



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΝΕΦΡΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ  
HELLENIC SOCIETY OF NEPHROLOGY

25<sup>ο</sup> Πανελλήνιο  
Συνέδριο

19-21 ΙΟΥΝΙΟΥ 2024

ΝΕΦΡΟΛΟΓΙΑΣ

ΜΕΓΑΡΟ ΔΙΕΘΝΕΣ ΣΥΝΕΔΡΙΑΚΟ ΚΕΝΤΡΟ - ΑΘΗΝΑ



# ΜΙΚΡΟΑΓΓΕΙΑΚΗ ΝΟΣΟΣ ΚΑΙ ΕΝΔΟΘΗΛΙΑΚΗ ΔΥΣΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΧΝΝ: Η ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΟΥΣ ΣΤΗΝ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΗ ΚΑΙ ΤΗΝ ΜΥΪΚΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ

**Μαριέτα Θεοδωρακοπούλου, MD, MSc, PhD**

Επιστημονικός Συνεργάτης, Α΄ Νεφρολογική Κλινική ΑΠΘ,  
ΓΝΘ «Ιπποκράτειο», Θεσσαλονίκη

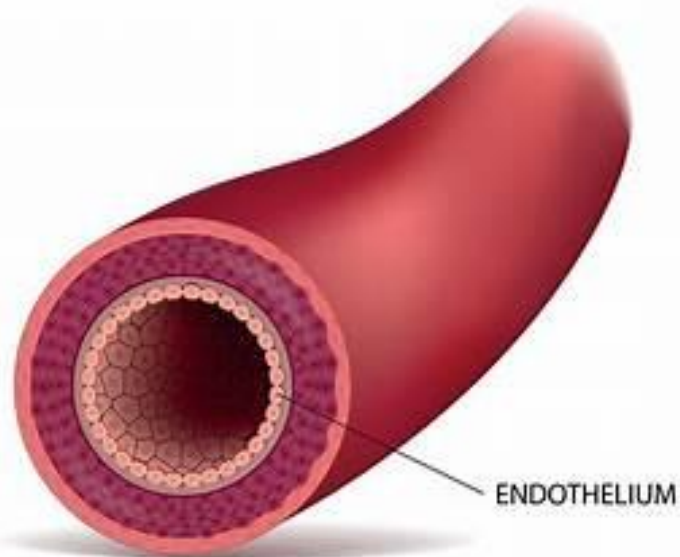


*Καμία σύγκρουση συμφερόντων*

# Ενδοθηλιακή δυσλειτουργία στην ΧΝΝ

## *Εισαγωγή*

# Ενδοθήλιο και ενδοθηλιακή δυσλειτουργία

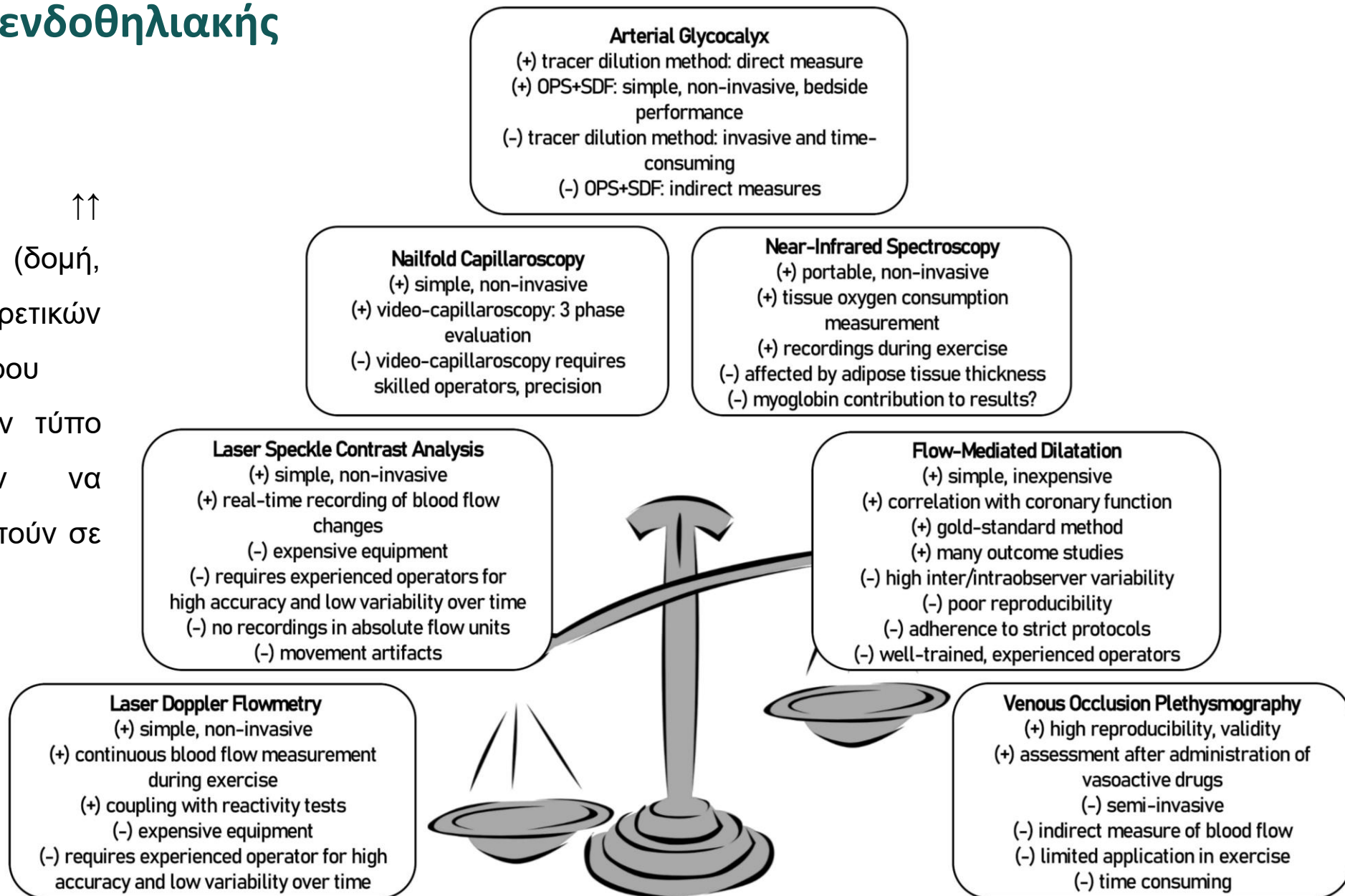


- ρύθμιση του αγγειακού τόνου (NO, PGI<sub>2</sub>, EDHF, TXA<sub>2</sub>, ET-1)
- αγγειακής διαπερατότητας,
- ισορροπίας μεταξύ πήξης και ινωδόλυσης,
- τη σύνθεση της υπενδοθηλιακής στιβάδας
- προσκόλληση και εξαγγείωση των λευκοκυττάρων και τη φλεγμονώδη δραστηριότητα στο αγγειακό τοίχωμα
- επίκτητη ανοσιακή απάντηση
- αγγειογένεση

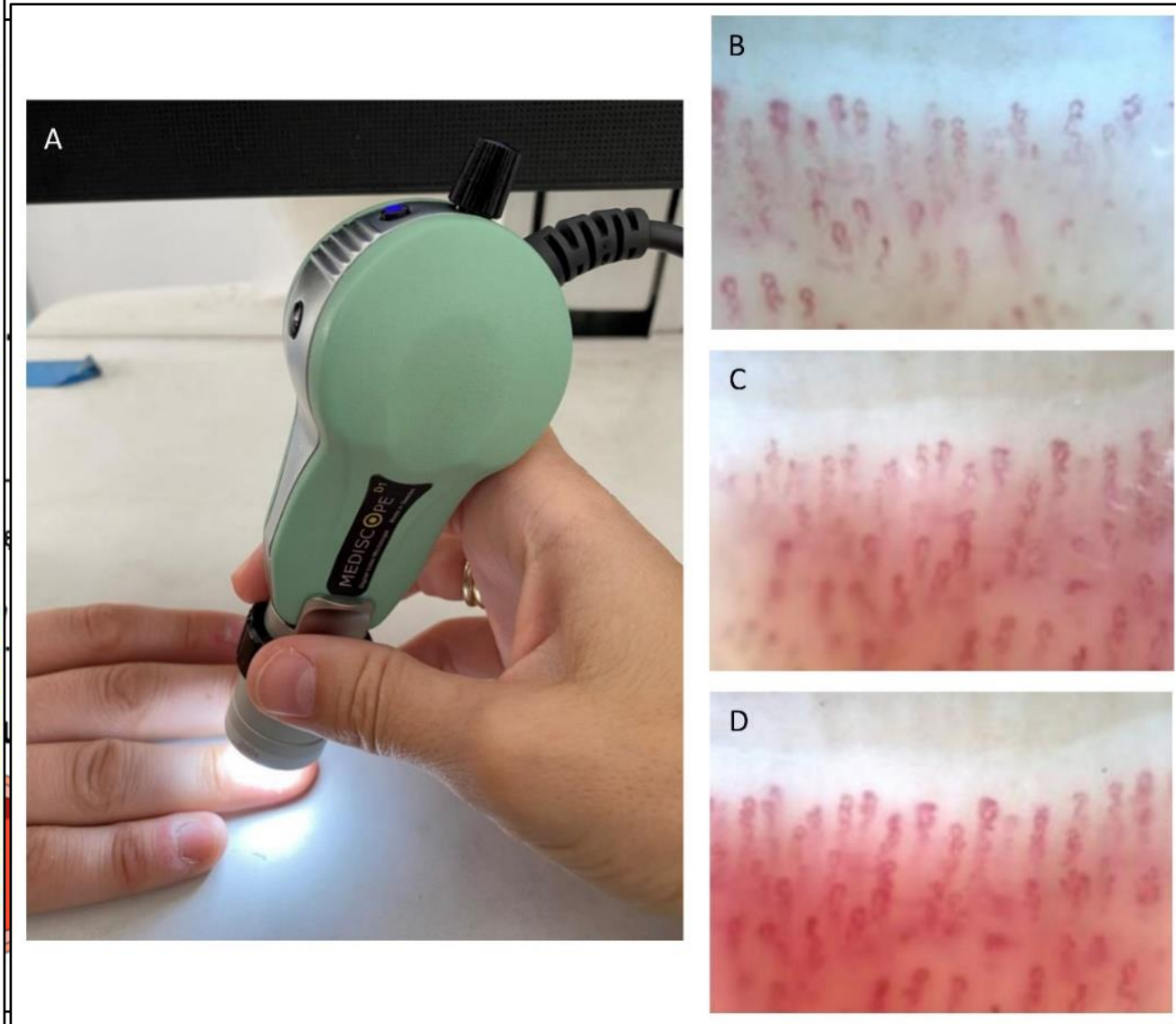
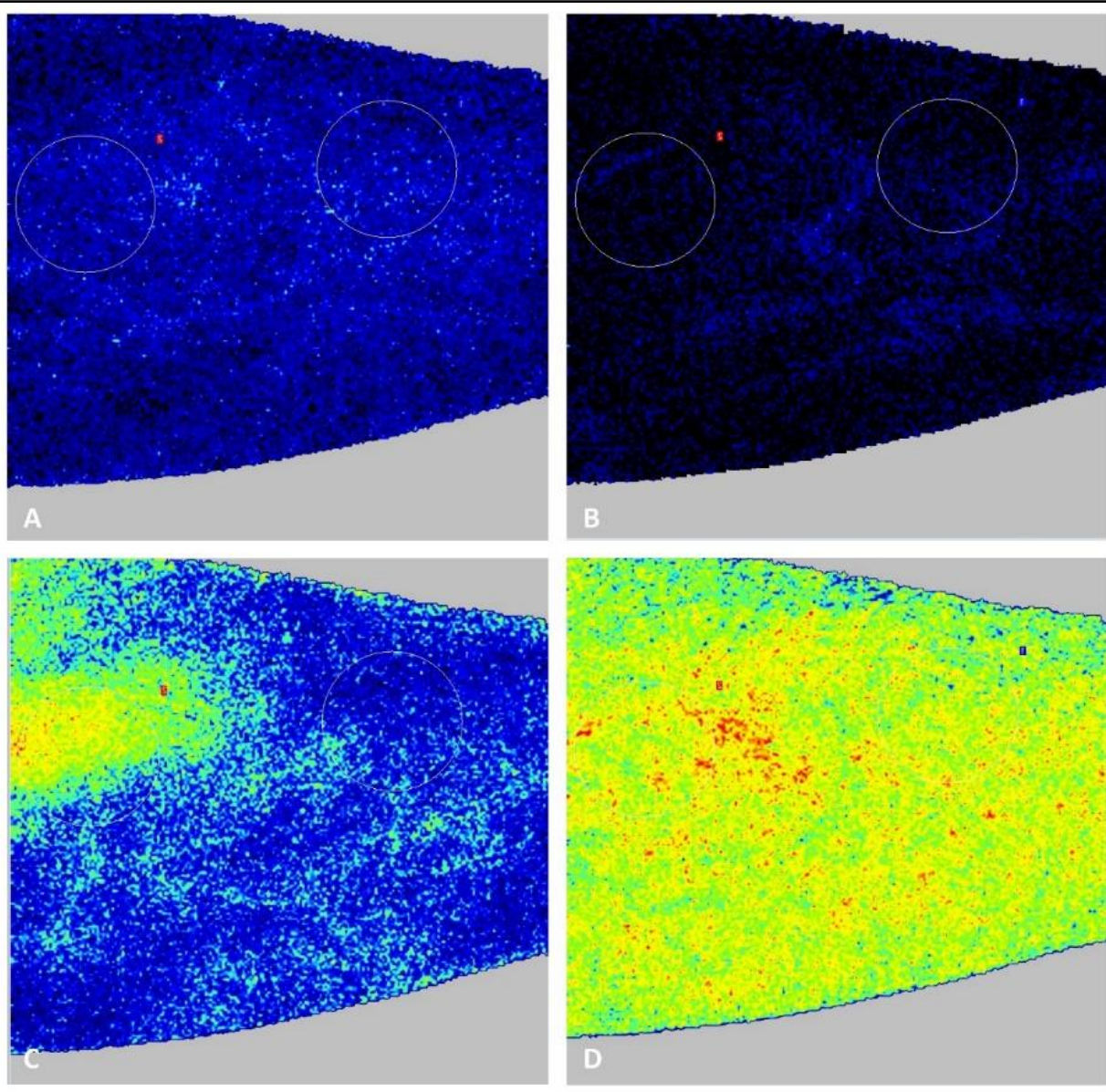
**Ενδοθηλιακή δυσλειτουργία** = ανισορροπία μεταξύ παραγόντων με αγγειοδιασταλτικές, αντιμιτογενετικές και αντιθρομβογενετικές ιδιότητες (παράγοντες «χαλάρωσης» που προέρχονται από το ενδοθήλιο) και παραγόντων με αγγειοσυσπαστικές, προθρομβωτικές και πολλαπλασιαστικές ιδιότητες (παράγοντες «συστολής» που προέρχονται από το ενδοθήλιο)

# Μέθοδοι εκτίμησης ενδοθηλιακής λειτουργίας

- Ενδοθηλιακά κύτταρα ↑↑ φαινοτυπική ετερογένεια (δομή, λειτουργία) μεταξύ διαφορετικών σημείων του αγγειακού δέντρου
- Οι παρατηρήσεις από έναν τύπο αγγείων δεν μπορούν να γενικευτούν και να εφαρμοστούν σε διαφορετικά αγγεία

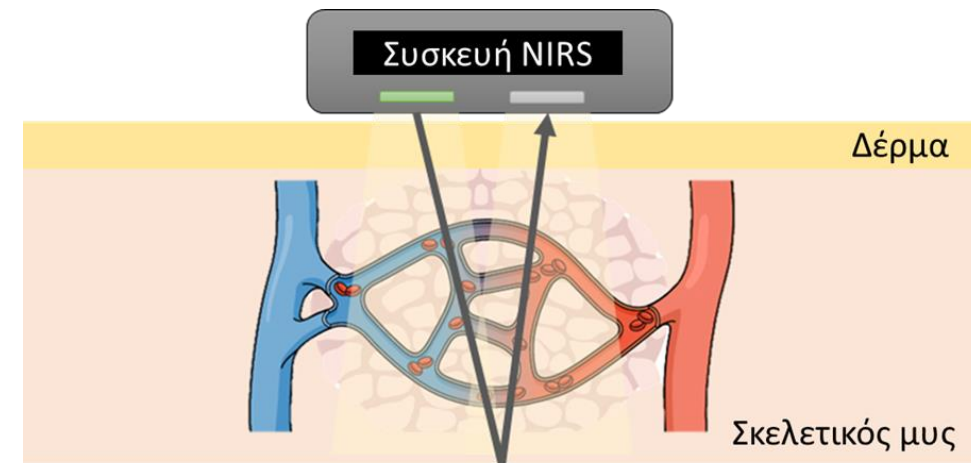


# Μέθοδοι εκτίμησης ενδοθηλιακής λειτουργίας



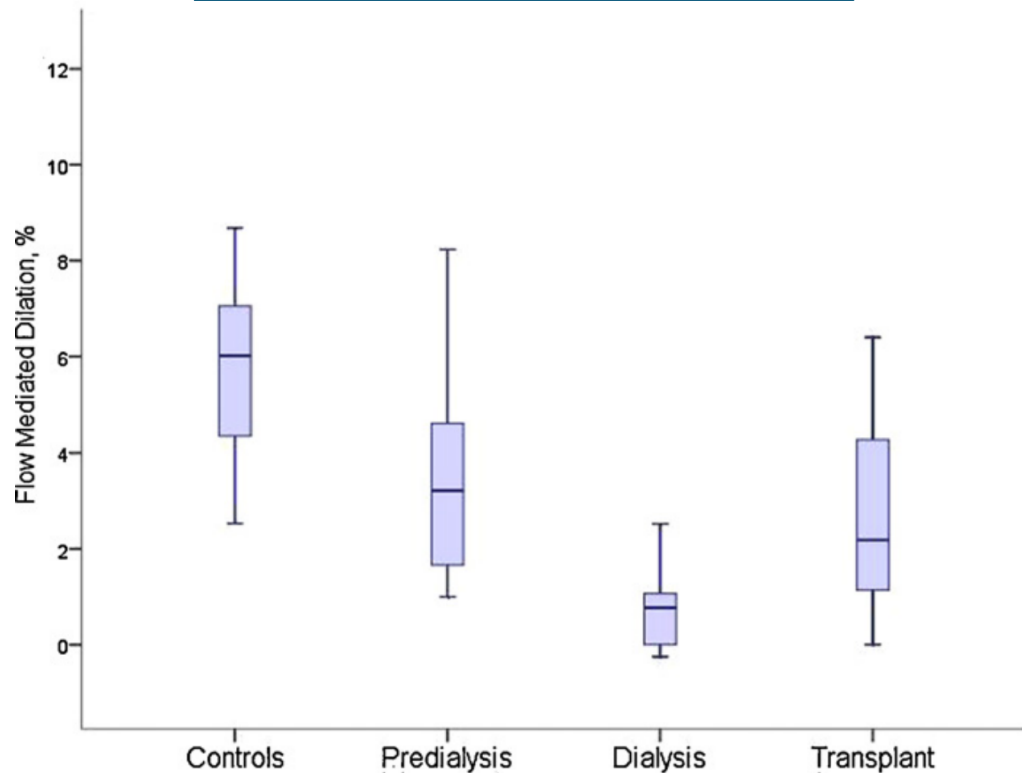
## Near-infrared spectroscopy

- Σχετικά νέα, μη επεμβατική μέθοδος με υψηλή **αναπαραγωγιμότητα** και **εγκυρότητα**
- Αξιολογεί την οξυγόνωση των ιστών και μπορεί να παρέχει πολύτιμες πληροφορίες σχετικά με την **τοπική κατανάλωση οξυγόνου και τη ροή του αίματος**
- Τροποποιημένη εκδοχή του **νόμου Beer-Lambert** «ένα μέρος του φωτός που μεταδίδεται μέσω ενός διαλύματος που περιέχει μία έγχρωμη ένωση (χρωμοφόρο) απορροφάται από την ένωση»
- Το σήμα του NIRS στους ανθρώπινους ιστούς προέρχεται κυρίως από την **απορρόφηση του φωτός από την αιμοσφαιρίνη** (αμελητέα από μυοσφαιρίνη και κυτοχρωμική οξειδάση) → οξυγονωμένη, αποξυγονωμένη, ολική
- Μυϊκή οξυγόνωση και μικροκυκλοφορία (Δοκιμασία απόφραξης αγγείου (vascular occlusion test), άσκηση), εγκεφαλική οξυγόνωση, άλλοι ιστοί, κλ.π.



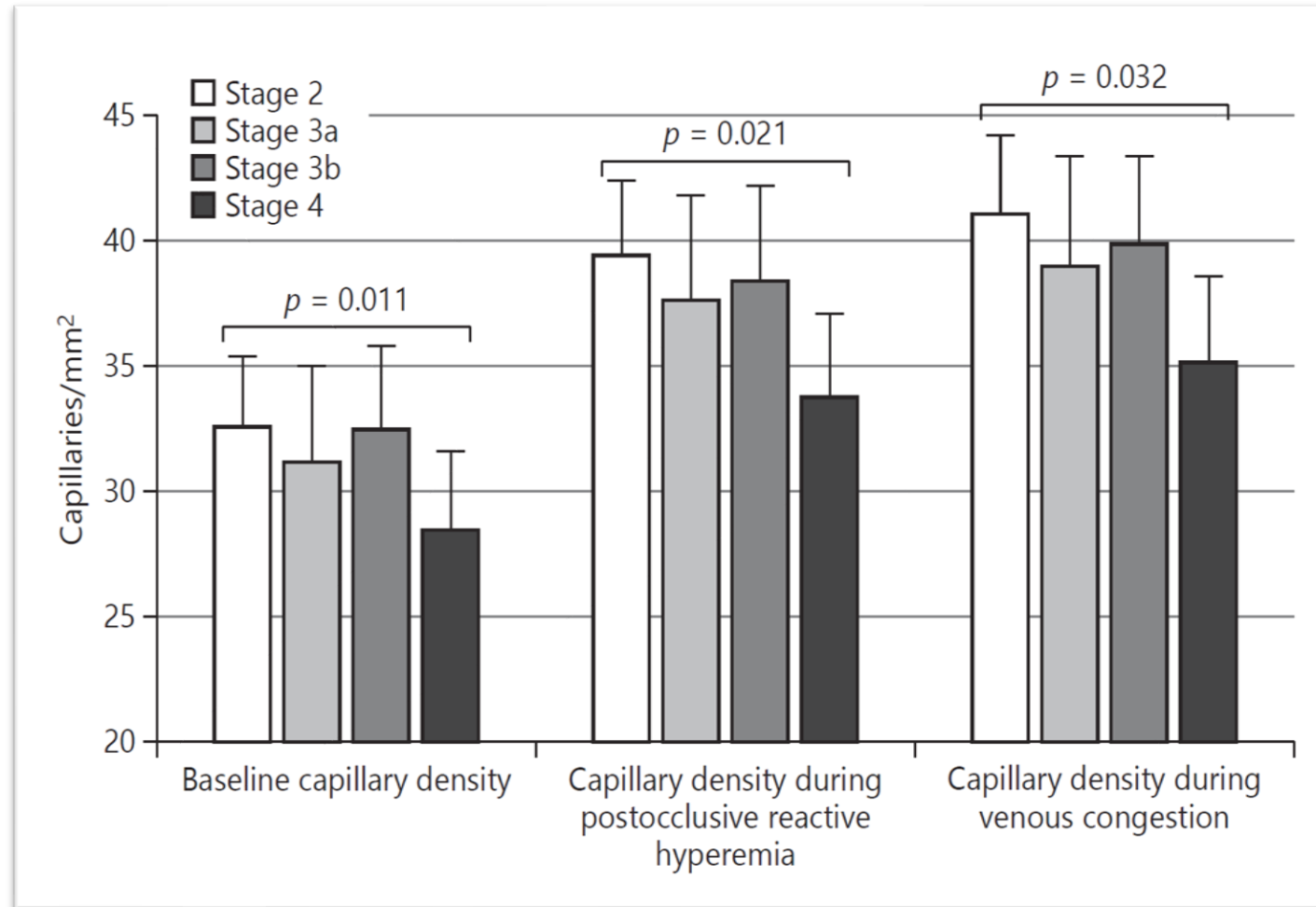
# Ενδοθηλιακή λειτουργία σε ασθενείς με ΧΝΝ

n=76 CKD (18 pre-dialysis, 18 dialysis, 22 KTRs) & 65 controls  
Brachial FMD



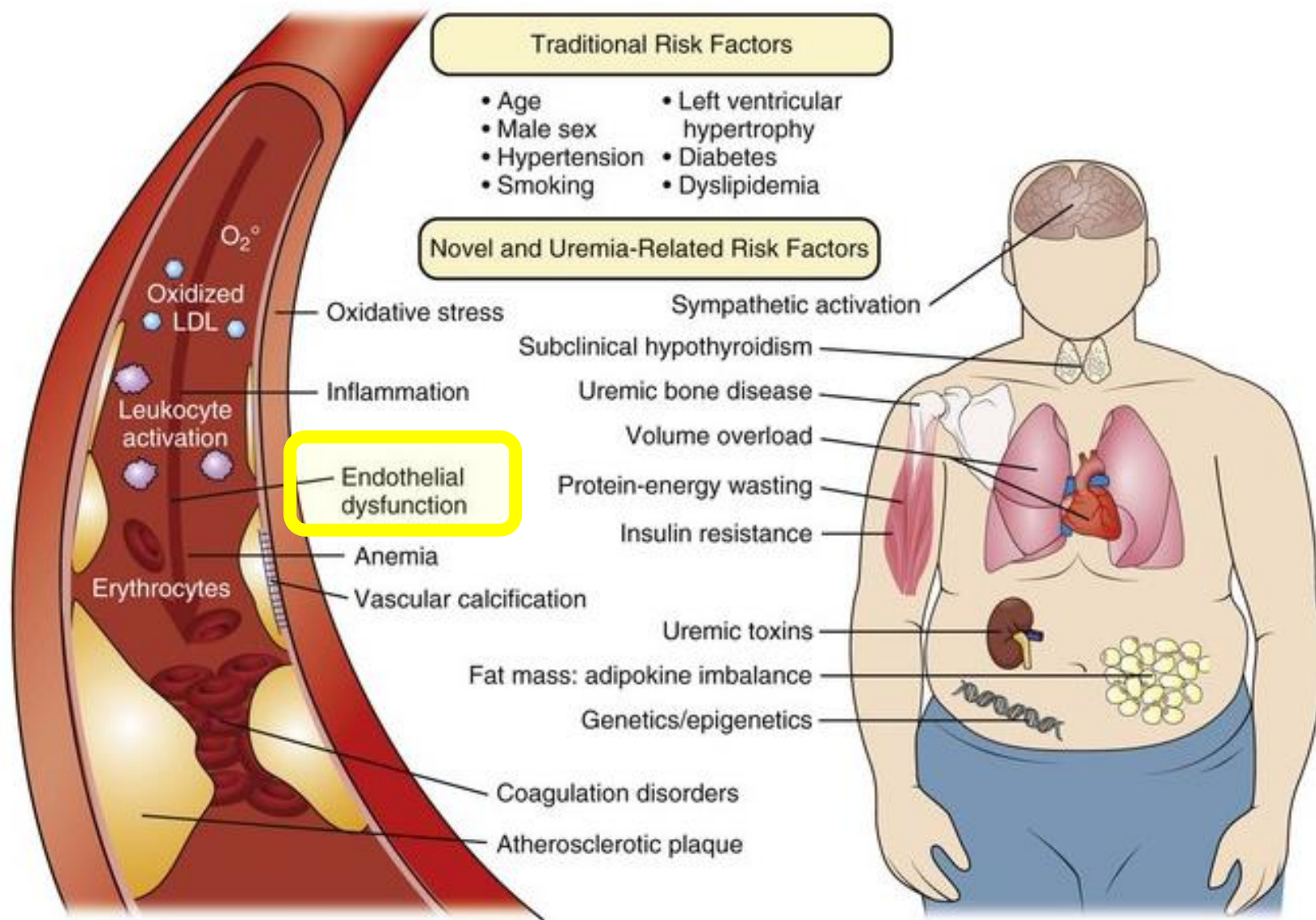
Recio-Mayoral et al. Atherosclerosis 2011

n=96 CKD (G2-G4)  
Nailfold videocapillaroscopy



Schoina M et al. Hypertens Res 2020

# Παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου σε ασθενείς με ΧΝΝ



# Ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και καρδιαγγειακός κίνδυνος στην ΧΝΝ

304 G1-G5 patients  
f-up=41 months

**Table 4.** Univariate and multivariate COX analysis predicting for cardiovascular outcomes (a composite of 89 fatal and nonfatal events)<sup>a</sup>

	Crude analysis		Model 1		Model 2		Model 3	
<b>Panel A: in all patients (n = 304)</b>								
FMD (%)	0.59 (0.49–0.70)	<0.001	0.55 (0.40–0.76)	<0.001	0		0.55 (0.40–0.76)	<0.001
IMT (mm)	1.37 (1.16–1.61)	<0.001	0		1.07 (0.82–1.39)	0.6	1.06 (0.8–1.38)	0.7
HsCRP(mg/L)	1.06 (1.04–1.08)	<0.001	1.07 (1.04–1.10)	<0.001	1.05 (1.03–1.08)	<0.001	1.07 (1.04–1.10)	<0.001
<b>Panel B: in nondiabetic patients only (n = 231)</b>								
FMD (%)	0.50 (0.39–0.65)	<0.001	0.67 (0.48–0.93)	0.02	0		0.67 (0.48–0.93)	0.02
IMT (mm)	1.56 (1.21–2.01)	0.001	0		0.96 (0.65–1.40)	0.8	0.96 (0.64–1.43)	0.8
HsCRP (mg/L)	1.08 (1.05–1.11)	<0.001	1.05 (1.01–1.09)	0.01	1.07 (1.04–1.10)	<0.001	1.05 (1.01–1.09)	0.01

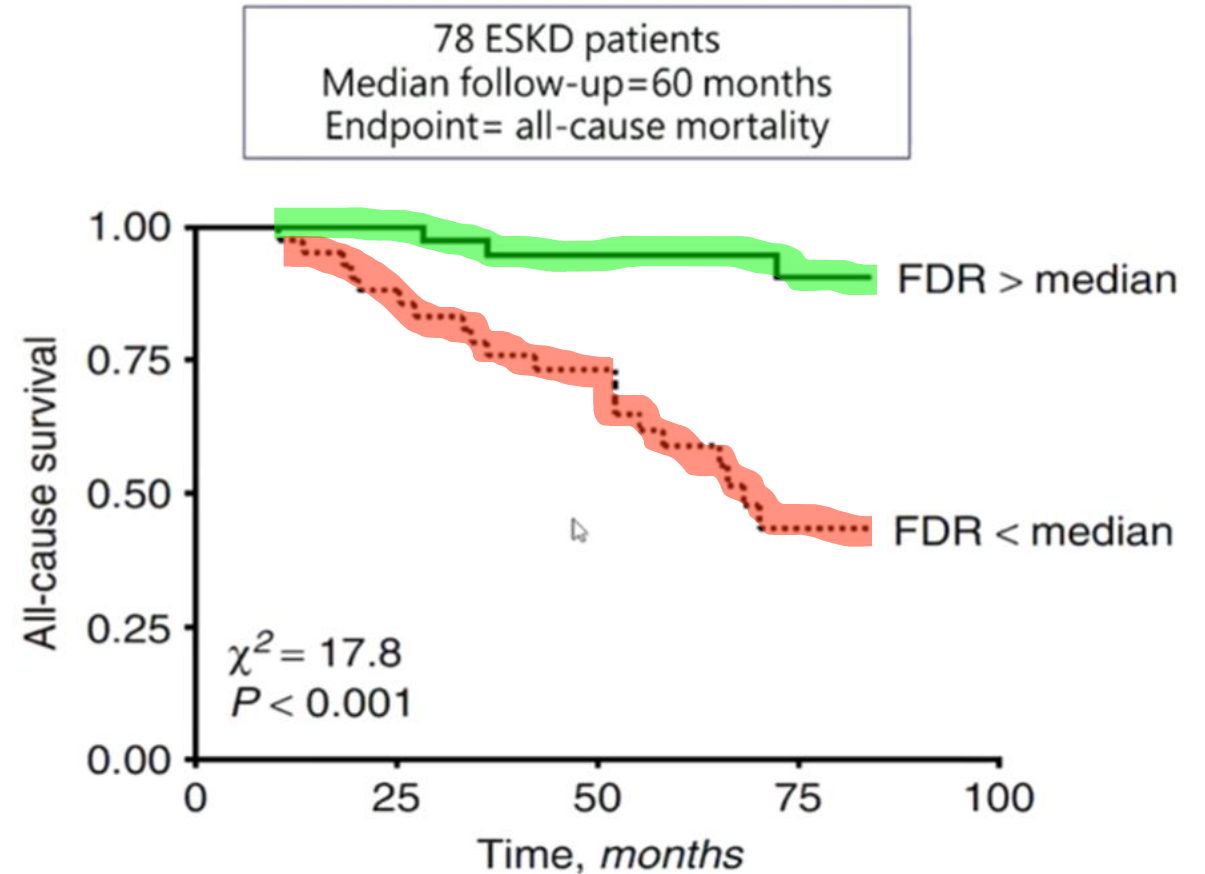
<sup>a</sup>Represented are HR (and 95%CI) in univariate (crude) Cox model and after different adjustments. Models 1–3 show different combinations of the variables of interest after adjustment for age (per year), sex (women as reference), SBP (per mmHg), total cholesterol (per mg/dL), eGFR (per mL/min), diabetes (absence as reference) and medical history of cardiovascular disease (absence as reference) at baseline. In Panel B, the same analysis is contemplated excluding diabetic patients, and therefore multivariate adjustment does not include diabetes mellitus. HsCRP, high-sensitivity c-reactive protein.

# Ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και καρδιαγγειακός κίνδυνος στην ΧΝΝ-ΤΣ

**Table 3.** Cox regression for all-cause mortality in ESRD patients

UNIVARIABLE			
Variable	RR and 95% CI	P value	Wald Z-value
Age years	1.05 (1.02–1.09)	0.0025	3.020
Gender 0-M, 1-F	0.64 (0.24–1.75)	0.389	-0.980
Diabetes 0-no, 1-yes	2.23 (0.65–7.60)	0.203	0.712
Body mass index kg/m <sup>2</sup>	1.04 (0.93–1.16)	0.477	1.274
Duration HD months	1.0 (0.99–1.02)	0.919	1.056
Systolic BP (mmHg)	1.02 (1.0–1.03)	0.0321	2.128
Diastolic BP (mmHg)	0.97 (0.93–1.01)	0.081	-1.749
LV mass index (g/m <sup>2</sup> )	1.02 (1.01–1.03)	0.0212	2.390
Carotid IMT μm	1.02 (1.01–1.04)	0.0006	3.524
Aortic PWV m/s	1.29 (1.17–1.42)	0.00001	4.979
Flow debt repayment (10%)	0.59 (0.48–0.73)	0.00001	-4.786
Smoking pack/years	1.03 (1.01–1.05)	0.0004	3.519
Hemoglobin g/L	0.96 (0.87–1.05)	0.363	-0.938
Total cholesterol mmol/L	1.10 (0.75–1.62)	0.751	0.495
HDL-C mmol/L	3.13 (0.90–10.9)	0.0728	1.798
LDL-C mmol/L	1.01 (0.57–1.63)	0.959	0.052
Triglycerides mmol/L	1.18 (0.82–1.69)	0.368	0.903
Serum albumin g/L	0.79 (0.67–0.92)	0.0023	-3.055
Serum CRP mg/L	2.53 (1.60–4.00)	0.0001	3.963
Homocystein μmol/L	1.00 (0.96–1.03)	0.509	-0.851
MULTIVARIABLE			
Flow debt repayment (10%)	0.69 (0.56–0.85)	0.0006	-3.417
Aortic PWV m/s	1.16 (1.04–1.29)	0.0091	2.608

Abbreviations are: HD, hemodialysis; BP, blood pressure; LV, left ventricular; IMT, intima-media thickness; PWV, pulse wave velocity; HDL, high-density lipoproteins; LDL, low-density lipoproteins; CRP, C-reactive protein.



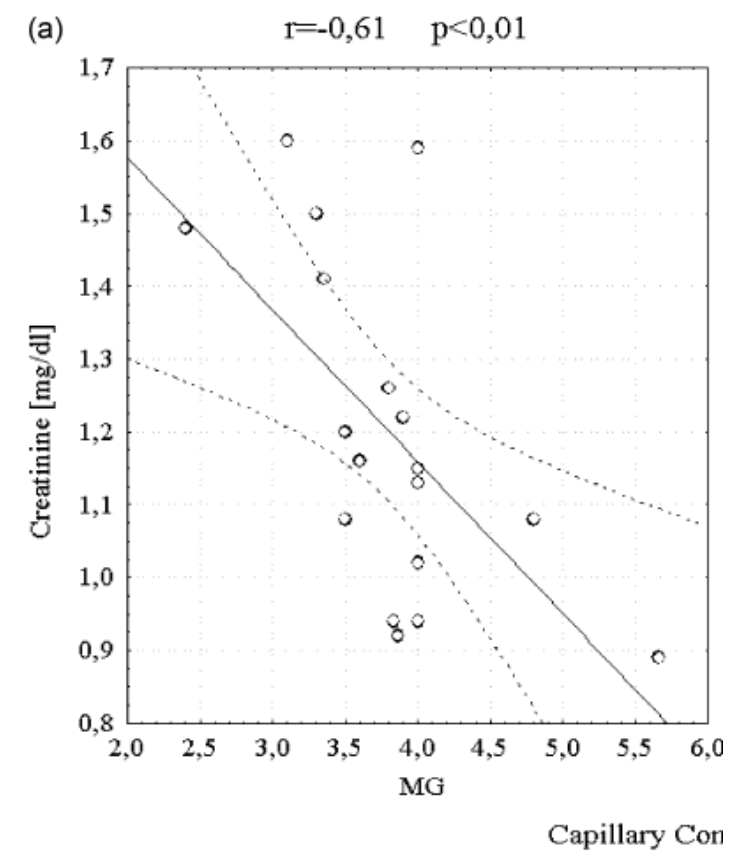
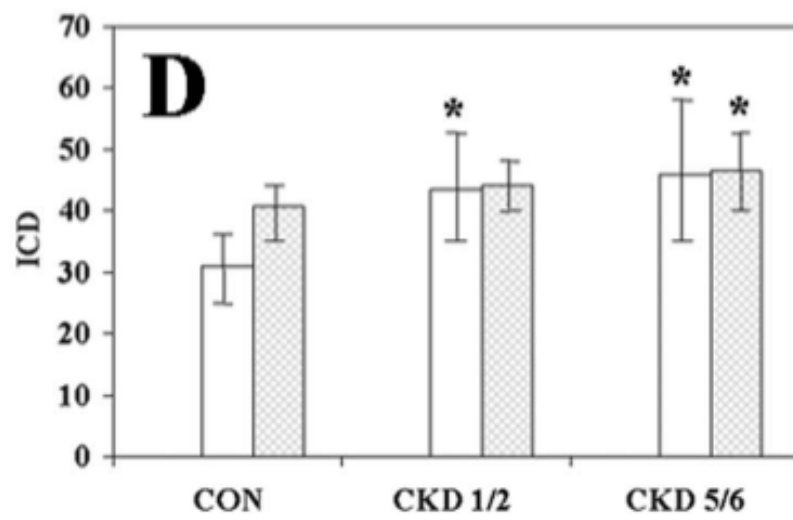
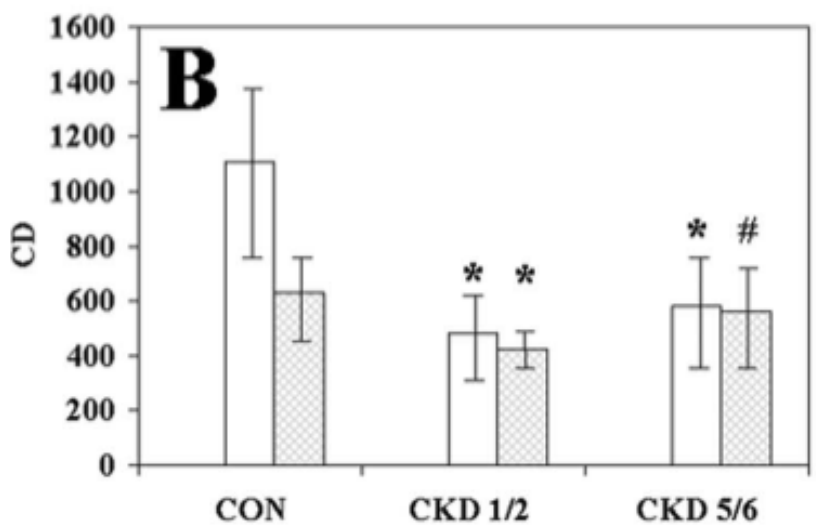
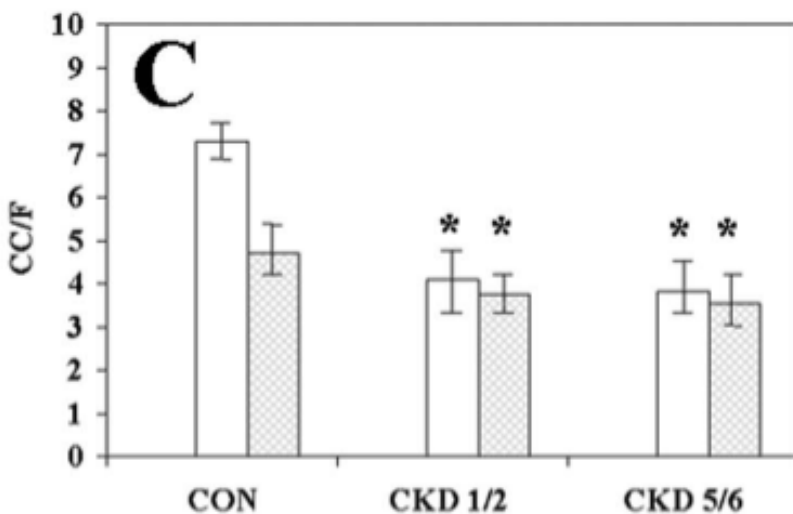
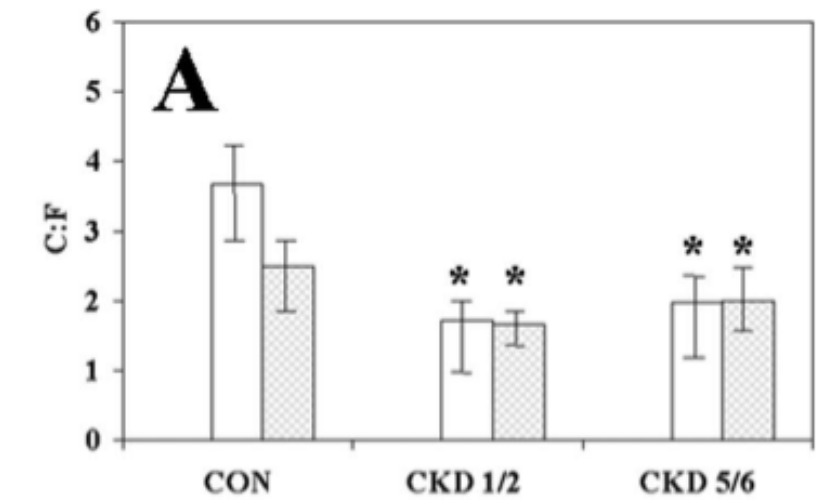
**Fig. 2.** Probability of all-cause survival between patients with flow debt repayment (FDR) > or < median value.

# Ενδοθηλιακή δυσλειτουργία στην ΧΝΝ

*Ο ρόλος της στην μυϊκή λειτουργία*

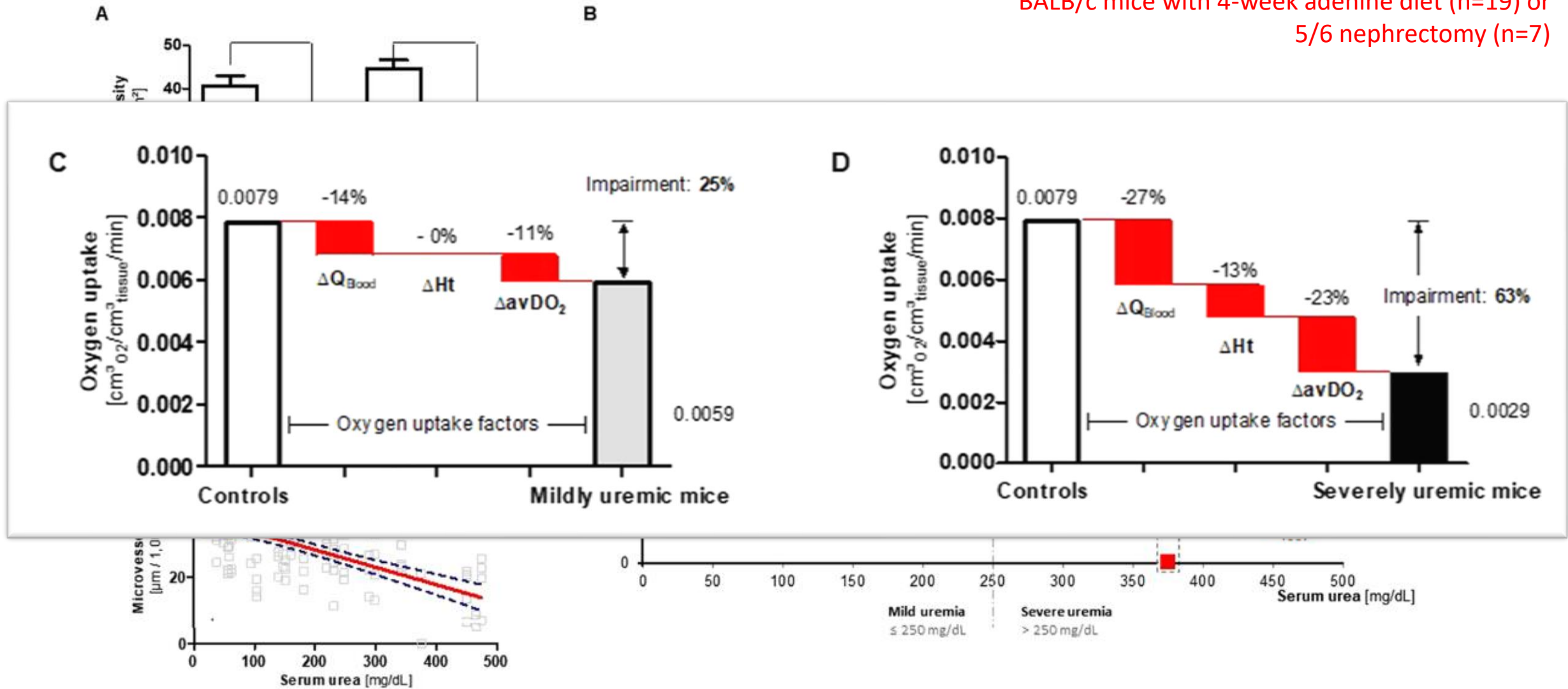
# Τριχοειδική πυκνότητα σκελετικών μυών στην ΧΝΝ – πειραματικά μοντέλα

Male Wistar rats underwent sham operation (CON), uninephrectomy (CKD 1/2) and subtotal nephrectomy (CKD 5/6). Muscle samples (locomotor, the gastrocnemius muscle, and postural, the longissimus thoracis muscle)



# Τριχοειδική πυκνότητα σκελετικών μυών στην ΧΝΝ – πειραματικά μοντέλα

BALB/c mice with 4-week adenine diet (n=19) or 5/6 nephrectomy (n=7)



# Τριχοειδική πυκνότητα σκελετικών μυών στην ΧΝΝ – ex vivo μελέτες

N=22 ασθενείς με ΧΝΝ-ΤΣ και 20 μάρτυρες

Βιοψίες σκελετικών μυών (κοιλιακού τοιχώματος)

**Table 4.** Capillarization of muscle and the number of capillary contacts per muscle fibre and capillaries per muscle fibre in the renal failure patient (RFP) and control (CON) groups

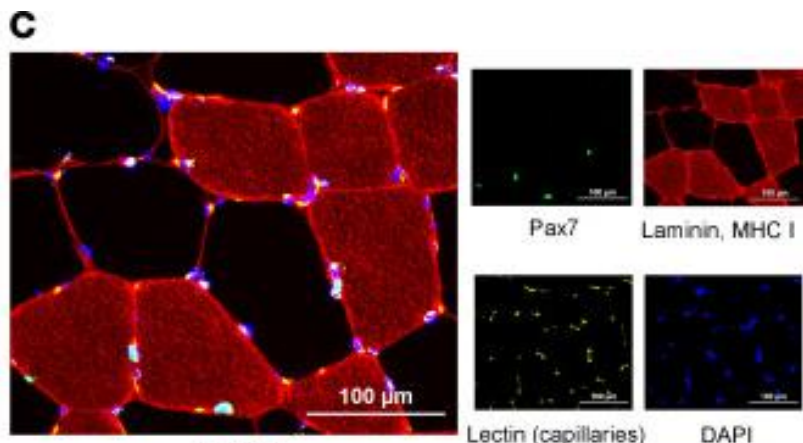
Capillary factors	RFP	CON
CD/mm <sup>2</sup>	320±60	340±90
CC/F	3.0±0.4	4.0±0.5 <sup>a</sup>
C:F	1.12±0.14	1.35±0.15 <sup>a</sup>

CD/mm<sup>2</sup>, capillary density per square millimetre of muscle tissue; CC/F, capillary contacts per muscle fibre; C:F, capillary-to-fibre ratio.

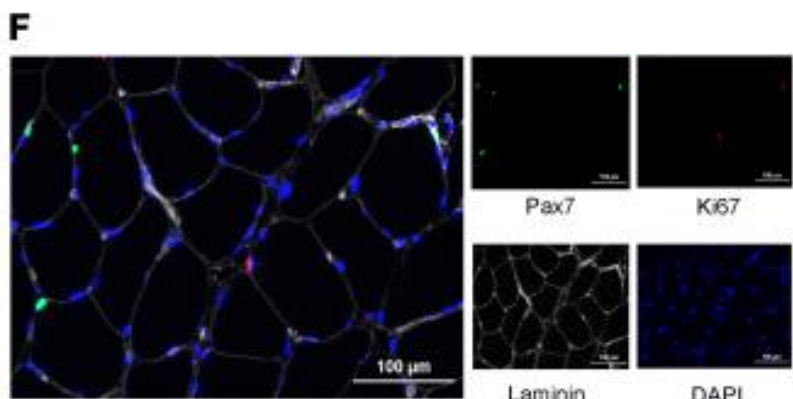
<sup>a</sup>Significant differences ( $P < 0.01$ ).

# Τριχοειδική πυκνότητα σκελετικών μυών στην ΧΝΝ – ex vivo μελέτες

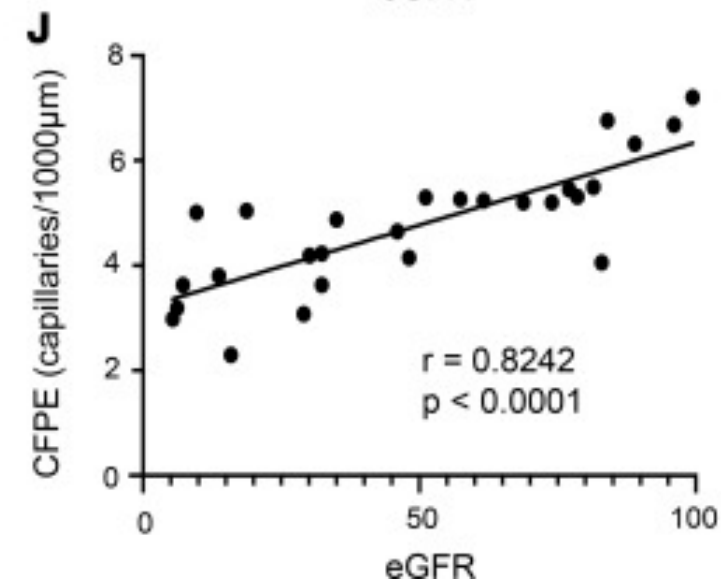
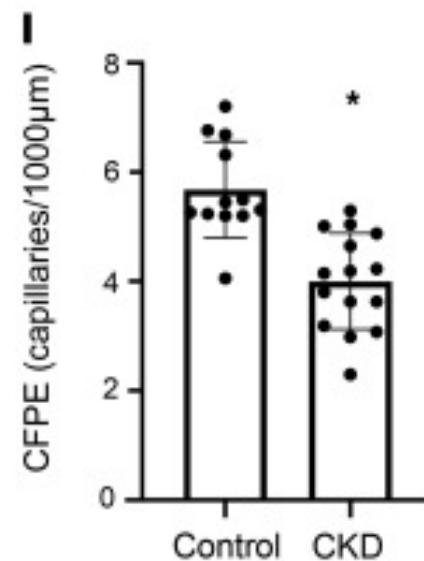
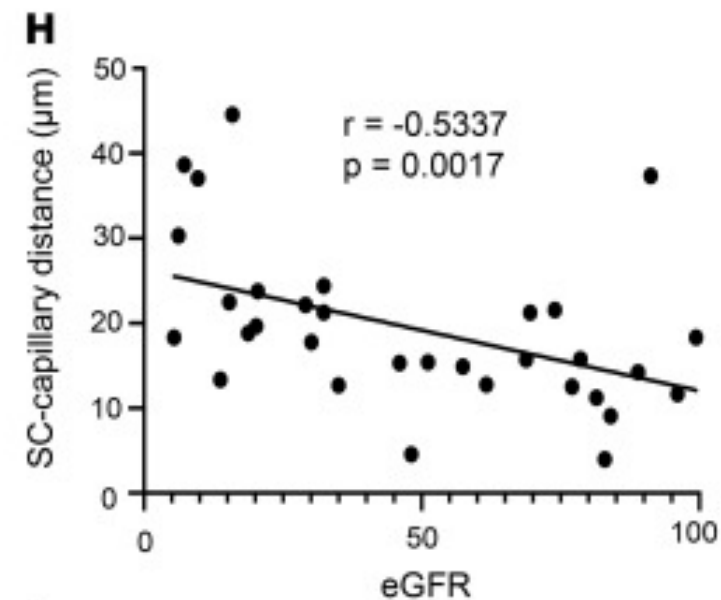
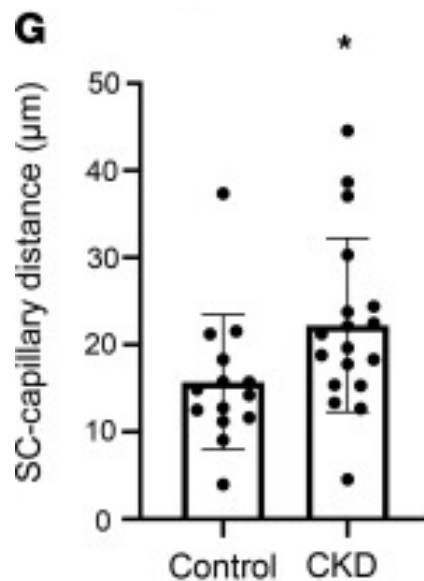
N=34 ασθενείς με ΧΝΝ και 16 μάρτυρες  
Βιοψίες σκελετικών μυών



Fused



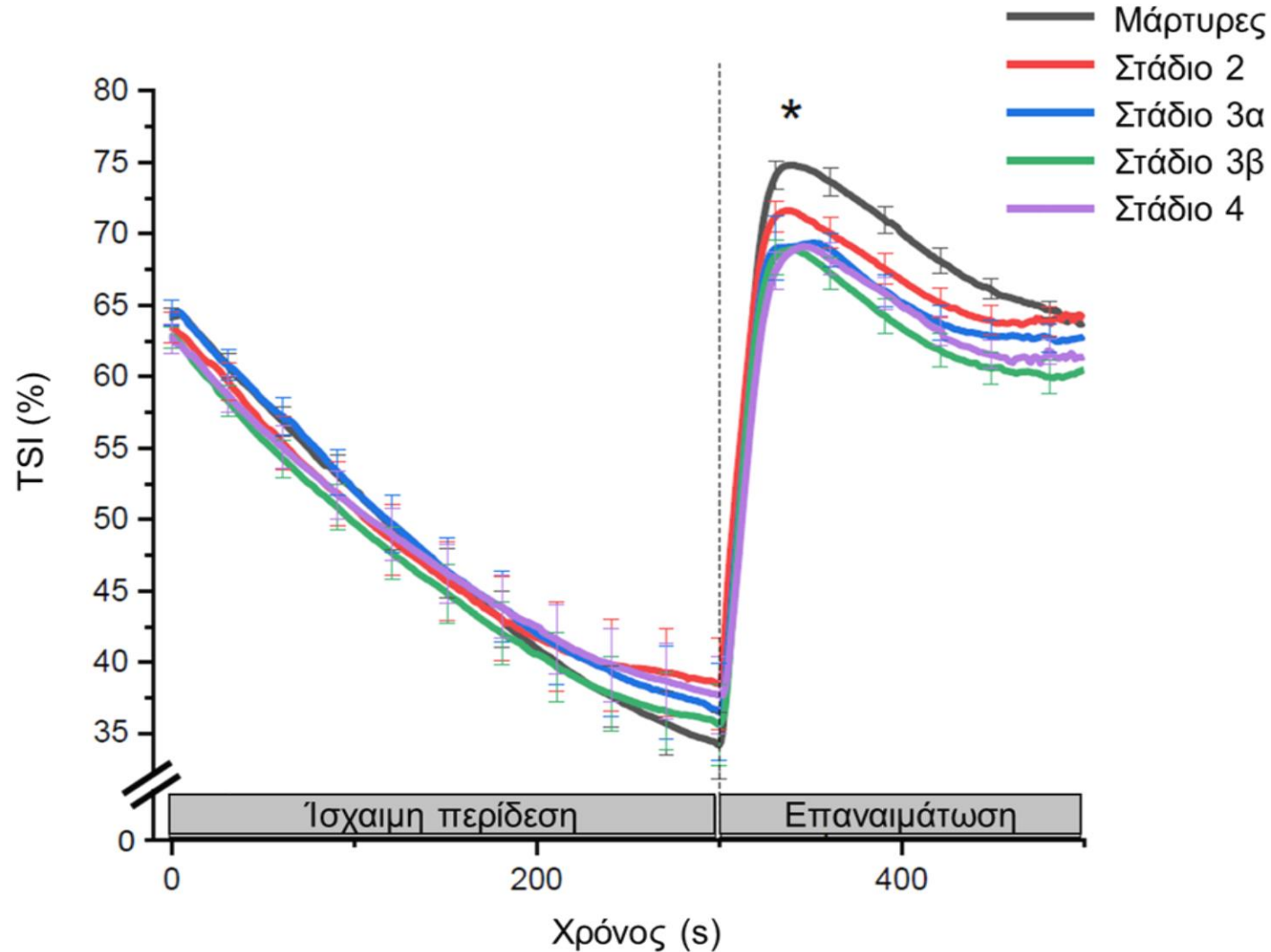
Fused



# Οξυγόνωση & μικροαγγειακή λειτουργία των σκελετικών μυών στην ΧΝΝ

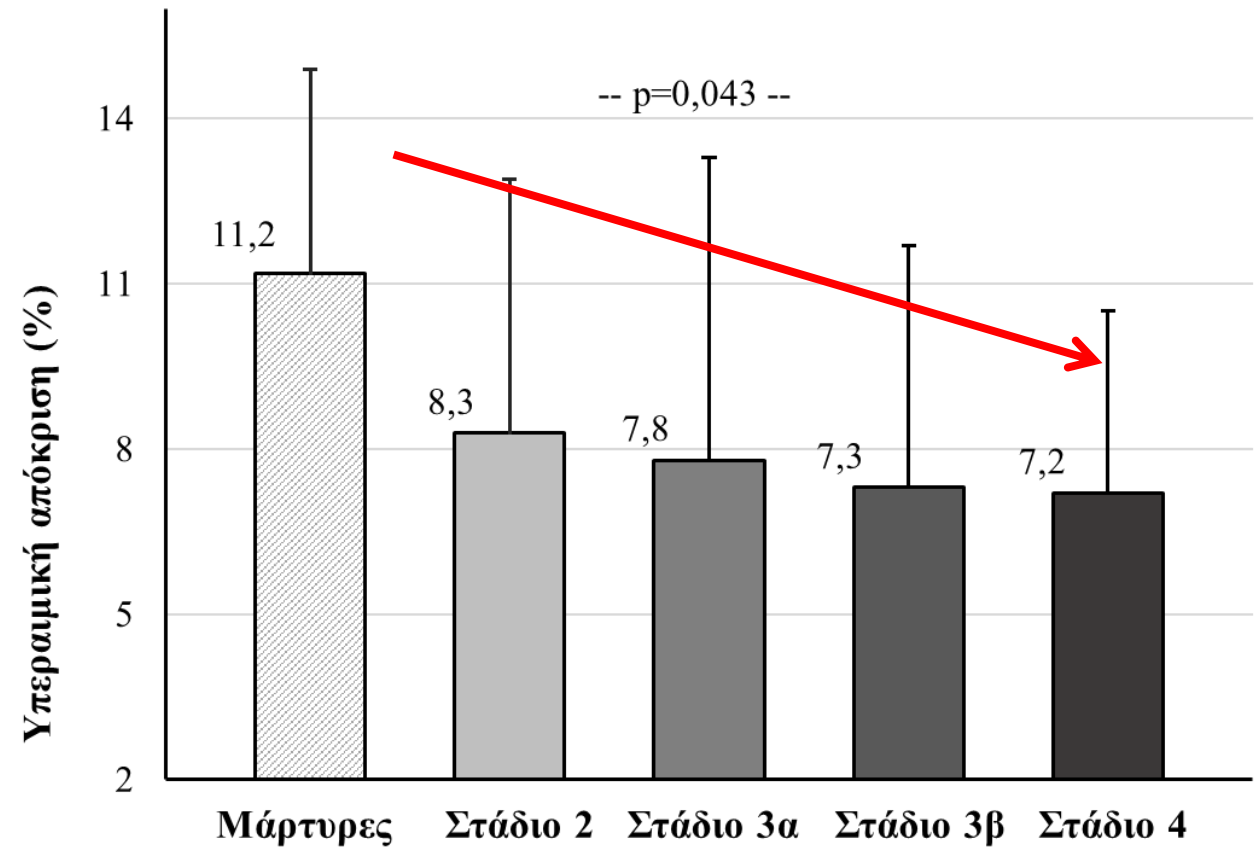
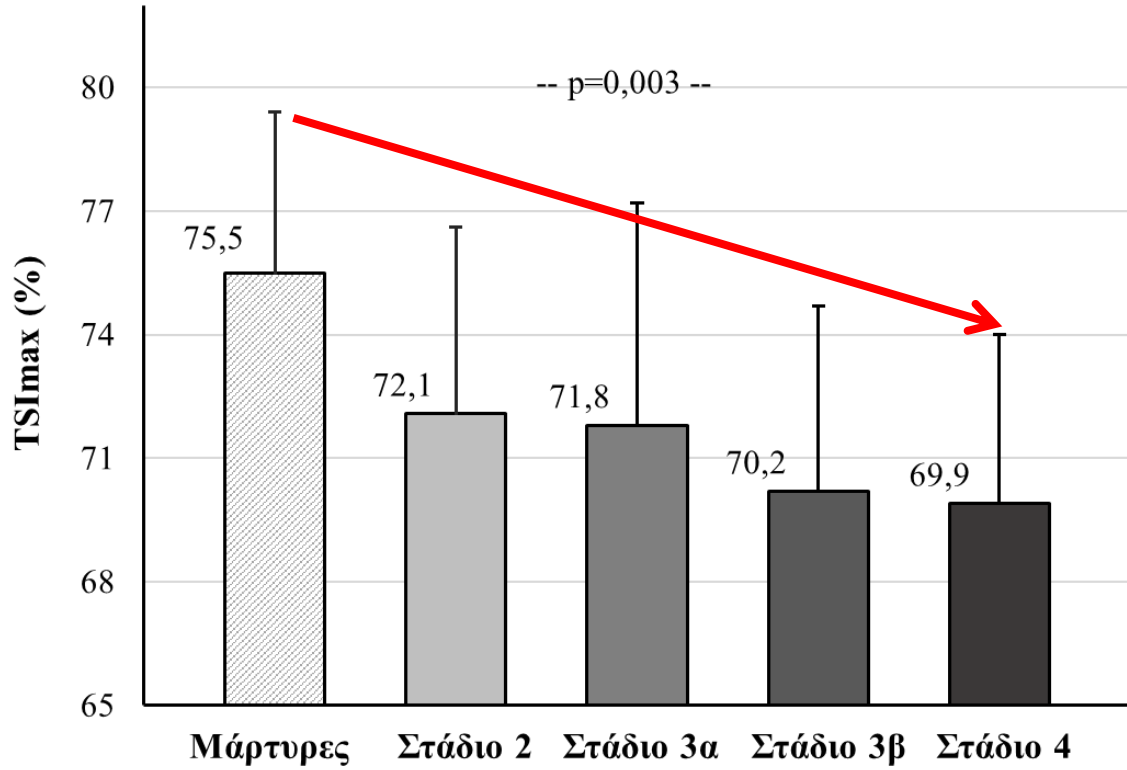
90 p  
(18 per CKD  
and

Measure  
oxygenation  
index (TSI%  
spectrosc  
during occl  
and during  
e



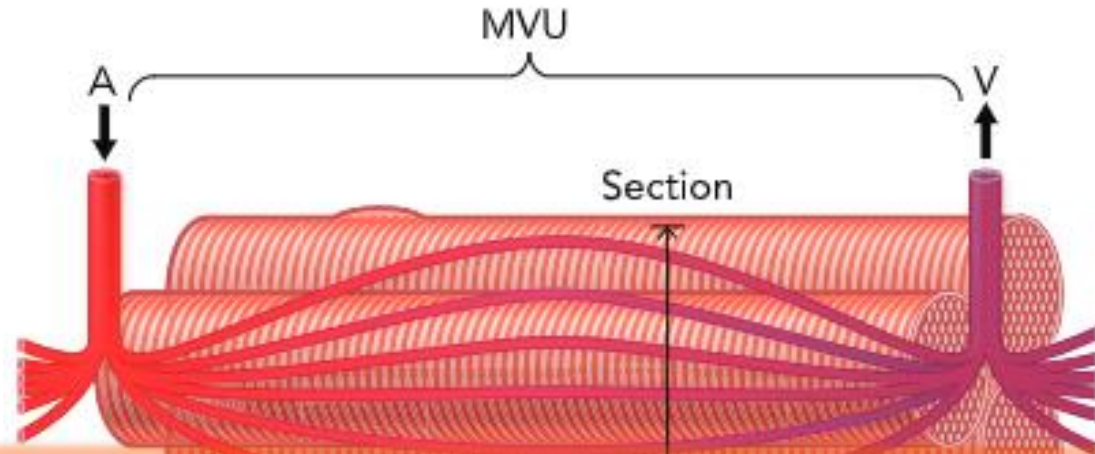
Μάρτυρες	p-value
3±2,9	0,354
3±9,7	0,278
0±10,2	0,116
0±0,04	0,070
5±3,9	<b>&lt;0,001</b>
2±12,0	<b>0,025</b>
3±0,47	<b>0,027</b>
3±0,51	0,200
2±3,7	<b>0,002</b>
6±3,7	0,075
0±11,7	0,246
3±14,1	0,205
3±11,2	0,061

# TSI κατά την επαναιμάτωση μεταξύ διαφορετικών σταδίων ΧΝΝ



## Παράγοντες που επηρεάζουν την λειτουργία των μυών

κορεσμός σε O<sub>2</sub>



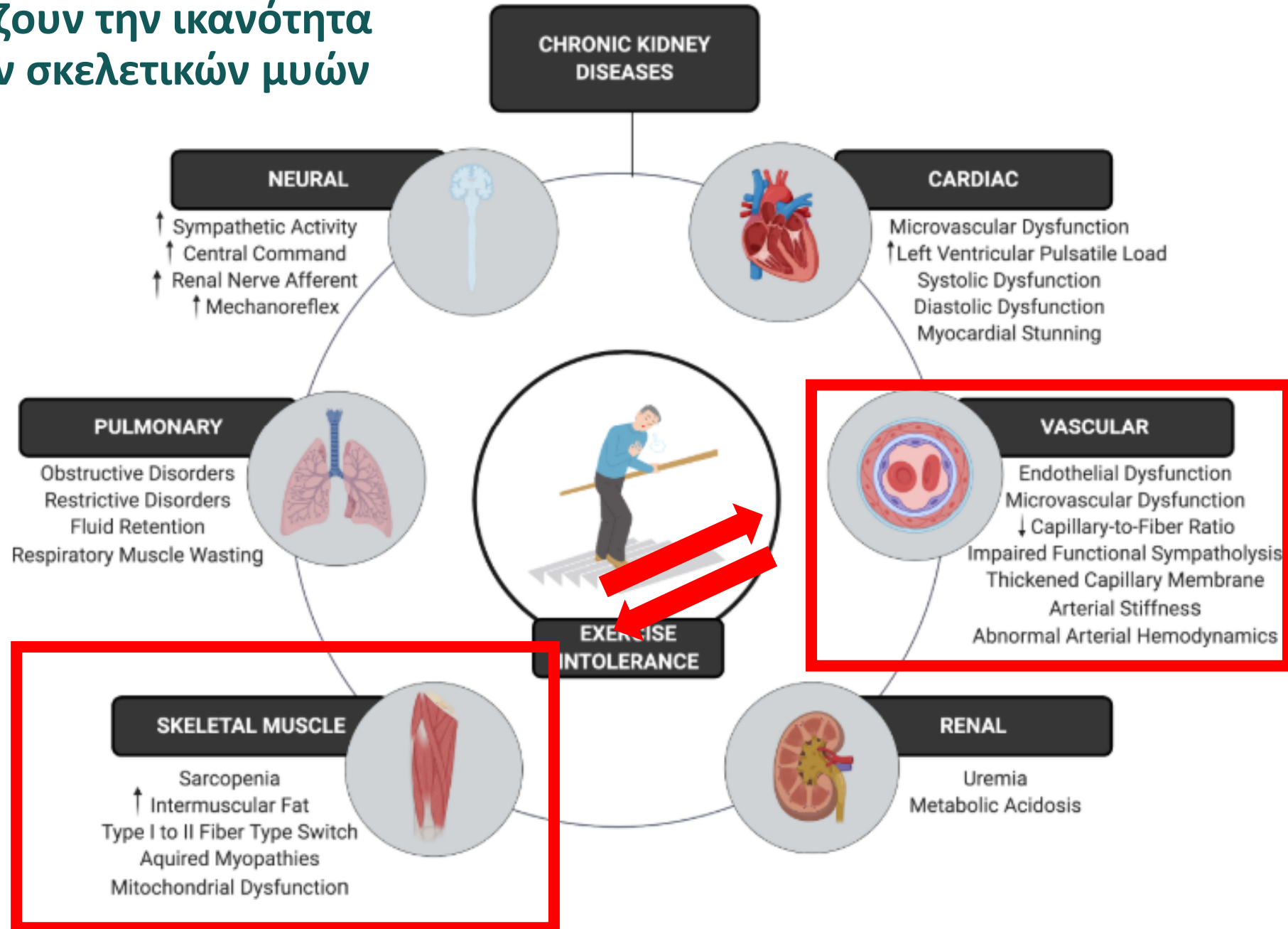
ο αριθμός και η κατανομή  
των τριχοειδών αγγείων  
εντός του σκελετικού μύος

**μεταφορά O<sub>2</sub> στα μυϊκά κύτταρα και τη  
χρησιμοποίησή του από τα μιτοχόνδρια**

ο ρυθμός/ταχύτητα εισόδου των ερυθρών  
αιμοσφαιρίων σε κάθε τριχοειδές

**ενδοθηλιακή λειτουργία  
microvascular responsiveness**

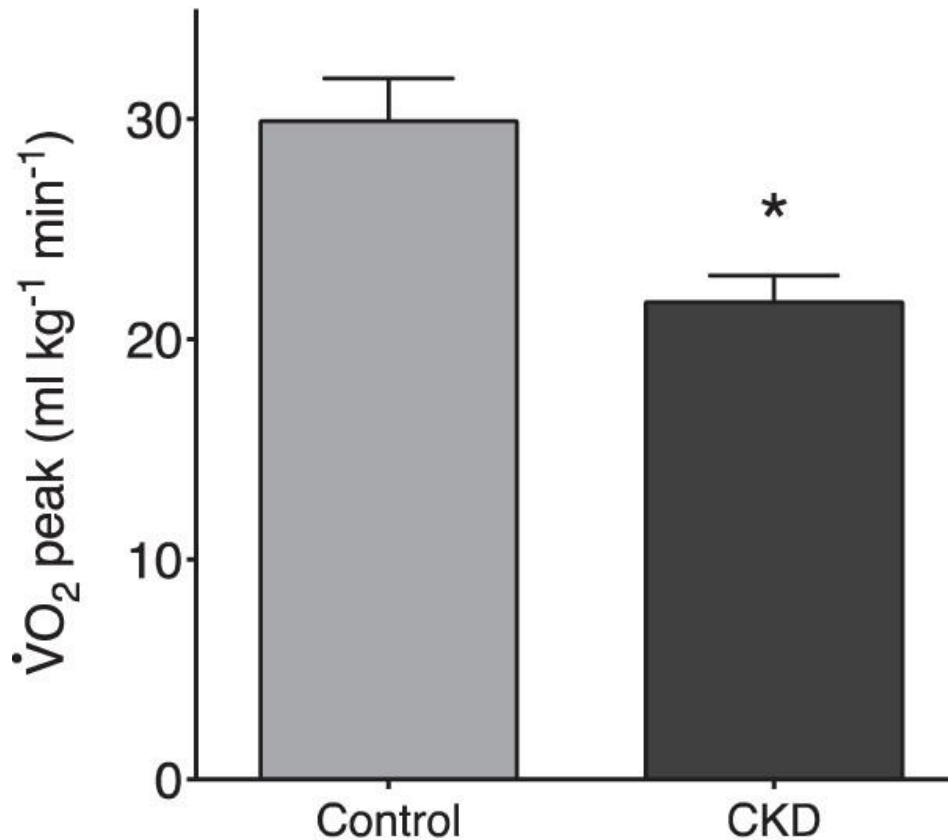
# Παράγοντες που επηρεάζουν την ικανότητα για άσκηση – ο ρόλος των σκελετικών μυών



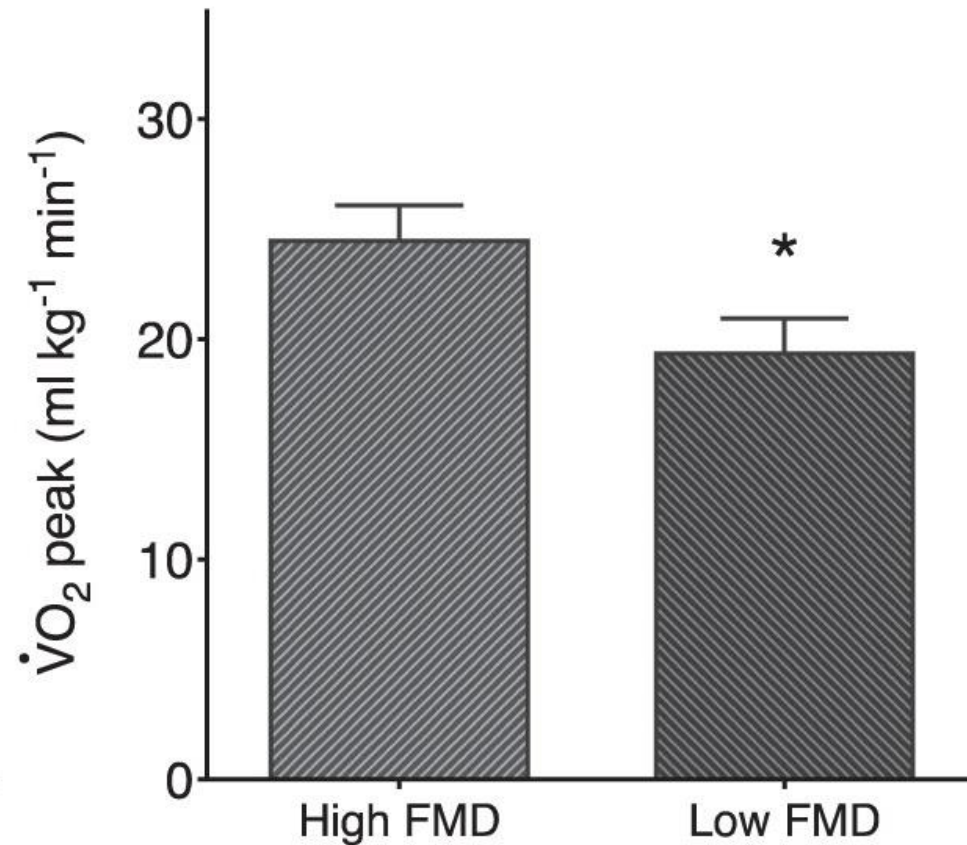
# Ικανότητα για άσκηση και ενδοθηλιακή λειτουργία σε ΧΝΝ

N=56 συμμετέχοντες (38 με ΧΝΝ και 21 μάρτυρες)

## A CONTROL vs. CKD



## C CKD



# Ενδοθηλιακή δυσλειτουργία στην ΧΝΝ

*Ο ρόλος της στην εγκεφαλική λειτουργία*

# Φυσιολογία εγκεφάλου

- CBF ~15% of the cardiac output and ~20% of the whole-body oxygen and energy supply at rest (50ml/100g/min).
- Brain has a remarkably high metabolic rate and requires a constant supply of oxygen in order to support the high rate of adenosine triphosphate (ATP) production that is required to remain in an electrically active state.

*Michna M, et al. Physiol Res. 2020*

- As brain activity increases (e.g. during the performance of a cognitive and/or physical task), oxygen consumption by the neurons also increases and cerebral blood flow (CBF) rises in order to meet the higher oxygen and substrate demands.
- As such, any decreases in cerebral perfusion and oxygenation can have a deleterious effect on brain function, impairing both the cognitive function and exercise ability.

*Theodorakopoulou et al. Nephrol Dial Transplant 2023*

# Εγκεφαλική οξυγόνωση και λειτουργία

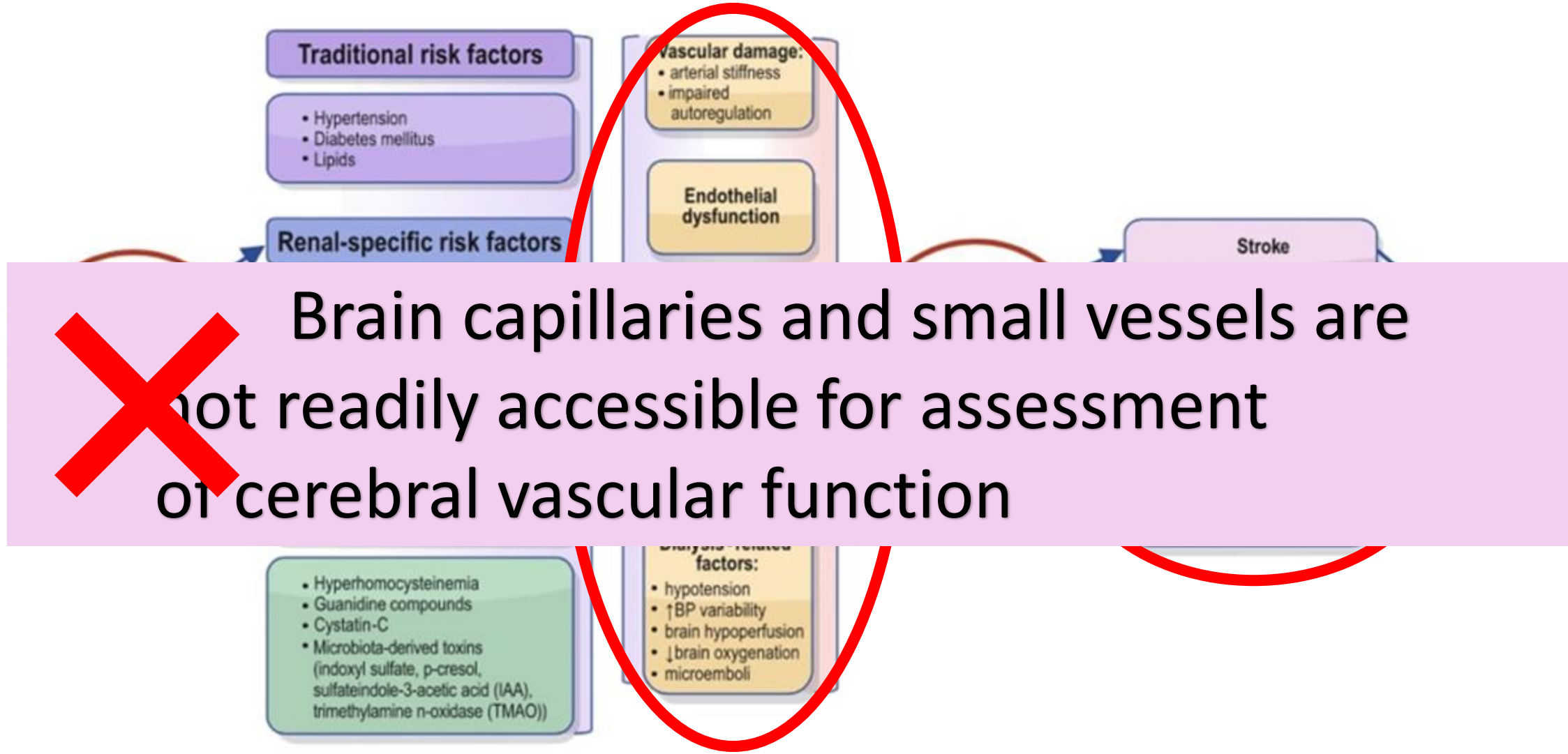
tissue oxygenation = the balance between oxygen supply and utilization



1. Blood oxygen carrying capacity (Hb concentration)
2. Arterial oxygen concentration and saturation
3. **Cerebral blood flow**
4. **Cerebral oxygen consumption**

**Αγγειακή  
λειτουργία**

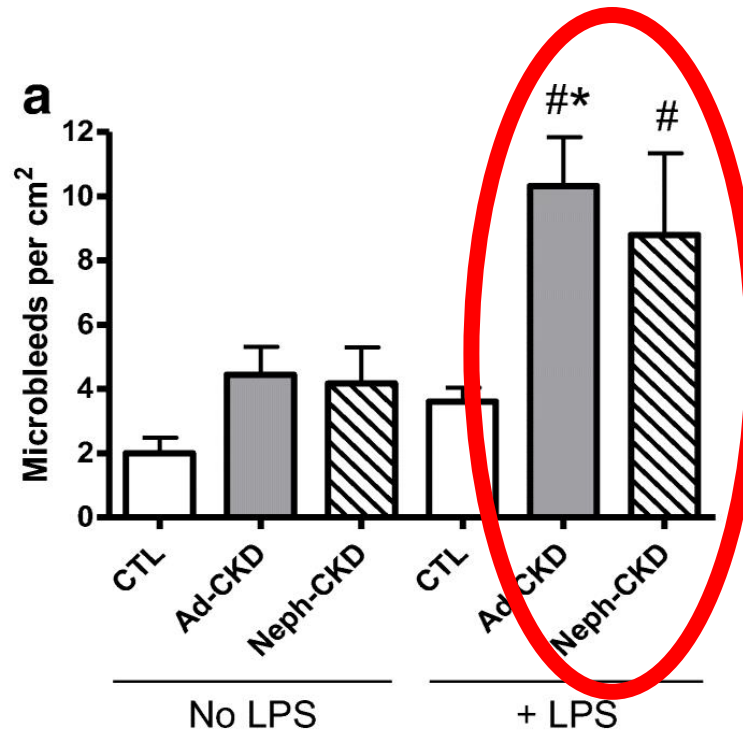
# Εγκεφαλική δυσλειτουργία στην ΧΝΝ – η «αγγειακή» υπόθεση



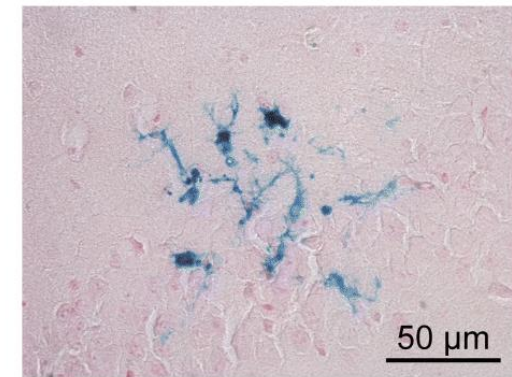
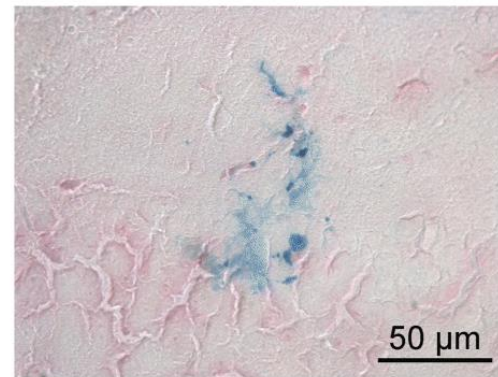
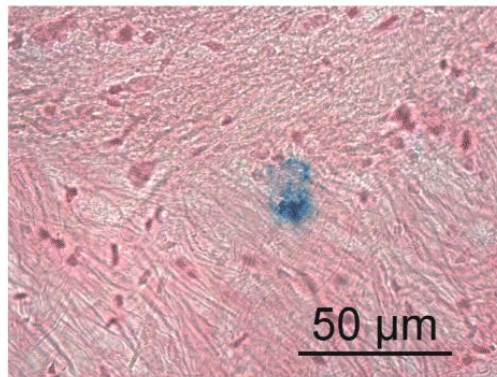
**FIGURE 1** | Possible mechanisms that can explain the association between chronic kidney disease and brain injury. FGF-23, fibroblast growth factor 23; PTH, parathyroid hormone; IAA, sulfateindole-3-acetic acid; TMAO, trimethylamine n-oxidase.

## Brain microbleeds in animal models with CKD

2 CKD models: adenine-induced tubulointerstitial nephritis and surgical 5/6 nephrectomy

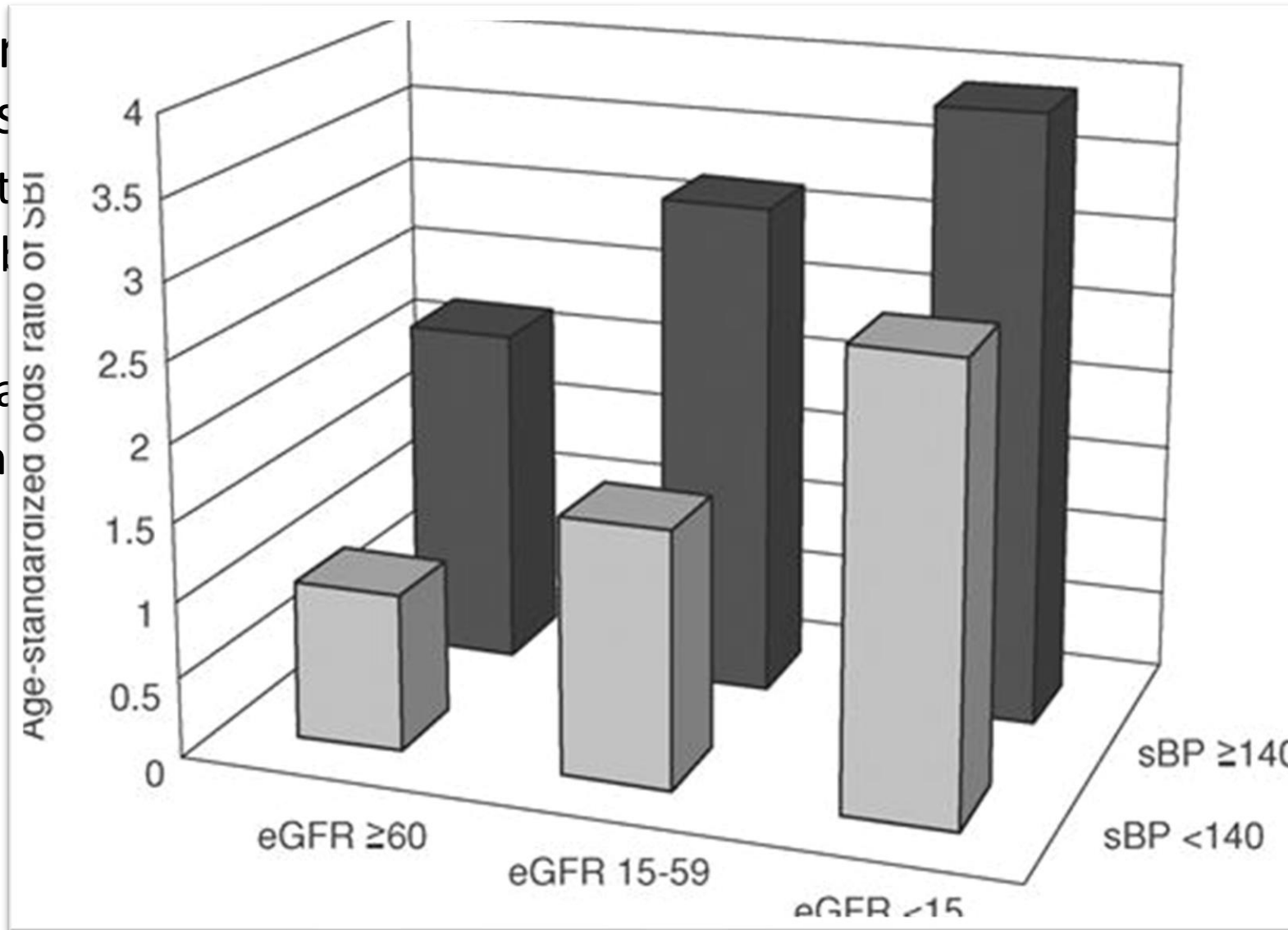


**b**

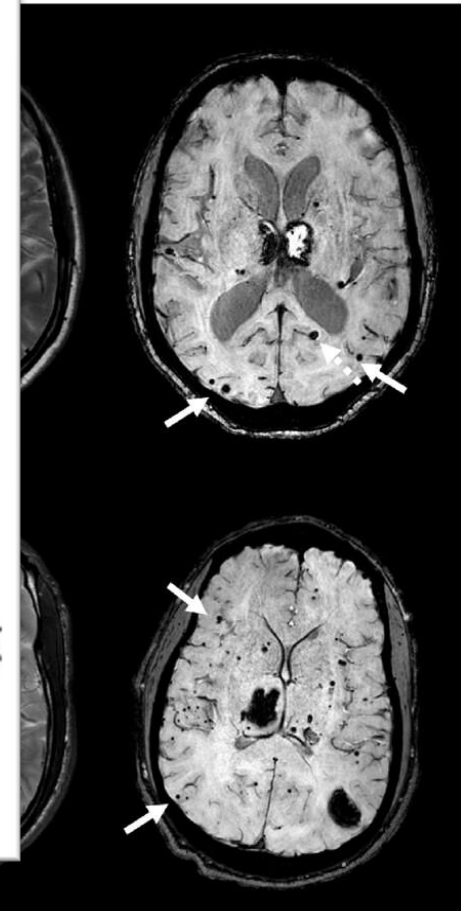


# Cerebral microvessels structure: imaging studies

- There is a strong association between CKD and brain structure. This is consistent with:
  - white matter hyperintensities
  - silent cerebral infarcts (SCI)
  - perivascular spaces
  - cerebral microbleeds



se and CKD.



# Silent cerebral infarctions: associations in CKD

503 pts with brain MRI from the SEFURI study; Stroop test for cognitive status

**Table 2** Logistic regression analysis of factors relevant to frontal lobe dysfunction

	Univariate P	Multivariate: Model 1		Multivariate: Model 2			
		OR	95%CI	P	OR	95%CI	P
Age	0.322						
Male sex	0.116	1.615	1.023–2.548	0.039			
Education (per year)	0.087						
Diastolic BP (mm <sup>-1</sup> Hg)	0.098						
eGFR (10 ml <sup>-1</sup> min <sup>-1</sup> per 1.73 m <sup>2</sup> )	0.012	0.816	0.708–0.940	0.005	0.854	0.743–0.983	0.027
Subclinical lacunar infarction (No.)	0.001				1.460	1.127–1.892	0.004
White matter lesions	0.061						

Abbreviations: BP, blood pressure; eGFR, estimated glomerular filtration rate; No., number; OR, odds ratio.

Model 1: age, sex, education, systolic and diastolic BP, and eGFR were included in the forward stepwise method of logistic analysis.

Model 2: MRI findings were added to Model 1.

# Retinal microvascular function

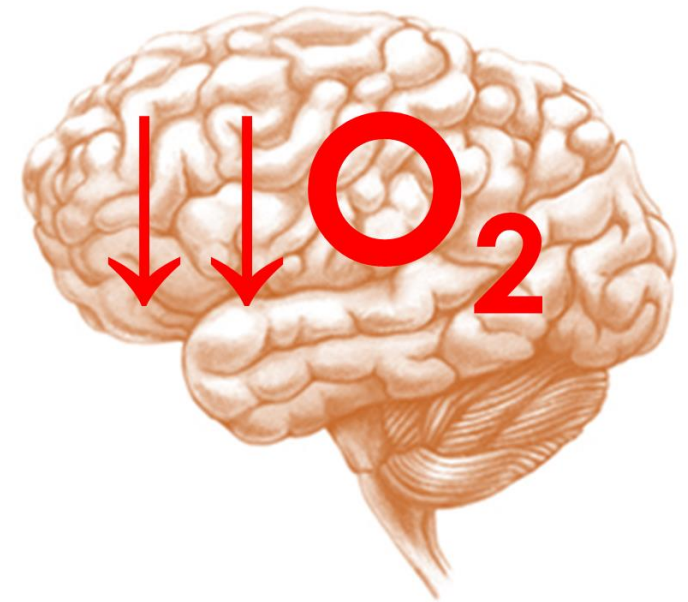
76 CKD patients and 53 healthy controls  
Retinal vascular parameters with laser Doppler Flowmetry

**Table 2: Retinal parameters**

	CKD patients	Controls	p-value	Adjusted p-value
ICD ( $\mu\text{m}$ )	$22.5 \pm 5.7$	$20.2 \pm 4.2$	$p = 0.008$	0.003
CapA (-)	$1644 \pm 710$	$1837 \pm 657$	$p = 0.128$	0.181
RCF (AU)	$292 \pm 83$	$314 \pm 61$	$p = 0.087$	0.052
OD ( $\mu\text{m}$ )	$107 \pm 12$	$107 \pm 11$	$p = 0.797$	0.290
ID ( $\mu\text{m}$ )	$76.8 \pm 8.0$	$79.5 \pm 8.0$	$p = 0.070$	0.469
WT ( $\mu\text{m}$ )	$15.1 \pm 4.1$	$13.5 \pm 3.8$	$p = 0.026$	0.025
WLR (-)	$0.403 \pm 0.11$	$0.351 \pm 0.11$	$p = 0.010$	0.046
CA ( $\mu\text{m}^2$ )	$4436 \pm 1485$	$3963 \pm 1488$	$p = 0.120$	0.031

# Εγκεφαλική οξυγόνωση

- Anemia
- **Endothelial dysfunction and impaired endothelium-dependent vasodilation**
- **Capillary rarefaction and loss of capillary integrity**
- Arterial stiffness
- Atherosclerosis of the large brain vessels
- Increases SNS drive
- Inflammation and oxidative stress
- Older age
- Vascular calcifications –CKD/MBD
- Comorbidities (hypertension, diabetes)



# Εγκεφαλική οξυγόνωση σε ασθενείς με ΧΝΝ

## Methods



90 participants  
 Matched for age and sex  
 (18 per CKD stage 2 and 18 controls)



Cerebral oxygenation measurement during intermittent handgrip via near-infrared spectroscopy



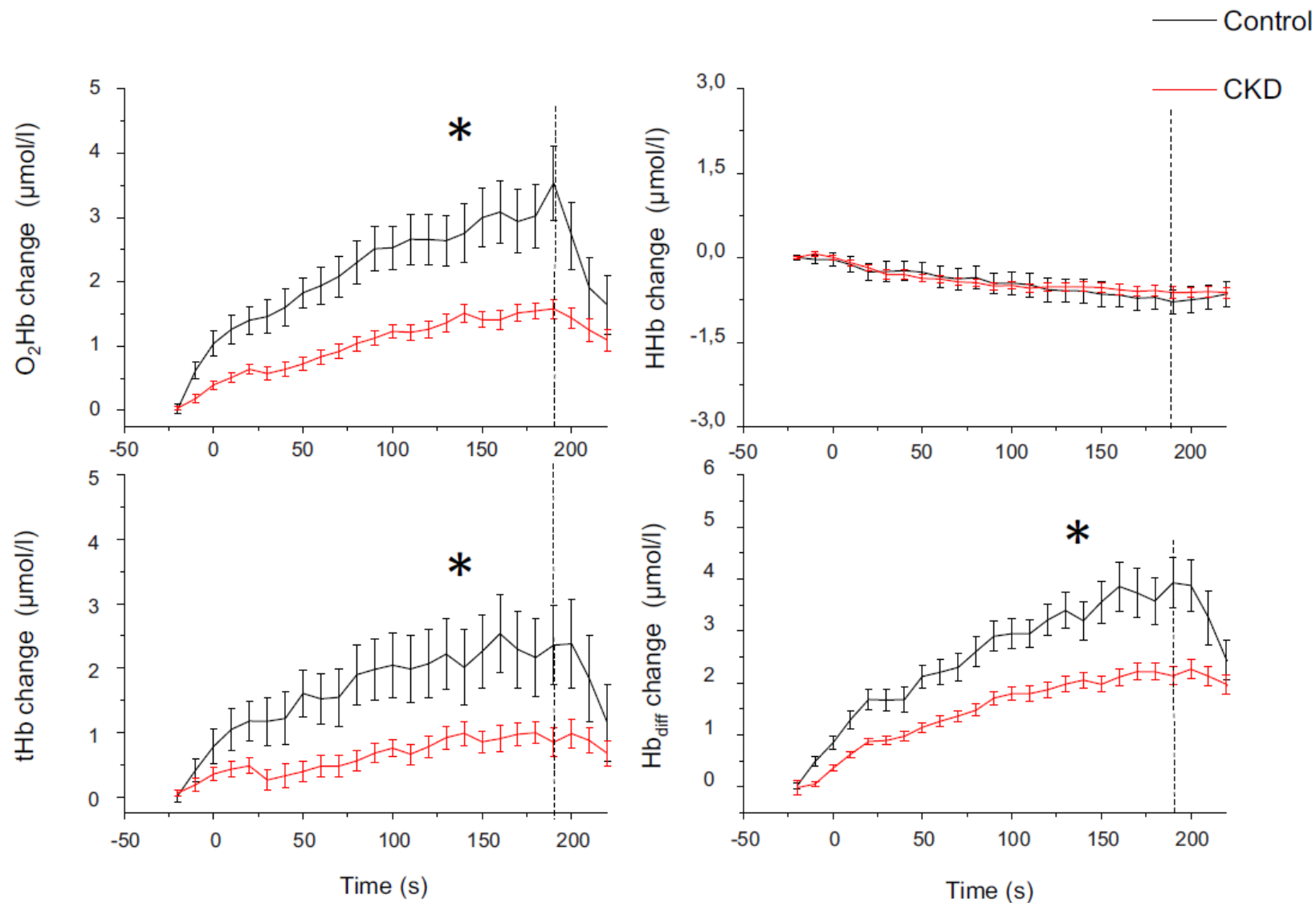
Evaluation of micro-macrovascular function and physical activity



1<sup>st</sup> Department of Nephrology  
 Hippokraton Hospital



ARISTOTLE  
 UNIVERSITY OF  
 THESSALONIKI



# Εγκεφαλική οξυγόνωση σε ασθενείς με διαφορετικά στάδια ΧΝΝ



Table 3: Univariate and multiple linear regression analysis of parameters possibly affecting O<sub>2</sub>Hb response during handgrip exercise.

Characteristics	Univariate		Multiple	
	$\beta$ -coefficient	P-value	$\beta$ -coefficient	P-value
Age (per year increase)	-0.028	<b>.018</b>	-0.013	.410
BMI (per kg/m <sup>2</sup> increase)	-0.031	.212		
Diabetes	<b>0.566</b>	<b>.026</b>	<b>0.217</b>	<b>.465</b>
<b>eGFR (per ml/min/1.73 m<sup>2</sup> decrease)</b>	<b>-0.020</b>	<b>&lt;.001</b>	<b>-0.015</b>	<b>.017</b>
Hb (per g/dl decrease)	-0.185	<b>.020</b>	-0.001	.990
PWV (per m/sec increase)	-0.124	<b>.036</b>	0.011	.897
cIMT (per mm increase)	-1.781	<b>.069</b>	-0.378	.757
Hyperaemic response in skeletal muscles (per % increase)	0.069	<b>.018</b>	0.045	.137
Office SBP (per mmHg increase)	-0.012	.167	-0.004	.666

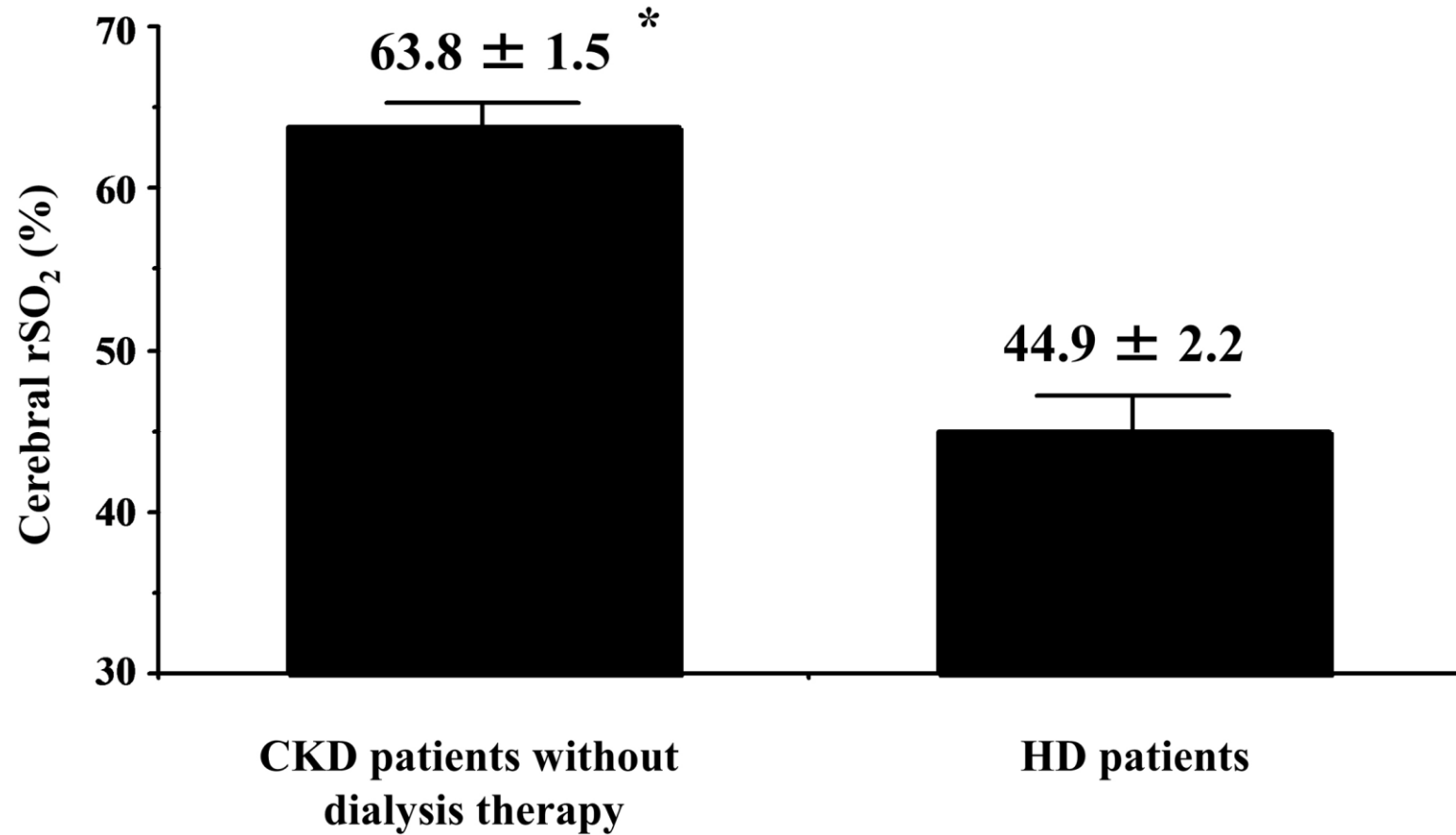
Significant values in bold.  
SBP: systolic blood pressure.



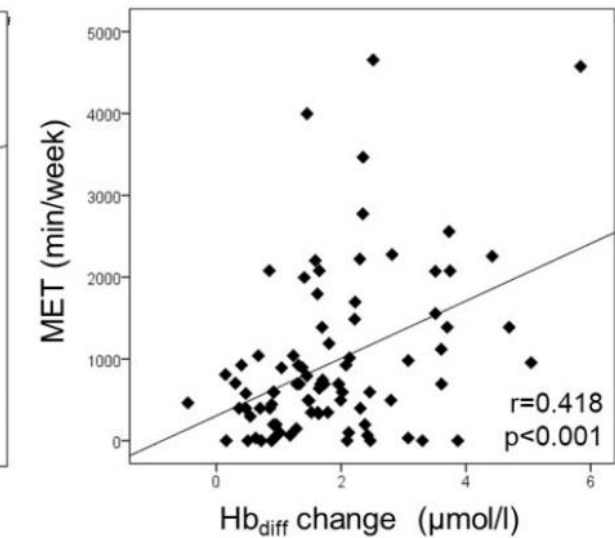
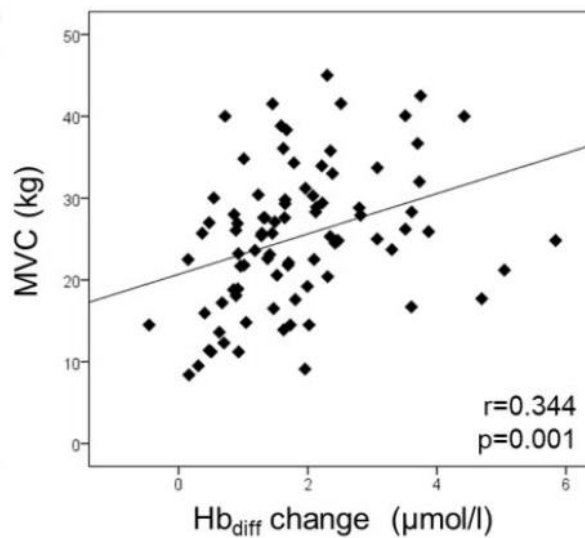
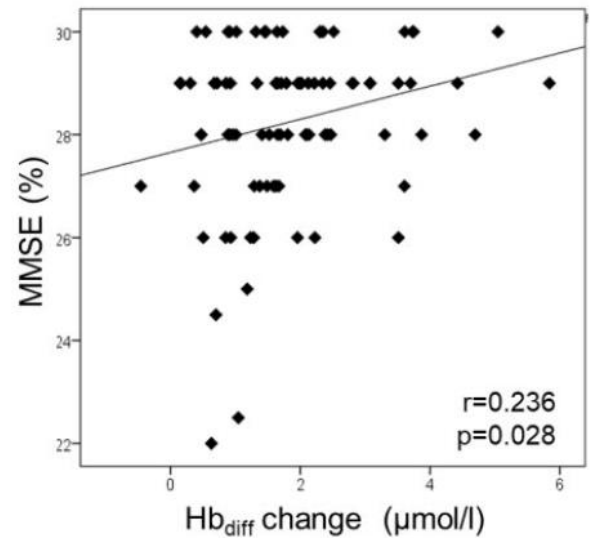
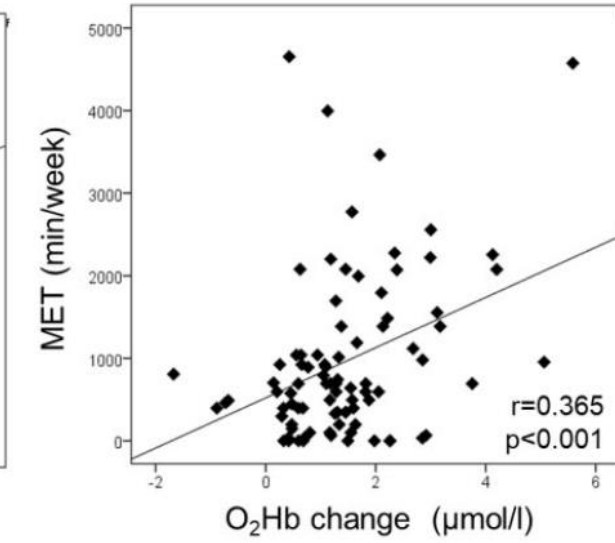
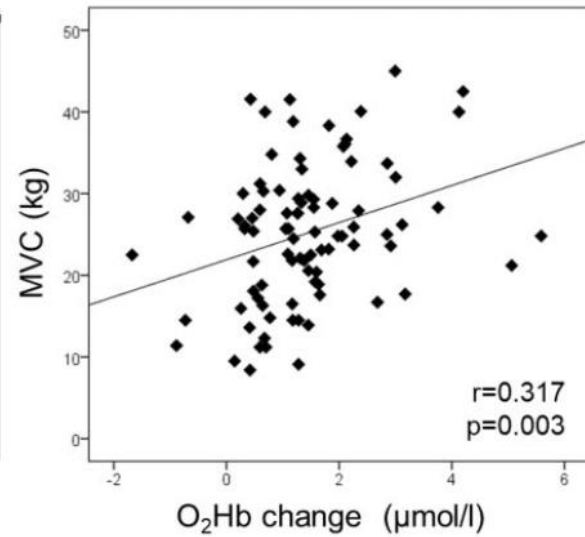
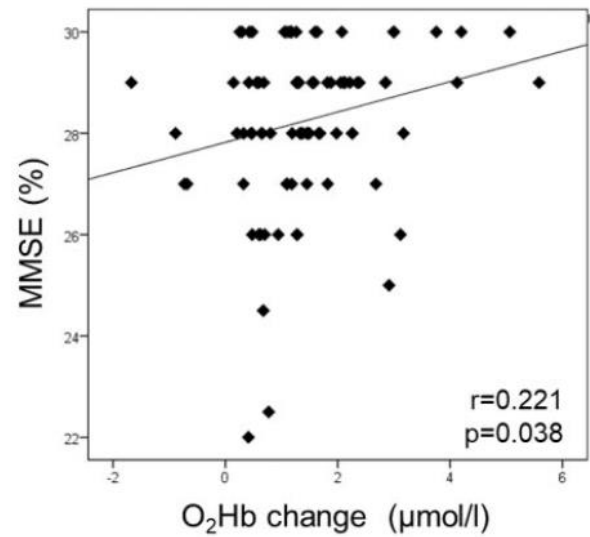
## Εγκεφαλική οξυγόνωση σε ΧΝΝ-ΤΣ

N=40 CKD pts

(G1 n=5; G2 n=8; G3a n=6; G3b  
n=5; G4 n=11; and G5 n=5)



# Συσχετίσεις με γνωσιακή λειτουργία και ικανότητα για άσκηση



## Cerebral oxygenation and longitudinal changes in cognitive function

- 47 pts with 12-month follow-up (38 remained on HD, 9 had received KTx, 9 deaths, 2 lost follow-up)
- Cognitive function (3MS and TTB) at baseline and 12-months
- Multivariate linear modeling on predictors of change in cognitive function scores, excluding those transplanted.
- Covariates: hypotension exposure, cerebral ischemia exposure, age, level of education, and anemia

**the only significant predictor of deterioration in TTB score was typical exposure to intradialytic cerebral ischemia (P=0.03).**

# Συμπεράσματα

## Συμπεράσματα

- Η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία αποτελεί χαρακτηριστικό γνώρισμα της ΧΝΝ και προηγούμενες μελέτες έδειξαν ότι η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία σε διάφορα σημεία του αγγειακού δικτύου επιδεινώνεται προοδευτικά με την εξέλιξη της ΧΝΝ προς το τελικό στάδιο.
- Η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία εμφανίζει ισχυρές συσχετίσεις με τα καρδιαγγειακά συμβάματα και την θνητότητα στους ασθενείς με ΧΝΝ.
- Η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και ιδιαίτερα οι διαταραχές της μικροκυκλοφορίας και η ικανότητα αυτής να ανταποκρίνεται σε ερεθίσματα αποτελεί καίρια συνιστώσα του δυσμενούς αγγειακού προφίλ των ασθενών με ΧΝΝ και συμβάλλει σημαντικά στις διαταραχές στην λειτουργία διαφόρων ιστών, συμπεριλαμβανομένων των σκελετικών μυών και του εγκεφάλου, αποτελώντας έναν από τους κυριότερους παράγοντες που σχετίζονται με την μειωμένη επάρκεια άσκησης, την σαρκοπενία καθώς επίσης και την εξασθενημένη γνωσιακή λειτουργία στους ασθενείς με ΧΝΝ



1<sup>st</sup> DEPARTMENT OF NEPHROLOGY  
HIPPOKRATION HOSPITAL

ARISTOTLE  
UNIVERSITY OF  
THESSALONIKI



# Ευχαριστώ

