τα βασικά χαρακτηριστικά των ασθενών της μελέτης. Οι ομάδες ήταν όμοιες ως προς την ηλικία και το φύλο, ενώ αντίθετα οι ασθενείς των ADPKD είχαν υψηλότερα επίπεδα ΣΑΠ, ολικής και LDL χοληστερόλης και μεγαλύτερη αποβολή λευκωματίνης στα ούρα σε σύγκριση με τους μάρτυρες. Όπως απεικονίζεται στον Πίνακα 2, οι Ομάδες Α και Β είχαν σημαντικά υψηλότερα επίπεδα ADMA σε σύγκριση με τους μάρτυρες (1,68±0,7 vs 0,51±0,2 μmol/l, P<0,001 και 1,26±0,7 vs 0,51±0,2 μmol/l, P<0,001, αντίστοιχα). Τα επίπεδα του 15-F2t-IsoP και της oxidized-LDL ήταν επίσης σημαντικά υψηλότερα στην Ομάδα Β έναντι των μαρτύρων (788,8±185,0 vs 383,1±86,0 pgr/ml, P<0,001 και 11,4±6,6 vs 6,4±2,6 EU/ml, P<0,05 αντίστοιχα) και αυξήθηκαν περαιτέρω στους ασθενείς με ADPKD και ήπια επηρεασμένη νεφρική λειτουργία (Ομάδα Α). Επίσης, οι ασθενείς των Ομάδων Α και Β είχαν υψηλότερα επίπεδα ομοκυστεΐνης και hs-CRP σε σύγκριση με τους μάρτυρες (Πίνακας 2). Στην ανάλυση γραμμικής συσχέτισης, τα επίπεδα της ADMA παρουσίασαν ισχυρές συσχετίσεις με τα επίπεδα του 15-F2t-IsoP (r=0,811, P<0,001) και της oxidized-LDL (r=0,788, P<0,001) (Εικόνα 1). Επίσης, ανάστροφη γραμμική συσχέτιση παρατηρήθηκε ανάμεσα στην ADMA και τον eGFR (r=-0,460, P<0,001) στους ασθενείς με ADPKD (Εικόνα 2).

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Η παρούσα μελέτη δείχνει ότι η ADMA αυξάνεται από τα αρχικά στάδια της ADPKD, πριν από την επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας. Η αύξηση στα κυκλοφορούντα επίπεδα της ADMA συσχετίζεται με παράλληλη άνοδο των κυκλοφορούντων δεικτών του οξειδωτικού στρες.

Πίνακας 1. Βασικά χαρακτηριστικά των ασθενών

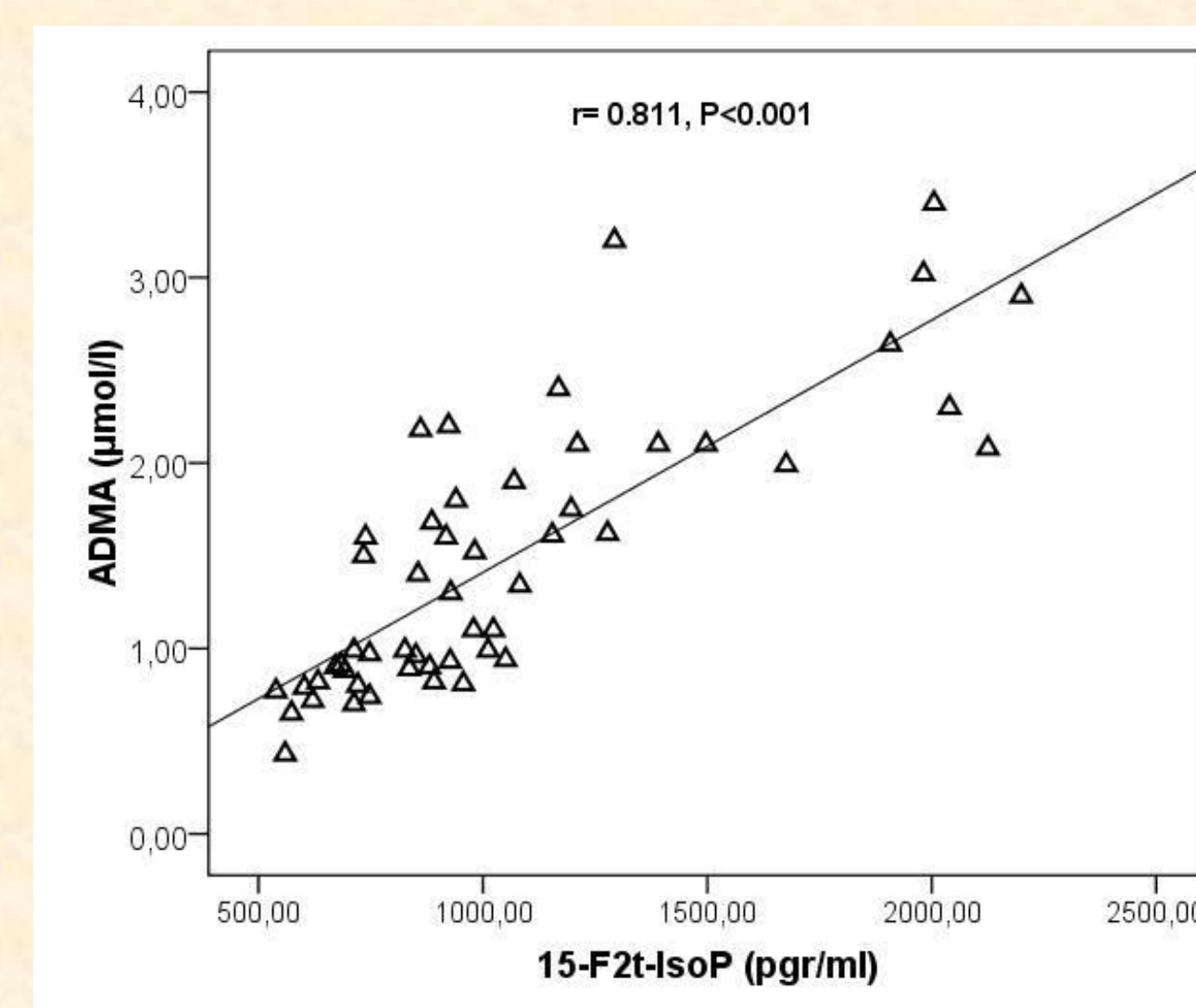
Παράμετρος	ADPKD με επηρεασμένη νεφρική λειτουργία (Ομάδα Α)	ADPKD με διατηρημένη νεφρική λειτουργία (Ομάδα Β)	Μάρτυρες (Ομάδα Γ)	P
N	26	26	26	
Ηλικία (χρόνια)	44,0±12,1	43,0±11,2	43,5±14,1	>0,90
Φύλο (Α/Γ)	13/13	13/13	13/13	>0,90
Βάρος (kg)	73,0±13,7	80,8±17,1	69,5±12,0	<0,05
Ιστορικό υπέρτασης	17/26	20/26	13/26	0,154
Παρουσία αιματουρίας	17/26	18/26	0/26	<0,001
Παρουσία λευκωματουρίας	19/26	8/26	2/26	0,087
UAE (mg/ημέρα)	340,5±56,6	145,0±57,2	15,4±11,0	<0,001
eGFR (ml/min*1.73m ²)	51,7±5,0	89,5±13,1	90,8±10,1	<0,001
Καπνιστές	15/26	13/26	13/26	0,814
ΣΑΠ (mmHg)	135,2±7,3	132,0±7,1	129,8±7,8	<0,05
ΔΑΠ (mmHg)	80,4±10,2	83,3±5,4	79,0±7,1	0,145
Ουρία ορού (mg/dl)	68,9±21,9	42,9±18,2	32,7±8,7	<0,001
Κρεατινίνη ορού (mg/dl)	1,8±0,5	1,1±0,4	1,0±0,3	<0,001
Ολική χοληστερόλη (mg/dl)	191,6±18,0	181,8±17,4	174,5±24,8	<0,05
LDL-χοληστερόλη (mg/dl)	110,9±16,8	99,9±18,2	95,5±21,1	<0,05
HDL-χοληστερόλη (mg/dl)	52,6±5,0	54,6±4,5	51,6±4,6	0,075
Τριγλυκερίδια (mg/dl)	140,1±12,7	136,7±14,4	136,6±22,2	0,714

Πίνακας 2. Επίπεδα των κυκλοφορούντων δεικτών ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας και οξειδωτικού στρες σε ασθενείς με ADPKD και σε υγιείς μάρτυρες

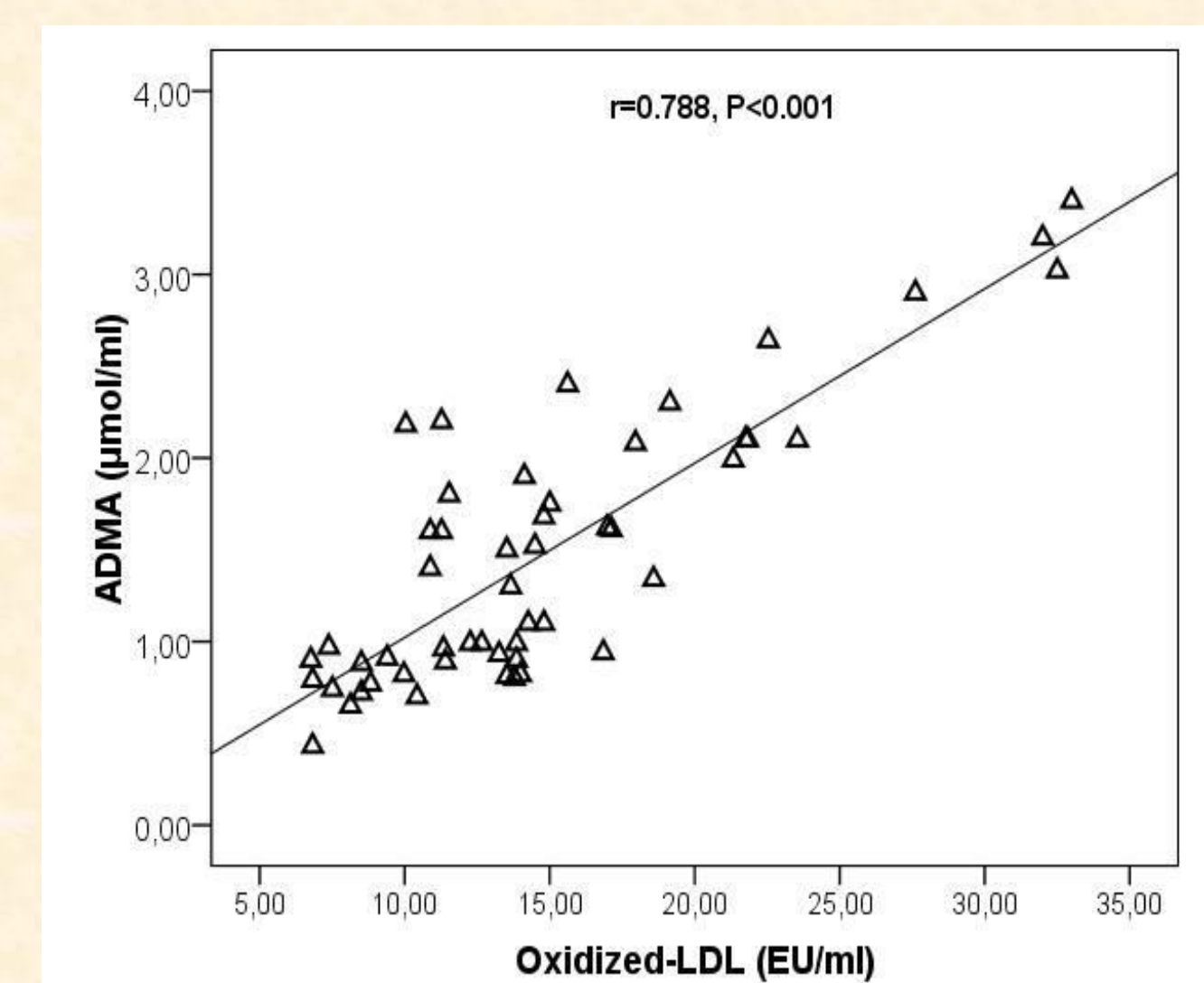
Παράμετρος	ADPKD με επηρεασμένη νεφρική λειτουργία (Ομάδα Α)	ADPKD με διατηρημένη νεφρική λειτουργία (Ομάδα Β)	Μάρτυρες (Ομάδα Γ)	P
N	26	26	26	
ADMA (μmol/l)	1,68±0,7	1,26±0,7	0,51±0,2	<0,001
Isoprostan (pgr/ml)	1383,8±629,3	788,8±185,0	383,1±86,0	<0,001
Oxidized-LDL (EU/ml)	20,1±10,9	11,4±6,6	6,4±2,6	<0,001
Ομοκυστεΐνη ((μmol/l)	25,0±6,2	22,6±6,8	12,5±3,0	<0,001
hs-CRP (mg/dl)	1,4±0,2	0,7±0,2	0,2±0,05	<0,001

Εικόνα 1. Ανάλυση συσχέτισης των επιπέδων της ADMA και α) του 15-F2t-IsoP και β) της Oxidized-LDL σε ασθενείς με ADPKD

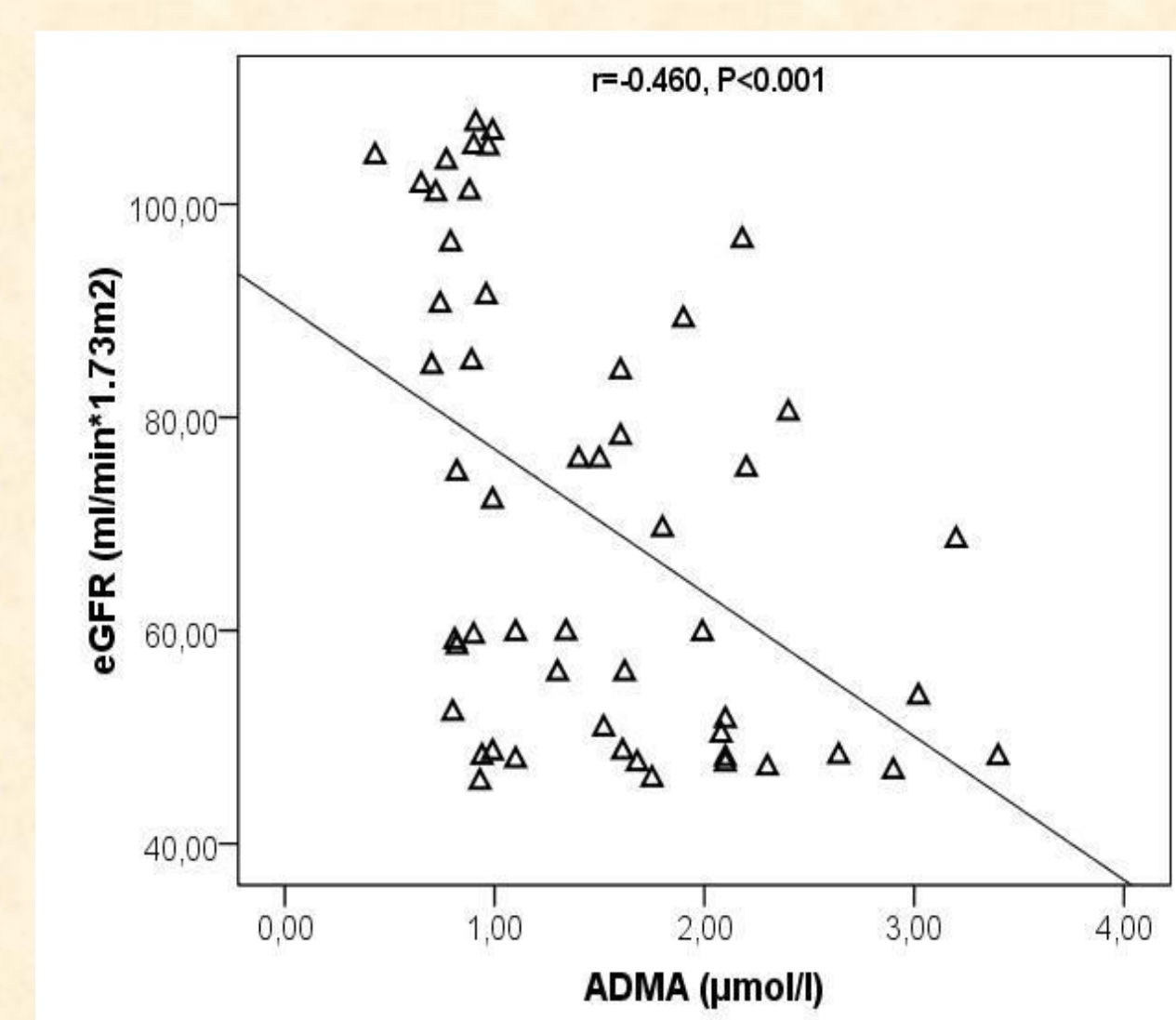
α)



β)



Εικόνα 2. Ανάλυση συσχέτισης μεταξύ των επιπέδων του eGFR και της της ADMA σε ασθενείς με ADPKD



ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Raptis V, Kapoulas S, Grekas D: Role of asymmetrical dimethylarginine in the progression of renal disease. Nephrology (Carlton) 2013;18:11-21.
- Wang D, Braendstrup O, Larsen S, Horn T, Strandgaard S: The expression and activity of renal nitric oxide synthase and circulating nitric oxide in polycystic kidney disease rats. APMIS 2004;112:358-368.
- Maser RL, Vassmer D, Magenheimer BS, Calvet JP: Oxidant stress and reduced antioxidant enzyme protection in polycystic kidney disease. J Am Soc Nephrol 2002;13:991-999.
- Wang D, Strandgaard S, Borresen ML, Luo Z, Connors SG, Yan Q, Wilcox CS: Asymmetric dimethylarginine and lipid peroxidation products in early autosomal dominant polycystic kidney disease. Am J Kidney Dis 2008;51:184-191.
- Menon V, Rudym D, Chandra P, Miskulin D, Perrone R, Sarnak M: Inflammation, oxidative stress, and insulin resistance in polycystic kidney disease. Clin J Am Soc Nephrol 2011;6:7-13.