

ΕΠΙΠΕΔΑ ΤΩΝ ENDOCAN, ANGIOPOIETIN-2 ΚΑΙ HIF-1A ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΑΥΤΟΣΩΜΙΚΗ ΕΠΙΚΡΑΤΟΥΣΑ ΠΟΛΥΚΥΣΤΙΚΗ ΝΟΣΟ ΤΩΝ ΝΕΦΡΩΝ ΚΑΙ ΔΙΑΦΟΡΕΤΙΚΑ ΕΠΙΠΕΔΑ ΝΕΦΡΙΚΗΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ

Β. Ράπτης,^{1,2} Χ. Λουτράδης,³ Κ. Μπακογιάννης,⁴ Α. Κ. Μπούτου,⁵ Μ. Ε. Αλεξάνδρου,⁶ Μ. Σχοινά,³ Α. Σιούλης,¹ Η. Μπαλάσκας,¹ Π. Α. Σαραφίδης³

(1) Μονάδα Χρόνιας Αιμοκάθαρσης «Πιερία», Κατερίνη, (2) Α' Παθολογική Κλινική Α.Π.Θ., Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ, Θεσσαλονίκη, (3) Νεφρολογική Κλινική Α.Π.Θ., Ιπποκράτειο Νοσοκομείο, Θεσσαλονίκη, (4) Γ' Καρδιολογική Κλινική Α.Π.Θ., Νοσοκομείο Ιπποκράτειο, Θεσσαλονίκη, (5) Πνευμονολογική Κλινική, Νοσοκομείο Παπανικολάου, Θεσσαλονίκη, (6) Νεφρολογική Κλινική, Νοσοκομείο Παπαγεωργίου, Θεσσαλονίκη



Αυτοσωμική Επικρατούσα Πολυκυστική Νόσος των Νεφρών (ΑΕΠΚΝ)

- 1/400 - 1/1000 γεννήσεις
- 100% γενετική διείσδυση
- Ετερογένεια στην εκδήλωση της νόσου
- Μετάλλαξη:
 - PKD1 στο 16p13.3 που κωδικοποιεί την PC1 (85–95%)
 - PKD2 στο 4q21 που κωδικοποιεί την PC2 (10–15%)
- Οι PC1 και PC2 είναι διαμεμβρανικές πρωτεΐνες:
 - Νεφροί: επιθηλιακά σωληναριακά κύτταρα (κροσσούς, πλασμική μεμβράνη, κυτταρικές συνδέσεις, κεντροσωμάτια, μιτωτική άτρακτος)
 - Καρδιά, αορτή και μεγάλα αγγεία
 - Μικρά Αγγεία: ενδοθήλιο, vascular smooth muscle cells (VSMCs)
- Οι PC1 και PC2 συμμετέχουν στην κυτταρική ομοιοστασία του Ca^{2+}

- Torres VA, Harris PC. In: Floege J, Johnson RJ, Feehally J, eds. Comprehensive Clinical Nephrology. Elsevier; 2010.
 - Igarashi P, Somlo S. J Am Soc Nephrol 2002; 13: 2384-2398.

Η σχέση μεταξύ ΑΥ, ασύμμετρης διμεθυλαργινίνης (ADMA), μονοξειδίου του αζώτου (NO) και οξειδωτικού stress στους ασθενείς με ΑΕΠΚΝ

Author Year	No.	Control group	Renal function	BP	ADMA levels	NO levels or NO dependent vasodilation	Oxidative stress
Kielstein <i>et al.</i> 2002 [103]	20	HC	Different stages	NT & HT	↑	Not assessed	Not assessed
Wang <i>et al.</i> 2008 [104]	27	HC	Normal	NT	↑	↓	↑
Kocyigit <i>et al.</i> 2013 [105]	91	ADPKD with lower UrA	Preserved	NT	Lower UrA: ↑ Higher UrA: ↑↑	↓FMD ↓↓FMD	↑ indirectly
Raptis <i>et al.</i> 2013 [106]	72	Preserved renal function	Preserved Modestly impaired	NT & HT	↑ ↑↑	Not assessed ^a	↑ ↑↑
Klawitter <i>et al.</i> 2014 [107]	110	HC	Moderate Impaired	HT	↑ ↑↑	Not assessed ^b	↑ ↑↑

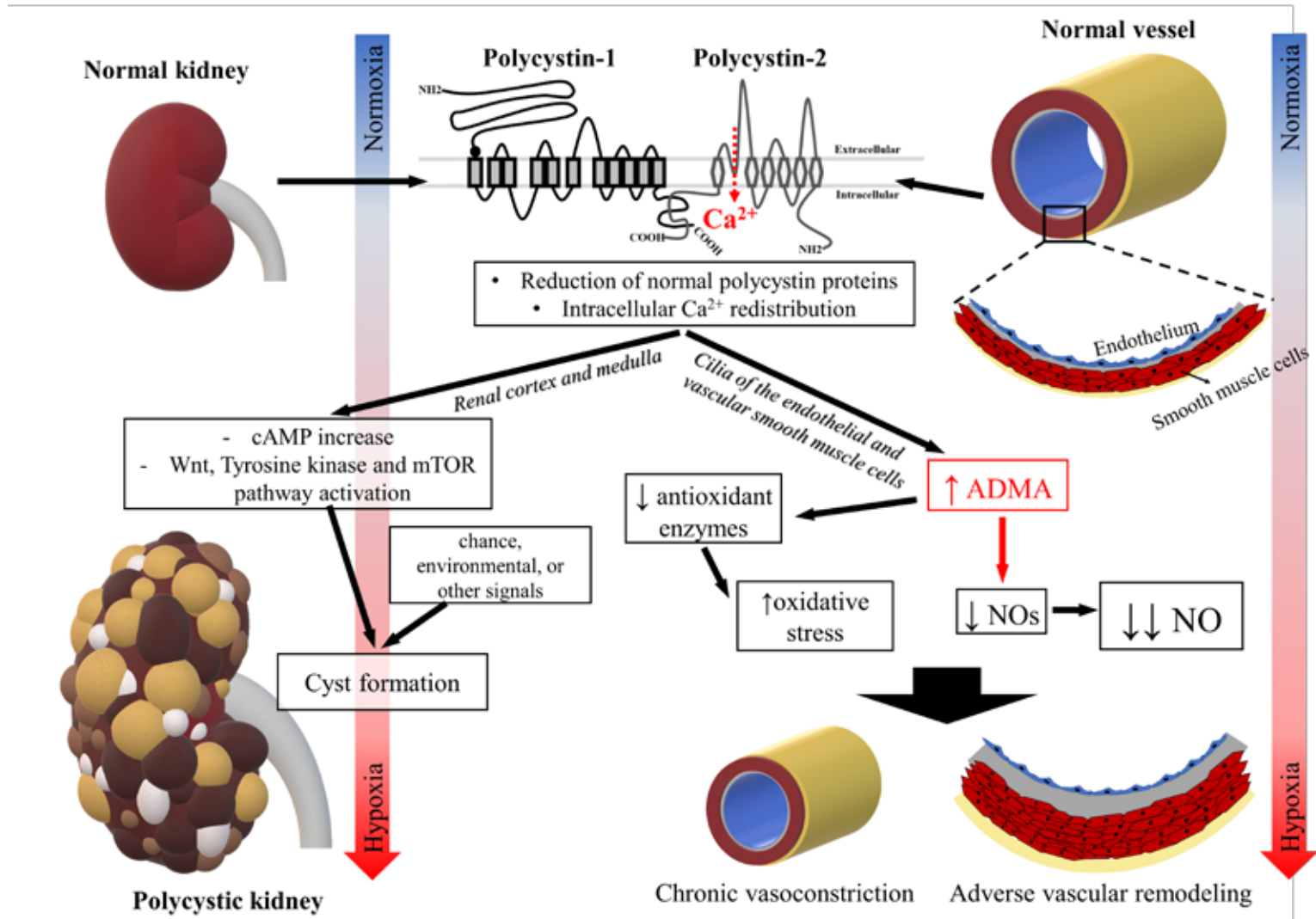
HC, healthy controls; UrA, uric acid; NT, normotensive; HT, hypertensive; FMD, flow-mediated vasodilation.

^aIndirectly: homocysteine levels.

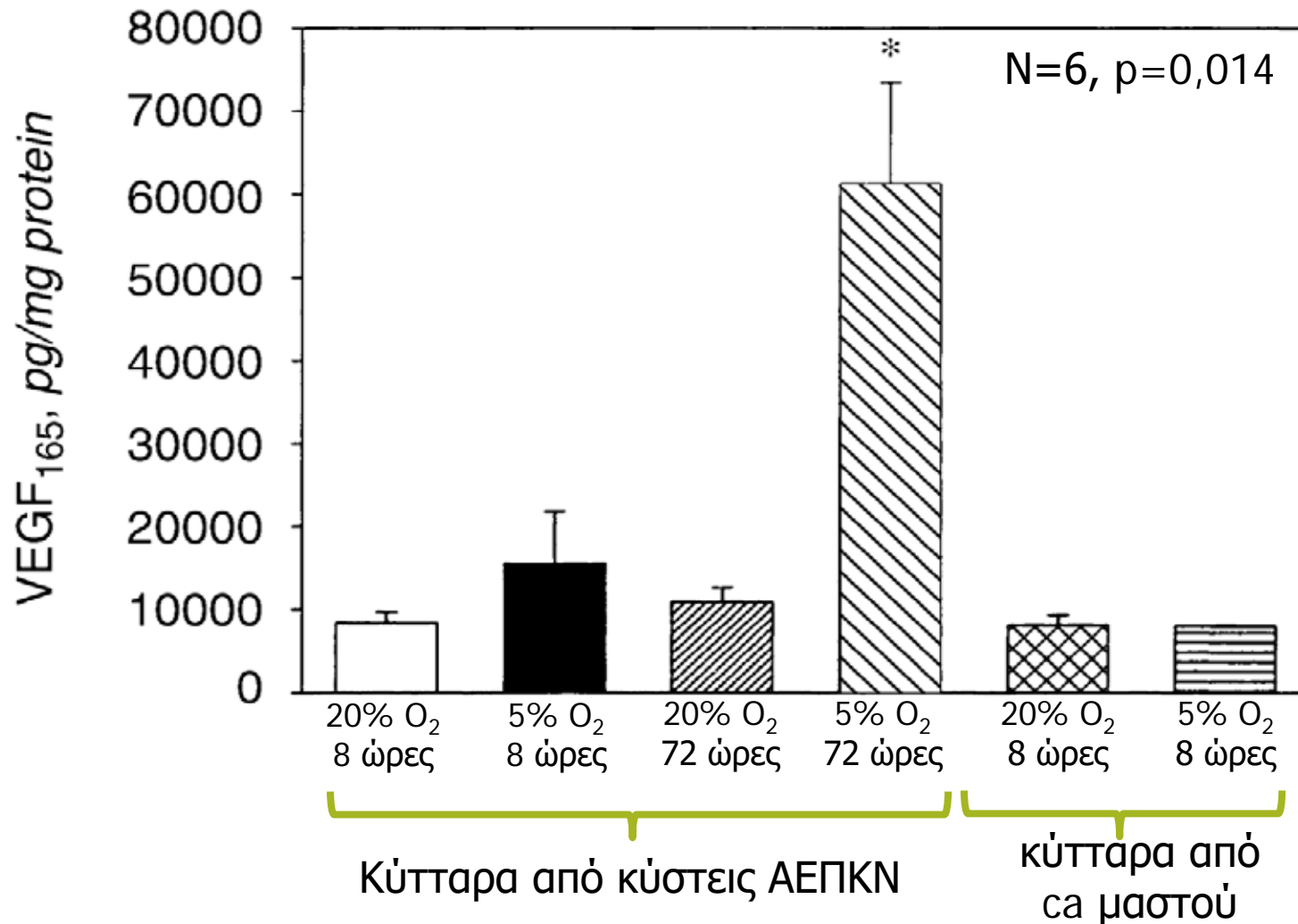
^bIndirectly: homocysteine, methionine, S-adenoyl-homocysteine levels.

- Raptis V, Georgianos PI, Sarafidis PA et al. *Kidney Blood Press Res* 2013; 38: 72–82
- Raptis V, Loutradis C, Sarafidis PA. *Nephrol Dial Transplant* 2018; epub ahead of print

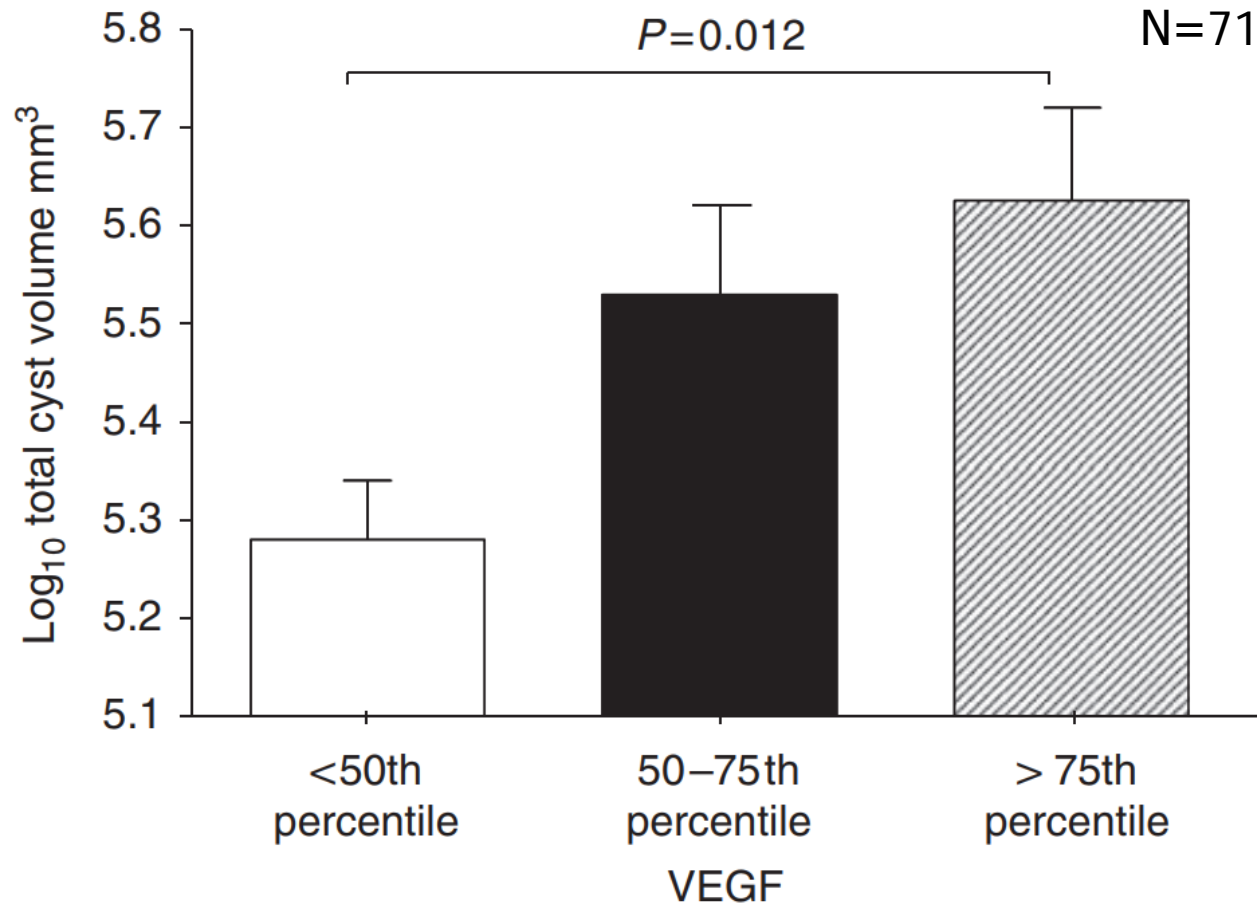
Η υπόθεση του διπλού ρόλου των παθολογικών πολυκυστινών στην ΑΕΠΚΝ



Νεο-αγγειογένεση στην ΑΕΠΚΝ (1)



Νεο-αγγειογένεση στην ΑΕΠΚΝ (2)



Σκοπός

Σκοπός της μελέτης είναι να ερευνηθεί, για πρώτη φορά σε ανθρώπους, τα επίπεδα νεότερων βιοδεικτών ενδοθηλιακής λειτουργίας, αγγειογένεσης και υποξίας, σε ασθενείς με ΑΕΠΚΝ και διαφορετικά επίπεδα νεφρικής λειτουργίας.

Ασθενείς και Μέθοδοι 1

- Μελέτη ασθενών - μαρτύρων με στάθμιση για φύλο και ηλικία
- Ασθενείς από 2 ΕΙ νεφρολογίας στη Β. Ελλάδα
- Κριτήρια επιλογής:
 - Διάγνωση ΑΕΠΚΝ (υπερηχογραφικά κριτήρια και θετικό οικ. Ιστορικό)
 - 18-65 χρονών
 - Συγκατάθεση συμμετοχής
- Κριτήρια αποκλεισμού:
 - ΧΝΝ Σταδίων 4-5
 - Ενεργό ή χρόνιο λοιμώδες νόσημα
 - Θεραπεία με αναστολείς τις κυκλοοξυγενάσης ή ανάλογα της Vit E
 - Επιπλοκή σχετιζόμενη με τις κύστες τους τελευταίους 3 μήνες
 - OEM, ασταθής στηθάγχη ή ΑΕΕ τους τελευταίους 3 μήνες
 - Κλινικές ή παρακλινικές ενδείξεις περιφερικής αγγειοπάθειας
 - Καρδιακή ανεπάρκεια (ΝΥΗΑ 3-4)

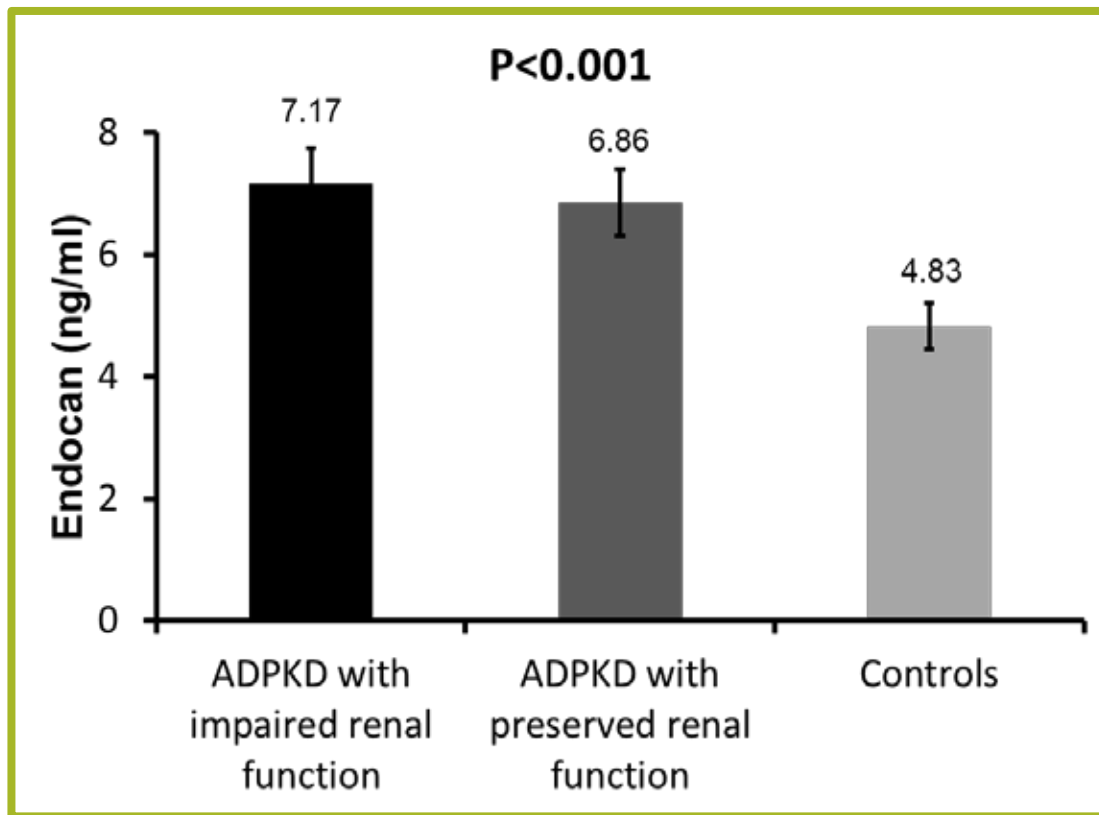
Ασθενείς και Μέθοδοι (2)

- 52 ασθενείς με ΑΕΠΚΝ συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη
 - Ομάδες της μελέτης:
 - Ομάδα Α: 26 ασθενείς με ΑΕΠΚΝ και επιδεινωμένη νεφρική λειτουργία (eGFR < 70ml/min/1.73m²)
 - Ομάδα Β: 26 ασθενείς με ΑΕΠΚΝ και διατηρημένη νεφρική λειτουργία (eGFR > 70ml/min/1.73m²)
 - Ομάδα Γ: 26 μάρτυρες χωρίς ιστορικό νεφρικής νόσου
 - Βιοδείκτες ορού:
 - endocan (endothelial cell-specific molecule-1)
 - *πρωτεογλυκάνη των ενδοθηλιακών κυττάρων, παράγεται ως απάντηση σε κυτταροκίνες και σχετίζεται με ενδοθηλιακή δυσλειτουργία*
 - hypoxia-induced-factor-1a (HIF-1a)
 - *ρυθμιστής της κυτταρικής απάντησης στην υποξία ενεργοποιώντας την μεταγραφή πολλών γονιδίων που προάγουν την αγγειογένεση και τον κυτταρικό θάνατο*
 - angiopoietin-2
 - *κυτταροκίνη που δρα στα VSMCs και προάγει την νεοαγγειογένεση*
- Lassalle P, et al. J Biol Chem 1996; 271: 20458-20464
 - Maisonpierre PC, Suri C, Jones PF, et al. Science 1997; 277: 55-60
 - Wang GL, et al. Proc Natl Acad Sci USA 1995; 92: 5510-5514

Βασικά χαρακτηριστικά ασθενών

Παράμετρος	ΑΕΠΚΝ με επηρεασμένη νεφρική λειτουργία	ΑΕΠΚΝ με διατηρημένη νεφρική λειτουργία	Μάρτυρες	P-values
N	26	26	26	-
Ηλικία (έτη)	44,0±12,1	43,0±11,2	43,5±11,2	0,962
Φύλο				
Ανδρες, n (%)	13 (50,0%)	13 (50,0%)	13 (50,0%)	1,000
Γυναίκες, n (%)	13 (50,0%)	13 (50,0%)	13 (50,0%)	
Σωματικό Βάρος (kg)	73,0±13,7	80,8±17,1	69,5±12,0	0,019
Αιματοκρίτης (%)	40,3±3,0	40,1±2,2	38,4±2,0	0,016
Αιμοσφαιρίνη (g/dl)	13,3±1,0	13,2±0,7	12,9±1,0	0,388
Ουρία ορού (mg/dl)	68,9±21,9	42,9±18,2	32,7±8,7	<0,001
Κρεαπίνη ορού (mg/dl)	1,8±0,5	1,1±0,4	1,0±0,3	<0,001
eGFR (ml/min/1.73m ²)	51,7±5,0	89,5±13,1	90,8±10,1	<0,001
Αλβουμίνη ούρων 24ώρου (mg/day)	340,5±56,6	145,0±57,2	15,4±11,0	<0,001
Ουρικό οξύ (mg/dl)	6,7±0,8	6,0±0,8	5,8±0,5	<0,001
ADMA (μmol/l)	1,68±0,7	1,26±0,7	0,51±0,2	<0,001
Ιστορικό ΑΥ, n (%)	17 (65,4%)	20 (76,9%)	13 (50,0%)	0,154
Ηλικία διάγνωσης της ΑΥ, n (%)	32,9±11,3	35,4±9,0	41,9±13,8	0,098
Παρουσία αιματοουρίας, n (%)	17 (65,4%)	18 (69,2%)	0 (0,0%)	<0,001
Ηλικία εμφάνισης αιματοουρίας (έτη)	31,2±9,9	35,0±10,2	-	0,270
Παρουσία λευκωματουρίας, n (%)	19 (73,1%)	8 (30,8%)	2 (7,7%)	0,087
Κάπνισμα, n (%)	15 (57,7%)	13 (50,0%)	13 (50,0%)	0,814
Ιστορικό ουρολοίμωξης, n (%)	12 /26	13/26	9/26	0,266
SBP (mmHg)	135,2±7,3	132,0±7,1	129,8±7,8	0,036
DBP (mmHg)	80,4±10,2	83,3±5,4	79,0±7,1	0,145
Αριθμός αντι-ΑΥ φαρμάκων, n (%)	2,7±1,7	1,4±1,1	0,6±0,2	<0,001
ACEIs, n (%)	15 (57,7%)	10 (38,4%)	5 (19,2%)	0,157
ARBs, n (%)	13 (50,0%)	7 (26,9%)	4 (15,4%)	0,370
CCBs, n (%)	2 (7,7%)	0 (0,0%)	1 (3,8%)	0,474
B-blockers, n (%)	15 (57,7%)	11 (42,3%)	5 (19,2%)	0,091
Στατίνες, n (%)	11 (42,3%)	6 (23,1%)	3 (11,5%)	0,344

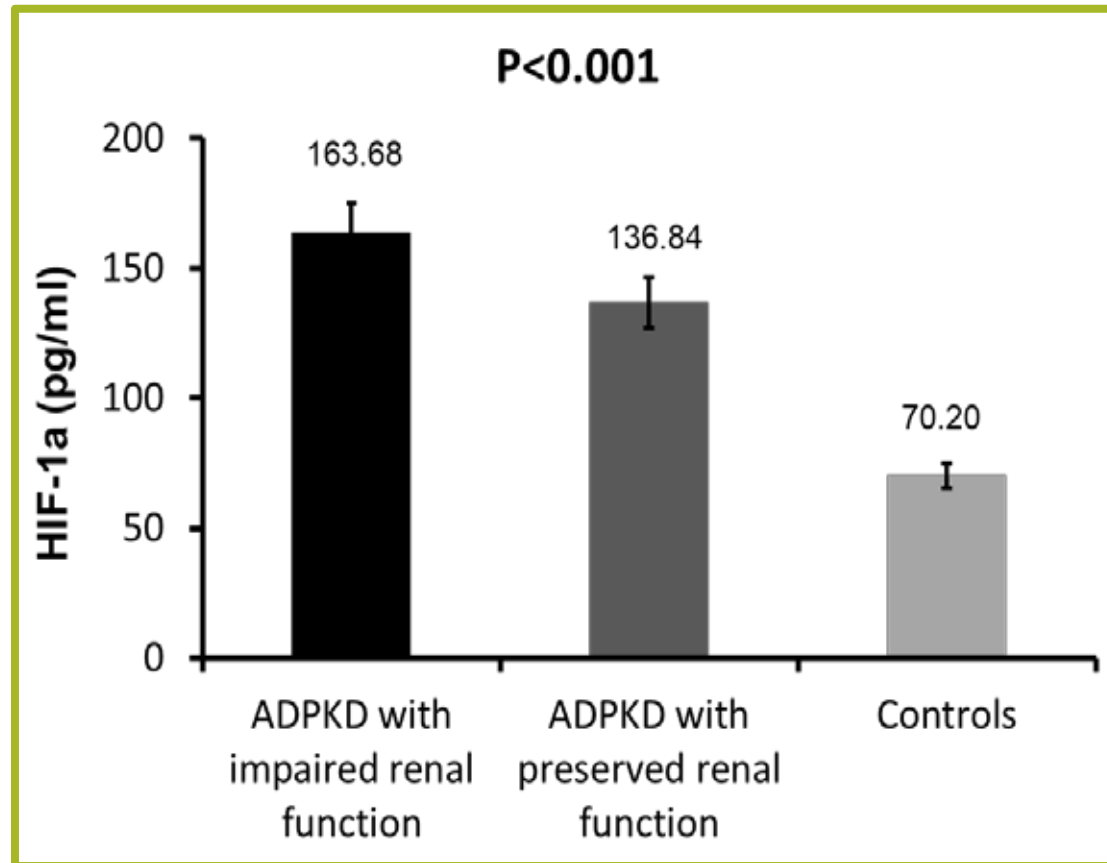
Επίπεδα του Endocan στις ομάδες της μελέτης



Παράμετρος	Ομάδα Α	Ομάδα Β	P*	Μάρτυρες	P**	P-values†
N	26	26		26		
Endocan (ESM1) (ng/ml)	7.17±0.43	6.86±0.59	0.017	4.83±0.69	<0.001	<0.001

*Σύγκριση μεταξύ ασθενών με ΑΕΠΚΝ και επηρεασμένη νεφρική λειτουργία vs. ΑΕΠΚΝ και διατηρημένη νεφρική λειτουργία, ** Σύγκριση μεταξύ ασθενών με ΑΕΠΚΝ και επηρεασμένη νεφρική λειτουργία vs. Μάρτυρες, † Σύγκριση μεταξύ ασθενών με ΑΕΠΚΝ και διατηρημένη νεφρική λειτουργία vs. Μάρτυρες

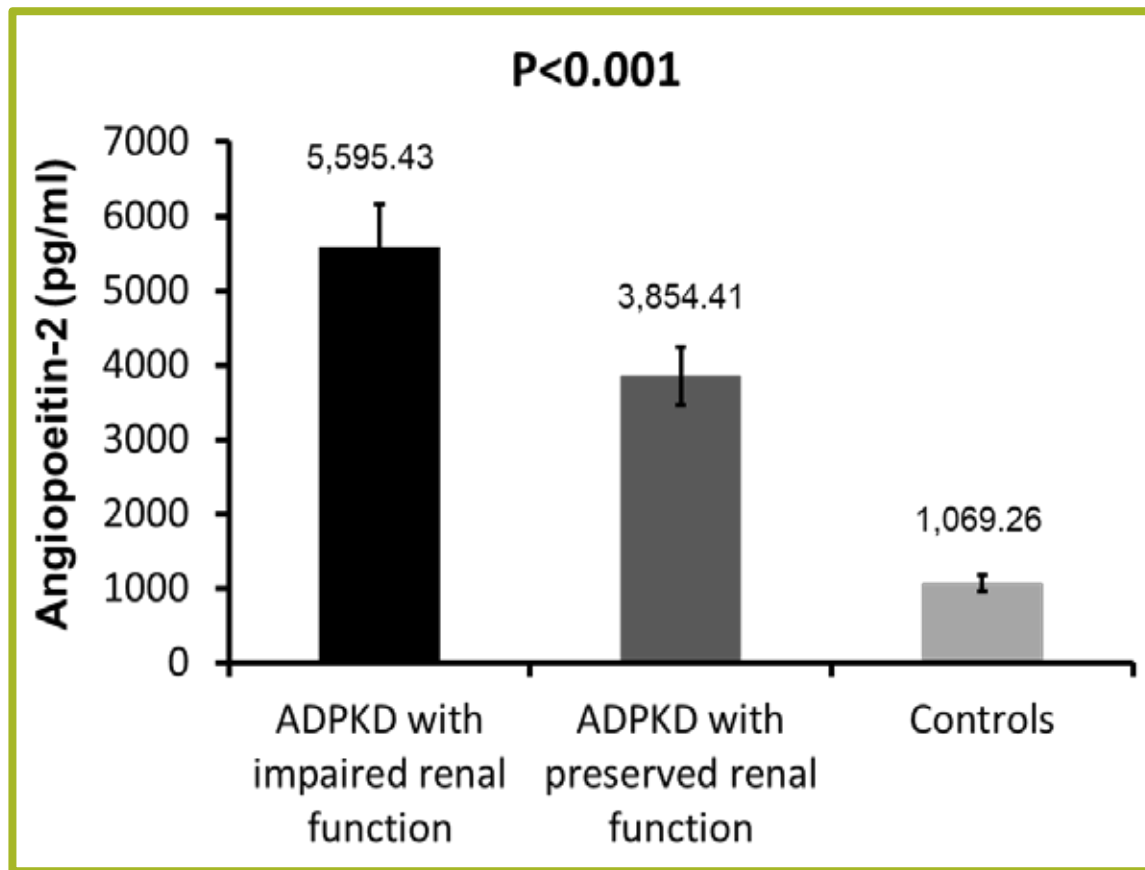
Επίπεδα του HIF-1a στις ομάδες της μελέτης



Παράμετρος	Ομάδα Α	Ομάδα Β	P*	Μάρτυρες	P**	P-values†
N	26	26		26		
HIF1a (pg/ml)	163.68±37.84	136.84±42.10	0.019	70.20±17.49	<0.001	<0.001

*Σύγκριση μεταξύ ασθενών με ΑΕΠΚΝ και επηρεασμένη νεφρική λειτουργία vs. ΑΕΠΚΝ και διατηρημένη νεφρική λειτουργία, ** Σύγκριση μεταξύ ασθενών με ΑΕΠΚΝ και επηρεασμένη νεφρική λειτουργία vs. Μάρτυρες, † Σύγκριση μεταξύ ασθενών με ΑΕΠΚΝ και διατηρημένη νεφρική λειτουργία vs. Μάρτυρες

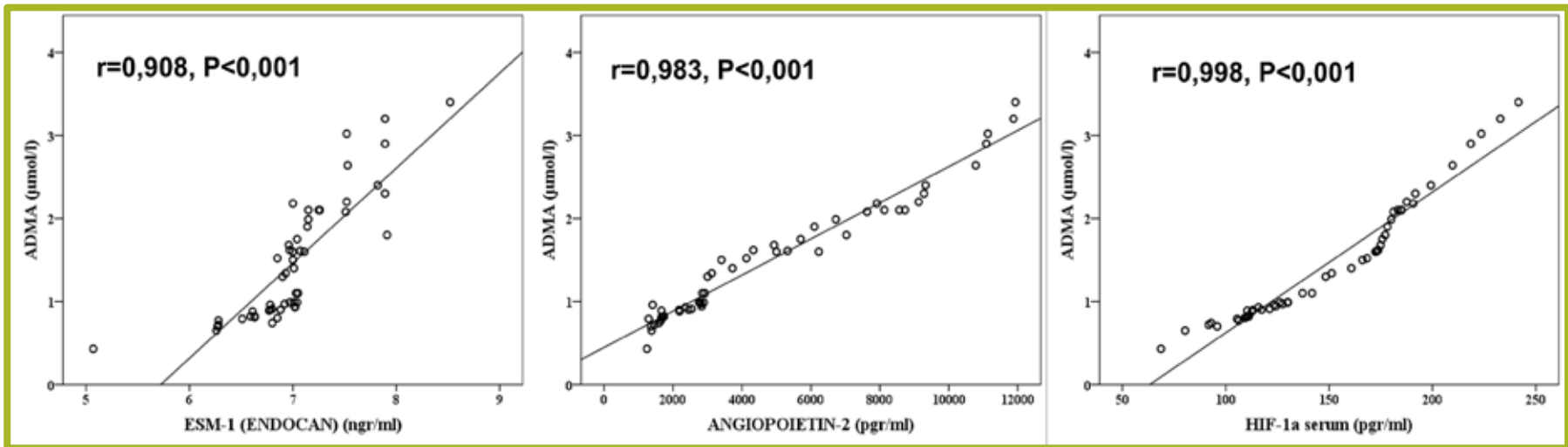
Επίπεδα της Angiopoietin-2 στις ομάδες της μελέτης



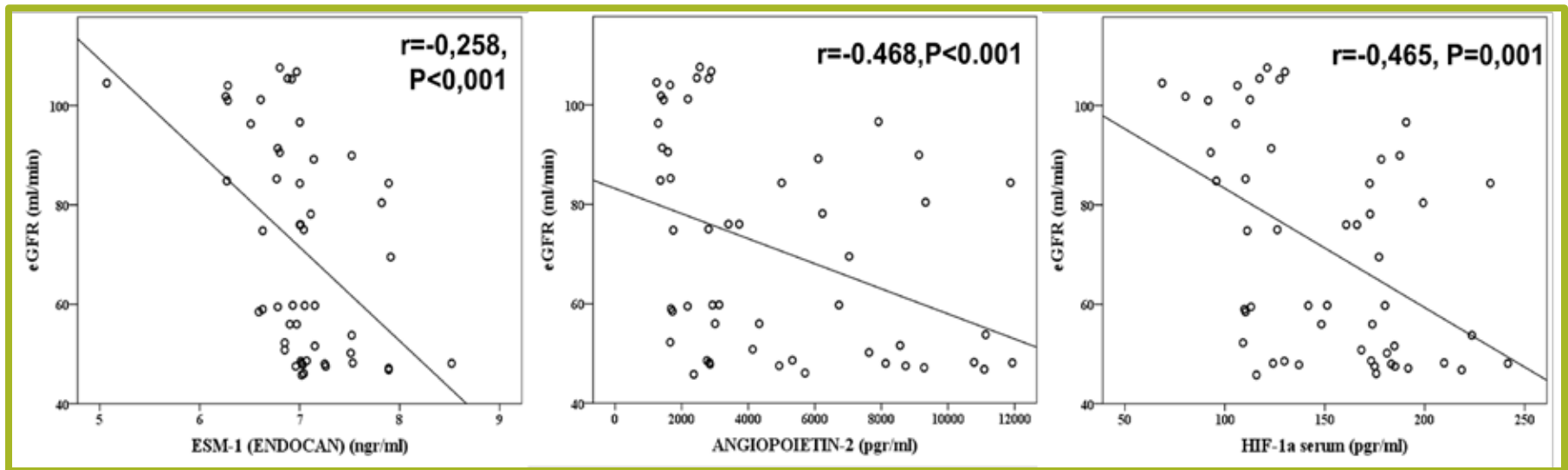
Παράμετρος	Ομάδα Α	Ομάδα Β	P*	Μάρτυρες	P**	P-values†
N	26	26		26		
Angiopoietin 2 (pg/ml)	5,595.43±3,390.72	3,854.41±3,014.30	0.018	1,069.26±427.88	<0.001	<0.001

*Σύγκριση μεταξύ ασθενών με ΑΕΠΚΝ και επηρεασμένη νεφρική λειτουργία vs. ΑΕΠΚΝ και διατηρημένη νεφρική λειτουργία, ** Σύγκριση μεταξύ ασθενών με ΑΕΠΚΝ και επηρεασμένη νεφρική λειτουργία vs. Μάρτυρες, † Σύγκριση μεταξύ ασθενών με ΑΕΠΚΝ και διατηρημένη νεφρική λειτουργία vs. Μάρτυρες

Συσχέτισης του ADMA με endocan, angiotensin-2 και HIF-1a στους ασθενείς με ΑΕΠΚΝ (n=52)



Συσχέτιση του eGFR με endocan, angiopoietin-2 και HIF-1a στους ασθενείς με ΑΕΠΚΝ (n=52)



Συμπεράσματα

- Οι ασθενείς με ΑΕΠΚΝ, ανεξάρτητα από τη νεφρική τους λειτουργία, εμφανίζουν υψηλότερα επίπεδα δεικτών ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας, υποξίας και αγγειογένεσης σε σύγκριση με τους μάρτυρες.
- Τα επίπεδα των endocan, angiotensin-2 και HIF-1a εμφανίζουν πολύ ισχυρή θετική συσχέτιση με τα επίπεδα του ADMA.
- Τα επίπεδα των endocan, angiotensin-2 και HIF-1a εμφανίζουν μέτρια αρνητική συσχέτιση με τα επίπεδα του eGFR
- Τα ανωτέρω συνηγορούν υπέρ:
 - 1) της εμφάνισης των αλλαγών στη μικροκυκλοφορία από τα πρώτα στάδια της ΑΕΠΚΝ
 - 2) της πιθανότητας αυτές οι αλλαγές να αποτελούν την αιτία και όχι το αποτέλεσμα εξέλιξης της νόσου και της μείωσης του eGFR.