



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ

ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ

ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ: ΑΝ. ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΣΠΥΡΙΔΩΝ ΠΟΤΑΜΙΑΝΟΣ



ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

**‘Πρωτόκολλο Μελέτης των Νεφρικών
Εκδηλώσεων στις Ιδιοπαθείς
Φλεγμονώδεις Εντεροπάθειες’**

ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ ΑΣΤ. ΟΙΚΟΝΟΜΟΥ

Ιατρός

**ΥΠΟΒΛΗΘΗΚΕ ΣΤΟ ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΤΗΣ ΣΧΟΛΗΣ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ
ΥΓΕΙΑΣ ΤΟΥ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ**

ΛΑΡΙΣΑ 2012

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

ΣΠΥΡΙΔΩΝ ΠΟΤΑΜΙΑΝΟΣ

Αναπληρωτής Καθηγητής Γαστρεντερολογίας, Επιβλέπων

ΙΩΑΝΝΗΣ ΣΤΕΦΑΝΙΔΗΣ

Καθηγητής Νεφρολογίας

ΑΝΑΣΤΑΣΙΟΣ ΓΕΡΜΕΝΗΣ

Καθηγητής Ανοσολογίας

ΕΠΤΑΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

ΣΠΥΡΙΔΩΝ ΠΟΤΑΜΙΑΝΟΣ

Αναπληρωτής Καθηγητής Γαστρεντερολογίας, Επιβλέπων

ΙΩΑΝΝΗΣ ΣΤΕΦΑΝΙΔΗΣ

Καθηγητής Νεφρολογίας

ΑΝΑΣΤΑΣΙΟΣ ΓΕΡΜΕΝΗΣ

Καθηγητής Ανοσολογίας

ΜΙΧΑΗΛ ΜΕΛΕΚΟΣ

Καθηγητής Ουρολογίας

ΕΥΘΥΜΙΑ ΠΕΤΕΙΝΑΚΗ

Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Μικροβιολογίας

ΑΝΔΡΕΑΣ ΚΑΨΩΡΙΤΑΚΗΣ

Επίκουρος Καθηγητής Γαστρεντερολογίας

ΜΑΡΙΑΝΝΑ ΒΛΥΧΟΥ

Επίκουρη Καθηγήτρια Ακτινολογίας

στη σύζυγο μου Βάσω

στην κόρη μου Ειρήνη

ΣΥΝΤΟΜΟ ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

Γεννήθηκα στη Λάρισα το Σεπτέμβριο του 1977. Είμαι έγγαμος και έχω μια κόρη. Φοίτησα στη Ιατρική Σχολή του Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης (Α.Π.Θ.) από όπου και αποφοίτησα με την ολοκλήρωση της εξαετούς φοίτησης τον Ιούλιο του 2003, με βαθμό πτυχίου λίαν καλώς (7.30/10). Κατόπιν τρίμηνης άσκησης στο Γενικό Νοσοκομείο Λάρισας εκπλήρωσα την υπηρεσία υπαίθρου στο Π.Ι. Μηλέας του Κ.Υ. Ελασσόνας. Εν συνεχεία έλαβα το πρώτο κομμάτι της εκπαίδευσης στην Α' Παθολογική Κλινική του Γενικού Νοσοκομείου Λάρισας με την προοπτική λήψης της ειδικότητας της Γαστρεντερολογίας στο Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Λάρισας. Από το 2007 διενεργώ σειρά κλινικών και εργαστηριακών μελετών που εστιάζουν κυρίως στο αντικείμενο της διδακτορικής διατριβής μου με θέμα **‘Πρωτόκολλο μελέτης των νεφρικών εκδηλώσεων στις ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις εντεροπάθειες’** υπό την επίβλεψη του Αν. Καθηγητή κου Ποταμιάνου. Ως επιστημονικός συνεργάτης συμμετέχω στην οργάνωση, καταγραφή, διάγνωση και θεραπευτική αντιμετώπιση των ασθενών με εντερική νόσο στα τακτικά εξωτερικά ιατρεία (πραγματοποιούνται δις εβδομαδιαίως) και στο τμήμα ενδοσκοπήσεων υπό την καθοδήγηση των κυρίων Ποταμιάνου (Αν. Καθηγητή), Καψωριτάκη (Επικ. Καθηγητή) και Ψύχου (Διευθυντή). Επίσης συμμετέχω ως ερευνητής σε μια σειρά από ημέτερα και πολυκεντρικά ερευνητικά πρωτόκολλα όπως α)“Non-Variceable-Upper Gastrointestinal-Bleeding”, β)“Irritable Bowel Syndrome - A prospective, panhellenic observational study”, γ)“UC-REGISTRY”, δ)“A Randomized, Double-blind, Multiple Dose Placebo-Controlled Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Efficacy of AMG 181 in Subjects with Moderate to Severe

Ulcerative Colitis”. Σε ερευνητικό επίπεδο έχω συνεργαστεί με διάφορα τμήματα στο σχεδιασμό και υλοποίηση μιας σειράς ερευνών σε επίπεδο κλινικής και βασικής έρευνας (Ανοσολογικό τμήμα, τμήμα Μοριακής Βιολογίας, τμήμα Ακτινολογίας, τμήμα Χειρουργικής, τμήμα Νεφρολογίας κ.λ.π.). Εκτός της ενασχόλησης μου με τις ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις εντερικές νόσους (ΙΦΕΝ), συμμετέχω και στις λοιπές δραστηριότητες της κλινικής (διαγνωστικές ενδοσκοπήσεις, επεμβατικές ενδοσκοπήσεις, κλινικό έργο, εκπαιδευτικά μαθήματα). Κατά την διάρκεια των τελευταίων ετών παρακολουθώ εκ του σύνεγγυς τις επιστημονικές εξελίξεις με ενεργό παρουσία (poster, παρουσιάσεις) σε ελληνικά και διεθνή συνέδρια ενώ μια σειρά άρθρων με επίκεντρο τις ΙΦΕΝ έχουν δημοσιευτεί σε διεθνή περιοδικά. Είμαι πλήρες μέλος της EUROPEAN CROHN’S AND COLITIS ASSOCIATION (ECCO) τα τελευταία 3 έτη, ενώ έχω κληθεί ως reviewer για διάφορα διεθνή περιοδικά όπως ‘IBD journal’, ‘Journal of Crohn’s and Colitis (JCC)’ και ‘Annals of Gastroenterology’.

POSTERS ΣΕ ΕΛΛΗΝΙΚΑ ΚΑΙ ΞΕΝΑ ΣΥΝΕΔΡΙΑ

1. T. Simopoulou, K. Karakousis, **K. Oikonomou**. The necessity of more than one antihypertensive drug for adequate control of blood pressure in the elderly. *Journal of Hypertension* 2008, 26 (Suppl 1): S54.
2. K. Karakousis, D. Karapoulios, N. Rizakis, **K. Oikonomou**. The role of Rimonabant in blood pressure regulation of obese hypertensive patients *Journal of Hypertension* 2008, 26 (Suppl 1): S221.
3. K. Karakousis, T. Simopoulou, **K. Oikonomou**. Is the measurement of hsCRP predictive for cardiovascular events in the elderly as in middle-aged hypertensive adults? *Journal of Hypertension* 2008, 26 (Suppl 1): S290.
4. K. Karakoussis, **K. Oikonomou**, V. Pinakas, T. Simopoulou Non-invasive treatment of critical carotids' stenosis by a combination of three categories of pharmaceutical substances: pravastatin, clopidogrel and lercanidipine. *Journal of Hypertension* 2008, 26 (Suppl 1): S318.
5. Kapsoritakis AN, Georgoulas PA, Manolakis AC, Tsikouras AD, Valotassiou VJ, Kapsoritaki AI, **Oikonomou K**, Potamianos SP. Serum S100A12, a marker distinguishing Inflammatory Bowel Disease from Irritable Bowel Syndrome. *Gut* 2008, 57 (Suppl 2): A138.
6. Manolakis AC, Kapsoritakis AN, Gerovassili A, Satra M, Tiaka EK, **Oikonomou K**, Kyritsaka A, Tsiberidis A, Vamvakopoulos N, Potamianos SP. Gene Polymorphisms of Toll-like receptor-2 and -4 in patients with inflammatory bowel disease. *Gut* 2009, 58 (Suppl II): A314.
7. **Oikonomou KA**, Kapsoritakis AN, Kapsoritaki AI, Manolakis AC, Tsikouras AD, Tsiopoulos FD, Tsiberidis AG, Psychos AK, Tsiobanidis EA, Potamianos SP. Critical role of angiogenin, angiopoietin 1 and 2, epidermal growth factor and endostatin in inflammatory bowel disease. *JCC* 2010, 4: S17.
8. Manolakis AC, Kapsoritakis AN, Georgoulas P, Tiaka EK, **Oikonomou KA**, Christodoulidis G, Valotassiou VJ, Potamianos SP. Inflammatory bowel disease-induced changes in circulating levels of a2-Heremans-Schmid Glycoprotein (Fetuin A). *JCC* 2010, 4: S37.
9. **K. Oikonomou**, A. Kapsoritakis, F. Tsiopoulos, A. Tsimperidis, N. Magaliou, K. Andritsopoulos, A. Manolakis, I. Tsiompanidis, A. Psychos, S. Potamianos. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL): A potential biomarker in IBD. *JCC* 2011
10. **K. Oikonomou**, F. Tsiopoulos, K. Andritsopoulos, I. Apostolopoulos, N. Magaliou, A. Manolakis, I. Tsiompanidis, A. Kapsoritakis, S. Potamianos. Urinary NGAL: A reliable marker of minor tubular injury in inflammatory bowel disease. *JCC* 2012, Vol. 6 Supplement 1, Page S67.

ΠΛΗΡΕΙΣ ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ ΣΕ ΔΙΕΘΝΗ ΠΕΡΙΟΔΙΚΑ

1. Emergence of Crohn's disease in juvenile idiopathic arthritis during treatment with etanercept: a causal link or a mere coincidence? **Oikonomou KA**, Kapsoritakis AN, Tsiopoulos FD, Tsikouras AN, Potamianos S. *J Gastrointestin Liver Dis.* 2010 Sep;19(3):342.
2. Downregulation of serum epidermal growth factor in patients with inflammatory bowel disease. Is there a link with mucosal damage? **Oikonomou KA**, Kapsoritakis AN, Kapsoritaki AI, Manolakis AC, Tsiopoulos FD, Germanis AE, Potamianos SP. *Growth Factors.* 2010 Dec;28(6):461-6.
3. Angiogenin, angiopoietin-1, angiopoietin-2, and endostatin serum levels in inflammatory bowel disease. **Oikonomou KA**, Kapsoritakis AN, Kapsoritaki AI, Manolakis AC, Tiaka EK, Tsiopoulos FD, Tsiompanidis IA, Potamianos SP. *Inflamm Bowel Dis.* 2011 Apr;17(4):963-70.
4. Renal manifestations and complications of inflammatory bowel disease. **Oikonomou K**, Kapsoritakis A, Eleftheriadis T, Stefanidis I, Potamianos S. *Inflamm Bowel Dis.* 2011 Apr;17(4):1034-45.
5. Thoracic injuries resulting from intimate partner violence. Karangelis D, Karkos CD, Tagarakis GI, **Oikonomou K**, Karkos PD, Papadopoulos D, Hevas A, Tsilimingas N. *J Forensic Leg Med.* 2011 Apr;18(3):119-20.
6. Drug-induced nephrotoxicity in inflammatory bowel disease. **Oikonomou KA**, Kapsoritakis AN, Stefanidis I, Potamianos SP. *Nephron Clin Pract.* 2011;119(2):c89-94; discussion c96.
7. Gastrointestinal Complications Following Heart Surgery: An Updated Review. Dimos Karangelis, **Konstantinos Oikonomou**, Theocharis Koufakis, Georgios I. Tagarakis. REVIEW, July 2011, VOL I ISSUE IV, ISSN 2042-4884. 10.5083/ejcm.20424884.32.
8. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in inflammatory bowel disease: association with pathophysiology of inflammation, established markers, and disease activity. **Oikonomou KA**, Kapsoritakis AN, Theodoridou C, Karangelis D, Germanis A, Stefanidis I, Potamianos SP. *J Gastroenterol.* 2012 May;47(5):519-30.
9. Readdressing the Role of Toll-Like Receptor-4 Alleles in Inflammatory Bowel Disease: Colitis, Smoking, and Seroreactivity. Manolakis AC, Kapsoritakis AN, Kapsoritaki A, Tiaka EK, **Oikonomou KA**, Lotis V, Vamvakopoulou D, Davidi I, Vamvakopoulos N, Potamianos SP. *Dig Dis Sci.* 2012 Aug 24. [Epub ahead of print].
10. The role of drain in laparoscopic sleeve gastrectomy. Zacharoulis D, Sioka E, **Oikonomou K**, Papamargaritis D, Zachari E, Rountas C, Tzovaras G. *Am Surg.* 2012 Nov;78(11):465-6. No abstract available.

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Ολοκληρώνοντας την διδακτορική μου διατριβή θα ήθελα να ευχαριστήσω όλους όσοι συνέβαλαν στην πραγματοποίησή της.

Ευχαριστώ τον Αναπληρωτή Καθηγητή Γαστρεντερολογίας κ. Σπυρίδωνα Ποταμιάνο, κατ'αρχήν για την εμπιστοσύνη που μου έδειξε αναθέτοντάς μου την παρούσα διατριβή. Στο πλαίσιο αυτής αλλά και καθ' όλη την διάρκεια της μέχρι τώρα παρουσίας μου στη Γαστρεντερολογική κλινική αποτέλεσε για μένα πηγή επιστημονικής γνώσης και καθοδήγησης καθώς και πρότυπο ιατρικής σκέψης.

Ευχαριστώ τον Καθηγητή Νεφρολογίας κ. Ιωάννη Στεφανίδη για την έμπρακτη υποστήριξη και διαρκή επιστημονική συμπαράσταση σε κρίσιμα σταυροδρόμια προόδου της εν λόγω μελέτης καθώς και για τις ουσιαστικές του παρεμβάσεις ιδιαίτερα στα νεφρολογικά ζητήματα που μας απασχόλησαν.

Ευχαριστώ τον Καθηγητή Ανοσολογίας κ. Αναστάσιο Γερμενή, του οποίου ο ρόλος στην εργαστηριακή υποστήριξη της διατριβής υπήρξε θεμελιώδης. Χωρίς την έμπρακτη και επιστημονικά άρτια συμπαράστασή του η μελέτη αυτή δεν θα καθίστατο εφικτή.

Ευχαριστώ τον Επίκουρο Καθηγητή Γαστρεντερολογίας κ. Ανδρέα Καψωριτάκη ο οποίος με την επιστημονική του κατάρτιση και τις ουσιαστικές του παρεμβάσεις συνέβαλε τα μέγιστα στην ολοκλήρωση αυτής της μελέτης.

Τέλος, οφείλω να ευχαριστήσω το σύνολο της Πανεπιστημιακής Γαστρεντερολογικής Κλινικής με προεξάρχοντα τον Διευθυντή κ. Αθανάσιο Ψύχο του οποίου η αμέριστη συμπαράσταση και ανεξάντλητη υπομονή συνέδραμαν ώστε η μελέτη αυτή να αποτελέσει κομμάτι μιας σφαιρικής επιστημονικής εξέλιξης.

Τέλος, ευχαριστώ το σύνολο των συμμετεχόντων στην διατριβή - ασθενών και μη - για την εμπιστοσύνη τους.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Οι νεφρικές εκδηλώσεις και επιπλοκές δεν είναι σπάνιες στους ασθενείς με ιδιοπαθή φλεγμονώδη εντεροπάθεια και μπορεί να εμφανιστούν ως νεφρολιθίαση, αμυλοείδωση, διάμεση σκληροσυστασιακή νεφρίτιδα και σπειραματονεφρίτιδα. Τα συμπτώματα της νεφρικής επιβάρυνσης δεν είναι πάντα ειδικά και καθώς η υποκείμενη νόσος προεξάρχει η νεφρική βλάβη συχνά υποτιμάται. Επιπλέον, η φαρμακευτική αγωγή των ασθενών με ΙΦΕΝ όπως τα αμινοσαλικυλικά, η κυκλοσπορίνη και οι βιολογικοί παράγοντες μπορεί να προκαλέσουν νεφρικές επιπλοκές.

Σκοπός: Διαφορετικές παρατηρήσεις σε σχέση με την επίδραση της ενεργότητας της νόσου αυτής καθεαυτής και της φαρμακευτικής αγωγής στη νεφρική λειτουργία των ασθενών με ΙΦΕΝ έχουν κατά καιρούς δημοσιευτεί. Σκοπός της μελέτης αυτής ήταν να αξιολογήσει κατά πόσο η ίδια η νόσος ή και τα χρησιμοποιούμενα φάρμακα επηρεάζουν τη νεφρική λειτουργία, στηριζόμενη σε μια σειρά αποδεδειγμένα ικανών παραμέτρων καθώς και κάποιων νέων δυνητικά σημαντικών δεικτών όπως το neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL).

Μέθοδοι: Το NGAL ορού και ούρων καθώς και η α -1-μικροσφαιρίνη ούρων μετρήθηκαν με ανοσοενζυμική μέθοδο (ELISA) σε 181 ασθενείς με ΙΦΕΝ, 93 με ελκώδη κολίτιδα (ΕΚ) και 88 με νόσο Crohn (NC), 82 υγιείς μάρτυρες (ΥΜ) και 41 ασθενείς με σύνδρομο ευερεθίστου εντέρου (ΣΕΕ). Παράμετροι ρουτίνας καθώς και πιο ειδικά εργαλεία αξιολόγησης τόσο της βαρύτητας της νόσου όσο και της νεφρικής λειτουργίας επίσης καθοριστήκαν ούτως ώστε να απεικονιστούν πλήρως όλες οι δυνατές συσχετίσεις.

Αποτελέσματα: Τα επίπεδα του NGAL ορού ανευρέθηκαν αυξημένα στους ασθενείς με ΙΦΕΝ (88.19 ± 40.75 ng/mL) συγκριτικά είτε με τους ΥΜ ή με τους ασθενείς με ΣΕΕ (60.06 ± 24.18 ng/mL, $p < 0.0001$ και 60.80 ± 20.30 ng/mL, $p < 0.0001$,

αντιστοίχως). Δεν ανεδείχθη διαφορά στην επιμέρους σύγκριση των επιπέδων του NGAL μεταξύ ασθενών με EK (86.62 ± 35.40 ng/mL) και με NC (89.92 ± 46.05 ng/mL). Σημαντικά αυξημένες τιμές του NGAL ορού μετρήθηκαν στους ασθενείς με ενεργό ΙΦΕΝ (120.1 ± 38.46 ng/mL) συγκριτικά με τους ασθενείς με ανενεργό νόσο (61.58 ± 15.98 ng/mL), $p < 0.0001$. Το NGAL ορού έδειξε ισχυρή ικανότητα να διακρίνει την ενεργό από την ανενεργό νόσο, από τους YM ή τους ασθενείς με ΣΕΕ με ευαισθησία της τάξεως του 100%, 95% και 95% καθώς και ειδικότητα της τάξεως του 68%, 83% και 79%, αντιστοίχως, δείχνοντας ανώτερο από την ΤΚΕ και τη CRP στην εκτίμηση της ενεργότητας της νόσου τόσο στην EK όσο και στη NC. Τα επίπεδα του NGAL ούρων ήταν 5.45 ($0.6 - 77.5$) ng/mL στους ασθενείς με ΙΦΕΝ, 5.25 ($1.2 - 74.5$) ng/mL στην EK και 5.9 ($0.6 - 77.5$) ng/mL στη NC, και 5.1 ($0.4 - 28$) ng/mL στους YM, χωρίς να αποδειχθεί κάποια στατιστικώς σημαντική διαφορά (συνολικό $p = 0.577$ και $p > 0.05$ ανάμεσα στις υποομάδες). Το NGAL ούρων δεν επηρεάστηκε από διάφορες παραμέτρους όπως τη λήψη αμινοσαλικυλικών, την βαρύτητα της νόσου και τη νεφρική λειτουργία με βάση την κρεατινίνη και τη συστατίνη ορού. Τα επίπεδα του NGAL ούρων παρουσίασαν ισχυρή συσχέτιση με την α -1-μικροσφαιρίνη ούρων στην EK, NC και στους μάρτυρες ($p = 0.003$, $p = 0.009$, and $p = 0.002$, αντιστοίχως). Επιπροσθέτως η επίπτωση της νεφρικής σωληναριακής βλάβης με βάση της συγκεντρώσεις της α -1-μικροσφαιρίνης ούρων δεν κατέδειξαν σημαντικές διαφορές μεταξύ ασθενών με ΙΦΕΝ και μαρτύρων, (EK/YM $p = 0.925$, NC/YM $p = 0.510$, EK/NC $p = 0.307$ and ΙΦΕΝ/YM $p = 0.766$).

Συμπεράσματα: Το NGAL ορού αυξάνεται σε ασθενείς με ΙΦΕΝ, αντανακλώντας την βαρύτητα της φλεγμονής. Ωστόσο, το NGAL ούρων φαίνεται να μένει ανεπηρέαστο από την εντερική φλεγμονή και να αποτελεί έναν ανεξάρτητο και αξιόπιστο δείκτη νεφροσωληναριακής βλάβης, ισχυρά συσχετιζόμενο με την α -1-μικροσφαιρίνη ούρων. Η επίπτωση της σωληναριακής βλάβης στις ΙΦΕΝ δείχνει να είναι παρόμοια

με εκείνη των υγιών, ενώ παραμένει ανεξάρτητη της φλεγμονής και της φαρμακευτικής αγωγής.

Λέξεις-κλειδιά: ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις εντεροπάθειες, ελκώδης κολίτιδα, νόσος Crohn, σύνδρομο ευερεθίστου εντέρου, σπειραματονεφρίτιδα, διάμεση σωληναριακή νεφρίτιδα, neutrophil gelatinase-associated lipocalin, α-1-μικροσφαιρίνη.

ABSTRACT

Background: Renal manifestations and complications are not rare in patients with inflammatory bowel disease and may present as nephrolithiasis, amyloidosis, tubulointerstitial nephritis and glomerulonephritis. Symptoms of renal impairment are not always specific and since the underlying bowel disease is preponderant, renal function deterioration may be underestimated. Additionally, medical treatment of patients with inflammatory bowel disease such as aminosalicylates, cyclosporine and tumor necrosis factor- α inhibitors can cause renal complications.

Objectives: Diverse observations regarding the impact of either disease activity or medical treatment on renal function of patients with inflammatory bowel disease (IBD) have been exhibited. Aim of this study was to evaluate the impact of disease and medical treatment on renal function based on several well-documented parameters as well as on some novel potential markers such as neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL).

Methods: Serum and urinary NGAL, as well as urinary alpha-1-microglobulin (α_1 -MG) were determined in urine were determined by sandwich enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) in 181 IBD patients, 93 with ulcerative colitis (UC) and 88 with Crohn's disease (CD), 82 healthy controls (HC) and 41 patients with irritable bowel syndrome (IBS). Routine and more sophisticated tools of disease activity and renal function assessment were also determined in order to fully depict all possible correlations.

Results: Serum NGAL levels were elevated in IBD patients (88.19 ± 40.75 ng/mL) compared with either HC (60.06 ± 24.18 ng/mL) or IBS patients (60.80 ± 20.30 ng/mL), $p < 0.0001$. No significant difference was shown between UC (86.62 ± 35.40 ng/mL) and CD (89.92 ± 46.05 ng/mL). Significantly higher levels of serum NGAL were observed in patients with active (120.1 ± 38.46) versus inactive IBD ($61.58 \pm$

15.98), $p < 0.0001$. Serum NGAL displayed strong ability to distinguish active IBD from inactive disease, healthy controls or IBS patients with a sensitivity of 100%, 95% and 95% and a specificity of 68%, 83% and 79%, respectively, performing better than ESR and CRP in the assessment of disease activity in both UC and CD. Urinary NGAL levels were 5.45 (0.6 – 77.5) ng/mL in IBD patients, 5.25 (1.2 - 74.5) ng/mL in UC and 5.9 (0.6 – 77.5) ng/mL in CD, and 5.1 (0.4 – 28) ng/mL in HC, showing no statistically significant difference (overall $p = 0.577$ and $p > 0.05$ between subgroups). Urinary NGAL was not influenced by various parameters including administration of aminosalicylates, disease activity and renal function based on serum creatinine and serum cystatin C. Urinary NGAL levels were strongly correlated with urinary α_1 -MG in UC, CD and HC, ($p = 0.003$, $p = 0.009$. and $p = 0.002$, respectively). Additionally, occurrence of tubular injury based on urinary α_1 -MG concentrations exhibited no significant difference among IBD patients and HC, (UC/HC $p = 0.925$, CD/HC $p = 0.510$, UC/CD $p = 0.307$ and IBD/HC $p = 0.766$).

Conclusions: Serum NGAL is up-regulated in IBD patients reflecting the degree of inflammation. However, urinary NGAL remains unaffected from bowel inflammation and is suggested as an independent and reliable marker of tubular injury, strongly correlating with urinary α_1 -MG. Occurrence of tubular injury in IBD patients appears to be equal to that of healthy subjects, showing no dependency either on inflammation or on medical treatment.

Key words: inflammatory bowel disease; ulcerative colitis; Crohn's disease; irritable bowel syndrome; glomerulonephritis; tubulointerstitial nephritis; neutrophil gelatinase-associated lipocalin; alpha-1-microglobulin.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ.....	3
ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ.....	7
ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	9
ABSTRACT.....	12
ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ.....	14
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	16
Εισαγωγή.....	16
I. Νεφρικές εκδηλώσεις στις ΙΦΕΝ.....	18
Νεφρολιθίαση.....	18
Αμυλοείδωση.....	21
Διάμεση Σωληναριακή Νεφρίτιδα.....	23
Σπειραματονεφρίτιδα.....	25
II. Νεφρικές επιπλοκές οφειλόμενες στη φαρμακευτική αγωγή ασθενών με ΙΦΕΝ.....	27
Αμινοσαλικυλικά.....	27
Κυκλοσπορίνη.....	30
Αναστολείς του Παράγοντα Νέκρωσης των Όγκων α (anti-TNFα).....	33

Άλλα φάρμακα και νεφροτοξικότητα.....	36
Δείκτες νεφρικής λειτουργίας και βλάβης στις ΙΦΕΝ.....	36
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	43
Ασθενείς & Μέθοδοι.....	43
Εργαστηριακές Αναλύσεις.....	47
Στατιστική Ανάλυση.....	48
Αποτελέσματα.....	50
<i>Το NGAL ορού στις ΙΦΕΝ και στις ομάδες ελέγχου.....</i>	<i>50</i>
<i>Οι συγκεντρώσεις του NGAL σε σχέση με την ενεργότητα της νόσου και άλλες παραμέτρους.....</i>	<i>52</i>
<i>Ευαισθησία και ειδικότητα του NGAL ορού.....</i>	<i>55</i>
<i>Τα επίπεδα NGAL ούρων στις ΙΦΕΝ και στις ομάδες ελέγχου.....</i>	<i>60</i>
<i>Τα επίπεδα NGAL ούρων σε σχέση με την α₁-μικροσφαιρίνη.....</i>	<i>63</i>
Συζήτηση.....	65
Συμπεράσματα.....	70
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	72
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ.....	88

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η ελκώδης κολίτιδα (ΕΚ) και η νόσος του Crohn (NC) αποτελούν τις δύο κυριότερες μορφές των ιδιοπαθών φλεγμονωδών εντερικών νόσων (ΙΦΕΝ).¹ Στην Ευρώπη και στις ΗΠΑ περί τα 3.6 εκατομμύρια άνθρωποι πάσχουν από ΙΦΕΝ. Η νόσος συχνά συνοδεύεται από ποικίλες σοβαρές εξωεντερικές εκδηλώσεις που εμφανίζονται σε ποσοστό 6-47% των ασθενών.¹ Οι εξωεντερικές εκδηλώσεις των ΙΦΕΝ είναι δυνατό να αφορούν και όργανα εκτός του γαστρεντερικού σωλήνα όπως τους οφθαλμούς, το δέρμα, τις αρθρώσεις, τα χοληφόρα και τους νεφρούς.² Ειδικότερα η προσβολή νεφρών και ουρητήρων συμβαίνει στο 4%-23% των ασθενών με ΙΦΕΝ³, και περιλαμβάνει νεφρικές εκδηλώσεις όπως η νεφρολιθίαση, η αμυλοείδωση, η διάμεση σωληναριακή νεφρίτιδα και η σπειραματονεφρίτιδα καθώς και νεφρικές επιπλοκές οφειλόμενες στα 5-αμινοσαλικυλικά, την κυκλοσπορίνη και τους βιολογικούς παράγοντες, **(Πίνακας 1)**.

Διάφοροι παράγοντες μπορεί να είναι υπεύθυνοι για τη νεφρική προσβολή· η πρωτοπαθής συστηματική βλάβη από την ίδια τη νόσο καθώς και δευτεροπαθείς βλάβες οφειλόμενες σε παράγοντες όπως η χρόνια φλεγμονή, ο υποσιτισμός, και ανεπιθύμητες ενέργειες των φαρμάκων μπορεί να οδηγήσουν στην εμφάνιση της νεφρικής δυσλειτουργίας. Γενικά, οι νεφρικές εκδηλώσεις όπως και οι υπόλοιπες εξωεντερικές εκδηλώσεις των ΙΦΕΝ τείνουν να ακολουθούν την κλινική πορεία της νόσου και μπορεί να έχουν σημαντική επίδραση στην ποιότητα ζωής, τη νοσηρότητα ή ακόμη και τη θνητότητα των ασθενών.²

Όσον αφορά τους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς που συμμετέχουν στην εμφάνιση των νεφρικών εκδηλώσεων, μπορούν να ταξινομηθούν, σύμφωνα με το πρότυπο και των άλλων εξωεντερικών εκδηλώσεων, σε τρεις κύριες ομάδες: η πρώτη ομάδα περιλαμβάνει αντιδραστικές εκδηλώσεις συχνά σχετιζόμενες με τη φλεγμονώδη δραστηριότητα του εντέρου και για το λόγο αυτό αντανακλά έναν παθογενετικό μηχανισμό κοινό με την εντερική νόσο. Η δεύτερη ομάδα περιλαμβάνει μηχανισμούς ανεξάρτητους της εντερικής φλεγμονής, υποδηλώνοντας σημαντική ροπή στην αυτοανοσία λόγω γενετικής προδιάθεσης, υψηλή ευαισθησία στα αντιγόνα και ανώμαλη αντίδραση σε αυτά καθώς και δημιουργία ανοσοπαθογενετικών αντισωμάτων εναντίον συγκεκριμένων οργάνων-στόχων που μπορεί να συμμετέχουν στην νεφρική δυσλειτουργία μέσω αυτοάνοσων μηχανισμών. Τέλος, στην τρίτη ομάδα ανήκουν εκδηλώσεις που οφείλονται σε μεταβολικές διαταραχές που συνδέονται άμεσα με τις ΙΦΕΝ (δυσασπορρόφηση, σύνδρομο βραχέος εντέρου μετά εντερεκτομή, βακτηριακή υπερανάπτυξη). Επιπλέον, οι νεφρικές επιπλοκές είναι πιθανό να συνδέονται με ανεπιθύμητες ενέργειες της φαρμακευτικής αγωγής που χρησιμοποιείται για τον έλεγχο της εντερικής φλεγμονής.^{2,4}

Πίνακας 1. ΝΕΦΡΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ ΚΑΙ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΙΦΕΝ

<i>Νεφρικές Εκδηλώσεις στις ΙΦΕΝ</i>	Νεφρολιθίαση
	Αμυλοείδωση
	Διάμεση σωληναριακή νεφρίτιδα
	Σπειραματονεφρίτιδα
<i>Νεφρικές Επιπλοκές στις ΙΦΕΝ</i>	Σπειραματονεφρίτιδα οφειλόμενη σε 5-ΑΣΑ
	Νεφρική βλάβη από Κυκλοσπορίνη
	Σπειραματονεφρίτιδα και νεφρίτιδα του Λύκου σχετιζόμενη με anti-TNFα

ΙΦΕΝ: Ιδιοπαθείς Φλεγμονώδεις Εντεροπάθειες, ΣΝ: Σπειραματονεφρίτιδα, 5-ΑΣΑ: 5-Αμινοσαλικυλικά, anti-TNFα: Αναστολείς του παράγοντα α νέκρωσης των όγκων.

ΝΕΦΡΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ ΣΤΙΣ ΙΦΕΝ

ΝΕΦΡΟΛΙΘΙΑΣΗ

Η επίπτωση της νεφρολιθίασης είναι υψηλότερη στους ασθενείς με ΙΦΕΝ, ανερχόμενη σε 12%-28%, σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό, όπου υπολογίζεται στο 5%.⁵⁻¹¹ Επιπροσθέτως, ο κίνδυνος εμφάνισης νεφρολιθίασης στους ασθενείς με ΙΦΕΝ είναι 10-100 φορές μεγαλύτερος από εκείνον στους νοσηλευόμενους ασθενείς για άλλα νοσήματα.³ Διάφορες μελέτες έχουν επίσης καταδείξει ότι ο κίνδυνος νεφρολιθίασης είναι μεγαλύτερος στη νόσο του Crohn (NC) σε σχέση με την ελκώδη κολίτιδα (ΕΚ).³⁻⁵ Η πλειονότητα των ασθενών με NC με νεφρικούς λίθους έχουν υποβληθεί σε χειρουργική επέμβαση και όσο μεγαλύτερο είναι το μήκος του εντέρου που αφαιρείται τόσο πιο αυξημένος και ο κίνδυνος εμφάνισης νεφρολιθίασης, ενώ η

πιθανότητα νεφρολιθίασης είναι μεγαλύτερη στην ειλεοκολική εντόπιση της νόσου (7%-17%) παρά στη νόσο του τελικού ειλεού (6%-8%) ή στην εντόπιση στο κόλον (3%-5%).^{5,11}

Οι νεφρικοί λίθοι στις ΙΦΕΝ αποτελούνται κυρίως από ουρικό οξύ και οξαλικό ασβέστιο. Το μειωμένο pH λόγω των διαρροικών κενώσεων και της απώλειας βάσεων στα κόπρανα, καθώς και ο μειωμένος όγκος ούρων που παρατηρείται σε ασθενείς που έχουν υποστεί χειρουργική εκτομή τμήματος του εντέρου, αυξάνει την πιθανότητα σχηματισμού λίθων ουρικού οξέος μέσω υπερκορεσμού σε ουρικό οξύ.⁸ Η διαλυτότητα του αδέσμευτου ουρικού οξέος είναι μόνο 90 mg/L, και σε pH χαμηλότερο του pKa (σταθερά οξέος) του 5.35, πάνω από το μισό ουρικό οξύ θα βρίσκεται στην αδέσμευτη μορφή. Τοιούτοτρόπως, μια φυσιολογική απέκκριση 500 mg ουρικού οξέος δε θα μπορεί να διαλυθεί σε όγκο ούρων μικρότερο των 3 λίτρων. Έκτος της αυξημένης πρόσληψης ύδατος, η πρόληψη του επαναλαμβανόμενου σχηματισμού λίθων απαιτεί και την αλκαλοποίηση των ούρων. Επίσης, το κιτρικό κάλιο χρησιμοποιείται σε δόσεις των 10-20 meq 2-3 φορές ημερησίως, ενώ και η πρόσληψη υγρών συνιστάται για να βοηθήσει την διάλυση του ουρικού οξέος. Το pH των ούρων πρέπει να αυξηθεί στο 6-6.5, γεγονός που θα μειώσει σημαντικά τον υπερκορεσμό σε ουρικό οξύ και κατά συνέπεια το σχηματισμό λίθων. Το κάλιο του ορού πρέπει επίσης να ελέγχεται, ιδιαίτερα στους διαβητικούς, προκειμένου να αποφευχθεί πιθανή υπερκαλιαιμία. Εάν η απέκκριση ουρικού οξέος αυξηθεί, ο περιορισμός της λήψης πρωτεϊνών καθώς και η χορήγηση αλλοπουρινόλης ενδείκνυνται.¹²

Ο σχηματισμός λίθων οξαλικού ασβεστίου συνδέεται με την αυξημένη απέκκριση οξαλικού οξέος στα ούρα που προκαλείται από αυξημένη εντερική απορρόφηση και η διαδικασία αυτή ονομάζεται εντερική υπεροξαλουρία. Η εντερική υπεροξαλουρία εξαρτάται από μια σειρά διαφορετικών μηχανισμών. Ο πρώτος μηχανισμός σχετίζεται με την δυσαπορρόφηση χολικών αλάτων στο φλεγμαίνοντα ή αφαιρεθέντα τελικό

ειλεό που οδηγεί σε δυσαπορρόφηση των λιπών. Τα ελεύθερα λίπη που προκαλούν στεατόρροια δεσμεύουν το ενδοαυλικό ασβέστιο, οδηγώντας σε μείωση των επιπέδων ασβεστίου που συνδέονται με το οξαλικό και σε αυξημένη απορρόφησή του. Ο δεύτερος μηχανισμός σχετίζεται με την αυξημένη διαπερατότητα του εντερικού βλεννογόνου, λόγω αλλαγών στις στενές συνδέσεις στο εντερικό επιθήλιο που προκαλούνται από την τοξική επίδραση των ελεύθερων χολικών αλάτων.³ Ένας άλλος μηχανισμός αφορά στον αποικισμό του εντερικού σωλήνα από το *Oxalobacter formigenes* και τη συσχέτιση του με τη νεφρολιθίαση, ιδιαίτερα σε ασθενείς με ΙΦΕΝ. Έχει παρατηρηθεί μια αντίστροφη σχέση ανάμεσα στον αποικισμό με το *Oxalobacter formigenes* και το σχηματισμό λίθων λόγω της μείωσης του καταβολισμού του οξαλικού οξέος και της επακόλουθης υπεροξαλουρίας.^{10,13}

Επιπλέον, άλλοι παράγοντες που επάγουν την εντερική υπεροξαλουρία φαίνεται να παίζουν σημαντικό ρόλο στην δημιουργία νεφρικών λίθων όπως τα χαμηλά επίπεδα αντιλιθογόνων ουσιών (μαγνήσιο και κιτρικά). Η υπομαγνησιουρία συμβάλλει στη χαμηλή απέκκριση κιτρικών στα ούρα μέσω μειωμένου σχηματισμού κιτρικού μαγνησίου στα νεφρικά σωληνάκια και αυξημένης επαναρρόφησης των κιτρικών, μειώνοντας την ουρική απέκκριση κιτρικών στα ούρα.⁵

Η εντερική υπεροξαλουρία είναι συχνότερη σε ασθενείς που έχουν υποστεί εκτομή του τελικού ειλεού και νησιδοκολική αναστόμωση παρά σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε κολεκτομή, νησιδοστομία ή ειλεοστομία, διότι τα οξαλικά απορροφούνται κυρίως στο παχύ έντερο. Επίσης, η εντερική υπεροξαλουρία μπορεί να εμφανιστεί σε ασθενείς που λαμβάνουν ολική παρεντερική διατροφή επί μακρόν, λόγω αυξημένης ενδογενούς σύνθεσης οξαλικού οξέος.^{14,15}

Ένα σημαντικό ζήτημα στο σχηματισμό νεφρικών λίθων που προκαλείται από την υπεροξαλουρία αποτελεί το γεγονός ότι η έκθεση στο οξαλοξικό δημιουργεί τοξικές αντιδράσεις στα νεφρικά επιθηλιακά κύτταρα. Οι αντιδράσεις αυτές περιλαμβάνουν

αλλαγές στις ιδιότητες της επιφάνειας των κυτταρικών μεμβρανών και στα λιπίδια, αλλαγές στην έκφραση γονιδίων, βλάβη στη λειτουργία των μιτοχονδρίων, αύξηση των ελευθέρων ριζών οξυγόνου και μείωση στη βατότητα των κυττάρων. Έχει προταθεί πως τα οξαλικά ενεργοποιούν ανοσολογικές απαντήσεις που συμμετέχουν στο σχηματισμό λίθων διαμέσου απορρύθμισης μονοπατιών που αφορούν στη φωσφολιπάση A2, στην κυκλοοξυγενάση-2, στην ιντερλευκίνη 6, στους Toll-like receptors (TLRs), στην οστεοποντίνη και στις κασπάσες.¹⁶

Επιπλέον, η εναπόθεση οξαλικού οξέος στο νεφρικό παρέγχυμα, μπορεί να προκαλέσει διάμεση σωληναριακή βλάβη και νεφρασβέστωση και κατά συνέπεια οξεία ή χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, η οποία δυνητικά αποτελεί κομμάτι της ανεπάρκειας πολλαπλών οργάνων λόγω της εκτεταμένης εναπόθεσης οξαλικού ασβεστίου που παρατηρείται στην συστηματική οξάλωση σε ασθενείς με ΙΦΕΝ.^{17,18}

Τέλος, η απέκκριση ασβεστίου αυξάνεται από την παρατεταμένη κατάκλιση και χρήση κορτικοστεροειδών, οδηγώντας σε κινητοποίηση των του ασβεστίου των οστών και αναστέλλει τη σωληναριακή του επαναρρόφηση, συμβάλλοντας στο σχηματισμό νεφρικών λίθων.³ Για να προληφθεί η νεφρολιθίαση, οι ασθενείς με ΙΦΕΝ πρέπει να αποφεύγουν την αφυδάτωση και να ακολουθούν δίαιτα χαμηλή σε οξαλικά. Άλλα μέτρα περιλαμβάνουν τη χαμηλή σε λιπαρά δίαιτα και την αντικατάσταση τους με τριγλυκερίδια μέσης αλύσου και αυξημένη πρόσληψη ασβεστίου, ενώ η από του στόματος χορήγηση χολεστυραμίνης και πυριδοξίνης μπορεί να αποδειχθεί ωφέλιμη.^{3,14}

ΑΜΥΛΟΕΙΔΩΣΗ

Η δευτεροπαθής αμυλοείδωση (τύπου AA) αποτελεί μια σπάνια αλλά σημαντική επιπλοκή στις ΙΦΕΝ. Η νεφρική αμυλοείδωση έχει αποδειχθεί ως η πιο θανατηφόρα επιπλοκή της σχετιζόμενης με τις ΙΦΕΝ αμυλοείδωσης, καθώς η νεφρική προσβολή

οδηγεί ταχέως σε τελικού σταδίου νεφρική ανεπάρκεια.¹⁹ Η επίπτωση της δευτεροπαθούς αμυλοείδωσης κυμαίνεται από 0.3% - 10.9% στη NC και 0% - 0.7% στην ΕΚ, αν και με σημαντικές διαφορές όσον αφορά τη γεωγραφική κατανομή.²⁰⁻²⁴

Σύμφωνα με τον Greenstein, η επίπτωση της αμυλοείδωσης σε ασθενείς με NC στις Η.Π.Α. κυμαίνεται από 0.3% - 1.6%, εμφανίζοντας μεγαλύτερη συχνότητα στην ειλεοκολίτιδα (1.3% - 1.6%) από ότι στην ειλείτιδα (0.3% - 0.5%) και στην κολίτιδα (0.6% - 1.3%).²¹ Περίπου τα 2/3 των ασθενών με ΙΦΕΝ έχουν συρίγγια και αποστήματα. Αν και η αμυλοείδωση δεν οφείλεται αμιγώς στην υποκείμενη εμπυηματική νόσο, υπάρχει στενή συσχέτιση της βαρύτητας της φλεγμονώδους εντεροπάθειας και της αμυλοείδωσης. Επιπλέον, στη σχετιζόμενη με τις ΙΦΕΝ αμυλοείδωση μια αξιοσημείωτη υπεροχή των άρρενων ασθενών έναντι των θήλεων έχει αναφερθεί και κυμαίνεται από 2.6/1 έως 3.5/1.^{20,21}

Ο παθογενετικός μηχανισμός της δευτεροπαθούς αμυλοείδωσης συνδέεται με το N-τελικό άκρο του αμυλοειδούς που αποτελεί τμήμα της πρωτεΐνης οξειάς φάσης που ονομάζεται αμυλοειδές ορού (serum amyloid A - SAA), η οποία εναποτίθεται εξωκυτταρικά με τη μορφή ινιδίων και εμφανίζει χαρακτηριστικές ιδιότητες κατά τη χρώση με ερυθρό του Κογκό.²³ Η νεφρική αμυλοείδωση παρουσιάζεται είτε ως νεφρωσικό σύνδρομο είτε ως νεφρική ανεπάρκεια, αναλόγως της ιστολογικής κατανομής του εναποτιθέμενου αμυλοειδούς. Ιδιαίτερη σημασία έχει το γεγονός πως η εναπόθεση αμυλοειδούς στα σπειράματα του νεφρού στην δευτεροπαθή αμυλοείδωση θα οδηγήσει στην κλινική εμφάνιση πρωτεϊνουρίας/νεφρωσικού συνδρόμου. Ωστόσο, οι ασθενείς με προεξάρχουσα την διάμεση εναπόθεση αμυλοειδούς θα εμφανίσουν νεφρική ανεπάρκεια χωρίς σημαντική πρωτεϊνουρία.²⁵

Όσον αφορά την αποτελεσματική θεραπεία για την αμυλοείδωση, υπάρχουν αντικρουόμενες απόψεις. Υπάρχουν μελέτες που υποστηρίζουν ότι η αμυλοείδωση βελτιώνεται ύστερα από χειρουργική επέμβαση, ενώ άλλες υποστηρίζουν ότι η

χειρουργική αντιμετώπιση της νόσου αυξάνει σημαντικά τόσο τη νοσηρότητα όσο και τη θνητότητα.^{3,19,21,23} Η κολχικίνη έχει χρησιμοποιηθεί, δεικνύοντας σημαντική αποτελεσματικότητα στη μείωση του ρυθμού εναπόθεσης αμυλοειδούς, αναστέλλοντας την εξέλιξη της φλεγμονώδους αντίδρασης σε επίπεδο πολυμορφοπυρήνων.¹⁹ Τα κορτικοστεροειδή και τα ανοσοκατασταλτικά φάρμακα όπως η αζαθειοπρίνη, η μεθοτρεξάτη και η κυκλοσπορίνη έχουν επίσης χρησιμοποιηθεί σε ασθενείς με ΙΦΕΝ και νεφρική αμυλοείδωση, χωρίς ωστόσο να οδηγήσουν σε ξεκάθαρα συμπεράσματα.^{23,24} Πρόσφατες μελέτες πρότειναν τους βιολογικούς παράγοντες ως αποτελεσματική θεραπεία στην αμυλοείδωση που σχετίζεται με ΝΚ. Ειδικότερα η θεραπεία της νεφρικής αμυλοείδωσης με infliximab είχε ως αποτέλεσμα την βελτίωση της νεφρικής λειτουργίας και της πρωτεϊνουρίας καθώς και τη μείωση των επιπέδων του αμυλοειδούς ορού. Αν και το infliximab είναι αποτελεσματικό στη θεραπεία της ΝΚ, η συνεχής χορήγηση του στην αμυλοείδωση σε ασθενείς με ΝΚ δεν δύναται να διορθώσει την εγκατεστημένη βλάβη αλλά στοχεύει στον περιορισμό της περαιτέρω βλάβης στους νεφρούς και στην αναστολή επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας. Σημαντική παράμετρο ωστόσο αποτελεί το γεγονός πως η θεραπεία με βιολογικούς παράγοντες όπως το infliximab μπορεί να χρησιμοποιηθεί μόνο στην ήπια νεφρική ανεπάρκεια και επικουρικά ως θεραπεία-γέφυρα για τη μεταμόσχευση νεφρού στην μέτρια έως σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια.²⁶⁻³⁰

ΔΙΑΜΕΣΗ ΣΩΛΗΝΑΡΙΑΚΗ ΝΕΦΡΙΤΙΔΑ

Η διάμεση σωληναριακή νεφρική βλάβη αποτελεί μια αμφιλεγόμενη εκδήλωση στις ΙΦΕΝ. Αν και ένας αριθμός κλινικών μελετών ενοχοποιούν τα 5-αμινοσαλικυλικά ως την κύρια αιτία διάμεσης σωληναριακής νεφρίτιδας στις ΙΦΕΝ³¹⁻³⁸, πιο πρόσφατες μελέτες αποδεικνύουν ότι η ενεργότητα της νόσου σχετίζεται με τη σωληναριακή

πρωτεινουρία και φανερώνουν μια αδιαφιλονίκητη συνάφεια μεταξύ της εντερικής φλεγμονής και της διάμεσης σωληναριακής βλάβης, θεωρώντας την ως εξωεντερική εκδήλωση στις ΙΦΕΝ.³⁹⁻⁴⁶

Αρκετές κλινικές μελέτες καταδεικνύουν τη δυσλειτουργία των εγγύς εσπειραμένων σωληναρίων που εκδηλώνεται ως πρωτεινουρία, ως κοινό χαρακτηριστικό των ασθενών με ΙΦΕΝ.^{39,40,44,45} Διάφορες πρωτεΐνες-δείκτες σωληναριακής βλάβης όπως η αλφα-1-μικροσφαιρίνη (α_1 -MG), η Ν-ακετυλο-β-D-γλυκοσαμινιδάση (β -NAG), η βήτα-2-μικροσφαιρίνη (β_2 -MG) και η συστατίνη C (cystatin C) έχουν μετρηθεί στον ορό και στα ούρα σε μια προσπάθεια να ξεκαθαριστεί η συσχέτιση με την εντερική φλεγμονή και τη σωληναριακή βλάβη. Οι πρωτεΐνες αυτές διαπερνούν τη σπειραματική μεμβράνη και υφίστανται σωληναριακή επαναρρόφηση· τοιουτοτρόπως, η παρουσία τους στα ούρα καταδεικνύει μειωμένη επαναρρόφηση· οπότε μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως ευαίσθητοι δείκτες σωληναριακής βλάβης.^{40,41,45}

Αν και η διάμεση σωληναριακή βλάβη δεν μπορεί να αποδοθεί αυστηρώς στην υποκείμενη νόσο, η θετική συσχέτιση ανάμεσα στην πρωτεινουρία και τη βαρύτητα της εντερικής φλεγμονής όπως αυτή έχει καταδειχθεί σε παλαιότερες μελέτες^{39,41,45}, καθιστά απαραίτητη την αξιολόγηση της διάμεσης σωληναριακής βλάβης που δε σχετίζεται με τη χορήγηση νεφροτοξικών φαρμάκων, ως εξωεντερικής εκδήλωσης στις ΙΦΕΝ. Επιπροσθέτως, η κοκκιωματώδης διάμεση νεφρίτιδα έχει αναφερθεί σε ασθενείς με ΙΦΕΝ, ενισχύοντας την πιθανότητα η ίδια η ΝΚ να προκαλεί νεφρίτιδα.⁴⁷ Επίσης, άλλοι παράγοντες που συνδέονται με τις ΙΦΕΝ συμπεριλαμβανομένης της εντερικής υπεροξαλουρίας, της νεφρικής αμυλοείδωσης και της υποκαλιαιμίας (λόγω χρόνιας διάρροιας) μπορούν να προκαλέσουν διάμεση νεφρίτιδα. Επιπλέον, υπάρχουν μελέτες που δεικνύουν πως οι ΙΦΕΝ μπορούν να προκαλέσουν έμμεσα νεφρική σωληναριακή οξέωση. Η αποφρακτική ουροπάθεια και η χρόνια

πυελονεφρίτιδα λόγω της εντερικής φλεγμονής θεωρούνται υπεύθυνες για τη σωληναριακή βλάβη που οδηγεί σε νεφρική σωληναριακή οξέωση.^{3,48}

ΣΠΕΙΡΑΜΑΤΟΝΕΦΡΙΤΙΔΑ

Η σπειραματονεφρίτιδα έχει προσφάτως επιβεβαιωθεί ως πιθανή εξωεντερική εκδήλωση στις ΙΦΕΝ: ωστόσο, η σπάνια εμφάνιση της δίνει έναυσμα σε πολυάριθμες ερωτήσεις σχετικά με τον ακριβή παθοφυσιολογικό μηχανισμό και τα γενετικά πρότυπα που συνδέουν ΙΦΕΝ και σπειραματονεφρίτιδες. Αρκετές αναφορές προτείνουν πάντως υψηλό βαθμό προσοχής όσον αφορά την πρόκληση σπειραματονεφρίτιδας σε ασθενείς που πάσχουν από ΝC ή ΕΚ.^{1,3}

Ανασκοπώντας την υπάρχουσα βιβλιογραφία, υπάρχουν τουλάχιστον 40 αναφορές ασθενών με ΙΦΕΝ που εμφάνισαν σπειραματονεφρίτιδα: εξ αυτών, 25 έπασχαν από ΕΚ, 13 από ΝC, και δύο από αδιευκρίνιστη κολίτιδα, ενώ στην πλειονότητα των περιπτώσεων η σπειραματονεφρίτιδα έκανε την εμφάνιση της είτε κατά την αρχική εισβολή είτε κατά την διάρκεια έξαρσης της φλεγμονώδους εντερικής νόσου.^{3,49,50} Τα κλινικά, εργαστηριακά και παθολογοανατομικά ευρήματα στις περιπτώσεις αυτές ήταν συμβατά με διάφορους τύπους σπειραματονεφρίτιδας συμπεριλαμβάνοντας: IgA νεφροπάθεια⁵⁰⁻⁵⁴, IgM νεφροπάθεια⁵⁵, σπειραματονεφρίτιδα ελαχίστων αλλοιώσεων⁴⁹, μεμβρανώδη σπειραματονεφρίτιδα^{56,57}, σπειραματονεφρίτιδα από αντισώματα έναντι της βασικής μεμβράνης⁵⁸, μεμβρανουπερπλαστική σπειραματονεφρίτιδα^{59,60}, μεσαγγειακή σπειραματονεφρίτιδα⁶¹, εστιακή σπειραματοσκλήρυνση⁶² και ταχέως εξελισσόμενη σπειραματονεφρίτιδα^{63,64}.

Αναζητώντας τον συνδετικό κρίκο ανάμεσα στις ΙΦΕΝ και τη σπειραματονεφρίτιδα, διάφοροι μηχανισμοί έχουν προταθεί. Η φλεγμονή του εντερικού βλεννογόνου και η επακόλουθη αυξημένη εντερική διαπερατότητα είναι δυνατόν να επάγουν την έκθεση των κυττάρων του ανοσοποιητικού συστήματος σε ποικίλα αντιγόνα. Η απάντηση του

ανοσοποιητικού προκαλεί αύξηση των ανοσοσφαιρινών (π.χ. της IgA), οδηγώντας σε δημιουργία ανοσοσυμπλεγμάτων τα οποία εναποτίθενται στα σπειράματα των νεφρών.⁵¹

Μια άλλη θεωρία προτείνει την εμπλοκή των IgG₄ στην εμφάνιση σπειραματονεφρίτιδας στις ΙΦΕΝ. Η χρονιότητα της εντερικής φλεγμονής μπορεί να προκαλέσει αυξημένη διαπερατότητα του εντερικού βλεννογόνου και υπερβολική πρόσληψη ανοσοσυμπλεγμάτων όπως τα ανοσοσυμπλέγματα που συνδέονται με την ανοσοσφαιρίνη IgG₄. Οι βιολογικές ιδιότητες της IgG₄ (αδυναμία ρύθμισης του συμπληρώματος και κατά συνέπεια μειωμένη κάθαρση των ανοσοσυμπλεγμάτων της, όπως και χαμηλή συνάφεια των ανοσοσυμπλεγμάτων της με τη σπειραματική βασική μεμβράνη και γι αυτό δυνατότητα να μη συνδέονται και να την διαπερνούν), μπορεί να οδηγήσει στην εναπόθεση των κυκλοφορούντων IgG₄ ανοσοσυμπλεγμάτων στα σπειράματα. Τοιουτοτρόπως, τα ανοσοσυμπλέγματα της ανοσοσφαιρίνης IgG₄ δύνανται να προκαλέσουν σπειραματονεφρίτιδα⁵⁷. Επιπλέον, η φλεγμονή επηρεάζει τα σπειράματα και προκαλεί σπειραματική βλάβη λόγω μιας υποκείμενης διαταραχής στην παραγωγή κυτταροκινών από τα Τ-λεμφοκύτταρα, διαταραχή κοινή τόσο στις ΙΦΕΝ όσο και στις σπειραματονεφρίτιδες^{50,52,54}. Επίσης, κάποια κοινά γενετικά πρότυπα μεταξύ ΙΦΕΝ και σπειραματονεφρίτιδας έχουν τεκμηριωθεί. Τα αλληλία HLA-DR1 για την IgA νεφροπάθεια και HLA-DR1/DQw5 στη NC έχουν οδηγήσει στην υπόθεση μιας κοινής γενετικής βάσης των δύο νοσημάτων^{52,54,65,66}.

Τέλος, ένα επιπλέον γεγονός που συσχετίζει την εμφάνιση σπειραματονεφρίτιδας με τις ΙΦΕΝ αφορά στη βελτίωση της νεφρικής λειτουργίας όταν η νόσος περάσει σε ύφεση, όπως αποδεικνύεται από τις περισσότερες αναφορές^{52-54,57}. Ο μηχανισμός που οδηγεί σε βελτίωση τη νεφρική λειτουργία παραμένει σε πολλές περιπτώσεις υποθετικός, θεωρώντας πως παράγοντες όπως η ρύθμιση της εντερικής φλεγμονής και η επακόλουθη μείωση του χρόνιου αντιγονικού ερεθισμού, η αποκατάσταση του

όγκου του πλάσματος, η διόρθωση της υποαλβουμινουρίας και η ελάττωση των νεφροτοξικών κυτταροκινών στο αίμα έχουν ως αποτέλεσμα την αποκατάσταση των βλαβών στα σπειράματα. Αν και ο ακριβής παθοφυσιολογικός μηχανισμός δεν μπορεί πάντα να αποκαλυφθεί, το γεγονός πως οι νεφρικές εκδηλώσεις υποχωρούν μετά τη χορήγηση της κατάλληλης συντηρητικής ή χειρουργικής θεραπείας για τη φλεγμονή του εντέρου καθιστά αναγκαία την αντιμετώπιση της σπειραματονεφρίτιδας ως εξωεντερικής εκδήλωσης των ΙΦΕΝ.⁵³

ΝΕΦΡΙΚΕΣ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΟΦΕΙΛΟΜΕΝΕΣ ΣΤΗ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΙΦΕΝ

ΑΜΙΝΟΣΑΛΙΚΥΛΙΚΑ

Τα 5-αμινοσαλικυλικά (5-aminosalicylates, 5-ASAs) αποτελούν κύρια θεραπευτική επιλογή στην θεραπεία των ΙΦΝΕ. Τα ελεύθερα 5-αμινοσαλικυλικά είναι ασταθή στο οξύ και απορροφούνται σημαντικά στο εγγύς λεπτό έντερο. Για το λόγο αυτό μια σειρά από διαφορετικές μορφές τους έχουν παρασκευαστεί με στόχο να επιτύχουν τη μέγιστη απορρόφησή τους από τον φλεγμαίνοντα βλεννογόνο. Τα 5-αμινοσαλικυλικά είτε με τη μορφή της σουλφασαλαζίνης ή ως επικαλυμμένη μορφή (μεσαλαζίνη, ολσαλαζίνη) προκαλούν δυνητικά νεφρική βλάβη.⁶⁷ Η αποδεδειγμένη δραστηριότητα των 5-αμινοσαλικυλικών στην επίτευξη και διατήρηση της κλινικής ύφεσης στις ΙΦΝΕ και η πιθανή νεφροτοξικότητά τους οδήγησε σε μια σειρά μελετών σε σχέση με τις πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες από τους νεφρούς, που κατέληξαν στο συμπέρασμα πως η νεφρική λειτουργία μπορεί να επηρεαστεί άμεσα από τη χορήγηση τους.

Επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας μπορεί να συμβεί σε 1 στους 100 ασθενείς που λαμβάνουν 5-αμινοσαλικυλικά, αν και κλινικά σημαντική βλάβη θα συμβεί μόνο σε 1 στους 500.^{31,68}

Η οφειλόμενη στα 5-αμινοσαλικυλικά νεφροτοξικότητα μπορεί να εμφανιστεί ως σπειραματονεφρίτιδα (ΣΝ), νεφροπάθεια ελαχίστων αλλοιώσεων με συνοδό νεφρωσικό σύνδρομο ή διάμεση νεφρίτιδα, δυνητικά συνοδευόμενη από νεφρογενή άπιοιο διαβήτη.⁶⁸⁻⁷⁶ Η υποστροφή της νεφρικής βλάβης αν και μπορεί να είναι μερική, συνδέεται άμεσα με την απόσυρση του φαρμάκου. Βέβαια, σε πολλές περιπτώσεις παραμένει αδιευκρίνιστο αν η νεφρική βλάβη αποτελεί εξωεντερική εκδήλωση της νόσου ή ανεπιθύμητη ενέργεια της φαρμακευτικής αγωγής, ωστόσο η νεφροτοξικότητα των 5-αμινοσαλικυλικών πρέπει πάντα να λαμβάνεται υπόψη.^{68,77,78}

Μικρός αριθμός ασθενών με νεφρική βλάβη έχουν αναφερθεί ύστερα από λήψη σουλφασαλαζίνης, με τη μορφή ιδιοσυγκρασιακής, δοσοεξαρτώμενης δράσης που εμφανίζεται ως μέρος μιας γενικευμένης αντίδρασης υπερευαισθησίας.³⁶ Από την άλλη, νεφροτοξικότητα στη μεσαλαζίνη έχει αναφερθεί σε σημαντικό αριθμό ασθενών με τη μορφή οξείας ή χρόνιας διάμεσης νεφρίτιδας, κυρίως σε άρρηνες ασθενείς.^{35,68}

Αρκετές κλινικές μελέτες έχουν καταλήξει στο συμπέρασμα πως η διάμεση σωληναριακή νεφρίτιδα σε ασθενείς με ΙΦΕΝ υπό μεσαλαζίνη, δε συνδέεται με την δόση ή το χρόνο χορήγησης του φαρμάκου, επομένως η αθροιστική δράση του φαρμάκου δεν αποτελεί σημαντικό παράγοντα εμφάνισης νεφρίτιδας^{72,78,79}, αν και μια πρόσφατη μελέτη υποστηρίζει το αντίθετο⁸⁰. Συμπτώματα όπως κακουχία, πυρετός, ηωσινοφιλία, δερματικό εξάνθημα μπορεί να αποτελέσουν ενδείξεις διάμεσης νεφρίτιδας, η απουσία τους ωστόσο δεν αποκλείει την ύπαρξη νεφροτοξικότητας από 5-αμινοσαλικυλικά. Η βιοψία νεφρού οδηγεί στην οριστική διάγνωση της αιτίας που προκάλεσε την έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας.⁶⁸

Ο ακριβής μηχανισμός εμφάνισης της διάμεσης σωληναριακής νεφρίτιδας καθώς και το τμήμα του νεφρού που αρχικά προσβάλλεται δεν είναι γνωστά. Μόνο ένας μικρός αριθμός ασθενών εκδηλώνουν αντίδραση υπερευαισθησίας τύπου-1 με πυρετό και ηωσινοφιλία. Η μεσαλαζίνη συνδέεται δομικά με σαλικυλικό οξύ και φαινακετίνη που συσχετίζονται με την οντότητα της ‘νεφροπάθειας από αναλγητικά’. Η νεφροπάθεια αυτή χαρακτηρίζεται από διάμεση νεφρίτιδα και νέκρωση των νεφρικών θηλών. Στο νεφρό, το σαλικυλικό φιλτράρεται και εκκρίνεται από τα εγγύς σωληνάκια μέσω μεταφορέων οργανικών ανιόντων της βασικής μεμβράνης. Η παθητική επαναρόφηση συμβαίνει στους νεφρώνες οδηγώντας σε υψηλές συγκεντρώσεις σε φλοιώδη και μυελώδη μοίρα του νεφρού. Τα αμινοσαλικυλικά αναστέλλουν τη σύνθεση των ενδονεφρικών προσταγλανδινών, οι οποίες είναι αγγειοδραστικοί μεσολαβητές της ενδονεφρικής ροής αίματος και διαχωρίζουν την οξειδωτική φωσφορύλιωση στα μιτοχόνδρια. Η δράση τους αυτή ξεχωριστά ή σε συνδυασμό με άλλα γεγονότα προκαλεί διαταραχή της ενδονεφρικής ροής αίματος και τοπική ιστική υποξία. Επίσης, υψηλές ενδονεφρικές συγκεντρώσεις σαλικυλικών αναστέλλουν την ανταλλαγή της φωσφορικής πεντόζης, μειώνοντας τη γλουταθειόνη στους νεφρούς και καθιστώντας το νεφρό επιρρεπές στην οξειδωτική βλάβη. Η ισχαιμική βλάβη με συνοδό επαναδιάχυση προκαλεί μια φλεγμονώδη απάντηση σε επίπεδο ενδοθηλίου, οδηγώντας σε συγκέντρωση φλεγμονωδών κυττάρων στον ιστό. Η ιστική βλάβη λόγω της συνεχούς εναλλαγής υποξίας / επανοξυγόνωσης, πιθανώς συνδέεται με υψηλά επίπεδα σαλικυλικού στο διάμεσο ιστό που συμβάλλουν στη χρόνια φλεγμονή και στη διάμεση ίνωση. Επίσης η απευθείας σωληναριακή τοξικότητα μπορεί να επιτείνει το φαινόμενο.³⁵

Η εμφάνιση της διάμεσης σωληναριακής νεφρίτιδας είτε ως ιδιοσυγκρασιακής αντίδρασης είτε ως αποτέλεσμα νεφροτοξικής δράσης επιβάλλει την άμεση διακοπή του φαρμάκου. Η βλάβη είναι συνήθως αναστρέψιμη, αν ωστόσο καθυστερήσει η

διάγνωση μπορεί να καταστεί μόνιμη.^{68,72,74} Η θεραπεία με κορτικοστεροειδή ή ανοσοκατασταλτικά δύναται να βελτιώσει τη νεφρική λειτουργία.^{68,72,73}

Αν και οι μηχανισμοί νεφροτοξικότητας των 5-αμινοσαλικυλικών αναλύθηκαν επαρκώς καταδεικνύοντας την πιθανότητα νεφρικής βλάβης, αρκετές πρόσφατες μελέτες φανερώνουν την ενεργότητα της υποκείμενης νόσου ως κυριότερη αιτία της νεφρικής επιβάρυνσης. Η σωληναριακή πρωτεϊνουρία με τη μορφή της μικροαλβουμιουρίας υποστηρίζεται ότι είναι παρούσα στην πλειονότητα των ασθενών με ΙΦΕΝ και φαίνεται να σχετίζεται περισσότερο με την ενεργότητα της νόσου παρά με τη χορήγηση των 5-αμινοσαλικυλικών.³⁹⁻⁴⁶ Ακόμη και αν οι ασθενείς υπό 5-αμινοσαλικυλικά εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο νεφρικής βλάβης, αυτός ο κίνδυνος φαίνεται σε κάποιο βαθμό να οφείλεται στην υποκείμενη νόσο. Επιπλέον, η επίπτωση της νεφροτοξικής αυτής δράσης είναι χαμηλή και δεν εξαρτάται από την δόση ή τον τύπο του φαρμάκου. Όσον αφορά στην παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας των ασθενών που λαμβάνουν 5-αμινοσαλικυλικά, έχει προταθεί έλεγχος κάθε 4 εβδομάδες για τους πρώτους 3 μήνες ώστε να αναγνωριστούν ασθενείς που έχουν κίνδυνο να αναπτύξουν προοδευτική νεφρική βλάβη. Η παρακολούθηση μπορεί να περιοριστεί ανά τρίμηνο τον πρώτο χρόνο και σε ετήσια βάση στα επόμενα χρόνια. Αυξημένη επαγρύπνηση απαιτείται στους ασθενείς που λαμβάνουν κορτικοστεροειδή καθότι η λήψη τους μπορεί να αποκρύψει πιθανά συμπτώματα σοβαρής νεφρικής βλάβης.³¹ Ωστόσο, η ιδανική παρακολούθηση των ασθενών που λαμβάνουν 5-αμινοσαλικυλικά δεν έχει πλήρως καθοριστεί, καθότι δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία που να αποδεικνύουν πως ο έλεγχος, ανεξαρτήτως συχνότητας, επιδρά στην καλύτερη πρόγνωση του ασθενούς.^{31,68}

ΚΥΚΛΟΣΠΟΡΙΝΗ

Η κυκλοσπορίνη Α αποτελεί ένα υδρόφιλο κυκλικό πεπτιδίο το οποίο διακόπτει την κυτταρική ανοσιακή απόκριση, αναστέλλοντας τη δράση της καλσινευρίνης και κατά συνέπεια εμποδίζοντας την παραγωγή της ιντερλευκίνης-2 και της ιντερφερόνης γ από τα Τ-βοηθητικά λεμφοκύτταρα. Έχει προταθεί ως μια ταχέως δρώσα εναλλακτική ή συμπληρωματική θεραπεία των θειοπουρινών στις ΙΦΕΝ.⁸¹ Πολυάριθμες μελέτες επικεντρώθηκαν στη χορήγηση κυκλοσπορίνης στις ΙΦΕΝ, βασιζόμενες στην αποτελεσματικότητα του φαρμάκου σε άλλες νόσους με ανοσολογικό υπόβαθρο όπως η ψωρίαση και η ρευματοειδής αρθρίτιδα.⁸² Τα αποτελέσματα των μελετών αυτών κατέδειξαν ότι η κυκλοσπορίνη έχει ρόλο μόνο στην ανθεκτική κεραυνοβόλο ΕΚ⁸³⁻⁸⁵ και στην υψηλής βαρύτητας ΝΚ^{82,86-90}.

Δύο διαφορετικές θεραπευτικές προσεγγίσεις με κυκλοσπορίνη έχουν μελετηθεί: η χορήγηση χαμηλής δόσης (≤ 5 mg/kg/day, per os) και η χορήγηση υψηλής δόσης (>5 mg/kg/day, per os ή 4 mg/kg/day, ενδοφλεβίως), οι οποίες κατέδειξαν πως η νεφροτοξική δράση της κυκλοσπορίνης είναι δόσοεξαρτώμενη.^{91,92} Η χορήγηση κυκλοσπορίνης στη χαμηλή δόση δεν είχε σοβαρή νεφροτοξικότητα⁸⁹, ενώ η υψηλή δόση προκάλεσε νεφρική βλάβη στο 6% των ασθενών^{87,91}. Γενικά, οι ασθενείς που υπόκεινται σε θεραπεία με κυκλοσπορίνη για κάποιο αυτοάνοσο νόσημα, συμπεριλαμβανομένων και των ΙΦΕΝ, θα εμφανίσουν μείωση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης της τάξης του 20%.⁹³

Η κυκλοσπορίνη μπορεί να προκαλέσει οξεία νεφρική βλάβη μέσω ισχυρής αγγειοσύσπασης των αρτηριολίων, οδηγώντας σε υποάρδευση του νεφρού, πτώση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης και αύξηση της κρεατινίνης ορού.⁹³ Μείωση της δόσης ή διακοπή της κυκλοσπορίνης έχει ως αποτέλεσμα τη βελτίωση της νεφρικής λειτουργίας σε 5-7 ημέρες.⁹⁴ Μια σειρά μεσολαβητών και μηχανισμών συμμετέχουν στην αγγειοσύσπαση λόγω κυκλοσπορίνης όπως η ενδοθηλίνη, η Α₂ θρομβοξάνη, η

αναστολή της συνθετάσης του NO και η ενεργοποίηση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος. Η ρύθμιση τους απαιτεί τους κατάλληλους φαρμακολογικούς χειρισμούς.^{93,94}

Επιπλέον, η κυκλοσπορίνη είναι δυνατό να προκαλέσει χρόνια νεφρική βλάβη. Έχει αναφερθεί ότι 21% των ασθενών που λάμβαναν χρονίως κυκλοσπορίνη για αυτοάνοσα νοσήματα είχαν ιστολογικά ευρήματα νεφροπάθειας: διάμεση νεφρίτιδα και σωληναριακή νεφροπάθεια σε ποσοστό 15%, μετρίου έως σοβαρού βαθμού αλλαγές στα αρτηρίδια σε ποσοστό 2%, ή και τα δύο σε ποσοστό 5%.⁷⁸ Ο ακριβής μηχανισμός της χρόνιας νεφροτοξικότητας από κυκλοσπορίνη παραμένει αδιευκρίνιστος, αν και η ενδονεφρική ενεργοποίηση του συστήματος ρενίνης-αγγεοτενσίνης φαίνεται να παίζει σημαντικό ρόλο.⁹⁵

Λαμβάνοντας υπόψη την πιθανή νεφροτοξική δράση της κυκλοσπορίνης, έχει προταθεί η χορήγηση της σε δόσεις μικρότερες των 5 mg/kg/day σε ασθενείς με NC.⁹¹ Ωστόσο, μια σειρά από ελεγχόμενες δοκιμές έδειξαν ότι η χαμηλή δόση δεν είχε ικανοποιητικό θεραπευτικό αποτέλεσμα. Από την άλλη, κάποιες μελέτες μη ελεγχόμενες με πλασματικό φάρμακο (placebo) φανέρωσαν αποτελεσματικότητα της υψηλής δόσης στην ενεργό NC. Στην ΕΚ, αν και τα αποτελέσματα είναι καλύτερα από τη NC στη χαμηλή δόση και ακόμη πιο σημαντικά στην υψηλή δόση, τελικά μόνο το 50% των ασθενών θα αποφύγουν την ολική κολεκτομή. Δεδομένης της μεγαλύτερης νεφροτοξικότητας και της μεγαλύτερης αποτελεσματικότητας σε υψηλές δόσεις κυκλοσπορίνης, προτείνεται η χορήγηση κυκλοσπορίνης μόνο στην ανθεκτική ΕΚ.^{82,86,88} Η παρακολούθηση των επιπέδων (trough levels) κυκλοσπορίνης στον ορό είναι σημαντική στην πρόληψη ανεπιθύμητων ενεργειών: τα επίπεδα κυκλοσπορίνης σε θεραπεία με χαμηλή δόση υπολογίζονται σε 100-250 ng/mL, ενώ στην υψηλή δόση σε 250-400 ng/mL. Η συνολική θεραπεία με κυκλοσπορίνη δεν πρέπει να ξεπερνά τους 4-6 μήνες και απαιτείται η έναρξη θεραπείας για διατήρηση της ύφεσης με κάποιο άλλο φάρμακο. Οι δόσεις της κυκλοσπορίνης πρέπει να μειώνονται όταν η

αρχική τιμή κρεατινίνης ορού αυξάνεται πάνω από 30%, ενώ παράλληλα πρέπει να αποφεύγεται η συγχορήγηση με άλλα νεφροτοξικά φάρμακα. Η κυκλοσπορίνη δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με προϋπάρχουσα νεφρική δυσλειτουργία.⁹¹

Το tacrolimus, ένας αναστολέας της καλσινευρίνης με ιδιότητες παρόμοιες με την κυκλοσπορίνη, έχει επίσης χρησιμοποιηθεί αντί της κυκλοσπορίνης. Σε μια μικρή σειρά μελετών, η χορήγηση 0.1-0.2 mg/kg tacrolimus per os ώστε να επιτευχθούν συγκεντρώσεις 5-15 ng/mL στο αίμα ασθενών με ανθεκτική ΙΦΕΝ, έδειξε μέτρια αποτελεσματικότητα, συμπεραίνοντας πως μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως μεταβατική θεραπεία («γέφυρα»). Ωστόσο, η νεφροτοξικότητα του είναι παρόμοια με αυτή της κυκλοσπορίνης.^{96,97}

ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΤΟΥ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑ ΝΕΚΡΩΣΗΣ ΤΩΝ ΟΓΚΩΝ α (anti-TNFα)

Ο παράγοντας νέκρωσης των όγκων α (tumor necrosis factor-α, TNFα) αποτελεί μια προφλεγμονώδη κυτταροκίνη η οποία διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην εντερική φλεγμονή των ασθενών με ΙΦΕΝ. Για το λόγο αυτό, οι αναστολείς του, κυρίως το infliximab (χιμαιρικό μονοκλωνικό IgG₁ αντίσωμα) και το adalimumab (ανασυνδυασμένο μονοκλωνικό IgG₁ αντίσωμα) χρησιμοποιούνται στη ΝΚ. Το etanercept (ανασυνδυασμένο διμερές του υποδοχέα του TNF που συνδέεται με το αντίσωμα IgG₁ και δρα ανταγωνιστικά στον TNF) έχει επίσης δοκιμαστεί στις ΙΦΕΝ δείχνοντας όμως χαμηλά αποτελεσματικότητα. Πρόσφατες μελέτες αναδεικνύουν το ρόλο των anti-TNFα και στην ΕΚ.⁹⁸ Αν και τα anti-TNFα έχουν αποδειχθεί αποτελεσματικά στην επίτευξη και διατήρηση της ύφεσης στις ΙΦΕΝ (κυρίως infliximab και adalimumab στη ΝΚ και infliximab στην ΕΚ), εμφανίζουν μια σειρά από ανεπιθύμητες ενέργειες, στις οποίες συγκαταλέγεται και η νεφροτοξικότητά τους.⁹⁹

Οι anti-TNFα παράγοντες έχουν εκτεταμένα χρησιμοποιηθεί σε διάφορα αυτοάνοσα νοσήματα όπως σε ρευματοειδή αρθρίτιδα, αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα, ψωριασική αρθρίτιδα, νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα και ΙΦΝΕ οδηγώντας σε ποικίλες παρατηρήσεις.¹⁰⁰ Αν και πρώιμες αναφορές υποστήριξαν τη θεραπευτική δράση τους στη σπειραματονεφρίτιδα¹⁰¹⁻¹⁰⁴, πρόσφατες μελέτες εγείρουν ερωτήματα σε σχέση με την επίδραση τους στους νεφρούς και υποστηρίζουν ως σημαντικό το ρόλο τους στην εμφάνιση νεφρικών επιπλοκών με τη μορφή της σπειραματονεφρίτιδας. Συνολικά 19 ασθενείς υπό θεραπεία με anti-TNFα έχουν εμφανίσει σπειραματονεφρίτιδα (κυρίως νεφρίτιδα του 'λύκου').¹⁰⁵⁻¹¹³

Όσον αφορά τις ΙΦΝΕ, μικρός αριθμός αναφορών σε σπειραματονεφρίτιδα από anti-TNFα υπάρχει στη βιβλιογραφία, όμως ο ρόλος τους στην εμφάνιση της νεφρικής βλάβης μπορεί να θεωρηθεί ως μια σημαντική ανεπιθύμητη ενέργεια.¹¹⁴ Ένας πιθανός μηχανισμός εμφάνισης της νεφρικής βλάβης μπορεί να θεωρηθεί η αλληλεπίδραση των anti-TNFα με τον TNFα των σπειραματικών τοιχωματικών κυττάρων.¹⁰⁵ Έχει επίσης προταθεί πως η σύζευξη του infliximab με τον TNFα στις μεμβράνες των λεμφοκυττάρων είναι δυνατό να αυξήσει την κυτταρική απόπτωση, απελευθερώνοντας ανοσογόνα πυρηνικά αντιγόνα που προάγουν το σχηματισμό των anti-dsDNA αντισωμάτων.¹¹⁴ Επιπλέον, αύξηση των αντιπυρηνικών αντισωμάτων (ANA), των anti-dsDNA και των ANCA από τους anti-TNFα παράγοντες μπορεί να προκαλέσει το σχηματισμό σπειραματονεφρίτιδας από ανοσοσυμπλεγμάτα που προσομοιάζουν με εκείνα του λύκου ή από νεκρωτική και μηνοειδή σπειραματονεφρίτιδα σε ασθενείς με κλινικό υπόβαθρο.¹¹⁵ Η παροδική συσχέτιση της έναρξης της σπειραματικής βλάβης με τη χορήγηση του φαρμάκου, η βελτίωση των κλινικοεργαστηριακών ευρημάτων με την απόσυρση του και η ανάγκη προσθήκης ανοσοκατασταλτικής θεραπείας στους περισσότερους ασθενείς, δεικνύουν πως οι νεφρικές βλάβες λόγω των anti-TNFα δεν είναι τυχαίες, **(Πίνακας 2)**.

Πίνακας 2. ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΕΣ ΜΕ ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ TNF-a ΝΕΦΡΙΚΕΣ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ

<i>Υποκείμενο νόσημα</i>	<i>anti-TNFa</i>	<i>Είδος νεφρικής βλάβης</i>	<i>Αριθμός περιπτώσεων</i>	<i>Ερευνητές</i>
RA	adalimumab	GN	1	Den Broeder et al. ¹⁰⁵
RA	infliximab	GN	2	Chin et al. ¹⁰⁶ , Stokes et al. ¹⁰⁷
RA	etanercept	GN	4	Kemp et al. ¹⁰⁸ , Stokes et al. ¹⁰⁷
RA	adalimumab	Lupus nephritis	1	Stokes et al. ¹⁰⁷
JIA	etanercept	Lupus nephritis	2	Stokes et al. ¹⁰⁷ , Mor et al. ¹⁰⁹
PsA	Etanercept	GN	1	Doulton et al. ¹¹⁰
PsA	etanercept	Lupus nephritis	1	Haake et al. ¹¹¹
RA or AS	undefined	GN	2	Saint Marcoux et al. ¹¹²
RA or CD or AS or PsA or JIA	etanercept or infliximab or adalimumab	Lupus nephritis	5	Ramos-Casals et al. ¹¹³
Total:19 περιπτώσεις				

anti-TNFa: Αναστολείς του παράγοντα α νέκρωσης των όγκων.TNF-a, GN: Glomerulonephritis (Σπειραματονεφρίτιδα), RA: Rheumatoid Arthritis (Ρευματιδής Αρθρίτις); JIA: Juvenile Idiopathic Arthritis (Νεανική Ιδιοπαθής Αρθρίτις), PsA: Psoriatic Arthritis (Ψωριασική Αρθρίτις), AS: Ankylosing Spondylitis (Αγκυλοποιητική Σπονδυλίτις), Lupus nephritis (νεφρίτιδα του λύκου).

ΆΛΛΑ ΦΑΡΜΑΚΑ ΚΑΙ ΝΕΦΡΟΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑ ΣΤΙΣ ΙΦΕΝ

Εκτός των προαναφερθέντων δυνητικά νεφροτοξικών φαρμάκων, άλλες φαρμακευτικές ουσίες που χρησιμοποιούνται στις ΙΦΕΝ όπως τα κορτικοστεροειδή, οι θειοπουρίνες (αζαθειοπρίνη και 6-μερκαπτοπουρίνη), η μεθοτρεξάτη και το mycophenolate mofetil δεν εμφανίζουν κάποια άμεση επίδραση στη νεφρική λειτουργία. Η μεθοτρεξάτη, πιο συγκεκριμένα, αν και είναι πιθανώς νεφροτοξική σε μεγάλες δόσεις, δεν έδειξε νεφροτοξικότητα στις συμβατικές δόσεις που χρησιμοποιήθηκαν στις ΙΦΕΝ.¹¹⁶ Όσον αφορά την αζαθειοπρίνη, δεν έχει αποδειχθεί απευθείας νεφροτοξική δράση. Ωστόσο, η μακρόχρονη χορήγηση αζαθειοπρίνης μπορεί να προκαλέσει νεφρική βλάβη λόγω της ανάπτυξης του αιμοφαγοκυτταρικού συνδρόμου. Το σύνδρομο αυτό προκαλείται από υπερβολική ενεργοποίηση και πολλαπλασιασμό των φυσιολογικών μακροφάγων, ύστερα από ιογενή λοίμωξη (κυτταρομεγαλοϊός, παρβοϊοί, ερπητοϊοί) σε ανοσοκατασταλμένους ασθενείς υπό αζαθειοπρίνη. Το αιμοφαγοκυτταρικό σύνδρομο μπορεί να συνοδεύεται από σπειραματονεφρίτιδα, οξεία νεφρική βλάβη και σοβαρό νεφρωσικό σύνδρομο.¹¹⁷⁻¹¹⁹ Τέλος, η εκτεταμένη χρήση αντιβιοτικών (κυρίως σιπροφλοξασίνης και μετρονιδαζόλης) καθώς και η χορήγηση ολικής εντερικής ή παρεντερικής διατροφής στις ΙΦΕΝ, δε φαίνεται να επηρεάζουν τη νεφρική λειτουργία, αν και υπάρχουν σπάνιες αναφορές νεφροτοξικότητας από σιπροφλοξασίνη.¹²⁰

ΔΕΙΚΤΕΣ ΝΕΦΡΙΚΗΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ ΚΑΙ ΝΕΦΡΙΚΗΣ ΒΛΑΒΗΣ ΣΤΙΣ ΙΦΕΝ

Αναλογιζόμενοι τις νεφρικές εκδηλώσεις και επιπλοκές στις ΙΦΕΝ, είναι σημαντικό να τονίσουμε τη σημασία της παρακολούθησης της νεφρικής λειτουργίας στην πρόληψη, διάγνωση και ει δυνατόν στην αναστροφή της νεφρικής βλάβης.¹²¹ Στην κλινική πράξη, η οξεία νεφρική ανεπάρκεια μπορεί να γίνει πρώιμα αντιληπτή στη βάση της μειωμένης ουρικής απέκκρισης και στη στην άνοδο της κρεατινίνης ορού και/ή στην

αύξηση των επιπέδων της ουρίας. Οι κλασσικοί δείκτες ούρων, ιδιαίτερος το κλάσμα έκκρισης του διηθούμενου νατρίου, αποτελούν τα καλύτερα διαθέσιμα τεστ τα οποία μπορεί να βοηθήσουν στην διαφοροδιάγνωση οξείας νεφροπαρεγχυματικής και προνεφρικής βλάβης. Ωστόσο, το γεγονός πως οι δείκτες αυτοί μπορεί να μην είναι ειδικοί για να καταδείξουν υποάρδευση του νεφρού και οξεία σωληναριακή βλάβη, ενώ το γεγονός ότι άλλοι δείκτες όπως η αργά αυξανόμενη τιμή της κρεατινίνης ορού ακόμη και μετά την πλήρη διακοπή της σπειραματικής διήθησης δεν είναι αρκετά ευαίσθητοι στην έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας καθιστά απαραίτητη την ανεύρεση πιο ειδικών δεικτών νεφρικής βλάβης.¹²² Όσον αφορά στη χρόνια νεφρική βλάβη, ο υπολογιζόμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης (eGFR) βασιζόμενος στην κρεατινίνη ορού, καθώς και η κάθαρση κρεατινίνης και το λεύκωμα ούρων 24ώρου έχουν χρησιμοποιηθεί για να εκτιμήσουν τη νεφρική λειτουργία, με το ρυθμό σπειραματικής διήθησης να αποτελεί τον γενικότερα πιο αποδεκτό δείκτη για τις πολύπλοκες λειτουργίες του νεφρού, στηριζόμενος σε λειτουργικούς, παθολογικούς, κλινικούς και προγνωστικούς παράγοντες.¹²³

Σημαντικό περιορισμό στις μεθόδους πρόβλεψης νεφρικής λειτουργίας που στηρίζονται στην κρεατινίνη ορού αποτελεί το γεγονός ότι δεν υπάρχει ευθεία αναλογία της κρεατινίνης και του ρυθμού σπειραματικής διήθησης. Αξιοσημείωτη αύξηση της κρεατινίνης ορού θα ανιχνευθεί μόνο όταν το GFR μειωθεί πέραν του, κατά προσέγγιση, 60% του φυσιολογικού. Το βασιζόμενο στην τιμή κρεατινίνης GFR εξαρτάται επίσης από παράγοντες όπως η ηλικία, το φύλο, η φυλή, το σωματικό βάρος, ο δείκτης μάζας σώματος και η ενεργότητα της νόσου, καθιστώντας αναγκαία την χρήση περισσότερο ευαίσθητων και ειδικών δεικτών.¹²³

Επιπρόσθετα στην κρεατινίνη ορού και στη μέτρηση του GFR, άλλα τεστ μπορούν να συνδράμουν στην αξιολόγηση και αντιμετώπιση μιας εμφανιζόμενης νεφρικής δυσλειτουργίας. Όσον αφορά στη νεφρολιθίαση, η διάκριση μεταξύ λίθων οξαλικού ασβεστίου και ουρικού οξέος μπορεί να πραγματοποιηθεί μετρώντας την ουρική

απέκκριση ουρικού οξέος καθώς και το Ph των ούρων. Απέκκριση ουρικού οξέος μεγαλύτερη των 45 mg ημερησίως είναι ενδεικτική λίθων οξαλικού ασβεστίου, ενώ pH ούρων <5.5 αποτελεί ισχυρή ένδειξη λίθων ουρικού οξέος.¹¹ Η ανάλυση των ούρων μπορεί να αποκαλύψει λευκά αιμοσφαίρια στα ούρα και χαμηλό ειδικό βάρος των ούρων, που αποτελούν συνήθη χαρακτηριστικά της διάμεσης νεφρίτιδας, αλλά είναι μη ειδικά χαρακτηριστικά στο να καταδείξουν αλλεργική διάμεση νεφρίτιδα. Η παρουσία πυοσφαιρίων στα ούρα παρατηρείται μόνο σε μικρό αριθμό ασθενών με νεφροτοξικότητα οφειλόμενη σε σαλικυλικά.⁶⁸ Η ανίχνευση κυλίνδρων στα ούρα, η αιματουρία και η λευκωματουρία μπορεί να είναι ενδεικτικές σπειραματονεφρίτιδας. Ωστόσο μόνο η νεφρική βιοψία μπορεί να θέσει σε αυτές τις περιπτώσεις την τελική διάγνωση.⁵⁰

Στην προσπάθεια να ξεπεραστούν οι παραπάνω περιορισμοί, διάφοροι δείκτες που έχουν μελετηθεί σε νεφρικές νόσους έχουν χρησιμοποιηθεί και στις ΙΦΕΝ. Ειδικότερα, μια σειρά από πρωτεΐνες χαμηλού μοριακού βάρους όπως η αλφα-1-μικροσφαιρίνη (α_1 -MG), η N-ακέτυλο- β -D-γλυκοσαμινιδάση (β -NAG), η βήτα-2-μικροσφαιρίνη (β_2 -MG), η συστατίνη C (cys-C) που αντανακλούν τη σωληναριακή πρωτεϊνουρία καθώς και η αλβουμίνη που μπορεί να αντανακλά σπειραματική σωληναριακή λευκωματουρία έχουν αξιολογηθεί σε μια σειρά από μελέτες. Οι ανοσοσφαιρίνες στα ούρα που φανερώνουν σπειραματική βλάβη έχουν επίσης χρησιμοποιηθεί. Οι δείκτες που κατά καιρούς έχουν χρησιμοποιηθεί για την αξιολόγηση της νεφρικής λειτουργίας στις ΙΦΕΝ συνοψίζονται στον **Πίνακα 3** (βλέπε παράρτημα). Ο υπολογισμός των συγκεντρώσεων των εν λόγω δεικτών έχει οδηγήσει σε σημαντικά αποτελέσματα, συνδέοντας την ενεργότητα της νόσου, τη φαρμακευτική αγωγή και τη νεφρική δυσλειτουργία στις ΙΦΕΝ.³⁹

Αναλυτικότερα, η αλφα-1-μικροσφαιρίνη (α_1 -MG), αποτελεί μια γλυκοπρωτεΐνη 27 kD που παράγεται στο ήπαρ. Ανήκει στην οικογένεια των λιποκαλινών με υδρόφοβες δεσμευτικές πρωτεΐνες και μετά την έκκριση στην κυκλοφορία υπάρχει τόσο στην

ελεύθερη της μορφή όσο και σε συμπλέγματα με την IgA και την αλβουμίνη. Πρόκειται για μια ανοσοκατασταλτική πρωτεΐνη, ωστόσο η ακριβής βιολογική της δράση παραμένει άγνωστη.¹²⁴ Λόγω του χαμηλού μοριακού της βάρους, η μη συνδεδεμένη μορφή της διηθείται ελεύθερα από τη σπειραματική μεμβράνη των νεφρών και επαναροφάται από τα εγγύς εσπειραμένα σωληνάρια. Κατά συνέπεια, κάθε δυσλειτουργία στα εγγύς εσπειραμένα σωληνάρια έχει ως αποτέλεσμα αυξημένες συγκεντρώσεις α_1 -MG στα ούρα.¹²⁵ Τα επίπεδα α_1 -MG στον ορό αυξάνονται σε μη IgA νοήματα του μυελού που προσβάλλουν τους νεφρούς καθώς και στο κακόηθες μελάνωμα, ενώ παραμένουν σταθερά σε οξεία φλεγμονή, νεοπλασίες, διαταραχές του κεντρικού νευρικού συστήματος, μικροβιακές λοιμώξεις, ρευματοειδή αρθρίτιδα και στην ηπατίτιδα.¹²⁴ Καθώς γίνεται αντιληπτό ότι η συγκέντρωση της α_1 -MG αντανakλούν σωληναριακή νεφρική βλάβη, έχουν εκτενώς μελετηθεί στην υπέρταση, τον σακχαρώδη διαβήτη και στη δηλητηρίαση από βαρέα μέταλλα.¹²⁵ Μια σειρά μελετών στις ΙΦΕΝ έχουν επίσης εκτιμήσει τα επίπεδα της στα ούρα σε μια προσπάθεια να διαφοροδιαγνωστεί η σωληναριακή από τη σπειραματική νεφρική βλάβη καθώς και η επίδραση των φαρμάκων από την ενεργότητα της νόσου, οδηγώντας σε αξιοσημείωτα αποτελέσματα. Ο Fraser και συνεργάτες³⁹ έδειξαν αύξηση της α_1 -MG ούρων, αποτυπώνοντας μια υποκλινική σωληναριακή βλάβη σε ασθενείς με ΙΦΕΝ αλλά καμία συσχέτιση με τη θεραπεία ή με την ενεργότητα της νόσου. Οι Herrlinger και συν⁴⁵ από την άλλη, υποστήριξαν την αυξημένη ουρική απέκκριση της α_1 -MG κυρίως στην σοβαρή νόσο και ανεξαρτήτως της χορήγησης σαλικυλικών, ως ένδειξη σωληναριακής βλάβης λόγω διάμεσης νεφρίτιδας.

Η Ν-ακέτυλο-β-D-γλυκοσαμινιδάση (β -NAG) με τη σειρά της, είναι ένα λυσοσωματικό ένζυμο 130 kD που υπό κανονικές συνθήκες εκκρίνεται σε μικρές ποσότητες στα ούρα ως αποτέλεσμα της φυσιολογικής λειτουργίας εξωκυττάρωσης. Έχει αποδειχθεί ότι αυξάνεται ύστερα από έκθεση σε διάφορες τοξικές ουσίες όπως ο μόλυβδος και

το κάδμιο, σκιαγραφικές ουσίες, αμινογλυκοσίδες, νεφροτοξικά φάρμακα που χρησιμοποιούνται κατά του καρκίνου, και σε διάφορες σπειραματικές νόσους συμπεριλαμβανομένης και της διαβητικής νεφροπάθειας. Στις σπειραματονεφρίτιδες, η ανάλυση των ισοενζύμων της β-NAG ανέδειξε ότι η αυξημένη απέκκριση της οφείλεται σε αυξημένη απελευθέρωση από τα νεφροσωληνωρικά κύτταρα και όχι στην υψηλή διαπερατότητα από τα κατεστραμμένα τοιχώματα των σπειραμάτων.¹²¹ Για το λόγο αυτό, χρησιμοποιήθηκε σε μεγάλο αριθμό μελετών ως δείκτης σπειραματικής βλάβης σε ασθενείς με ΙΦΕΝ. Οι Kreisel και συν⁴⁴ κατέδειξαν αύξηση της β-NAG σε ασθενείς με ΙΦΕΝ, χωρίς να υπάρχει συσχέτιση με την θεραπεία. Ομοίως, οι Fraser και συν καθώς και οι Ρουλου και συν κατέληξαν στο ίδιο συμπέρασμα.^{39,41} Αντιθέτως, ούτε οι Riley και συν ή οι Schreiber και συν παρατήρησαν σωληναριακή πρωτεϊνουρία με απώλεια β-NAG στις ΙΦΕΝ.^{32,38}

Η βήτα-2-μικροσφαιρίνη (β₂-MG) αποτελεί μια πρωτεΐνη με MW 11.8 kD που παράγεται από όλα τα κύτταρα που εκφράζουν τα MHC I κλάσης αντιγόνα. Τα λεμφοκύτταρα και τα καρκινικά κύτταρα *in vitro* συνθέτουν σημαντικές ποσότητες β₂-MG και θεωρούνται κύριοι παραγωγοί της. Η καλύτερα γνωστή λειτουργία της είναι η αλληλεπίδραση και σταθεροποίηση της τετραμερούς δομής της α-αλυσού του MHC τάξης I ώστε να παρουσιάζει τα αντιγόνα στα κυτταροτοξικά (CD+) T λεμφοκύτταρα. Η ημερήσια σύνθεση της β₂-MG κυμαίνεται από 50 έως 200 mg και διηθείται εξ ολοκλήρου από τα νεφρικά σπειράματα και σχεδόν επαναρροφάται και καταβολίζεται πλήρως από τα εγγύς σωληναριακά κύτταρα, με λιγότερα από 400 ng ακέραιης β₂-MG να απεκκρίνεται καθημερινά στα ούρα. Τα επίπεδα ορού της β₂-MG αντανακλούν τον βαθμό ενεργοποίησης των μακροφάγων και των T-λεμφοκυττάρων.^{127,128} Αν και η σύνθεση της β₂-MG θεωρείται ότι διεγείρεται από διάφορες καταστάσεις, αντικρουόμενα αποτελέσματα έχουν δειχθεί σε ασθενείς με ΙΦΕΝ, συσχετίζοντας σε κάποιες περιπτώσεις την ενεργότητα της νόσου με αυξημένα επίπεδα β₂-MG στον ορό.^{41,127-129} Για παράδειγμα οι Ρουλου και συν κατέδειξαν υψηλές συγκεντρώσεις β₂-

MG, εξαρτώμενες από την ενεργότητα της νόσου και κατά τον τρόπο αυτό θεώρησαν ότι η σωληναριακή βλάβη αποτελεί επακόλουθο της εντερικής φλεγμονής. Σε κάθε περίπτωση η β_2 -MG μετράται ευρέως στην προσπάθεια να μελετηθεί η νεφροσωληναριακή δυσλειτουργία^{41,130} και σε κάποιες περιπτώσεις δείχνει να υπερτερεί άλλων αξιόπιστων δεικτών νεφρικής λειτουργίας όπως του β -NAG.¹³¹

Η συστατίνη C (cys-C) αποτελεί μια μη γλυκοζυλιωμένη πρωτεΐνη 13 kD της οικογένειας των αναστολέων της πρωτεϊνάσης της κυστεΐνης, που παράγεται από όλα τα εμπύρνηνα κύτταρα με σταθερό ρυθμό. Πιστεύεται ότι η σύνθεσή της επηρεάζεται από φλεγμονώδεις, λοιμώδεις παθήσεις καθώς και παθήσεις του ήπατος ενώ δίαιτα και συγκυριακοί παράγοντες μπορεί να επιδράσουν στο ρυθμό παραγωγής της^{127,128}, αν και πρόσφατες μελέτες κατέδειξαν ότι τα επίπεδα της αυξάνονται ανεξαρτήτως του GFR σε ασθενείς με κακοήθειες λόγω του ρόλου της ως αναστολέα των πρωτεϊνάσων της κυστεΐνης.¹²⁹ Η cys-C έχει πολλαπλές βιολογικές λειτουργίες, στις οποίες συμπεριλαμβάνεται η ρύθμιση της εξωκυττάριας πρωτεόλυσης μέσω αναστολής των πρωτεϊνάσων της κυστεΐνης (κυρίως των καθεψινών B, H, L και S), η ρύθμιση του ανοσοποιητικού συστήματος, η αντιβακτηριακή και αντιική της δράση καθώς και η τροποποίηση της σωματικής αντίδρασης στην εγκεφαλική βλάβη.¹¹⁶ Η cys-C διηθείται ελεύθερα από το σπείραμα, και στον υγιή νεφρό επαναροφάται σχεδόν πλήρως στα εγγύς σωληνάκια όντας στην πραγματικότητα ανύπαρκτη στα τελικά ούρα όπως και οι υπόλοιπες πρωτεΐνες χαμηλού μοριακού βάρους. Μια σειρά προσφάτων μελετών ξεκάθαρα καταδεικνύουν την ανωτερότητα της cys-C σε σχέση με την κρεατινίνη ορού ως δείκτη του GFR σε ενήλικες και παιδιά, καθώς και ότι η cys-C στα ούρα αποτελεί αξιόπιστο δείκτη νεφρικής βλάβης.¹³⁰ Στους ασθενείς με ΙΦΕΝ η cys-C φαίνεται να συσχετίζεται με την κάθαρση της κρεατινίνης.³⁹

Η αλβουμινουρία και ανοσοσφαιρινουρία έχουν επίσης μετρηθεί στην προσπάθεια να αξιολογηθεί η νεφρική επιβάρυνση ασθενών με ΙΦΕΝ με αντικρουόμενα

αποτελέσματα. Οι Mahmud και συν πρότειναν ότι η αλβουμινουρία ήταν καθολική⁴⁰ ενώ άλλες μελέτες υποστήριξαν την ύπαρξη αλβουμινουρίας σε πολύ μικρότερο βαθμό.^{32,38,41,45} Επιπροσθέτως, η μέτρηση των ανοσοσφαιρίνων G (IgG) δεν απέδειξε σπειραματική βλάβη (39R), αν και πρόσφατα δεδομένα φανερώνουν πως η μεταβολή της κάθαρσης των IgG₄ στις ΙΦΕΝ υποδηλώνει πρώιμη αλλαγή της επιλεκτικότητας φόρτισης των πρωτεϊνών στα νεφρικά σπειράματα.¹³¹

Εν κατακλείδι, η αξιολόγηση της νεφρικής λειτουργίας σε ασθενείς με ΙΦΕΝ αποτελεί μια δύσκολη διαδικασία. Υπάρχει μια λεπτή διαχωριστική γραμμή ανάμεσα στη νεφρική βλάβη ως εξωεντερικής εκδήλωσης και στη νεφρική επιβάρυνση λόγω της φαρμακευτικής αγωγής, την οποία οι υπάρχοντες δείκτες δε μπορούν πάντα να προσδιορίσουν.⁴⁵ Δεδομένων των πολλαπλών παραγόντων που δυνητικά επηρεάζουν τη νεφρική λειτουργία στις ΙΦΕΝ, δε μπορεί να ειπωθεί ότι οι εν λόγω δείκτες μπορούν να διευκρινίσουν το είδος της νεφρικής επιβάρυνσης. Πιο εκτεταμένες μελέτες καθώς και προσεκτική αξιολόγηση όλων των παραμέτρων μπορεί να συμβάλλει στη σωστή διάγνωση, διακρίνοντας τις νεφρικές εκδηλώσεις της νόσου από τις επιπλοκές. Επιπλέον, είναι πιθανό νεότεροι, πιο ειδικοί και περισσότερο ευαίσθητοι δείκτες που χρησιμοποιούνται ήδη στη νεφρολογία όπως οι KIM-1¹²², NGAL¹³⁷ και η φετουΐνη^{138,139} να βοηθήσουν στην κατεύθυνση της έγκαιρης και αποτελεσματικής διάγνωσης της νεφρικής δυσλειτουργίας και στη διερεύνηση των υποκείμενων μηχανισμών στις ΙΦΕΝ.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Με βάση την αναφερόμενη επίπτωση των νεφρικών εκδηλώσεων και επιπλοκών στις ΙΦΕΝ, μελετήσαμε μια αρκετά μεγάλη ομάδα ασθενών με ΕΚ και ΝC, συγκρίνοντας τους με υγιείς μάρτυρες και ασθενείς χωρίς σαφή οργανική εντερική νόσο όπως εκείνοι με σύνδρομο ευερεθίστου εντέρου (ΣΕΕ). Η σύγκριση των επιμέρους ομάδων ασθενών αφορούσε μια σειρά παραμέτρων που σχετίζονται με δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά ασθενών και μαρτύρων, σε συνήθεις εργαστηριακές εξετάσεις σχετικές με την ενεργότητα της νόσου και τη νεφρική λειτουργία καθώς και ειδικότερες εξετάσεις με τις οποίες προσδιορίστηκε στον ορό και στα ούρα η συγκέντρωση πρωτεϊνικών μορίων που θα μπορούσαν να αποτελέσουν πιθανούς δείκτες νεφρικής βλάβης.

ΑΣΘΕΝΕΙΣ & ΜΕΘΟΔΟΙ

Συνολικά, 181 ασθενείς με ΙΦΕΝ (93 με ΕΚ και 88 με ΝC), 82 ΥΜ και 41 ασθενείς με ΣΕΕ συμπεριελήφθησαν στη μελέτη. Οι ασθενείς με ΙΦΕΝ είχαν οριστική διάγνωση της ΕΚ ή της ΝC, επιβεβαιωμένη κλινικά, ενδοσκοπικά, ακτινολογικά και ιστολογικά με βάση τα πρότυπα κριτήρια.^{140,141} Οι υγιείς μάρτυρες (ΥΜ) αποτελούσαν υγιείς αιμοδότες, ενώ οι ασθενείς με ΣΕΕ στρατολογήθηκαν εφόσον ικανοποιούσαν τα κριτήρια της Ρώμης ΙΙΙ.¹⁴² Η ενεργότητα της νόσου στους ασθενείς με ΕΚ αξιολογήθηκε με βάση τον κλινικό δείκτη ενεργότητας CCAI (clinical colitis activity index)¹⁴³, ενώ στη νόσο του Crohn χρησιμοποιήθηκε ο δείκτης CDAI (Crohn's disease activity index)¹⁴⁴. Δείκτης CCAI μεγαλύτερος του 4 σε μια κλίμακα από 0-29, θεωρήθηκε συμβατός με ενεργό νόσο, ενώ διαφορετικές διαβαθμίσεις ενεργότητας ορίστηκαν ως ακολούθως με βάση την διεθνή πρακτική: ανενεργός νόσος (ύφεση) 0-4, ήπιας βαρύτητας 5-10, μέτριας βαρύτητας 11-17, και σοβαρή ≥ 18 βαθμούς στο

CCAI. Όσον αφορά τον δείκτη CDAI, σκορ μεγαλύτερο του 150 θεωρήθηκε συμβατό με ενεργό νόσο, ενώ οι ασθενείς κατετάγησαν σε διαφορετικές υποομάδες ενεργότητας της νόσου ως εξής: ανενεργός νόσος (ύφεση) ≤ 150 , ήπιας βαρύτητας 151-220, μέτριας βαρύτητας 221-450 και σοβαρή ≥ 450 . Η αξιολόγηση της ενεργότητας της νόσου πραγματοποιήθηκε τη χρονική στιγμή της συλλογής ορού και ούρων. Ασθενείς με καρκίνο ή άλλα κακοήθη νοσήματα, ηπατική ανεπάρκεια, νεφρική δυσλειτουργία, αδιευκρίνιστη κολίτιδα, σακχαρώδη διαβήτη και καρδιαγγειακά νοσήματα εξαιρέθηκαν από τη μελέτη. Στην προσπάθεια να αξιολογηθεί επαρκώς η νεφρική λειτουργία των ασθενών, μετρήθηκε ο υπολογιζόμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης (eGFR) με βάση τρεις διαφορετικές φόρμουλες: Cockcroft-Gault, modification of diet in renal disease (MDRD) και CKD-EPI.¹⁴⁵ Τα δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών με ΙΦΕΝ, ΣΕΕ και των υγιών μαρτύρων απεικονίζονται στον **Πίνακα 4**.

Πίνακας 4. Δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά της ομάδας μελέτης

	EK	NC	YM	ΣΕΕ
Ασθενείς, n	93	88	82	41
Φύλο, άρρεν/θήλυ	62/31	45/43	45/37	11/30
Μέσος (έτη)	48	37.5	36	43
Εύρος (έτη)	18-75	18-71	18-74	19-72
Μέση τιμή BMI \pm sd (kgr/m²)	25.41 \pm 3.05	22.65 \pm 3.71	24.53 \pm 3.51	25.38 \pm 3.97
Μέση διάρκεια νόσου (έτη)	4	1.75	-	-
Εύρος (έτη)	0-31	0-35		
Ενεργότητα νόσου, n				
Ανενεργός	54	40	-	-
Ενεργός	39	48	-	-
Έκταση νόσου, n				
Ορθοσιγμοειδίτις	21	-	-	-
Αριστερή κολίτις	24	-	-	-
Πανκολίτις	48	-	-	-
Εντόπιση νόσου, n				
Τελικός ειλεός	-	37	-	-
Κόλον	-	4	-	-
Τελικός ειλεός+κόλον	-	27	-	-
Τελικός ειλεός+ανώτερο	-	3	-	-
Τελικός ειλεός+κόλον+ανώτερο	-	17	-	-
Συμπεριφορά νόσου, n				
Στενωτική	-	13	-	-

Διατηρητική	-	15	-	-
Μη στενωτική, μη διατηρητική	-	60	-	-
Φάρμακα*, n				
5-ΑΣΑ	82	18	-	-
Κορτικοστεροειδή	26	33	-	-
Ανοσοκατασταλτικά	18	28	-	-
Anti-TNFα	3	17	-	-
Άλλα**	32	41	-	-
Χειρουργείο, n				
Ναι	4	16	-	-
Όχι	89	72	-	-
Εξωεντερικές εκδηλώσεις, n				
Νεφρική συμμετοχή [§]	2	6	-	-
Άλλη	11	10	-	-
Καμία	80	72	-	-
Κάπνισμα, n				
Ναι	21	43	29	11
Όχι	47	39	48	27
Διακοπή	25	6	5	4

EK: ελκώδης κολίτις, NC: νόσος Crohn, YM: υγιείς μάρτυρες, ΣΕΕ: σύνδρομο ευερεθίστου εντέρου, BMI: body mass index (δείκτης μάζας σώματος), 5-ΑΣΑ: 5-αμινοσαλικυλικά, anti-TNFα, anti-tumour necrosis factor α.

* Κάποιοι ασθενείς ελάμβαναν περισσότερα από ένα φάρμακα

** Λοιπά φάρμακα περιλαμβάνουν υποκλυσμούς, βουδεσονίδη και αντιβιοτικά

§ Η νεφρική συμμετοχή περιελάμβανε είτε νεφρολιθίαση ή υδρονέφρωση λόγω απόφρακτικής ουροπάθειας, καθώς καμία άλλη νεφρική βλάβη δεν επιβεβαιώθηκε.

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΕΣ ΑΝΑΛΥΣΕΙΣ

Δείγματα αίματος και ούρων ελήφθησαν από ασθενείς και μάρτυρες τη στιγμή εισόδου στη μελέτη. Τα δείγματα φυγοκεντρήθηκαν στις 1500g για 15 λεπτά και κατόπιν αποθηκεύτηκαν στους -70°C μέχρι να χρησιμοποιηθούν. Οι συγκεντρώσεις του NGAL στον ορό και τα ούρα μετρήθηκαν εις διπλούν με εμπορικά διαθέσιμη ανοσοενζυμική μέθοδο (ELISA; BioVendor R&D, Czech Republic), σύμφωνα με τις οδηγίες του κατασκευαστή, χρησιμοποιώντας τον αυτόματο αναλυτή Triturus Analyzer (Diagnostic Grifols S.A., Spain). Το χαμηλότερο όριο ανίχνευσης του NGAL ήταν 0.02 ng/mL. Επίσης, στα ίδια δείγματα μετρήθηκαν εργαστηριακές παράμετροι ρουτίνας όπως ο αριθμός των λευκών αιμοσφαιρίων στο αίμα, η ταχύτητα καθίζησης των ερυθρών αιμοσφαιρίων (ΤΚΕ), η φερριτίνη ορού, η κρεατινίνη ορού και η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP), (βλέπε **Πίνακα 5**). Επίσης, προσδιορίστηκε στα ούρα η συγκέντρωση της άλφα-1-μικροσφαιρίνης (α_1 -MG) σε mg/L.

Πίνακας 5. Εργαστηριακές παράμετροι ασθενών και μαρτύρων.

		EK	NC	YM	ΣΕΕ
		Μέση τιμή ± τυπική απόκλιση (mean ± sd)			
NGAL ορού (ng/mL)		86.62 ± 35.40	89.92 ± 46.05	60.06 ± 24.18	60.80 ± 20.30
WBC (x10³/mm³)		8.37 ± 2.45	9.22 ± 2.87	7.422 ± 1.26	7.42 ± 1.12
Κρεατινίνη ορού (mg/dL)		0.92 ± 0.13	0.84 ± 0.14	0.88 ± 0.11	0.89 ± 0.10
eGFR (mL/min)	Cockroft-Gault	95.40 ± 18.67	105.94 ± 22.74	106.96 ± 26.09	92.68 ± 19.96
	MDRD	87.72 ± 13.37	99.36 ± 20.26	95.19 ± 19.42	81.71 ± 15.77
	CKD-EPI	89.64 ± 14.58	102.76 ± 17.29	98.66 ± 18.63	85.81 ± 15.79
		Μέσος (εύρος)			
NGAL ούρων(ng/mL)		5.25 (1.2 - 74.5)	5.9 (0.6 - 77.5)	5.1 (0.4 - 28)	4.1 (0.5 - 31)
CRP (mg/L)		7 (1 - 172)	17.5 (1 - 157)	3 (0.5 - 12)	4 (0 - 8)
TKE(ESR), (mm/h)		14 (2 - 66)	17 (2 - 55)	11 (3 - 24)	17 (7 - 26)
Φερριτίνη (ng/mL)		88 (4 - 498)	62.5 (5 - 403)	89.5 (15 - 236)	80 (15 - 219)

EK: ελκώδης κολίτις, NC: νόσος Crohn, YM: υγιείς μάρτυρες, ΣΕΕ: σύνδρομο ευερεθίστου εντέρου, NGAL: neutrophil gelatinase-associated lipocalin, WBC: white blood cells (αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων), eGFR: estimated glomerular filtration rate (ρυθμός σπειραματικής διήθησης), MDRD: modification of diet in renal disease, CKD-EPI: chronic kidney disease epidemiology collaboration, CRP, C-reactive protein; TKE (ESR): ταχύτητα καθίζησης ερυθρών (erythrocytes sedimentation rate). Στατιστικώς σημαντικές διαφορές παρατηρήθηκαν ανάμεσα στις τέσσερις υποομάδες μόνο όσον αφορά τα NGAL ορού, WBC, CRP and TKE(ESR).

ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

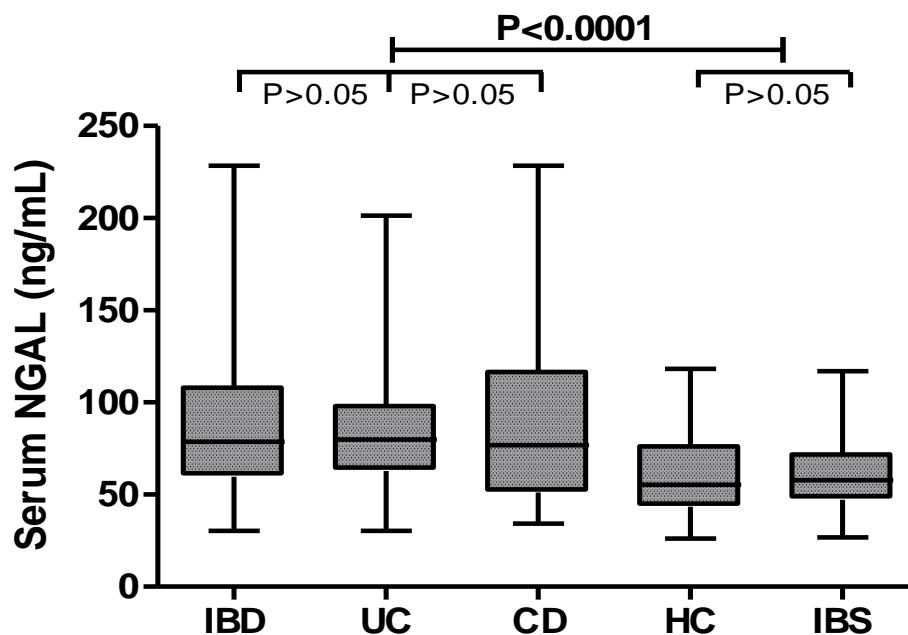
Περιγραφικά στατιστικά χρησιμοποιήθηκαν για την παρουσίαση όλων των αξιολογημένων παραμέτρων τόσο στο συνολικό δείγμα της μελέτης όσο και στις υποομάδες αυτού. Η κανονικότητα της κατανομής των παραμέτρων ελέγχθηκε με το τεστ Shapiro-Wilk. Οι συνεχείς μεταβλητές που ακολουθούσαν την κανονική

κατανομή εκφράζονται ως μέση τιμή \pm τυπική απόκλιση (*mean* \pm *SD*). Οι παράμετροι που δεν ακολουθούσαν την κανονική κατανομή εκφράζονται ως μέσος (εύρος)-*median (range)*. Οι τιμές του NGAL ορού ακολουθούσαν την κανονική κατανομή και εν συνεχεία αξιολογήθηκαν με βάση το Student's t test, analysis of variance (ANOVA) και το Bonferroni test όπου διαπιστώθηκαν στατιστικώς σημαντικές διαφορές ανάμεσα στις συγκρινόμενες υποομάδες. Η διόρθωση Welch χρησιμοποιήθηκε στις περιπτώσεις που οι διακυμάνσεις των μεταβλητών παρουσίαζαν σημαντικές αποκλίσεις. Οι τιμές του NGAL ούρων δεν ακολουθούσαν την κανονική κατανομή και για το λόγο αυτό τα τεστ Mann-Whitney U test, Kruskal-Wallis και Dunn's, χρησιμοποιήθηκαν στις περαιτέρω συγκρίσεις μεταξύ των διαφόρων ομάδων του δείγματος. Ανάλογα με την κανονικότητα του δείγματος, τα τεστ Pearson και Spearman χρησιμοποιήθηκαν για τις μεταξύ των παραμέτρων (ανά δύο) συσχετίσεις. Οι πολυπαραγοντικές συσχετίσεις μεταξύ των διαφόρων παραμέτρων αξιολογήθηκαν στηριζόμενες σε γραμμικά μοντέλα συσχέτισης. Για τα μοντέλα σύγκρισης μεταξύ ασθενών και μαρτύρων, οι παράμετροι που ανά δύο εμφάνισαν συσχέτιση εισήχθησαν στο πολυπαραγοντικό μοντέλο. Ομοίως, πολυπαραγοντικά μοντέλα χρησιμοποιήθηκαν και επιμέρους στην EK και NC. Με βάση τις ιδανικές τιμές που χρησιμοποιήθηκαν ως «κατώφλι» (cutoff) δημιουργήθηκαν καμπύλες ROC (receiver-operating characteristic curves) οι οποίες μπορούν να διακρίνουν την ΙΦΕΝ από το ΣΕΕ ή από τους υγιείς μάρτυρες, καθώς και την ενεργό από την ανενεργό νόσο. Η περιοχή κάτω από την καμπύλη (AUC-area under the curve) καταδεικνύει την ευαισθησία και την ειδικότητα των παραμέτρων. Το χαμηλότερο επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας ορίστηκε στο $P < 0.05$. Τα στατιστικά πακέτα SPSS V.17.0 (Chicago, IL, USA) and Graph-Pad Prism v.4.0 (San Diego, CA, USA) χρησιμοποιήθηκαν για την ανάλυση των δεδομένων.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Το NGAL ορού στις ΙΦΕΝ και στις ομάδες ελέγχου

Τα επίπεδα του NGAL ορού βρέθηκαν αυξημένα στους ασθενείς με ΙΦΕΝ (88.19 ± 40.75 ng/mL) συγκριτικά είτε με τους ΥΜ είτε με τους ασθενείς με ΣΕΕ (60.06 ± 24.18 ng/mL, $p < 0.0001$ και 60.80 ± 20.30 ng/mL, $p < 0.0001$, αντιστοίχως). Το ίδιο επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας, $p < 0.0001$, ανεδείχθη και στην επιμέρους σύγκριση των επιπέδων του NGAL των ασθενών με ΕΚ (86.62 ± 35.40 ng/mL) ή με ΝΚ (89.92 ± 46.05 ng/mL) τόσο με τους ΥΜ όσο και με τους ασθενείς με ΣΕΕ. Τα επίπεδα NGAL ορού υγιών μαρτύρων και ασθενών με ΣΕΕ δεν διέφεραν σημαντικά μεταξύ τους, ($p = 0.869$). Ομοίως, στατιστική διαφορά δεν ανευρέθη μεταξύ ασθενών με ΕΚ και ΝΚ, ($p = 0.5949$), (**Γράφημα 1**).



Γράφημα 1. NGAL ορού στις ΙΦΕΝ (IBD) σε ΕΚ και ΝΚ (UC and CD, αντιστοίχως), σε υγιείς μάρτυρες ΥΜ (HC) και σε ασθενείς με ΣΕΕ (IBS). Τα επίπεδα NGAL ορού είναι σημαντικά αυξημένα σε ασθενείς με ΙΦΕΝ.

Σημαντική παρατήρηση αποτέλεσε το γεγονός πως οι ασθενείς με ΙΦΕΝ κατέδειξαν υψηλότερα επίπεδα NGAL ορού ακόμη και μετά τη στατιστική προσαρμογή για όλες τις παραμέτρους που εμφάνισαν στατιστική σημαντικότητα στη μονοπαραγοντική ανάλυση, όπως φαίνεται στον **Πίνακα 6**.

Πίνακας 6. Συσχέτιση του NGAL ορού με διάφορες συνεχείς παραμέτρους ασθενών και μαρτύρων.

Συνεχείς μεταβλητές	ΕΚ		NC		ΣΕΕ		ΥΜ	
	Correlation coefficient ^a	<i>p</i>	Correlation coefficient ^a	<i>p</i>	Correlation coefficient ^a	<i>p</i>	Correlation coefficient ^a	<i>p</i>
Ηλικία	0.051	= 0.628	0.388	= 0.893	0.142	= 0.223	0.458	< 0.01
Διάρκεια νόσου	-0.386	< 0.01	0.135	= 0.218	n/a	n/a	n/a	n/a
BMI	-0.159	= 0.132	-0.011	= 0.918	0.090	= 0.443	0.030	= 0.854
WBC	0.340	< 0.01	0.103	= 0.348	0.048	= 0.685	0.156	= 0.329
CRP	0.398	< 0.01	0.582	< 0.01	0.374	< 0.01	0.171	= 0.286
ΤΚΕ (ESR)	0.412	< 0.01	0.345	< 0.01	0.331	< 0.01	0.435	< 0.01
Φερριτίνη	-0.052	= 0.619	-0.009	= 0.932	0.001	= 0.994	0.032	= 0.840
Κρεατινίνη ορού	-0.172	= 0.099	-0.075	= 0.492	-0.008	= 0.945	0.077	= 0.632
eGFR ^b	-0.166	= 0.116	0.167	= 0.126	-0.065	= 0.577	-0.296	= 0.061

NGAL: neutrophil gelatinase-associated lipocalin ΙΦΕΝ: ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις εντεροπάθειες, ΕΚ: ελκώδης κολίτις, NC: νόσος Crohn, ΥΜ: υγιείς μάρτυρες, ΣΕΕ: σύνδρομο ευερεθίστου εντέρου, BMI: body mass index (δείκτης μάζας σώματος WBC: white blood cells (αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων), eGFR: estimated glomerular filtration rate (ρυθμός σπειραματικής διήθησης), CRP: C-αντιδρώσα πρωτεΐνη, ΤΚΕ (ESR): ταχύτητα καθίζησης ερυθρών (erythrocytes sedimentation rate), n/a, non applicable.

^a Pearson's συσχέτιση ή Spearman's συσχέτιση μεταξύ των μεταβλητών ανάλογα με την κανονικότητα της κατανομής.

^b Μέση τιμή του eGFR value, με βάση και τις διαθέσιμες φόρμουλες: Cockcroft-Gault, MDRD, CKD-EPI.

Το φύλο και το κάπνισμα δε φάνηκε να επηρεάζουν τις συγκεντρώσεις του NGAL ορού τόσο στους ΥΜ όσο και στους ασθενείς με ΣΕΕ. Το τελικό μοντέλο πρόβλεψης των συγκεντρώσεων του NGAL ορού στους ασθενείς με ΙΦΕΝ σε σχέση με τους ΥΜ και τους ασθενείς με ΣΕΕ κατέδειξε την βαρύτητα της φλεγμονής και τη C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP) ως βασικούς παράγοντες συσχέτισης με τη συγκέντρωση του NGAL στον ορό, (**Πίνακας 7**).

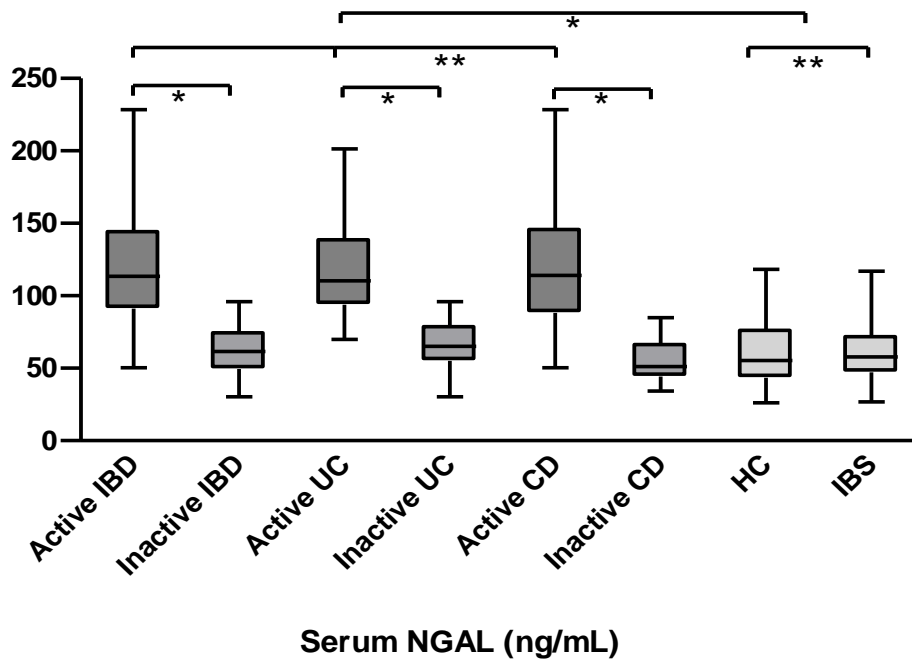
Πίνακας 7. Πολυπαραγοντικό μοντέλο πρόβλεψης του NGAL ορού σε ασθενείς με ΙΦΕΝ, ΣΕΕ και ΥΜ μετά προσαρμογή για όλες τις δυννητικές μεταβλητές

IBD/HC	Regression coefficients (R ² =0.278)	95% CI	p	IBD/IBS	Regression coefficients (R ² =0.259)	95% CI	p
ΥΜ	0	4.938 -	= 0.003	ΣΕΕ	0	3.373 -	= 0.013
ΙΦΕΝ	14.811	24.684		ΙΦΕΝ	15.617	27.862	
CRP	5.392	3.212 - 7.571	<0.0001	CRP	5.315	3.053 - 7.578	<0.0001
Ηλικία	0.044	-0.233 - 0.320	=0.756	Ηλικία	0.097	-0.219 - 0.413	=0.546
WBC	0.345	-1.547 - 2.238	=0.720	WBC	0.327	-1.675 - 2.330	=0.748
ΤΚΕ(ESR)	0.381	-0.55 - 0.816	=0.087	ΤΚΕ (ESR)	0.379	-0.078 - 0.836	=0.104
Σταθερά	49.583	30.729 - 68.887	<0.0001	Σταθερά	46.871	22.847 - 70.895	<0.0001

NGAL: neutrophil gelatinase-associated lipocalin ΙΦΕΝ: ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις εντεροπάθειες, ΕΚ: ελκώδης κολίτις, ΝC: νόσος Crohn, ΥΜ: υγιείς μάρτυρες, ΣΕΕ: σύνδρομο ευερεθίστου εντέρου, ΒΜΙ: body mass index (δείκτης μάζας σώματος WBC: white blood cells (αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων), eGFR: estimated glomerular filtration rate (ρυθμός σπειραματικής διήθησης), CRP: C-αντιδρώσα πρωτεΐνη, ΤΚΕ (ESR): ταχύτητα καθίζησης ερυθρών (erythrocytes sedimentation rate), n/a, non applicable. Στατιστική σημαντικότητα και των δύο μοντέλων $p < 0.0001$.

Οι συγκεντρώσεις του NGAL σε σχέση με την ενεργότητα της νόσου και άλλες παραμέτρους.

Σημαντικά αυξημένες τιμές του NGAL ορού μετρήθηκαν στους ασθενείς με ενεργό ΙΦΕΝ (120.1 ± 38.46 ng/mL) συγκριτικά με τους ασθενείς με ανενεργό νόσο (61.58 ± 15.98 ng/mL), $p < 0.0001$. Επιμέρους, το NGAL ορού παρατηρήθηκε αυξημένο στην ενεργό ΕΚ (120.10 ± 33.65 ng/mL) και στην ενεργό ΝC (120.06 ± 42.11 ng/mL) σε σχέση με την ανενεργό ΕΚ (64.32 ± 14.77 ng/mL) και την ανενεργό ΝC (52.95 ± 12.61 ng/mL), $p < 0.0001$, αντιστοίχως, (Γράφημα 2).



Γράφημα 2. NGAL ορού στην ενεργό ΙΦΕΝ (active IBD) και στην ανενεργό ΙΦΕΝ (inactive IBD) συγκριτικά με ΥΜ (HC) και ασθενείς με ΣΕΕ (IBS). Σημαντικά αυξημένο NGAL ορού παρατηρείται στην ενεργό σε σχέση με την ανενεργό νόσο, καθώς και σε σχέση με τις ομάδες ελέγχου, (* $p < 0.0001$, ** $p > 0.05$).

Τα επίπεδα του NGAL ορού στη μονοπαραγοντική ανάλυση εμφάνισαν στατιστική συσχέτιση με διάφορες εργαστηριακές παραμέτρους όπως απεικονίζεται στον **Πίνακα 6**, και με φαινοτυπικά χαρακτηριστικά της νόσου στους ασθενείς με ΙΦΕΝ, (**Πίνακας 8**). Λαμβάνοντας υπόψη τις συνεχείς μεταβλητές, διάρκεια της νόσου και αριθμός των λευκών αιμοσφαιρίων (white blood cell count-WBC) στους ασθενείς με ΕΚ καθώς CRP και ΤΚΕ τόσο στην ΕΚ όσο και στη ΝΚ εμφάνισαν ισχυρή συσχέτιση με τις συγκεντρώσεις του NGAL στον ορό. Αναφορικά με τις κατηγορικές μεταβλητές, η έκταση της νόσου (υψηλότερα επίπεδα NGAL στην εκτεταμένη κολίτιδα και στην αριστερή κολίτιδα συγκριτικά με την ορθοσιγμοειδίτιδα) και η φαρμακευτική αγωγή (χαμηλότερες συγκεντρώσεις NGAL στη μονοθεραπεία με 5-ASA συγκριτικά με άλλες θεραπείες) επηρέασαν σημαντικά τη συγκέντρωση του NGAL ορού στην ΕΚ, ενώ η ενεργότητα της νόσου φάνηκε να επιδρά σημαντικά στο NGAL, τόσο στην ΕΚ όσο και στη ΝΚ. Η περαιτέρω επιμέρους πολυπαραγοντική ανάλυση σε ΕΚ και ΝΚ, συμπεριλαμβάνοντας όλες τις στατιστικά σημαντικές παραμέτρους ($p < 0.01$),

κατέδειξε την ενεργότητα της νόσου ως τον κύριο παράγοντα που καθόριζε τη συγκέντρωση του NGAL ορού. Επιπλέον, πραγματοποιήθηκε ανάλυση των συγκεντρώσεων του NGAL ορού σε σχέση με την διαβάθμιση βαρύτητας της νόσου, φανερώνοντας σημαντική ικανότητα στην διάκριση της ανενεργού από την ήπια νόσο, της ήπιας από την μέτριας βαρύτητας, και της μέτριας από τη σοβαρή νόσο, όπως ορίζεται από τους κλινικούς δείκτες CCAI και CDAI, (**Πίνακες 9 & 10**).

Πίνακας 9. Συσχέτιση του CCAI με NGAL ορού, CRP και TKE (ESR)

CCAI	Ανενεργή (0-4)		Ήπια (5-10)		Μέτρια (11-17)		Σοβαρή ≥ 18
No ασθενών	54		8		13		18
NGAL ng/mL	64.32 \pm 14.77 (30.3-96)		87.69 \pm 4.31 (83.3-96.3)		103.2 \pm 14.45 (80.7-129.1)		139.3 \pm 34.92 (90-201.4)
<i>P-Value</i>		<0.0001		0.0086		0.0015	
CRP mg/L	7.6 \pm 7.7 (1-29)		11.9 \pm 9 (1-40)		30.3 \pm 28.1 (6-97)		32.7 \pm 38.8 (11-172)
<i>P-Value</i>		0.1474		0.0475		0.9362	
TKE (ESR)	13.63 \pm 10.9 (2-29)		15.63 \pm 10.75 (7-51)		22.38 \pm 15.96 (3-57)		31.33 \pm 17.02 (16-66)
<i>P-Value</i>		0.4949		0.3011		0.1491	
Οι τιμές παρουσιάζονται ως mean \pm sd και εύρος. CCAI: clinical colitis activity index; NGAL, neutrophil gelatinase-associated lipocalin; CRP, C-reactive protein; TKE (ESR), erythrocytes sedimentation rate.							

Πίνακας 10. Συσχέτιση του CDAI με NGAL ορού, CRP και ΤΚΕ (ESR)

CDAI	Ανενεργή (0-150)		Ήπια (151-220)		Μέτρια (221-450)		Σοβαρή >450
No ασθενών	40		10		20		18
NGAL ng/mL	52.95±12.61 (34.2-78.6)		82.08±6.23 (73.8-90.5)		111.4±40.73 (50.4-201.3)		146.5±36.44 (95.1-228.5)
<i>P-Value</i>		<0.0001		0.0051		0.0085	
CRP mg/L	8.9±7.7 (1-28)		26.3±16.6 (3-51)		35.3±30.5 (7-146)		58±39.8 (12-157)
<i>P-Value</i>		<0.0001		0.3047		0.0548	
ΤΚΕ (ESR)	13.95±8.52 (2-38)		22.5±11.27 (10-44)		22.45±13.33 (6-43)		29.5±14.26 (9-55)
<i>P-Value</i>		0.0107		0.992		0.124	

Οι τιμές παρουσιάζονται ως mean ± sd και εύρος. CDAI, Crohn's disease activity index; NGAL, neutrophil gelatinase-associated lipocalin; CRP, C-reactive protein; ΤΚΕ(ESR), erythrocytes sedimentation rate.

Ευαισθησία και ειδικότητα του NGAL ορού

Στην προσπάθεια να αξιολογηθεί η ικανότητα του NGAL ορού να διακρίνει τους ασθενείς με ΙΦΕΝ από τους ΥΜ και τους ασθενείς με ΣΕΕ πραγματοποιήθηκαν αναλύσεις με βάση τις καμπύλες ROC. Το «κατώφλι» των 60 ng/mL έδειξε μέτρια διακριτική ικανότητα, ανάλογη με εκείνη της CRP αλλά ανώτερη της ΤΚΕ. Ωστόσο, θέτοντας το «κατώφλι» στα 75 ng/mL, διαπιστώθηκαν ευαισθησία της τάξης του 95% και ειδικότητα της τάξης του 83% και 79% αντιστοίχως. Συγκρίνοντας την ενεργό ΕΚ με τους ΥΜ, η ευαισθησία έφτασε στο 97% και η ειδικότητα στο 83% ενώ αντίστοιχη σύγκριση ΝC με ΥΜ έδειξε ευαισθησία 94% και ειδικότητα της τάξης του 83%. Στην διάκριση της ενεργού ΙΦΕΝ από το ΣΕΕ παρατηρήθηκε ευαισθησία της τάξης του

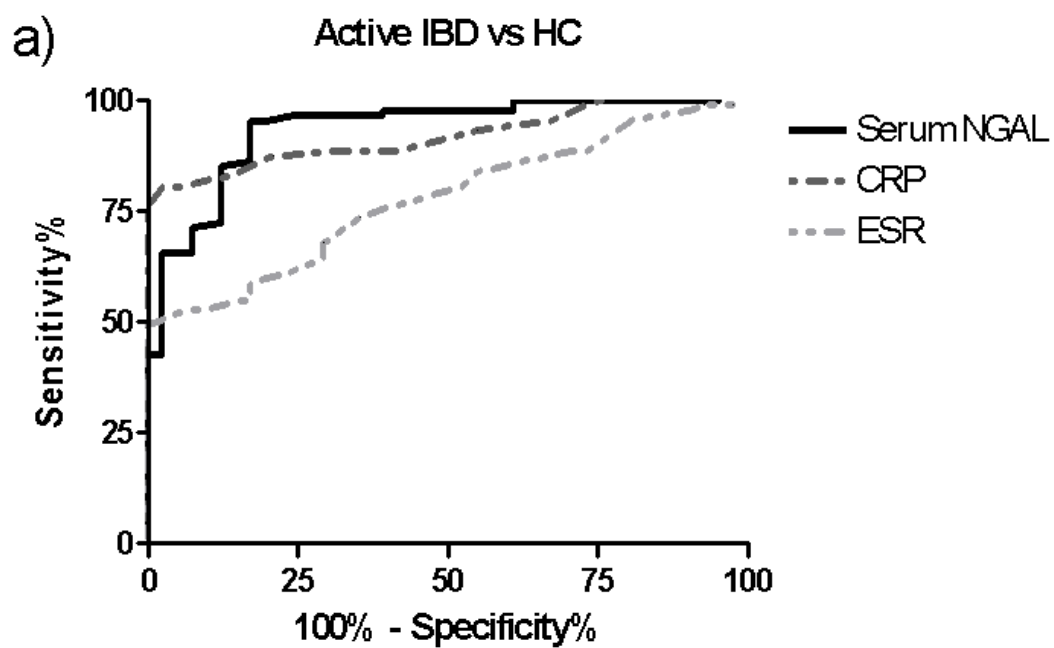
97% και ειδικότητα 81% στην ΕΚ, καθώς και ευαισθησία 93% και ειδικότητα 73% στη ΝΚ. Επιπροσθέτως, το «κατώφλι» των 96 ng/mL χρησιμοποιήθηκε για την διάκριση της ενεργού από την ανενεργό νόσο στις ΙΦΕΝ, δεικνύοντας μεγαλύτερη ευαισθησία και ειδικότητα του NGAL ορού από την αντίστοιχη της CRP και της ΤΚΕ. Στον **Πίνακα 11** συνοψίζονται τα παραπάνω στοιχεία ενώ στο **Γράφημα 3** παρουσιάζεται σχηματικά η συγκριτική ικανότητα του NGAL ορού στην διάγνωση και διάκριση της νόσου σε σχέση με τη CRP και την ΤΚΕ.

Πίνακας 11. Ευαισθησία και ειδικότητα NGAL ορού, CRP και ΤΚΕ (ESR) στην διάκριση των ΙΦΕΝ από τις ομάδες ελέγχου και στην ενεργότητα της νόσου

	Cutoff	AUC (95% CI)	Ευαισθησία (95% CI)	Ειδικότητα (95% CI)
ΙΦΕΝ / ΥΜ	NGAL \geq 60	0.7222 (0.66 - 0.79)	76% (67.7 - 81.9)	59% (42.1 - 73.7)
	CRP \geq 5	0.7430 (0.68 - 0.81)	78% (67.5 - 81.6)	66% (52.4 - 76.2)
	ESR \geq 10	0.6474 (0.58 - 0.71)	61% (41.1 - 69.6)	50% 33.8 - 66.2
ΙΦΕΝ / ΣΞΕ	NGAL \geq 60	0.7146 (0.64 - 0.79)	74% (66.9 - 79.4)	59% (42.1 - 73.7)
	CRP \geq 5	0.7254 (0.65 - 0.78)	75% (66.4 - 80.2)	60% (40.7 - 67.8)
	ESR \geq 10	0.5598 (0.48 - 0.64)	55% (44.1 - 65.9)	47% (32.8 - 64.8)
ΕΝΕΡΓΟΣ ΙΦΕΝ/ ΥΜ	NGAL \geq 75	0.9395 (0.89 - 0.98)	95% (87.8 - 98.6)	83% (67.9 - 92.9)
	CRP \geq 10	0.9176 (0.87 - 0.96)	91% (85.6 - 95.8)	80% (67.6 - 87.2)
	ESR \geq 20	0.7156 (0.68 - 0.82)	55% (44.1 - 65.9)	81% (73.1 - 87.3)
ΑΝΕΝΕΡΓΟΣ ΙΦΕΝ / ΣΞΕ	NGAL \geq 75	0.9236 (0.88 - 0.96)	95% (87.8 - 98.6)	79% (64.9 - 86.9)
	CRP \geq 10	0.9158 (0.87 - 0.96)	90% (79.9 - 94.5)	77% (64.7 - 86.4)
	ESR \geq 20	0.7086 (0.62 - 0.80)	54% (43.9 - 65.7)	81% (72.1 - 88.8)
ΕΝΕΡΓΟΣ ΙΦΕΝ / ΑΝΕΝΕΡΓΟΣ ΙΦΕΝ	NGAL \geq 96	0.9541 (0.92-0.98)	100% (96.3 - 100)	68% (56.6 - 77.9)
	CRP \geq 10	0.8297 (0.77 - 0.89)	81% (70.6 - 88.2)	69% (58.4 - 78)
	ESR \geq 20	0.7380 (0.67 - 0.81)	55% (44.1 - 65.9)	79% (68.8 - 86.3)
ΕΝΕΡΓΟΣ ΕΚ / ΑΝΕΝΕΡΓΟΣ ΕΚ	NGAL \geq 96	0.9697 (0.94 - 0.99)	100% (93.8 - 100)	74% (56.7 - 87.5)
	CRP \geq 10	0.7726 (0.67 - 0.89)	69% (52.4 - 83)	76% (62.4 - 86.5)
	ESR \geq 20	0.7296 (0.63 - 0.83)	52% (34.8 - 67.8)	81% (66.5 - 89.4)
ΕΝΕΡΓΟΣ ΝC / ΑΝΕΝΕΡΓΟΣ ΝC	NGAL \geq 96	0.9671 (0.93 - 1.00)	100% (91 - 100)	65% (49.8 - 78.7)
	CRP \geq 10	0.8501 (0.73 - 0.94)	90% (77.4 - 96.6)	70% (53.5 - 83.4)
	ESR \geq 20	0.7414 (0.64 - 0.84)	58% (43.2 - 72.4)	78% (61.6 - 89.1)

AUC: area under the curve, NGAL: neutrophil gelatinase-associated lipocalin, ΙΦΕΝ: ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις εντεροπάθειες, ΕΚ: ελκώδης κολίτις, ΝC: νόσος Crohn, ΥΜ: υγιείς μάρτυρες, ΣΕΕ: σύνδρομο ευερεθίστου εντέρου.

NGAL και CRP εκφράζονται σε ng/mL and in mg/L, αντιστοίχως.



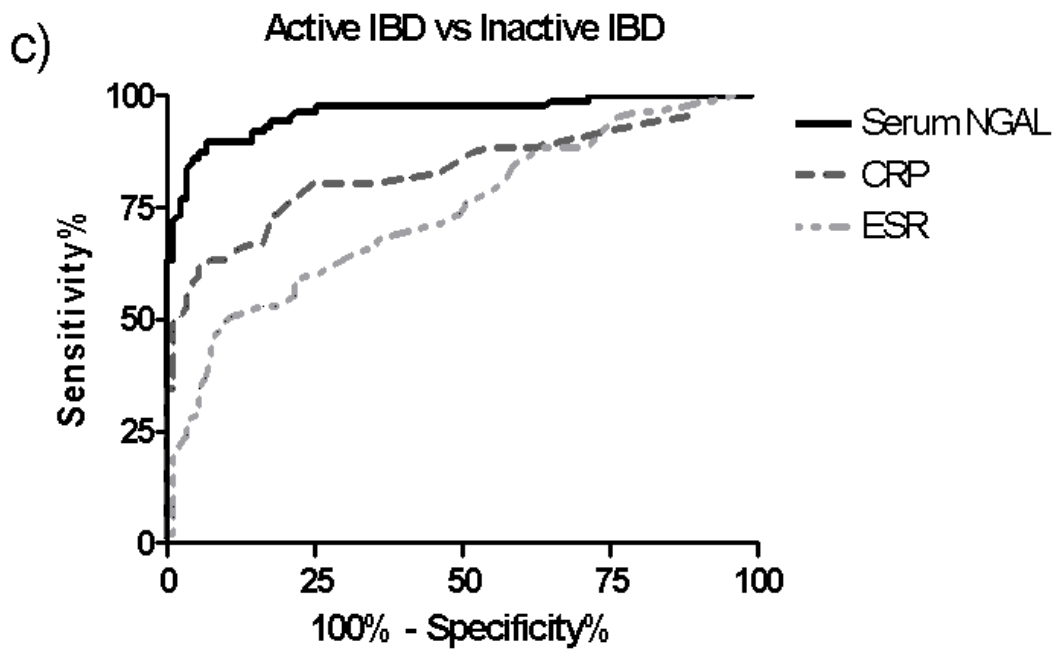
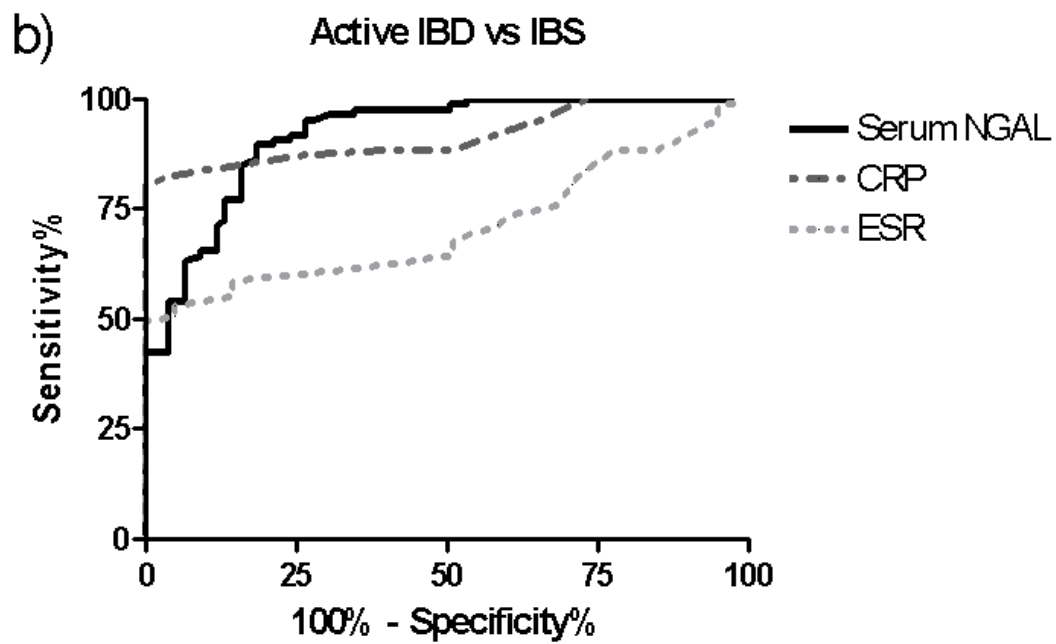


Figure 3. Καμπύλες ROC (Receiver-operating characteristics curves) που επιδεικνύουν τη συγκριτική ικανότητα των NGAL, CRP και ESR να διακρίνουν τους ασθενείς με ενεργό φλεγμονώδη νόσο από υγιείς μάρτυρες **a) NGAL:** 0.9395 (0.89 - 0.98), **CRP:** 0.9176 (0.87 - 0.96) και **ESR:** 0.7156 (0.68 - 0.82), από ασθενείς με σύνδρομο ευερεθίστου εντέρου **b) NGAL:** 0.9236 (0.88 - 0.96), **CRP:** 0.9158 (0.87 - 0.96) και **ESR:** 0.7086 (0.62 - 0.80) καθώς και από την ανενεργό νόσο **c) NGAL:** 0.9541 (0.92-0.98), **CRP:** 0.8297 (0.77 - 0.89) και **ESR:** 0.7380 (0.67 - 0.81).

Τα επίπεδα NGAL ούρων στις ΙΦΕΝ και στις ομάδες ελέγχου

Τα επίπεδα του NGAL ούρων βρέθηκαν σχετικά αυξημένα στους ασθενείς με ΙΦΕΝ συγκριτικά με τις ομάδες ελέγχου (ΥΜ και ΣΕΕ), αλλά χωρίς στατιστική σημαντικότητα: 5.25 (1.2 - 74.5) ng/mL στην ΕΚ, 5.9 (0.6 - 77.5) ng/mL στη ΝΚ, 5.1 (0.4 - 28) ng/mL στους ΥΜ και 4.1 (0.5 - 31) στους ασθενείς με ΣΕΕ (συνολικό $p = 0.577$ and $p > 0.05$ μεταξύ των υποομάδων στην περαιτέρω ανάλυση). Επιπροσθέτως, τα δημογραφικά χαρακτηριστικά των ασθενών και μαρτύρων καθώς επίσης φαινοτυπικά χαρακτηριστικά της νόσου και εργαστηριακές παράμετροι δεν παρουσίασαν κάποια επίδραση στις συγκεντρώσεις του NGAL στα ούρα, ακόμη και όταν για τις αναλύσεις χρησιμοποιήθηκαν πολυπαραγοντικά μοντέλα. Όσον αφορά στη νεφρική συμμετοχή λόγω νεφρολιθίασης ή υδρονέφρωσης σε ασθενείς με ΙΦΕΝ αν και παρατηρήθηκε αυξημένη συγκέντρωση του NGAL ούρων 6.65 (1.8 - 54.3) ng/mL, σε σχέση με τους λοιπούς ασθενείς με ΙΦΕΝ 4.6 (0.6 - 77.5) ng/mL, η διαφορά αυτή δεν επιβεβαιώθηκε στατιστικά ($p = 0.1819$). Αναλυτικά, οι συσχετίσεις του NGAL ούρων με τα επιμέρους κλινικά χαρακτηριστικά ασθενών και νόσου παρουσιάζονται στους **Πίνακες 12 & 13**.

Πίνακας 12. Συσχέτιση του NGAL ούρων με συνεχείς παραμέτρους των ασθενών με ΙΦΕΝ και των ομάδων ελέγχου

Συνεχείς μεταβλητές		ΕΚ		NC		ΥΜ	
		Correlation coefficient ^a	<i>p</i>	Correlation coefficient ^a	<i>p</i>	Correlation coefficient ^a	<i>p</i>
Ηλικία		0.119	= 0.260	0.067	= 0.542	0.338	= 0.026
Διάρκεια νόσου		-0.297	= 0.006	0.004	= 0.972	n/a	n/a
BMI		0.041	= 0.701	0.062	= 0.569	0.137	= 0.382
WBC		-0.017	= 0.869	0.023	= 0.830	0.008	= 0.959
CRP		0.130	= 0.217	0.044	= 0.686	0.236	= 0.128
ΤΚΕ (ESR)		0.068	= 0.518	0.033	= 0.761	0.592	< 0.0001
Φερριτίνη		-0.107	= 0.310	0.076	= 0.486	-0.032	= 0.838
Κρεατινίνη ορού		0.088	= 0.402	0.144	= 0.186	-0.023	= 0.882
Σιτατίνη C ορού		0.111	= 0.291	-0.130	= 0.231	0.173	= 0.266
GFR	C-G	-0.165	= 0.120	0.106	= 0.333	-0.281	= 0.068
	MDRD	-0.085	= 0.427	-0.056	= 0.607	-0.179	= 0.251
	CKD-EPI	-0.138	= 0.194	-0.065	= 0.554	-0.252	= 0.104

ΕΚ: ελκώδης κολίτις, NC: νόσος Crohn, ΥΜ: υγιείς μάρτυρες, ΣΕΕ: σύνδρομο ευερεθίστου εντέρου, NGAL: neutrophil gelatinase-associated lipocalin, WBC: white blood cells (αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων), eGFR: estimated glomerular filtration rate (ρυθμός σπειραματικής διήθησης), MDRD: modification of diet in renal disease, CKD-EPI: chronic kidney disease epidemiology collaboration, CRP, C-reactive protein; ΤΚΕ (ESR): ταχύτητα καθίζησης ερυθρών (erythrocytes sedimentation rate). Στατιστικώς σημαντικές διαφορές παρατηρήθηκαν ανάμεσα στις τέσσερις υποομάδες μόνο όσον αφορά τα NGAL ορού, WBC, CRP and ΤΚΕ(ESR).

^a Spearman's correlation

Πίνακας 13. NGAL ούρων στις ΙΦΕΝ σε σχέση με τις κατηγορικές μεταβλητές

Κατηγορικές μεταβλητές	ΕΚ		NC	
	NGAL ούρων σε ng/mL median(range)	<i>p</i> *	NGAL ούρων σε ng/mL median(range)	<i>p</i> *
Φύλο				
▪ άρρεν	4.8 (1.3 – 74.5)	= 0.280	6.7 (1.2 – 52.3)	= 0.250
▪ θήλυ	4.1 (1.2 – 60.6)		4.8 (0.6 – 77.5)	
Κάπνισμα				
▪ Ναι	4.1 (1.7 – 74.5)	= 0.624	5.2 (0.6 – 64.7)	= 0.951
▪ Όχι	4.85 (1.2 – 72)		6.1 (1 – 77.5)	
▪ Διακοπή	4.8 (2.2 – 47.9)		6.4 (3.1 – 11.8)	
Έκταση νόσου				
▪ ορθοσιγμοειδίτις	5.1 (2 – 72)	= 0.331		
▪ αριστερή κολίτις	5.7 (2.1 – 54.3)			
▪ πανκολίτις	4.45 (1.2 – 74.5)			
Εντόπιση νόσου				
▪ τελικός ειλεός			6.95 (1 – 77.5)	= 0.479
▪ κόλον			6.2 (4.5 – 7.9)	
▪ τελικός ειλεός+κόλον			4.8 (1.2 -42.7)	
▪ τελικός ειλεός+ανώτερο πεπτικό			6.1 (0.6 – 52.3)	
▪ τελικός ειλεός+ανώτερο πεπτικό+κόλον			10.6 (3.2 – 18)	
Συμπεριφορά νόσου				
▪ στενωτική			7.5 (3.8 -21.3)	= 0.102
▪ διατρητική			4.8 (0.6 – 77.5)	

▪ μη στενωτική, μη διατηρητική			10.6 (2.3 – 52.3)	
Ενεργότητα νόσου				
▪ ανενεργός	4.6 (1.2 – 72)	= 0.620	5.9 (0.6 – 77.5)	= 0.051
▪ ήπια	6.1 (3.6 -54.3)		4.05 (1 – 28.3)	
▪ μέτρια	4.8 (1.7 – 74.5)		4.75 (1.1 – 64.7)	
▪ σοβαρή	4.35 (1.5 – 60.6)		10.75 (2.4 – 52.3)	
5-ΑΣΑ				
▪ Ναι	5.3 (1.2 -74.5)	= 0.653	6.4 (0.6 – 77.5)	= 0.791
▪ Όχι	5.0 (2. 7 – 47.9)		6.1 (1- 64.7)	
Φάρμακα**				
▪ 5-ΑΣΑ	5.1 (2 – 74.5)	= 0.291	6.2 (1.1 – 64.7)	= 0.764
▪ κορτικοστεροειδή	4.8 (1.7 – 47.9)		4.75 (1.1 – 45.3)	
▪ ανοσοκατασταλτικά	4.1 (1.2 – 60.6)		6.4 (0.6 – 56.7)	
▪ anti-TNFα	2.9 (2.7 -13.1)		7.65 (2.4 – 52.3)	
▪ άλλα	6.9 (3.6 -18.9)		5.8 (1 – 77.5)	
Χειρουργική επέμβαση				
▪ Ναι	6.7 (2.8 – 74.5)	= 0.449	5.9 (2.3 – 21.3)	= 0 .621
▪ Όχι	4.75 (1.2 – 72)		5.9 (0.6 – 77.5)	

ΙΦΕΝ: ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις εντεροπάθειες, ΕΚ: ελκώδης κολίτις, ΝC: νόσος Crohn, 5-ΑΣΑ: 5-αμινοσαλικυλικά, anti-TNFα, anti-tumour necrosis factor α.

**Σημαντική αλληλεπικάλυψη παρουσιάστηκε σε διάφορες κατηγορίες φαρμάκων. Πιο συγκεκριμένα, όσον αφορά τα 5-ΑΣΑ 28% των ασθενών με ΙΦΕΝ λάμβαναν μόνο 5-ΑΣΑ, ενώ το 81% λάμβανε θεραπεία που περιελάμβανε και τα 5-ΑΣΑ εκτός των άλλων.

Τα επίπεδα NGAL ούρων σε σχέση με την α₁-μικροσφαιρίνη (α₁-MG)

Στην περαιτέρω προσπάθεια αξιολόγησης της σωληναριακής βλάβης στους ασθενείς με ΙΦΕΝ, πραγματοποιήθηκε ποσοτικός προσδιορισμός και μιας δοκιμασμένης πρωτεΐνης χαμηλού ΜΒ της α₁-μικροσφαιρίνης (α₁-MG). Συγκεντρώσεις της α₁-MG μεγαλύτερες των 12 mg/L θεωρήθηκαν ως σωληναριακή πρωτεϊνουρία οφειλόμενη

σε σωληναριακή δυσλειτουργία. Οι συγκεντρώσεις του NGAL ούρων επέδειξαν σημαντική συσχέτιση με τις συγκεντρώσεις της α_1 -MG στα ούρα ασθενών και ομάδων ελέγχου, όντας σημαντικά υψηλότερα σε ασθενείς και μάρτυρες με α_1 -MG > 12 mg/L σε σχέση με εκείνους με α_1 -MG \leq 12 mg/L. Ωστόσο, η σύγκριση των υποομάδων με βάση το «κατώφλι» των 12 mg/L, κατέδειξε υψηλότερους δείκτες φλεγμονής όπως CRP και ΤΚΕ και χειρότερη νεφρική λειτουργία σε ασθενείς με ΙΦΕΝ και θεωρούμενη σωληναριακή βλάβη (α_1 -MG > 12 mg/L) σε σχέση με εκείνους με ΙΦΕΝ και φυσιολογική α_1 -MG ούρων ($p = 0.034$, $p = 0.016$, και $p = 0.042$ αντιστοίχως). Αναφορικά με τους δείκτες ενεργότητας CCAI και CDAI, η συγκέντρωση της α_1 -MG ούρων επέδειξε μια τάση συσχέτισης με το CDAI ($p = 0.110$), αλλά καμία συσχέτιση με την ενεργότητα στην ΕΚ ($p = 0.317$). Τα επίπεδα της α_1 -MG στα ούρα φάνηκαν να μένουν ανεπηρέαστα από όλες τις λοιπές παραμέτρους ασθενών και νόσου που μελετήθηκαν. Τέλος, η επίπτωση της σωληναριακής βλάβης με βάση την α_1 -MG δεν είχε διαφορά ανάμεσα σε ασθενείς με ΕΚ και ΝΚ, η μεταξύ ασθενών με ΙΦΕΝ και ομάδων ελέγχου.

Πίνακας 14. Ταυτόχρονη αξιολόγηση της α_1 -MG και NGAL ούρων για τον καθορισμό της σωληναριακής βλάβης

Ομάδες ασθενών	n	α_1 -MG ούρων σε (mg/L)	NGAL ούρων σε (ng/mL) median (range)	P^a Value
EK	86	≤ 12	4.6 (1.2 – 74.5)	= 0.003
	7	>12	16.25 (4.4 – 54.3)	
NC	77	≤ 12	5.2 (0.6 – 77.5)	= 0.009
	11	>12	11.8 (3.8 – 64.7)	
YM	73	≤ 12	4.3 (0.4 – 26.6)	= 0.002
	9	>12	16 (5.3 – 28)	

α_1 -MG: αλφα-1-μικροσφαιρίνη, NGAL: neutrophil gelatinase-associated lipocalin, EK: ελκώδης κολίτις, NC: νόσος Crohn, YM: υγιείς μάρτυρες.

^aMann-Whitney *U*-test

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Ο αριθμός των μελετών αναφορικά με το ρόλο του NGAL στις ΙΦΕΝ είναι περιορισμένος. Οι Nielsen B.S. και συν χρησιμοποιώντας τον υβριδισμό *in situ* για το mRNA του NGAL απέδειξαν αύξηση της σύνθεσής του στα επιθηλιακά κύτταρα του παχέος εντέρου ως σημαντική κυτταρική απάντηση στη φλεγμονή.¹⁴⁶ Επιπλέον, οι Nielsen O.H. και συν θεωρούν ότι η συγκέντρωση του NGAL σε ορθικό περιεχόμενο και ιδιαίτερα στα κόπρανα αποτελεί έναν αξιόπιστο δείκτη σοβαρής νόσου στην ΕΚ, αν και τα επίπεδα του NGAL στον ορό της ίδιας ομάδας ασθενών δεν φάνηκε να αντανακλούν την ενεργότητα της νόσου.¹⁴⁷ Οι Carlson και συν¹⁴⁸ ανέφεραν αυξημένη απελευθέρωση του NGAL σε υγρά από το κόλον στην ΕΚ, ενώ πιο πρόσφατες μελέτες υποστήριξαν μια αύξηση της ουρικής απέκκρισης του συμπλέγματος MMP-9/NGAL σε παιδιατρικούς ασθενείς με ΙΦΕΝ, συσχετίζοντας την με την ενεργότητα της νόσου¹⁴⁹ καθώς και μείωση του NGAL ούρων σε ασθενείς με νόσο Crohn κατόπιν χορήγησης του infliximab¹⁵⁰. Ωστόσο, η δική μας μελέτη είναι η πρώτη που εξετάζει τα επίπεδα του NGAL ορού και ούρων σε μια αρκετά μεγάλη ομάδα ασθενών με ΙΦΕΝ με βάση ποικίλα χαρακτηριστικά των ασθενών και της νόσου.

Τα επίπεδα του NGAL ορού αποδείχθηκαν αναμφισβήτητα αυξημένα στους ασθενείς με ΙΦΕΝ συγκριτικά τόσο με τους ΥΜ όσο και με τους ασθενείς με ΣΕΕ. Ιδιαίτερη σημασία έχει το γεγονός πως το NGAL ορού επέδειξε ικανότητα να διακρίνει τους ασθενείς με ΙΦΕΝ τόσο από ασθενείς με ΣΕΕ όσο και από ΥΜ, περίπου όμοια με εκείνη της ευρέως χρησιμοποιούμενης CRP και σαφώς ανώτερη από εκείνη της ΤΚΕ. Επιπροσθέτως, μεγαλύτερη αξιοπιστία από εκείνη της CRP επέδειξε το NGAL ορού στην διάκριση ανενεργού νόσου από ήπια, ήπιας από μέτριας βαρύτητας, και μέτριας από σοβαρής με βάση τους κλινικούς δείκτες ενεργότητας, όπως τα CCAI και CDAI. Οι παρατηρήσεις αυτές δείχνουν να βρίσκονται σε αντίθεση με τα όσο πρότεινε ο

Nielsen O.H. που υποστήριξε πως τα επίπεδα του NGAL ορού, αν και υψηλότερα στους ασθενείς με ΙΦΕΝ, δεν αντικατοπτρίζουν την ενεργότητα της νόσου.¹⁴⁷ Πιθανώς, οι περιορισμοί σχετικά με το μικρό μέγεθος του δείγματος στην εν λόγω μελέτη καθώς και το γεγονός πως η νόσος περιοριζόταν αυστηρά στο παχύ έντερο δεν μπόρεσε να αναδείξει την ικανότητα του NGAL ορού να αντανakλά τη βαρύτητα της νόσου στις ΙΦΕΝ. Έμμεσος δείκτης που επίσης επιβεβαιώνει τη συσχέτιση της συγκέντρωσης του NGAL ορού με την ενεργότητα της νόσου αποτελεί το γεγονός ότι ασθενείς που ελάμβαναν ως θεραπεία μόνο αμινοσαλικυλικά εμφάνιζαν χαμηλότερα επίπεδα NGAL συγκριτικά με εκείνους που ελάμβαναν άλλη θεραπεία, έχοντας υπόψη ότι τα 5-ΑΣΑ είναι κυρίως αποτελεσματικά στην διατήρηση της ύφεσης στην ΕΚ και μάλλον προσφέρουν λίγα στην ύφεση στη ΝΚ με εντόπιση στο κόλον.¹⁵¹ Τοιουτοτρόπως, είναι προφανές ότι η μονοθεραπεία με 5-ΑΣΑ, κυρίως αποτελεσματική στην ανενεργό και ήπια ΕΚ, σχετίζεται με μικρότερο βαθμό εντερικής φλεγμονής, συγκριτικά με τη συγχορήγηση της με άλλα φάρμακα που απαιτούνται για να ελέγξουν τη μέτρια και βαρεία νόσο.

Οι αυξημένες συγκεντρώσεις του NGAL στον ορό ασθενών με ΙΦΕΝ μπορούν να αποδοθούν στη συστηματική αντίδραση ποικίλων φλεγμονωδών μηχανισμών που ενεργοποιούν τα τοπικά και απομακρυσμένα ουδετερόφιλα, μακροφάγα και άλλα κύτταρα του ανοσοποιητικού, αντανakλώντας το μέγεθος της φλεγμονώδους απάντησης. Εκτός από την ποσότητα του NGAL που έχουν ως πηγή τα προσχηματισμένα κοκκία των ουδετεροφίλων στην περιοχή της φλεγμονής, ένας κυρίαρχος μηχανισμός μιας *de novo* αυξημένης παραγωγής που περιλαμβάνει βασικά μονοπάτια της φλεγμονής, όπως η ενεργοποίηση μέσω του Toll/IL-1 υποδοχέα (TIR), ο οποίος ενεργοποιείται από λιποπολυσακχαρίδια (LPS) και την απελευθέρωση της IL-1β¹⁵², και οδηγούν στην αύξηση της παραγωγής του παράγοντα NF-κΒ (nuclear factor-κΒ)^{153,154}. Μελέτες *in vitro* έχουν δείξει ότι η μεταγραφή του NGAL αυξάνεται σημαντικά από τα μακροφάγα που ενεργοποιούνται

από το λιποπολυσακχαρίδιο (LPS), το λιποπεπτίδιο Pam₃CSK₄ και τη flagellin, που ανιχνεύονται από τους υποδοχείς TLR4, TLR2/1, and TLR5, αντιστοίχως.¹⁵⁵ Οι Flo και συν υποστήριξαν πως το LPS επιτείνει in vivo την αύξηση κατά 200 φορές της μεταγραφής του mRNA του NGAL και αυξάνει κατά 20 φορές τη συγκέντρωση της πρωτεΐνης κατά ένα εξαρτώμενο από τα TLR-4 τρόπο.¹⁵³ Ο TLR-4, πιο συγκεκριμένα, αυξάνει σημαντικά στα εντερικά επιθηλιακά κύτταρα και στα μονοκύτταρα της βασικής μεμβράνης κατά μήκος του γαστρεντερικού σωλήνα στις ΙΦΕΝ.¹⁵⁵⁻¹⁵⁷ Επιπλέον, οι Cowland και συν έδειξαν τον απαραίτητο και επαρκή ρόλο της IL-1β στη σταθεροποίηση του IκB-ζ ως συνδετικού κρίκου για τον NF-κB και την επακόλουθη έναρξη μεταγραφής του NGAL στα επιθηλιακά κύτταρα των βρόγχων και στα πνευμονοκύτταρα.¹⁵⁸ Η αποδεδειγμένη σημασία του δικτύου του NF-κB στο εντερικό επιθήλιο για την διατήρηση της φυσιολογικής βλεννογονικής ομοιόστασης καθώς και στη μεσολάβηση της συγκεκριμένης για κάθε αντιγόνο απάντησης φαίνεται να είναι τελικά η ενεργοποίηση της μετάφρασης των γονιδίων του NGAL¹⁵⁸⁻¹⁶¹, οδηγώντας σε αύξηση του NGAL στις ΙΦΕΝ.

Η ενεργοποίηση των ως άνω αναφερόμενων μηχανισμών φαίνεται να είναι μάλλον ανεξάρτητη από την έκταση της νόσου, αν και αυτή ίσως παίζει κάποιο ρόλο κυρίως στην ΕΚ. Το γεγονός αυτό θα μπορούσε να εξηγήσει την μεγαλύτερη αξιοπιστία του NGAL ορού διάκριση της ΕΚ από ότι στην κολίτιδα της NC, όπου η υπόθεση της περιορισμένης ενεργοποίησης των εντερικών επιθηλιακών κυττάρων μπορεί να εξηγεί την μικρότερη αύξηση του NGAL. Ωστόσο, ο σχετικά μικρός αριθμός ασθενών με περιορισμένη νόσο του παχέος εντέρου του τύπου της NC που συμπεριελήφθησαν στη μελέτη δεν μπορεί να παρέχει επαρκή στοιχεία για να θεωρήσουμε ότι τα επίπεδα του NGAL μπορούν να διακρίνουν την ΕΚ από την κολίτιδα της NC. Πιο εκτεταμένες μελέτες πιθανώς να μπορέσουν στο μέλλον να ρίξουν περισσότερο φως στην παρατήρηση αυτή.

Αναφορικά με τα επίπεδα του NGAL στα ούρα, αν και διαπιστώθηκε μια μικρή αύξηση τους στους ασθενείς με ΙΦΕΝ σε σχέση με ΥΜ και ασθενείς με ΣΕΕ, αυτή δεν θεωρήθηκε στατιστικά σημαντική. Στα επιμέρους χαρακτηριστικά της νόσου, η αρχική συσχέτιση με την διάρκεια της νόσου στην ΕΚ, τη συμπεριφορά της νόσου και την ενεργότητά της στη ΝC, καθώς και την ΤΚΕ και το ρυθμό σπειραματικής διήθησης στις ομάδες ελέγχου δεν φάνηκε σημαντική στην πολυπαραγοντική ανάλυση. Καμία από τις παραμέτρους που χρησιμοποιήθηκαν για την αξιολόγηση της νεφρικής λειτουργίας με βάση την κρεατινίνη ή τη συστατίνη C (cys-C) και τον υπολογιζόμενο ρυθμό σπειραματικής διήθησης δε φάνηκε να επηρεάζει το NGAL ούρων στα τελικά μοντέλα. Το ίδιο ισχύει και αναφορικά με τα φαινοτυπικά χαρακτηριστικά της νόσου και των ασθενών. Ιδιαίτερης μνείας χρήζει το γεγονός πως η χορήγηση 5-ΑΣΑ που έχει περισσότερο μελετηθεί ως αιτία νεφρικής επιβάρυνσης στις ΙΦΕΝ δεν έδειξε να επηρεάζει το NGAL ούρων. Τα ευρήματα αυτά δείχνουν να είναι σε αντίθεση με τα όσα προτείνει οι Manfredi και συν υποστηρίζοντας ότι το σύμπλεγμα MMP-9/NGAL στα ούρα αποτελεί έναν ανεξάρτητο δείκτη βαρύτητας της νόσου σε μια μικρή ομάδα παιδιατρικών ασθενών με ΙΦΕΝ¹⁴⁹ καθώς και με τη μείωση του NGAL στα ούρα μετά χορήγηση infliximab σε μόλις 4 ασθενείς όπως υποστηρίζεται σε άλλη μελέτη¹⁵⁰. Πράγματι, οι παρατηρήσεις μας δεικνύουν ότι το NGAL ούρων σε αντίθεση με τα όσα ισχύουν για το NGAL ορού δε φαίνεται να αντικατοπτρίζει το βαθμό της εντερικής φλεγμονής. Ο διαφορετικός μηχανισμός διήθησης του συμπλέγματος MMP-9/NGAL σε σχέση με εκείνον του NGAL ούρων δίνει μια εξήγηση όσον αφορά την πρώτη από τις παραπάνω μελέτες.¹⁶²⁻¹⁶⁵ Τα ευρήματα μας περαιτέρω υποστηρίζονται από τη γνωστή παθοφυσιολογία της έκκρισης του NGAL. Αν και το NGAL στο αίμα διηθείται ελεύθερα από τα σπειράματα, εν συνεχεία επαναροφάται σημαντικά από τα εγγύς εσπειραμένα σωληνάρια από ένα σύστημα ενδοκυττάριας μεταφοράς με μεσολαβητή τη μεγαλίνη, εφόσον η νεφρική λειτουργία είναι φυσιολογική.^{166,167} Ενισχυτικά στοιχεία για αυτή τη θεωρία αντλούνται από τη συστηματική χορήγηση σε ζώα σεσημασμένου NGAL, το οποίο εμπλουτίζεται στα εγγύς σωληνάρια, αλλά δεν

εμφανίζεται στα ούρα.¹⁶⁸ Για το λόγο αυτό οποιαδήποτε απέκκριση του NGAL στα ούρα είναι πιθανή εφόσον συνυπάρχει εγγύς σωληναριακή βλάβη, η οποία αναστέλλει την επαναρρόφηση του NGAL και/ή αυξάνει τη *de novo* σύνθεση του. Σε κάθε περίπτωση, η σύνθεση του NGAL στον άπω νεφρώνα και η έκκριση του στα ούρα φαίνεται να αποτελεί το κύριο κλάσμα του NGAL ούρων.¹⁶⁹

Η αξιολόγηση της ικανότητας του NGAL ούρων να αντανakλά τη σωληναριακή βλάβη όπως έχει καταδειχθεί και σε διάφορες άλλες παθήσεις¹⁷⁰ επιβεβαιώθηκε περαιτέρω με τη συσχέτιση του με μια ευρύτερα χρησιμοποιούμενη πρωτεΐνη χαμηλού MB όπως η α_1 -μικροσφαιρίνη (α_1 -MG). Η α_1 -MG στα ούρα φάνηκε να επηρεάζεται από την βαρύτητα της φλεγμονής, γεγονός που συμφωνεί με προηγούμενες μελέτες που δεικνύουν αυξημένη απέκκριση της στα ούρα σε ενεργό νόσο.⁴⁵ Πρέπει να σημειωθεί βέβαια ότι στη μελέτη των Fraser και συν,³⁹ σε μια πολύ μικρή ομάδα ασθενών διαπιστώθηκε ότι η α_1 -MG ούρων αντανakλά μια μόλις υποσημαινόμενη σωληναριακή βλάβη ανεξάρτητη της νόσου ή της θεραπείας, αν και η παρατήρηση πως οι περισσότεροι ασθενείς αυτής της μελέτης είχαν ανενεργό ή ήπια νόσο μπορεί να εξηγήσει τα αποτελέσματα αυτά και την αναντιστοιχία με τα δικά μας ευρήματα. Σε κάθε περίπτωση, αξίζει να σημειωθεί πως η συνδυασμένη αξιολόγηση NGAL και α_1 -MG ούρων κατέδειξε μια σχετικά χαμηλή επίπτωση σωληναριακής βλάβης στους ασθενείς με ΙΦΕΝ σε σχέση με τους ΥΜ, που παρέμεινε ανεξάρτητη της επιβάρυνσης από την ίδια τη νόσο ή τη χορήγηση πιθανώς νεφροτοξικών φαρμάκων.

Ωστόσο, θα πρέπει να σημειωθούν αδυναμίες της παρούσας μελέτης. Προσωρινές καταστάσεις που δυνητικά θα μπορούσαν να επηρεάσουν τις μετρούμενες παραμέτρους δεν μπορούν να αποκλειστούν. Επιπλέον, πρέπει να ληφθεί υπόψη ότι το NGAL είναι ένας δείκτης όχι απόλυτα ειδικός που μπορεί να επηρεαστεί από άλλες φλεγμονώδεις καταστάσεις. Επιπροσθέτως, οι κλινικοί δείκτες ενεργότητας CCAI και CDAI που χρησιμοποιήθηκαν έχουν κάποιες αδυναμίες στον απόλυτο

καθορισμό της βαρύτητας της φλεγμονής. Τέλος, αναφορικά με τον προσδιορισμό της νεφρικής λειτουργίας ευρύτεροι περιορισμοί σε σχέση με τη μέτρηση της κρεατινίνης και του ρυθμού σπειραματικής διήθησης είναι υπαρκτοί και δεν μπορούν να αντισταθμιστούν πλήρως από τον προσδιορισμό της συστατίνης C, ενώ ο μοναδικός τρόπος επιβεβαίωσης της νεφροσωληναριακής βλάβης είναι προφανές ότι ούτε απαραίτητος, ούτε εφικτός ήταν στη μελέτη μας.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Οι ασθενείς με ιδιοπαθή φλεγμονώδη εντερική νόσο δυνητικά εμφανίζουν νεφρική βλάβη είτε λόγω της υποκείμενης νόσου είτε λόγω της φαρμακευτικής αγωγής. Καθώς τα συμπτώματα της εντερικής νόσου συχνά επισκιάζουν τα σημεία και τα συμπτώματα της νεφρικής βλάβης, απαιτείται υψηλός βαθμός προσοχής και επαγρύπνησης στην προσπάθεια για έγκαιρη και έγκυρη διάγνωση της νεφρικής βλάβης. Στην προσπάθεια για την διαλεύκανση των επιπτώσεων των ΙΦΕΝ στη νεφρική βλάβη και ειδικά στη νεφρική σωληναριακή βλάβη έχουν χρησιμοποιηθεί διάφορα πρωτεϊνικά μόρια-δείκτες. Ανάμεσα σε αυτά το neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) έχει επιδείξει σημαντικά πλεονεκτήματα σε πολλές παθολογικές καταστάσεις. Αν και το NGAL ορού δεν επιδεικνύει χρησιμότητα στην διάγνωση της νεφρικής δυσλειτουργίας, αναδείχθηκαν σημαντικά πλεονεκτήματα στη χρησιμοποίησή του ως δείκτη της εντερικής φλεγμονής. Όσον αφορά το NGAL ούρων η συσχέτιση του το ανέδειξε ως έναν αξιόπιστο δείκτη νεφροσωληναριακής βλάβης, ανώτερο ίσως και από την ευρύτερα χρησιμοποιούμενη α_1 -μικροσφαιρίνη ούρων. Σε κάθε περίπτωση, η αναλυτική αξιολόγηση όλων των κλινικών παραμέτρων που παίζουν σημαντικό ρόλο στη νεφρική λειτουργία κατέδειξε ότι η νεφρική βλάβη σε ασθενείς με ΙΦΕΝ παρουσιάζεται σπάνια. Ωστόσο ο ενδεδειγμένος έλεγχος δοκιμασμένων και νεότερων δεικτών νεφρικής λειτουργίας είναι δυνατό να

οδηγήσει σε πιο αποτελεσματικές μεθόδους πρόληψης, πρώιμης διάγνωσης και θεραπείας των νεφρικών εκδηλώσεων και επιπλοκών της νόσου. Η άμεση διακοπή της ενδεχόμενης νεφροτοξικής θεραπείας καθώς και η σωστή αντιμετώπιση της εντερικής φλεγμονής αποτελούν τον ακρογωνιαίο λίθο στην πρόληψη, την αντιμετώπιση και συχνά στην πλήρη αναστροφή της νεφρικής βλάβης.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Danese S, Semeraro S, Papa A, et al. Extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol.* 2005;14:227-236.
2. Rothfuss KS, Stange EF, Herrlinger KR. Extraintestinal manifestations and complications in inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol.* 2006;14:4819-4831
3. Pardi DS, Tremaine WJ, Sandborn WJ, et al. Renal and urologic complications of inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol.* 1998;93:504-514.
4. Jose FA, Garnett EA, Vittinghoff E, et al. Development of extraintestinal manifestations in pediatric patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2009;15:63-68.
5. McConnell N, Campbell S, Gillanders I, et al. Risk factors for developing renal stones in inflammatory bowel disease. *BJU Int.* 2002;89:835-841.
6. Anderson H, Bosaeus I, Fasth S, et al. Cholelithiasis and urolithiasis in Crohn's disease. *Scan J Gastroenterol.* 1987;22:253-256
7. Böhles H, Beifuss OJ, Brandl U, et al. Urinary factors of kidney stone formation in patients with Crohn's disease. *Klin Wochenschr.* 1988;1:87-91.
8. Parks JH, Worcester EM, O'Connor RC, et al. Urine stone risk factors in nephrolithiasis patients with and without bowel disease. *Kidney Int.* 2003;63:255-265.
9. Kumar R, Ghoshal UC, Singh G, et al. Infrequency of colonization with *Oxalobacter formigenes* in inflammatory bowel disease: possible role in renal stone formation. *J Gastroenterol Hepatol.* 2004;19:1403-1409.
10. Kane S. Urogenital complications of Crohn's disease. *Am J Gastroenterol.* 2006;101(12 Suppl):S640-643.
11. Parmar MS. Kidney stones. *BMJ.* 2004;12:1420-1424
12. Worcester EM, Coe FL. Nephrolithiasis. *Prim Care.* 2008;35:369-391.

13. Siva S, Barrack ER, Reddy GP, et al. A critical analysis of the role of gut *Oxalobacter formigenes* in oxalate stone disease. *BJU Int.* 2009;103:18-21.
14. Nightingale J, Woodward JM. Guidelines for management of patients with a short bowel. Small Bowel and Nutrition Committee of the British Society of Gastroenterology. *Gut.* 2006;55;Suppl4:iv1-12.
15. Nightingale JM. Management of patients with a short bowel. *Nutrition.* 1999;15:633-637.
16. Jonassen JA, Kohjimoto Y, Scheid CR, et al. Oxalate toxicity in renal cells. *Urol Res.* 2005;33:329-339.
17. Lindsjö M, Fellström B, Ljunghall S, et al. Treatment of enteric hyperoxaluria with calcium-containing organic marine hydrocolloid. *Lancet.* 1989;23:701-704.
18. Wharton R, D'Agati V, Magun AM, et al. Acute deterioration of renal function associated with enteric hyperoxaluria. *Clin Nephrol.* 1990;34:116-121.
19. Efstratiadis G, Mainas A, Leontsini M. Renal amyloidosis complicating Crohn's disease. Case report and review of the literature. *J Clin Gastroenterol.* 1996;22:308-310.
20. Wester AL, Vatn MH, Fausa O. Secondary amyloidosis in inflammatory bowel disease: a study of 18 patients admitted to Rikshospitalet University Hospital, Oslo, from 1962 to 1998. *Inflamm Bowel Dis.* 2001;7:295-300.
21. Greenstein AJ, Sachar DB, Panday AK, et al. Amyloidosis and inflammatory bowel disease. A 50-year experience with 25 patients. *Medicine (Baltimore).* 1992;71:261-270.
22. Saitoh O, Kojima K, Teranishi T, et al. Renal amyloidosis as a late complication of Crohn's disease: a case report and review of the literature from Japan. *World J Gastroenterol.* 2000;6:461-464
23. Ebert EC, Nagar M. Gastrointestinal manifestations of amyloidosis. *Am J Gastroenterol.* 2008;103:776-787.
24. Cucino C, Sonnenberg A. The comorbid occurrence of other diagnoses in patients with ulcerative colitis and Crohn's disease. *Am J Gastroenterol.* 2001;96:2107-2112.

25. Gertz MA, Kyle RA. Secondary systemic amyloidosis: response and survival in 64 patients. *Medicine (Baltimore)*. 1991;70:246-256.
26. Fernández-Nebro A, Ureña I, Irigoyen MV, et al. Anti-TNF-alpha for treatment of amyloidosis associated with Crohn's disease. *Gut*. 2006;55:1666-67; author reply 1667.
27. Park YK, Han DS, Eun CS. Systemic amyloidosis with Crohn's disease treated with infliximab. *Inflamm Bowel Dis*. 2008;14:431-432
28. Anelli MG, Torres DD, Manno C, et al. Improvement of renal function and disappearance of hepatitis B virus DNA in a patient with rheumatoid arthritis and renal amyloidosis following treatment with infliximab. *Arthritis Rheum*. 2005;52:2519-2520.
29. Boscá MM, Pérez-Baylach CM, Solis MA, et al. Secondary amyloidosis in Crohn's disease: treatment with tumour necrosis factor inhibitor. *Gut*. 2006;55:294-295.
30. Iizuka M, Konno S, Horie Y, et al. Infliximab as a treatment for systemic amyloidosis associated with Crohn's disease. *Gut*. 2006;55:744-745.
31. Gisbert JP, González-Lama Y, Maté J. 5-Aminosalicylates and renal function in inflammatory bowel disease: a systematic review. *Inflamm Bowel Dis*. 2007;13:629-638.
32. Schreiber S, Hämling J, Zehnter E, et al. Renal tubular dysfunction in patients with inflammatory bowel disease treated with aminosalicilate. *Gut*. 1997;40:761-766.
33. Muller AF, Stevens PE, McIntyre AS, et al. Experience of 5-aminosalicylate nephrotoxicity in the United Kingdom. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005;15:1217-1224.
34. Van Staa TP, Travis S, Leufkens HG, et al. 5-aminosalicylic acids and the risk of renal disease: a large British epidemiologic study. *Gastroenterology*. 2004;126:1733-1739.
35. Corrigan G, Stevens PE. Review article: interstitial nephritis associated with the use of mesalazine in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2000;14:1-6.

36. Ransford RA, Langman MJ. Sulphasalazine and mesalazine: serious adverse reactions re-evaluated on the basis of suspected adverse reaction reports to the Committee on Safety of Medicines. *Gut*. 2002;51:536-539.
37. Margetts PJ, Churchill DN, Alexopoulou I. Interstitial nephritis in patients with inflammatory bowel disease treated with mesalamine. *J Clin Gastroenterol*. 2001;32:176-178.
38. Riley SA, Lloyd DR, Mani V. Tests of renal function in patients with quiescent colitis: effects of drug treatment. *Gut*. 1992;33:1348-1352.
39. Fraser JS, Muller AF, Smith DJ, et al. Renal tubular injury is present in acute inflammatory bowel disease prior to the introduction of drug therapy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2001;15:1131-1137.
40. Mahmud N, O'Toole D, O'Hare N, et al. Evaluation of renal function following treatment with 5-aminosalicylic acid derivatives in patients with ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2002;16:207-215.
41. Poulou AC, Goumas KE, Dandakis DC, et al. Microproteinuria in patients with inflammatory bowel disease: is it associated with the disease activity or the treatment with 5-aminosalicylic acid? *World J Gastroenterol*. 2006;7;12:739-746.
42. Marcus SB, Brown JB, Melin-Aldana H, et al. Tubulointerstitial nephritis: an extraintestinal manifestation of Crohn disease in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2008;46:338-341.
43. Izzedine H, Simon J, Piette AM, et al. Primary chronic interstitial nephritis in Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2002;123:1436-1440.
44. Kreisel W, Wolf LM, Grotz W, et al. Renal tubular damage: an extraintestinal manifestation of chronic inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1996;8:461-468.
45. Herrlinger KR, Noftz MK, Fellermann K, et al. Minimal renal dysfunction in inflammatory bowel disease is related to disease activity but not to 5-ASA use. *Aliment Pharmacol Ther*. 2001;15:363-369.

46. Mahmud N, McDonald GS, Kelleher D, et al. Microalbuminuria correlates with intestinal histopathological grading in patients with inflammatory bowel disease. *Gut*. 1996;38:99-103.
47. Archimandritis AJ, Weetch MS. Kidney granuloma in Crohn's disease. *BMJ*. 1993;28:540-541.
48. Victorino RM, Lucas MB, de Moura MC. Severe osteomalacia associated with renal tubular acidosis in Crohn's disease. *Dig Dis Sci*. 1986;31:322-326.
49. Lok KH, Hung HG, Yip WM, et al. Fulminant ulcerative colitis associated with steroid-resistant minimal change disease and psoriasis: a case report. *World J Gastroenterol*. 2007;7:4022-4024.
50. Peeters AJ, van den Wall Bake AW, Daha MR, et al. Inflammatory bowel disease and ankylosing spondylitis associated with cutaneous vasculitis, glomerulonephritis, and circulating IgA immune complexes. *Ann Rheum Dis*. 1990;49:638-640.
51. Iida H, Asaka M, Izumino K, et al. IgA nephropathy complicated by ulcerative colitis. *Nephron*. 1989;53:285-286.
52. Takemura T, Okada M, Yagi K, et al. An adolescent with IgA nephropathy and Crohn disease: pathogenetic implications. *Pediatr Nephrol*. 2002;17:863-866.
53. Onime A, Agaba EI, Sun Y, et al. Immunoglobulin A nephropathy complicating ulcerative colitis. *Int Urol Nephrol*. 2006;38:349-353.
54. Forshaw MJ, Guirguis O, Hennigan TW. IgA nephropathy in association with Crohn's disease. *Int J Colorectal Dis*. 2005;20:463-465
55. Li KJ, Yu CL, Lin WC, et al. Concomitant aseptic subcutaneous abscess and immunoglobulin m nephropathy-rare extraintestinal manifestations in ulcerative colitis. *Dig Dis Sci*. 2006;51:401-405.
56. Casella G, Perego D, Baldini V, et al. A rare association between ulcerative colitis (UC), celiac disease (CD), membranous glomerulonephritis, leg venous thrombosis, and heterozygosity for factor V Leiden. *J Gastroenterol*. 2002;37:761-762.
57. Ridder RM, Kretz HW, Kiss E, et al. Membranous nephropathy associated with familial chronic ulcerative colitis in a 12-year-old girl. *Pediatr Nephrol*. 2005;20:1349-1351.

58. Shaer AJ, Stewart LR, Cheek DE, et al. IgA antglomerular basement membrane nephritis associated with Crohn's disease: a case report and review of glomerulonephritis in inflammatory bowel disease. *Am J Kidney Dis.* 2003;41:1097-1099.
59. Schofield PM, Williams PS. Proliferative glomerulonephritis associated with Crohn's disease. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1984;20:1039.
60. Presti ME, Neuschwander-Tetri BA, Vogler CA, et al. Sclerosing cholangitis, inflammatory bowel disease, and glomerulonephritis: a case report of a rare triad. *Dig Dis Sci.* 1997;42:813-816.
61. Ashman N, Sheaff M, Raftery MJ. Mesangiocapillary glomerulonephritis associated with ulcerative colitis: a 6-year follow-up of 2 cases. *Clin Nephrol.* 2003;60:146-148.
62. Fofi C, Nicoletti MC, Onetti Muda A, et al. Focal segmental glomerulosclerosis with IgA deposits in a patient with ulcerative colitis. *G Ital Nefrol.* 2003;20:641-644.
63. Molina-Pérez M, González-Reimers E, Santolaria-Fernández F, et al. Rapidly progressive glomerulonephritis and inflammatory bowel disease. *Dis Colon Rectum.* 1995;38:1006-1007.
64. Wilcox GM, Aretz HT, Roy MA, et al. Glomerulonephritis associated with inflammatory bowel disease. Report of a patient with chronic ulcerative colitis, sclerosing cholangitis, and acute glomerulonephritis. *Gastroenterology.* 1990;98:786-791.
65. Freedman BI, Spray BJ, Heise ER. HLA associations in IgA nephropathy and focal and segmental glomerulosclerosis. *Am J Kidney Dis.* 1994;23:352-357.
66. Toyoda H, Wang SJ, Yang HY, et al. Distinct associations of HLA class II genes with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* 1993;104:741-748.
67. De Jong DJ, Tielen J, Habraken CM, et al. 5-Aminosalicylates and effects on renal function in patients with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2005;11:972-976.
68. World MJ, Stevens PE, Ashton MA, et al. Mesalazine-associated interstitial nephritis. *Nephrol Dial Transplant.* 1996;11:614-621.
69. Rhodes J, Coles GA. An alternative view of 5-ASA formulations. *Gut.* 1995;36:639-640.

70. Marteau P, Nelet F, Le Lu M, et al. Adverse events in patients treated with 5-aminosalicylic acid: 1993-1994 pharmacovigilance report for Pentasa in France. *Aliment Pharmacol Ther.* 1996;10:949-956
71. Barbour VM, Williams PF. Nephrotic syndrome associated with sulphasalazine. *BMJ.* 1990;6:818
72. Thuluvath PJ, Ninkovic M, Calam J, et al. Mesalazine induced interstitial nephritis. *Gut.* 1994;35:1493-1496.
73. Wilcox GM, Reynolds JR, Galvanek EG. Nephrotoxicity associated with olsalazine. *Am J Med.* 1996;100:238-240.
74. Dwarakanath AD, Michael J, Allan RN. Sulphasalazine induced renal failure. *Gut.* 1992;33:1006-1007.
75. Masson EA, Rhodes JM. Mesalazine associated nephrogenic diabetes insipidus presenting as weight loss. *Gut.* 1992;33:563-564.
76. Uslu N, Demir H, Saltik-Temizel IN, et al. Acute tubular injury associated with mesalazine therapy in an adolescent girl with inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci.* 2007;52:2926-2929.
77. De Broe ME, Stolar JC, Nouwen EJ, et al. 5-Aminosalicylic acid (5-ASA) and chronic tubulointerstitial nephritis in patients with chronic inflammatory bowel disease: is there a link? *Nephrol Dial Transplant.* 1997;12:1839-1841.
78. Popoola J, Muller AF, Pollock L, et al. Late onset interstitial nephritis associated with mesalazine treatment. *BMJ.* 1998;19:795-797.
79. Tadic M, Grgurevic I, Scukanec-Spoljar M, et al. Acute interstitial nephritis due to mesalazine. *Nephrology (Carlton).* 2005;10:103-105.
80. Stretch GL, Campbell BJ, Dwarakanath AD, et al. 5-amino salicylic acid absorption and metabolism in ulcerative colitis patients receiving maintenance sulphasalazine, olsalazine or mesalazine. *Aliment Pharmacol Ther.* 1996;10:941-947.
81. Sandborn WJ. A critical review of cyclosporine therapy in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 1995;1:48-63.
82. Sandborn WJ. Cyclosporine therapy for inflammatory bowel disease: definitive answers and remaining questions. *Gastroenterology.* 1995;109:1001-1003.

83. Lichtiger S, Present DH, Kornbluth A, et al. Cyclosporine in severe ulcerative colitis refractory to steroid therapy. *N Engl J Med.* 1994;30:1841-1845.
84. Sands BE. Immunosuppressive drugs in ulcerative colitis: twisting facts to suit theories? *Gut.* 2006;55:437-441.
85. Meijssen MA. Cyclosporine and inflammatory bowel disease: buying time. *Mediators Inflamm.* 1998;7:145-147.
86. McDonald JW, Feagan BG, Jewell D, et al. Cyclosporine for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;18:CD000297.
87. Stange EF, Modigliani R, Peña AS, et al. European trial of cyclosporine in chronic active Crohn's disease: a 12-month study. The European Study Group. *Gastroenterology.* 1995;109:774-782.
88. Fellermann K, Lühmann D, Stange EF. Is there still a role for cyclosporine in the treatment of inflammatory bowel disease? Con argument. *Inflamm Bowel Dis.* 2003;9:198-201; discussion 202-204.
89. Feagan BG, McDonald JW, Rochon J, et al. Low-dose cyclosporine for the treatment of Crohn's disease. The Canadian Crohn's Relapse Prevention Trial Investigators. *N Engl J Med.* 1994;30;330:1846-1851.
90. Brynskov J, Freund L, Rasmussen SN, et al. A placebo-controlled, double-blind, randomized trial of cyclosporine therapy in active chronic Crohn's disease. *N Engl J Med.* 1989;28:845-850.
91. Sandborn WJ, Tremaine WJ, Lawson GM. Clinical response does not correlate with intestinal or blood cyclosporine concentrations in patients with Crohn's disease treated with high-dose oral cyclosporine. *Am J Gastroenterol.* 1996;91:37-43.
92. Bennett WM. Mechanisms of acute and chronic nephrotoxicity from immunosuppressive drugs. *Ren Fail.* 1996;18:453-460.
93. Bennett WM, DeMattos A, Meyer MM, et al. Chronic cyclosporine nephropathy: the Achilles' heel of immunosuppressive therapy. *Kidney Int.* 1996;50:1089-1100.
94. Bennett WM. The nephrotoxicity of immunosuppressive drugs. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1996; 11: 1899-1901.

95. Shang MH, Yuan WJ, Zhang SJ, et al. Intrarenal activation of renin angiotensin system in the development of cyclosporine A induced chronic nephrotoxicity. *Chin Med J (Engl)*. 2008;5:983-988.
96. Baumgart DC, Pintoffl JP, Sturm A, Wiedenmann B, Dignass AU. Tacrolimus is safe and effective in patients with severe steroid-refractory or steroid-dependent inflammatory bowel disease--a long-term follow-up. *Am J Gastroenterol*. 2006 ;101:1048-1056.
97. Yamamoto S, Nakase H, Mikami S, Inoue S, Yoshino T, Takeda Y, Kasahara K, Ueno S, Uza N, Kitamura H, Tamaki H, Matsuura M, Inui K, Chiba T. Long-term effect of tacrolimus therapy in patients with refractory ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008;1:589-597.
98. Blonski W, Lichtenstein GR. Safety of biologic therapy. *Inflamm Bowel Dis*. 2007;13:769-796.
99. Nash PT, Florin TH. Tumour necrosis factor inhibitors. *Med J Aust*. 2005;15:205-8.
100. Haraoui B, Krelbaum M. Emergence of Crohn's Disease During Treatment with the Anti-Tumor Necrosis Factor Agent Etanercept for Ankylosing Spondylitis: Possible Mechanisms of Action. *Semin Arthritis Rheum*. 2009;39:176-181.
101. Thonhofer R, Soleiman A, Kriessmayr M, et al. Decrease of proteinuria in a patient with adult-onset Still's disease and glomerulonephritis after anti-TNFalpha therapy. *Scand J Rheumatol*. 2006;35:485-488.
102. Verschueren P, Lensen F, Lerut E, et al. Benefit of anti-TNFalpha treatment for nephrotic syndrome in a patient with juvenile inflammatory bowel disease associated spondyloarthritis complicated with amyloidosis and glomerulonephritis. *Ann Rheum Dis*. 2003;62:368-369.
103. Little MA, Bhargal G, Smyth CL, et al. Therapeutic effect of anti-TNF-alpha antibodies in an experimental model of anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated systemic vasculitis. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17:160-169.
104. Sakellariou GT, Vounotrypidis P, Berberidis C. Infliximab treatment in two patients with psoriatic arthritis and secondary IgA nephropathy. *Clin Rheumatol*. 2007;26:1132-1133.

105. Den Broeder AA, Assmann KJ, van Riel PL, et al. Nephrotic syndrome as a complication of anti-TNF alpha in a patient with rheumatoid arthritis. *Neth J Med.* 2003;61:137-141.
106. Doulton TW, Tucker B, Reardon J, et al. Antineutrophil cytoplasmic antibody-associated necrotizing crescentic glomerulonephritis in a patient receiving treatment with etanercept for severe rheumatoid arthritis. *Clin Nephrol.* 2004;62:234-238.
107. Stokes M, Foster K, Markowitz G, et al. Development of glomerulonephritis during anti-TNF- α therapy for rheumatoid arthritis. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2005;20:1400-1406.
108. Chin G, Luxton G, and Harvey J. Infliximab and nephritic syndrome. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2005;20:2824-2826.
109. Kemp E, Nielsen H, Petersen LJ, et al. Newer immunomodulating drugs in rheumatoid arthritis may precipitate glomerulonephritis. *Clin Nephrol.* 2001;55:87-88.
110. Mor A, Bingham C 3rd, Barisoni L, et al. Proliferative lupus nephritis and leukocytoclastic vasculitis during treatment with etanercept. *J Rheumatol.* 2005;32:740-743.
111. Haake H, Köneke J, Amann K, et al. Development of systemic lupus erythematosus with focal proliferative lupus nephritis during anti-TNF-alpha therapy for psoriatic arthritis. *J. Med Klin (Munich).* 2007;15:852-857.
112. Saint Marcoux B, De Bandt M. Vasculitides induced by TNFalpha antagonists: a study in 39 patients in France. *CRI (Club Rhumatismes et Inflammation). Joint Bone Spine.* 2006;73:710-713.
113. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Muñoz S, et al. Autoimmune diseases induced by TNF-targeted therapies: analysis of 233 cases. *Medicine (Baltimore).* 2007;86:242-251.
114. Charles PJ, Smeenk RJ, De Jong J, et al. Assessment of antibodies to double-stranded DNA induced in rheumatoid arthritis patients following treatment with infliximab, a monoclonal antibody to tumor necrosis factor alpha: findings in open-label and randomized placebo-controlled trials. *Arthritis Rheum.* 2000;43:2383-2390.

115. Ziolkowska M, Maslinski W. Laboratory changes on anti-tumor necrosis factor treatment in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2003;15:267-273.
116. Widemann BC, Adamson PC. Understanding and managing methotrexate nephrotoxicity. *Oncologist*. 2006;11:694-703.
117. Thaunat O, Delahousse M, Fakhouri F, Martinez F, Stephan JL, Noël LH, Karras A. Nephrotic syndrome associated with hemophagocytic syndrome. *Kidney Int*. 2006;69:1892-8.
118. Babu TG, Boctor D, Davey A, Bond MC, Jacobson K. Cytomegalovirus-associated hemophagocytic syndrome in a child with Crohn disease receiving azathioprine. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2004;39:418-21.
119. Gupta S, Weitzman S. Primary and secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis: clinical features, pathogenesis and therapy. *Expert Rev Clin Immunol*. 2010;6:137-54.
120. Lomaestro BM. Fluoroquinolone-induced renal failure. *Drug Saf*. 2000;22:479-85.
121. Madero M, Sarnak MJ, Stevens LA. Serum cystatin C as a marker of glomerular filtration rate. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2006;15:610-616.
122. Trof RJ, Di Maggio F, Leemreis J, et al. Biomarkers of acute renal injury and renal failure. *Shock*. 2006;26:245-253.
123. Prigent A. Monitoring renal function and limitations of renal function tests. *Semin Nucl Med*. 2008;38:32-46.
124. Penders J, Delanghe JR. Alpha 1-microglobulin: clinical laboratory aspects and applications. *Clin Chim Acta*. 2004;16:107-118.
125. Hong CY, Hughes K, Chia KS, et al. Urinary alpha1-microglobulin as a marker of nephropathy in type 2 diabetic Asian subjects in Singapore. *Diabetes Care*. 2003;26:338-342.
126. Bazzi C, Petrini C, Rizza V, et al. Urinary N-acetyl-beta-glucosaminidase excretion is a marker of tubular cell dysfunction and a predictor of outcome in primary glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant*. 2002;17:1890-6.
127. Miyata T, Jadoul M, Kurokawa K, et al. Beta-2 microglobulin in renal disease. *J Am Soc Nephrol*. 1998;9:1723-1735.

128. Zissis M, Afroudakis A, Galanopoulos G, et al. B2 microglobulin: is it a reliable marker of activity in inflammatory bowel disease? *Am J Gastroenterol.* 2001;96:2177-2183.
129. Nielsen OH, Vainer B, Madsen SM, et al. Established and emerging biological activity markers of inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol.* 2000;95:359-367.
130. Herrero-Morín JD, Málaga S, Fernández N, et al. Cystatin C and beta2-microglobulin: markers of glomerular filtration in critically ill children. *Crit Care.* 2007;11:R59.
131. Hofstra JM, Deegens JK, Willems HL, et al. Beta-2-microglobulin is superior to N-acetyl-beta-glucosaminidase in predicting prognosis in idiopathic membranous nephropathy. *Nephrol Dial Transplant.* 2008;23:2546-2551.
132. Nitta K, Hayashi T, Uchida K, et al. Serum cystatin C concentration as a marker of glomerular filtration rate in patients with various renal diseases. *Intern Med.* 2002;41:931-935.
133. Herget-Rosenthal S, Bökenkamp A, Hofmann W. How to estimate GFR-serum creatinine, serum cystatin C or equations? *Clin Biochem.* 2007;40:153-161.
134. Nakai K, Kikuchi M, Fujimoto K, et al. Serum levels of cystatin C in patients with malignancy. *Clin Exp Nephrol.* 2008;12:132-139.
135. Herget-Rosenthal S, van Wijk JA, Bröcker-Preuss M, et al. Increased urinary cystatin C reflects structural and functional renal tubular impairment independent of glomerular filtration rate. *Clin Biochem.* 2007;40:946-951.
136. Monteleone et al. Altered IgG4 renal clearance in patients with inflammatory bowel diseases. Evidence for a subclinical impairment of protein charge renal selectivity. *Nephrol. Dial. Transplant* 2000;15:498-501.

137. Devarajan P. NGAL in acute kidney injury: from serendipity to utility. *Am J Kidney Dis.* 2008;52:395-399.
138. Zhou H, Pisitkun T, Aponte A, et al. Exosomal Fetuin-A identified by proteomics: a novel urinary biomarker for detecting acute kidney injury. *Kidney Int.* 2006;70:1847-1857.
139. Mehrotra R. Emerging role for fetuin-A as contributor to morbidity and mortality in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2007;72:137-140.
140. Walmsley RS, Ayres RC, Pounder RE, et al. A simple clinical colitis activity index. *Gut* 1998;43:29-32.
141. Lennard-Jones JE. Classification of inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol Suppl.* 1989;170:2-6; discussion 16-9.
142. Longstreth GF, Thompson WG, Chey WD, et al. Functional bowel disorders. *Gastroenterology* 2006;130:1480-91. Erratum in: *Gastroenterology* 2006;131:688.
143. Rachmilewitz D. Coated mesalazine (5-aminosalicylic acid) versus sulphasalazine in the treatment of active ulcerative colitis: a randomised trial. *BMJ* 1989;298:82-6.
144. Best WR, Beckett JM, Singleton JW, et al. Development of a Crohn's disease activity index. National Cooperative Crohn's Disease Study. *Gastroenterology* 1976;70:439-44.
145. Herget-Rosenthal S, Bökenkamp A, Hofmann W. How to estimate GFR-serum creatinine, serum cystatin C or equations? *Clin Biochem* 2007;40:153-61.
146. Nielsen BS, Borregaard N, Bundgaard JR, et al. Induction of NGAL synthesis in epithelial cells of human colorectal neoplasia and inflammatory bowel diseases. *Gut* 1996;38:414-20.
147. Nielsen OH, Gionchetti P, Ainsworth M, et al. Rectal dialysate and fecal concentrations of neutrophil gelatinase-associated lipocalin, interleukin-8, and tumor necrosis factor-alpha in ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 1999;94:2923-8.
148. Carlson M, Raab Y, Sevéus L, et al. Human neutrophil lipocalin is a unique marker of neutrophil inflammation in ulcerative colitis and proctitis. *Gut* 2002;50:501-6.

149. Manfredi MA, Zurakowski D, Rufo PA, et al. Increased incidence of urinary matrix metalloproteinases as predictors of disease in pediatric patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2008;14:1091-6.
150. Bolignano D, Della Torre A, Lacquaniti A, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin levels in patients with crohn disease undergoing treatment with infliximab. *J Investig Med* 2010;58:569-71.
151. Mowat C, Cole A, Windsor A, et al. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut*. 2011;60:571-607.
152. Li C, Chan YR. Lipocalin 2 regulation and its complex role in inflammation and cancer. *Cytokine*. 2011;56:435-41.
153. Flo TH, Smith KD, Sato S, et al. Lipocalin 2 mediates an innate immune response to bacterial infection by sequestering iron. *Nature* 2004;432:917-21.
154. Oikonomou K, Kapsoritakis A, Eleftheriadis T, et al. Renal manifestations and complications of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2011;17:1034-45.
155. Cario E. Toll-like receptors in inflammatory bowel diseases: a decade later. *Inflamm Bowel Dis*. 2010;16:1583-97.
156. Himmel ME, Hardenberg G, Piccirillo CA, et al. The role of T-regulatory cells and Toll-like receptors in the pathogenesis of human inflammatory bowel disease. *Immunology* 2008;125:145-53.
157. Xavier RJ, Podolsky DK. Unravelling the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature* 2007;448:427-34.
158. Cowland JB, Sørensen OE, Sehested M, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin is up-regulated in human epithelial cells by IL-1 beta, but not by TNF-alpha. *J Immunol* 2003;171:6630-9.
159. Bu DX, Hemdahl AL, Gabrielsen A, et al. Induction of neutrophil gelatinase-associated lipocalin in vascular injury via activation of nuclear factor-kappaB. *Am J Pathol* 2006;169:2245-53.
160. Karlsen JR, Borregaard N, Cowland JB. Induction of neutrophil gelatinase-associated lipocalin expression by co-stimulation with interleukin-17 and tumor

- necrosis factor-alpha is controlled by IkappaB-zeta but neither by C/EBP-beta nor C/EBP-delta. *J Biol Chem.* 2010;285:14088-100.
161. Raices RM, Kannan Y, Bellamkonda-Athmaram V, et al. A novel role for IkappaBzeta in the regulation of IFNgamma production. *PLoS One* 2009;4:e6776.
162. Meijer MJ, Mieremet-Ooms MA, van der Zon AM, et al. Increased mucosal matrix metalloproteinase-1, -2, -3 and -9 activity in patients with inflammatory bowel disease and the relation with Crohn's disease phenotype. *Dig Liver Dis* 2007;39:733-9
163. Von Lampe B, Barthel B, Coupland SE, et al. Differential expression of matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors in colon mucosa of patients with inflammatory bowel disease. *Gut* 2000;47:63-73.
164. Yan L, Borregaard N, Kjeldsen L, et al. The high molecular weight urinary matrix metalloproteinase (MMP) activity is a complex of gelatinase B/MMP-9 and neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL). Modulation of MMP-9 activity by NGAL. *J Biol Chem* 2001;276:37258-65.
165. Gupta K, Shukla M, Cowland JB, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin is expressed in osteoarthritis and forms a complex with matrix metalloproteinase 9. *Arthritis Rheum* 2007;56:3326-35.
166. Schmidt-Ott KM, Mori K, Li JY, et al. Dual action of neutrophil gelatinase-associated lipocalin. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:407-13.
167. Mishra J, Ma Q, Prada A, et al. Identification of neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a novel early urinary biomarker for ischemic renal injury. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:2534-43.
168. Mori K, Lee HT, Rapoport D, et al. Endocytic delivery of lipocalin-siderophore-iron complex rescues the kidney from ischemia-reperfusion injury. *J Clin Invest.* 2005;115:610-21.
169. Devarajan P. Review: neutrophil gelatinase-associated lipocalin: a troponin-like biomarker for human acute kidney injury. *Nephrology (Carlton).* 2010;15:419-28.
170. Malyszko J, Malyszko JS, Bachorzewska-Gajewska H, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin is a new and sensitive marker of kidney function in chronic

kidney disease patients and renal allograft recipients. *Transplant Proc* 2009;41:158-61.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

Πίνακας 3. ΟΥΡΟΛΟΓΙΚΕΣ ΠΡΩΤΕΪΝΕΣ-ΔΕΙΚΤΕΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΙΦΕΝ

Biomarker	Origin and Filtration	Clinical Value
α -1-microglobulin (α_1 -MG)	Low molecular weight glycoprotein produced by the liver filtered freely through the renal glomerular basement membrane and reabsorbed by the proximal tubular cells	Proximal tubular cell dysfunction, possibly attributed to interstitial nephritis, controversial results about correlation with disease activity ^{39,45}
N-acetyl- β -D-glycosaminidase (β -NAG)	Lysosomal enzyme normally excreted in low amounts in urine as a consequence of the normal exocytosis, found predominantly in proximal tubules	Increased activity of this enzyme in the urine suggests injury to tubular cells, it is also elevated in glomerular damage and various other diseases that question its specificity ^{41,122,126}
β -2-microglobulin (β_2 -MG)	Protein produced by all cells expressing MHC class I antigen, filtered through the glomerulus and almost completely reabsorbed and destroyed by proximal tubular cells	Renal tubular dysfunction probably superior to β -NAG, in several reports appeared to be dependent of disease activity ^{41,130,131}
Cystatin-C	Protein of the cysteine proteinase inhibitors family, produced by nucleated cells. Cystatin-C is almost freely filtered by the glomerulus, while in the healthy kidney it is almost entirely reabsorbed in the proximal tubule and is virtually absent in the final urine like other low molecular weight proteins	Renal tubular impairment, correlating with creatinine clearance, superior to serum creatinine, influenced by inflammatory, infectious and liver diseases or by dietary or constitutional factors that could affect the production rate ^{39,132,133,135}
	Protein produced by liver, presence of albumin in	Indication of glomerular barrier dysfunction,

Albumin	urine is considered to be the result of the balance between glomerular filtration and tubular reabsorption.	exhibited in ranging percentages in IBD, more a sign for intestinal inflammation rather than an irreversible renal damage ^{32,38,41,44}
Immunoglobulins (Ig)	Proteins produced by B-lymphocytes, normally can only escape across the large shunt glomerular pores, not reabsorbed from tubules	Glomerular impairment, increased due to various conditions ^{39,40,45,136}
Alkaline phosphatase (ALP), γ -GT (glutamyl transferase), glutathione S-transferase (GST)	Enzymes produced in different sites, release in lysosomes, brush-border membrane, and cytoplasm of proximal tubular cells	Tubular dysfunction indices, not specific, also released in chronic glomerular diseases which might limit its use as a marker for tubular injury ^{40,45}

α_1 -MG: α -1-microglobulin; β -NAG: N-acetyl- β -D-glycosaminidase; β_2 -MG: β -2-microglobulin; Ig: Immunoglobulins; ALP: Alkaline Phosphatase; γ -GT: Glutamyl Tranferase; GST: Glutathione S-transferase; MHC: Major Histocompatibility Complex; IBD: Inflammatory Bowel Disease.

Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής από το Τμήμα Ιατρικής της Σχολής Επιστημών Υγείας του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας δεν υποδηλώνει αποδοχή των απόψεων του συγγραφέα (Ν. 5343/32 αρ. 202 παρ. 2).