

**HELLENIC SOCIETY
OF NEPHROLOGY
MEETING & SEMINAR**

Combined with:

**18th BANTAO
CONGRESS**



**Σακχαρώδης Διαβήτης – Χρόνια Νεφρική Νόσος
ΜΑΚΡΟΑΓΓΕΙΟΠΑΘΕΙΑ**

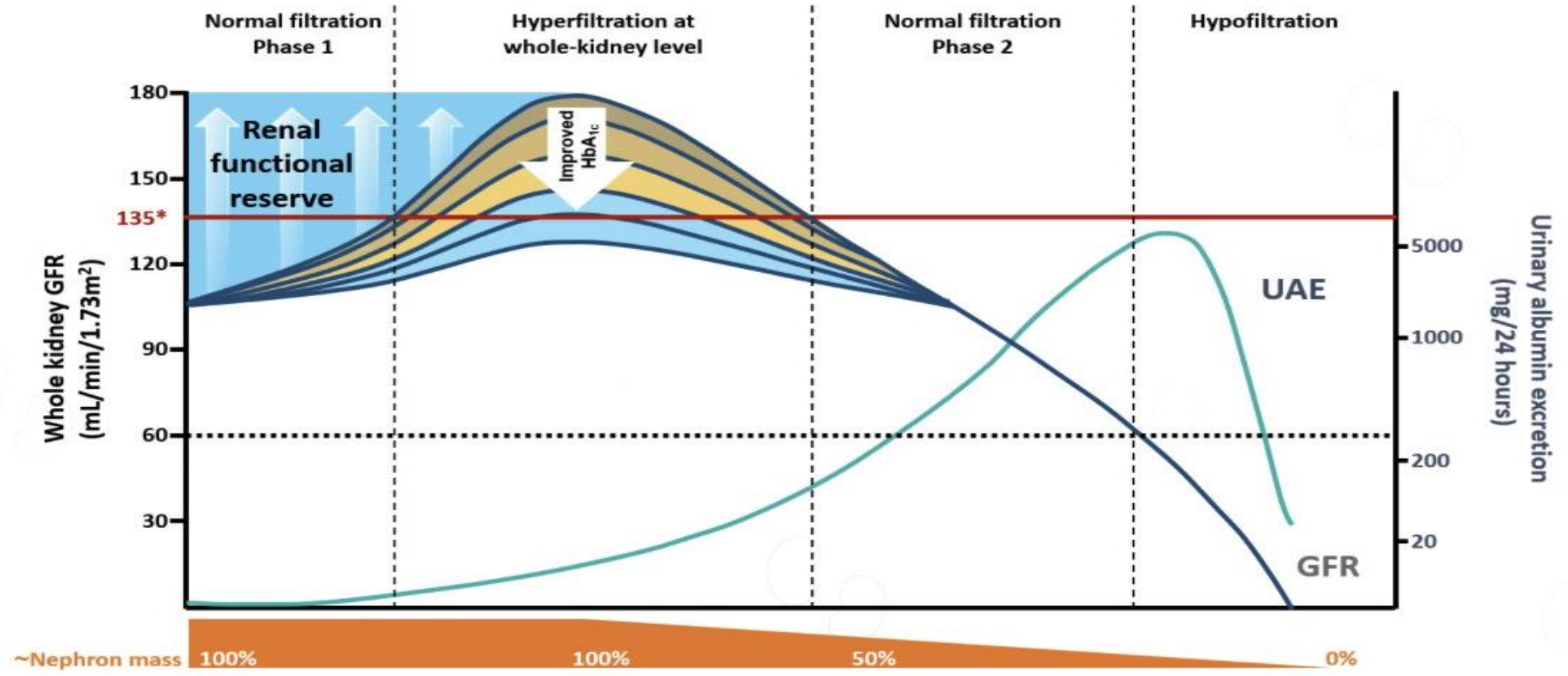
Παθοφυσιολογία μηχανισμού υπερδιήθησης

Διβάνη Μαρία MD, PhD, MSc

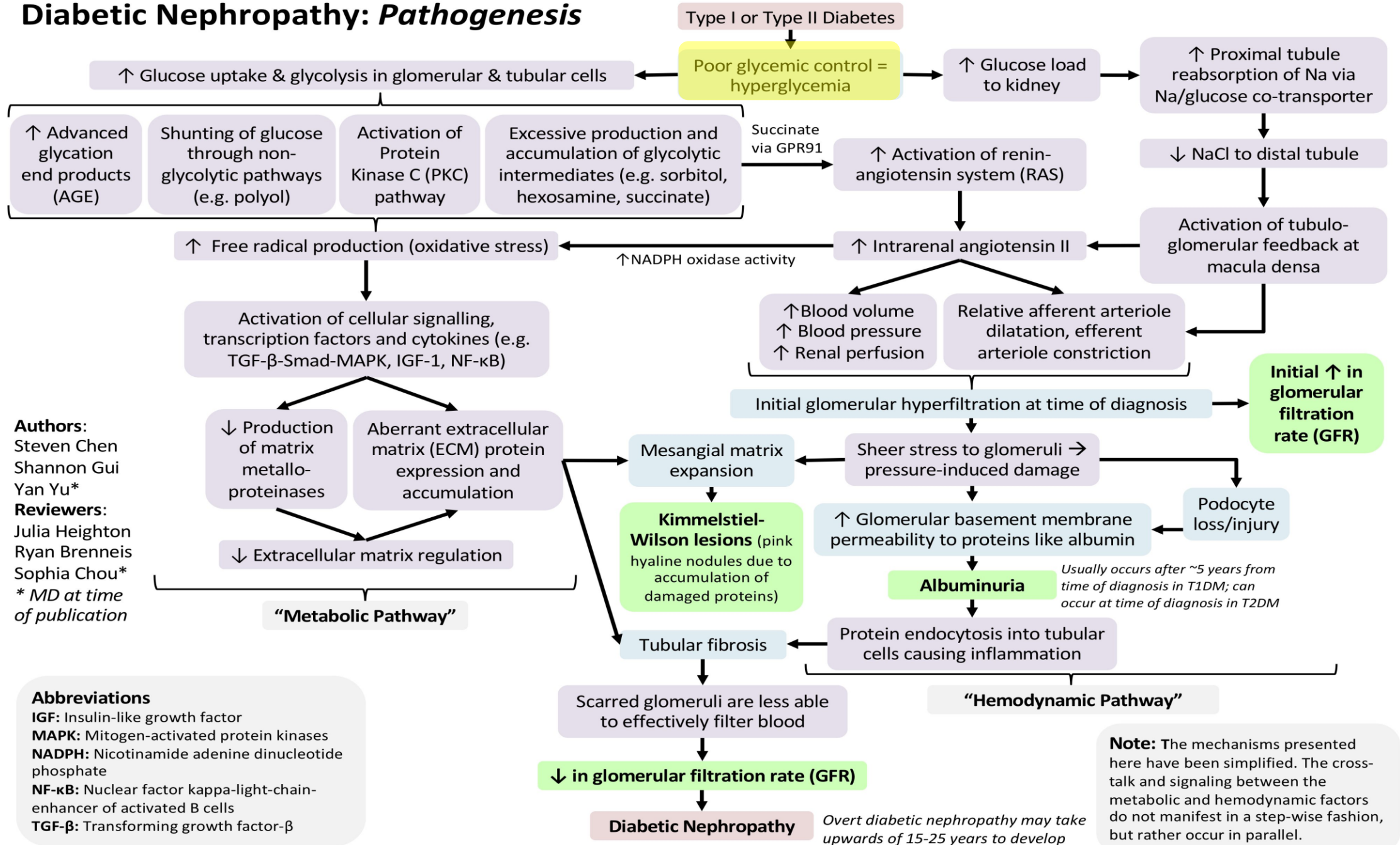
Νεφρολόγος, Επιμελήτρια Β΄ – Γενικό Νοσοκομείο Λάρισας

**ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗ
19-22 Οκτωβρίου 2023**

Natural history of DKD



Diabetic Nephropathy: Pathogenesis



Authors:
Steven Chen
Shannon Gui
Yan Yu*

Reviewers:
Julia Heighton
Ryan Brenneis
Sophia Chou*

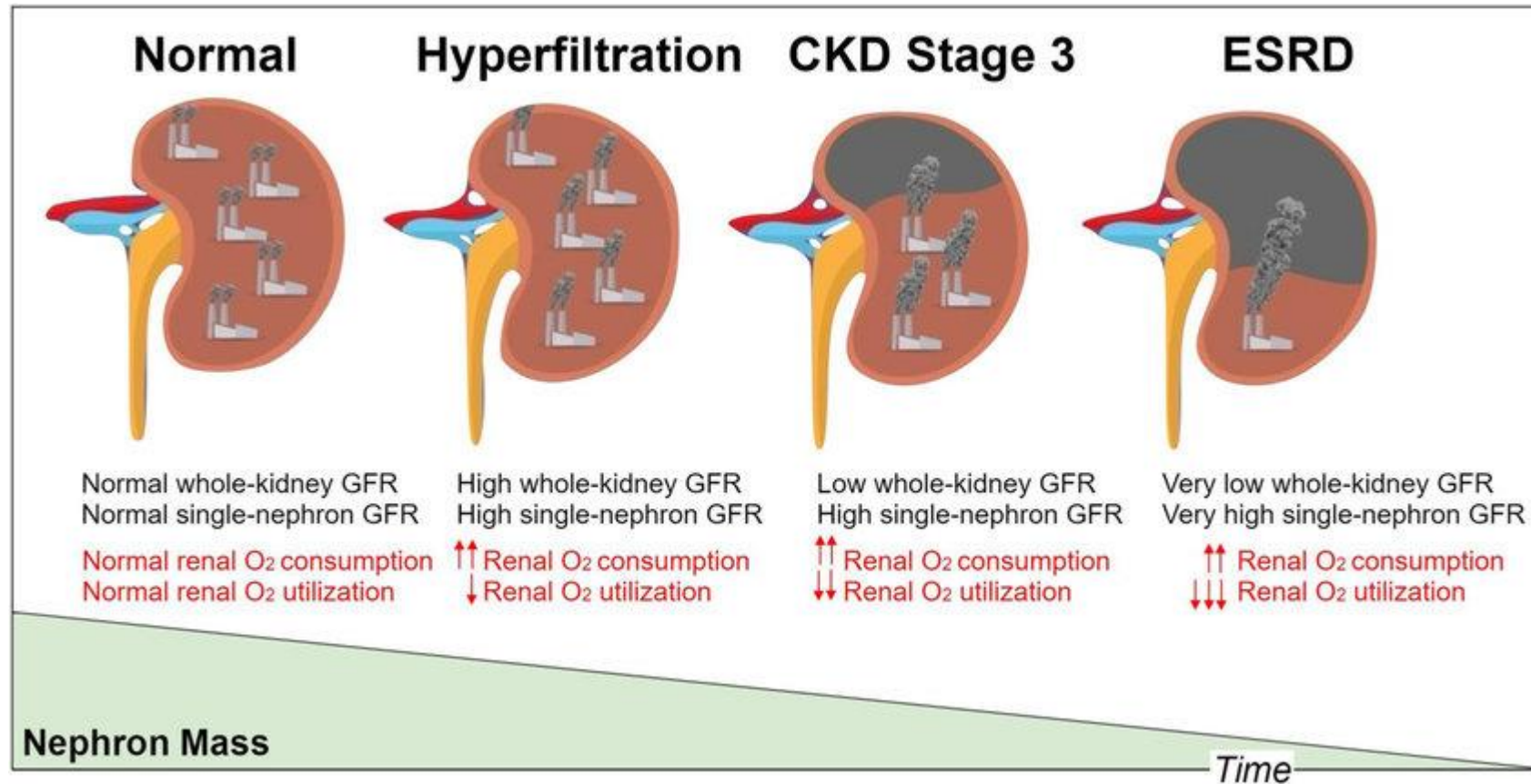
* MD at time of publication

Abbreviations

- IGF:** Insulin-like growth factor
- MAPK:** Mitogen-activated protein kinases
- NADPH:** Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate
- NF-κB:** Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells
- TGF-β:** Transforming growth factor-β

Note: The mechanisms presented here have been simplified. The cross-talk and signaling between the metabolic and hemodynamic factors do not manifest in a step-wise fashion, but rather occur in parallel.

Brenner Theory



Η υπερδιήθηση είναι κεντρικός μηχανισμός μέσω του οποίου εξελίσσεται η ΧΝΝ είτε αφορά όλο το νεφρό (**whole-kidney GFR**) είτε καθένα σπείραμα χωριστά (**single-kidney GFR**)

ΣΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΗ ΥΠΕΡΔΙΗΘΗΣΗ

Δεν υπάρχει κοινά αποδεκτός ορισμός της σπειραματικής υπερδιήθησης

A) η απόλυτη αύξηση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης (GFR), που εμφανίζεται σε υγιή άτομα ως απόκριση σε υψηλή φόρτωση πρωτεΐνης

Bergström, J. et al., Acta Med. Scand. 217, 189–196 (1985)

B) ως ένα GFR με περισσότερες από δύο τυπικές αποκλίσεις πάνω από το μέσο GFR των υγιών ατόμων, δηλαδή ως αυξημένο GFR ολόκληρου του νεφρού

- ❖ Αυτός ο ορισμός αγνοεί επίσης το γεγονός ότι η υπερδιήθηση μπορεί να λάβει χώρα σε έναν μόνο νεφρώνα με συνολικό μειωμένο GFR.
- ❖ Ένας από τους περιορισμούς αυτού του ορισμού είναι ότι δεν λαμβάνει υπόψη τη μείωση του GFR που σχετίζεται με την ηλικία.

National Kidney Foundation. K/DOQI: Evaluation, classification, and stratification. Part 4. Am. J. Kidney Dis. 39, S46–S75 (2002)

Γ) η μη φυσιολογική νεφρική αιμοδυναμική αλλαγή στο επίπεδο του κάθε νεφρώνα ή ολόκληρου του νεφρού, που μπορεί να προκύψει από μεταβολικές διαταραχές και αιμοδυναμικές και αποτελεί παράγοντα κινδύνου για προοδευτική νεφρική βλάβη

Helal, I. et al. Nat. Rev. Nephrol. 8, 293–300 (2012)

Ασθένειες και καταστάσεις που σχετίζονται με σπειραματική υπερδιήθηση

➤ σακχαρώδης διαβήτης

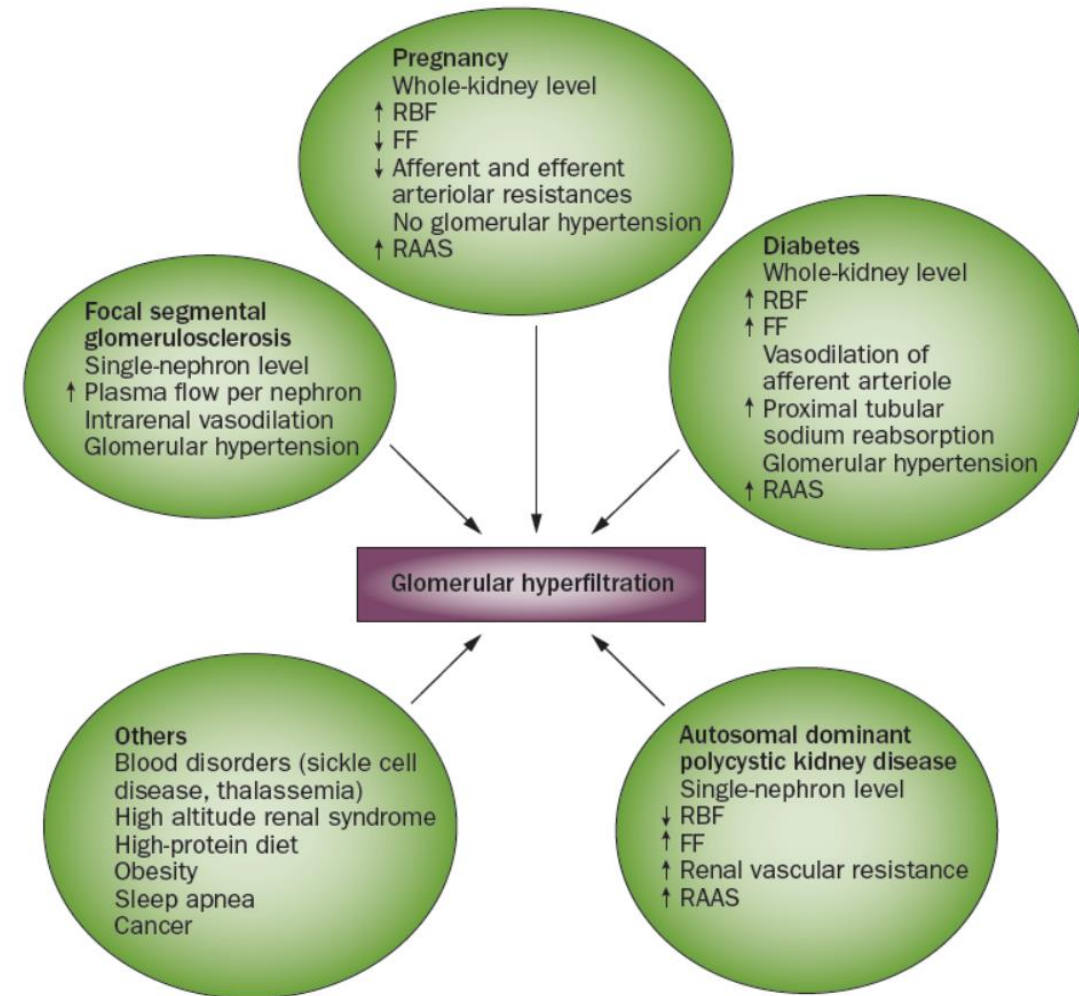
➤ πολυκυστική νεφρική νόσος

➤ Εστιακή τμηματική σπειραματοσκλήρυνση

➤ Παχυσαρκία

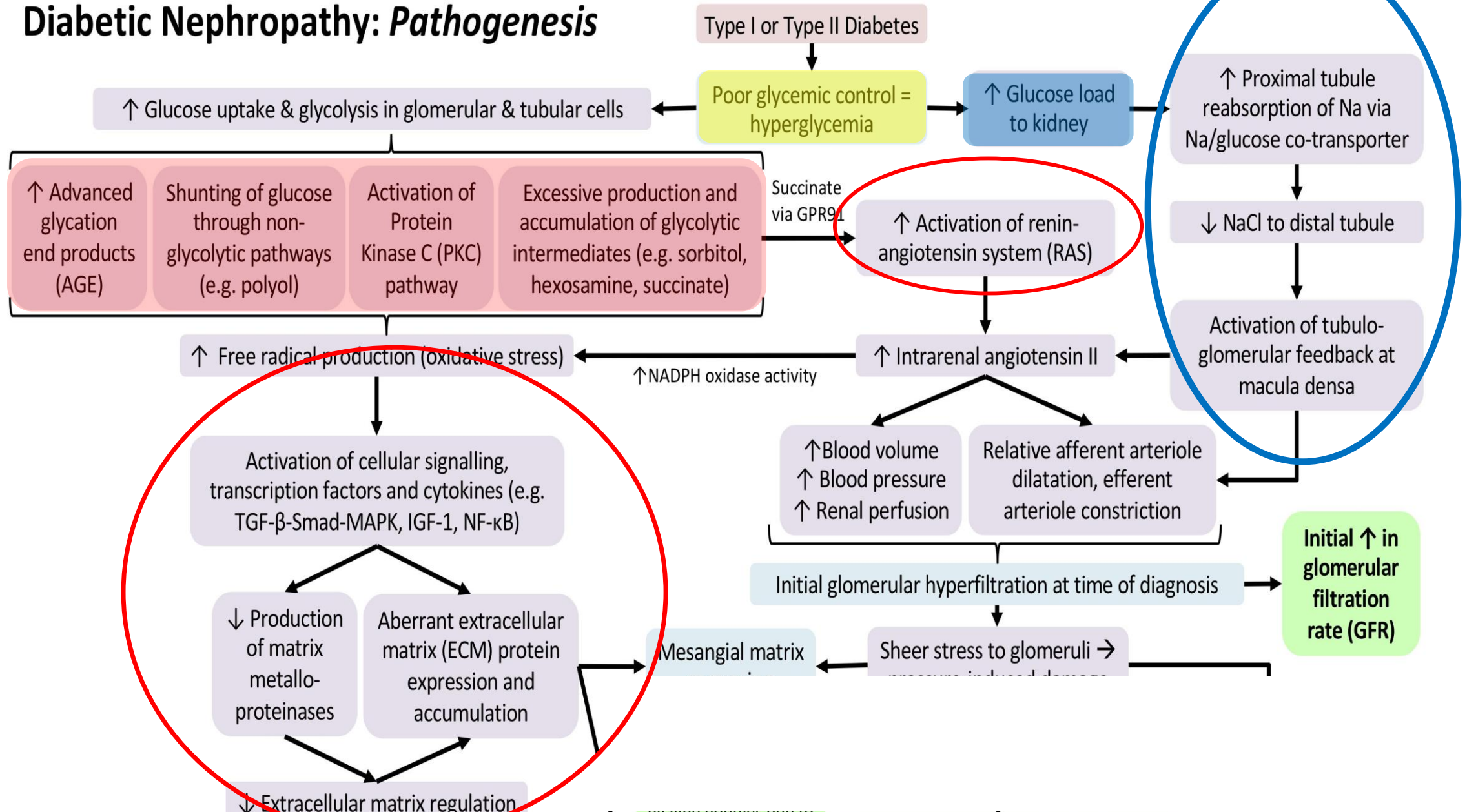
➤ διαίτα πλούσια σε πρωτεΐνες

➤ εγκυμοσύνη



Abbreviations: FF, filtration fraction; RAAS, renin–angiotensin–aldosterone system; RBF, renal blood flow

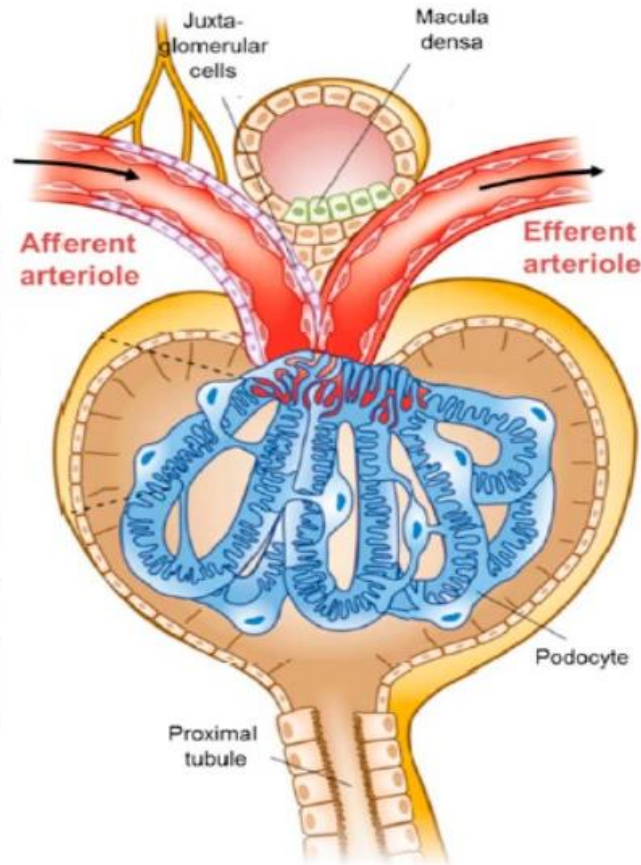
Diabetic Nephropathy: Pathogenesis



Factors implicated in the pathogenesis of glomerular hyperfiltration in diabetes

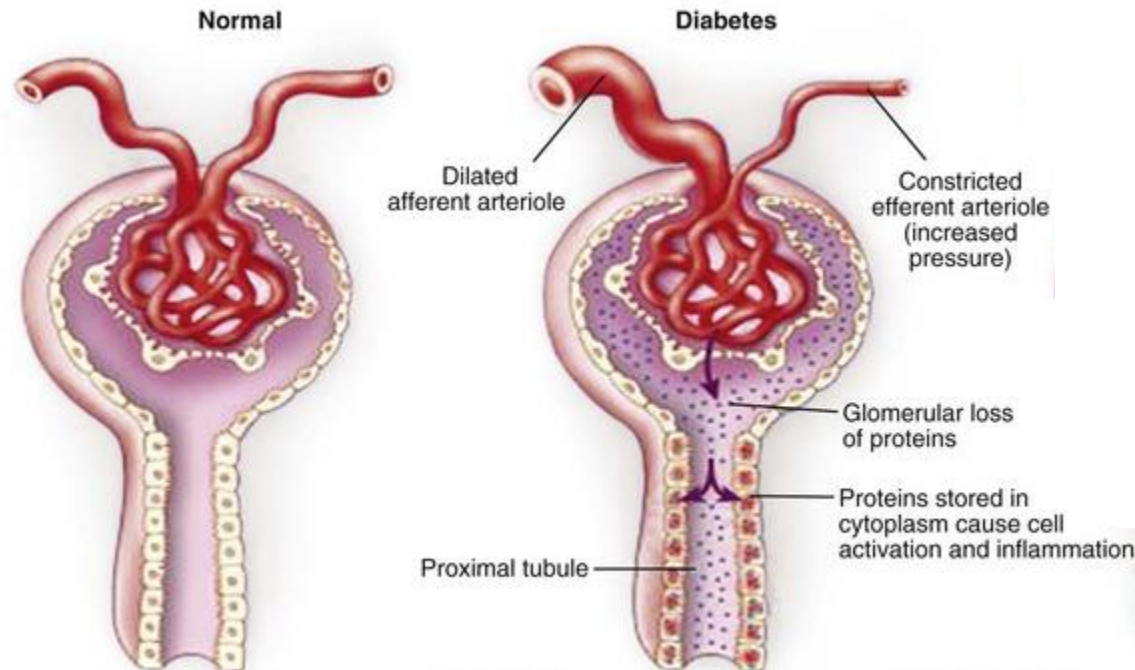
Διάφορες αγγειοδραστικές ουσίες αυξάνονται σε άτομα με διαβήτη προκαλώντας αλλαγές στις αγγειακές αντιστάσεις που οδηγούν σε σπειραματική Υπέρταση και υπερδιήθηση

Factors causing a net reduction of <u>afferent</u> arteriolar resistance
Vascular factors
Nitric oxide bioavailability
COX-2 prostanoids
Kalikrein-kinins
Atrial natriuretic peptide
Angiotensin(1-7)
Hyperinsulinemia <i>per se</i>
Tubular signals
Inhibition of tubuloglomerular feedback (macula densa signals)



Factors causing a net increase of <u>efferent</u> arteriolar resistance
Vascular factors
Angiotensin-II
Thromboxane A2
Endothelin-1 (ETA receptor)
Reactive oxygen species

Glomerular hyperfiltration in diabetes



↑ ενδοσπειραματικής πίεσης



Υπερδιήθηση



Λευκωματουρία



ΔΝΝ

Ενεργοποίηση του RAAS → ↑ Ang II → σύσπαση των προσαγωγών και **απαγωγών** αρτηριδίων → αύξηση της ενδοσπειραματικής πίεσης → αύξηση υπερδιήθησης

Renin–Angiotensin–Aldosterone System



Μέχρι πρόσφατα, οι αναστολείς RAAS ήταν η μοναδική θεραπεία εκλογής σε DKD, αφού άρουν την αγγειοσύσπαση στο απαγωγό, μειώνουν την ενδοσπειραματική υπερταση και βελτιώνουν την υπερδιήθηση

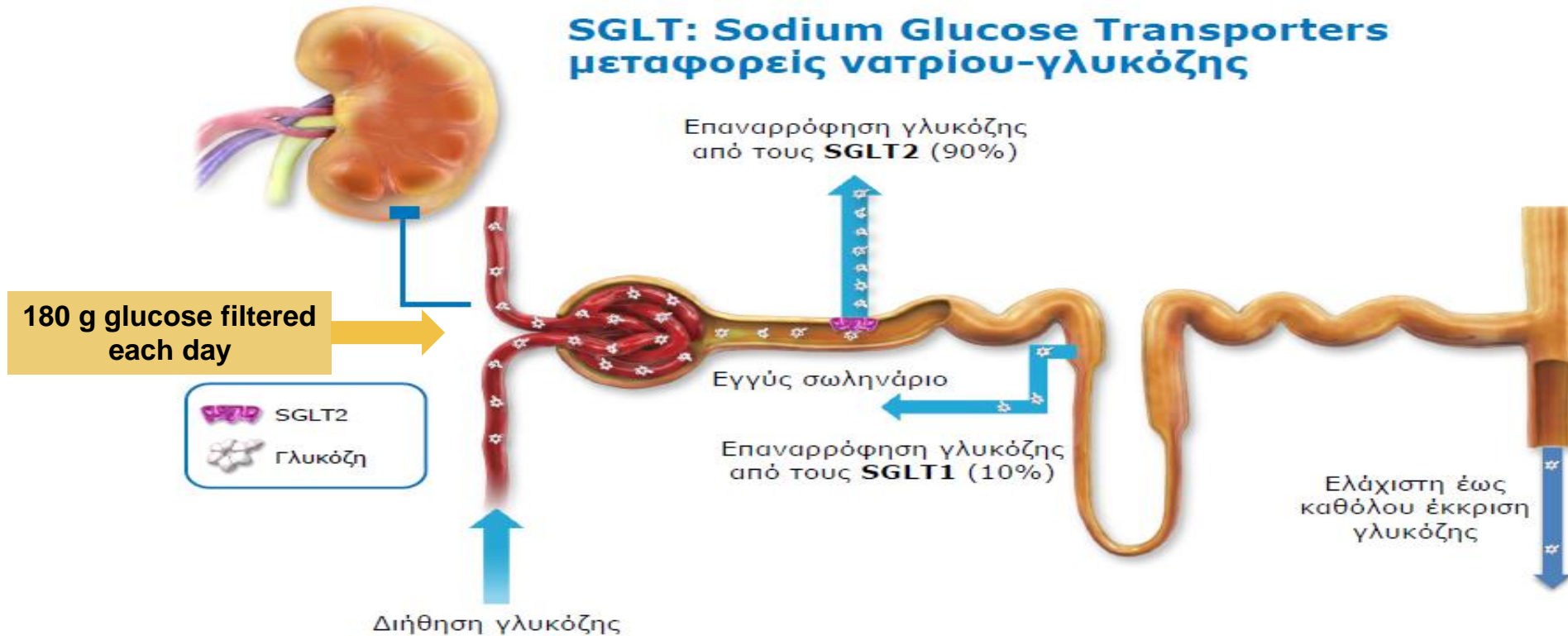
TUBULAR MECHANISMS FOR HYPERFILTRATION IN EARLY DIABETIC KIDNEY DISEASE

The most common hypothesis about the mechanisms of diabetic hyperfiltration is
“the tubular event”

Ενεργοποίηση του Tubular-Glomerular Feedback (TGF)

Αυτό το γεγονός αναφέρεται σε οποιαδήποτε διαδικασία οδηγεί σε αύξηση της εγγύς σωληναριακής επαναρρόφησης και συνεπάγεται την ενεργοποίηση της σωληναριακο-σπειραματικής ανατροφοδότησης (TGF) για αλλαγή του GFR

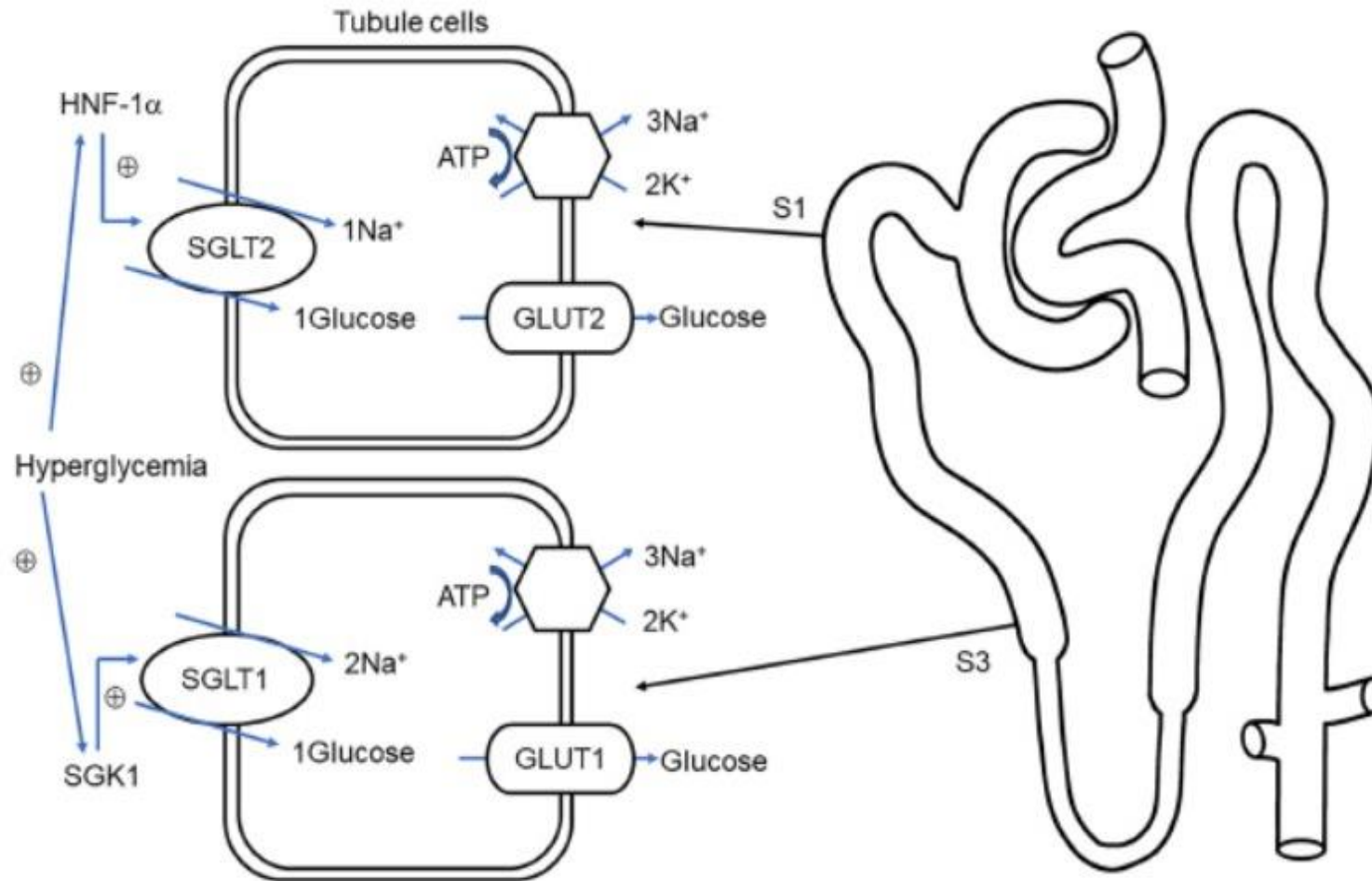
Increased Reabsorption and Adenosine–Tubuloglomerular Feedback



Bakris GL, Fonseca VA et al., *Kidney Int* (2009)

Uehara-Watanabe N, Okuno-Ozeki N et al., *Sci Rep* (2022)

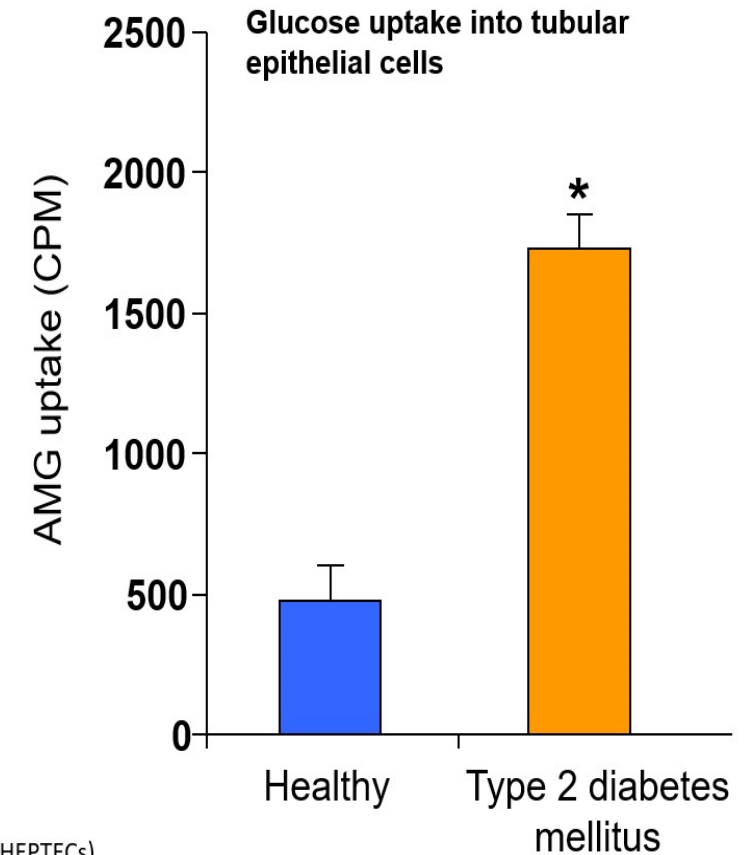
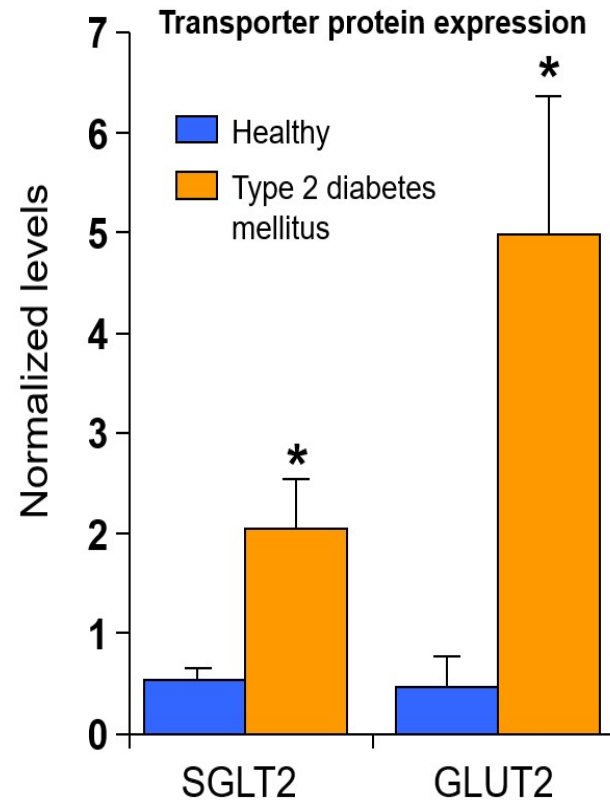
Yang and Xu, *Frontiers in Endocrinology* 2022



Οι SGLTs μεταφέρουν Na⁺ και Glu ενδοκυττάρια ενεργητικά με κατανάλωση ATP και στη συνέχεια τα μόρια Glu παραλαμβάνονται από τους GLUT και με διευκολυνόμενη διάχυση καταλήγουν στο διάμεσο υγρό

In Type 2 Diabetes Mellitus, Counterproductive Increases in SGLT2 Upregulation and Glucose Reabsorption Occur

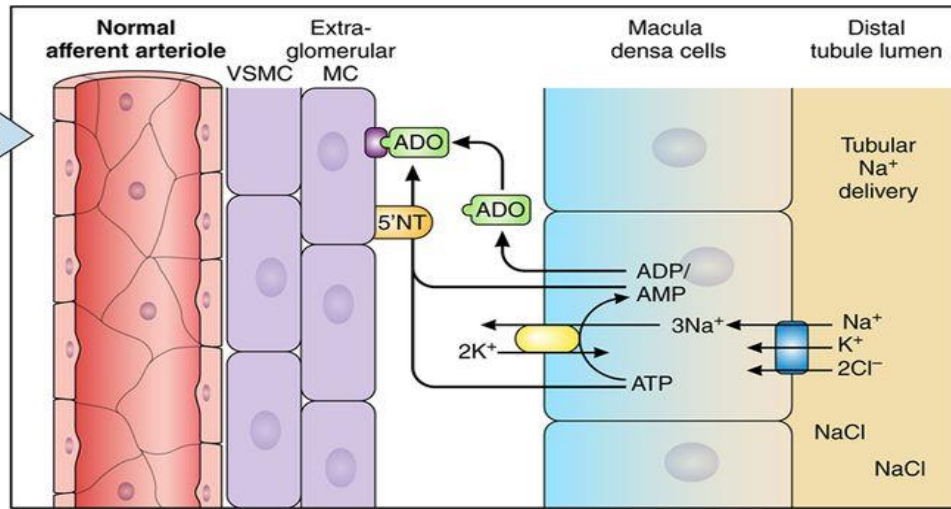
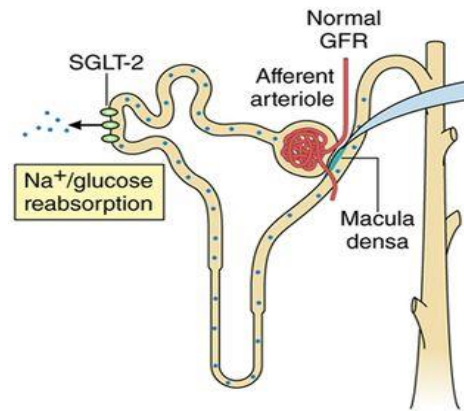
- Τα άτομα με διαβήτη έχουν υψηλή γλυκόζη στο αίμα
- Χρειάζεται να επαναρροφηθεί περισσότερη γλυκόζη
- Ανοδική ρύθμιση (upregulation) των SGLTs και GLUTs
- Μεγαλύτερη έκφραση των SGLT2



*p<0.05; †from human exfoliated proximal tubular epithelial cells (HEPTECs)

Ελαττωμένη συγκέντρωση Na^+ \rightarrow καταστολή του σπειραματοσωληναριακού feedback

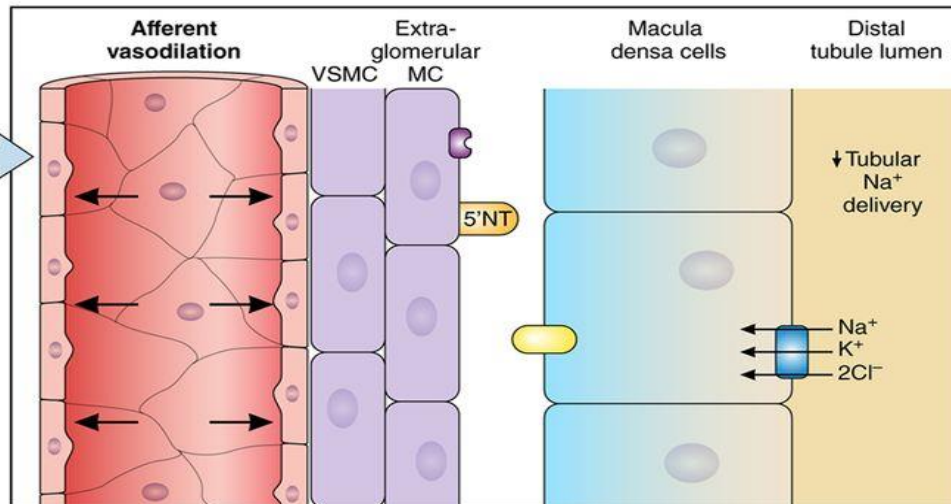
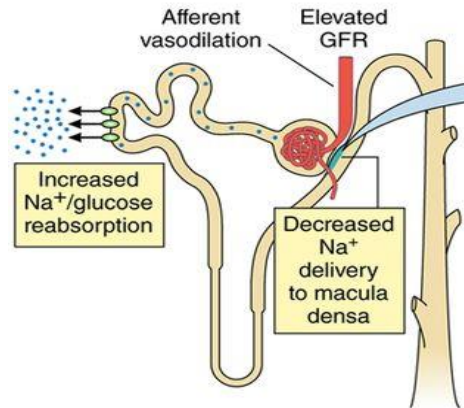
A Normal physiology



Φυσιολογικά:

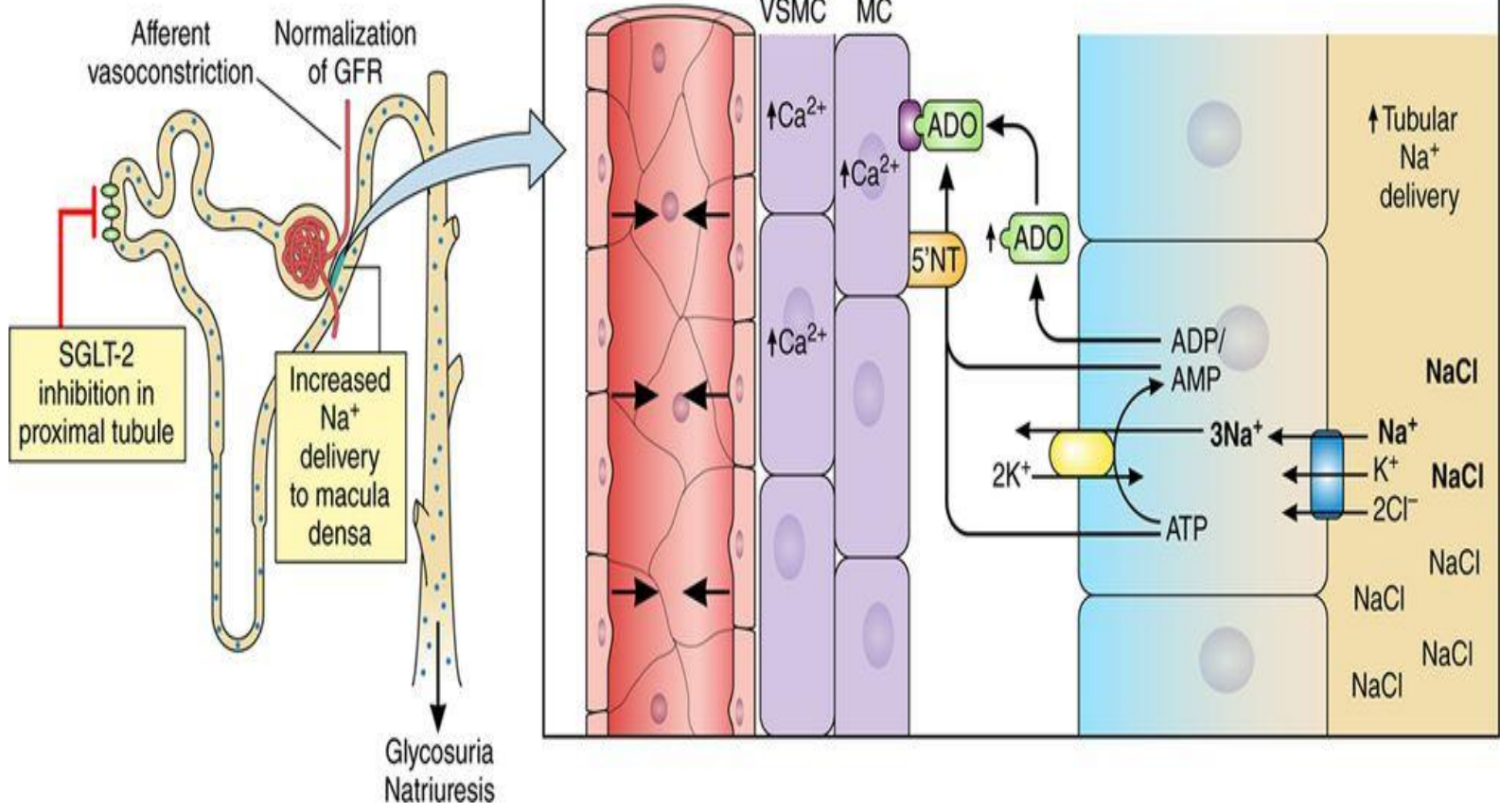
Η πυκνή κηλίδα ανιχνεύει το Na^+ στο σωληνάριο και το επανααρροφά ($\text{Na}^+ - \text{K}^+ - 2\text{Cl}^-$) παραγωγή $\text{ATP} \rightarrow$ παραγωγή αδενοσίνης (δρα στους υποδοχείς A_1 της αδενοσίνης (A_1AR) στο προσαγωγό) \rightarrow διατηρείται ο τόνος του προσαγωγού αρτηριδίου

B Hyperfiltration in early stages of diabetic nephropathy



Στον ΣΔ: εξαιτίας της αυξημένης επαναρρόφηση Na^+ στο εγγύς σωληνάριο (υπερέκφραση – υπερλειτουργία των SGLT_2) η παραπάνω διαδικασία δεν ενεργοποιείται με αποτέλεσμα την χάλαση του προσαγωγού και αγγειοδιαστολή αυτού

C SGLT-2 inhibition reduces hyperfiltration via TGF



SGLT-2 inhibitors

↓

αγγειοσύσπαση του προσαγωγού

↓

μείωση της ενδοσπειραματικής πίεσης

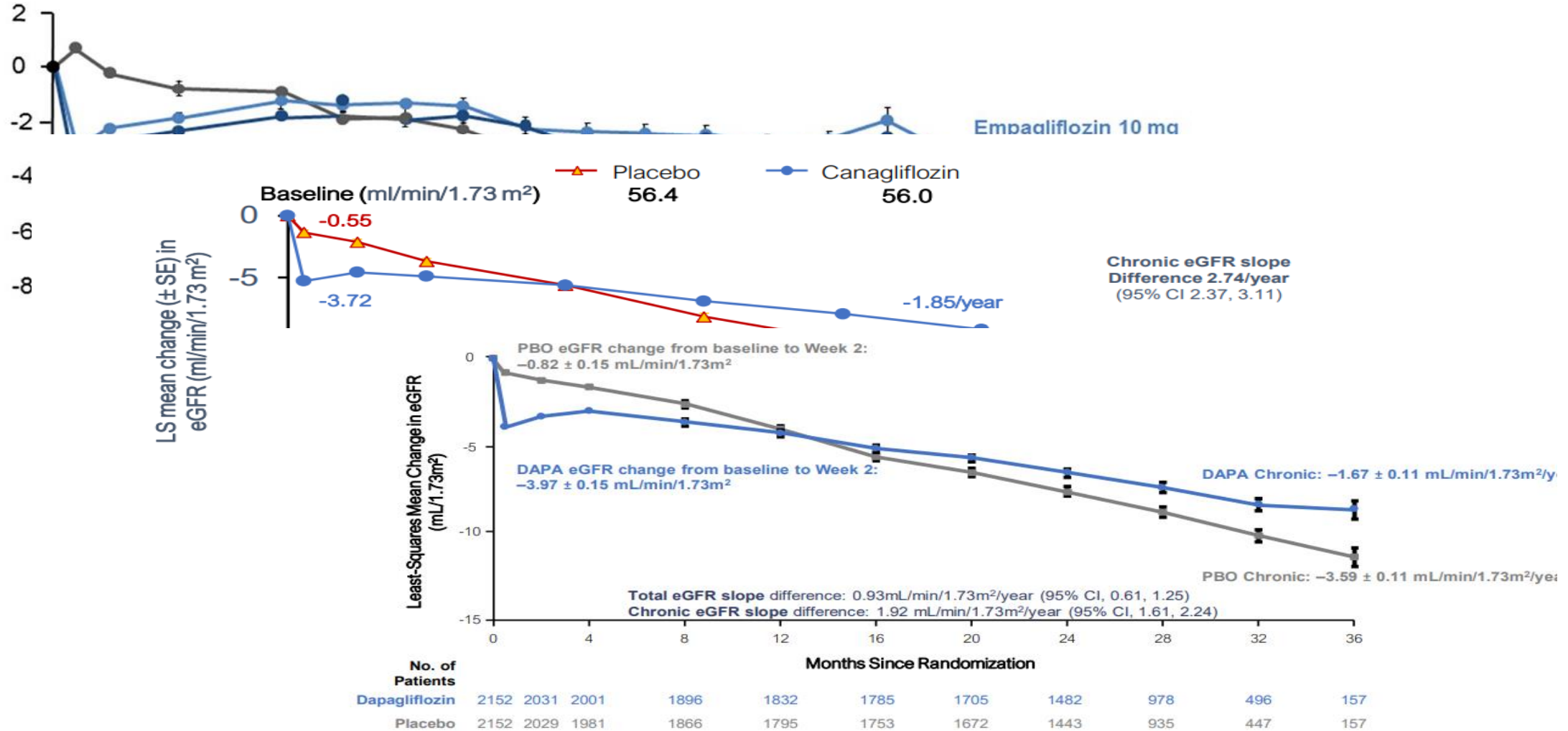
↓

μείωση της υπερδιήθησης

↓

νεφροπροστασία

SGLT2i: Αρχική πτώση του GFR και νεφροπροστασία



BL = baseline; DAPA= dapagliflozin; eGFR = estimated glomerular filtration rate; PBO = placebo.

1. Heerspink HJL et al. *N Engl J Med.* 2020; 383:1436-1446; 2. Toto R. Presented at: ASN – Kidney Week 2020; October 22 – October 25, 2020.

Third generation non-steroid mineralocorticoid receptor antagonists (MRAs)

FINERENONE

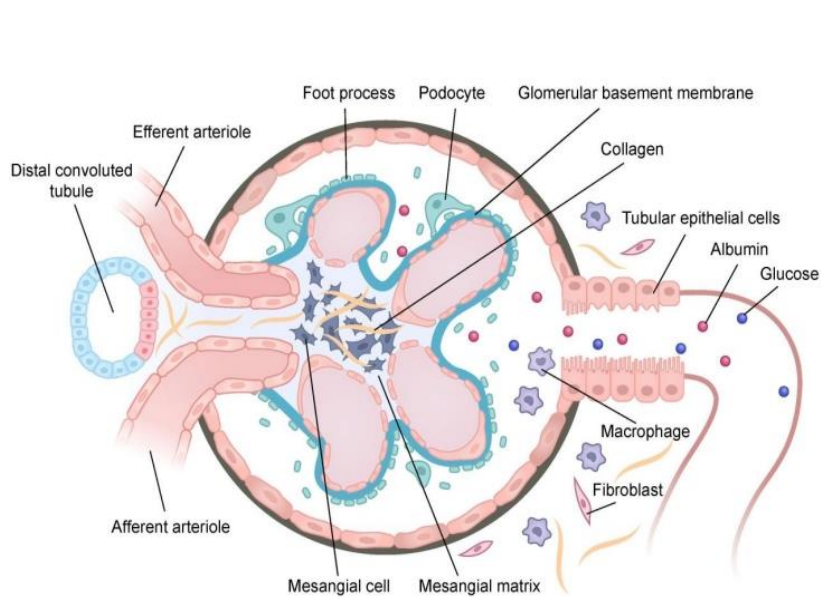
Review Article

Diabetes, obesity and metabolism

Renal Protection of Mineralocorticoid Receptor Antagonist, Finerenone, in Diabetic Kidney Disease

KEY POINT

Dong-Lim Kim¹, Seung-Eun Lee², Nan Hee Kim³



Glomerular hypertrophy and sclerosis
 Thickening of GBM
 Podocytopathy
 Mesangial cell hypertrophy
 Mesangial expansion
 Albuminuria
 Macrophage infiltration
 Collagen deposition
 Atrophy of tubular epithelial cells

Finerenone

Proinflammatory and profibrotic factors

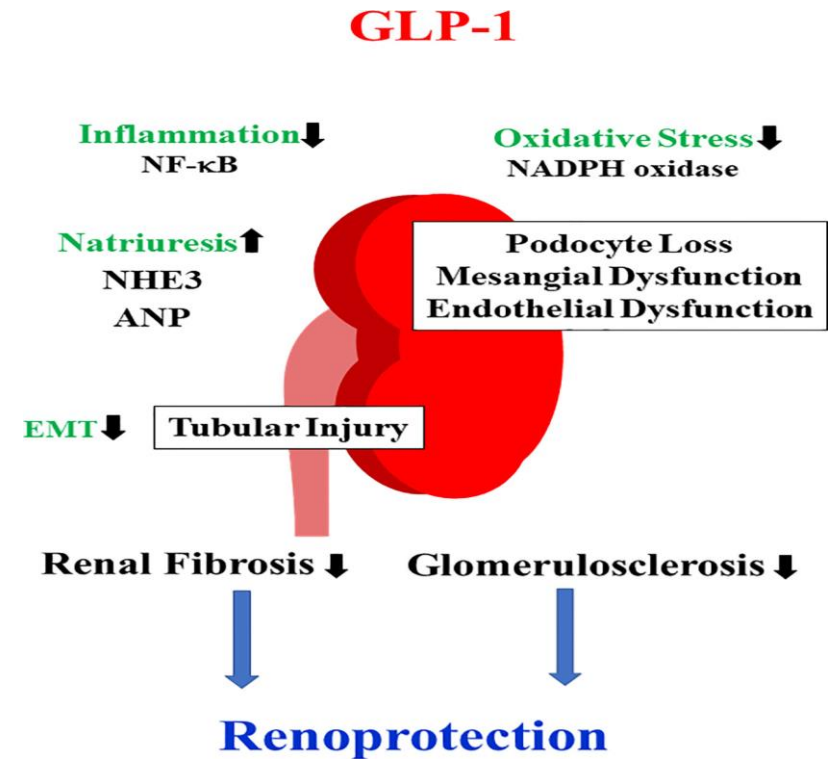
- ROS
- TNF- α
- IL-1 β
- CCL-2 (MCP-1)
- TGF- β
- PAI-1
- CTGF

Glucagon-like peptide-1 (GLP-1)

Open Access Review

Nephroprotective Properties of the Glucose-Dependent Insulinotropic Polypeptide (GIP) and Glucagon-like Peptide-1 (GLP-1) Receptor Agonists

by Tomislav Bulum 1,2



Salt and CKD

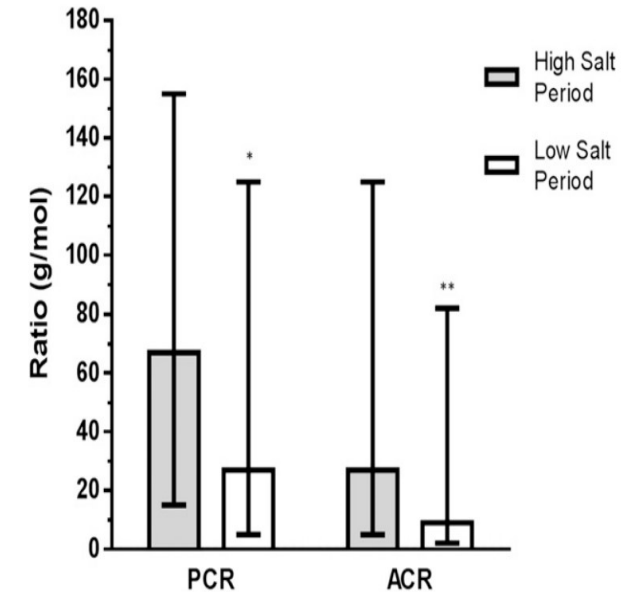
Υπερκατανάλωση Νατρίου:

- ↑ εξωκυττάριου όγκου υγρών
- διαταραχές ΣΡΑΑ
- ενεργοποίηση αλδοστερόνης
- Διαταραχές αυτορρύθμισης των περιφερικών αγγείων

Περίσσεια νατρίου → αυξημένη σπειραματική τριχοειδική πίεση → πρωτεϊνουρία

Διαιτητικός περιορισμός νατρίου:

- Μειώνει σημαντικά την ΑΠ
- Μειώνει την πρωτεϊνουρία, ανεξάρτητα από τις αλλαγές της ΑΠ



Median urinary protein/creatinine ratio (PCR) and albumin/creatinine ratio (ACR) during the high salt and low salt periods. Error bars indicate interquartile range. *P, 0.01; **P, 0.001 for difference from high salt period. PCR and ACR were significantly reduced on a low-sodium diet compared with a high sodium diet.

Salt Paradox in early DKD

Στο ΣΔ έχει βρεθεί μια **αντίστροφη** σχέση μεταξύ της διατροφικής πρόσληψης NaCl και του **GFR** που ονομάζεται «**παράδοξο αλατιού**»

Tubular Glomerular Feedback (TGF):

Χαμηλή πρόσληψη αλατιού → ↓ συγκέντρωση NaCl στην πυκνή κηλίδα → αδρανοποίηση TGF → υπερδιήθηση



- Όσο χαμηλότερη είναι η πρόσληψη NaCl των διαβητικών τόσο υψηλότερος είναι ο GFR
- **Ανησυχίες σχετικά με το ΣΝΣ και την ενεργοποίηση RAS με δίαιτα χαμηλή σε αλάτι**

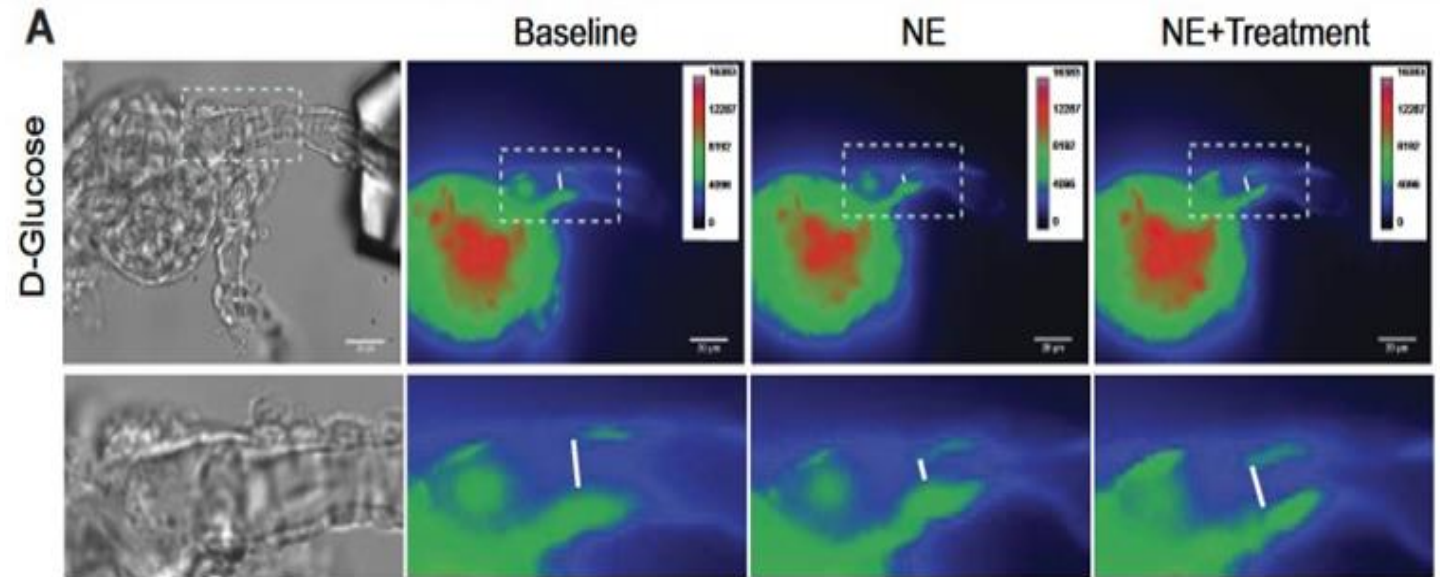
Υπερδιήθηση

Άλλοι αγγειοδραστικοί παράγοντες

SGLT1-NO Synthesis 1 Pathway

- NO (μονοξειδίου του αζώτου): ισχυρό αγγειοδιασταλτικό
- ενισχύεται η παραγωγή του σε καταστάσεις υπεργλυκαιμίας

Εξετάστηκε η επίδραση της υψηλής γλυκόζης στον αγγειακό τόνο του Af-Art σε προ-αγγειοσπασμένα με NE (norepinephrine) Af-Art ποντικών



When the glucose concentration was increased from 5 to 300 mM, the Af-Art dilated with enhanced NO generation (84.74.1 to 101.09.3 U/min)

↑ γλυκόζη → ↑ μεταφορά μέσω SGLT-GLUT ενδοκυττάρια → ↑ παραγωγής NO → διαστολή Af-Art

Το μονοπάτι SGLT1-NO Synthesis 1 Pathway μπορεί να ενεργοποιηθεί και από γεύμα υψηλής πρωτεΐνης



Article

Dietary Protein Intake and Single-Nephron Glomerular Filtration Rate

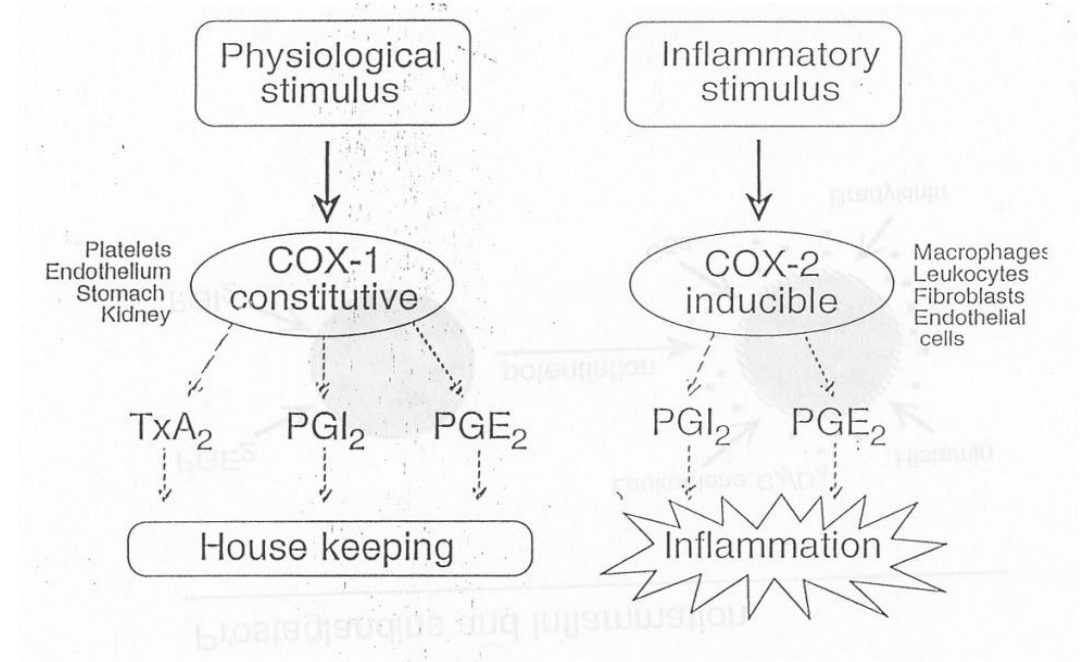
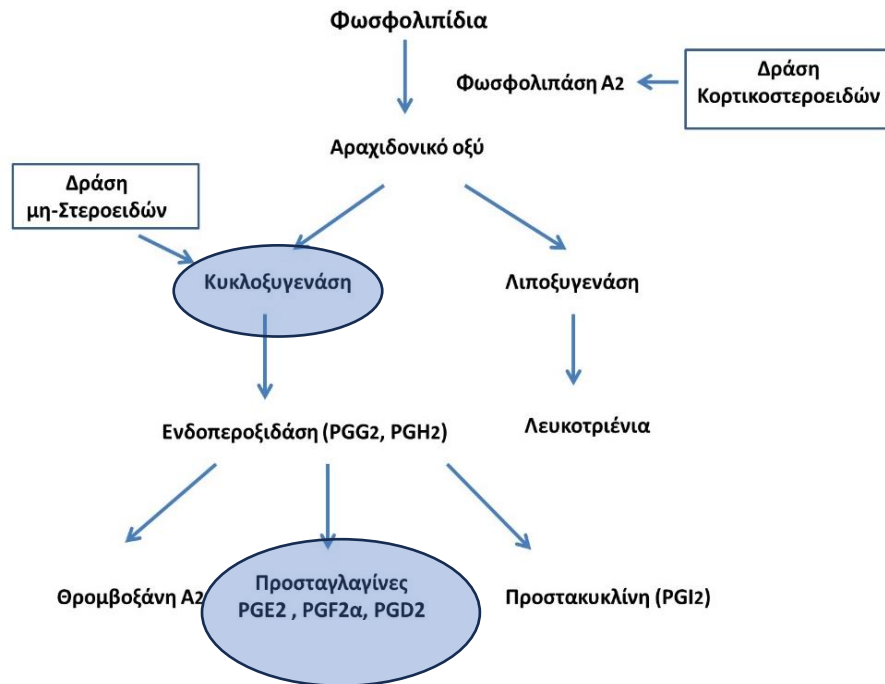
43 living kidney donors who underwent enhanced computed tomography and kidney biopsy at the time of donation

Conclusions

These findings indicate that greater protein intake may increase SNGFR and lead to glomerular hyperfiltration

Cyclooxygenase

Από την COX (μεταβολίτης του αραχιδονικού οξέος) παράγονται οι προσταγλανδίνες



Σχήμα 21-2. Ο ρόλος της κυκλοξυγενάσης (COX) φυσιολογικά και στη φλεγμονή.

Υπεργλυκαιμία (ΣΔ) → οξειδωτικό stress → ενεργοποίηση της οδού της κυκλοξυγενάσης → παραγωγή PGs

Cyclooxygenase

- Οι PGs δρουν αγγειοδιασταλτικά στο προσαγωγό αρτηριδίο
- Ο ρόλος των αγγειοδιασταλτικών δράσεων των προσταγλανδινών στην εμφάνιση της υπερδιήθησης στον ΣΔ **δεν είναι πλήρως ξεκαθαρος**

Πειραματικά δεδομένα:

Σε ποντίκια νοκ-άουτ COX2 → η ρενίνη μειώθηκε σημαντικά

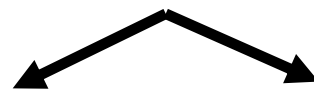
- ❖ PGs που παράγονται από την COX-2 επηρεάζουν τη δραστηριότητα του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (RAAS) → άρα επηρεάζουν τη νεφρική αιμοδυναμική ισορροπία και οδηγούν σε υπερδιήθηση
- **Εκλεκτικοί αναστολείς COX2** → μειώνουν σημαντικά το GFR (παρενέργειες)
- **Εκλεκτικοί αναστολείς COX1** → δεν επηρεάζουν τη νεφρική αιμοδυναμική σε διαβητικούς αρουραίους

Atrial Natriuretic Peptide

(ANP)

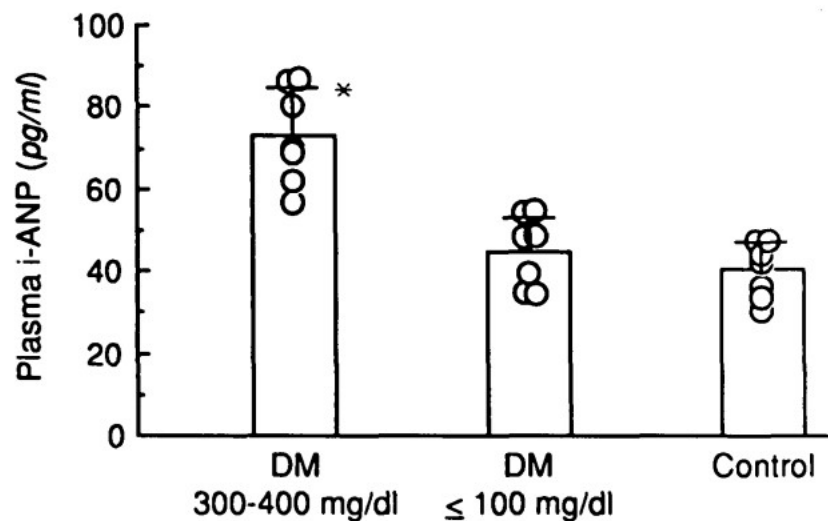
(αγγειοδιαστολή προσαγωγού και αγγειοσυστολή απαγωγού αρτηριδίου)

ANP



↑ σε συνθήκες αυξημένου όγκου

↓ στο ΣΔ (τα επίπεδα είναι αντιστρόφως ανάλογα με τον βαθμό μεταβολικού ελέγχου της γλυκόζης)



***Η έγχυση ANP σε φυσιολογικούς αρουραίους προκαλεί:**

- συστηματική αγγειοδιαστολή
- καταστολή της δραστηριότητας της ρενίνης
- παραγωγή αλδοστερόνης

- Σύσπαση προσαγωγού - διαστολή απαγωγού
- Αύξηση ενδοσπειραματικής πίεσης
- αύξηση του GFR

Perico N, Benigni A. et al., Diabetes (1992)

Liu C, Li Q. et al., BMC Endocr Disord (2021)

Habibi J, Aroor AR. et al., Cardiovasc Diabetol (2019)

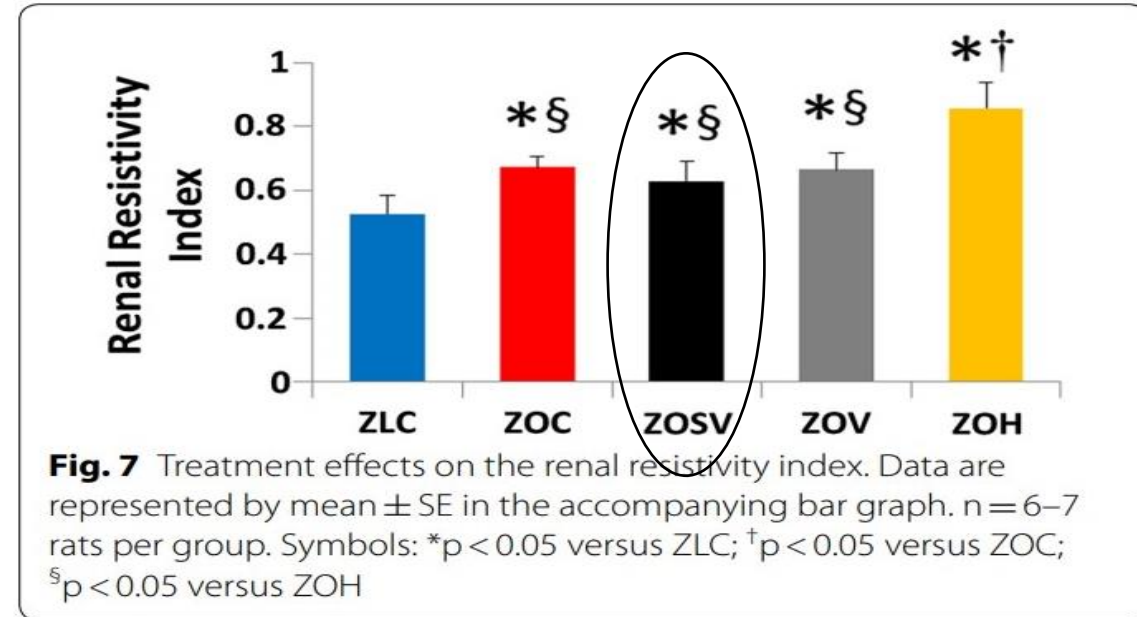
Atrial Natriuretic Peptide (ANP)

Sacubitril/valsartan

(αναστολέας της νεπριλυσίνης (natriuretic peptide-degrading enzyme) και αναστολέας του υποδοχέα της αγγειοτενσίνης)



Εξουδετερώνει τη διασταλτική επίδραση του ANP και την αγγειοσυσπαστική δράση της Ang II, με αποτέλεσμα μικρή μείωση της ενδοσπειραματικής πίεσης και άρα προστατευτική δράση για τους νεφρούς



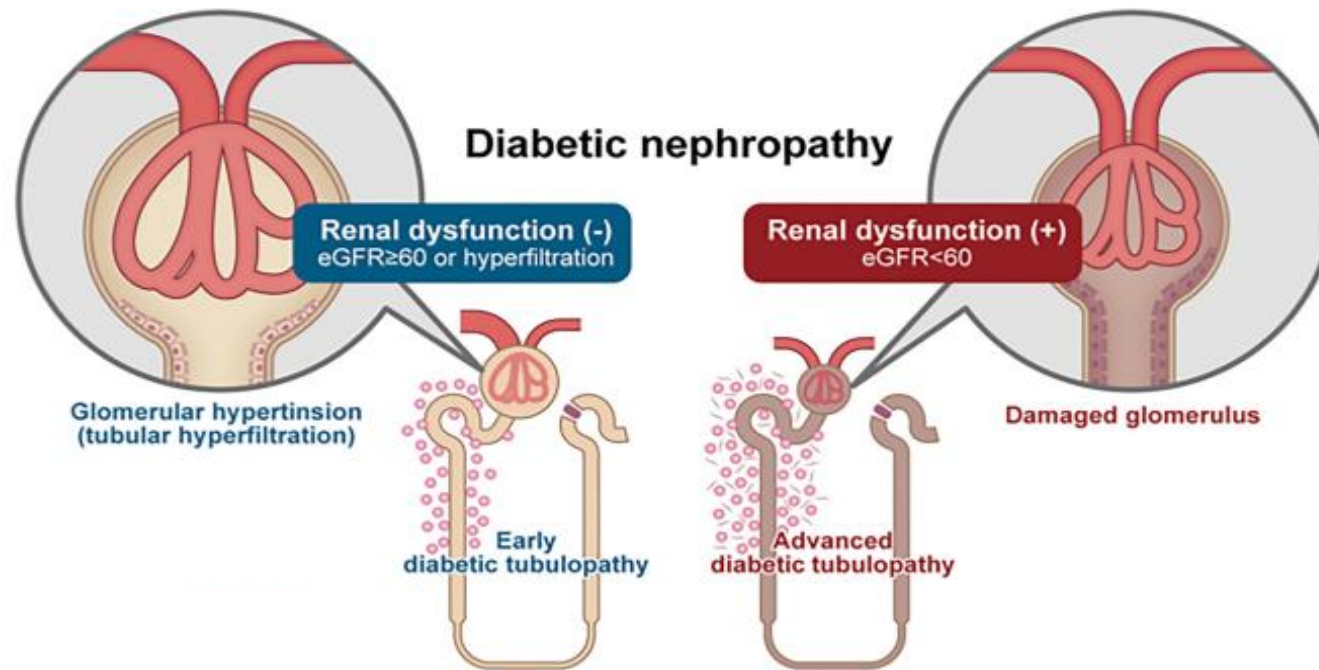
Endothelin (ET)

- Το αγγειακό ενδοθήλιο φαίνεται να παίζει σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση του τόνου των λείων μυών
- Απελευθερώνει:
 - Συσταλτικές ουσίες (ενδοθηλίνη)
 - Διασταλτικές ουσίες (ενδοθηλιακός διασταλτικός παράγοντας παράγοντας - EDRF)
- Μικρή ποσότητα ET παράγεται από το αγγειακό ενδοθήλιο → μικρή επίδραση στη συστηματική αιμοδυναμική
- Αυξημένα επίπεδα ET-1 στον ΣΔ2 (λόγω ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας στο ΣΔ)
- Όπως το Ang II, το ET-1 μπορεί να προκαλέσει φλεγμονή και να προκαλέσει ίνωση
- Εμπλέκεται με την ενεργοποίηση του TGF- β και την ανάπτυξη ΔNN

Οι ανταγωνιστές υποδοχέα ενδοθηλίνης → αρκετές κλινικές δοκιμές και πειραματικά μοντέλα για να πρόληψη της διαβητικής υπερδιήθησης, μείωση της πρωτεϊνουρίας και καθυστέρηση της εξέλιξη της νεφρικής βλάβης → **ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ**

Kidney Growth

Κατά την έναρξη του διαβήτη το μέγεθος των νεφρών αυξάνεται λόγω της υπερτροφίας των σπειραμάτων



Kidney Growth and Hyperfiltration

- **Υπεργλυκαιμία** (κυτοκίνες και αυξητικοί παράγοντες)
- **Παχυσαρκία**

Αυξημένη επιφάνεια
διήθησης ανά σπειράμα



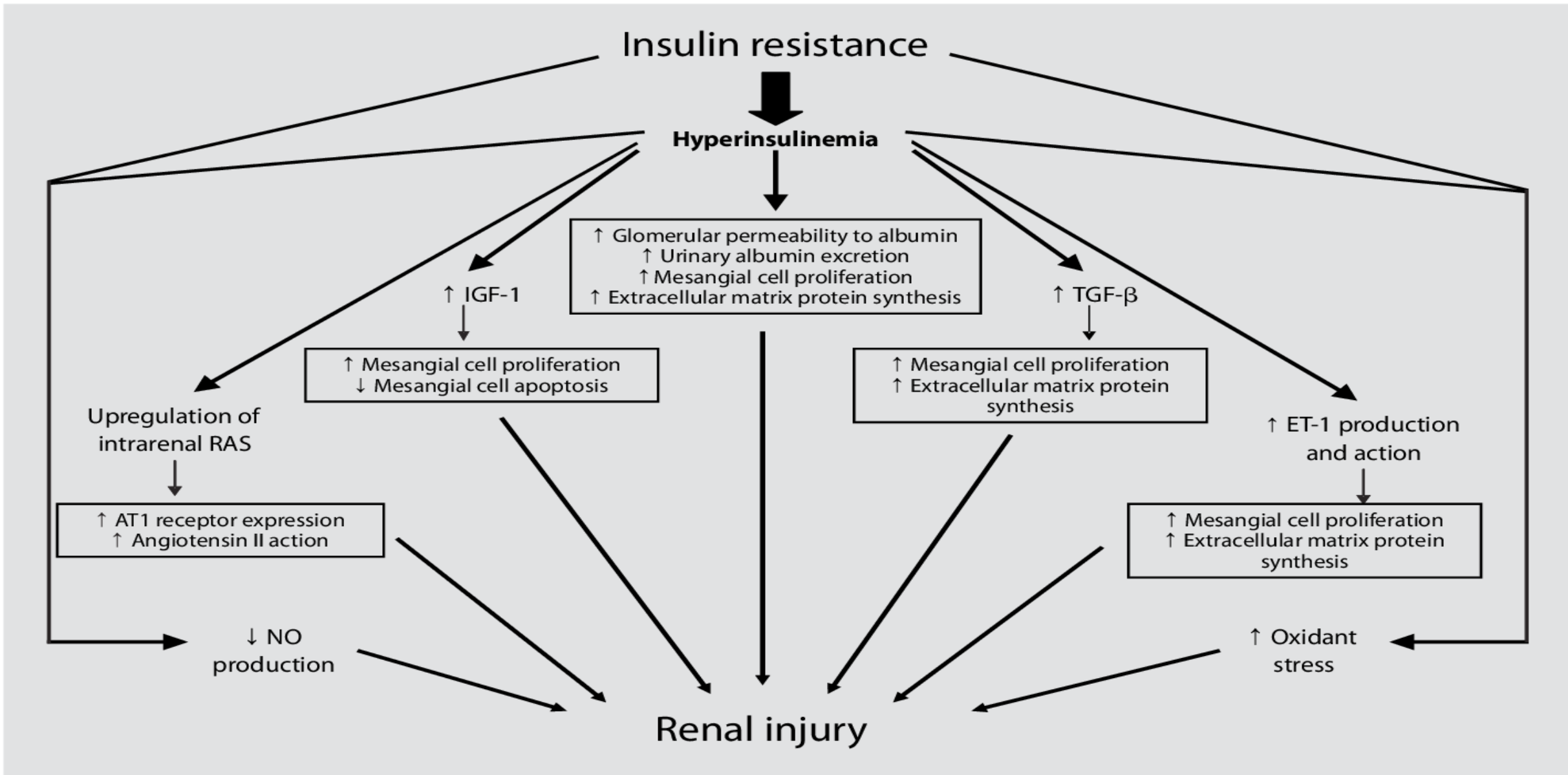
↑ SNSGR

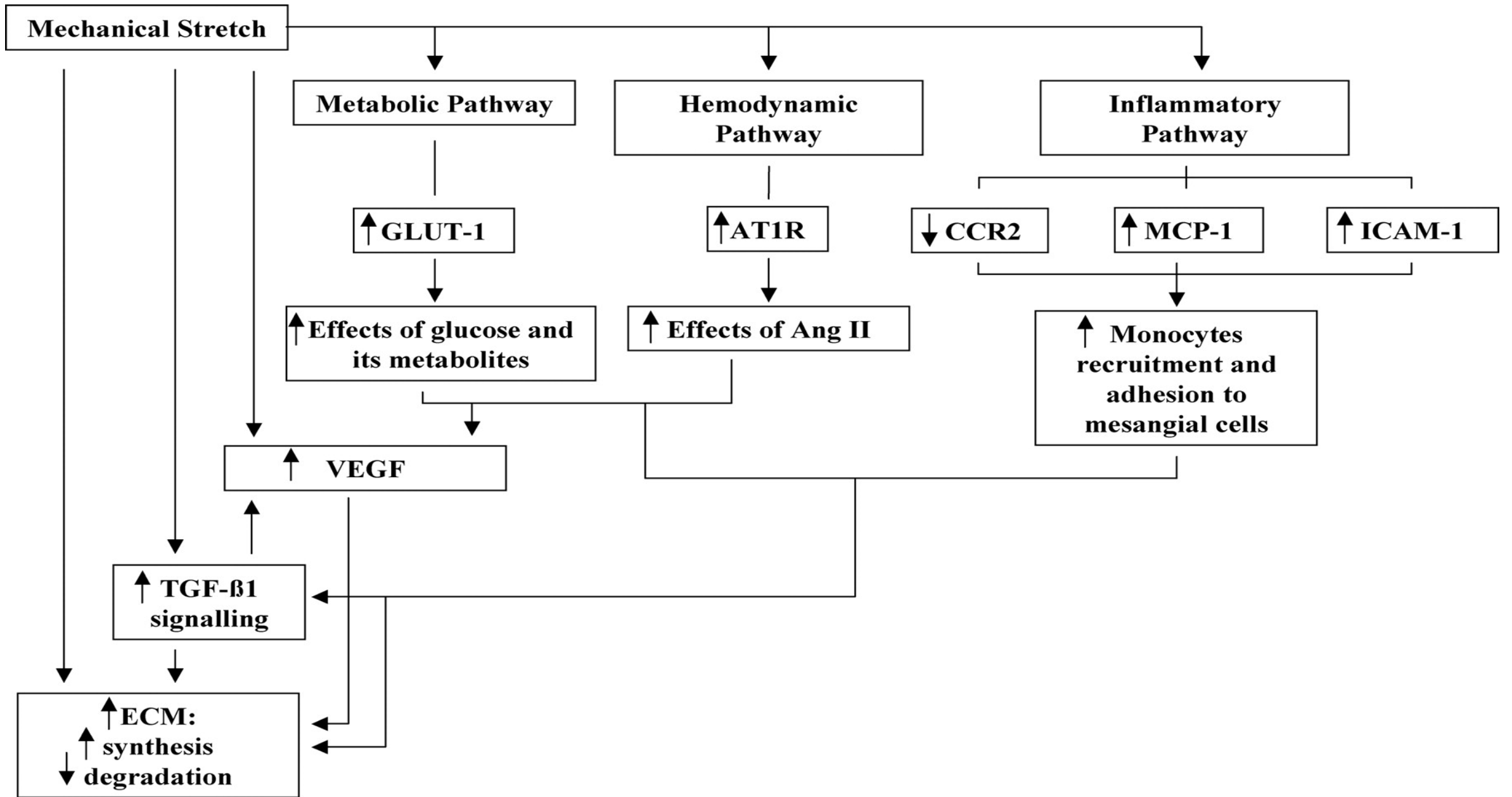
Αιτία ή Αποτέλεσμα ?

- ❖ Η (αντισταθμιστική) υπερτροφία εμφανίζεται ως αποτέλεσμα της υπερδιήθησης
- ❖ Η υπερτροφία προηγείται της υπερδιήθησης

- ✓ Η ομαλοποίηση του μεγέθους των νεφρών μπορεί να μην επιτευχθεί ακόμη και μετά από αυστηρό γλυκαιμικό έλεγχο
- ✓ Η σωληναριακή ανάπτυξη αντιστρέφεται αργά

Η υπερδιήθηση είτε είναι αιτία είτε είναι αποτέλεσμα μπορεί να παραμείνει λόγω της επίμονης διόγκωσης των σωληναρίων και των αλλαγών στις σωληναριακές λειτουργίες





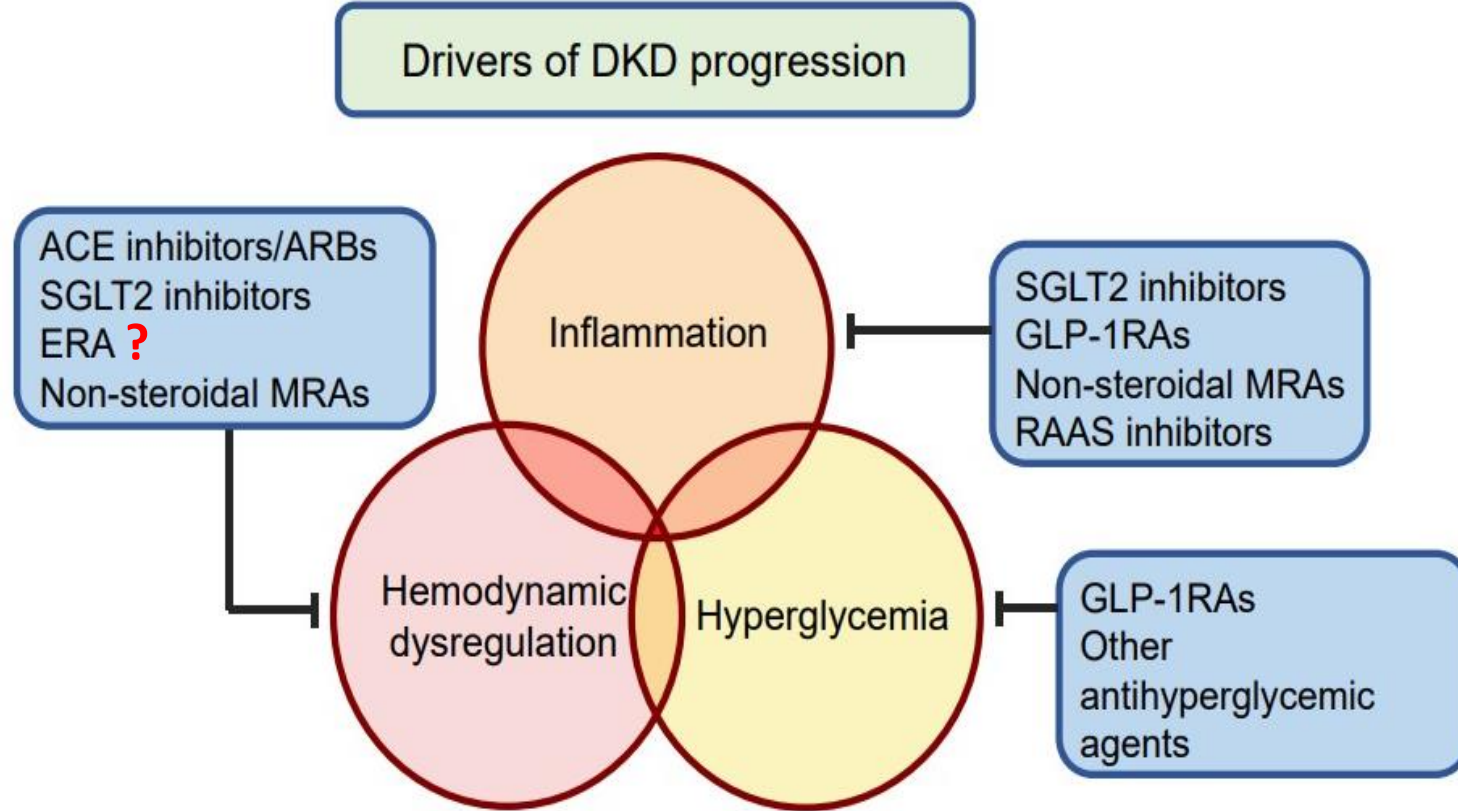


Figure 1. Drivers of diabetic kidney disease (DKD) progression. SGLT2, sodium/glucose cotransporter 2; GLP-1RA, glucagon-like peptide 1 receptor agonist; MRA, mineralocorticoid receptor antagonist; ERA, endothelin-1 receptor antagonist; ACE, angiotensin-converting enzyme; ARB, angiotensin receptor blocker; RAAS, renin-angiotensin-aldosterone system.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

- Κανένας μηχανισμός μεμονωμένα δεν ευθύνεται για την υπερδιήθηση του πρώιμου διαβήτη
-
- Η υπερδιήθηση είναι η αρχή της νεφρικής βλάβης και σχετίζεται με κακή έκβαση
- Ικανοποιητικός γλυκαιμικός έλεγχος διορθώνει ή αποτρέπει την υπερδιήθηση
- Η μη ελεγχόμενη γλυκαιμία είναι πιθανότατα το σημείο εκκίνησης για την ενεργοποίηση του καταρράκτη των μηχανισμών που έχουν ως αποτέλεσμα την υπερδιήθηση
- Διάφορες αγγειοδραστικές ουσίες αυξάνονται σε άτομα με διαβήτη → ενεργοποίηση του TGF και του ΣΡΑΑ → Υπερδιήθηση
- Έχουμε πλέον φάρμακα που να ελαττώνουν την ενδοσπειραματική πίεση (απαγωγό / προσαγωγό αρτηρίδιο) και αποτρέπουν την υπερδιήθηση, με καλά τεκμηριωμένους μηχανισμούς και σημαντικές μελέτες κλινικού οφέλους
 - ▶ Αποκλειστές του άξονα ΡΑΑ
 - ▶ Αποκλειστές των SGLT-2 υποδοχέων
 - ▶ Μη στεροειδείς MRAs

Ευχαριστώ για την προσοχή σας !