

## ΤΑ ΧΑΜΗΛΑ ΕΠΙΠΕΔΑ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D ΣΥΣΧΕΤΙΖΟΝΤΑΙ ΜΕ ΤΟΝ ΑΥΞΗΤΙΚΟ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑ TGF-β ΣΤΗΝ ΥΠΕΡΤΑΣΗ ΣΕ ΠΡΩΙΜΑ ΣΤΑΔΙΑ ΔΙΑΒΗΤΙΚΗΣ ΝΕΦΡΟΠΑΘΕΙΑΣ

Γ. Δήμας<sup>1</sup>, Η. Κανέλλος<sup>1</sup>, Φ. Ηλιάδης<sup>1</sup>, Θ. Τέγος<sup>2</sup>, Ι. Καραμούζης<sup>1</sup>, Σ. Σπύρογλου<sup>3</sup>, Χ. Σαββόπουλος<sup>1</sup>, Α. Χατζητόλιος<sup>1</sup>, Δ. Γρέκας<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Α΄ Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική ΠΓΝΘ ΑΧΕΠΑ, Α.Π.Θ. Θεσσαλονίκη

<sup>2</sup> Α΄ Νευρολογική Κλινική ΠΓΝΘ ΑΧΕΠΑ, Α.Π.Θ. Θεσσαλονίκη

<sup>3</sup> Εργαστήριο Βιοχημείας ΠΓΝΘ ΑΧΕΠΑ, Α.Π.Θ. Θεσσαλονίκη

**Σκοπός:** Στον καθορισμό του κινδύνου εμφάνισης διαβητικής νεφροπάθειας (ΔΝ) παίζουν σημαντικό ρόλο ο γλυκαιμικός έλεγχος, τα επίπεδα της συστηματικής αρτηριακής πίεσης και διάφοροι γενετικοί παράγοντες, ενώ το λιπιδαιμικό προφίλ, το κάπνισμα και η πρόσληψη βιταμίνης D φαίνεται να διαδραματίζουν επίσης ρόλο στον παραπάνω κίνδυνο. Τα επίπεδα της βρίσκονται μειωμένα στον ορό διαβητικών τύπου 2 με λευκωματουρία σε σχέση με μάρτυρες. Είναι γνωστό ότι το σύστημα της βιταμίνης D έχει αρνητική ρυθμιστική επίδραση in vivo στο ενδοεμφρικό σύστημα της ρενίνης-αγγιοτενσίνης [1]. Οι μεταβολίτες της βιταμίνης D μπορούν, επίσης, να καταστείλουν την ενεργοποίηση του μεταμορφωτικού αυξητικού παράγοντα-β (TGF-β) [2]. Οι επιδράσεις αυτές είναι ενδεικτικές ενός δυναμικού ρόλου της βιταμίνης D στη ΔΝ. Στην παρούσα μελέτη διερευνώνται τα επίπεδα της βιταμίνης D, του TGF-β1 και συσχετίζονται με υπέρταση σε πρώιμα στάδια ΔΝ τύπου 2.

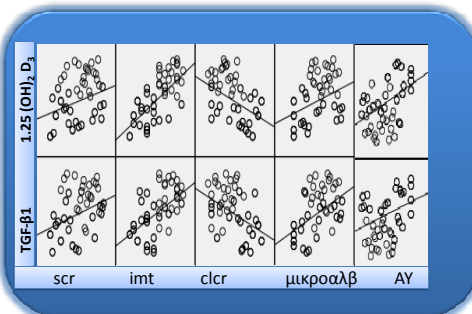
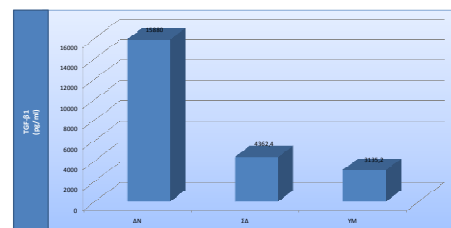
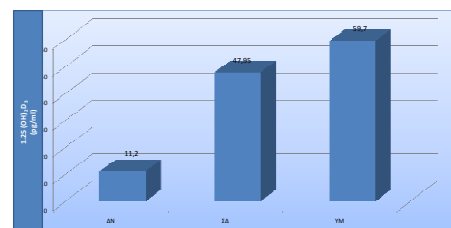
**Υλικό και Μέθοδοι:** Μελετήθηκαν 50 ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο (ΧΝΝ) σταδίων 1-2 και ΔΝ. Ως μάρτυρες χρησιμοποιήθηκαν 30 ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη (ΣΔ) τύπου 2 χωρίς ΧΝΝ και 30 υγιείς εθελοντές. Τα επίπεδα της 1.25 (OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub>, του TGF-β1 μετρήθηκαν με τη μέθοδο ELISA και συσχετίστηκαν με υπέρταση, δείκτης πρώιμης αθηροσκλήρωσης (intima-media thickness, IMT) και λευκωματουρία.

**Αποτελέσματα:** Τα επίπεδα της βιταμίνης D είναι στατιστικά σημαντικά μειωμένα στους ασθενείς σε σχέση με τους μάρτυρες (ΔΝ: 11.2pg/ml, ΣΔ: 47.95pg/ml και ΥΜ: 59.7pg/ml), ενώ ο TGF-β1 (ΔΝ: 15880pg/ml, ΣΔ: 4362.4pg/ml και ΥΜ: 3135.2pg/ml) βρίσκεται σημαντικά αυξημένος στους ασθενείς με μία διαφορά 11989±717 (p<0.001). Τα επίπεδα των πιο πάνω μετρήσεων συσχετίζονται με υπέρταση, IMT και αλβουμιουρία στην ομάδα των ασθενών.

**Συζήτηση:** Όπως είναι γνωστό η βιταμίνη D παίζει πρωταρχικό ρόλο στη ρύθμιση της ανοσιακής απάντησης, εκτός της δράσης της στο μεταβολισμό των οστών [1,2]. Η χρόνια υπεργλυκαιμία θεωρείται ως ο κύριος παράγοντας δημιουργίας ΔΝ. Η υπεργλυκαιμία εισάγει έναν αριθμό αυξητικών παραγόντων και κυττοκινών στην παθοφυσιολογία του νεφρού. Ο TGF-β1 παριστάνει τον κεντρικό παράγοντα στη διαδικασία της ίνωσης, διότι προκαλεί παραγωγή της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας και αναστέλλει την αποδόμησή της. Προηγουμένως έχει βρεθεί ότι τα επίπεδα TGF-β1 στον ορό ενοχοποιούνται στην αθηροσκλήρωση της ΧΝΝ τελικού σταδίου [3]. Στις πλειοτροπικές δράσεις του περιλαμβάνονται η αναστολή του πολλαπλασιασμού των λείων μυϊκών κυττάρων και η μετανάστευση των μονοκυττάρων – μακροφάγων, καθώς και μία άμεση δράση στο αγγειακό ενδοθήλιο. Επιπρόσθετα, ο TGF-β1 μπορεί να διεγείρει την έκφραση του ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα μέσω ενεργοποίησης της πρωτεϊνικής κινάσης. Ωστόσο, ο ρόλος του στη ΔΝ παραμένει αντιφατικός [4,5].

Μέχρι σήμερα δεν έχει καταστεί σαφής η αλληλεπίδραση της βιταμίνης D και του TGF-β1, ιδιαίτερα σε πρώιμα στάδια ΔΝ.

**Συμπέρασμα:** Η μελέτη μας υποδεικνύει ότι τα επίπεδα της βιταμίνης D και του TGF-β1 συσχετίζονται με υπέρταση, αθηροσκλήρωση και αλβουμιουρία σε πρώιμα στάδια ΔΝ προς την εξέλιξη σε ΧΝΝ.



### Βιβλιογραφία:

- Serhat I, Ozguz U, Tutuncu YA et al: Serum transforming growth factor-beta levels in patients with vitamin D deficiency. Eur J Intern Med 2012; 23: 93-97
- Aschenbrenner JK, Sollinger HW, Becker BN et al: 1,25 (OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub> alters the transforming growth factor beta signaling pathway in renal tissue. J Surg Res 2001; 100(2): 171-5
- 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
- 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
- Wang Lin, Kwak JH, Kim S et al: Transforming growth factor – β1 stimulates vascular endothelial growth factor 164 via mitogen – activated protein kinase 3 – p38α and p38δ mitogen – activated protein kinase dependent pathway in murine mesangial cells. Am Soc Biochem Mol Biol 2004; 5: 1-12