



Ελληνική
Νεφρολογική
Εταιρεία

20^o

Πανελλήνιο Συνέδριο

Νεφρολογίας



www.20psn.gr

3-6

Μαΐου 2018

Μέγαρο Διεθνές Συνεδριακό
Κέντρο Αθηνών

Αθήνα



Γραμματεία Συνεδρίου

C.T.M. International S.A.

Βοσ. Σοφίας 131, 115 21 Αθήνα. Τ: 210 3244932, F: 210 3250660

www.ctmi.gr

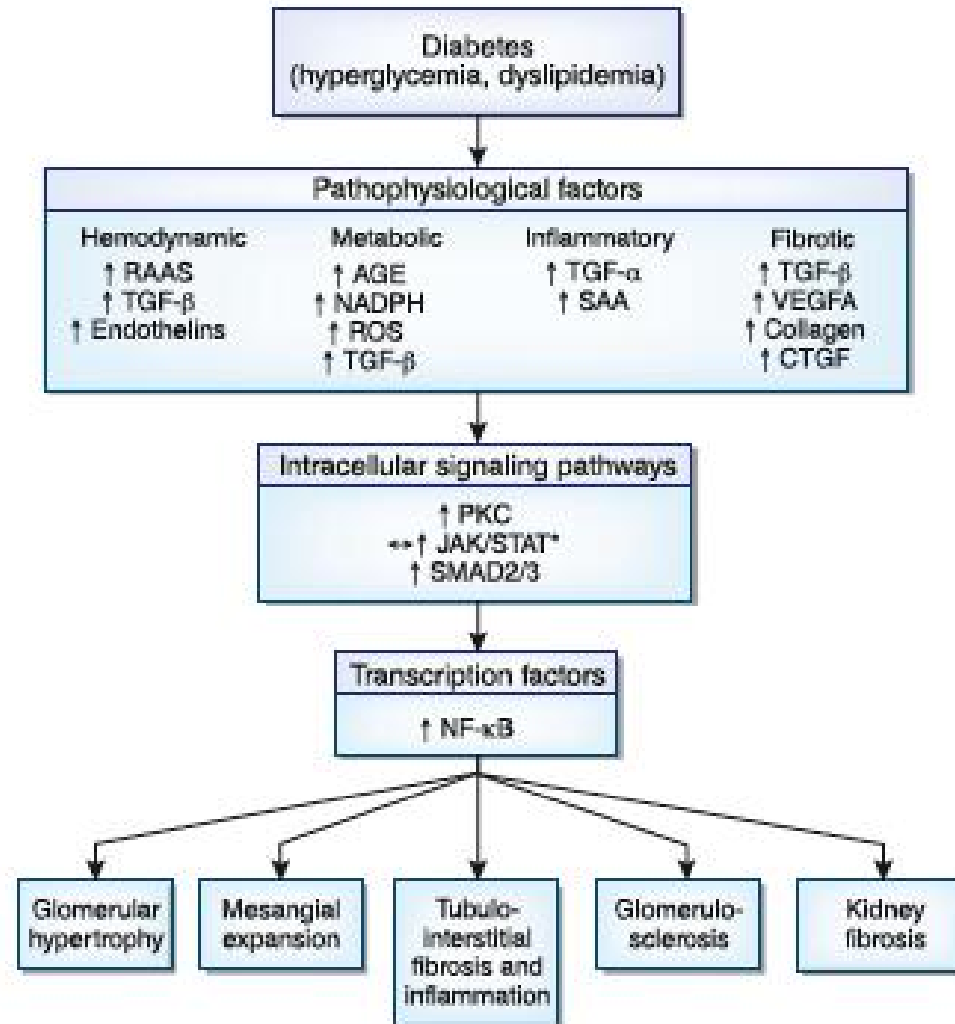
Δείκτες φλεγμονής και ενεργοποίησης των T-λεμφοκυττάρων σε ασθενείς με διαβητική νεφροπάθεια

Ι.Θ. Λαμπροπούλου¹, Μ. Στάγκου¹, Π. Σαραφίδης¹, Π. Γιαμαλής¹,
Ι. Τσουχνικάς¹, Τ. Διδάγγελος², Γ. Ευστρατιάδης¹, Α. Παπαγιάννη¹
¹Νεφρολογική Κλινική Α.Π.Θ., Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης
«Ιπποκράτειο»

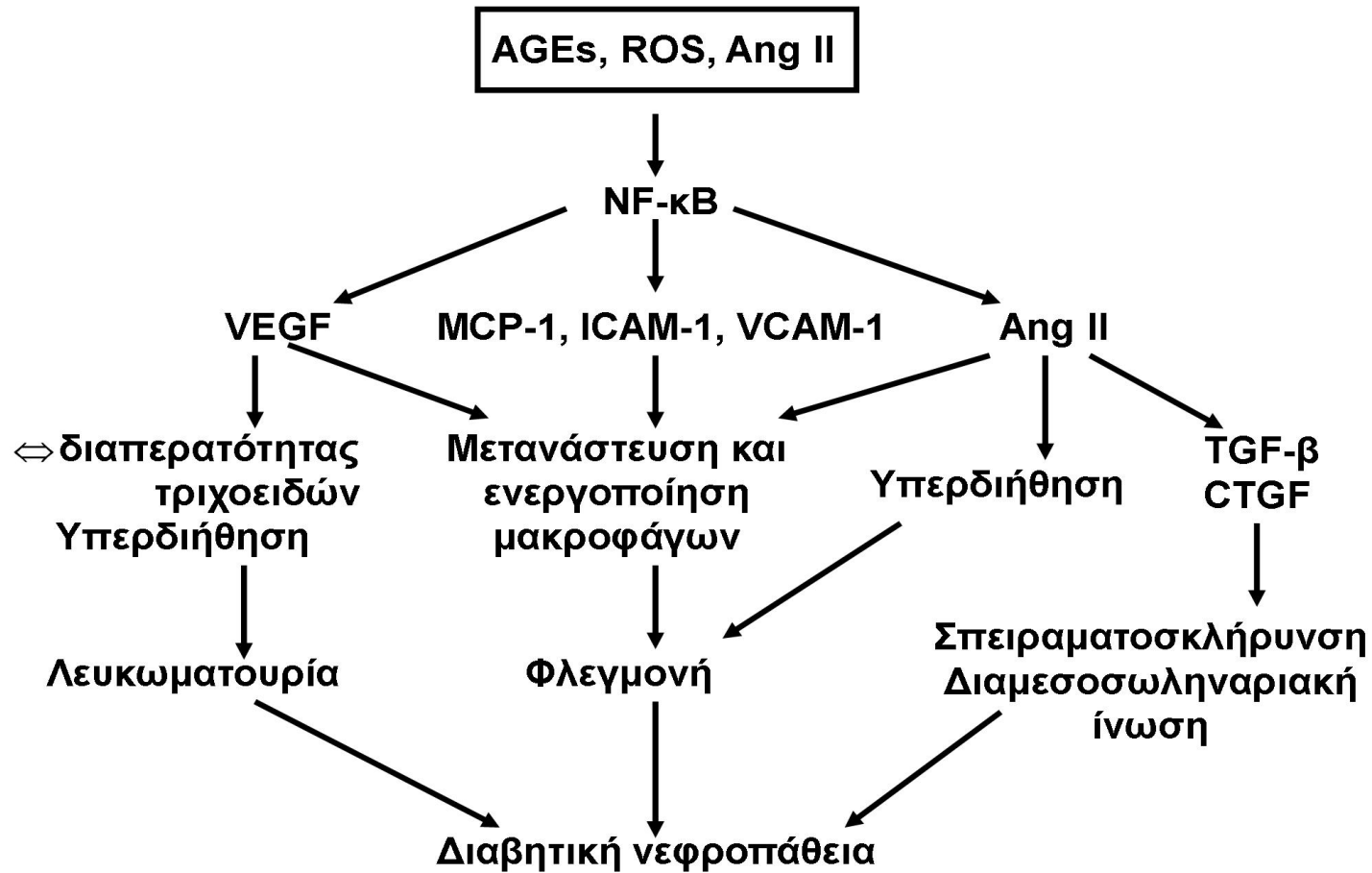
²Α' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική Α.Π.Θ., Πανεπιστημιακό
Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης «ΑΧΕΠΑ»

- ❑ Η αυξημένη επίπτωση και νοσηρότητα της διαβητικής νεφροπάθειας παγκοσμίως καθιστούν απαραίτητη την έρευνα για την ανεύρεση νέων βιοδεικτών διάγνωσης της νόσου
- ❑ Μελετάται πλήθος μορίων που σχετίζονται με τη βλάβη στα ποδοκύτταρα, στο σπείραμα, στο σωληνάριο, με το οξειδωτικό stress και τη συστηματική φλεγμονή
- ❑ Στόχος η εξεύρεση νεότερων διαγνωστικών και προγνωστικών δεικτών εξέλιξης της νόσου καθώς και θεραπευτικών προσεγγίσεών της

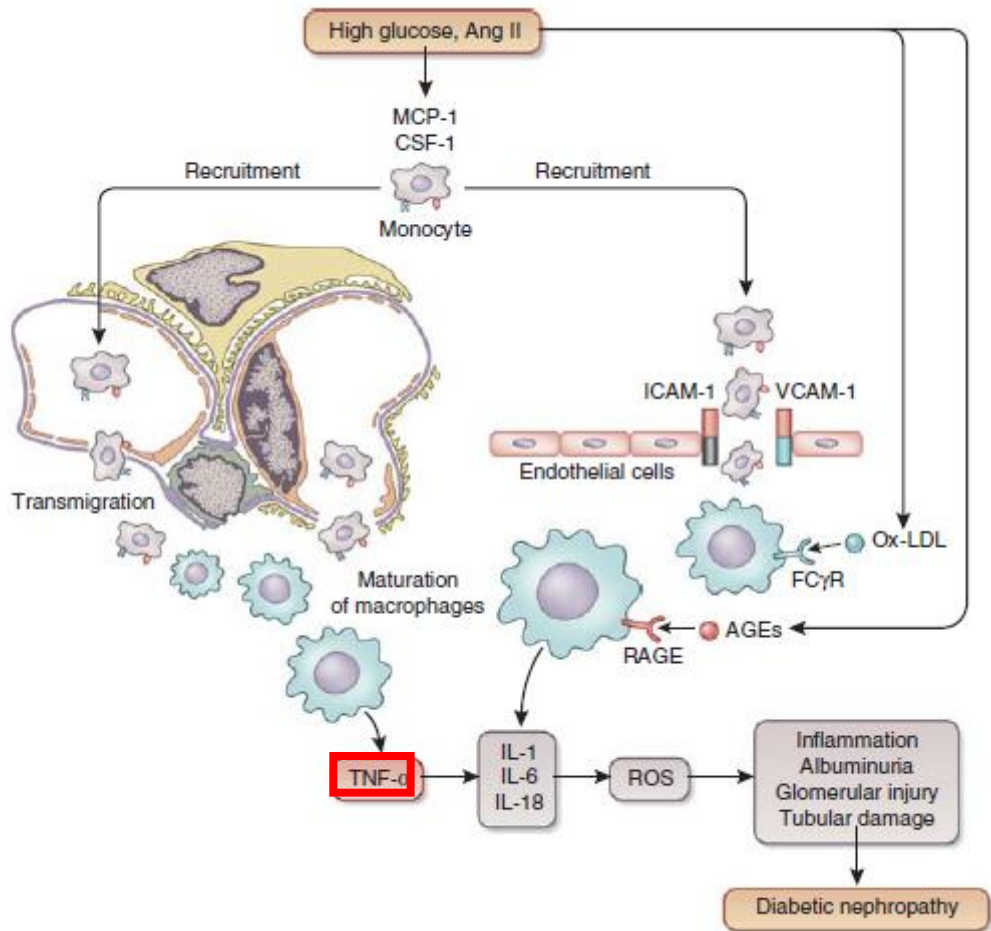
Παθογενετικοί μηχανισμοί διαβητικής νεφροπάθειας



Ο ρόλος της φλεγμονής στην παθογένεια της διαβητικής νεφροπάθειας



Ο ρόλος του συστήματος TNF-α στην παθογένεια της διαβητικής νεφροπάθειας



- Η υπεργλυκαιμία διεγείρει την παραγωγή και έκκριση TNF-α από μακροφάγα, σωληναριακά επιθηλιακά, σπειραματικά ενδοθηλιακά, μεσαγγειακά κύτταρα και ποδοκύτταρα ο οποίος και συνδέεται με τους υποδοχείς του TNFRs οι οποίοι εκφράζονται από τα παραπάνω κύτταρα
- Προάγει τη σύνθεση κυτταροκινών-αυξητικών παραγόντων, μορίων προσκόλλησης και πρωτεϊνών οξείας φάσης
- Προάγει την κυτταρική απόπτωση και την ίνωση

Τα ποδοκύτταρα ως ανοσοϊκανά κύτταρα

- Εκφράζουν μόρια τάξης I και II του MHC
- Συνδέουν και παρουσιάζουν Ag υποδυόμενα λειτουργίες μακροφάγων και δενδριτικών κυττάρων
- Εκφράζουν υποδοχείς TLR4 (toll like receptors). Σύνδεση ειδικών μορίων με αυτούς έχει ως αποτέλεσμα την επαγωγή του συνδιεγερτικού μορίου B7-1 και άλλων φλεγμονωδών και ινωτικών παραγόντων
- Διέγερση από διάφορα ερεθίσματα παραγωγής χυμοκινών και κυτταροκινών και συστατικών συμπληρώματος



Δομικές και λειτουργικές διαταραχές ποδοκυττάρων- Ανάπτυξη λευκωματουρίας

Τα ποδοκύτταρα ως ανοσοϊκανά κύτταρα

B7-1 ή CD80

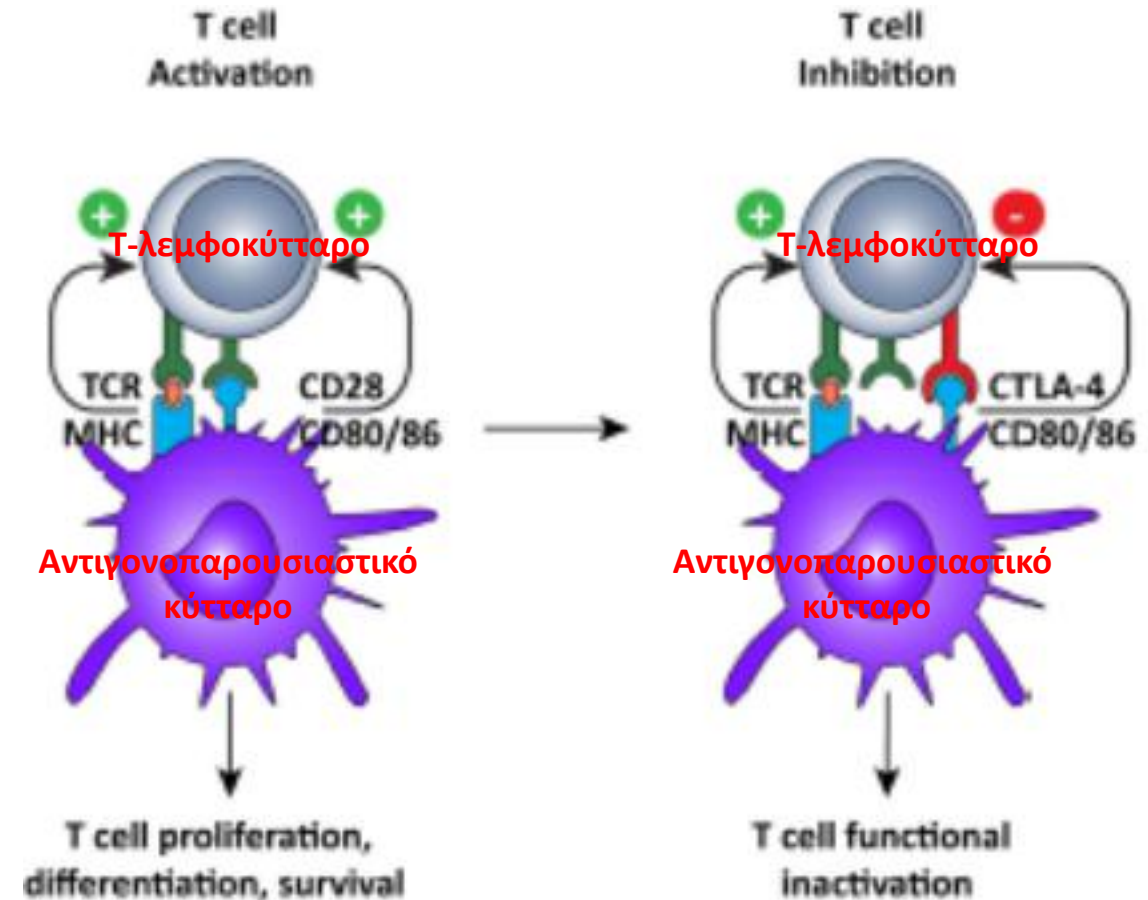
- Διαμεμβρανική πρωτεΐνη που εκφράζεται από τα αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα

CD28

- Διαμεμβρανική πρωτεΐνη που εκφράζεται από τα ενεργοποιημένα T-λεμφοκύτταρα- συνδιεγερτικό μόριο
- Θετικό ρυθμιστικό ρόλο στην T-κυτταρική απάντηση

CTLA-4

- Διαμεμβρανική πρωτεΐνη που εκφράζεται από τα ενεργοποιημένα T-βοηθητικά λεμφοκύτταρα
- Αρνητικό ρυθμιστικό ρόλο στην T-κυτταρική απάντηση
- Δομικό ομόλογο του CD28



Τα ποδοκύτταρα ως ανοσοϊκανά κύτταρα

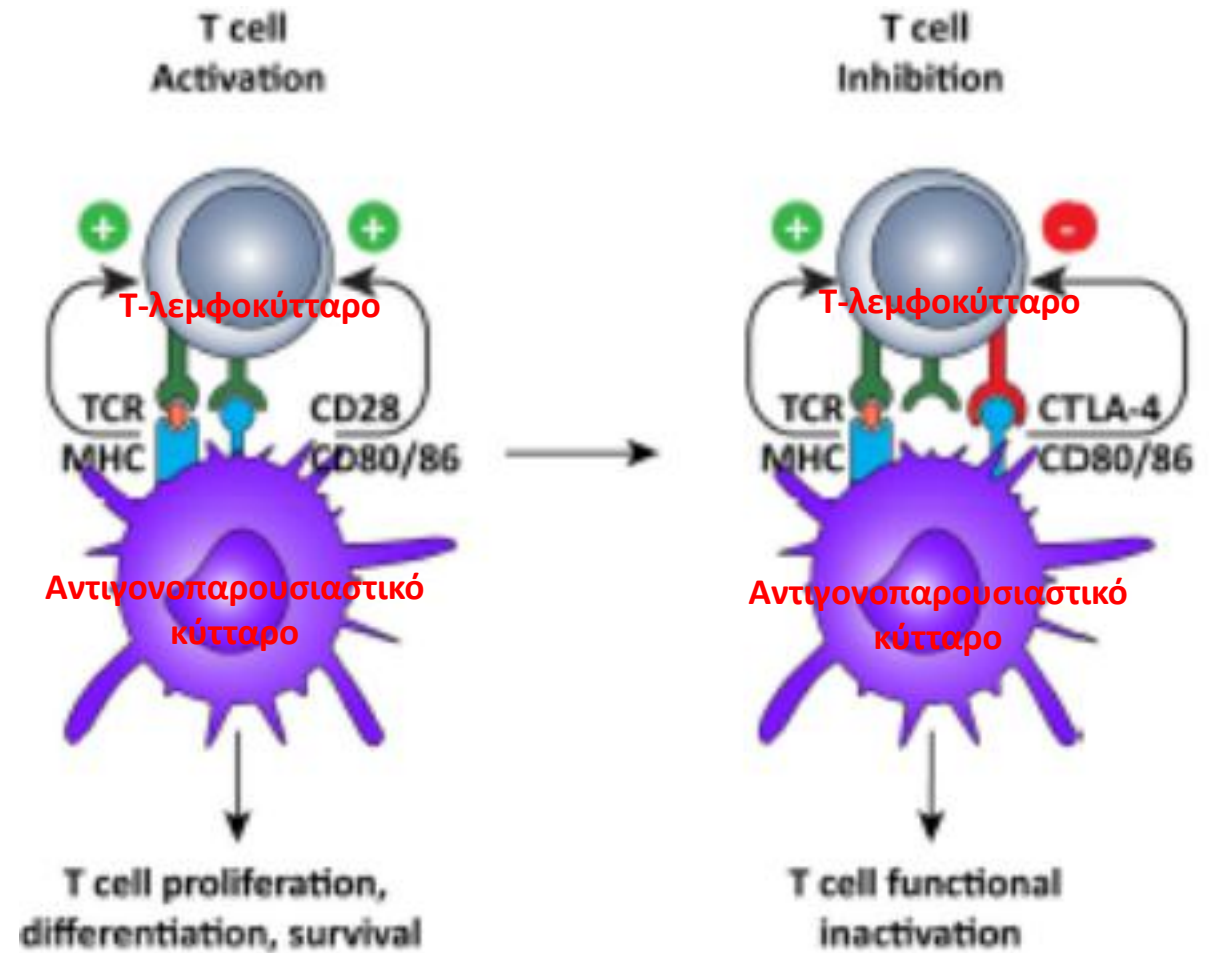
Διέγερση Τ-λεμφοκυττάρου:

1ο σήμα: Σύνδεση Ag με μόρια του MHC των αντιγονοπαρουσιαστικών κυττάρων στους TCR υποδοχείς των Τ-λεμφοκυττάρων

2ο σήμα: Σύνδεση CD28 ή CTLA-4 με το B7-1/CD80 πάνω στα αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα



- Αλληλεπίδραση παράγει + ή – συνδιεγερτικά σήματα
- Απαραίτητα για την αναγνώριση Ag, ενεργοποίηση και πολλαπλασιασμό Τ-λεμφοκυττάρων



ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν η διερεύνηση της ενδεχόμενης συσχέτισης μεταξύ δεικτών φλεγμονής και ενεργοποίησης των T-λεμφοκυττάρων και της παρουσίας και της βαρύτητας της λευκωματουρίας σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη (ΣΔ) τύπου 2

ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

- Εντάχθηκαν 82 ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 από τα Εξωτερικά Ιατρεία της Νεφρολογικής Κλινικής Α.Π.Θ. του Γ.Ν.Θ Ιπποκράτειου και της Α΄ΠΡΠ Κλινικής του Π.Γ.Ν.Θ ΑΧΕΠΑ
- **Κριτήρια αποκλεισμού:**
 - Κακοήθη νοσήματα
 - Αυτοάνοσα νοσήματα
 - Ηπατικά νοσήματα
 - Ενεργός λοίμωξη
 - Λήψη: Αντιβιοτικών, ΜΣΑΦ, κορτικοειδών ή κυτταροτοξικών φαρμάκων το τελευταίο τρίμηνο

ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

- **Λεπτομερής λήψη ιστορικού**
 - **Καταγραφή φαρμακευτικής αγωγής**
 - **Κλινική εξέταση**
 - **Βυθοσκόπηση** (Διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια)
 - **Νευρολογική εκτίμηση** (Διαβητική νευροπάθεια με τη δοκιμασία MNSI)
-
- **Αρτηριακή υπέρταση, ΣΑΠ $\geq 130\text{mmHg}$ ή ΔΑΠ $\geq 80\text{mmHg}$ ή η λήψη αντιυπερτασικής αγωγής**
 - **Καρδιαγγειακή νόσος (στεφανιαίας νόσου, αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, περιφερικής αρτηριακής νόσου)**
-
- **Προσδιορίστηκε:**
 - **Δείκτης μάζας σώματος, ΔΜΣ=ΣΒ (kg)/ύψος (m)²**
 - **Ρυθμός σπειραματικής διήθησης, MDRD (ml/min/1,73m²)**

ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

- **Μετρήθηκε σε δείγμα ούρων:**

- ACR ($\mu\text{g}/\text{mg}$),

Νορμολευκωματινουρία: ACR $< 30 \mu \text{ g}/\text{mg}$,

Μικρολευκωματινουρία: ACR 30–300 $\mu \text{ g}/\text{mg}$,

Μακρολευκωματινουρία: ACR $> 300 \mu \text{ g}/\text{mg}$

- TNF- α (pg/mg)

- **Μετρήθηκε σε δείγμα ορού:**

- Βιοχημικός έλεγχος ρουτίνας

- CRP (mg/dL)

- TNF- α , TNFR1, TNFR2 (pg/ml), CD28 και CTLA4 (ng/ml) με ELISA

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Δημογραφικά, ανθρωπομετρικά και κλινικά χαρακτηριστικά και φαρμακευτική αγωγή

Παράμετρος	
Ηλικία (έτη)	69,5 (56-78)
Φύλο (άρρενα/ θήλεα)	39/43 (47,6 % / 52,4 %)
Διάρκεια ΣΔ (έτη)	16,09 ± 8,3
Δείκτης μάζας σώματος (kg/m ²)	26,6 (22,1- 52)
Μέση αρτηριακή πίεση (mmHg)	102,608 (81,6-120)
Συστολική αρτηριακή πίεση (mmHg)	142,05 (110-170)
Διαστολική αρτηριακή πίεση (mmHg)	81,77 (60-110)
Αρτηριακή Υπέρταση	73 (89%)
Κάπνισμα	15 (18,3%)
Αμφιβληστροειδοπάθεια	46 (56,1%)
Καρδιαγγειακή νόσος	39 (47,6%)
Διαβητική νευροπάθεια	46 (56,1%)
Στατίνες	68 (82,6%)
Ακετυλοσαλικυλικό οξύ	24 (29,3%)
Κλοπιδογρέλη	30 (36,6%)
αΜΕΑ/ ΑΤ	60 (73%)
Αντιδιαβητικά δισκία	41 (50%)
Ινσουλίνη	13 (15,9%)
Δισκία και ινσουλίνη	28 (34,1%)

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Εργαστηριακά ευρήματα

Εργαστηριακά ευρήματα	
Αιματοκρίτης (%)	37,86 (28,8-47,3)
Γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη (%)	6,9 (4,9-10,3)
Γλυκόζη (mg/dL)	130,53 (58-243)
Ουρία (mg/dL)	56,17 (21-169)
Κρεατινίνη (mg/dL)	1,35 (0,58-4,4)
Ουρικό οξύ (mg/dL)	5,43 (3,2-11,5)
Κάλιο (mEq/L)	4,77 (3,5-5,7)
Νάτριο (mEq/L)	140,38 (134-147)
Ασβέστιο (mg/dL)	9,17 (7-10,7)
Φώσφορος (mg/dL)	3,67 (2,6-5,8)
Ολική χοληστερόλη (mg/dL)	185 (106-362)
LDL χοληστερόλη (mg/dL)	110,57 (59-250)
HDL χοληστερόλη (mg/dL)	44,54 ± 11,31
Τριγλυκερίδια (mg/dL)	178 (51-1237)
Λευκωματίνη /κρεατινίνη ούρων ACR (μg/mg)	969 (1,8-7201)
Εκτιμώμενος GFR (ml/min/1,73m ²)	64,53 ± 27,4

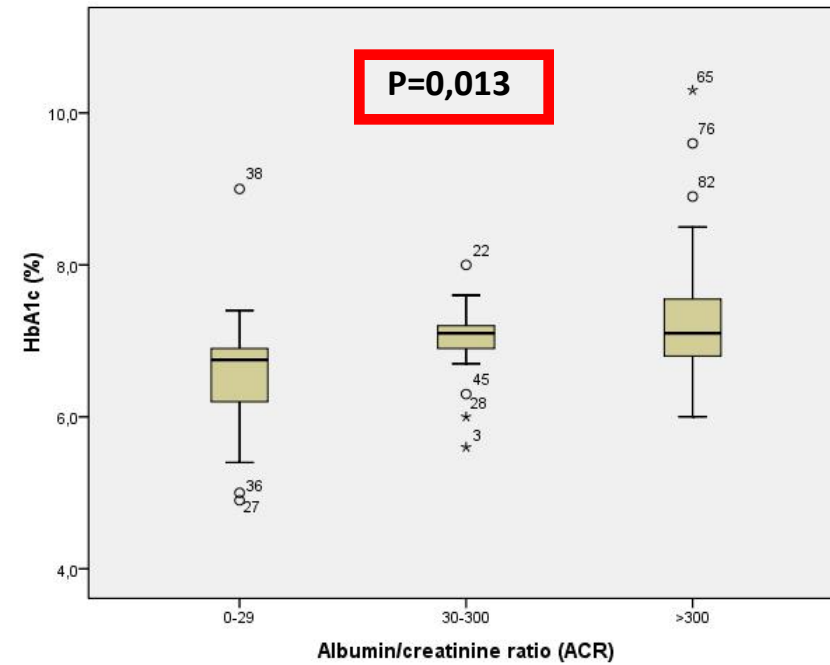
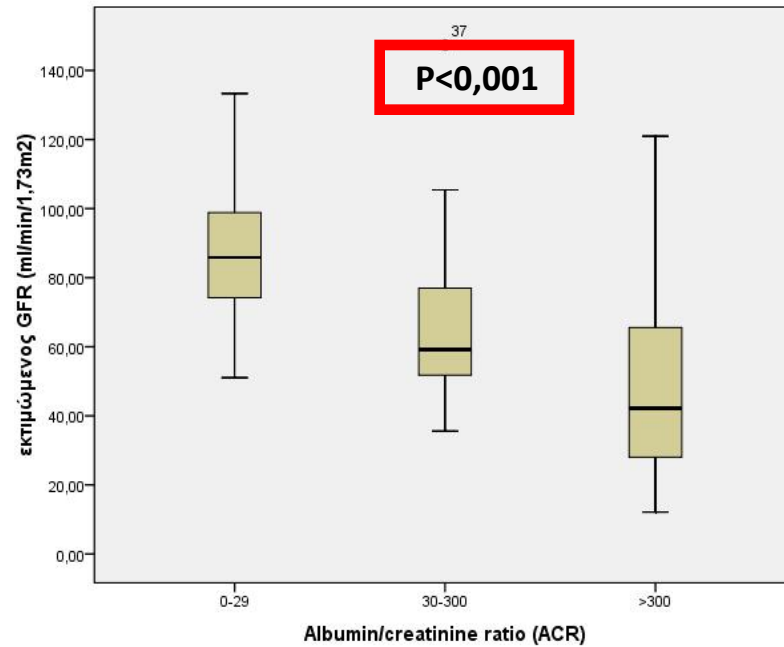
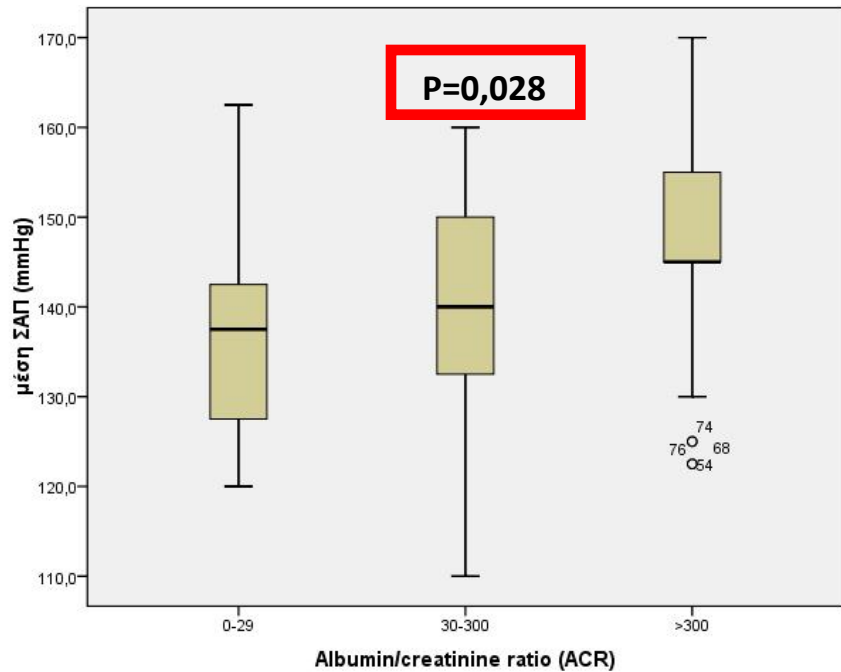
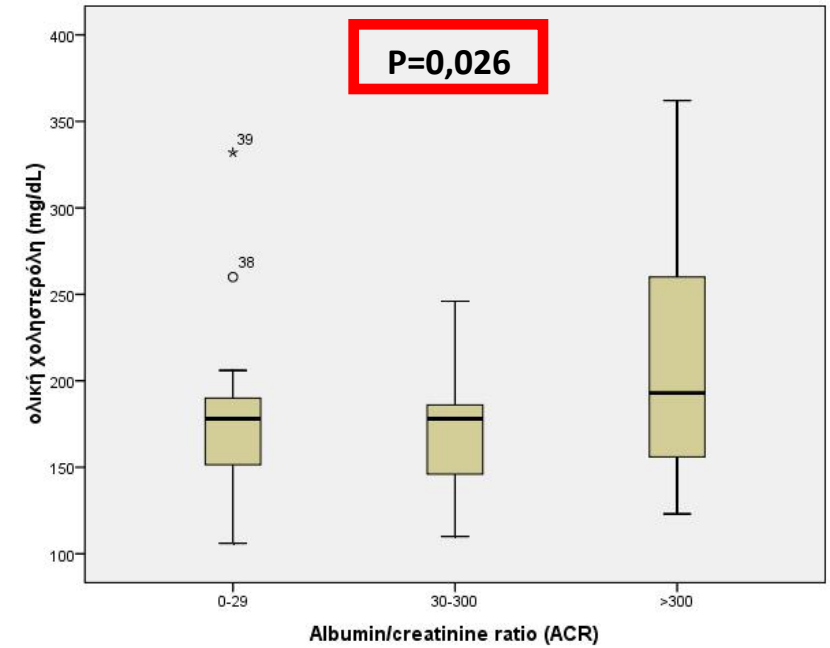
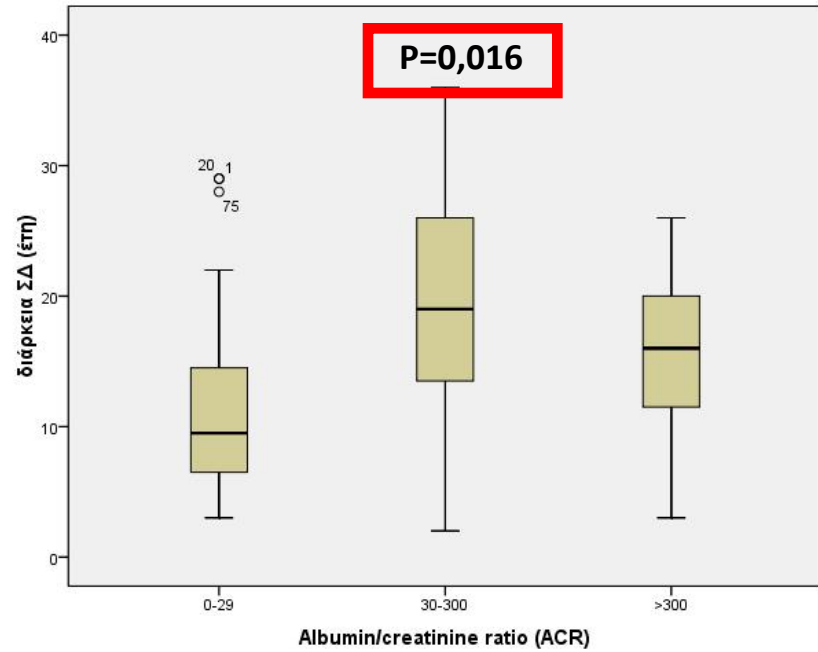
Δείκτες φλεγμονής- ενεργοποίησης T-λεμφοκυττάρων

Δείκτες φλεγμονής- ενεργοποίησης T-λεμφοκυττάρων	
Ινωδογόνο (g/L)	2,7 (1,2-3,4)
C- αντιδρώσα πρωτεΐνη (mg/dL)	1,42 (0,01-9,5)
TNF-α ούρων	11,96 (0,228-37,89)
TNF-α ορού	4,04 (0,126- 28,063)
CD28 (ng/ml)	0,353 (0,004-2,04)
CTLA4 (ng/ml)	0,189 (0,122-0,328)
TNFR1 (pg/ml)	3488,4 (1190-9747,69)
TNFR2 (pg/ml)	16225,74 (1975,3-58364)

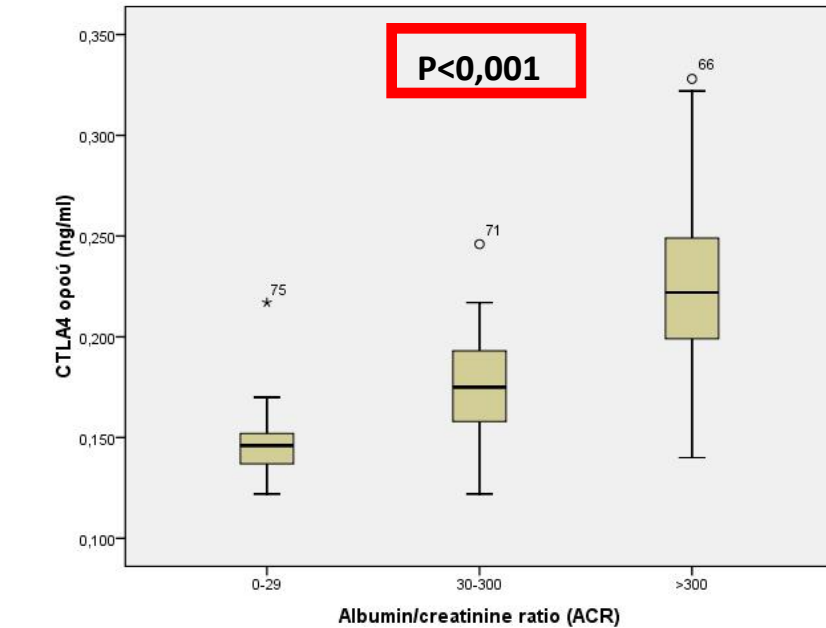
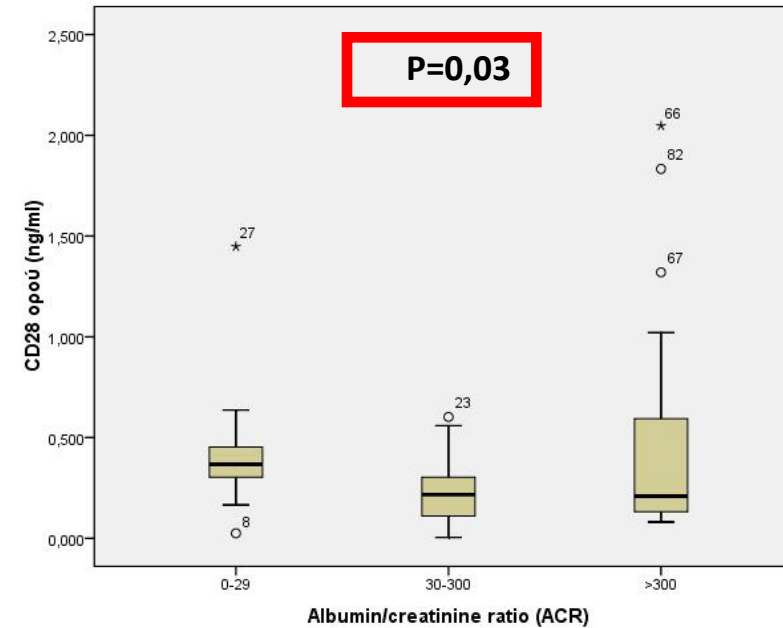
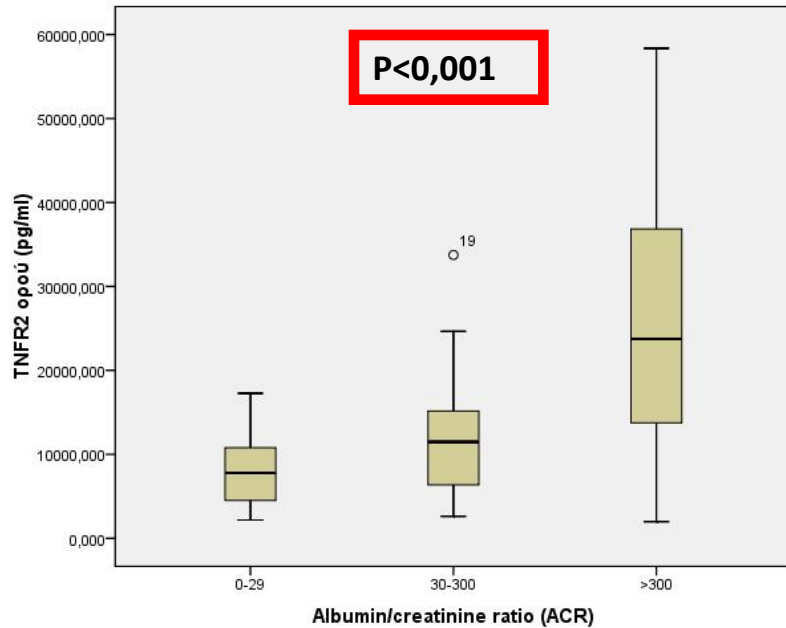
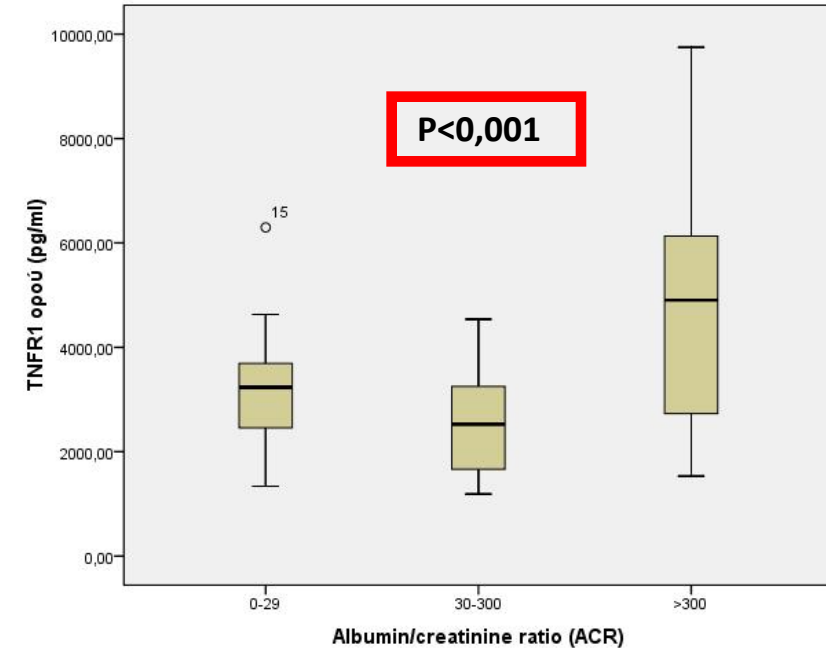
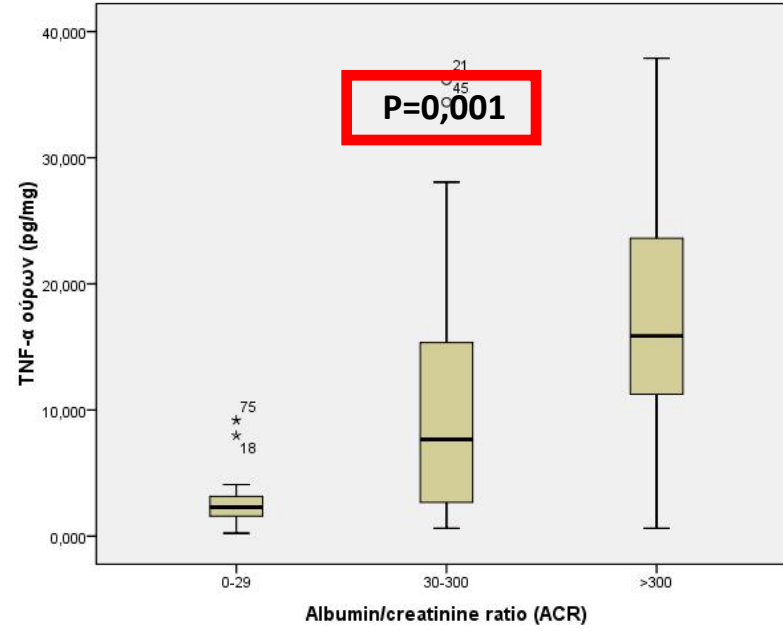
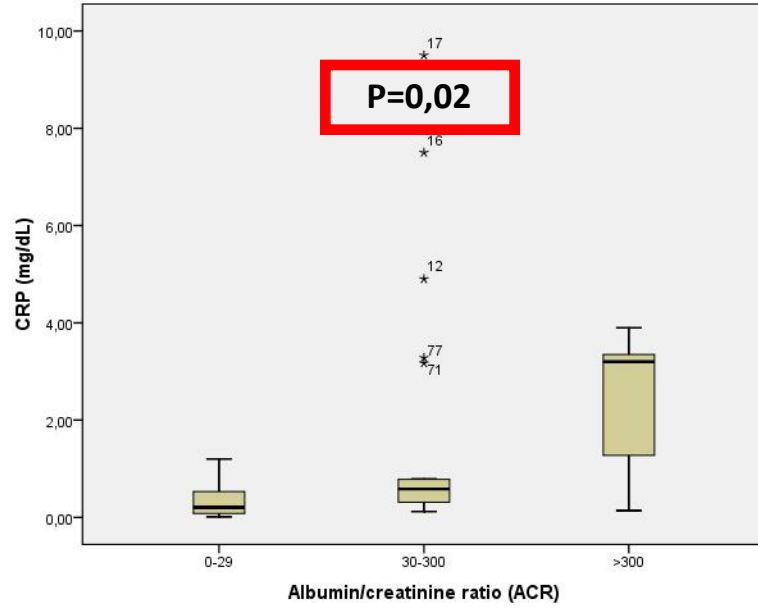
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Παράμετρος	Ασθενείς με νορμολευκωματινουρία (n = 20)	Ασθενείς με μικρολευκωματινουρία (n = 31)	Ασθενείς με μακρολευκωματινουρία (n = 31)	Τιμή P
Ηλικία (έτη)	67,60 (65,20-70,00)	69,68 (67,64-71,72)	69,84 (67,34-71,93)	0,34
Φύλο (άνδρες/ γυναίκες)	9/11 (45 / 55)	14/17 (45,2 / 54,8)	16/15 (51,6 / 48,4)	0,849
ΔΜΣ (kg/m ²)	27,07 (24,97-29,17)	27,78 (26,39-29,17)	30,24 (27,58-32,90)	0,089
Μέση ΑΠ (mmHg)	101,7 (98,0-105,3)	101,6 (98,5-104,9)	104,0 (100,9-107,2)	0,467
Διαστολική ΑΠ (mmHg)	83,81 (79,48-88,14)	82,66 (79,08-86,24)	79,58 (76,23-82,92)	0,239
Καρδιαγγειακή νόσος	8/12 (40 / 60)	18/13 (58,1 / 41,9)	13/18 (41,9 / 58,1)	0,329
Διαβητική νευροπάθεια	8/12 (40 / 60)	20/11 (64,5 / 35,5)	18/13 (58,1 / 41,9)	0,218
Στατίνες	17/3 (85 / 15)	27/4 (87,1/ 12,9)	24/7 (77,4 / 22,6)	0,575
Ακετυλοσαλυκυλικό οξύ	7/13 (35 / 65)	13/18 (41,9 / 58,1)	10/21 (32,3 / 67,7)	0,78
Κλοπιδογρέλη	7/13 (35 / 65)	13/18 (41,9 / 58,1)	10/21 (32,3 / 67,7)	0,721
ΑΜΕΑ/ΑΤ	11/9 (55 / 45)	26/5 (83,9 / 16,1)	23/8 (74,2 / 25,8)	0,075
Ινωδογόνο (g/l)	3,2 (2,8-4,2)	2,2 (2,1-4,4)	2,5 (2,2-2,7)	0,2
LDL χοληστερόλη(mg/dl)	108,6 (92,2-125,1)	102,2 (92,3-112,1)	121 (100,7-142,3)	0,177
HDL χοληστερόλη (mg/dl)	47,8 ± 10,9	41,3± 8,2	45,8 ± 13,9	0,113
Τριγλυκερίδια (mg/dl)	124,1 (87,4-160,8)	170,1 (92,8-247,5)	226,4 (184,9-267,9)	0,079
TNF-α ορού (pg/ml)	4,59 (1,43-7,75)	4,72 (2,86-6,58)	3,00 (2,42-3,58)	0,291

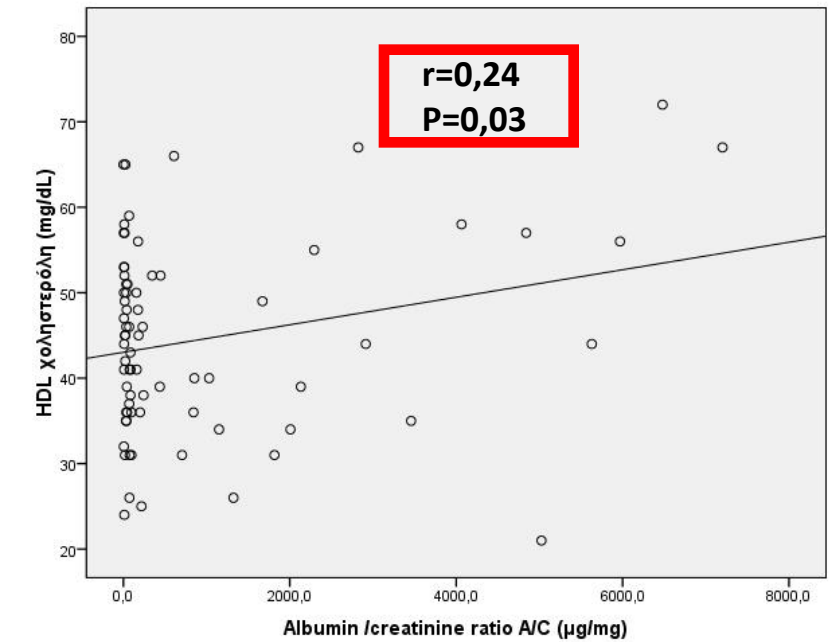
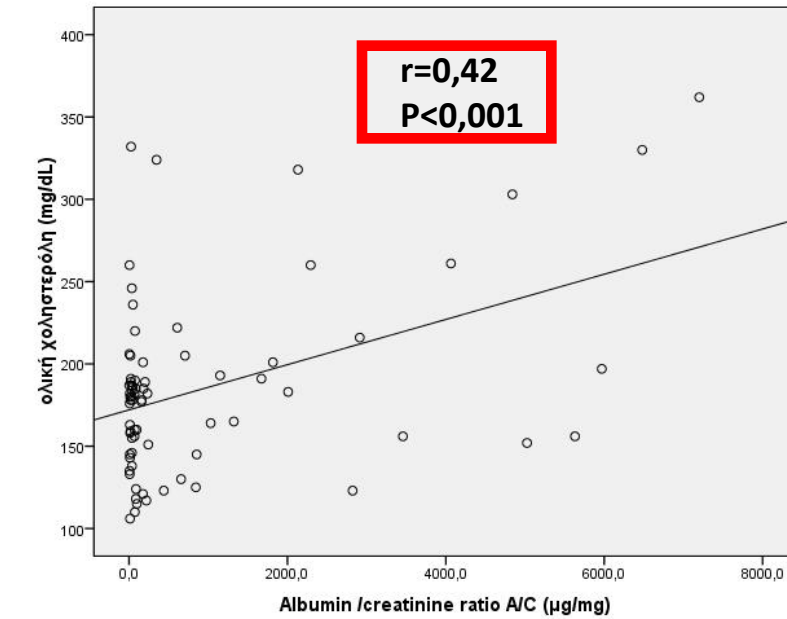
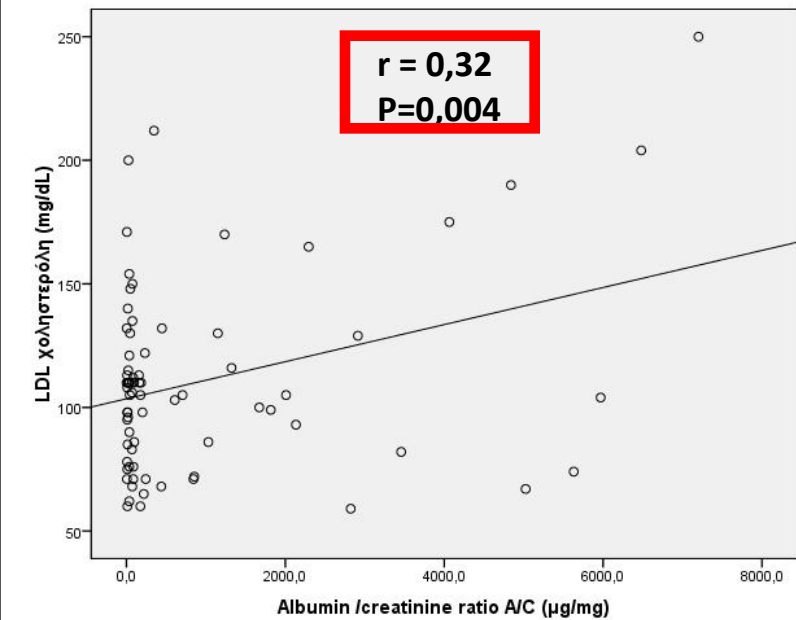
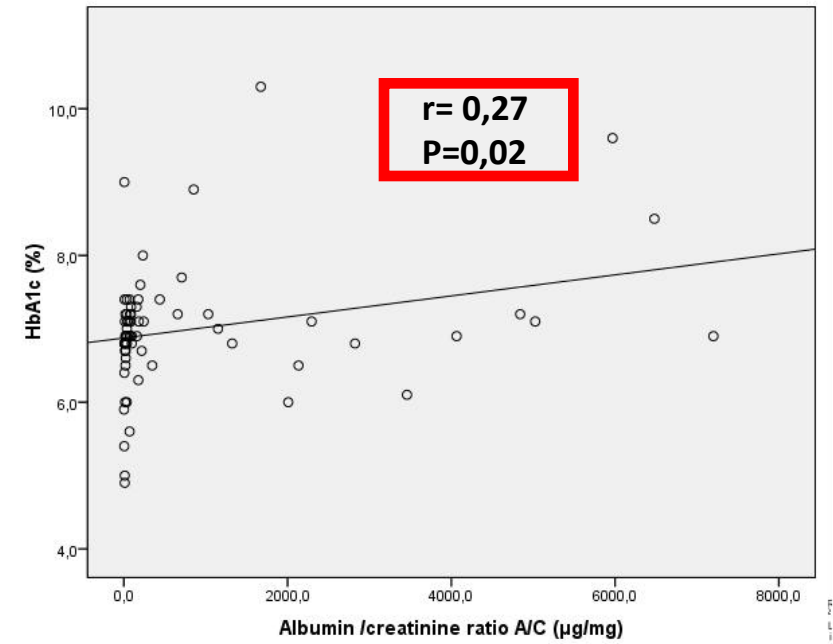
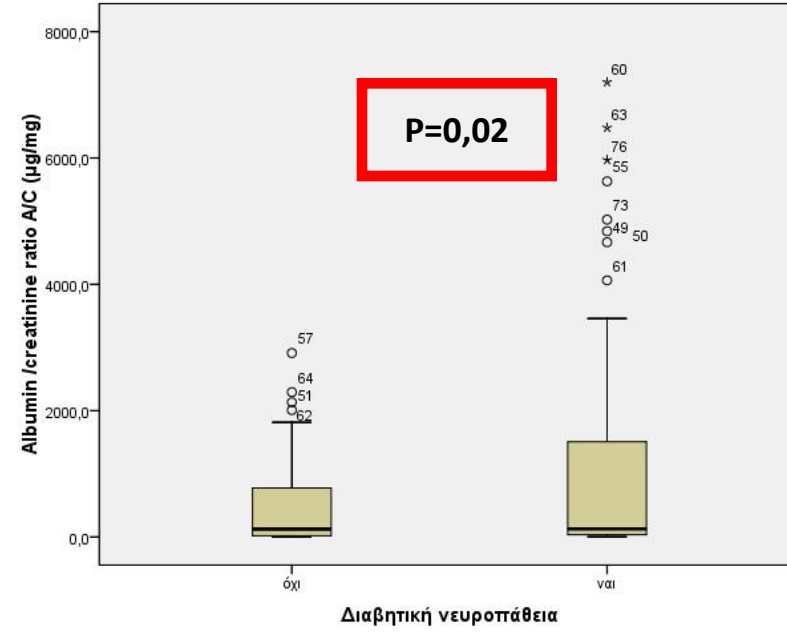
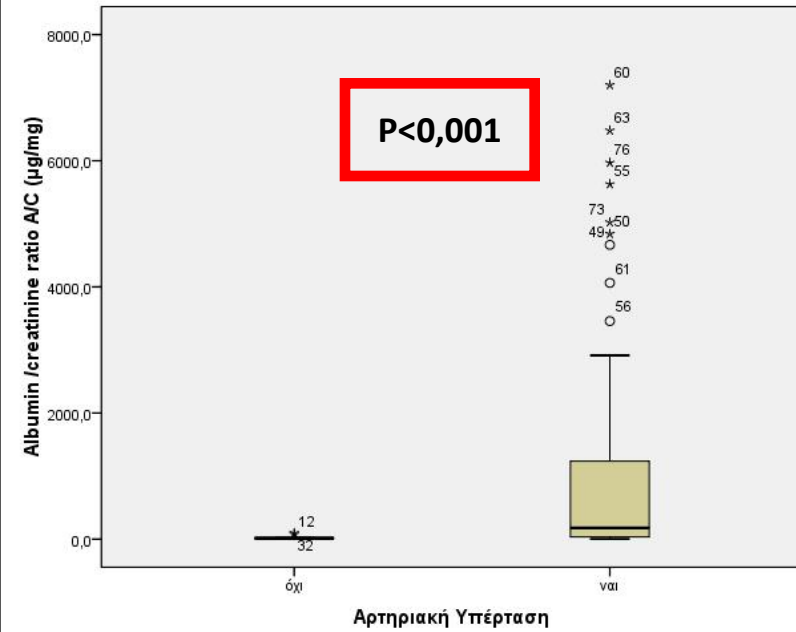
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ



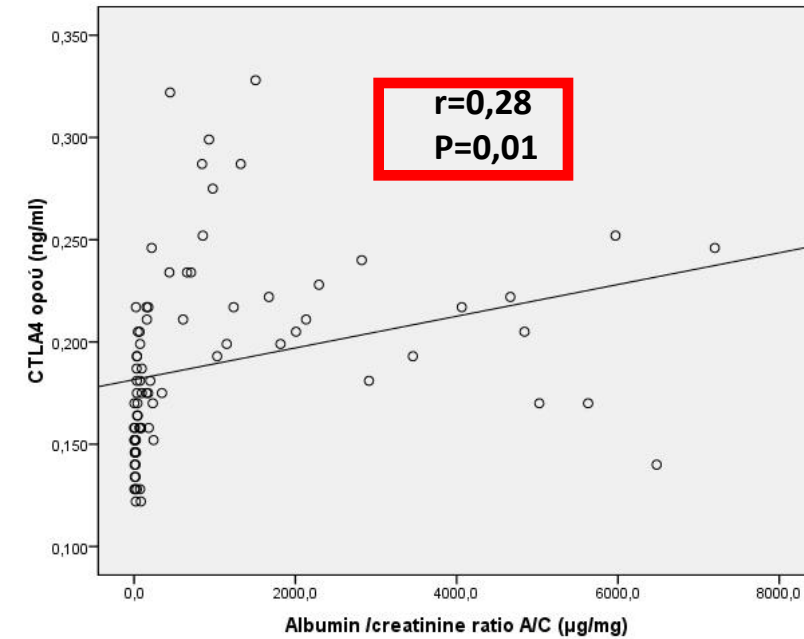
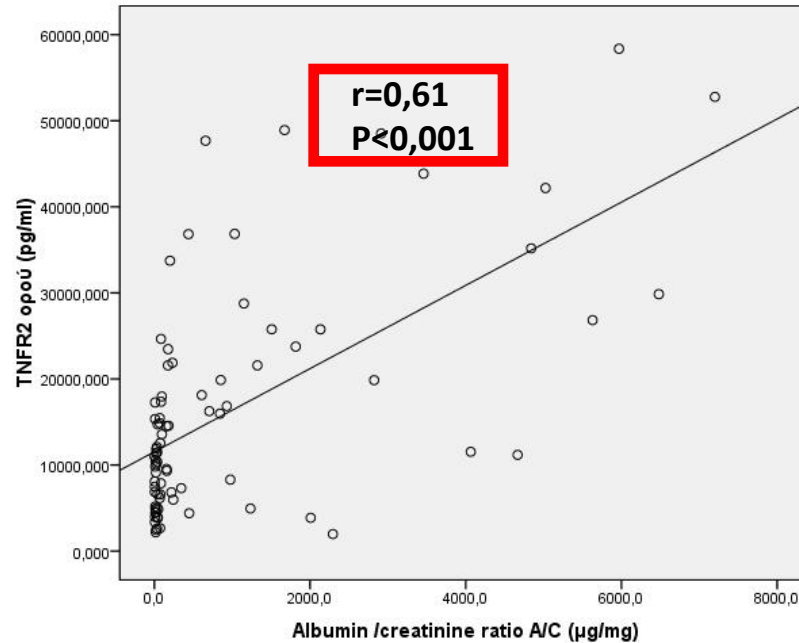
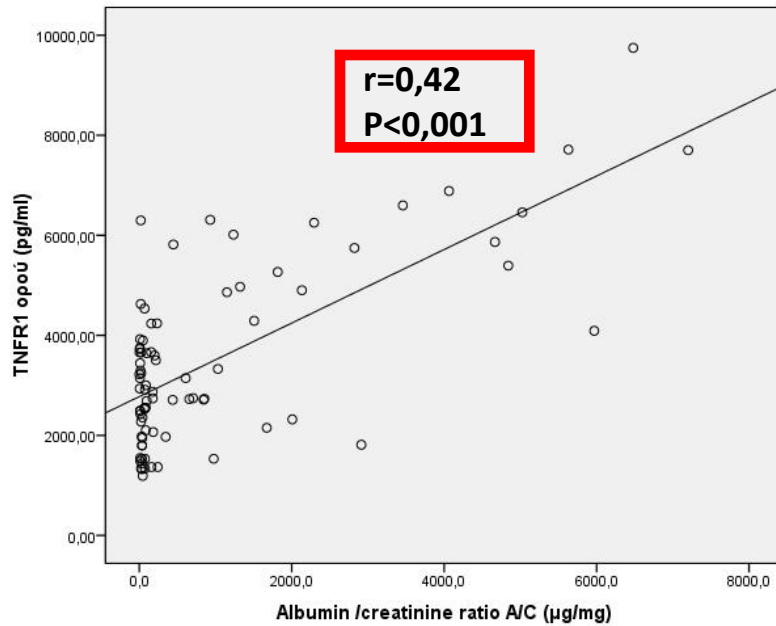
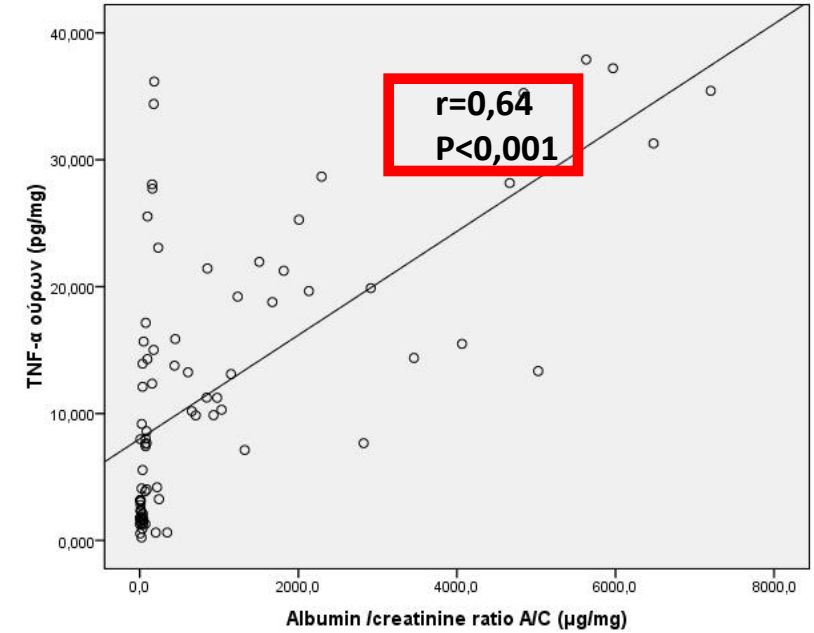
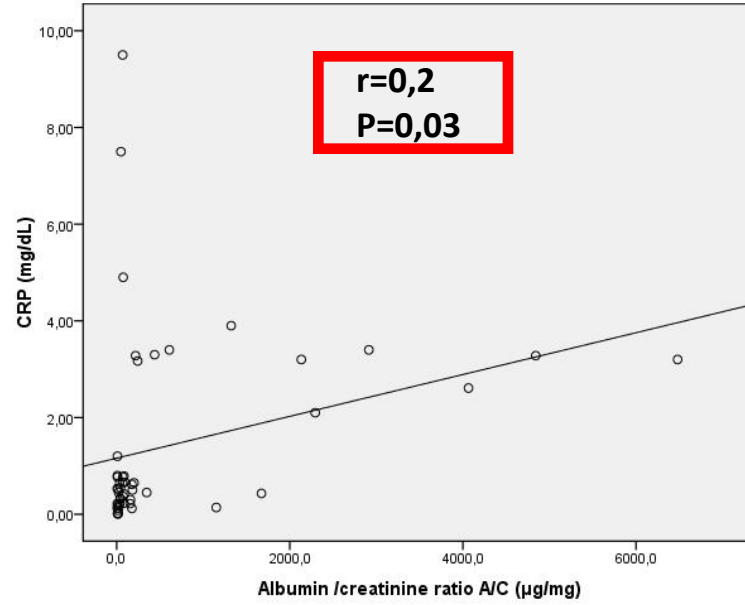
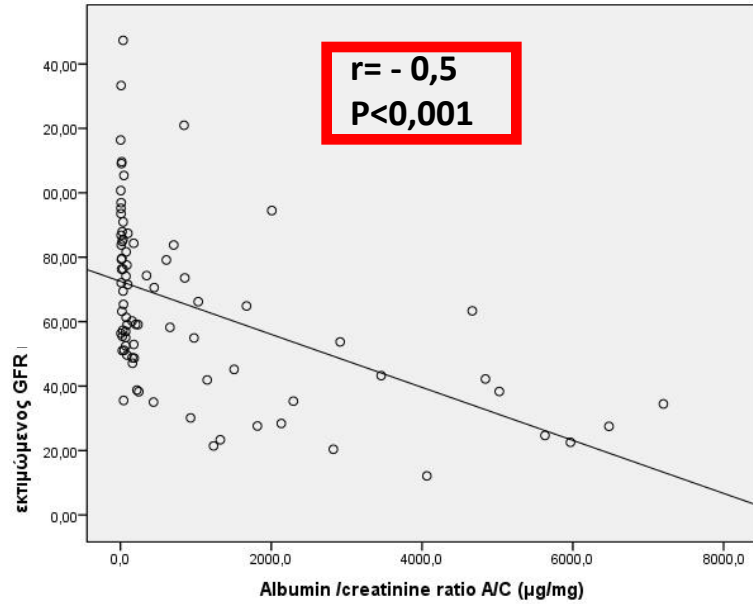
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ



ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ



ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ



ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Μεταβλητή	Standardised coefficients /Beta	P
TNFR1 ορού (pg/ml)	0,439	0,001
TNFR2 ορού (pg/ml)	0,320	0,008
TNF-α ούρων (pg/mg)	0,295	0,012

- Δεν παρατηρήθηκαν συσχετίσεις αναφορικά με τη CRP, CTLA4 ορού, eGFR, HbA1c, Ολική, LDL και HDL, ύπαρξη διαβητικής νευροπάθειας και υπέρτασης

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

- ❑ Σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 2, οι δείκτες φλεγμονής TNF-α, TNFR1 και TNFR2, αλλά όχι οι δείκτες ενεργοποίησης των T-λεμφοκυττάρων CTLA4 και CD28 αποτελούν σημαντικούς ανεξάρτητους δείκτες της παρουσίας και της βαρύτητας της λευκωματουρίας
- ❑ Απαιτούνται περαιτέρω μελέτες προκειμένου να διαπιστωθεί η παθογενετική συσχέτισή τους με τη νόσο και η ενδεχόμενη αξία τους ως προγνωστικών δεικτών εξέλιξής της



Ελληνική
Νεφρολογική
Εταιρεία

20^o

Πανελλήνιο Συνέδριο

Νεφρολογίας



www.20psn.gr

3-6

Μαΐου 2018

Μέγαρο Διεθνές Συνεδριακό
Κέντρο Αθηνών

Αθήνα



Γραμματεία Συνεδρίου

C.T.M. International S.A.

Βοσ. Σοφίας 131, 115 21 Αθήνα. Τ: 210 3244932, F: 210 3250660

www.ctmi.gr

Ευχαριστώ