ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ

ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

Κλινική Εντατικής Θεραπείας

Διευθυντής: Επαμεινώνδας Ζακυνθινός

Διδακτορική Διατριβή

Η ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΩΝ ΕΝΔΟΦΛΕΒΙΩΝ ΣΚΙΑΓΡΑΦΙΚΩΝ ΣΤΗΝ ΝΕΦΡΙΚΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΤΩΝ ΒΑΡΕΩΣ ΠΑΣΧΟΝΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΤΗΣ ΜΕΘ ΚΑΙ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΗΣ ΠΡΟΦΥΛΑΚΤΙΚΗΣ ΔΡΑΣΗΣ ΤΩΝ ΑΝΤΙΟΞΕΙΔΩΤΙΚΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ Ν-ΑΚΕΤΥΛΟ-ΚΥΣΤΕΙΝΗΣ ΚΑΙ ΑΣΚΟΡΒΙΚΟΥ ΟΞΕΟΣ

υπό

ΕΛΕΝΗΣ ΠΑΛΛΗ

ΓΕΝΙΚΟΣ ΧΕΙΡΟΥΡΓΟΣ-ΕΝΤΑΤΙΚΟΛΟΓΟΣ

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των
απαιτήσεων για την απόκτηση του
Διδακτορικού Διπλώματος
Λάρισα, 2018

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
19/06/2024 04:27:13 EEST - 3.133.114.36

© 2018 Ελένη Πάλλη

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).

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
19/06/2024 04:27:13 EEST - 3.133.114.36

Εγκρίθηκε από τα μέλη τα επταμελούς εξεταστικής επιτροπής

1ος Εξεταστής **Επαμεινώνδας Ζακυνθινός**

(Επιβλέπων) Καθηγητής Εντατικής Θεραπείας, Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

2ος Εξεταστής **Ζωή Δανιήλ**

Καθηγήτρια Πνευμονολογίας, Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

3ος Εξεταστής **Δημοσθένης Μακρής**

Αναπληρωτής Καθηγητής Εντατικής Θεραπείας, Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

4ος Εξεταστής **Ιωάννης Στεφανίδης**

Καθηγητής Νεφρολογίας, Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

5ος Εξεταστής **Ευτυχία Καψαλάκη**

Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Ακτινολογίας, Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

6ος Εξεταστής **Γρηγόριος Γιαμούζης**

Επίκουρος Καθηγητής Καρδιολογίας, Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

7ος Εξεταστής **Χρήστος Ρούντας**

Επίκουρος Καθηγητής Ακτινολογίας, Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
19/06/2024 04:27:13 EEST - 3.133.114.36

Στον Δάσκαλό μου, κ. Τάκη Αλεξίου

Στους γονείς μου,

στον Γρηγόρη, στην Νεφέλη και στον Κίμωνα

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
19/06/2024 04:27:13 EEST - 3.133.114.36

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Η μελέτη αυτή πραγματοποιήθηκε στην ΜΕΘ του Πανεπιστημαικού Νοσοκομείου Λάρισας.

Αισθάνομαι την ανάγκη να ευχαριστήσω θερμά τον Καθηγητή κ. Επαμεινώνδα Ζακυνθινό για την εμπιστοσύνη που μου έδειξε προτείνοντας μου την συγκεκριμένη διδακτορική διατριβή. Του είμαι ευγνώμων για την βοήθεια που μου πρόσφερε σε όλες τα στάδια αλλά και για την εξασφάλιση των πόρων για την εκπόνηση της.

Επίσης ευχαριστώ θερμά τον Αναπληρωτή Καθηγητή κ. Δημοσθένη Μακρή, για την συμπαράσταση και την συνεχή καθοδήγηση του για την αντιμετώπιση των δυσκολιών που προέκυψαν κατά την πορεία εκπόνησης της μελέτης και δημοσίευσης των άρθρων. Επίσης τον ευχαριστώ για την βοήθεια στο κομμάτι της στατιστικής επεξεργασίας των αποτελεσμάτων.

Ευχαριστώ πολύ την Καθηγήτρια κ. Ζωή Δανιήλ για την τιμή που μου έκανε να συμμετέχει στην τριμελή επιτροπή της διατριβής.

Επίσης θα ήθελα να ευχαριστήσω την βιοχημικό κ. Ειρήνη Τσιλιώνη για τις συμπληρωματικές μετρήσεις που πραγματοποίησε στο εργαστήριο της Πνευμονολογικής κλινικής του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Λάρισας υπό την διεύθυνση και την άδεια του Καθηγητή κ. Γουργουλιάνη.

Τέλος θα ήθελα να ευχαριστήσω τους συναδέλφους μου αλλά και τους νοσηλευτές του τμήματος.

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
19/06/2024 04:27:13 EEST - 3.133.114.36

“Η ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΩΝ ΕΝΔΟΦΛΕΒΙΩΝ ΣΚΙΑΓΡΑΦΙΚΩΝ ΣΤΗΝ ΝΕΦΡΙΚΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΤΩΝ ΒΑΡΕΩΣ ΠΑΣΧΟΝΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΤΗΣ ΜΕΘ ΚΑΙ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΗΣ ΠΡΟΦΥΛΑΚΤΙΚΗΣ ΔΡΑΣΗΣ ΤΩΝ ΑΝΤΙΟΞΕΙΔΩΤΙΚΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ Ν-ΑΚΕΤΥΛΟ-ΚΥΣΤΕΙΝΗΣ ΚΑΙ ΑΣΚΟΡΒΙΚΟΥ ΟΞΕΟΣ”

Διαδακτορική Διατριβή

ΕΛΕΝΗ ΠΑΛΛΗ

Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Τμήμα Ιατρικής, 2018

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

1. Επαμεινώνδας Ζακυνθινός Καθηγητής Εντατικής Θεραπείας, Πανεπιστημίου Θεσσαλίας **(Επιβλέπων)**

2. Ζωή Δανιήλ Καθηγήτρια Πνευμονολογίας, Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

3. Δημοσθένης Μακρής Αναπληρωτής Καθηγητής Εντατικής Θεραπείας, Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
19/06/2024 04:27:13 EEST - 3.133.114.36

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Μια από τις κύριες παρενέργειες της χρήσης των ενδοφλέβιων ακτινολογικών σκιαγραφικών είναι η προκαλούμενη νεφροτοξικότητα. Η παρενέργεια τους αυτή έχει μελετηθεί εκτενώς μέχρι τώρα στους καρδιολογικούς ασθενείς που πρόκειται να υποβληθούν σε διαγνωστικές-θεραπευτικές διαδερμικές παρεμβάσεις των στεφανιαίων αρτηριών τους. Οι ασθενείς των Μονάδων Εντατικής Θεραπείας αποτελούν μια ειδική κατηγορία ασθενών μιας και είναι βαρέως πάσχοντες, με οξείες ανεπάρκειες κάποιων οργανικών συστημάτων, μερικοί είναι ηλικιωμένοι με προϋπάρχουσες οργανικές ανεπάρκειες, ενώ οι περισσότεροι από αυτούς λαμβάνουν νεφροτοξικά φάρμακα. Η επίδραση των ενδοφλέβιων σκιαγραφικών στην νεφρική λειτουργία τους δεν είναι απολύτως γνωστή, μιας και τα αποτελέσματα των σχετικών μελετών παρουσιάζουν μεγάλη διακύμανση.

Ο στόχος της μελέτης αυτής είναι αφενός η εκτίμηση της επίπτωσης της νεφροπάθειας από τα σκιαγραφικά στους ασθενείς της ΜΕΘ, αφετέρου η αξιολόγηση των προστατευτικών παραγόντων Ν-ακετυλο-κυστεΐνης και ασκορβικού οξέος. Για την εκτίμηση των μεταβολών της νεφρικής λειτουργίας των ασθενών εκτός από την κρεατινίνη του ορού χρησιμοποιήθηκε και η συστατίνη-C του ορού ως εναλλακτικός δείκτης.

Το οξειδωτικό stress αποτελεί σημαντικό παράγοντα στην παθοφυσιολογία της νεφροπάθειας από τα σκιαγραφικά. Στην μελέτη αυτή μετρήσαμε το οξειδωτικό stress μέσω των μεταβολών του 8-ισοπροστανίου σε διαφορετικά χρονικά διαστήματα προκειμένου να δούμε αν μεταβάλλεται μετά από την χορήγηση του ενδοφλέβιου σκιαγραφικού και των αντιοξειδωτικών παραγόντων.

Η συνεισφορά της παρούσας μελέτης συνίσταται στο ότι ανέδειξε ότι στους ασθενείς που έλαβαν αντιοξειδωτικά μειώθηκε το οξειδωτικό stress μετά την λήψη του ενδοφλέβιου σκιαγραφικού, ενώ στους ασθενείς που δεν έλαβαν αυξήθηκε, οι ασθενείς που εμφάνισαν νεφροπάθεια από τα σκιαγραφικά είχαν υψηλότερες βασικές τιμές ουρίας/κρεατινίνη στο ορό, οι ασθενείς που λάμβαναν κολιμυκίνη και νεφροτοξικά φάρμακα είχαν πιο πολλές πιθανότητες να εμφανίσουν νεφροπάθεια από τα σκιαγραφικά, ενώ οι ασθενείς που έλαβαν αντιοξειδωτικά και εμφάνισαν

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
19/06/2024 04:27:13 EEST - 3.133.114.36

νεφροπάθεια από τα σκιαγραφικά, η αύξηση της συστατίνης-C του ορού ήταν μικρότερη σε σχέση με τους ασθενείς που εμφάνισαν νεφροπάθεια από τα σκιαγραφικά και δεν έλαβαν αντιοξειδωτικούς παράγοντες. Επίσης οι ηλικιωμένοι ασθενείς είχαν πιο πολλές πιθανότητες να εμφανίσουν νεφροπάθεια από τα σκιαγραφικά σε σχέση με τους νεώτερους που είχαν την ίδια νεφρική λειτουργία.

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
19/06/2024 04:27:13 EEST - 3.133.114.36

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ ……σελ. 14

Ι. ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ ……..σελ. 15

ΙΙ. ΠΡΟΛΟΓΟΣ ……..σελ. 17

ΙΙΙ. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ ……σελ. 22

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΠΡΩΤΟ

Η ΝΕΦΡΟΠΑΘΕΙΑ ΑΠΟ ΤΑ ΣΚΙΑΓΡΑΦΙΚΑ ……σελ. 23

1.1. Εισαγωγή……..σελ. 23

1.2. Τα ιωδιούχα σκιαγραφικά……σελ. 23

1.3. Ενδείξεις χορήγησης ενδοφλέβιων σκιαγραφικών ……σελ. 24

1.4. Αντενδείξεις χορήγησης ενδοφλέβιων σκιαγραφικών ……..σελ. 26

1.5. Οξεία νεφρική βλάβη από σκιαγραφικά……..σελ. 27

1.6. Η συχνότητα της οξείας νεφρικής βλάβης από σκιαγραφικά…..σελ. 28

1.7. Παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση νεφροπάθειας από σκιαγραφικά……σελ. 31

1.8. Συμπληρωματικοί προδιαθεσικοί παράγοντες……σελ. 33

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΔΕΥΤΕΡΟ

Η ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΝΕΦΡΟΠΑΘΕΙΑΣ ΑΠΟ ΤΑ ΣΚΙΑΓΡΑΦΙΚΑ

2.1. Παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί πρόκλησης νεφροπάθειας από τα ενδαγγειακά σκιαγραφικά……..σελ. 36

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΤΡΙΤΟ

ΟΞΕΙΔΩΤΙΚΟ STRESS ΚΑΙ ΝΕΦΡΟΠΑΘΕΙΑ ΑΠΟ ΤΑ ΣΚΙΑΓΡΑΦΙΚΑ

3.1. Ο ρόλος των ελευθέρων ριζών οξυγόνου στην παθογένεια της νεφροπάθειας από τα ενδαγγειακά σκιαγραφικά……..σελ. 41

3.2. Η παραγωγή των δραστικών μορφών οξυγόνου και οι παράγοντες κινδύνου για νεφροπάθεια από σκιαγραφικά…..σελ. 44

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΤΕΤΑΡΤΟ

4.1. ΓΕΝΙΚΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΡΟΛΗΨΗ ΤΗΣ CIN

4.1.1. Διακοπή άλλων νεφροτοξικών φαρμάκων……σελ. 47

4.1.2. Επιλογή του σκιαγραφικού-δόση χορήγησης……..σελ. 48

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
19/06/2024 04:27:13 EEST - 3.133.114.36

4.1.3. Ενυδάτωση……σελ. 47

α. Ισότονος φυσιολογικός ορός – ημι-ισότονος…… σελ. 48

*β. Ισότονος φυσιολογικός ορός – διττανθρακικό νάτριο……..*σελ. 49

4.2. ΕΙΔΙΚΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΡΟΛΗΨΗ ΤΗΣ CIN

4.2.1. Η χρήση των αντιοξειδωτικών παραγόντων……σελ. 51

α. Ν-ακέτυλο κυστείνη…… σελ. 51

β. Ασκορβικό οξύ (βιταμίνη C)……σελ. 55

γ. Τοκοφερόλη (βιταμίνη Ε)……..σελ. 57

δ. Νεμπιβολόλη……σελ. 57

4.2.2. Οι στατίνες στην πρόληψη της νεφροπάθειας από σκιαγραφικά……..σελ. 58

4.2.3. Η χορήγηση διττανθρακικών στην πρόληψη της νεφροπάθειας από σκιαγραφικά……σελ. 59

4.2.4. Διουρητικά……σελ. 61

4.2.5. Ανταγωνιστές διαύλων ασβεστίου……..σελ. 63

4.2.6. Προσταγλανδίνη Ε1……σελ. 63

4.2.7. Ερυθροποιητίνη……σελ. 64

4.2.8. Ντοπαμίνη – και ανταγωνιστές της ντοπαμίνης……σελ. 65

4.2.9. Τριμεταζιντίνη……σελ. 65

4.2.10. Αποκλειστές των υποδοχέων ενδοθηλίνης……σελ. 66

4.2.11. Ανταγωνιστές της αδενοσίνης……..σελ. 66

4.2.12. Αιμοδιάλυση και αιμοδιήθιση……σελ. 67

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΠΕΜΠΤΟ

Η ΜΕΤΡΗΣΗ ΤΗΣ ΝΕΦΡΙΚΗΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ

5.1. Εισαγωγή……σελ. 69

5.2. Έμμεσος υπολογισμός του ρυθμού της σπειραματικής διήθησης ……..σελ. 69

5.3. Υπολογισμός του ρυθμού της σπειραματικής διήθησης…… σελ. 71

5.4. Κρεατινίνη…… σελ. 71

5.5. Συστατίνη-C…… σελ. 72

5.6. Εξισώσεις υπολογισμού…….. σελ. 73

5.7. Cockroft Gault…… σελ. 73

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
19/06/2024 04:27:13 EEST - 3.133.114.36

5.8. Εξίσωση της τροποποίησης της δίαιτας στην νεφρική νόσο…. σελ. 74
5.9. Εξίσωση συνδυασμού χρόνιας νεφρικής νόσου
–επιδημιολογίας……σελ. 74
5.10. Εξισώσεις συστατίνη- C και συστατίνης-C –κρεατινίνης…….. σελ. 75
5.11. Άζωτο ουρίας αίματος……σελ. 75
5.12. Β2 –μικροσφαιρίνη……..σελ. 76
5.13. Η λιποκαλίνη η σχετιζόμενη με την ζελατινάση
των ουδετεροφίλων…….. σελ. 76
ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΕΚΤΟ
ΤΟ ΟΞΕΙΔΩΤΙΚΟ STRESS ΣΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΙΝΟ ΟΡΓΑΝΙΣΜΟ……..σελ. 79
ΤΑ F2 – ΙΣΟΠΡΟΣΤΑΝΙΑ ΣΤΗΝ ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΡΑΞΗ……σελ. 80
6.1. Εισαγωγή……σελ. 80
6.2. Γενικά……σελ. 80
6.3. Ο μηχανισμός σχηματισμού των ισοπροστανίων……..σελ. 81
6.4. Υπολογισμός των F2-ισοπροστανίων……..σελ. 82
6.5. Τα F2 – ισοπροστάνια ως δείκτες οξειδωτικού stress in vivo……σελ. 83
6.6. Τα πλεονεκτήματα της μέτρησης των ισοπροστανίων……σελ. 84
6.7. Ο σχηματισμός των F2 ισοπροστάνια
στις ανθρώπινες νόσους…….. σελ. 88

IV. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΠΡΩΤΟ
ΥΠΟΘΕΣΗ…… σελ. 92
ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΔΕΥΤΕΡΟ
ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ
2.1. Γενικά……. σελ. 94
2.2. Πρωτογενείς στόχοι της μελέτης…….. σελ. 96
2.3. Δευτερογενείς στόχοι της μελέτης……σελ. 96
ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΤΡΙΤΟ
ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ
3.1. Ασθενείς…….. σελ. 97

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
19/06/2024 04:27:13 EEST - 3.133.114.36

3.2. Κριτήρια ένταξης στην μελέτη…….. σελ. 97

3.3. Κριτήρια αποκλεισμού από την μελέτη……...σελ. 98

3.4. Πρωτόκολλο της μελέτης……...σελ. 98

3.5. Μέγεθος δείγματος…… σελ. 100

3.6. Έκβαση…… σελ. 100

3.7. Στατιστική ανάλυση…….. σελ. 102

α. Μελέτη κατανομής μεταβλητών…… σελ. 102

β. Μελέτη διαφορών μεταξύ ομάδων…….. σελ. 102

γ. Μελέτη διαφορών μεταξύ μέσων τιμών ομάδων……σελ. 102

δ. Μέτρο διαφορών……..σελ. 103

ε. Ανάλυση καμπυλών λειτουργικού χαρακτηριστικού δέκτη ……..σελ. 103

στ. Λογιστική παλίνδρομη ανάλυση……..σελ. 103

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΤΕΤΑΡΤΟ

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

4.1. Γενικά…….. σελ. 104

4.2. Νεφροπάθεια από σκιαγραφικά…….. σελ. 108

4.3. Κρεατινίνης ορού…… σελ. 108

4.4. Συστατίνη-C του ορού…….. σελ. 112

4.5. 8-ισοπροστάνιο του ορού…… σελ. 114

4.6. Ανάλυση καμπυλών λειτουργικού χαρακτηριστικού δέκτη…….σελ. 115

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΠΕΜΠΤΟ
ΣΥΖΗΤΗΣΗ

5.1. Κύρια ευρήματα της μελέτης…….. σελ. 117

5.2**.** Παθογένεια της νεφροπάθειας από τα σκιαγραφικά,
άλλοι παράγοντες που προάγουν την εμφάνιση της
στους ασθενείς της ΜΕΘ…… σελ. 117

5.3. Ενυδάτωση και νεφροπάθεια από τα σκιαγραφικά…….. σελ. 119

5.4. Εναλλακτικοί δείκτες αξιολόγησης της μεταβολής της
νεφρικής λειτουργίας μετά από την χορήγηση ενδοφλέβιων
σκιαγραφικών……..σελ. 119

5.5. Νεφροπάθεια από σκιαγραφικά και οξειδωτικό stress…….. σελ. 120

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΕΚΤΟ

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
19/06/2024 04:27:13 EEST - 3.133.114.36

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ…… σελ. 122

V. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ…….. σελ. 123

VI. ΠΑΡΑΡΤΗΜΑΤΑ

ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΟΗΛΘΑΝ ΑΠΟ ΤΗΝ ΣΥΓΚΕΚΡΙΜΕΝΗ ΜΕΛΕΤΗ…σελ. 149

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
19/06/2024 04:27:13 EEST - 3.133.114.36

ΣΥΝΤΟΜΟ ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

Ελένη Πάλλη

Email: kimnef@yahoo.gr

Τηλ: 6973980048

ΣΠΟΥΔΕΣ

Απόφοιτος της Ιατρικής Σχολής του ΕΚΠΑ, 1991.

Ειδικότητα Γενικής Χειρουργικής, Αρεταίειο Νοσοκομείο, Αθήνα, 1999.

Εξειδίκευση στην Εντατικολογία, Νοσοκομείο Ερυθρός Σταυρός, Αθήνα, 2002.

Παρακολούθηση του ετήσιου προγράμματος της «Επείγουσας Προνοσοκομειακής Ιατρικής», (Ε.Π.Ι.) στο ΕΚΑΒ Αθηνών και λήψη του σχετικού τίτλου μετά από εξετάσεις, 2002.

Μεταπτυχιακό δίπλωμα ειδίκευσης με θέμα **«**Χειρουργική ήπατος, παγκρέατος, χοληφόρων», στην Β΄ Χειρουργική Κλινική του Δημοκρίτειου Πανεπιστήμιου Θράκης και εκπόνηση Διπλωματικής διατριβής με θέμα: «Η ιστική έκφραση των Fas και FasL στο πάγκρεας επίμυων μετά από την πρόκληση οξείας νεκρωτικής παγκρεατίτιδας», 2008.

Υπό εκπόνηση Διδακτορική διατριβή με θέμα **«**Η επίδραση των ενδοφλέβιων σκιαγραφικών στην νεφρική λειτουργία των βαρέως πασχόντων ασθενών της ΜΕΘ και αξιολόγηση της προφυλακτικής δράσης των αντιοξειδωτικών παραγόντων Ν-ακετυλο-κυστεΐνης και ασκορβικού οξέος», ΚΕΘ Πανεπιστημίου Θεσσαλίας.

ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ-ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ

6 δημοσιεύσεις σε διεθνή περιοδικά, 8 σε ελληνικά περιοδικά, 71 ανακοινώσεις σε διεθνή συνέδρια, 66 ανακοινώσεις σε ελληνικά συνέδρια, 17 δημοσιευμένες περιλήψεις σε διεθνή περιοδικά, συμμετοχή σε 3 διεθνείς πολυκεντρικές μελέτες.

ΟΜΙΛΙΕΣ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΠΡΟΣΚΛΗΣΗ: 8

ΠΡΟΫΠΗΡΕΣΙΑ

ΚΕΘ Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Λάρισας, από 2008-σήμερα, Διευθύντρια.

ΜΕΘ Νομαρχιακού Νοσοκομείου Έδεσσας 2007-2008, Επιμελήτρια Α'.

ΕΚΑΒ Αθηνών, από 2003-2007, Επιμελήτρια Β'

ΕΚΑΒ Λάρισας, το 2003, Επικουρική Επιμελήτρια.

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
19/06/2024 04:27:13 EEST - 3.133.114.36

Ι. ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ

1.1 Αγγλικές

C/T: Computed nephropathy

HOCM: Hight osmolarity contrast media

LOCM: Low osmolarity contrast media

IOCM: Iso-osmolarity contrast media

CIN: Contrast induced nephropathy

GFR: Glomerular filtration rate

eGFR: Estimated glomerular filtration rate

NCX: Na^{+}/Ca^{2+}

HIF: Hypoxia induce factor

ROS: Reactive oxygen species

NO: Nitric oxide

HK-2: Human kidney proximal tubule

Erk1/2: Extracellular-regulated kinase

NADPH: Nicotinamide adenine dinucleotide phospate

SOD: Superoxide dismutase

B.W.: Body weight

Nac: N-acetyl-cysteine

mGFR: Measured glomerular filtration rate

NGAL: Neutrophil gelatinase-associated lipocalin

Lcu-2: Lipocalin-2

MMP-9: Matrix metallopeptidase-9

IL-1: Interleukine-1

IGF-1: Insulin-like growth factor

NF-kB: Nuclear factor-kB

TLRs: Toll-like receptors

ARDS: Adult respiratory distress syndrome

TBARS: Thiobarbituric acid reactive substances

RRT:Renal replacement therapy

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
19/06/2024 04:27:13 EEST - 3.133.114.36

AKIN: Acute kidney injury network

F2-IsoPs: F2-isoprostane

RIFLE: Risk-injury-failure-end stage

AUC: Area under the curve

1.2 Ελληνικές

ΟΝΑ: Οξεία νεφρική ανεπάρκεια

ΜΕΘ: Μονάδα Εντατικής Θεραπείας

ΧΝΑ: Χρόνια νεφρική ανεπάρκεια

ΤΕΠ: Τμήμα επειγόντων περιστατικών

α-ΜΕΑ: Αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης

ΑΤ-ΙΙ: Αποκλειστές των υποδοχέων της αγγειοτασίνης ΙΙ

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
19/06/2024 04:27:13 EEST - 3.133.114.36

ΙΙ. ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Τα ιωδιούχα σκιαγραφικά χρησιμοποιούνται στην ακτινολογία από το 1950 προκειμένου να διευκολύνουν την απεικόνιση των ανατομικών ορίων των διαφόρων ιστών και να βοηθήσουν στην διερεύνηση των παθολογικών ευρημάτων. Γιατροί όλων σχεδόν των ειδικοτήτων έχουν συστήσει ακτινολογικές εξετάσεις με την χρήση ενδοφλέβιου σκιαγραφικού ή έχουν αντιμετωπίσει ασθενείς που έχουν λάβει σκιαγραφικά. Τα διάφορα ιωδιούχα σκιαγραφικά διαφέρουν όσον αφορά τις ιδιότητες τους, την χρήση τους καθώς και τις παρενέργειες τους.

Μία σημαντική παρενέργεια των ενδοφλέβια χορηγούμενων σκιαγραφικών είναι η προκαλούμενη νεφροτοξικότητα. Περισσότερο επιρρεπείς είναι οι ασθενείς που λαμβάνουν μεγάλη ποσότητα σκιαγραφικού, καθώς και αυτοί που έχουν ήδη επηρεασμένη νεφρική λειτουργία. Ιδανικός πληθυσμός για την μελέτη της συγκεκριμένης παρενέργειας είναι οι καρδιολογικοί ασθενείς που υποβάλλονται σε απεικόνιση (στεφανιογραφία) των στεφανιαίων αρτηριών καθώς και στις αντίστοιχες διαδερμικές θεραπευτικές παρεμβάσεις. Έτσι ένα μεγάλο μέρος της υφιστάμενης βιβλιογραφίας προέρχεται από μελέτες σε αυτούς τους ασθενείς. Την τελευταία δεκαετία η νεφροτοξικότητα των ενδοφλέβια χορηγούμενων σκιαγραφικών άρχισε να μελετάται και σε άλλες ομάδες ασθενών όπως σε αυτούς που υποβάλλονται σε αξονικές τομογραφίες (CT) σε τακτική ή επείγουσα βάση, σε χειρουργικούς ασθενείς καθώς και σε ασθενείς των μονάδων εντατικής θεραπείας (ΜΕΘ).

Οι βαρέως πάσχοντες ασθενείς των ΜΕΘ θα μπορούσαν να θεωρηθούν μια ειδική κατηγορία, στους οποίους η επίπτωση της νεφροπάθειας από τα σκιαγραφικά είναι λίγο-πολύ άγνωστη. Στις μελέτες που έχουν δει το φως της δημοσιότητας μέχρι τώρα η επίπτωση της νεφροπάθειας από ενδοφλέβια σκιαγραφικά παρουσιάζει μεγάλη διακύμανση, από 1,5 έως και 33% ανάλογα με τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά του πληθυσμού και την μέθοδο ανίχνευσης της νεφρικής βλάβης που χρησιμοποιήθηκε.

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
19/06/2024 04:27:13 EEST - 3.133.114.36

Η πλειονότητα των ασθενών των ΜΕΘ είναι βαρέως πάσχοντες με οξείες ανεπάρκειες ενός ή περισσοτέρων οργάνων, επιπλέον κάποιοι, κυρίως οι ηλικιωμένοι έχουν και χρόνιες ανεπάρκειες διαφόρων οργανικών συστημάτων ενώ επιπρόσθετα, οι περισσότεροι, λαμβάνουν νεφροτοξικά φάρμακα, κυρίως αντιβιοτικά. Αρκετοί από τους ασθενείς των ΜΕΘ έχουν οξεία επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας τους ως αποτέλεσμα της νόσου τους σε συνδυασμό με την εφαρμοζόμενη θεραπεία ενώ χρειάζεται να λάβουν και ενδοφλέβιο σκιαγραφικό για την εκτέλεση ακτινολογικής εξέτασης, πχ αξονικής τομογραφίας.

Τα προστατευτικά μέτρα της νεφρικής λειτουργίας από την δράση των ενδοφλέβιων σκιαγραφικών που έχουν μελετηθεί κυρίως στους καρδιολογικούς ασθενείς είναι πολλά. Από την απλή ενυδάτωση και τους διάφορους αντιοξειδωτικούς παράγοντες, όπως την N-ακετυλοκυστεΐνη, το ασκορβικό οξύ, τις στατίνες, έως και την προφυλακτική χρήση αιμοκάθαρσης μετά από την εκτέλεση της ακτινολογικής παρέμβασης με αντικρουόμενα πολλές φορές αποτελέσματα.

Στην κλινική αυτή μελέτη που πραγματοποιήσαμε μελετήσαμε αφενός την συχνότητα της νεφροπάθειας από σκιαγραφικά στους ασθενείς της ΜΕΘ και αφετέρου δοκιμάσαμε την προφυλακτική δράση του συνδυασμού των αντιοξειδωτικών παραγόντων N-ακετυλοκυστεΐνης και ασκορβικού οξέος σε σχέση με την προστασία που προσφέρει η απλή ενυδάτωση στους βαρέως πάσχοντες ασθενείς που θα λάβουν ενδοφλέβια σκιαγραφικά για διαγνωστικούς σκοπούς. Επιπλέον πέρα από την κρεατινίνη του ορού, χρησιμοποιήσαμε και την συστατίνη-C του ορού ως πιο αξιόπιστο δείκτη της νεφρικής λειτουργίας αφού δεν επηρεάζεται από την ηλικία, το φύλο και την μυϊκή μάζα.

Έτσι μετά από τυχαιοποίηση σε 60 ασθενείς που θα υποβάλλονταν σε αξονική τομογραφία με χορήγηση ενδοφλέβιου σκιαγραφικού εκτός από την επιπλέον ενυδάτωση με 1000ml ισότονου φυσιολογικού ορού χορηγήσαμε ενδοφλέβια 1.200 mg N-ακετυλο-κυστεΐνης και 2g ασκορβικού οξέος διαλυμένα σε 100mlX2 φυσιολογικού ορού, 2 ώρες πριν από την χορήγηση του σκιαγραφικού, 10 και 18 ώρες μετά την χορήγηση.

Σε δείγμα ελέγχου 64 ασθενών χορηγήσαμε μόνο την ίδια ποσότητα ισότονου φυσιολογικού ορού (1000ml + 200ml) και παρακολουθήσαμε την μεταβολή της νεφρικής λειτουργίας και του οξειδωτικού stress μέσω των μεταβολών των

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
19/06/2024 04:27:13 EEST - 3.133.114.36

συγκεντρώσεων του 8-ισοπροστανίου του ορού όπως άλλωστε και στην ομάδα που έλαβε τον συνδυασμό των αντιοξειδωτικών.

Παρακολουθήσαμε την νεφρική λειτουργία των ασθενών που συμμετείχαν στην μελέτη με τις μεταβολές της συγκέντρωσης της κρεατινίνης του ορού και της συστατίνης-C. Τα επίπεδα της κρεατινίνης παρακολουθήθηκαν μέχρι και την $5^{η}$ ημέρα μετά από την χορήγηση του ενδοφλέβιου σκιαγραφικού και της συστατίνης-C έως και την $2^{η}$ ημέρα. Από την υπάρχουσα βιβλιογραφία είναι γνωστό ότι η μέγιστη αύξηση της κρεατινίνης του ορού αναμένεται την 3-$5^{η}$ ημέρα, ενώ της συστατίνης-C έως την δεύτερη.

Οι μεταβολές του 8-ισοπροστανίου παρακολουθήθηκαν έως και 48 ώρες μετά από την χορήγηση του σκιαγραφικού.

Με βάση τα αποτελέσματα της μελέτης στην ομάδα των αντιοξειδωτικών, ίδιος αριθμός ασθενών με την ομάδα ελέγχου εμφάνισαν νεφρική επιδείνωση με βάση τις μετρήσεις της κρεατινίνης του ορού. Επιπλέον και οι μεταβολές της κρεατινίνης του ορού δεν διέφεραν σημαντικά στις δύο ομάδες. Όσον αφορά τις μεταβολές της συστατίνης-C του ορού παρότι και με αυτόν τον δείκτη δεν διέφερε ο αριθμός των ασθενών που εμφάνισαν νεφρική επιδείνωση στις δύο ομάδες, διαπιστώθηκε ότι οι ασθενείς που εμφάνισαν νεφροπάθεια από τα σκιαγραφικά, η αύξηση του συγκεκριμένου δείκτη ήταν σημαντικά μικρότερη σε σχέση με τους ασθενείς που εμφάνισαν νεφροπάθεια στην ομάδα ελέγχου. Η μικρότερη αύξηση της συστατίνης-C θα μπορούσε να εκληφθεί ως ένδειξη προστατευτικής δράσης των συγκεκριμένων αντιοξειδωτικών στην νεφρική λειτουργία των ασθενών που έλαβαν ενδοφλέβια σκιαγραφικά.

Επιπλέον από την μελέτη αυτή διαπιστώσαμε ότι η χορήγηση των αντιοξειδωτικών παραγόντων μείωσε σημαντικά τα επίπεδα του 8-ισοπροστανίου του ορού στις 2 και στις 24 ώρες μετά από την χορήγηση του ενδοφλέβιου σκιαγραφικού, ενώ στην ομάδα ελέγχου διαπιστώθηκε σημαντική μεταβολή των επιπέδων του 8-ισοπροστανίου ανάμεσα στις βασικές τιμές και στις τιμές μετά από τις 48 ώρες από την χορήγηση του σκιαγραφικού.

Παρά τις μεταβολές στο οξειδωτικό stress και την μικρότερη αύξηση της συστατίνης-C η χορήγηση των αντιοξειδωτικών δεν πρόσφερε επιπλέον προστασία στην νεφρική λειτουργία των ασθενών που έλαβαν ενδοφλέβιο σκιαγραφικό, σε

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
19/06/2024 04:27:13 EEST - 3.133.114.36

σχέση με την απλή ενυδάτωση, ούτε βελτίωσε δευτερογενείς δείκτες έκβασης όπως είναι ο χρόνος παραμονής στην ΜΕΘ, η θνητότητα κατά την διάρκεια παραμονής στην ΜΕΘ, καθώς και η ανάγκη για θεραπεία υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας 10 ημέρες μετά από την χορήγηση του ενδοφλέβιου σκιαγραφικού. Από την μελέτη αυτή φάνηκε επίσης ότι οι ασθενείς που ελάμβαναν μαζί με το σκιαγραφικό και άλλα νεφροτοξικά φάρμακα, όπως κυρίως αντιβιοτικά είχαν πιο πολλές πιθανότητες να εμφανίσουν νεφροπάθεια από τα σκιαγραφικά, όπως επίσης και οι ασθενείς που είχαν υψηλότερη τιμή ουρίας/κρεατινίνη του ορού πριν από την χορήγηση του ενδοφλέβιου σκιαγραφικού.

Η έρευνα αυτή πραγματοποιήθηκε τηρώντας τις προδιαγραφές της υπουργικής απόφασης αριθμ. Α6/10983/1(ΦΕΚ 886/820-12-1984) περί «Διεξαγωγής κλινικών δοκιμών, φαρμάκων και προστασίας του ανθρώπου», η οποία παραπέμπει στη διακήρυξη του Ελσίνκι και τις μεταγενέστερες αναθεωρήσεις προκειμένου να τηρηθούν απαρέγκλιτα οι δεοντολογικές αρχές για έρευνα, η οποία αφορά σε ανθρώπους. Επιπλέον, έλαβε την έγκριση της Επιτροπής Διατριβών της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας.

Η δομή της παρούσας μελέτης περιλαμβάνει αρχικά τις σχετικές ευχαριστίες σε όσους συνέβαλαν στην ολοκλήρωσή της, τον Πρόλογο, όπου αναλύονται οι λόγοι εκπόνησης του παρόντος ερευνητικού έργου. Ακολουθούν οι συντομογραφίες και το Γενικό Μέρος, όπου περιγράφονται αναλυτικά τα χαρακτηριστικά των ενδοφλέβιων σκιαγραφικών, οι ενδείξεις και αντενδείξεις χορήγησης τους, οι άμεσες καθώς και απώτερες παρενέργειές τους, η συχνότητα εμφάνισης της νεφροπάθειας από τα σκιαγραφικά, η παθογένεια της, τα γενικά και ειδικά μέτρα προφύλαξης. Επίσης αναλύονται οι τρόποι μέτρησης της νεφρικής λειτουργίας καθώς και η σημασία των F2-ισοπροστανίων στην κλινική πράξη. Πιο συγκεκριμένα τα F2 – ισοπροστάνια ως δείκτες οξειδωτικού stress in vivo, τα πλεονεκτήματα της μέτρησης των ισοπροστανίων καθώς και ο σχηματισμός των F2-ισοπροστανίων στις ανθρώπινες νόσους. Στο Ειδικό μέρος περιγράφονται η αρχική υπόθεση της μελέτης αυτής και ακολουθούν πιο αναλυτικά ο σκοπός, το υλικό και η μέθοδος που χρησιμοποιήθηκε, αναλύονται και συσχετίζονται διεξοδικά τα ευρήματα της μελέτης σε σχέση με τα υπάρχοντα βιβλιογραφικά δεδομένα και εξάγονται τα

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
19/06/2024 04:27:13 EEST - 3.133.114.36

ανάλογα συμπεράσματα. Ακολουθεί η βιβλιογραφία και παράρτημα με τα δύο ξενόγλωσσα άρθρα που προήλθαν από την διατριβή αυτή.

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
19/06/2024 04:27:13 EEST - 3.133.114.36

ΙΙΙ. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
19/06/2024 04:27:13 EEST - 3.133.114.36

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΠΡΩΤΟ

Η ΝΕΦΡΟΠΑΘΕΙΑ ΑΠΟ ΤΑ ΣΚΙΑΓΡΑΦΙΚΑ

1.1. Εισαγωγή

Από την εποχή εμφάνισης της τεχνολογίας της αξονικής τομογραφίας (CT), η συνεχής ανάπτυξη της, μας προσφέρει βελτίωση της ποιότητας των λαμβανόμενων εικόνων στην καθημερινή κλινική πρακτική. Ιδιαίτερα κατά την διάρκεια της τελευταίας δεκαετίας, η δραματική βελτίωση της χωροτακτικής και χρονικής ανάλυσης στις πολυτομικές CT επέτρεψε την πραγματοποίηση σε καθημερινή βάση ιδιαίτερα απαιτητικών απεικονίσεων όπως είναι η CT αγγειογραφία ή η καρδιακή CT.

Οι συμβατικές διαγνωστικές αγγειογραφίες μέσω καθετήρα, σε μεγάλο βαθμό έχουν αντικατασταθεί με τις CT αγγειογραφίες, ενώ σε πολλά ακτινολογικά εργαστήρια μέσω των πολυτομικών αξονικών τομογράφων πραγματοποιούνται CT ουρογραφίες αντί για τις συμβατικές ενδοφλέβιες ουρογραφίες.

Πρόσφατες μετρήσεις στις ΗΠΑ υπολογίζουν τον αριθμό των CT που γίνονται τον χρόνο κοντά στα 70 εκατομμύρια, (1). Δεδομένου του κόστους και της ακτινοβολίας που δέχεται ο ασθενής είναι σημαντικό η CT να είναι η κατάλληλη και να διενεργείται με την βέλτιστη τεχνική. Σημαντική θέση σε διάφορα είδη CT κατέχουν τα ενδοφλέβια σκιαγραφικά. Έτσι για τον κλινικό γιατρό κρίνεται σκόπιμο να γνωρίζει αδρά τις ενδείξεις χορήγησης τους, τις αντενδείξεις, τις πιθανές παρενέργειες τους καθώς και τον τρόπο που αυτές μπορούν να ελαχιστοποιηθούν.

1.2. Τα ιωδιούχα σκιαγραφικά

Τα ιωδιούχα σκιαγραφικά έχουν διαφορετική ωσμωτικότητα και γλοιότητα. Τα υψηλής ωσμωτικότητας ιονικά σκιαγραφικά (HOCM), έχουν ωσμωτικότητα 1500 έως 1800 mOsm/Kg η οποία είναι 5-8 φορές μεγαλύτερη από την ωσμωτικότητα του πλάσματος. Τα μη ιονικά χαμηλής ωσμωτικότητας σκιαγραφικά (LOCM), όπως είναι το iohexol, έχουν ωσμωτικότητα 600 έως 850 mOsm/Kg η οποία είναι 2-3 φορές

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
19/06/2024 04:27:13 EEST - 3.133.114.36

μεγαλύτερη από την ωσμωτικότητα του πλάσματος. Τα μη ιονικά ισοωσμωτικά σκιαγραφικά (IOCM)όπως το iodixanol έχουν ωσμωτικότητα περίπου 290 mOsm/Kg η οποία είναι περίπου ίση με την ωσμωτικότητα του πλάσματος(2-5).

Ο Heinrich και συν. (6) συνέκριναν στο εργαστήριο τα κυτταροτοξικά αποτελέσματα των υψηλής ωσμωτικότητας ιονικών σκιαγραφικών με τα μη ιονικά χαμηλής ωσμωτικότητας και τα ισοωσμωτικά ιωδιούχα σκιαγραφικά στα νεφρικά σωληναριακά κύτταρα. Τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης έδειξαν ότι τα HOCM είχαν την μεγαλύτερη πιθανότητα να προκαλέσουν κυτταροτοξική βλάβη in vitro στα κύτταρα των εγγύς σωληναρίων σε σχέση με τα LOCM και τα IOCM. Σε αντίστοιχες συγκεντρώσεις ιωδίου (300mg I/ml), το HOCM ioxithalamate έχει εντονότερη κυτταροτοξική δράση σε σχέση με άλλα σκιαγραφικά. Επίσης έχει αποδειχθεί ότι η χρήση των LOCM σε σχέση με τα HOCM μειώνει την συχνότητα της νεφροπάθειας από σκιαγραφικά (CIN) σε ασθενείς με προϋπάρχουσα νεφρική ανεπάρκεια (7-10). Η CIN μετά από την χορήγηση HOCM κυμαίνεται από 5-12% και μετά από χορήγηση LOCM 1-3%. Έτσι τα HOCM χρησιμοποιούνται πλέον πιο σπάνια (2). Τα ενδοφλέβια σκιαγραφικά διαφέρουν επίσης όσον αφορά την γλοιότητα τους. Η χαμηλή ωσμωτικότητα επιτυγχάνεται στα IOCM με κόστος την σημαντικά αυξημένη γλοιότητα. Σε αντίστοιχες συγκεντρώσεις ιωδίου το μη ιονικό διμερές IOCM εμφανίζει δύο φορές μεγαλύτερη γλοιότητα από τα μη ιονικά μονομερή LOCM (11-13).

1.3. Ενδείξεις χορήγησης ενδοφλέβιων σκιαγραφικών

Οι ενδείξεις χορήγησης ενδοφλέβιων σκιαγραφικών για την πραγματοποίηση CT είναι οι ακόλουθες:

I. Διευκρίνιση ανατομίας

Η χορήγηση ενδοφλέβιου σκιαγραφικού βοηθά στην αναγνώριση των δομών του μεσοθωρακίου και του οπίσθιου περιτοναίου. Σε ασθενείς που δεν έχουν επαρκή λιπώδη ιστό που να προσφέρει μια φυσική ιστική αντίθεση, η συμβολή των ενδοφλέβιων σκιαγραφικών είναι σημαντική. Επίσης τα ενδοφλέβια σκιαγραφικά είναι χρήσιμα κυρίως σε περιοχές περίπλοκης ανατομίας όπως ο τράχηλος και οι πνευμονικές πύλες όπου η ξεκάθαρη επισήμανση των αγγειακών δομών μπορεί να φανεί ανεκτίμητη(14).

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
19/06/2024 04:27:13 EEST - 3.133.114.36

II. Παρεγχυματική άρδευση

Στα συμπαγή σπλάχνα το ενδοφλέβιο σκιαγραφικό ενισχύει κυρίως το εξωκυττάριο υγρό και δευτερευόντως το αγγειακό στοιχείο. Στην περίπτωση εστιακής παθολογίας ο ρόλος του ενδοφλέβιου σκιαγραφικού είναι να βελτιώσει την εγγενή φτωχή ιστική αντίθεση. Γενικά ο φυσιολογικός ιστός ενισχύεται σε μεγαλύτερο βαθμό σε σχέση με τον παθολογικό. Επίσης μπορούν να αναδειχθούν οι τοπικές διακυμάνσεις της ηπατικής άρδευσης λόγω των αιμοδυναμικών αποτελεσμάτων αγγειοβριθών όγκων (15).

Επίσης τα ενδοφλέβια σκιαγραφικά μπορούν να επιβεβαιώσουν την άρδευση των οργάνων στην περίπτωση τραυματισμού, ή την απουσία αιμάτωσης λόγω εμβολής ή διαχωριστικού ανευρύσματος της αορτής (14).

III. Διαφορική διάγνωση ενός παθολογικού εστιακού ευρήματος.

Κάποιες νεοπλασίες όπως τα μηνιγγιώματα, ενισχύονται περισσότερο σε σχέση με τις γειτονικές δομές. Σε άλλους όγκους που εμφανίζουν χαρακτηριστική μορφή ενίσχυσης, όπως τα αιμαγγειώματα, συστήνεται η εφαρμογή ειδικών πρωτοκόλλων (16).

IV. CT αγγειογραφία.

Σε αυτήν την περίπτωση το αγγειακό δέντρο καθίσταται αδιαφανές δίνοντας έτσι την δυνατότητα να διαφοροποιηθεί το φυσιολογικό από το παθολογικό αγγείο. Συχνά απαιτείται η χορήγηση μεγάλης ποσότητας σκιαγραφικού, όμως αποφεύγεται η εφαρμογή επεμβατικής αγγειακής μελέτης. Παράδειγμα αποτελούν οι αρτηριοφλεβώδεις δυσπλασίες, η φλεβική θρόμβωση, οι κιρσοί καθώς και ο οξύς αρτηριακός διαχωρισμός (17).

V. Φαινόμενα αιματοεγκεφαλικού φραγμού.

Ο φυσιολογικός εγκεφαλικός ιστός προστατεύεται από τα ενδοφλέβια σκιαγραφικά μέσω του ακέραιου αιματοεγκεφαλικού φραγμού(18). Ενίσχυση παρατηρείται σε περιοχές που απουσιάζει ο αιματοεγκεφαλικός φραγμός όπως στον μίσχο της υπόφυσης, της νευροϋπόφυσης και στην επίφυση(19). Έτσι ένα μικρο-αδένωμα της υπόφυσης μπορεί να γίνει πιο εμφανές ενισχύοντας τον ιστό της υπόφυσης γύρω από αυτό. Νεοπλάσματα όπως τα μηνιγγιώματα και τα ακουστικά νευρινώματα εξ ορισμού στερούνται αιματοεγκεφαλικού φραγμού και έτσι η σκιαγραφική ενίσχυση

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
19/06/2024 04:27:13 EEST - 3.133.114.36

τους μερικώς αποδίδεται σε αυτό το γεγονός(20). Επίσης η αυξημένη αγγειοβρίθεια τους συμμετέχει στην σκιαγραφική ενίσχυση τους.

Νεοπλάσματα με ελαττωματικό αιματοεγκεφαλικό φραγμό μπορεί να παρουσιάζουν διφασική μορφή ενίσχυσης με πρόωρη περιφερική ενίσχυση και καθυστερημένη κεντρική, λόγω του γεγονότος ότι η κεντρική περιοχή τους παρουσιάζει μειωμένη αιμάτωση(21).

Μικρές περιοχές ρήξης του αιματοεγκεφαλικού φραγμού μπορούν αξιόπιστα να απεικονιστούν σε υψηλό ποσοστό στις περιπτώσεις οξείας εστιακής απομυελίνωσης, με την χρήση υψηλής δόσης ενδοφλέβιου σκιαγραφικού και με καθυστερημένη σάρωση(22).

VI. Νεοαγγείωση

Απεικονίζεται καθυστερημένα στις περιπτώσεις εγκεφαλικών εμφράκτων, αλλά δεν διαφοροποιείται εύκολα από τις περιπτώσεις ρήξης του αιματοεγκεφαλικού φραγμού και τις περιπτώσεις απομυελίνωσης. Ανευρίσκεται επίσης στις νεοπλασίες, στον κοκκιώδη ιστό καθώς και κατά την πορεία απορρόφησης των αιματωμάτων(23).

1.4. Αντενδείξεις χορήγησης ενδοφλέβιων σκιαγραφικών

Προβληματισμός υπάρχει στις περιπτώσεις ιστορικού αλλεργικών αντιδράσεων στα ενδοφλέβια σκιαγραφικά, στην περίπτωση εγκυμοσύνης, σε περιπτώσεις θεραπείας νοσήματος του θυρεοειδούς με ραδιενεργό ιώδιο, σε περιπτώσεις θεραπείας με μετφορμίνη καθώς και στις περιπτώσεις οξείας ή χρόνιας επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας. Επίσης καλό είναι να αποφεύγεται η χρήση τους όπου η πιθανή παθολογική διαταραχή είναι εμφανής και χωρίς σκιαγραφική ενίσχυση(24).

Στον παρακάτω πίνακα αναφέρονται οι πιθανές άμεσες αντιδράσεις μετά από την ενδαγγειακή χορήγηση ενδοφλέβιου σκιαγραφικού.

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
19/06/2024 04:27:13 EEST - 3.133.114.36

Πιθανές άμεσες αντιδράσεις μετά από την χορήγηση ενδοφλέβιου σκιαγραφικού

Ήπιες	**Ήπιες**	**Μέτριες**	**Σοβαρές**
Γαστρεντερικές	*Συστηματικές*	*Καρδιαγγειακές*	*Καρδιαγγειακές*
Ναυτία, εμετός	Διαταραχή γεύσης	Υπέρταση	Καρδιακή ανακοπή
Νευροψυχιατρικές	Ρίγος	Ήπια υπόταση	Αρρυθμίες
Άγχος	Ερυθρότητα	Ταχυκαρδία ή βραδυκαρδία	Έντονη υπόταση
Βυθιότητα	Κνησμός	*Αναπνευστικές*	*Νευροψυχιατρικές*
Κεφαλαλγία	Ωχρότητα	Βρογχόσπασμος, συριγμός	Σπασμοί
Τρόμος	Εξάνθημα, κνίδωση	Δύσπνοια	Διαταραχές επιπέδου συνείδησης
Αναπνευστικές	Εφίδρωση	Λαρυγγικό οίδημα	*Αναπνευστικές*
Βήχας	Οίδημα οφθαλμών - προσώπου	*Συστηματικές*	Λαρυγγικό οίδημα
Ξηρότητα βλεννογόνων	Αύξηση θερμοκρασίας	Γενικευμένο ή διάχυτο ερύθημα	

Τροποποιημένος πίνακας από (American College of Radiology. ACR manual on contrast media: version 8, 2012. http://www.acr.org/~/media/ACR/ Documents/PDF/QualitySafety/Resources/Contrast%20Manual/FullManual.pdf. Accessed November 21, 2012).

1.5. Οξεία νεφρική βλάβη από σκιαγραφικά

Η νεφροπάθεια από σκιαγραφικά, αποτελεί ιατρογενή νόσο που συμβαίνει κλασικά τις πρώτες 5 ημέρες μετά από την ενδοφλέβια ή ενδοαρτηριακή χορήγηση ιωδιούχων σκιαγραφικών και που δεν μπορεί να αποδοθεί σε άλλη αιτία. Πρώτη φορά περιγράφτηκε σε ασθενή με πολλαπλό μυέλωμα μετά από ενδοφλέβια πυελογραφία (25). Το 2004 οι Gleeson και Bulugahapitiya υποστήριξαν ότι η CIN αποτελεί την τρίτη σε συχνότητα αιτία νοσοκομειακής οξείας νεφρικής ανεπάρκειας (ΟΝΑ) (26), υπεύθυνη για το 12% όλων αυτών των περιπτώσεων. Οι δύο πρώτες

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
19/06/2024 04:27:13 EEST - 3.133.114.36

αιτίες είναι η νεφρική ανεπάρκεια μετά από χειρουργικές επεμβάσεις καθώς και η νεφρική ανεπάρκεια μετά από υπόταση. Τις περισσότερες φορές η CIN είναι μια μη ολιγουρική μορφή ΟΝΑ με ασυμπτωματική παροδική μείωση της νεφρικής λειτουργίας, η οποία μπορεί και να μην γίνει αντιληπτή αν δεν ελεγχθεί η νεφρική λειτουργία τις επόμενες ημέρες μετά από την χορήγηση του σκιαγραφικού όπως συμβαίνει συνήθως σε μη νοσηλευόμενους ασθενείς. Ως κριτήριο για την CIN έχει χρησιμοποιηθεί η απόλυτη αύξηση της κρεατινίνης του ορού κατά τουλάχιστον 0,5mg/dl ή περισσότερο, ή η σχετική αύξηση της κατά 25% ή περισσότερο από την βασική τιμή, ή η μείωση του υπολογιζόμενου ρυθμού της σπειραματικής διήθησης κατά 30-60ml/min ή περισσότερο. Η αύξηση της κρεατινίνης του ορού λαμβάνει την μέγιστη τιμή της συνήθως κατά την $3^{η}$ έως $5^{η}$ ημέρα μετά από την χορήγηση του σκιαγραφικού και επιστρέφει στα φυσιολογικά επίπεδα μετά από 10-14 ημέρες περίπου(3). Σε μερικές περιπτώσεις η CIN μπορεί να εκδηλωθεί ως πιο σοβαρή βλάβη της νεφρικής λειτουργίας με ολιγουρία (<400ml/24h) και μπορεί επίσης σε μερικές περιπτώσεις να απαιτηθεί και αιμοκάθαρση. Στις περιπτώσεις αυτές η θνητότητα είναι συνήθως υψηλή(2).

1.6. Η συχνότητα της οξείας νεφρικής βλάβης από σκιαγραφικά

Στην πρώιμη βιβλιογραφία η συχνότητα της CIN είχε υπερεκτιμηθεί (3). Η CIN παρουσιάζεται περίπου στο 5% των ασθενών που νοσηλεύονται στο νοσοκομείο και έχουν φυσιολογική νεφρική λειτουργία πριν από την χορήγηση του ενδοφλέβιου σκιαγραφικού και περίπου στο 1-2% των εξωνοσοκομειακών ασθενών με GFR>45ml/min ανά 1,73m^2 (27-30). Έτσι η CIN θεωρείται σπάνια σε ασθενείς με προηγούμενη φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Πιο συχνά παρατηρείται σε ασθενείς με επηρεασμένη νεφρική λειτουργία ιδιαίτερα σε αυτούς με διαβητική νεφροπάθεια (31).

Η στεφανιογραφία και η διαδερμική αγγειοπλαστική των στεφανιαίων αρτηριών συνοδεύονται από το υψηλότερο ποσοστό πρόκλησης CIN (32). Αυτό το γεγονός σχετίζεται α) με την ενδαρτηριακή έγχυση β) την μεγάλη δόση του σκιαγραφικού γ) την ομάδα των ασθενών που είναι συνήθως μεγάλης ηλικίας με ένα ή περισσότερα συνυπάρχοντα νοσήματα, όπως αγγειοπάθεια, αρτηριακή υπέρταση, σακχαρώδη διαβήτη, και κάποιου βαθμού νεφρική δυσλειτουργία (29).

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
19/06/2024 04:27:13 EEST - 3.133.114.36

Σε αναδρομική μελέτη των Bruce και συν. (33) σε 11.588 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε CT χωρίς σκιαγραφικό και με το χαμηλής ωσμωτικότητας iohexol ή το ισοωσμωτικό iodixanol, παρατηρήθηκε ότι η συχνότητα της CIN στην ομάδα των ασθενών που έλαβαν το χαμηλής ωσμωτικότητας σκιαγραφικό ήταν παρόμοια με την συχνότητα που εμφάνισε η ομάδα ελέγχου που είχε βασική τιμή κρεατινίνης ορού έως 1,8mg/dl. Αντίθετα στους ασθενείς που είχαν βασική τιμή κρεατινίνης ορού μεγαλύτερη από 1,8mg/dl η συχνότητα της CIN ήταν μεγαλύτερη σε σχέση με την ομάδα ελέγχου. Επίσης δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές όταν χρησιμοποιήθηκε ισοωσμωτικό σκιαγραφικό σε σχέση με τις αντίστοιχες ομάδες ελέγχου για όλες τις βασικές τιμές κρεατινίνης ορού.

Πρόσφατα σε μία άλλη μεγάλη αναδρομική μελέτη των McDonald και συν.(34) συμπεριλήφθηκαν 53.439 ασθενείς όπου γινόταν συστηματική παρακολούθηση της κρεατινίνης του ορού. Οι ερευνητές μελέτησαν τα αποτελέσματα της ενδοφλέβιας χορήγησης ιωδιούχων σκιαγραφικών σε σχέση με την συχνότητα πρόκλησης CIN. Η συχνότητα της CIN δεν ήταν σημαντικά υψηλότερη στην ομάδα που έλαβε σκιαγραφικό σε σχέση με την ομάδα ελέγχου.

Σε μεταανάλυση μελετών(35) στην οποία συμπεριλήφθησαν αφενός ασθενείς που είχαν λάβει ενδοφλέβια σκιαγραφικά και ασθενείς που έκαναν την αντίστοιχη εξέταση χωρίς σκιαγραφικό, διαπιστώθηκε ότι η συχνότητα της CIN, η ανάγκη για αιμοκάθαρση καθώς και η πιθανότητα θανάτου ήταν παρόμοια στις δύο ομάδες, καταλήγοντας έτσι στο συμπέρασμα ότι η χορήγηση ιωδιούχων σκιαγραφικών δεν αποτελεί το αίτιο επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας.

Αντίθετα σε μία άλλη προοπτική μελέτη εξωτερικών ασθενών(36) που έλαβαν το χαμηλής ωσμωτικότητας μη ιονικό σκιαγραφικό iopamidol-370 για την επιτέλεση CT στο τμήμα επειγόντων περιστατικών ενός μεγάλου, τριτοβάθμιου, πανεπιστημιακού νοσοκομείου, βρέθηκε ότι η συχνότητα της CIN ήταν στο 11% (70 από τους 633 ασθενείς που συμπεριλήφθηκαν στην μελέτη). Οι 6 από τους 70 ασθενείς ακολούθως ανέπτυξαν σοβαρή νεφρική βλάβη, 5 εκ των οποίων χρειάστηκαν αιμοκάθαρση ή πέθαναν.

Σε άλλη αναδρομική μελέτη(37) στην οποία μελετήθηκαν 20.242 νοσοκομειακοί ασθενείς σε βάθος 10 ετών, εκ των οποίων οι 10.121 έλαβαν ενδοφλέβιο σκιαγραφικό και οι 10.121 έκαναν την εξέταση χωρίς ενδοφλέβιο σκιαγραφικό

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
19/06/2024 04:27:13 EEST - 3.133.114.36

βρέθηκε ότι τα χαμηλής ωσμωτικότητας ιωδιούχα σκιαγραφικά που χορηγούνται ενδοφλέβια, αποτελούν παράγοντα κινδύνου για νεφροτοξικότητα στους ασθενείς που έχουν υπολογιζόμενο ρυθμό σπειραματικής διήθησης (eGFR) πριν από την εξέταση <30mL/min/1,73m^2. Αντίθετα δεν διαπιστώθηκε νεφροτοξικότητα στους ασθενείς με eGFR >45mL/min/1,73m^2. Έτσι λοιπόν οι συγγραφείς κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι τα ενδοφλέβια σκιαγραφικά δεν αποτελούν παράγοντα κινδύνου για νεφροτοξικότητα για τους ασθενείς που έχουν σταθερά χαμηλή κρεατινίνη ορού <1,5mg/dL ή eGFR >45mL/min/1,73m^2.

Οι Rudnic και Feldman(38) μελέτησαν εάν η CIN συνδέεται αιτιολογικά με αυξημένη θνητότητα και σε ποιο βαθμό μπορεί η θνητότητα αυτή να μειωθεί με την λήψη μέτρων που προλαμβάνουν την CIN. Μετά από την ανασκόπηση των μελετών παρατήρησης και των κλινικών μελετών κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι ο θάνατος κάποιων ασθενών που έχουν εμφανίσει CIN είναι αποτέλεσμα παραγόντων που δεν σχετίζονται άμεσα με την χορήγηση ενδοφλέβιων σκιαγραφικών, όπως η ηπατική νόσος, η σήψη, η αναπνευστική ανεπάρκεια και η αιμορραγία. Από την άλλη πλευρά οι ασθενείς που υποβάλλονται σε διαδερμικές παρεμβάσεις των στεφανιαίων αγγείων μπορεί σε κάποιο βαθμό να επιδεινώσουν την νεφρική τους λειτουργία ακόμα και χωρίς την χρήση ενδοφλέβιου σκιαγραφικού. Είναι επίσης πιθανό στους ασθενείς με CIN, η νεφροπάθεια να εμπλέκεται με τα καρδιαγγειακά αίτια θανάτου.

Προκειμένου να αξιολογήσουν την μακροχρόνια έκβαση των ασθενών με CIN οι Solomon και συν.(39) μελέτησαν 294 ασθενείς με περίοδο παρακολούθησης τουλάχιστον 1 χρόνο μετά την έκθεση στα ενδοφλέβια σκιαγραφικά με στόχο την καταγραφή πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών όπως ο θάνατος, τα ισχαιμικά εγκεφαλικά, το έμφραγμα του μυοκαρδίου, η τελικού σταδίου νεφρική ανεπάρκεια, η διαδερμική επαναγγείωση στεφανιαίων αρτηριών, η επέμβαση παράκαμψης των στεφανιαίων αρτηριών, η καρδιακή ανακοπή, η ανάπτυξη συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας ή πνευμονικού οιδήματος καθώς και η ανάγκη μόνιμης βηματοδότησης. Η συχνότητα αυτών των μακροχρόνιων ανεπιθύμητων ενεργειών διαπιστώθηκε ότι ήταν μεγαλύτερη στους ασθενείς που είχαν εμφανίσει CIN.

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
19/06/2024 04:27:13 EEST - 3.133.114.36

Η μόνιμη σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια που να χρειάζεται αιμοκάθαρση συμβαίνει στο 10% των ασθενών με προϋπάρχουσα νεφρική ανεπάρκεια που εμφάνισαν επιπλέον μείωση της νεφρικής λειτουργίας μετά από στεφανιογραφία (40).

Στους ασθενείς των ΜΕΘ, η συχνότητα της CIN ποικίλει ανάλογα με τον τρόπο διάγνωσης της νεφρικής βλάβης που χρησιμοποιήθηκε και τα επιμέρους χαρακτηριστικά των ασθενών που έλαβαν μέρος στην μελέτη. Έτσι όταν η διάγνωση της νεφρικής βλάβης έγινε με τον ορισμό AKIN (Acute Kidney Injury Network) στην μελέτη των Chousterman και συν. (41) η συχνότητα της ανήλθε στο 33%, ενώ όταν η διάγνωση έγινε με τα κλασσικό κριτήριο της απόλυτης αύξησης της κρεατινίνης του ορού κατά 0,5 mg/dL και/ή τουλάχιστον κατά 25% από την βασική τιμή, τότε η συχνότητα της ανήλθε στο 18%. Το ποσοστό της CIN στους ασθενείς της ΜΕΘ είναι αρκετά υψηλότερο σε σχέση με άλλες κατηγορίες ασθενών, ανεξάρτητα από τον τρόπο εκτίμησης της προκαλούμενης νεφρικής βλάβης.

Σε άλλη μελέτη των Hoste και συν.(42) που μελέτησαν 787 βαρέως πάσχοντες ασθενείς, κυρίως χειρουργικούς, που έλαβαν ενδοφλέβια και ενδοαρτηριακά ιωδιούχα σκιαγραφικά για διενέργεια CT και μη στεφανιαίων αγγειογραφιών, η συχνότητα της νεφρικής βλάβης ανήλθε στο 16,3%.

Αξίζει επίσης να αναφερθεί ότι σε παλαιότερες μελέτες που αφορούσαν ασθενείς ΜΕΘ η συχνότητα της CIN είχε υπολογιστεί στο 1%.

1.7. Παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση νεφροπάθειας από σκιαγραφικά

Η CIN συμβαίνει συχνότερα σε άτομα με νεφρική ανεπάρκεια ανεξάρτητα από το αίτιο που την έχει προκαλέσει. Υπολογιζόμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης (e-GFR) έως 60ml/min/1,73m^2 φαίνεται ότι αποτελεί το κατώτερο όριο νεφρικής λειτουργίας, (cut-off point), κάτω από το οποίο η χορήγηση ενδοφλέβιων σκιαγραφικών μπορεί να επιδεινώσει την νεφρική λειτουργία (3). Όσο υψηλότερη είναι η βασική τιμή κρεατινίνης ή αντίστοιχα όσο χαμηλότερη η e-GFR τόσο μεγαλύτερος είναι ο κίνδυνος για CIN. Οι ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια (ΧΝΑ) έχουν ελαττωματικά αντιοξειδωτικά συστήματα και αυξημένο οξειδωτικό stress που συνδέεται με φλεγμονώδη και ενδοθηλιακή δυσλειτουργία. Αυτό το γεγονός μπορεί να εξηγήσει γιατί η προϋπάρχουσα νεφρική ανεπάρκεια αποτελεί το πιο συχνό αίτιο ανάπτυξης CIN (43-4).

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
19/06/2024 04:27:13 EEST - 3.133.114.36

Από την στιγμή που η ανάγκη για διαγνωστικές και θεραπευτικές παρεμβάσεις με την χρήση ενδοφλέβιων σκιαγραφικών (όπως στεφανιογραφίες, διαδερμικές αγγειοπλαστικές των στεφανιαίων αρτηριών) αυξάνεται, ιδιαίτερα σε ασθενείς με καρδιαγγειακή νόσο των οποίων η νεφρική λειτουργία είναι συχνά επηρεασμένη, η πιθανότητα νεφρικής βλάβης από χρήση ενδοφλεβίων σκιαγραφικών είναι αρκετά συχνή(45-6).

Ο σακχαρώδης διαβήτης αποτελεί άλλον προδιαθεσικό παράγοντα για πρόκληση CIN ιδιαίτερα όταν συνδυάζεται με διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας. Σε οποιονδήποτε βασική τιμή του ρυθμού σπειραματικής διήθησης (GFR), η παρουσία σακχαρώδη διαβήτη διπλασιάζει τον κίνδυνο για εμφάνιση CIN μετά από χορήγηση ενδοφλέβιων σκιαγραφικών σε σχέση με τα άτομα που δεν έχουν την νόσο. Η συχνότητα της CIN στους διαβητικούς ασθενείς κυμαίνεται από 5,7 έως 29,4%(32). Πολλοί συγγραφείς επίσης δεν συμμερίζονται την ύπαρξη του σακχαρώδη διαβήτη όταν δεν συνυπάρχει νεφρική νόσος, ως παράγοντα κινδύνου για CIN. Στους διαβητικούς ασθενείς που δεν έχουν διαταραχές της νεφρικής λειτουργίας και χωρίς άλλους παράγοντες κινδύνου, η συχνότητα εμφάνιση της CIN είναι συγκρίσιμη με αυτή του μη διαβητικού πληθυσμού. Ο συνδυασμός χρόνιας νεφρικής νόσου και σακχαρώδη διαβήτη αυξάνει δραματικά τον κίνδυνο για CIN(47-8).

Η επίδραση του σακχαρώδη διαβήτη και του προδιαβήτη στην εμφάνιση της CIN μελετήθηκε από τον Toprak και συν. σε 421 ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο που υποβλήθηκαν σε στεφανιογραφία, εκ των οποίων οι 137 είχαν σακχαρώδη διαβήτη, οι 140 είχαν προδιαβήτη ενώ οι 144 είχαν φυσιολογικές τιμές σακχάρου κατά την νηστεία. Η CIN συνέβηκε στο 20%, 11% και 5,5% αντίστοιχα. Αιμοκάθαρση απαιτήθηκε στο 3,6% και στο 0,7% των ασθενών με διαβήτη και προδιαβήτη αντίστοιχα(49-51). Η συγκέντρωση γλυκόζης ορού μεγαλύτερη από 124mg/dl αποτελεί το καλύτερο cut-off point για την πρόβλεψη της CIN.

Οι βιολογικά δραστικές ενδοθηλίνες που παράγονται από την πρωτεόλυση των πρόδρομων πρε-προ-ενδοθηλινών από την επίδραση του αντίστοιχου μετατρεπτικού ενζύμου, αυξάνονται στο αίμα των διαβητικών ασθενών. Στους διαβητικούς ασθενείς έχει παρατηρηθεί επίσης μια υπερευαισθησία των νεφρικών

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
19/06/2024 04:27:13 EEST - 3.133.114.36

αγγείων στην αδενοσίνη. Αυτοί οι παράγοντες μπορεί να δικαιολογούν την αυξημένη προδιάθεση των διαβητικών ασθενών στην εμφάνιση CIN(52).

Παράγοντες κινδύνου για την πρόκληση CIN που σχετίζονται με την αυξημένη παραγωγή ROS
Ενδογενείς προδιαθεσικοί παράγοντες (σχετιζόμενοι με τον ασθενή)
Προϋπάρχουσα νεφρική ανεπάρκεια
Διαβήτης
Έλλειψη δραστικού όγκου αίματος
Αφυδάτωση, υπόταση
Καρδιακή ανεπάρκεια, κίρρωση, νεφρωσικό σύνδρομο
Υπέρταση
Υπερλιπιδαιμία
Αθηροσκλήρωση
Αναιμία
Μεταμοσχευμένος νεφρός
Προχωρημένη ηλικία
Ανδρικό φύλο
Άλλες νεφροτοξίνες
Εξωγενή νεφροτοξικά φάρμακα
Ενδογενείς χρωστικές της αίμης
Συστηματική φλεγμονή
Εξωγενείς προδιαθεσικοί παράγοντες σχετιζόμενοι με την εξέταση
Μεγάλη ποσότητα σκιαγραφικού
Πρωτογενής επείγουσα παρέμβαση στα στεφανιαία αγγεία

Τροποποιημένος πίνακας από (Heyman, 2010).

1.8. Συμπληρωματικοί προδιαθεσικοί παράγοντες

Η ευρωπαϊκή εταιρεία ουρογεννητικής ακτινολογίας έχει ορίσει ως παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση της CIN την προϋπάρχουσα νεφρική διαταραχή ιδιαίτερα όταν αυτή είναι δευτεροπαθής λόγω διαβητικής νεφροπάθειας, αλλά

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
19/06/2024 04:27:13 EEST - 3.133.114.36

επίσης την υπονατριαιμία, την αφυδάτωση, την συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, την ηλικία μεγαλύτερη από 70 έτη καθώς και την ταυτόχρονη λήψη νεφροτοξικών φαρμάκων (53-4).

Η αφυδάτωση αφορά την μείωση συνολικά του ύδατος του οργανισμού. Αυτό παρατηρείται ιδιαίτερα στους ηλικιωμένους οι οποίοι δεν λαμβάνουν αρκετά υγρά λόγω διαταραχής της αίσθησης της δίψας (55). Αλλά ο όρος αφυδάτωση γενικά υποδεικνύει ταυτόχρονη έλλειψη ύδατος και νατρίου με αποτέλεσμα την συρρίκνωση του εξωκυττάριου όγκου(56).

Ο «λειτουργικός» κυκλοφορούν όγκος αίματος μπορεί να οριστεί ως η σχετική πληρότητα του αρτηριακού δέντρου όπως αυτή καθορίζεται από την καρδιακή παροχή, τις περιφερικές αγγειακές αντιστάσεις και τον ολικό όγκο αίματος. Η μείωση του «λειτουργικού» κυκλοφορούντα όγκου αίματος μπορεί να συμβεί ως αποτέλεσμα συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας, μείωσης της συσταλτικής ικανότητας της αριστερής κοιλίας, υπότασης, ηπατικής κίρρωσης, νεφρωσικού συνδρόμου ή έλλειψης νατρίου(56).

Όταν εγχέεται το σκιαγραφικό ενδοφλέβια σε αφυδατωμένους ή/και υποβολαιμικούς ασθενείς στα νεφρικά σωληνάρια γίνεται υπεραπορρόφηση ύδατος και νατρίου προκαλώντας επιπλέον αύξηση της ενδοσωληναριακής συγκέντρωσης του σκιαγραφικού και λόγω της σχέσης συγκέντρωσης/γλοιότητας αυξάνεται δυσανάλογα η γλοιότητα του σωληναριακού υγρού. Γι’ αυτόν τον λόγο η αφυδάτωση και/ή η συρρίκνωση του όγκου (λόγω έλλειψης νατρίου μετά από παθολογικές απώλειες από το γαστρεντερικό, νεφρούς, δέρμα που συνδυάζονται με μη επαρκή πρόσληψη και μείωση του «λειτουργικού» κυκλοφορούντος όγκου αίματος), αποτελούν μείζονες παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση της CIN(57).

Έτσι η συμπληρωματική ενυδάτωση και η διόρθωση της έλλειψης όγκου αποτελούν πολύ σημαντικούς παράγοντες σε όλους τους ασθενείς που πρόκειται να υποβληθούν σε διαγνωστικές ή θεραπευτικές παρεμβάσεις που θα απαιτήσουν την ενδαγγειακή έγχυση σκιαγραφικών(58).

Η προχωρημένη ηλικία(59), η αναιμία(60), η σοβαρή συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, η μειωμένη συσταλτικότητα της αριστερής κοιλίας, η σήψη(61) καθώς και η μεταμόσχευση νεφρού αποτελούν συμπληρωματικούς παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση της CIN(62).

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
19/06/2024 04:27:13 EEST - 3.133.114.36

Σε μια ενδιαφέρουσα μελέτη των Ranucci και συν.(63) ο μετεγχειρητικός κίνδυνος για την εμφάνιση οξείας νεφρικής ανεπάρκειας μετά από καρδιοχειρουργική επέμβαση σε 423 ενήλικες ασθενείς, αυξανόταν ανάλογα με τον όγκο του χορηγούμενου σκιαγραφικού και ήταν πιο πιθανό να συμβεί όταν το χρονικό διάστημα που μεσολαβούσε ανάμεσα στην αγγειογραφία και την επέμβαση ήταν μικρό. Οι συγγραφείς συστήνουν στην δημοσίευση τους αυτή, να καθυστερεί η χειρουργική επέμβαση όπου αυτό είναι εφικτό περισσότερο από 24 ώρες μετά από την διαγνωστική παρέμβαση και να ελαχιστοποιείται η ποσότητα του σκιαγραφικού που χορηγείται.

Η ταυτόχρονη χρήση νεφροτοξικών φαρμάκων, όπως οι αμινογλυκοσίδες, η κυκλοσπορίνη Α, η αμφοτερικίνη, η σισπλατίνη, η διπυριδαμόλη καθώς και τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη αποτελούν αδιαμφισβήτητα προδιαθεσικούς παράγοντες για την εμφάνιση CIN.

Οι συγγραφείς πολλών μελετών υποστηρίζουν επίσης ότι οι ηλικιωμένοι ασθενείς που λαμβάνουν αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης (α-ΜΕΑ) καθώς και οι ανταγωνιστές της αγγειοτασίνης, ΙΙ (ΑΤ-ΙΙ), έχουν αυξημένες πιθανότητες να εμφανίσουν CIN(64-70). Σύμφωνα όμως με τις κατευθυντήριες οδηγίες kidney disease improving global outcomes (KDIGO), για την ομάδα εργασίας στην οξεία νεφρική βλάβη (guidelines for Acute Kidney Injury Work Group), τα δεδομένα είναι ανεπαρκή προκειμένου να συστηθεί η διακοπή αυτών των φαρμάκων πριν από την χορήγηση του σκιαγραφικού(71-2).

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
19/06/2024 04:27:13 EEST - 3.133.114.36

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΔΕΥΤΕΡΟ

Η ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΝΕΦΡΟΠΑΘΕΙΑΣ ΑΠΟ ΤΑ ΣΚΙΑΓΡΑΦΙΚΑ

2.1. Παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί πρόκλησης νεφροπάθειας από τα ενδαγγειακά σκιαγραφικά.

Οι υποκείμενοι μηχανισμοί της νεφροτοξικότητας που προκαλείται από τα παρεντερικώς χορηγούμενα σκιαγραφικά δεν έχουν πλήρως αποσαφηνιστεί και είναι πολλαπλοί. Όταν τα σκιαγραφικά εγχύονται ενδαγγειακά περνούν από το αγγειακό διαμέρισμα μέσω των τριχοειδών στον εξωκυττάριο χώρο. Αποβάλλονται δε πλήρως μέσω της σπειραματικής διήθησης, συγκεντρώνονται ακολούθως στον αυλό των νεφρικών σωληναρίων, καθιστώντας έτσι ορατό το ουροποιητικό σύστημα(73).

Η ενδαγγειακή έγχυση των σκιαγραφικών προκαλεί αρχικά μία αύξηση της νεφρικής αιματικής ροής που ακολουθείται από μια πιο παρατεταμένη μείωση της και συνδυάζεται επίσης με μείωση του ρυθμού της σπειραματικής διήθησης.

Στα εξωνεφρικά αγγεία τα ενδοφλέβια σκιαγραφικά προκαλούν παροδική αγγειοσύσπαση που ακολουθείται από μείωση των αγγειακών περιφερικών αντιστάσεων(73).

Τα ενδοφλέβια σκιαγραφικά προκαλούν νεφρική ισχαιμία ιδιαίτερα στην μυελώδη μοίρα του νεφρού. Η προσφορά οξυγόνου στο εξωτερικό τμήμα της μυελώδους μοίρας γενικά είναι πτωχή ακόμα και σε φυσιολογικές συνθήκες λόγω της απόστασης του τμήματος αυτού από τα κατιόντα ευθέα τριχοειδή τα οποία βρίσκονται παράλληλα με την αγκύλη του Henle. Το γεγονός αυτό συμβαίνει παρά την παρατηρούμενη υψηλή κατανάλωση οξυγόνου λόγω της σημαντικής ενεργητικής σωληναριακής επαναρρόφησης στα τμήματα S3 των εγγύς νεφρικών σωληναρίων καθώς και στο ανιόν σκέλος της αγκύλης του Henle που βρίσκονται στην ίδια μοίρα. Οι προσταγλανδίνες, το οξείδιο του αζώτου (NO) και η αδενοσίνη συνεχώς ρυθμίζουν την σωληναριακή μεταφορική δραστηριότητα σε συνθήκες χαμηλής προσφοράς οξυγόνου ενισχύοντας την τοπική αιματική ροή και ρυθμίζοντας σε χαμηλότερο επίπεδο την σωληναριακή μεταφορά(74).

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
19/06/2024 04:27:13 EEST - 3.133.114.36

Η διαταραχή ενός ή περισσοτέρων από αυτούς τους προφυλακτικούς μηχανισμούς μπορεί να προκαλέσει υποξία της μυελώδους μοίρας. Οι αιμοδυναμικές μεταβολές που προκαλούνται από τα σκιαγραφικά καθιστούν την υποξία του μυελού αρκετά σημαντική.

Επίσης τα ακτινολογικά σκιαγραφικά προκαλούν ωσμωτική διούρηση η οποία αυξάνει την προσφορά υγρών έχοντας ως αποτέλεσμα την σωληναρειακή επαναρρόφηση υγρών στο ανιόν σκέλος της αγκύλης του Henle και έτσι με αυτόν τον τρόπο αυξάνονται οι ανάγκες σε ενέργεια καθώς και η κατανάλωση οξυγόνου με αποτέλεσμα την επιδείνωση της υποξίας της μυελώδους μοίρας(4,75-6).

Η υποξία της μυελώδους μοίρας του νεφρού προκαλεί τον σχηματισμό ενεργών ριζών οξυγόνου, (ROS) (77-9) οι οποίες με την σειρά τους προκαλούν άμεση σωληναριακή βλάβη και αφετέρου αγγειακή ενδοθηλιακή βλάβη, ενώ επιπλέον εντείνουν την παρεγχυματική υποξία μέσω της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας(80-1).

Οι ROS προκαλούν μείωση του NO (77,82). Η αντίδραση ανάμεσα στο ανιόν του υπεροξειδίου των ROS και του νιτρικού οξειδίου οδηγούν στον σχηματισμό του πιο δραστικού οξειδωτικού, του υπεροξυνιτρώδους (peroxynitrite) το οποίο μπορεί να προκαλέσει μεγαλύτερη βλάβη στα ενδοθηλιακά κύτταρα (83).

Η χορήγηση ιωδιούχων σκιαγραφικών αυξάνει την παραγωγή των ROS και το οξειδωτικό stress στον νεφρό το οποίο με την σειρά του επιδεινώνει την βλάβη στις κυτταρικές μεμβράνες προκαλώντας τελικά κυτταρική απόπτωση και νέκρωση, ιδιαίτερα στο παχύ ανιόν σκέλος της μυελώδους μοίρας και στο S3 τμήμα των εγγύς νεφρικών σωληναρίων του εξωτερικού τμήματος της μυελώδους μοίρας(77).

Πρόσφατα ο Pisani και οι συν. (84) απέδειξαν ότι η ανασυνδυασμένη δυσμουτάση του υπεροξειδίου του μαγγανίου που χορηγήθηκε σε αρουραίους που είχαν λάβει το σκιαγραφικό diatrizoate κατάφερε να μειώσει το οξειδωτικό stress στον νεφρό αποτρέποντας έτσι την μείωση της GFR καθώς και την ιστολογικά επιβεβαιωμένη βλάβη του νεφρικού παρεγχύματος η οποία ακολουθεί την χορήγηση του ενδοφλέβιου σκιαγραφικού.

Επιπλέον τα ιωδιούχα σκιαγραφικά προκαλούν άμεση κυτταροτοξική βλάβη στα ενδοθηλιακά κύτταρα καθώς και στα κύτταρα των νεφρικών σωληναρίων οδηγώντας τα τελικά σε απόπτωση και νέκρωση (85). Η ενδαγγειακή έγχυση σκιαγραφικών προκαλεί άμεση ενδοθηλιακή βλάβη τα χαρακτηριστικά της οποίας

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
19/06/2024 04:27:13 EEST - 3.133.114.36

έχουν αναδειχθεί με το ηλεκτρονικό μικροσκόπιο: κυτταρική συρρίκνωση, προεκβολή του πυρήνα, θυριδοποίηση του ενδοθηλίου και σχηματισμό μικρολαχνών στην κυτταρική μεμβράνη καθώς και κυτταρική απόπτωση (86). Τα κατεστραμμένα ενδοθηλιακά κύτταρα συμβάλλουν στην μείωση του NO στα ευθέα αγγεία (82).

Μετά από την ενδαγγειακή χορήγηση ιωδιούχων σκιαγραφικών, αυτά διηθούνται από τα σπειράματα και ακολούθως συμπυκνώνονται στα νεφρικά σωληνάρια (λόγω της επαναρρόφησης του υγρού), έτσι τα νεφρικά σωληναρειακά κύτταρα εκτίθενται άμεσα στον βλαπτικό παράγοντα. Η προκαλούμενη βλάβη έχει παρατηρηθεί σε μελέτες απομονωμένων τμημάτων καθώς και σε καλλιέργειες κυττάρων και τεκμηριώνεται από την διάρρηξη της ακεραιότητας των κυττάρων και την απόπτωση.

Οι βιοχημικές αλλαγές στα κατεστραμμένα επιθηλιακά κύτταρα των σωληναρίων έχουν μελετηθεί κυρίως μέσω της αξιολόγησης των αλλαγών σε κύριες ενδοκυτταρικές οδούς σηματοδότησης που εμπλέκονται στην επιβίωση του κυττάρου, στον θάνατο και στην φλεγμονή σε καλλιέργειες νεφρικών σωληναριακών κυττάρων. Οι μεταβολές αυτές έχουν μελετηθεί σε πρωτογενή ανθρώπινα σωληναριακά κύτταρα καθώς και στα κύτταρα των ανθρώπινων εγγύς νεφρικών σωληναρίων, human kidney proximal tubule (HK-2) που έχουν εκτεθεί σε διαφορετικά σκιαγραφικά (6,87).

Έχει παρατηρηθεί επίσης η μείωση της κυτταρικής βιωσιμότητας δευτερογενώς μετά από μείωση της ενεργοποίησης /φωσφορυλίωσης της Akt και της extracellular-regulated kinase, (ERK ½), η οποία μπορεί να μετριαστεί με την επιμόλυνση των HK-2 κυττάρων με την ενεργοποιημένη μορφή της Akt (58). Στα HK-2 κύτταρα το οξειδωτικό stress προκαλεί αύξηση της φωσφορυλίωσης της Akt (89,90) αντίθετα από το αποτέλεσμα του σκιαγραφικού. Στα HK-2 κύτταρα τα σκιαγραφικά επηρεάζουν την ενεργοποίηση/απενεργοποίηση των μεταγραφικών παραγόντων, όπως ο FoxO3a και ο STAT3, που ελέγχουν τα γονίδια τα οποία εμπλέκονται στην απόπτωση και στον πολλαπλασιασμό του κυττάρου(88,91,92).

Οι μελέτες πειραματοζώων όπως και οι μελέτες εργαστηρίου υποδεικνύουν ότι τα ιωδιούχα σκιαγραφικά μπορούν άμεσα να προκαλέσουν απόπτωση των νεφρικών σωληναριακών κυττάρων μεσολαβούμενη από την κασπάση (93).

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
19/06/2024 04:27:13 EEST - 3.133.114.36

Η προκαλούμενη από τα σκιαγραφικά απόπτωση μπορεί επίσης να οφείλεται στην ενεργοποίηση των πρωτεϊνών του shock και στην ταυτόχρονη αναστολή των κυτταρο-προστατευτικών ενζύμων και προσταγλανδινών (94-5).

Σε φυσιολογικές συνθήκες η αντλία Na^+/Ca^{2+} (NCX) αποβάλλει τα ιόντα Ca^{2+} εκτός των νεφρικών επιθηλιακών σωληναριακών κυττάρων χρησιμοποιώντας την κλίση συγκέντρωσης των ιόντων Na^+ κατά μήκος της κυτταρικής μεμβράνης. Η διαδικασία αυτή διατηρεί χαμηλή την ενδοκυττάρια συγκέντρωση ιόντων Ca^{2+}.

Σε παθολογικές συνθήκες, όπως στην CIN, η NCX μπορεί αναστρέψιμα να εξωθεί Na^+ ενώ ταυτόχρονα να εισάγει μέσα στο κύτταρο $Ca^{2+,}$ οδηγώντας σε ενδοκυττάρια συσσώρευση ιόντων Ca^{2+}. Η ενδοκυττάρια συσσώρευση ιόντων Ca^{2+} θεωρείται ότι είναι ο κύριος παράγοντας στην ισχαιμική κυτταρική βλάβη καθώς και στην CIN (96-8).

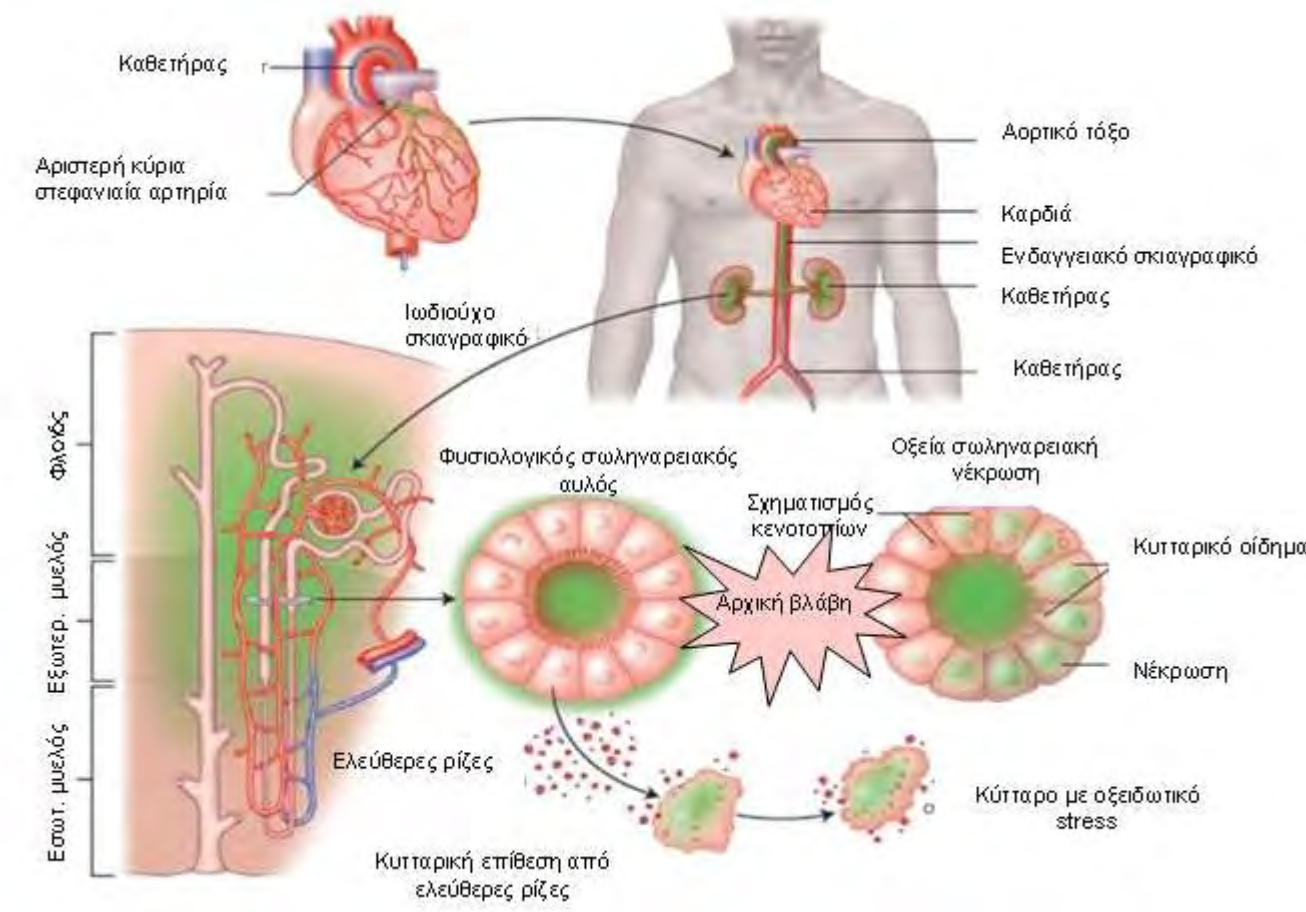
Όπως ήδη έχει αναφερθεί η συγκέντρωση του σκιαγραφικού αυξάνεται σημαντικά μέσα στον αυλό των σωληναρίων λόγω της σωληναριακής επαναρρόφησης του νερού. Έτσι η ωσμωτικότητα του σωληναριακού υγρού αυξάνει. Λόγω της εκθετικής σχέσης συγκέντρωσης/γλοιότητας, παρατηρείται μια δυσανάλογη αύξηση της γλοιότητας του σωληναριακού υγρού. Δεδομένου ότι ο ρυθμός ροής ενός υγρού μέσα από έναν σωλήνα αυξάνεται με την κλίση πίεσης και μειώνεται με την αντίσταση στην ροή και λόγω ότι η αντίσταση αυξάνεται ανάλογα με την γλοιότητα του υγρού, η αυξημένη γλοιότητα που προκαλείται από το σκιαγραφικό αυξάνει την ενδοσωληναριακή πίεση (11). Έτσι η ωσμωτική διούρηση που προκαλείται από το σκιαγραφικό αυξάνει την ενδοσωληναριακή πίεση προκαλώντας συνθήκες σωληναριακής απόφραξης η οποία εμπλέκεται στην σωληναριακή επιθηλιακή βλάβη και στην μείωση της GFR (76).

Επίσης ενδιαφέρον παρουσιάζει το αποτέλεσμα της επίδρασης των σκιαγραφικών στην μορφολογία των ερυθρών αιμοσφαιρίων (99-100). Επωάστηκαν ερυθρά αιμοσφαίρια με σκιαγραφικό και ακολούθως διαπιστώθηκε ότι τροποποιήθηκε η μορφολογία τους σχηματίζοντας εχινοκύτταρα και στοματοκύτταρα, γεγονός που έχει αρνητική συνέπεια στις ρεολογικές ιδιότητες του αίματος (101).

Πιο πρόσφατες μελέτες μάλιστα απέδειξαν ότι τα σκιαγραφικά επηρεάζουν τον σκελετό της κυτταρικής μεμβράνης των ερυθροκυττάρων. Συγκεκριμένα το iopromide προκαλεί δραστικές μεταβολές στο πλέγμα band-3 της σπεκτρίνης σε

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
19/06/2024 04:27:13 EEST - 3.133.114.36

σχέση με το iodixanol το οποίο μπορεί να προκαλεί μικροκυκλοφορικές διαταραχές (ιδιαίτερα σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο), καθώς και μεταβολές στην μεταφορά των αερίων, γεγονότα που εμπλέκονται στην παρατηρούμενη υποοξυγόνωση των ιστών(2,102).



Παθογένεια της νεφροπάθειας από τα σκιαγραφικά. Τροποποιημένο σχήμα από (McCullough et al, 2016).

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
19/06/2024 04:27:13 EEST - 3.133.114.36

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΤΡΙΤΟ

ΟΞΕΙΔΩΤΙΚΟ STRESS ΚΑΙ ΝΕΦΡΟΠΑΘΕΙΑ ΑΠΟ ΤΑ ΣΚΙΑΓΡΑΦΙΚΑ

3.1. Ο ρόλος των ελεύθερων ριζών οξυγόνου στην παθογένεια της νεφροπάθειας από τα ενδαγγειακά σκιαγραφικά.

Η νεφροπάθεια που προκαλείται από τα ενδαγγειακώς χορηγούμενα σκιαγραφικά αποτελεί παράδειγμα συνδυασμένης υποξικής και τοξικής νεφρικής παρεγχυματικής βλάβης, όπου η τελευταία προκαλείται θεωρητικά από τις ελεύθερες ρίζες οξυγόνου(77).

Η νεφρική οξυγόνωση μειώνεται σημαντικά μετά από την ενδαγγειακή χορήγηση των ακτινολογικών σκιαγραφικών. Στον νεφρικό μυελό η φυσιολογικά χαμηλή μερική πίεση του οξυγόνου μπορεί να μειωθεί από την επίδραση των ενδοφλέβιων σκιαγραφικών ακόμα περισσότερο όπως αυτό έχει φανεί από την χρήση μικροηλεκτροδίων οξυγόνου(80). Επίσης και με τεχνικές ανοσοφθορισμού έχει διαπιστωθεί η χαμηλή οξυγόνωση στην μυελώδη μοίρα του νεφρού μετά από την χορήγηση ενδαγγειακά σκιαγραφικού. Επίσης μη επεμβατικά έχει καταγραφεί η μείωση της οξυγόνωσης στο τμήμα αυτό του νεφρού με την χρήση της BOLD-MRI η οποία προσδιορίζει το ποσόν της αναχθείσας αιμοσφαιρίνης στους ιστούς(103). Η προκαλούμενη από τα σκιαγραφικά υποξία της μυελώδους μοίρας, κυρίως αντικατοπτρίζει την παροδική ενίσχυση της κατανάλωσης οξυγόνου για την πραγματοποίηση της σωληναρειακής μεταφοράς, μαζί με τις διαταραχές της νεφρικής μικροκυκλοφορίας(104). Η αιματική ροή στην μυελώδη μοίρα του νεφρού παρεμποδίζεται ιδιαίτερα μετά από την ενδαγγειακή χορήγηση των σκιαγραφικών ως αποτέλεσμα του νευροχυμικού αγγειοσυσπαστικού ερεθίσματος, στο οποίο συμπεριλαμβάνεται η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, η υπεργλοιότητα του αίματος στα ευθέα αγγεία του νεφρού, καθώς και η αυξημένη νεφρική, παρεγχυματική, μέση πίεση. Όπως έχει φανεί σε πειραματικά μοντέλα νεφροπάθειας από σκιαγραφικά, η διαταραγμένη ισορροπία του οξυγόνου μπορεί να οδηγήσει σε υποξεική βλάβη του μυελού που εκδηλώνεται ως απόπτωση ή νέκρωση. Η βλάβες είναι κυρίως εμφανείς στα ανιόντα σκέλη της μυελώδους μοίρας, καθώς και στα S3 τμήματα των εγγύς σωληναρίων εντός της εξωτερικής μοίρας του μυελού όπως

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
19/06/2024 04:27:13 EEST - 3.133.114.36

επίσης και στις θηλοειδείς δομές (104). Η λειτουργική αντίστοιχη διαταραχή είναι η πρώιμη απώλεια της φλοιο-μυελικής κλίσης του νατρίου, που ακολουθείται από μείωση του ρυθμού της σπειραματικής διήθησης. Όπως στους υγιείς ανθρώπους έτσι και στα υγιή πειραματόζωα τα ενδαγγειακά σκιαγραφικά δεν προκαλούν βλάβες, ενώ η βλάβη απαιτεί την ύπαρξη προδιαθεσικών παραγόντων. Οι περισσότεροι από αυτούς τους προδιαθεσικούς παράγοντες προκαλούν διαταραχή της νεφρικής μικροκυκλοφορίας με αποτέλεσμα την νεφρική παρεγχυματική ισχαιμία.

Η σωληναρειακή μεταφορά συνοδεύεται με τον σχηματισμό ελευθέρων ριζών οξυγόνου. Πράγματι τα ανιόντα σκέλη της μυελώδους μοίρας χαρακτηρίζονται από έναν εξαιρετικά πυκνό μιτοχονδριακό πληθυσμό και αποτελούν την μεγαλύτερη πηγή νεφρικών ROS, όπου το υπεροξείδιο δημιουργείται κυρίως από την μιτοχονδριακή NAD(P)H–οξειδάση(105). Οι σχηματισμένες ROS συμμετέχουν στις κυτταρικές διεργασίες σηματοδότησης στις φυσιολογικές συνθήκες, όπως είναι ο έλεγχος της απελευθέρωσης των ιόντων Ca^{2+}, ή η διαμόρφωση των διαφόρων μεσολαβητών καθώς και των κύριων μεταγραφικών παραγόντων, όπως είναι οι κινάσες της τυροσίνης, ο NFkB καθώς και οι HIF (hypoxia inducible factors)(106-9). Η δημιουργία των ROS στα σωληνάρια της μυελώδους μοίρας επίσης παίζουν έναν σημαντικό ρόλο στην ρύθμιση της τοπικής οξυγόνωσης, στην σωληναρειακή μεταφορά και μικροκυκλοφορία, μέσω των αποτελεσμάτων στην συγκέντρωση του NO και στην δραστηριότητα της σωληναρειακής μεταφοράς(110-3).

Η μυελική υποξία μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένο σχηματισμό ROS καθώς και οξειδωτικού stress. Η ανισορροπία ανάμεσα στους οξειδωτικούς και στους αντιοξειδωτικούς παράγοντες, με υπεροχή των οξειδωτικών, οδηγεί στην αποδιοργάνωση της οξειδοαναγωγικής σηματοδότησης και του ελέγχου με τελικό επακόλουθο την μοριακή βλάβη(114). Οι μηχανισμοί της αυξημένης παραγωγής ROS κατά την διάρκεια της υποξίας είναι σύνθετοι και μόνο μερικώς διευκρινισμένοι στους οποίους συμπεριλαμβάνονται αναγωγικά ισοδύναμα, καταλυτικά ένζυμα, μεταβατικά μέταλλα καθώς και φορείς ηλεκτρονίων όπως είναι οι κινόνες. Από την μια πλευρά η έλλειψη οξυγόνου μπορεί αρχικά να οδηγήσει στην μειωμένη παραγωγή ROS από τα μιτοχόνδρια, αλλά είναι πιθανό σε άλλο κυτταρικό διαμέρισμα να υπάρχει επάρκεια οξυγόνου για την αύξηση της

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
19/06/2024 04:27:13 EEST - 3.133.114.36

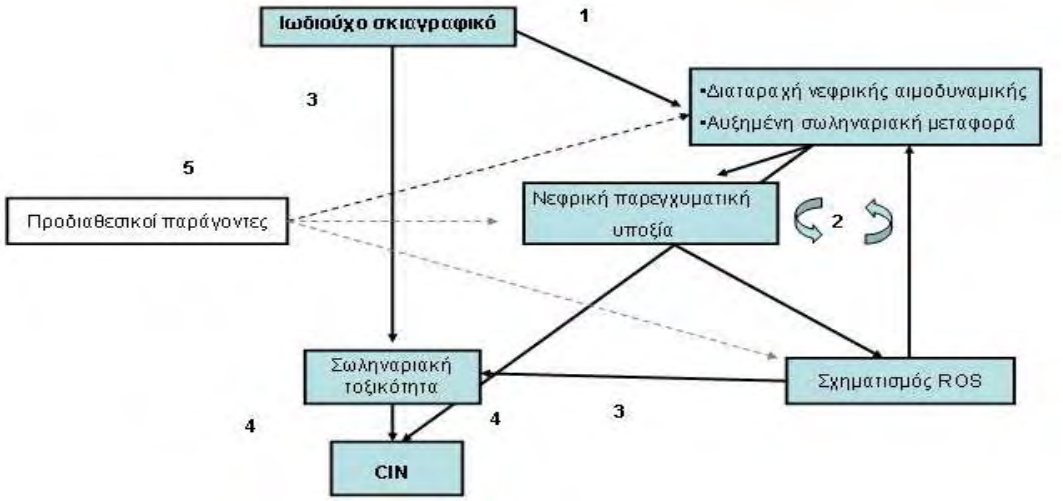
παραγωγής ROS (114). Ειδικότερα τα κατιόντα των μετάλλων (Fe^{2+}, Cu^{+}) σε διάφορα αναγωγικά-ευαίσθητα υποστρώματα, που έχουν αποδεσμευθεί από τα πρωτεϊνικά τους περιτυλίγματα, μπορούν να διεγείρουν την παραγωγή ROS και ειδικότερα να διευκολύνουν τον σχηματισμό της ιδιαίτερα τοξικής υδροξυλικής ρίζας από το υπεροξίδιο του υδρογόνου.

Το μιτοχονδριακό οξειδωτικό stress μπορεί να οδηγήσει σε μιτοχονδριακή δυσλειτουργία η οποία ευνοεί την ακόμα μεγαλύτερη παραγωγή ROS, η οποία προάγεται ακόμα περισσότερο από την επανοξυγόνωση(115).

Υπερβαίνοντας τις δυνατότητες παγίδευσης του κυττάρου αυτές οι τοξικές ελεύθερες ρίζες οξυγόνου, οδηγούν στην βλάβη που προκαλείται από το σύνδρομο ισχαιμίας-επαναιμάτωσης. Επί της ουσίας η κυτταρική βλάβη που οφείλεται στην υποξία, η οξειδωτική βλάβη μέσω των ROS, επηρεάζουν το μιτοχονδριακό και πυρηνικό DNA, τα λιπίδια των μεμβρανών καθώς και τις κυτταρικές πρωτεΐνες. Το πιο πρόδρομο μορφολογικό σημείο της υποξικής βλάβης των mTals, μπορεί να ελαχιστοποιηθεί με την παρεμπόδιση της μιτοχονδριακής αναπνευστικής αλυσίδας και των σχηματισμό των ROS, τονίζοντας τον κεντρικό ρόλο που παίζουν οι ROS στην παθογένεια της μυελώδους υποξικής βλάβης (116).

Συμπερασματικά λοιπόν μπορούμε να πούμε ότι οι ROS που παράγονται κατά την νεφρική υποξία που δημιουργείται από τα ενδαγγειακά χορηγούμενα σκιαγραφικά προκαλούν άμεση σωληναρειακή βλάβη, καθώς και βλάβη του ενδοθηλίου των αγγείων που με την σειρά τους επιτείνουν επιπλέον την παρεγχυματική υποξία λόγω της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας και της απορύθμισης της σωληναρειακής μεταφοράς(100).

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
19/06/2024 04:27:13 EEST - 3.133.114.36



Οι ελεύθερες ρίζες οξυγόνου και η παθογένεια της νεφροπάθειας από τα σκιαγραφικά. *(Τροποποιημένο σχήμα από Heyman, 2010). Η νεφροπάθεια από τα σκιαγραφικά αποτελεί παράδειγμα υποξικής/τοξικής σωληναρειακής βλάβης στην οποία οι ROS κατέχουν κεντρικό ρόλο. 1. Η χορήγηση του ενδοφλέβιου σκιαγραφικού επηρεάζει την αιμοδυναμική κατάσταση του νεφρού και προσωρινά αυξάνει το σωληναριακό μεταφορικό φορτίο. 2. Η επακόλουθη υποξία του μυελού πυροδοτεί έναν φαύλο κύκλο αυξημένης παραγωγής ROS, με αποτέλεσμα την δυσλειτουργία του ενδοθηλίου και της σωληναριακής μεταφοράς με αποτέλεσμα την επίταση υποξίας. 3. Οι ROS με τον ίδιο τρόπο προκαλούν άμεση σωληναριακή βλάβη. 4. Έτσι η νεφροπάθεια από τα σκιαγραφικά αντιπροσωπεύει συνδυασμένη υποξική και τοξική νεφρική σωληναριακή βλάβη, που σε μεγάλο βαθμό διαμεσολαβείται από τις ROS. 5. Οι παράγοντες κινδύνου που προδιαθέτουν σε CIN χαρακτηρίζονται από διαταραχή της ισορροπίας της οξυγόνωσης του μυελού με επακόλουθο την υποξία, από αυξημένη παραγωγή ROS και μειωμένη αποδόμησης τους.*

3.2. Η παραγωγή δραστικών μορφών οξυγόνου και οι παράγοντες κινδύνου για νεφροπάθεια από σκιαγραφικά

Οι παράγοντες κινδύνου που έχουν συνδεθεί με την εμφάνιση CIN, έχουν την τάση να προκαλούν υποξία στην μυελώδη μοίρα του νεφρού(74). Ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός ότι οι παράγοντες αυτοί είτε σχετίζονται με τον ασθενή είτε με την διαδικασία που αφορά την πραγματοποίηση της ακτινολογικής εξέτασης

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
19/06/2024 04:27:13 EEST - 3.133.114.36

χαρακτηρίζονται από την αυξημένη παραγωγή ROS. Η χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, που αποτελεί τον κυριότερο παράγοντα για την πρόκληση CIN, χαρακτηρίζεται από ελαττωματικά αντιοξειδωτικά συστήματα και από αυξημένο οξειδωτικό stress(117-9). Τα συστήματα παγίδευσης των ROS όπως είναι το SOD, η καταλάση και η γλουταθειόνη μειώνονται στα αφυδατωμένα πειραματόζωα, καθιστώντας τα πιο ευάλωτα στις καταστροφικές συνέπειες των οξέως παραγόμενων ROS κατά την διάρκεια ακτινολογικών εξετάσεων. Επιπλέον αυξημένος σχηματισμός ROS έχει αναφερθεί σε κλινικές καταστάσεις που χαρακτηρίζονται από μείωση του κυκλοφορούντος όγκου αίματος όπως είναι η καρδιακή ανεπάρκεια και οι ηπατικοί νόσοι (120-1).

Η αυξημένη παραγωγή ROS θεωρητικά είναι υπεύθυνη για την ανάπτυξη της υποξίας στο διαβητικό νεφρικό παρέγχυμα. Η υπέρταση επίσης συνοδεύεται με μειωμένη οξυγόνωση της μυελώδους μοίρας του νεφρού καθώς και με αυξημένη παραγωγή υπεροξειδίου από τα mTALs(122-4). Η αυξημένη παραγωγή ROS έχει επίσης παρατηρηθεί στην αναιμία, στο γήρας, στο ανδρικό φύλο, στην υπερχοληστερολαιμία και στην αθηροσκλήρωση, στους βαρέως πάσχοντες ασθενείς με συστηματική φλεγμονή, στους ασθενείς με μεταμοσχευμένους νεφρούς, στην ραβδομυόλυση, καθώς και στην νεφροτοξική οξεία νεφρική ανεπάρκεια(125-7). Ανάμεσα στους προδιαθεσικούς παράγοντες που σχετίζονται με την διαδικασία, η παραγωγή των ROS βρέθηκε ότι είναι ανάλογη με την ποσότητα του σκιαγραφικού που έχει χορηγηθεί. Επίσης τελευταία ανευρέθηκε ότι οι επείγουσες παρεμβάσεις σε αιμοδυναμικά ασταθείς ασθενείς, όπως η πρωτογενής παρέμβαση στα στεφανιαία αγγεία, συνδέονται με αυξημένη παραγωγή ROS(128-130). Θεωρητικά σε όλες αυτές τις παρεμβάσεις η παραγωγή των ROS διαταράσσει την ισορροπία του οξυγόνου στην μυελώδη μοίρα του νεφρού και αδρανοποιεί τους ομοιοστατικούς μηχανισμούς οι οποίοι διατηρούν την οξυγόνωση στην μυελώδη μοίρα του νεφρού μετά από την χορήγηση σκιαγραφικού σε ασθενείς χωρίς προδιαθεσικούς παράγοντες(80).

Συμπερασματικά λοιπόν όπως περιγράφηκε παραπάνω τα διαταραγμένα αντιοξειδωτικά συστήματα σε προδιαθεσικούς παράγοντες μπορούν επιπλέον να εντείνουν την προκαλούμενη από τα ενδαγγειακά σκιαγραφικά παραγωγή των ROS από τον νεφρό.

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
19/06/2024 04:27:13 EEST - 3.133.114.36

Παράγοντες κινδύνου για νεφροπάθεια από σκιαγραφικά με μαρτυρίες για αυξημένο σχηματισμό ελεύθερων ριζών οξυγόνου.

Ενδογενείς προδιαθεσικοί παράγοντες (σχετιζόμενοι με τον ασθενή)

- Προϋπάρχουσα νεφρική ανεπάρκεια
- Σακχαρώδης διαβήτης
- Μείωση του δραστικού κυκλοφορούντος όγκου αίματος
  - Αφυδάτωση, υπόταση
  - Καρδιακή ανεπάρκεια, κίρρωση, νεφρωσικό σύνδρομο
- Υπέρταση
- Υπερλιπιδαιμία
- Αθηροσκλήρωση
- Αναιμία
- Μεταμοσχευμένος νεφρός
- Προχωρημένη ηλικία
- Ανδρικό φύλο
- Άλλα νεφροτοξικά φάρμακα
  - Εξωγενή: νεφροτοξικά φάρμακα
  - Ενδογενή: χρωστικές της αίμης
- Συστηματική φλεγμονή

Εξωγενείς προδιαθεσικοί παράγοντες

- Μεγάλη ποσότητα σκιαγραφικού
- Πρωτοπαθείς παρεμβάσεις των στεφανιαίων αρτηριών

Τροποποιημένος πίνακας από (Heyman, 2010).

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
19/06/2024 04:27:13 EEST - 3.133.114.36

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΤΕΤΑΡΤΟ

4.1. ΓΕΝΙΚΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΡΟΛΗΨΗ ΤΗΣ CIN

4.1.1. Διακοπή άλλων νεφροτοξικών φαρμάκων

Γενικά η CIN δεν είναι τόσο συχνή όσο πιστευόταν ότι ήταν πριν από μερικά χρόνια. Παρόλα αυτά όμως στους ασθενείς υψηλού κινδύνου εμφανίζει μεγαλύτερη συχνότητα. Το γεγονός αυτό κάνει απαραίτητη την χρήση όλων των δυνητικών προφυλάξεων προκειμένου να αποφευχθεί.

Αρχικά στους ασθενείς υψηλού κινδύνου κρίνεται σκόπιμη η παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας πριν από την χορήγηση του σκιαγραφικού και καθημερινά για τις επόμενες 5 ημέρες(26).

Όπου είναι εφικτό καλό είναι να διακόπτονται τα νεφροτοξικά φάρμακα, (όπως αμινογλυκοσίδες, βανκομυκίνη, αμφοτερικίνη Β, δυπιριδαμόλη, μετφορμίνη, καθώς και τα μη στερινοειδή αντιφλεγμονώδη), στους ασθενείς που πρόκειται να λάβουν σκιαγραφικά(3).

Αν οι αμινογλυκοσίδες κριθούν απαραίτητες συστήνεται να ακολουθηθούν οι Ευρωπαϊκές συστάσεις καλής πρακτικής για την νεφρική λειτουργία (European Renal Best Practice). Πιο συγκεκριμένα συστήνεται η θεραπεία με αμινογλυκοσίδες να γίνεται με μία δόση και παρακολούθηση των επιπέδων τους στο αίμα(131).

Ιδιαίτερη προσοχή απαιτεί η θεραπεία με τον υπογλυκαιμικό παράγοντα μετφορμίνη που χρησιμοποιείται στην θεραπεία του σακχαρώδη διαβήτη τύπου ΙΙ, η οποία διεγείρει την παραγωγή από το έντερο του γαλακτικού οξέος. Η μετφορμίνη απεκκρίνεται σχεδόν αναλλοίωτη από τους νεφρούς, έτσι αν ο ασθενής παρουσιάσει CIN αυτή κατακρατείται και μπορεί να προκαλέσει σοβαρή γαλακτική οξέωση που μπορεί να αποβεί θανατηφόρος. Καλό είναι το φάρμακο να διακόπτεται 12 ώρες από την χορήγηση του σκιαγραφικού και να λαμβάνεται τουλάχιστον 36 ώρες μετά από την λήψη του σκιαγραφικού ή ακόμα και αργότερα αν η κρεατινίνη του ορού δεν έχει επιστρέψει στην αρχική τιμή της(132).

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
19/06/2024 04:27:13 EEST - 3.133.114.36

4.1.2. Επιλογή του σκιαγραφικού-δόση χορήγησης

Σημαντικό θεωρείται επίσης να επιλέγεται το λιγότερο νεφροτοξικό ιωδιούχο σκιαγραφικό. Έτσι όπως ήδη έχει αναφερθεί το iodixanol (IOCM), και το iopamidol (LOCM), θεωρούνται τα σκιαγραφικά επιλογής για την μείωση του κινδύνου της νεφροπάθειας από σκιαγραφικά(133).

Η επόμενη προφύλαξη είναι η χρήση της μικρότερης απαραίτητης δόσης σκιαγραφικού. Η χορήγηση μεγάλων δόσεων και πολλαπλών εγχύσεων σε διάστημα μικρότερο των 72 ωρών αποτελούν παράγοντες κινδύνου για CIN(134-5). Υψηλές δόσεις σκιαγραφικών απαιτούνται στις στεφανιογραφίες καθώς και στις διαδερμικές παρεμβάσεις. Ευτυχώς η εφαρμογή των νεώτερων τεχνικών έχει διευκολύνει την γρηγορότερη απεικόνιση με αποτέλεσμα την χρήση λιγότερης ποσότητας ενδοφλέβιου σκιαγραφικού καθώς μειώνεται ο χρόνος που απαιτείται να χορηγηθεί το σκιαγραφικό(136-41).

Παράλληλα υπάρχουν κάποιοι αλγόριθμοι που υπολογίζουν την λιγότερο νεφροτοξική δόση. Έτσι είναι (α) ο τύπος Cigarroa, 5ml σκιαγραφικού/Kg b.w/κρεατινίνη ορού (mg/dl), με την μέγιστη επιτρεπόμενη δόση για διαγνωστική στεφανιογραφία τα 300ml(142). (β) ο τύπος Laskey, όπου ο όγκος του σκιαγραφικού/eGFR με cut-off point της σχέσης στα 3,7 για τις διαδερμικές παρεμβάσεις των στεφανιαίων αρτηριών(143). Πρόσφατα το cut-off point έχει τεθεί στα 2,0. Έτσι για τιμή της σχέσης μικρότερης του 2,0, η CIN αποτελεί σπάνια επιπλοκή των διαδερμικών παρεμβάσεων των στεφανιαίων αρτηριών, ενώ αυξάνεται δραματικά για τιμές της σχέσης μεγαλύτερες από 3,0. (γ) η σχέση των γραμμαρίων του ιωδίου προς τον ρυθμό eGFR. Τιμή σχέσης 1,42 ή ακόμα καλύτερα 1,0 μπορεί να δρα προφυλακτικά στην πρόκληση CIN(141).

4.1.3. Ενυδάτωση

Η τρίτη κατά σειρά αλλά πολύ σημαντική προφύλαξη είναι η επαρκής ενυδάτωση του ασθενούς(144-5). Είναι σημαντικό να ενυδατώνεται καλά ο ασθενής πριν από την λήψη του σκιαγραφικού. Συστήνεται να χορηγούνται στον ασθενή 500ml νερού διεντερικά πριν και 2.500 ml για 24 ώρες μετά από την λήψη του σκιαγραφικού ούτως ώστε να εξασφαλισθεί παραγωγή ούρων τουλάχιστον 1ml/min σε έναν μη

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
19/06/2024 04:27:13 EEST - 3.133.114.36

αφυδατωμένο ασθενή(146). Σε υψηλού κινδύνου ασθενείς είναι χρήσιμο η ενυδάτωση να γίνεται ενδοφλέβια με φυσιολογικό ορό N/S 0,9% και με ρυθμό 1ml/Kgr σωματικού βάρους/ώρα, αρχίζοντας 6-12 ώρες πριν από την έγχυση του σκιαγραφικού, συνεχίζοντας το για 12-24 ώρες μετά, εξασφαλίζοντας ότι η ροή των ούρων είναι η κατάλληλη και ότι το καρδιαγγειακό σύστημα του το επιτρέπει(144).

Η αύξηση της παραγωγής ούρων που ακολουθεί την ενυδάτωση μπορεί να περιορίσει την διάρκεια επαφής του σκιαγραφικού με τα επιθηλιακά κύτταρα των νεφρικών σωληναρίων και κατά συνέπεια την κυτταροτοξικότητα του(147-8).

Μερικοί ερευνητές αναφέρουν καλύτερα αποτελέσματα χρησιμοποιώντας διάλυμα διττανθρακικού νατρίου αντί για διάλυμα χλωριούχου νατρίου: 154 mEq/L διαλύματος διττανθρακικού νατρίου με δόση φόρτισης 3 ml/kg b.w/ώρα για μία ώρα πριν από την χορήγηση σκιαγραφικού, που ακολουθείται από 1ml/Kg/ώρα για 6 ώρες κατά την διάρκεια και μετά από την διαδικασία(149-58).

Η αύξηση της έκκρισης των διττανθρακικών μπορεί να μειώσει την οξύτητα των ούρων μειώνοντας έτσι την παραγωγή και εξουδετερώνοντας τις ελεύθερες ρίζες οξυγόνου(152-3, 159-61).

Από την άλλη πλευρά άλλοι ερευνητές δεν διαπίστωσαν κάποιο πλεονέκτημα από την χρήση του διαλύματος διττανθρακικού νατρίου σε σχέση με το διάλυμα χλωριούχου νατρίου(162-5). Οι κατευθυντήριες ευρωπαϊκές οδηγίες, (European Renal Best Practice), συστήνουν ενυδάτωση είτε με ισότονο χλωριονατριούχο διάλυμα, είτε με διάλυμα διττανθρακικού νατρίου στους ασθενείς που εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο για την εμφάνιση CIN.

α. Ισότονος φυσιολογικός ορός – ημι-ισότονος

Ο ημι-ισότονος φυσιολογικός ορός (0,45%) επιλέγεται πολλές φορές για ενυδάτωση σε σχέση με τον ισότονο φυσιολογικό ορό ο οποίος όχι μόνο αυξάνει το μεταφόρτιο λόγω αύξησης στο πλάσμα των ιόντων νατρίου (Na^+), (154mEq στον ισότονο σε σχέση με 142 mEq στον ημι-ισότονο), αλλά επίσης προκαλεί και οξέωση λόγω της μείωσης των H_2CO_3 και αύξηση των ιόντων H^+ και Cl^- (154 mEq στον ισότονο σε σχέση με 101 mEq του πλάσματος). Σε μεγάλη τυχαιοποιημένη μελέτη με 1.620 ασθενείς όμως οι Mueller και συν.(166) απέδειξαν ότι η ενυδάτωση με ισότονο φυσιολογικό ορό είναι πιο αποτελεσματική σε σχέση με τον ημι-ισότονο στην μείωση της συχνότητας της νεφροπάθειας από σκιαγραφικά [συχνότητα 6 στους

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
19/06/2024 04:27:13 EEST - 3.133.114.36

809 ασθενείς (0,7%) στην ομάδα του ισότονου φυσιολογικού ορού έναντι 16 από τους 811 ασθενείς (2,0%) στην ομάδα του ημι-ισότονου φυσιολογικού ορού + 5% γλυκόζη, P=0,004].

β. Ισότονος φυσιολογικός ορός – διττανθρακικό νάτριο

Οι Marten και συν.(167) ανακοίνωσαν τα ευεργετικά αποτελέσματα του διαλύματος διττανθρακικού νατρίου στην πρόληψη της νεφροπάθειας από σκιαγραφικά σε τυχαιοποιημένη μελέτη 119 ασθενών με ήπια νεφρική ανεπάρκεια (βασική τιμή κρεατινίνης του ορού >1,1mg/dl). Οι συγγραφείς ανακοίνωσαν ότι η συχνότητα της νεφροπάθειας από σκιαγραφικά ήταν σημαντικά μικρότερη στην ομάδα των ασθενών που έλαβαν ενυδάτωση με 154 mEq διττανθρακικού νατρίου μία ώρα πριν (3ml/kgr/h) και τρεις ώρες μετά από την χορήγηση του μη ιονικού σκιαγραφικού iopamidol, σε σχέση με αυτούς τους ασθενείς που έλαβαν ενυδάτωση με ισότονο φυσιολογικό ορό στην ίδια δόση [ένας στους 60 ασθενείς (1,7%) στην ομάδα του διττανθρακικού νατρίου έναντι 8 στους 59 (13,6%) στην ομάδα του φυσιολογικού ορού].

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
19/06/2024 04:27:13 EEST - 3.133.114.36

4.2. ΕΙΔΙΚΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΡΟΛΗΨΗ ΤΗΣ CIN

4.2.1. Η χρήση των αντιοξειδωτικών παραγόντων

α. Ν-ακετυλο-κυστεΐνη

Οι ελεύθερες ρίζες οξυγόνου, παίζουν σημαντικό ρόλο στην νεφροτοξικότητα των ιωδιούχων σκιαγραφικών. Έτσι η χορήγηση αντιοξειδωτικών μπορεί να δρα προστατευτικά στην πρόληψη της CIN. Η N-ακετυλο-κυστεΐνη (Nac) αποτελεί την πρώτη αντιοξειδωτική ουσία που μελετήθηκε με στόχο την νεφροπροστασία από τα ενδοφλέβια σκιαγραφικά. Η δράση της είναι διπλή: αφενός παγιδεύει τις ελεύθερες ρίζες οξυγόνου, αφετέρου ενισχύει το αγγειοδιασταλτικό αποτέλεσμα του οξειδίου του αζώτου(26, 52,168).

Υπάρχει ισχυρή υποψία ότι οι ισχαιμικές καταστάσεις που συνδέονται με νεφρική αγγειοσύσπαση εμπλέκονται στην αιτιολογία της νεφροπάθειας από σκιαγραφικά. Στην διάρκεια της ισχαιμίας το ATP μειώνεται σημαντικά καθώς η σύνθεση της υποξανθίνης αυξάνεται στον νεφρικό ιστό. Η υποξανθίνη μεταβολίζεται από την οξειδάση της ξανθίνης στην διάρκεια της επαναιμάτωσης σε ξανθίνη με ταυτόχρονη απελευθέρωση κυτταροτοξικών ελεύθερων ριζών οξυγόνου προκαλώντας νεφρική βλάβη. Έτσι η αναστολή της σύνθεσης και/ή της δράσης των ROS αποτελεί μια αποτελεσματική προσέγγιση στην πρόληψη της ισχαιμικής νεφρικής βλάβης(169). Έτσι λοιπόν βάση της υπόθεσης ότι η νεφροπάθεια από σκιαγραφικά είναι το αποτέλεσμα νεφρικής ισχαιμίας πολλοί ερευνητές έχουν ελέγξει τα αποτελέσματα των αναστολέων της οξειδάσης της ξανθίνης ή των αντιοξειδωτικών για την πρόληψη της νεφροπάθειας από τα σκιαγραφικά(170).

Ο Katholi και συν. (171) έχουν αναδείξει σε 39 ασθενείς ότι η συγκέντρωση της ξανθίνης των ούρων αυξάνεται περίπου κατά 1,6 φορές 48 ώρες μετά από την χορήγηση των ενδοφλέβιων σκιαγραφικών. Επίσης ανέδειξαν ότι η εντερική λήψη της αλλοπουρινόλης, ενός αναστολέα της ξανθίνης, καταπιέζει την έκκρισης της ξανθίνης στα ούρα, ενώ παράλληλα προκαλεί μια ήπια και όχι σημαντική αναστολή της μείωσης της κάθαρσης κρεατινίνης που συνδέεται με τα σκιαγραφικά (μείωση κατά 40% στην ομάδα της αλλοπουρινόλης σε σχέση με την 79% μείωση στην ομάδα ελέγχου).

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
19/06/2024 04:27:13 EEST - 3.133.114.36

Από την άλλη πλευρά οι Tepel και συν.(172) αρχικά βρήκαν ότι η Nac είναι δυνητικά χρήσιμη στην πρόληψη της νεφροπάθειας από σκιαγραφικά. Σε τυχαιοποιημένη μελέτη 83 ασθενών με μέση τιμή κρεατινίνης ορού 1,3mg/dl φάνηκε ότι η από του στόματος χορήγηση Nac (600mg δύο φορές την ημέρα για 3 ημέρες), σε συνδυασμό με ενυδάτωση με ημι-ισότονο φυσιολογικό ορό πριν και μετά την χορήγηση του σκιαγραφικού, μειώνει σημαντικά την συχνότητα της νεφροπάθειας από σκιαγραφικά. Η νεφροπάθεια από τα σκιαγραφικά από τους συγκεκριμένους ερευνητές ορίστηκε ως η αύξηση της κρεατινίνης του ορού κατά τουλάχιστον 0,5mg/dl εντός 48 ωρών από την χορήγηση του σκιαγραφικού, [1 από 41 ασθενείς (2%) στην ομάδα της Nac σε σχέση με 9 από 42 ασθενείς (21%) στην ομάδα ελέγχου, P=0,01]. Επίσης ανέδειξαν ότι η μέση τιμή της κρεατινίνης του ορού μειώθηκε σημαντικά (P<0,001) στις 48 ώρες μετά από την χορήγηση του σκιαγραφικού στην ομάδα της Nac, ενώ δεν άλλαξε στην ομάδα ελέγχου. Ακολούθως ένας σημαντικός αριθμός κλινικών μελετών διεξήχθησαν προκειμένου να επιβεβαιώσουν την αποτελεσματικότητα της λήψης από του στόματος Nac ως προφυλακτικού παράγοντα έναντι της νεφροπάθειας από σκιαγραφικά. Παρόλα αυτά τα αποτελέσματα είναι αντιφατικά. Πρόσφατα δημοσιεύτηκαν μερικές μετααναλύσεις των αποτελεσμάτων που εξήχθησαν από τις διάφορες τυχαιοποιημένες μελέτες. Οι μετααναλύσεις αυτές δείχνουν ότι η Nac είναι αποτελεσματική στην πρόληψη της νεφροπάθειας από τα σκιαγραφικά, αν και τα αποτελέσματα των Pannu και συν.(173) που ανέλυσαν τα δεδομένα από 15 μελέτες ανέδειξαν ότι τα αποτελέσματα της από του στόματος χορηγούμενης Nac είναι κοντά στα όρια της στατιστικής σημαντικότητας (P=0,049).

Επιπλέον αρκετές μελέτες έγιναν προκειμένου να αξιολογήσουν την επίδραση της ενδοφλέβιας χορήγησης της Nac στην πρόληψη της νεφροπάθειας από τα σκιαγραφικά.

Οι Baker και συν.(174) έδειξαν σε τυχαιοποιημένη μελέτη που σύγκριναν τα αποτελέσματα της ενδοφλέβιας χορήγησης Nac (έγχυση 150mg σε διάρκεια 30min πριν από την χορήγηση του σκιαγραφικού καθώς και 50mg σε διάρκεια 4 ωρών μετά από την χορήγηση του ενδοφλέβιου σκιαγραφικού), με αυτούς που έλαβαν μόνο ενυδάτωση. Συνολικά συμπεριλήφθησαν στην μελέτη 80 ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια (RAPID study) και έδειξαν ότι η νεφροπάθεια από σκιαγραφικά ήταν

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
19/06/2024 04:27:13 EEST - 3.133.114.36

σημαντικά μικρότερη στην ομάδα της ενδοφλέβιας χορήγησης Nac [2 από τους 41 ασθενείς (5%) στην ομάδα της Nac σε σχέση με 8 από 39 ασθενείς (21%) στην ομάδα της ενυδάτωσης P=0,045]. Αντίθετα οι Webb και συν.(175) σε τυχαιοποιημένη μελέτη ανέφεραν ότι δεν διαπιστώθηκε προφυλακτική δράση της ενδοφλέβιας χορήγησης Nac σε συνδυασμό με την ενυδάτωση. Στην μελέτη αυτή η εφάπαξ ενδοφλέβια χορήγηση της Nac (500mg άμεσα πριν από την έγχυση του σκιαγραφικού) δεν μείωσε σημαντικά την νεφροπάθεια από τα σκιαγραφικά που είχε ορισθεί ως η αύξηση της κρεατινίνης του ορού κατά ≥0,5mg/dL [16 από 220 ασθενείς (7,3%) στην ομάδα της Nac σε σχέση με 13 ασθενείς από 227 (5,7%) στην ομάδα της ενυδάτωσης].

Σε πρόσφατη επίσης τυχαιοποιημένη μελέτη με 180 ασθενείς(176) οι οποίοι υποβλήθηκαν σε διαδερμική παρέμβαση των στεφανιαίων αγγείων φάνηκε ότι η Nac δεν είχε καμία επίδραση στην μακροχρόνια έκβαση των ασθενών παρά την σημαντική μείωση της συχνότητας της νεφροπάθειας από τα σκιαγραφικά. Στην μελέτη αυτή η από του στόματος λήψη Nac μείωσε σημαντικά την συχνότητα της νεφροπάθειας από τα σκιαγραφικά η οποία είχε ορισθεί ως η αύξηση της κρεατινίνης του ορού κατά κατά ≥0,5mg/dL (3,6% των ασθενών στην ομάδα που έλαβε Nac έναντι 15,3% των ασθενών στην ομάδα ελέγχου, P=0,02, αλλά η θεραπεία με Nac δεν μείωσε καθόλου την συχνότητα των εντός του νοσοκομείου «παρενεργειών» όπως είναι η θνητότητα, το έμφραγμα του μυοκαρδίου και η επείγουσα θεραπεία υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας, [7 από 95 ασθενείς (7,4%) στην ομάδα που έλαβε Nac έναντι 3 από 85 ασθενείς στην ομάδα ελέγχου].

Επιπλέον οι μαρτυρίες για την προφυλακτική δράση της Nac έναντι της in vivo ή της in vitro νεφρικής βλάβης που προκαλείται από τα σκιαγραφικά είναι λιγοστές. Η ενδοφλέβια χορήγηση iohexol προκαλεί στα ποντίκια νεφρικό σωληναριακό σχηματισμό κενοτοπίων ο οποίος δεν αναστέλλεται από την Nac(177).

Επιπλέον η Nac δεν έχει καμία επίδραση στην μεταβολή της κρεατινίνης του ορού μετά από την έγχυση του ιονικού παράγοντα iothalamate στα ποντίκια τα οποία έλαβαν πριν την χορήγηση του σκιαγραφικού ινδομεθακίνη και L-NAME αν και ο αντιοξειδωτικός παράγοντας ανέστρεψε την μείωση της νεφρικής αιματικής ροής μετά από την χορήγηση του iothalamate(178). Η έκθεση καλλιεργημένων νεφρικών

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
19/06/2024 04:27:13 EEST - 3.133.114.36

σωληναριακών κυττάρων στον παράγοντα amidotrizoate προκαλεί απόπτωση, η οποία δεν επηρεάζεται από την χορήγηση της Nac(179).

Αντίθετα η Nac είναι αποτελεσματική στην ελαχιστοποίηση της νεφρικής βλάβης που προκαλείται από την ισχαιμία-επαναιμάτωση σε μονόπλευρα νεφρεκτομηθέντα ποντίκια(180).

Συμπληρωματικά η Nac προστατεύει τα καλλιεργημένα νεφρικά σωληναριακά κύτταρα από την κυτταρική βλάβη που προκαλείται από το υπεροξείδιο του υδρογόνου(181).

Ο Lee και συν.(182) τοποθέτησαν εμβρυικά νεφρικά κύτταρα σε διάλυμα τριών διαφορετικών σκιαγραφικών, του ιονικού HOCM ioxithalamate, του μη ιονικού LOCM iopromide και του IOCM iodixanol. Όλα αυτά τα σκιαγραφικά προκάλεσαν σημαντική μείωση της κυτταρικής βιωσιμότητας στις 24 ώρες (P<0,001). Η βραχείας διάρκειας προγενέστερη παραμονή σε διάλυμα Nac βελτίωσε σημαντικά την κυτταρική βιωσιμότητα σε σχέση με την μη προγενέστερη χορήγηση Nac (P<0,001). Παρά τα διφορούμενα αποτελέσματα που παρατηρήθηκαν σε υψηλού κινδύνου ασθενείς με είτε δόση 600mg per os δύο φορές την ημέρα αρχίζοντας από την προηγούμενη ημέρα και συνεχίζοντας έως και την ημέρα της χορήγησης του σκιαγραφικού είτε με ενδοφλέβια χορήγηση 150 mg/Kg μισή ώρα πριν από την εξέταση ή 50mg/kg χορηγούμενα για 4 ώρες.

Τρεις διαφορετικές μέθοδοι για την πρόληψη της CIN συγκρίθηκαν πριν από μερικά χρόνια από τον Briguori και συν.(183) σε 326 ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο: οι 111 έλαβαν ενυδάτωση με 0,9% NaCl ορό και Nac, οι 108 έλαβαν διττανθρακικό νάτριο και Nac και οι 107 ενυδάτωση με 0,9% NaCl ορό, ασκορβικό οξύ και Nac. Η μέση ποσότητα του σκιαγραφικού (iodixanol) που χορηγήθηκε ήταν 179+/-102, 169+/-92 και 169+/- 94ml (p=0,69) αντίστοιχα. Ο κίνδυνος για πρόκληση CIN ήταν παραπλήσιος στις 3 ομάδες με αντίστοιχα risk scores 9,1+/-3,4, 9,5+/-3,6, και 9,3+/-3,6; P=0,21. CIN προκλήθηκε στους 11 από τους 111 ασθενείς (9,9%) στην ομάδα με την λήψη συμπληρωματικής ενυδάτωσης και Nac, σε 2 από 108 ασθενείς (1,9%) μετά από την λήψη διττανθρακικών και Nac, και σε 11 από 107 (10%) μετά από την λήψη συμπληρωματικής ενυδάτωσης, ασκορβικού οξέος και Nac. Οι ερευνητές έβγαλαν το συμπέρασμα ότι η προφυλακτική λήψη διττανθρακικού νατρίου και Nac είναι ανώτερη σε σχέση με τις δύο άλλες μεθόδους προφύλαξης.

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
19/06/2024 04:27:13 EEST - 3.133.114.36

Σε άλλη μελέτη των Poletti και συν.(184) από τους 87 ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια που υποβλήθηκαν σε επείγουσα CT, οι 43 ενυδατώθηκαν και έλαβαν ενδοφλέβια 900 mg Nac. Οι υπόλοιποι 44 μόνο ενυδατώθηκαν. Παρατηρήθηκε 25% ή και μεγαλύτερη αύξηση της κρεατινίνης του ορού στους 2 από τους ασθενείς της πρώτης ομάδας και σε 9 από τους ασθενείς της δεύτερης ομάδας. Παρόλα αυτά διαπιστώθηκε 25% ή μεγαλύτερη αύξηση της συγκέντρωσης συστατίνης-C του ορού σε 7 και 9 ασθενείς αντίστοιχα. Αυτή η διαφορά ανάμεσα στα αποτελέσματα της χορήγησης Nac στην συγκέντρωσης της κρεατινίνης και της συστατίνης-C του ορού οδήγησαν τους συγγραφείς να προτείνουν ότι η χορήγηση της Nac εμποδίζει την αύξηση της κρεατινίνης του ορού μετά από την χορήγηση ενδοφλέβιου σκιαγραφικού, χωρίς στην πραγματικότητα να εμποδίζει την εμφάνιση της CIN.

β. Ασκορβικό οξύ (βιταμίνη C)

Η βιταμίνη C αποτελεί ουσιώδη συμπαράγοντα πολλών μεταβολικών διεργασιών καθώς και φυσιολογικό αντιοξειδωτικό μέσο.

Το ασκορβικό οξύ, επειδή λειτουργεί ως δότης ηλεκτρονίων, είναι συμπαράγων πολλών χημικών αντιδράσεων. Σε αυτές ανήκουν, μεταξύ άλλων, οι αντιδράσεις αποτοξίνωσης του ήπατος (αντιδράσεις υδροξυλίωσης του ενζυμικού συστήματος P-450), η βιοσύνθεση ορισμένων νευροδιαβιβαστών (ντοπαμίνης, νοραδρεναλίνης, αδρεναλίνης) και πολλών νευροενδοκρινικών πεπτιδίων.

Επιπλέον, το ασκορβικό οξύ αποτελεί ουσιώδη συμπαράγοντα στην βιοσύνθεση κολλαγόνου, (είναι σημαντικό πχ στην επούλωση τραυμάτων), στον καταβολισμό ορισμένων αμινοξέων (πχ της τυροσίνης) και στη βιοσύνθεση της καρνιτίνης, η οποία έχει κρίσιμη σημασία στο μεταβολισμό των λιπιδίων και συνεπώς στην διάθεση ενέργειας.

Η βιταμίμη C εμποδίζει το σχηματισμό ηπατοτοξικών και καρκινογόνων νιτροζαμινών από νιτρώδη διατροφής και δευτερογενείς αμίνες. Ως ισχυρό αναγωγικό ισοδύναμο, το ασκορβικό οξύ βελτιώνει τη γαστρεντερική απορρόφηση σιδήρου.

Επιπλέον η βιταμίνη C ανήκει στους πλέον αποτελεσματικούς εκκαθαριστές ελευθέρων ριζών και προσφέρει προστασία από το οξειδωτικό stress. Ως αντιοξειδωτικό μέσο, παίζει σημαντικό ρόλο στη διατήρηση του οξειδοαναγωγικού δυναμικού στους έξω και ενδοκυττάριους χώρους και εξασφαλίζει έτσι τις ζωτικές

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
19/06/2024 04:27:13 EEST - 3.133.114.36

προϋποθέσεις για τον κυτταρικό μεταβολισμό. Ακόμα και σε πρόσθετο οξειδωτικό stress, όπως για παράδειγμα στις χρόνιες φλεγμονώδεις αντιδράσεις, το ασκορβικό οξύ δρα ως αποτελεσματικός εκκαθαριστής ελευθέρων ριζών. Ιδιαίτερα εντυπωσιακή είναι η δέσμευση των ROS, που παρατηρείται ενδαγγειακά. Από όλα τα δοκιμασμένα αντιοξειδωτικά μέσα, η βιταμίνη C προστατεύει αποτελεσματικότερα τα στοιχεία του πλάσματος και το αγγειακό ενδοθήλιο από την υπεροξείδωση των λιπιδίων(185-6). Αυτή η πολύπλευρη αντιοξειδωτική λειτουργία, η οποία συμπεριλαμβάνει σχεδόν όλες τις περιοχές του οργανισμού και το γεγονός ότι πρόκειται για φυσική θρεπτική μικρο-ουσία εξηγεί τη θεραπευτική ικανότητα της βιταμίνης C στη μάχη κατά του οξειδωτικού stress.

Όμως τα αποτελέσματα των μελετών από την χορήγηση του αντιοξειδωτικού παράγοντα, ασκορβικό οξύ είναι διφορούμενα. Έτσι κάποιοι ερευνητές έχουν ανακοινώσει ότι η προφυλακτική per os χορήγηση ασκορβικού οξέος μπορεί να προφυλάξει τον ασθενή από την CIN με δόση 3 g per os δύο ώρες πριν από την διαδικασία, 2 g κατά την διάρκεια της νύχτας καθώς και το επόμενο πρωινό. Άλλοι συγγραφείς όμως έχουν ανακοινώσει μη προστατευτική δράση της συγκεκριμένης αντιοξειδωτικής ουσίας. Σε μια πρόσφατη μετα-ανάλυση με 1536 ασθενείς που ολοκλήρωσαν την μελέτη και όπου φάνηκε ότι οι ασθενείς που έλαβαν ασκορβικό οξύ είχαν 33% μικρότερο κίνδυνο να εμφανίσουν CIN.

Οι Sparias και συν(187). σε τυχαιοποιημένη μελέτη με 231 ασθενείς με προϋπάρχουσα νεφρική ανεπάρκεια (βασικές τιμές κρεατινίνης ορού ≥1,2mg/dL) που υποβλήθηκαν σε διαδερμική παρέμβαση στα στεφανιαία αγγεία, ανέδειξαν ότι η συχνότητα της νεφροπάθειας από τα σκιαγραφικά μπορεί να μειωθεί με την χορήγηση από το στόμα βιταμίνης C. Στην μελέτη αυτή η νεφροπάθεια από τα σκιαγραφικά ορίστηκε ως η αύξηση της κρεατινίνης του ορού κατά ≥0,5 mg/dL ή ≥25% από την βασική τιμή σε διάστημα 2-5 ημέρες μετά από την ενδοφλέβια χορήγηση του σκιαγραφικού και ήταν σημαντικά χαμηλότερη στους ασθενείς που έλαβαν βιταμίνη C (3g καθημερινά για 3 συνεχόμενες ημέρες ξεκινώντας μία ημέρα πριν από την χορήγηση του σκιαγραφικού) σε σχέση με τους ασθενείς που ήταν στην ομάδα ελέγχου [11 από 118 ασθενείς (9%) έναντι 23 από 113 ασθενείς (20%), P=0,02]. Ο μέσος όρος της αύξησης της κρεατινίνης του ορού μετά από την

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
19/06/2024 04:27:13 EEST - 3.133.114.36

ενδοφλέβια χορήγηση σκιαγραφικού ήταν επίσης σημαντικά μικρότερος (P=0,049) στην ομάδα του ασκορβικού οξέος σε σχέση με την ομάδα ελέγχου.

Αν και η προφυλακτική δράση της χορήγησης από το στόμα ασκορβικού οξέος στην συχνότητα της νεφροπάθειας από τα σκιαγραφικά δεν είναι τόσο σημαντική (odds ratio 0,38, με 95% διάστημα εμπιστοσύνης, 0,17-0,85), η ουσία αυτή είναι φαρμακολογικά ασφαλής και με μικρό οικονομικό κόστος.

Μια μεταανάλυση του 2013(188) συμπεριέλαβε τις τυχαιοποιημένες μελέτες που έχουν δημοσιευθεί και αφορούσαν καρδιολογικούς ασθενείς που έλαβαν ασκορβικό οξύ ως προφυλακτικό μέτρο πριν υποβληθούν σε παρεμβάσεις των στεφανιαίων αρτηριών. Στην τελική ανάλυση συμμετείχαν 9 τυχαιοποιημένες μελέτες με συνολικά 1.536 ασθενείς. Οι ασθενείς που έλαβαν ασκορβικό οξύ είχαν 33% λιγότερες πιθανότητες να εμφανίσουν νεφροπάθεια από σκιαγραφικά σε σχέση με τους ασθενείς που ήταν στην ομάδα ελέγχου, P=0,034.

γ. Τοκοφερόλη (βιταμίνη Ε)

Ο Tasanarong και συν(189). πραγματοποίησαν μια προοπτική, διπλή τυφλή μελέτη σε 305 ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια που υποβλήθηκαν σε παρεμβάσεις των στεφανιαίων αρτηριών με την ενδοαρτηριακή χορήγηση του σκιαγραφικού iopromide (LOCM). Η από του στόματος χορήγηση των αντιοξειδωτικών α-τοκοφερόλης, 350mg/ημέρα ή 300 mg/ημέρα γ-τοκοφερόλης (που άρχισε 5 ημέρες πριν από την διαδικασία και συνεχίστηκε για άλλες 2 ημέρες μετά από αυτήν) σε συνδυασμό με 0,9% φυσιολογικό ορό (1 ml/Kg/h για 12 ώρες πριν και 12 ώρες μετά) έδειξε ότι προφυλάσσει έναντι της CIN. Πιο συγκεκριμένα η CIN παρατηρήθηκε στο 14,9% των περιπτώσεων στην ομάδα ελέγχου, αλλά μόνο στο 4,9% και 5,9% στις ομάδες της α και γ τοκοφερόλης αντίστοιχα.

δ. Νεμπιβολόλη

Η νεμπιβολόλη, ένας τρίτης γενιάς ανταγωνιστής των β1-αδρενεργικών υποδοχέων έχει προταθεί ως νεφροπροστατευτική ουσία έναντι της CIN λόγω κυρίως των αντιοξειδωτικών ιδιοτήτων της και της μεσολαβούμενης από το NO αγγειοδιασταλτικής δράσης της. Ο Gunebakmaz και συν(190) συμπεριέλαβαν 120 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε στεφανιογραφία και κοιλιογραφία που προ-

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
19/06/2024 04:27:13 EEST - 3.133.114.36

ενυδατώθηκαν με την ενδοφλέβια χορήγηση ισότονου φυσιολογικού ορού: Έτσι η Ι ομάδα έλαβε 600mg N-ακετυλο-κυστεΐνης κάθε 12 ώρες για 4 ημέρες, η ΙΙ ομάδα έλαβε 5mg νεμπιβολόλης κάθε 24 ώρες για 4 ημέρες και η ΙΙΙ ομάδα έλαβε μόνο ενυδάτωση. 9 ασθενείς στην ομάδα Ι εμφάνισαν νεφρική δυσλειτουργία, 8 στην ομάδα 2 και 11 στην ομάδα ΙΙΙ (P=0,72). Η κρεατινίνη του ορού αυξήθηκε σημαντικά στην Ι και ΙΙΙ ομάδα ενώ δεν αυξήθηκε στην ΙΙ ομάδα.

4.2.2. Οι στατίνες στην πρόληψη της νεφροπάθειας από σκιαγραφικά

Η λογική της χρήσης των στατινών για την πρόληψη της νεφροπάθειας από τα σκιαγραφικά στηρίζεται στις αντιοξειδωτικές, αντιφλεγμονώδεις και αντιθρομβωτικών ιδιοτήτων τους καθώς και της αγγειοδιασταλτικής δράσης τους που μεσολαβείται από το NO και που βελτιώνει την νεφρική μικροκυκλοφορία.

Λαμβάνοντας υπόψη τον πιθανό ρόλο του οξειδωτικού stress στην παθολογική φυσιολογία της νεφροπάθειας από σκιαγραφικά, οι στατίνες μπορούν να μειώσουν την νεφροτοξικότητα από τα σκιαγραφικά απομακρύνοντας ελεύθερες ρίζες οξυγόνου(191-3).

Πρόσφατες επίσης μελέτες έχουν αναδείξει τα ευεργετικά αποτελέσματα των στατινών στην πρόληψη της CIN σε ασθενείς που υποβάλλονται σε παρεμβάσεις στα στεφανιαία αγγεία.

Στην πιο πρόσφατη μελέτη των Attallah και συν.(194) μελετήθηκε μια βάση 1.002 ασθενών με νεφρική ανεπάρκεια που υποβλήθηκαν σε στεφανιαία αγγειογραφία. Διαπιστώθηκε ότι η συχνότητα της νεφροπάθειας από σκιαγραφικά στους ασθενείς που λάμβαναν σιμβαστατίνη ή ατορβαστατίνη 24-72 ώρες πριν από τον καθετηριασμό ήταν σημαντικά χαμηλότερη σε σχέση με αυτούς που δεν λάμβαναν.

Όμοια οι Khanal και συν.(195) αναφέρουν σημαντικά χαμηλότερη συχνότητα νεφροπάθειας από σκιαγραφικά στους ασθενείς που ελάμβαναν στατίνες, βασιζόμενοι στην ανασκόπηση μιας βάσης 29.409 ασθενών που υποβλήθηκαν σε επείγουσα και μη επείγουσα παρέμβαση στα στεφανιαία αγγεία.

Η ροσουβαστατίνη σε δόση 10 mg/ημέρα για 5 ημέρες, με έναρξη 2 ημέρες πριν την χορήγηση του ενδοφλέβιου σκιαγραφικού, και που συνεχίζεται για ακόμα 3 ημέρες μετά από την εξέταση-παρέμβαση, μειώνει τον κίνδυνο εμφάνισης CIN σε ασθενείς

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
19/06/2024 04:27:13 EEST - 3.133.114.36

με σακχαρώδη διαβήτη και χρόνια νεφρική ανεπάρκεια που υποβλήθηκαν σε στεφανιογραφία ή άλλου είδους αγγειογραφία.

Σε ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο, που έχουν προγραμματιστεί για πρώιμη παρέμβαση, η ροσουβαστατίνη σε δόση 40 mg στην εισαγωγή που ακολουθείται από 20 mg/ημέρα, έχει αποδειχθεί ότι μειώνει την πιθανότητα εμφάνισης CIN(196).

Επίσης η βραχείας διάρκειας χορήγηση ατορβαστατίνης (40mg/ημέρα για 3 ημέρες πριν από την παρέμβαση) και η χρόνια θεραπεία με ατορβαστατίνη ασκεί προστατευτική δράση στην νεφρική λειτουργία μετά από στεφανιογραφία(197).

Η βραχείας διάρκειας χορήγηση υψηλής δόσης ατορβαστατίνης (80 mg 12 ώρες πριν από την παρέμβαση και 40 mg ακολούθως κατά την διάρκεια της παρέμβασης) έχει αποδειχθεί ότι μειώνει την πιθανότητα για CIN σε ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο που υποβάλλονται σε διαδερμική παρέμβαση. Αυτά τα αποτελέσματα υποδεικνύουν ότι η πρώιμη χορήγηση υψηλής δόσης στατινών πριν από την διαδερμική διάνοιξη των στεφανιαίων αρτηριών προφυλάσσει τους ασθενείς από την νεφροτοξικότητα των ενδοφλέβιων σκιαγραφικών(198).

4.2.3. Η χορήγηση διττανθρακικών στην πρόληψη της νεφροπάθειας από τα σκιαγραφικά

Τα διττανθρακικά έχουν επίσης προταθεί ως μέσο πρόληψης της νεφροπάθειας σε ασθενείς που πρόκειται να υποβληθούν σε ακτινολογικές μελέτες με την χρήση σκιαγραφικών ουσιών. Το σκεπτικό αυτής της παρέμβασης βασίζεται στο γεγονός ότι η αλκαλοποίηση των ούρων μπορεί να μειώσει τον σχηματισμό ριζών υδροξυλίου από το υπεροξείδιο του υδρογόνου, αντίδραση Fenton, παγιδεύοντας άμεσα τις ROS όπως είναι το peroxynitrite(199). Το αυξημένο εξωκυττάριο Ph ελαχιστοποιεί την διαμεσολαβούμενη από τις ROS βλάβη στα εγγύς νεφρικά σωληνάρια, σε πειράματα εργαστηρίου. Η επίπτωση όμως των χορηγούμενων διττανθρακικών στο σωληναρειακό ενδοκυττάριο Ph καθώς και στον σχηματισμό ROS δεν έχει μελετηθεί. Πράγματι όπως και με την N-ακετυλο-κυστεΐνη έτσι και με τα διττανθρακικά οι κλινικές μελέτες προηγούνται των αντίστοιχων σε πειραματόζωα. Η μόνη ήδη δημοσιευμένη μελέτη αφορά την χορήγηση ενδοφλέβιου σκιαγραφικού σε πειραματόζωα (αρουραίους) και την χορήγηση ως προστατευτικού παράγοντα διττανθρακικά, όπου φάνηκε ότι τα διττανθρακικά

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
19/06/2024 04:27:13 EEST - 3.133.114.36

προστάτευσαν τα αντίστοιχα πειραματόζωα από την πρόκληση νεφρικής βλάβης όπως φάνηκε από την ιστοπαθολογική εξέταση. Μέχρι στιγμής η προφύλαξη με διττανθρακικά έχει χρησιμοποιηθεί σε περιπτώσεις ισχαιμίας-επαναιμάτωσης(200-1), στην νεφροπάθεια από την χρήση γενταμυκίνης(202), καθώς και στα μοντέλα οξείας νεφρικής ανεπάρκειας λόγω ραβδομυόλυσης – μυοσφαιρινουρίας(203-6), με αντικρουόμενα αποτελέσματα.

Η πρώτη αναφορά για την προφυλακτική δράση της χορήγησης διττανθρακικού νατρίου έναντι της νεφροπάθειας από σκιαγραφικά έγινε το 2004 από τους Merten και συν.(167). Διττανθρακικά (154 meq/L) δόθηκαν ως εφάπαξ χορήγηση με δόση 3 ml/Kg μία ώρα πριν και ακολούθως 1ml/Kgr /h για 6 ώρες μετά από την εξέταση, με στόχο την πρόληψη της νεφροπάθειας από σκιαγραφικά. Η μελέτη έγινε σε 119 ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν σε αυτούς που ως προφυλακτικό μέτρο έλαβαν μόνο ενυδάτωση και σε αυτούς που έλαβαν διττανθρακικά. Στους ασθενείς που έλαβαν διττανθρακικά, φάνηκε να εξασθενεί η επίπτωση της νεφρικής βλάβης από τα σκιαγραφικά. Η νεφρική βλάβη είχε ορισθεί ως αύξηση της κρεατινίνης πλάσματος >25% σε σχέση με τις βασικές τιμές. Μετά από την χορήγηση των διττανθρακικών η νεφροπάθεια από τα σκιαγραφικά μειώθηκε από 13,6% στην ομάδα ελέγχου που έλαβαν μόνο ενυδάτωση στο 1,7% στους ασθενείς που έλαβαν διττανθρακικά.

Σε άλλη μεγάλη κλινική προοπτική μελέτη σε ασθενείς με χρόνια νεφρική βλάβη που επρόκειτο να υποβληθούν σε διαδερμικές παρεμβάσεις των στεφανιαίων αρτηριών, ο συνδυασμός Nac με ενυδάτωση και χορήγηση διττανθρακικών φάνηκε ανώτερος σε σχέση με τις δύο άλλες ομάδες που έλαβαν Nac και ενυδάτωση καθώς και Nac με ασκορβικό οξύ. Η νεφροπάθεια από σκιαγραφικά ήταν σε ποσοστό 1,9% στην ομάδα των διττανθρακικών, και 10% στις άλλες δύο ομάδες(183).

Όπως όμως με τις κλινικές μελέτες που αφορούν την χρήση του Nac το ίδιο και οι μελέτες που ακολούθησαν με την εφαρμογή προφυλακτικής χορήγησης διττανθρακικών ως προφύλαξη έναντι της CIN είχαν αντικρουόμενα αποτελέσματα, με άλλες να παρουσιάζουν όφελος(150-1,153,157,162,207) και άλλες όχι(208-12). Σε μία μεγάλη αναδρομική ανάλυση της Mayo Clinic(152), η συχνότητα της CIN είχε έως και τριπλασιαστεί μετά από την χρήση διττανθρακικών. Όμως οι μετααναλύσεις που διεξήχθηκαν τα τελευταία χρόνια ανέδειξαν σταθερή υπεροχή της προφύλαξης

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
19/06/2024 04:27:13 EEST - 3.133.114.36

με διττανθρακικά έναντι της προφύλαξης με μόνο ενυδάτωση που κατάφεραν να μειώσουν την νεφροπάθεια από σκιαγραφικά κατά 50%(213-5). Επίσης η επίπτωση της ανάγκης για υποκατάσταση της νεφρικής λειτουργίας δεν ήταν διαφορετική στις δύο ομάδες όπως και η ενδονοσοκομειακή θνητότητα. Αξίζει να σημειωθεί ότι όπως και με την Nac έτσι και στην περίπτωση των διττανθρακικών οι μετααναλύσεις χαρακτηρίζονται από την συγκέντρωση ετερογενών πληθυσμών με διαφορετικές μεταβλητές όσον αφορά την διαδικασία ή τους συνδυασμούς των χορηγούμενων προφυλακτικών παραγόντων. Έτσι μάλλον θα ήταν χρήσιμη μια μεγάλη πολυκεντρική μελέτη που να αξιολογήσει πέρα από κάθε αμφιβολία την ατομική και συνδυασμένη με την Nac προστασία των διττανθρακικών έναντι της νεφροπάθειας από τα σκιαγραφικά.

4.2.4. Διουρητικά

Όπως έχει αναφερθεί ήδη η αυξημένη μεταφορική δραστηριότητα στο εξωτερικό τμήμα του νεφρικού μυελού αυξάνει την κατανάλωση οξυγόνου προκαλώντας έτσι νεφρική υποξία, ο ρόλος της οποίας είναι σημαντικός στην πρόκληση της CIN. Με αυτό το σκεπτικό έχει προταθεί η φουροσεμίδη ως προστατευτικό της νεφρικής λειτουργίας μέσω της μείωσης της σωληναριακής επαναρρόφησης. Επιπλέον η επακόλουθη αύξηση της παραγωγής ούρων μειώνει τον χρόνο επαφής του σκιαγραφικού με το επιθήλιο των σωληναρίων μειώνοντας έτσι την επιθηλιακή βλάβη.

Αλλά η αύξηση της αποβολής νατρίου από τα ούρα που προκαλείται από τα διουρητικά, μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα υπονατριαιμία και αφυδάτωση όταν η αναπλήρωση των υγρών και του νατρίου δεν είναι επαρκής.

Έτσι ο Marenzi και συν.(216) έχουν προτείνει τον τέλειο συνδυασμό ενυδάτωσης με χορήγηση φουροσεμίδης όπου η ποσότητα των χορηγούμενων υγρών υποκαθιστά τα ούρα που παρήχθησαν από την χορήγηση της φουροσεμίδης. Το αποτέλεσμα της μελέτης αυτής ήταν η σημαντικά μικρότερη συχνότητα CIN σε σχέση με την ομάδα των ασθενών που αντιμετωπίστηκαν μόνο με ενυδάτωση.

Η χρήση των διουρητικών όπως η φουροσεμίδη με συμπληρωματική ενυδάτωση έχει θεωρηθεί αποτελεσματική για την πρόληψη της νεφροπάθειας, μιας και τα διουρητικά της αγκύλης αμβλύνουν την μείωση του PaO_2 στην εξωτερική μοίρα του

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
19/06/2024 04:27:13 EEST - 3.133.114.36

νεφρικού μυελού αναστέλλοντας τους μεταφορείς των ηλεκτρολυτών. Έχει επίσης διαπιστωθεί ότι σε νεαρούς σκύλους η προκαλούμενη από τα σκιαγραφικά ολιγουρική νεφρική ανεπάρκεια αμβλύνεται με την έγχυση φουροσεμίδης και ντοπαμίνης σε συνδυασμό με ενυδάτωση.

Η οξεία νεφρική ανεπάρκεια που προκαλείται από τα ενδοφλέβια σκιαγραφικά, σε μονομερώς νεφρεκτομηθέντες αρουραίους στους οποίους είχε προηγουμένως χορηγηθεί ινδομεθακίνη φάνηκε να αμβλύνεται με την χορήγηση φουροσεμίδης. Παρόλα αυτά σε κλινικό επίπεδο τα διουρητικά τύπου φουροσεμίδης και μαννιτόλης μπορεί να αποδιοργανώσουν την νεφρική λειτουργία μετά από την χορήγηση ενδοφλέβιων σκιαγραφικών. Οι Solomon και συν.(217) μελέτησαν τα αποτελέσματα της χορήγησης φουροσεμίδης και μαννιτόλης με συμπληρωματική ενυδάτωση σε τυχαιοποιημένη μελέτη 78 ασθενών με προϋπάρχουσα νεφρική δυσλειτουργία (μέσος όρος κρεατινίνης ορού 2,1mg/dl) που υποβλήθηκαν σε στεφανιογραφία. Στην μελέτη αυτή η ενυδάτωση έγινε με την χορήγηση ημι-ισότονου φυσιολογικού ορού στην διάρκεια 24 ωρών, 12 ώρες πριν από την έγχυση του σκιαγραφικού έως 12 ώρες μετά από την έγχυση του σκιαγραφικού. Η νεφροπάθεια από τα σκιαγραφικά ορίστηκε ως η αύξηση της κρεατινίνης του ορού κατά απόλυτη τιμή 0,5mg/dL ή περισσότερο και διαπιστώθηκε ότι η συχνότητα της ήταν μεγαλύτερη στην ομάδα της φουροσεμίδης και της μαννιτόλης σε σχέση με την ομάδα ελέγχου [10 από τους 25 ασθενείς (40%) στην ομάδα της φουροσεμίδης, 7 στους 25 (28%) στην ομάδα της μαννιτόλης, έναντι 3 στους 28 (11%) στην ομάδα ελέγχου, P=0,05 σε σχέση με την φουροσεμίδη και την μαννιτόλη].

Η έλλειψη θετικού αποτελέσματος μετά από την χορήγηση φουροσεμίδης αναδείχθηκε και σε άλλη τυχαιοποιημένη μελέτη (PRINCE study) στην οποία το αποτέλεσμα της φουροσεμίδης σε συνδυασμό με την χορήγηση ντοπαμίνης και συμπληρωματικής ενυδάτωσης (ημι-ισότονος φυσιολογικός ορός) συγκρίνεται με την ενυδάτωση μόνο, σε 98 ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια (βασικές τιμές κρεατινίνης >1,8 mg/dl) που υποβλήθηκαν σε στεφανιογραφία. Η μελέτη έδειξε ότι η αύξηση της κρεατινίνης του ορού μετά από 48 ώρες από την χορήγηση του σκιαγραφικού δεν διέφερε στις δύο ομάδες (0,48 mg/dL στην ομάδα της φουροσεμίδης και της ντοπαμίνης, έναντι 0,51mg/dL στην ομάδα ελέγχου, P=0,87). Αν και το ακριβές αίτιο της επιδείνωσης της ήδη διαταραγμένης νεφρικής

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
19/06/2024 04:27:13 EEST - 3.133.114.36

λειτουργίας με την χορήγηση φουροσεμίδης δεν είναι σαφές, αυτό πρέπει να συνδέεται με την αγγειοσύσπαση και την μείωση της νεφρικής αιματικής ροής, η οποία διαμεσολαβείται από την αυξημένη σύνθεση της αγγειοτασίνης ΙΙ από την παρασπειραματική συσκευή. Έτσι η ταυτόχρονη λήψη φουροσεμίδης με μαννιτόλη δεν συνιστάται ως προφύλαξη για την νεφροπάθεια από τα σκιαγραφικά(218-9).

4.2.5. Ανταγωνιστές διαύλων ασβεστίου

Όπως αναφέρθηκε ήδη παραπάνω, κομβικό ρόλο στην ισχαιμική κυτταρική βλάβη καθώς και στην CIN έχει η ενδοκυτταρική υπερφόρτωση με ιόντα Ca^{2+}. Η αύξηση του ενδοκυττάριου ασβεστίου προκαλεί αγγειοσύσπαση στην ενδονεφρική κυκλοφορία αποτελώντας έναν σημαντικό μεσολαβητή της απόπτωσης και της νέκρωσης των επιθηλιακών κυττάρων. Έτσι οι ανταγωνιστές διαύλων ασβεστίου έχει θεωρηθεί ότι ασκούν προστατευτική δράση έναντι της CIN(221-2). Παρόλα αυτά η χρήση τους έχει αμφιλεγόμενα αποτελέσματα, έτσι κάποιοι συγγραφείς τους προτείνουν ως προστατευτικό μέτρο ενώ άλλοι δεν διαπίστωσαν κανένα απολύτως κέρδος από την χρήση τους(217,220).

Σε τυχαιοποιημένη μελέτη 35 ασθενών με νεφρική ανεπάρκεια φάνηκε ότι η από του στόματος λήψη νιφεδιπίνης (20mg/ημέρα για 3 ημέρες) ήταν αποτελεσματική όσον αφορά την πρόληψη της μείωσης της σπειραματικής διήθησης σε ασθενείς που επρόκειτο να λάβουν ενδαγγειακά σκιαγραφικό(221).

Αντίθετα οι μελέτες που ακολούθησαν με νιφεδιπίνη, φελοδιπίνη ή αμλοδιπίνη δεν επιβεβαίωσαν τα ευεργετικά αποτελέσματα των ανταγωνιστών ασβεστίου στην πρόληψη της νεφροπάθειας από τα σκιαγραφικά(222-4).

4.2.6. Προσταγλανδίνη Ε1

Τα ευεργετικά αποτελέσματα της χορήγησης της προσταγλανδίνης Ε1 για την προφύλαξη από την νεφροπάθεια λόγω της λήψης σκιαγραφικών έχουν αναφερθεί στην μελέτη των Gurkowski και συν. (225) όπου η επαναλαμβανόμενη χορήγηση του αναλόγου της προσταγλανδίνης Ε1, μισοπροστόλη, (200μg 4 φορές την ημέρα, ξεκινώντας 3 μέρες πριν από την χορήγηση του σκιαγραφικού και συνεχίζοντας 2 μέρες μετά από την χορήγηση του) αμβλύνει σημαντικά την μείωση της κάθαρσης της κρεατινίνης που προκαλείται από την χορήγηση του σκιαγραφικού.

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
19/06/2024 04:27:13 EEST - 3.133.114.36

Σε άλλη πάλι τυχαιοποιημένη μελέτη στην οποία συμμετείχαν 130 ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία (βασικές τιμές κρεατινίνης του ορού >1,5mg/dl) όπου η έγχυση της προσταγλανδίνης E1(10-40ng/KgrXmin για 6 ώρες) ξεκινούσε 30-60min πριν από την έγχυση του σκιαγραφικού, έδειξε σημαντική μείωση στην αύξηση της κρεατινίνης του ορού 48 ώρες μετά από την χορήγηση του σκιαγραφικού(226). Έτσι η προσταγλανδίνη E1 φαίνεται ότι μπορεί να συνεισφέρει ως προφυλακτικός παράγοντας έναντι της νεφροπάθειας από σκιαγραφικά.

4.2.7. Ερυθροποιητίνη

Η ανασυνδυασμένη ανθρώπινη ερυθροποιητίνη έχει επίσης χρησιμοποιηθεί από τους Kolyada και συν.(227) με στόχο να μελετηθεί η προστασία των νεφρικών σωληναριακών κυττάρων έναντι της βλάβης που προκαλείται in vitro στα LLC-PK1 (μια σειρά μη-ανθρώπινων, επιθηλιακών, νεφρικών σωληναριακών κυττάρων), τα οποία εκτίθενται στο μη-ιονικό, χαμηλής ωσμωτικότητας σκιαγραφικό iohexol καθώς και στο ισοωσμωτικό iodixanol για 6 ώρες. Η ερυθροποιητίνη βελτίωσε την βιωσιμότητα των κυττάρων που εκτέθηκαν στο iohexol κατά 27% καθώς και των κυττάρων που εκτέθηκαν στο iodixanol κατά 26%. Παράλληλα μειώθηκε ο ρυθμός απόπτωσης και εξασθένησε η ενεργοποίηση της κασπάσης-3, της κασπάσης-8 και της κασπάσης-9.

Προηγούμενα οι Goldfarb και συν. (228) έχουν αναδείξει ότι η προηγούμενη χορήγηση ερυθροποιητίνης προφύλαξε τα πειραματόζωα (αρουραίοι) από την πρόκληση CIN μετά από χορήγηση iothalamate. Η ερυθροποιητίνη δόθηκε στα πειραματόζωα σε δόση 3.000U/Kg και 600 U/Kg 24 και 2 ώρες πριν από την χορήγηση του σκιαγραφικού. Η μείωση της κάθαρσης της κρεατινίνης στα πειραματόζωα της ομάδας ελέγχου εμποδίστηκε με την προγενέστερη χορήγηση της ερυθροποιητίνης. Η έκταση όμως της βλάβης στο εξωτερικό τμήμα του νεφρικού μυελού καθώς και στο παχύ ανιόν σκέλος και στο S3 –σωληνάριο ήταν παραπλήσια στις δύο ομάδες.

Σε μία άλλη μελέτη των Yokomaku και συν. (229) η ασιαλοερυθροποιητίνη, ένα μη αιμοποιητικό ανάλογο της ερυθροποιητίνης, εξασθένησε την νεφρική δυσλειτουργία που προκαλείται από τα σκιαγραφικά, καθώς και την νεφρική σωληναριακή βλάβη στα ποντίκια. Η δράση αυτή φαίνεται να οφείλεται στην αναστολή της απόπτωσης από την ενεργοποίηση της Janus κινάσης 2 (JAK2) και της

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
19/06/2024 04:27:13 EEST - 3.133.114.36

φωσφο- JAK2/μορφομετατροπέας του σήματος και ενεργοποιητής της μεταγραφής 5, (STAT5).

Δεν υπάρχουν κλινικές μελέτες διαθέσιμες αυτή τη στιγμή για να επιβεβαιώσουν αυτά τα πειραματικά δεδομένα στους ανθρώπους, αναδεικνύοντας τον προστατευτικό ρόλο της ερυθροποιητίνης σε ασθενείς που θα λάβουν ενδαγγειακά σκιαγραφικά.

4.2.8. Ντοπαμίνη και αγωνιστές της ντοπαμίνης

Η ντοπαμίνη καθώς και οι αγωνιστές της ντοπαμίνης, όπως είναι η φενολντοπάμη, ένας εκλεκτικός αγωνιστής των υποδοχέων της ντοπαμίνης-1 με αγγειοδιασταλτικές ιδιότητες, έχουν αμφιλεγόμενα αποτελέσματα σε μελέτες που αποσκοπούσαν στην προστασία από την CIN. Έτσι σε κάποιες μελέτες τα αποτελέσματα ήταν θετικά(230-3) και σε κάποιες αρνητικά(234-5). Επιπλέον καλύτερα είναι να αποφεύγονται αυτά τα φάρμακα λόγω κυρίως των παρενεργειών τους, (αρρυθμίες με την ντοπαμίνη και συστηματική υπόταση με την ενδοφλέβια φενολντοπάμη).

4.2.9. Τριμεταζιντίνη

Η τριμεταζιντίνη έχει περιγραφεί ως κυτταρικός αντιισχαιμικός παράγοντας(236). Προηγούμενες μελέτες ανέδειξαν ότι η τριμενταζίνη αποτρέπει τις βλαβερές συνέπειες της ισχαιμίας – επαναιμάτωσης τόσο σε κυτταρικό όσο και σε μιτοχονδριακό επίπεδο και επίσης ασκεί ισχυρή αντιοξειδωτική δραστηριότητα σε διάφορα ιστικά παρασκευάσματα (237-8). Η τριμενταζιντίνη αναστέλλει την υπερβολική απελευθέρωση των ελεύθερων ριζών οξυγόνου, αυξάνει τον μεταβολισμό της γλυκόζης, περιορίζει την ενδοκυτταρική οξέωση, προφυλάσσει τις αποθήκες ATP, μειώνει την υπεροξείδωση των λιπών των κυτταρικών μεμβρανών και αναστέλλει την διήθηση των ουδετεροφίλων μετά από ισχαιμία – επαναιμάτωση.

Ο Onbasili και συν.(239) μελέτησαν την αποτελεσματικότητα της τριμεταζιδίνης στην πρόληψη της CIN σε 82 ασθενείς με υψηλή συγκέντρωση κρεατινίνης ορού που υποβλήθηκαν σε στεφανιογραφία/αγγειοπλαστική. Η τριμεταζιδίνη (20 mg 2 φορές την ημέρα) δόθηκε από την στοματική κοιλότητα για 72 ώρες, ξεκινώντας 48 ώρες πριν την παρέμβαση, ενώ παράλληλα σε όλους τους ασθενείς δόθηκε ενδοφλέβια ισότονο διάλυμα NaCl (1 ml/Kg) για 24 ώρες, ξεκινώντας 12 ώρες πριν από την παρέμβαση. CIN παρουσιάστηκε σε μόνο έναν ασθενή από τους 40 που

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
19/06/2024 04:27:13 EEST - 3.133.114.36

έλαβαν τριμεταζιδίνη, (2,5%), καθώς και σε 7 (17%) από τους 42 της ομάδας ελέγχου. Οι συγγραφείς έτσι έβγαλαν το συμπέρασμα ότι η χορήγηση τριμεταζιδίνης (20 mg 3 φορές την ημέρα από την στοματική κοιλότητα) σε συνδυασμό με συμπληρωματική ενυδάτωση με φυσιολογικό ορό, αποτελεί έναν αποτελεσματικό τρόπο για την πρόληψη της παροδικής νεφρικής δυσλειτουργίας που προκαλείται από την ενδαγγειακή έγχυση σκιαγραφικών. Στην μελέτη αυτή υπήρχαν αρκετοί περιορισμοί οι σημαντικότεροι εκ των οποίων ήταν ο μικρός αριθμός των ασθενών της μελέτης καθώς και η δόση του φαρμάκου που είναι αυτή που χορηγείται σε περιπτώσεις μυοκαρδιακής ισχαιμίας. Επιπλέον, συμπεριλήφθησαν στην μελέτη ασθενείς σχετικά χαμηλού κινδύνου με ήπια νεφρική ανεπάρκεια. Τα αποτελέσματα της τριμεταζιδίνης πρέπει να μελετηθούν σε ασθενείς υψηλού κινδύνου σε μεγάλες προοπτικές μελέτες ούτως ώστε να αξιολογηθεί η δυνατότητα του συγκεκριμένου φαρμάκου στην αποτροπή της CIN.

4.2.10. Αποκλειστές των υποδοχέων ενδοθηλίνης

Τα επίπεδα ενδοθηλίνης-1 τόσο στο πλάσμα όσο και στα ούρα αυξάνουν στον σακχαρώδη διαβήτη αλλά και στην ενδαγγειακή χορήγηση σκιαγραφικών. Η παρατήρηση αυτή υποστηρίζει τον πιθανό ρόλο της στην διαβητική νεφροπάθεια και στην CIN (240-1). Παρόλα αυτά οι αποκλειστές των υποδοχέων της ενδοθηλίνης σε αντίστοιχη μελέτη για την πρόληψη της CIN αποδείχθηκαν επιβλαβείς(242).

4.2.11. Ανταγωνιστές της αδενοσίνης

Μετά από την χορήγηση ενδαγγειακού σκιαγραφικού η αδενοσίνη των ούρων αυξάνεται, έτσι θεωρήθηκε ότι η χορήγηση ανταγωνιστών της αδενοσίνης, όπως η θεοφυλλίνη ή η αμινοφυλλίνη, μπορεί να ασκεί προφυλακτική δράση στην πρόκληση της CIN.

Όμως και με αυτά τα φάρμακα οι αντίστοιχες μελέτες έδειξαν αντικρουόμενα αποτελέσματα, με κάποιες μελέτες να υποστηρίζουν την προστατευτική δράση τους (243-247, 248-9) ενώ άλλες να την καταρρίπτουν (251).

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
19/06/2024 04:27:13 EEST - 3.133.114.36

4.2.12. Αιμοδιάλυση και αιμοδιήθιση

Μια άλλη ενδιαφέρουσα προσέγγιση στο κομμάτι της πρόσληψης της νεφροπάθειας από τα σκιαγραφικά αφορά την πρώιμη έναρξη κατά την διάρκεια ή αμέσως μετά από την χορήγηση του ενδοφλέβιου σκιαγραφικού, θεραπείας υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας (RRT).

Η χρήση της RRT βασίστηκε στην υπόθεση ότι η γρήγορη απομάκρυνση του ιωδιούχου σκιαγραφικού από την κυκλοφορία, περιορίζοντας το φορτίο που θα οδηγηθεί προς διήθηση στα σπειράματα, θα μειώσει τον κίνδυνο νεφρικής βλάβης.

Αν και τα σκιαγραφικά μπορούν να απομακρυνθούν αποτελεσματικά από την κυκλοφορία μέσω αιμοδιάλυσης ή αιμοδιήθησης, παραμένει αμφιλεγόμενο εάν η RRT μπορεί πράγματι να μειώσει την συχνότητα της CIN.

Οι Schindler και συν. (252) απέδειξαν σε ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, (οι περισσότεροι από τους οποίους ήταν σε χρόνια αιμοκάθαρση) ότι οι διάφορες τεχνικές αιμοκάθαρσης μπορούν να απομακρύνουν τα σκιαγραφικά (iopromide, iomeprol). Πιο αποτελεσματικές στην απομάκρυνση των σκιαγραφικών είναι η υψηλής ροής αιμοδιάλυση και η αιμοδιαδιήθηση σε σχέση με την αιμοδιάλυση.

Αρκετές μελέτες έχουν διεξαχθεί με σκοπό να διερευνήσουν αυτό το θέμα, όμως τα αποτελέσματα είναι αντιφατικά.

Σε μια προσπάθεια προκειμένου να επιτευχθεί σύγκλειση ανάμεσα στα αντιφατικά ευρήματα των κλινικών μελετών, διεξήχθησαν συστηματικές ανασκοπήσεις και μετααναλύσεις προκειμένου να αναλυθούν συγκεντρωτικά τα αποτελέσματα των σχετικών μελετών. Έτσι οι Cruz και συν. (253) διεξήγαγαν μεταανάλυση των θεραπειών αιμοκάθαρσης για την πρόληψη της νεφροπάθειας από τα σκιαγραφικά. Λαμβάνοντας έτσι υπόψη τους τα αποτελέσματα από οχτώ κλινικές μελέτες, εκ των οποίων στις έξι οι ασθενείς είχαν υποβληθεί σε αιμοδιάλυση, ενώ στις υπόλοιπες δύο σε συνεχή θεραπεία υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας, οι συγγραφείς διαπίστωσαν ότι η εφαρμογή θεραπείας υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας δεν κατάφερε να μειώσει την συχνότητα της νεφροπάθειας από τα σκιαγραφικά σε σχέση με τις συνήθεις προληπτικές στρατηγικές.

Σε μια πρόσφατα δημοσιευμένη μεταανάλυση, οι Song και συν. (254) σύγκριναν διαφορετικές μορφές της θεραπείας υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας προκειμένου να εκτιμήσουν την αποτελεσματικότητα της προφυλακτικής

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
19/06/2024 04:27:13 EEST - 3.133.114.36

αιμοκάθαρσης στην πρόληψη της νεφροπάθειας από σκιαγραφικά σε 751 ασθενείς. Διαπίστωσαν την ύπαρξη σημαντικής ετερογένειας μεταξύ των διαφόρων μελετών (P<0,00001). Η εφαρμογή θεραπείας υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας μείωσε τον κίνδυνο για νεφροπάθεια από σκιαγραφικά κατά 26% σε σχέση με την ομάδα ελέγχου που έλαβε μόνο έγχυση φυσιολογικού ορού ως προφύλαξη, όμως η διαφορά των αποτελεσμάτων δεν ήταν στατιστικά σημαντική. (risk ratio RR:0,74, 95% CI:0,35-1,60, P=0,45). Η ανάλυση στις διάφορες υποομάδες έδειξε ότι η αιμοδιάλυση δεν ήταν αποτελεσματική στην μείωση του κινδύνου για νεφροπάθεια από σκιαγραφικά (RR: 1,21, 95% CI:0,63-2,32, P=0,57), ενώ η συνεχής θεραπεία υποκατάστασης κατάφερε να μειώσει την συχνότητα της, (RR: 0.22, 95% CI: 0.07-0.64, *P* = 0.006). Στις υποομάδες της χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας σταδίου 3 και πάνω δεν διαπιστώθηκε μεγάλη ετερογένεια. Οι ασθενείς στις μελέτες των Marenzi και συν. (255-6) και των Lee και συν. (257)ήταν πιο πάσχοντες σε σχέση με τους ασθενείς άλλων μελετών (χρόνια νεφρική ανεπάρκεια σταδίου4/5 έναντι σταδίου 3). Στην ανάλυση των επιμέρους ομάδων ανάλογα με το στάδιο της νεφρικής ανεπάρκειας δεν διαπιστώθηκε ετερογένεια ανάμεσα στις διάφορες μελέτες. Όταν η ανάλυση περιορίστηκε στις μελέτες με ασθενείς σταδίου 3 χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας, διαπιστώθηκε σημαντική αύξηση του σχετικού κινδύνου της αιμοδιάλυσης (RR: 1.53, *P* = 0.01). Το εύρημα αυτό υποδεικνύει ότι η αιμοδιάλυση ήταν αναποτελεσματική ή ακόμα και επιζήμια για την πρόληψη της νεφροπάθειας από σκιαγραφικά σε ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια σταδίου 3. Όμως η ανάλυση μελετών στις οποίες έχουν συμπεριληφθεί ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια σταδίου 4/5 ανέδειξε ένα εντυπωσιακά ευνοϊκό αποτέλεσμα της θεραπείας υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας σε σχέση με την κλασσική προφυλακτική θεραπεία για την μείωση της συχνότητας της νεφροπάθειας από τα σκιαγραφικά (RR: 0.19, *P* < 0.001).

Συμπερασματικά λοιπόν μπορεί να υποστηριχθεί, λαμβάνοντας υπόψη το μεγαλύτερο κόστος καθώς και τους κινδύνους της θεραπείας υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας, ότι η παροδική αιμοδιάλυση ή η συνεχής θεραπεία υποκατάστασης δεν ενδείκνυνται για την πρόληψη της νεφροπάθειας από σκιαγραφικά σε ασθενείς με στάδιο 3 νεφρική ανεπάρκεια. Αντίθετα μπορεί να

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
19/06/2024 04:27:13 EEST - 3.133.114.36

χρησιμοποιηθεί προφυλακτικά σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια σταδίου 4/5 όταν είναι διαθέσιμη(258).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΠΕΜΠΤΟ

Η ΜΕΤΡΗΣΗ ΤΗΣ ΝΕΦΡΙΚΗΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ

5.1. Γενικά

Η μέτρηση της νεφρικής λειτουργίας συνήθως γίνεται χρησιμοποιώντας την συγκέντρωση της κρεατινίνης και της ουρίας του ορού, καθώς και την ανάλυση των ούρων(259). Οι βιοδείκτες όμως αυτοί δεν θεωρούνται οι καλύτεροι προκειμένου να ανιχνευθεί η νεφρική νόσος στα αρχικά της στάδια(260-3). Η International Group Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) συστήνει ότι η νεφρική νόσος πρέπει να διαγιγνώσκεται, να ταξινομείται και να σταδιοποιείται βάση του ρυθμού της σπειραματικής διήθησης, της GFR(264). Στην κλινική πράξη η GFR είναι σημαντική για την διάγνωση, την αντιμετώπιση, την δοσολογία των φαρμάκων και την πρόγνωση συμπληρωματικά με την χρήση της στην έρευνα και την δημόσια υγεία(265-7).

Η GFR είναι ο όγκος του υγρού που διηθείται από τα τριχοειδή του σπειράματος στο έλυτρο του Bowman ανά μονάδα χρόνου(268-9). Οι τιμές της GFR σχετίζονται με την ηλικία, το φύλο, και την επιφάνεια του σώματος και είναι 120 και 130 ml/min ανά 1,73m^2 σε νέους άνδρες και γυναίκες αντίστοιχα. (Η GFR μειώνεται με την ηλικία)(270-2).

5.2. Έμμεσος υπολογισμός του ρυθμού της σπειραματικής διήθησης.

Ο υπολογισμός της πραγματικής GFR είναι δύσκολος επειδή η διαδικασία της διήθησης λαμβάνει χώρα ταυτόχρονα στα εκατομμύρια των σπειραμάτων και ο όγκος όσο και η σύσταση του διηθήματος αλλάζει καθώς περνά από τον νεφρό. Η GFR μπορεί να μετρηθεί έμμεσα (mGFR) μέσω της κάθαρσης δεικτών που απομακρύνονται από τον νεφρό μόνο με σπειραματική διήθηση. Η κάθαρση μπορεί να μετρηθεί μέσω μεθόδων του πλάσματος ή των ούρων που καταγράφουν την αποβολή ενδογενών ή εξωγενών ουσιών από τους νεφρούς(265).

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
19/06/2024 04:27:13 EEST - 3.133.114.36

Έτσι ως ιδανική ουσία μπορεί να θεωρηθεί όποια διηθείται ελεύθερα στα σπειράματα χωρίς να εκκρίνεται ή να επαναρροφάται από τα νεφρικά σωληνάρια(273-6). Η ινουλίνη είναι ένας εξωγενής δείκτης διήθησης που προέρχεται από ένα πολυμερές της φρουκτόζης και θεωρείται ως η ιδανική ουσία για τον υπολογισμό της mGFR(277-9). Αν και η κάθαρση της ινουλίνης θεωρείται η καλύτερη μέθοδος για την μέτρηση της mGFR(279-80), η ανάγκη για συνεχή έγχυση, η λήψη πολλαπλών δειγμάτων αίματος και η συλλογή πολλαπλών δειγμάτων ούρων την κάνει αρκετά προβληματική και ακριβή μέθοδο (265, 276-80).

Επίσης και άλλες μέθοδοι για την μέτρηση της GFR έχουν χρησιμοποιηθεί και αξιολογηθεί.

Για παράδειγμα ο Soveri και συν.(280) ανέφεραν ότι η νεφρική έκκριση του 51Cr-EDTA ή του iothalamate καθώς και απομάκρυνση από το πλάσμα του 51Cr-EDTA ή του iohexol χρησιμοποιώντας την κάθαρση της ινουλίνης ως σημείο αναφοράς είναι επαρκώς ακριβείς μέθοδοι για τον υπολογισμό της GFR(280). Μεταξύ αυτών το iohexol είναι ο πιο πρόσφατος βιοδείκτης για την μέτρηση της mGFR. Αποτελεί έναν μη ιονικό μη ακτινοδραστικό ακτινοσκιερό παράγοντα με μοριακό βάρος 821 Da, έχει μικρή εξωνεφρική κάθαρση και μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως δείκτης κάθαρσης του πλάσματος χωρίς να απαιτούνται συλλογές ούρων(281). Μερικά ακόμα από τα πλεονεκτήματα του είναι το χαμηλό κόστος του, η εύκολη ανεύρεση του, η σταθερότητα του στα βιολογικά υγρά, οι σπάνιες παρενέργειες του όταν χορηγείται σε μικρές δόσεις (5ml από 300 mg/mL ιωδίου)(282-3). Συμπληρωματικά το iohexol δεν απαιτεί συνεχή ενδοφλέβια έγχυση και μπορεί να δοθεί σε εφάπαξ ενδοφλέβια χορήγηση. Η μέτρηση του μπορεί να γίνει με διάφορες τεχνικές. Η περισσότερο χρησιμοποιούμενη είναι η υψηλής απόδοσης υγρή χρωματογραφία. Η μέθοδος αυτή είναι όμως δύσχρηστη γεγονός που καθιστά δύσκολη την εφαρμογή της στην καθημερινή πράξη(284). Γενικά όλες αυτές οι μέθοδοι απαιτούν την συνεχή ενδοφλέβια έγχυση ή την εφάπαξ ενδοφλέβια ή υποδόρια χορήγηση ενός δείκτη, και όπως η ινουλίνη η περιπλοκότητα τους περιορίζει την εφαρμογή τους στην κλινική πράξη και στις επιδημιολογικές μελέτες.

Καθημερινά η GFR συνήθως υπολογίζεται μέσω εξισώσεων πρόβλεψης που βασίζονται σε ενδογενείς δείκτες του ορού, όπως είναι η κρεατινίνη και η συστατίνη-C, συμπληρωματικά με τα διάφορα δημογραφικά χαρακτηριστικά όπως

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
19/06/2024 04:27:13 EEST - 3.133.114.36

είναι η ηλικία, το φύλο και η φυλή(268,271,285). Η μετρούμενη GFR χρησιμοποιείται για καταστάσεις όπου η eGFR μπορεί να είναι ανακριβής όπως σε περιπτώσεις ασταθών ασθενών, σε ασθενείς που έχουν διαφορετικά χαρακτηριστικά σε σχέση με αυτά στα οποία βασίστηκε η εξίσωση υπολογισμού της GFR. Τέτοιες καταστάσεις είναι η μεγάλη ηλικία, η απώλεια της μυϊκής μάζας (κακή διατροφή, ακρωτηριασμός, παραπληγία), παχυσαρκία, χρόνια νόσος, ή καταστάσεις στις οποίες είναι σημαντικός ο ακριβής υπολογισμός της νεφρικής λειτουργίας(267,286-8).

5.3. Υπολογισμός του ρυθμού της σπειραματικής διήθησης

Δεδομένων των περιορισμών χρήσης της κρεατινίνης ως δείκτη της νεφρικής λειτουργίας, η χρήση εξισώσεων πρόβλεψης έχει ευρέως χρησιμοποιηθεί για τον υπολογισμό της eGFR από ενδογενείς δείκτες διήθησης χωρίς την ανάγκη υπολογισμού της κάθαρσης(286). Όπως ήδη έχει αναφερθεί η κρεατινίνη ορού καθώς και η συστατίνη-C είναι οι πιο συχνά χρησιμοποιούμενοι ενδογενείς δείκτες για τον υπολογισμό της eGFR.

5.4. Κρεατινίνη

Η κρεατινίνη του ορού προέρχεται από την αποδόμηση της κρεατίνης των μυών με ειδικό βάρος 113 Da(289). Διηθείται ελεύθερα χωρίς να επαναρροφάται ή να μεταβολίζεται. Παρόλα αυτά ένα μεγάλο μέρος της κρεατινίνης των ούρων είναι αποτέλεσμα της έκκρισης της στο εγγύς σωληνάριο(271,290). Μια από τις προϋποθέσεις για τον υπολογισμό των εξισώσεων που βασίζονται στην κρεατινίνη του ορού είναι η σταθερή νεφρική λειτουργία.

Επιπλέον όταν χρησιμοποιείται η κρεατινίνη του ορού για την εκτίμηση της νεφρικής λειτουργίας, θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη διάφοροι καθοριστικοί παράγοντες που δεν σχετίζονται με την GFR όπως οι μεταβολές της παραγωγής της που συνδέονται με την πρόσληψη τροφής, οι αλλαγές που αφορούν την μυϊκή μάζα, μεταβολές στην σωληναρειακή καθώς και στην εξωνεφρική έκκριση της (που σχετίζεται με την προχωρημένη νεφρική νόσο) (268,286,291-2).

Ένας άλλος σημαντικός παράγοντας που περιορίζει την ακρίβεια των εξισώσεων είναι η ευμεταβλητότητα των μετρήσεων της κρεατινίνης ορού(293). Σε μία μελέτη η εξέταση κατεψυγμένων δειγμάτων από 554 άτομα, όπου η κρεατινίνη μετρήθηκε με διαφορετικές δοκιμασίες διαπιστώθηκε μία μέση απόκλιση της τάξεως των 0,23

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
19/06/2024 04:27:13 EEST - 3.133.114.36

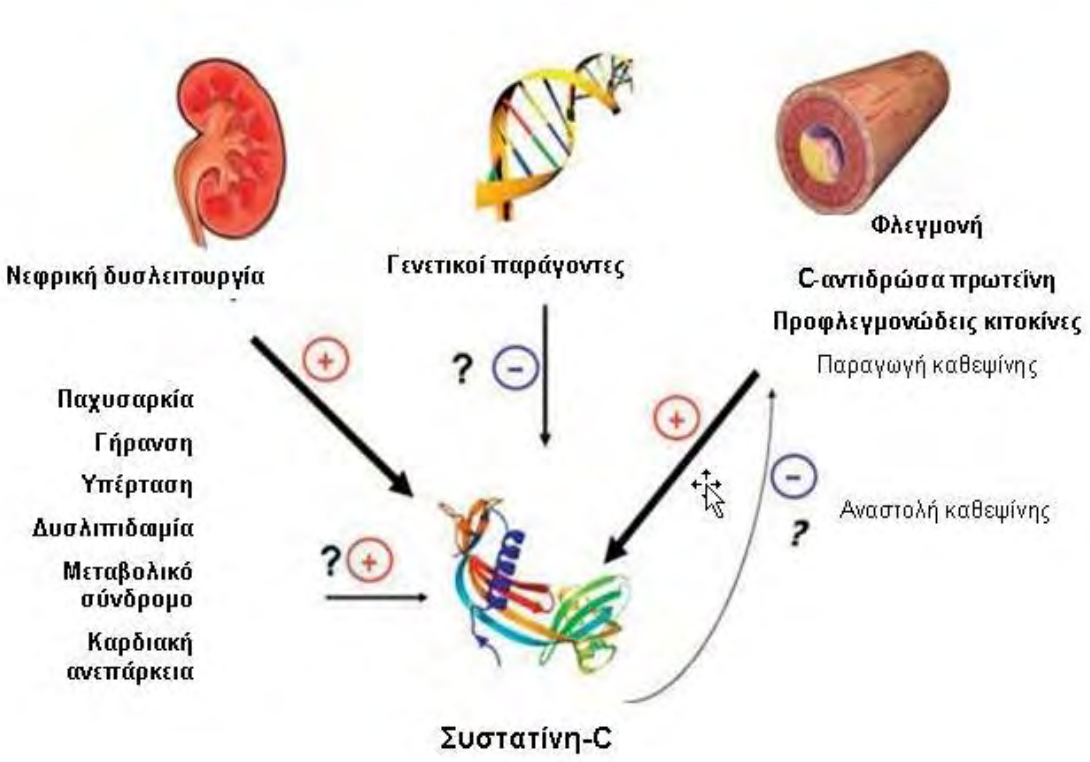
mg/dl. Η διαφορά αυτή έχει ως αποτέλεσμα ουσιαστικές διαφορές στον υπολογισμό της GFR όταν η συγκέντρωση της κρεατινίνης του ορού είναι σχετικά φυσιολογική(294). Η αναγνώριση ότι μικρές μεταβολές στην κρεατινίνη του ορού μεταφράζονται σε σημαντικές αλλαγές της νεφρική λειτουργίας έχει κάνει επιτακτικότερη την ανάγκη τυποποίησης της εξέτασης ανάμεσα στα διάφορα κλινικά εργαστήρια (295-6).

5.5. Συστατίνη-C

Η συστατίνη-C αποτελεί έναν νέο δείκτη της νεφρικής λειτουργίας που ανακαλύφθηκε και χρησιμοποιείται την τελευταία δεκαετία. Σε σχέση όμως με την κρεατινίνη του ορού η χρήση της στην κλινική πράξη παραμένει περιορισμένη(297). Η συστατίνη-C είναι μια μη γλυκοζυλιωμένη πρωτεΐνη που παράγεται από όλα τα εμπύρηνα κύτταρα. Η συστατίνη-C διηθείται ελεύθερα, αναρροφάται και μεταβολίζεται πλήρως στα σωληναριακά κύτταρα ενώ δεν εκκρίνεται από τα σωληναριακά κύτταρα(298-9). Σε σχέση με την κρεατινίνη η συστατίνη-C έχει πιο σταθερό ρυθμό παραγωγής και μικρότερη μεταβλητότητα. Όμως και τα επίπεδα της συστατίνης-C επηρεάζονται από παράγοντες ανεξάρτητους της GFR, όπως είναι η μη σταθερή θυρεοειδική νόσος, η χρήση κορτικοστεροειδών, η ηλικία, το φύλο, η εθνικότητα, το κάπνισμα καθώς και το μέγεθος του λιπώδους ιστού(300-2). Σε πρόσφατη μεταανάλυση, οι τιμές της συστατίνης-C του ορού ήταν πιο ενδεικτικές της GFR (correlation coefficient 0,82 vs 0,74) και είχαν μεγαλύτερη επιφάνεια κάτω από την καμπύλη σε σχέση με τις τιμές της κρεατινίνης του ορού(0,93 vs 0,84)(303). Επιπλέον η συστατίνη-C προβλέπει καλύτερα την έκβαση με ισχυρότερη συσχέτιση από ότι η κρεατινίνη του ορού. Ο Shlipak και συν. (304) ανέφεραν ότι τα επίπεδα της συστατίνης-C συσχετίζονται καλύτερα με την θνητότητα στις διάφορες τιμές της GFR, συμπεριλαμβανομένων ατόμων με GFR από 60-90 ml/min ανά 1,73 m^2 που θεωρούνται ως προκλινική νεφρική νόσος(330). Αυτά τα ευρήματα έχουν επίσης αναπαραχθεί και σε άλλες μελέτες με άτομα μεγαλύτερης ηλικίας όπου η συστατίνη-C προβλέπει καλύτερα την δυσμενή καρδιαγγειακή και μη καρδιαγγειακή έκβαση σε σχέση με την κρεατινίνη του ορού(305-10). Πιθανή εξήγηση για αυτά τα ευρήματα μπορεί να θεωρηθεί το γεγονός ότι η συστατίνη-C του ορού δεν επηρεάζεται από την μυϊκή μάζα και ότι αποτελεί πιο αντιπροσωπευτικό δείκτη της GFR(307). Συμπληρωματικά αυτά τα ευρήματα έχουν

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
19/06/2024 04:27:13 EEST - 3.133.114.36

αναπαραχθεί και στον γενικό πληθυσμό και επίσης η GFR η οποία υπολογίζεται με βάση την συστατίνη-C του ορού έχει φανεί ότι έχει ισχυρότερη σχέση με την έκβαση σε σχέση με τους υπολογισμούς της GFR που βασίζονται στην κρεατινίνη του ορού(311).



Προτεινόμενος μηχανισμός σύνδεσης της νεφρικής δυσλειτουργίας, αθηρογένεσης και καρδιαγγειακών συμβαμάτων. Τροποποιημένο σχήμα από (Taglieri et al 2009).

5.6. Εξισώσεις υπολογισμού

Από το 1957 που ο Effersoe δημιούργησε την πρώτη εξίσωση για να υπολογίσει την GFR(312), έχουν δημιουργηθεί παραπάνω από 20 αντίστοιχες εξισώσεις. Πολλές από αυτές ενσωματώνουν κλινικές μεταβλητές και δημογραφικά στοιχεία(293). Οι συχνότερα χρησιμοποιούμενες εξισώσεις είναι η Cockroft Gault (CG)(313), η 4 – μεταβλητών MDRD, (314-5), η CKDEPI(316) και πιο πρόσφατα η εξίσωση που συνδυάζει την κρεατινίνη και την συστατίνη-C(317).

5.7. Ο τύπος Cockroft Gault

Ο τύπος CG δημιουργήθηκε σχεδόν 30 χρόνια πιο πριν με στόχο να υπολογισθεί η κάθαρση της κρεατινίνης. Χρησιμοποιήθηκαν λευκοί άνδρες και έτσι η εξίσωση δεν

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
19/06/2024 04:27:13 EEST - 3.133.114.36

λαμβάνει υπόψη της το φύλο, την φυλή και την επιφάνεια του σώματος. Μέχρι πρόσφατα η εξίσωση χρησιμοποιούταν αποκλειστικά για τον υπολογισμό της δόσης των φαρμάκων σε περιπτώσεις που η νεφρική λειτουργία είναι επηρεασμένη όμως πρόσφατα συγκρίθηκε με τις ευρέως αποδεκτές εξισώσεις υπολογισμού της GFR με τα ίδια αποτελέσματα(313,318).

5.8. Εξίσωση της τροποποίησης της δίαιτας στην νεφρική νόσο.

Η εξίσωση της τροποποίησης της δίαιτας στην νεφρική νόσο (MDRD), δημιουργήθηκε το 1999 από μία μελέτη στην οποία είχαν συμπεριληφθεί 1628 κυρίως λευκοί, μη διαβητικοί ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο σταδίου 3 και 4. Στην αρχική εξίσωση είχαν συμπεριληφθεί 6 μεταβλητές οι οποίες το 2000 μειώθηκαν σε 4, οι οποίες ήταν η ηλικία, το φύλο, η εθνικότητα και η κρεατινίνη ορού(314). Το 2006 η εξίσωση προσαρμόστηκε να χρησιμοποιείται με την τυποποιημένη κρεατινίνη(315). Η εξίσωση των 4 παραμέτρων φάνηκε ότι έχει την ίδια απόδοση σε σχέση με αυτή των 6 παραμέτρων(319). Αν και η εξίσωση MDRD φαίνεται ότι έχει υψηλή ακρίβεια σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο, σε υγιείς ανθρώπους πολλές φορές υποεκτιμά την GFR με αποτέλεσμα πολλές φορές την ψευδώς θετική διάγνωση της χρόνιας νεφρικής βλάβης σε αυτή την πληθυσμιακή ομάδα(320).

5.9. Εξίσωση συνδυασμού χρόνιας νεφρικής νόσου –επιδημιολογίας

Η εξίσωση συνδυασμού χρόνιας νεφρικής νόσου (CKD) –επιδημιολογίας (CKD-EPI) δημιουργήθηκε το 2009 από μία μελέτη στην οποία συμμετείχαν 8.250 ασθενείς. Σε σχέση με την ομάδα ασθενών της μελέτης MDRD οι ασθενείς της CKD-EPI είχαν υψηλότερη GFR, νεαρότερη ηλικία, επιπλέον συμπεριλαμβανόταν και ο σακχαρώδης διαβήτης, η μαύρη φυλή καθώς και οι ασθενείς που είχαν υποβληθεί σε μεταμόσχευση νεφρού(293,316,321). Ο κύριος στόχος της CKD-EPI ήταν η δημιουργία μιας εξίσωσης ανώτερης από την MDRD, ιδιαίτερα για την ομάδα των ασθενών με που έχουν GFR>60 mL/min ανά 1.73m^2. Στην πραγματικότητα οι ίδιες παράμετροι χρησιμοποιούνται και στις δύο εξισώσεις, αλλά η CKD-EPI φαίνεται να έχει καλύτερα αποτελέσματα με κάθαρση >60 mL/min ανά 1.73m^2.

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
19/06/2024 04:27:13 EEST - 3.133.114.36

5.10. Εξισώσεις συστατίνης-C και συστατίνης-C –κρεατινίνης

Προκειμένου να ξεπεραστεί η ασάφεια υπολογισμού της νεφρικής λειτουργίας με βάση τις εξισώσεις που στηρίζονται στην κρεατινίνη του ορού, οι Stevens και συν.(302) δημιούργησαν 3 εξισώσεις για τον υπολογισμό της eGFR με βάση την συστατίνη C (χρησιμοποιώντας μόνο την συστατίνη C του ορού, την συστατίνη C του ορού μαζί με δημογραφικά στοιχεία, καθώς και την συστατίνη C του ορού, μαζί με δημογραφικά στοιχεία και μαζί με την κρεατινίνη του ορού, και συγκρίνοντας τα αποτελέσματα αυτά με την mGFR με την χρήση iothalamate και 51-EDTA σε 3.418 ασθενείς. Η εξίσωση στην οποία συμπεριλήφθηκε η συστατίνη-C μαζί με την κρεατινίνη του ορού απέδωσε τον πιο ακριβή υπολογισμό της της GFR (P30 89%)(302). Οι Segarra και συν.(322) διαπίστωσαν σε 3.114 ασθενείς ότι οι εξισώσεις υπολογισμού της GFR που βασίστηκαν στην συστατίνη-C ήταν πιο ακριβείς από την CKD-EPI, επειδή ο σχηματισμός της κρεατινίνης εξαρτάται από την διατροφή και το μέγεθος της μυϊκής μάζας του ασθενούς. Όμοια η GFR που βασίζεται στην συστατίνη-C του ορού είναι ανώτερη από την εξίσωση CKD-EPI σε συγκεκριμένες ομάδες ασθενών στους οποίους τα επίπεδα της κρεατινίνης του ορού δεν είναι αρκετά ευαίσθητα προκειμένου να συλλάβουν την μείωση της νεφρικής λειτουργίας σε ειδικές ομάδες ασθενών όπως οι ασθενείς με χρόνια ηπατική νόσο, οι ηλικιωμένοι ασθενείς, οι ασθενείς με AIDS και οι ασθενείς με κακοήθειες(323-4).
Οι Inker και συν.(317) δημιούργησαν μια νέα εξίσωση υπολογισμού της GFR η οποία βασίστηκε στην συστατίνη-C του ορού ή σε συνδυασμό με την κρεατινίνη του ορού σε 5.000 ασθενείς και ακολούθως επικυρώθηκε σε 1.119 ασθενείς στους οποίους είχε μετρηθεί η GFR. Οι εξισώσεις που βασίζονται στην συστατίνη-C του ορού μόνη της ή ακόμα καλύτερα σε συνδυασμό με την κρεατινίνη φαίνεται ότι είναι πιο ακριβείς. Επίσης σε νεότερες πειραματικές μελέτες έχει χρησιμοποιηθεί η συστατίνη-C του ορού προκειμένου να υπολογισθεί η GFR σε διάφορες υποομάδες ασθενών.

5.11. Άζωτο ουρίας αίματος

Το άζωτο ουρίας αίματος αυξάνεται καθώς η νεφρική λειτουργία μειώνεται, παρόλα αυτά όμως είναι λιγότερο πολύτιμη η αξία της συγκεκριμένης μέτρησης σε σχέση με την κρεατινίνη του ορού, μιας και οι τιμές του αζώτου ουρίας του αίματος

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
19/06/2024 04:27:13 EEST - 3.133.114.36

μπορεί να επηρεάζονται από παράγοντες ανεξάρτητους της GFR. Ο ρυθμός παραγωγής της ουρίας δεν είναι σταθερός και αυξάνεται μετά από δίαιτα που είναι πλούσια σε πρωτεΐνες, ή μετά από καταστροφή των ιστών, όπως σε περιπτώσεις αιμορραγίας, σε τραυματισμούς του μυοσκελετικού συστήματος, ή σε χορήγηση στεροειδών. Από την άλλη μεριά μια δίαιτα με χαμηλή συγκέντρωση πρωτεϊνών, ή σε περιπτώσεις ηπατικής ανεπάρκειας το άζωτο της ουρίας αίματος μπορεί να είναι μειωμένο, χωρίς αυτό να σημαίνει βελτίωση της νεφρικής λειτουργίας(286,329).

5.12. Β2 –μικροσφαιρίνη

Η β2-μικροσφαιρίνη (B2-M) είναι ένα μικρό μόριο, 11,8 kDa, τάξης I HLA, που βρίσκεται σε όλα τα εμπύρηνα κύτταρα του σώματος. Έχει το χαρακτηριστικό ότι διηθείται ελεύθερα στο σπείραμα και επαναρροφάται και ακολούθως μεταβολίζεται στο εγγύς σωληνάριο(330). Τα επίπεδα της B2-M είναι ανεβασμένα στην νεφρική νόσο, καθώς σε κακοήθειες, στα αυτοάνοσα νοσήματα, στις λοιμώξεις καθώς και στην προχωρημένη ηλικία(331). Σύμφωνα με τα υπάρχοντα δεδομένα η B2-M του πλάσματος είναι ένας καλός ενδογενής δείκτης της GFR που σε περιπτώσεις μείωσης της, η B2-M στον ορό αυξάνεται πριν από την αύξηση της κρεατινίνης στον ορό. Η B2-M έχει συσχετιστεί με την θνητότητα σε ομάδα 1.034 ηλικιωμένων ασθενών και φάνηκε να είναι ανώτερη από την συστατίνη-C ακόμα και μετά από διόρθωση για συγκεκριμένους παράγοντες(332-3). Η έλλειψη όμως μελετών την τελευταία δεκαετία έχει περιορίσει την χρήση του ως βιοδείκτη στην κλινική πράξη.

5.13 Η λιποκαλίνη η σχετιζόμενη με την ζελατινάση των ουδετεροφίλων

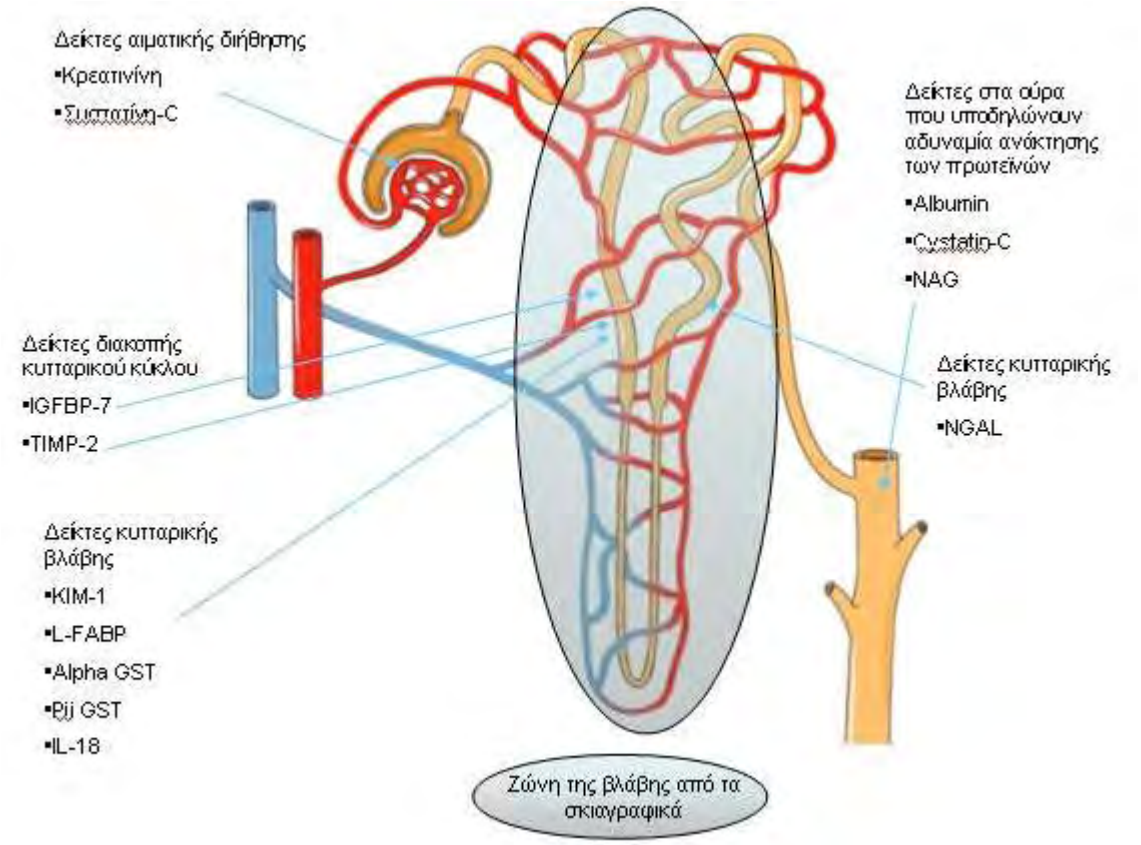
Η λιποκαλίνη η σχετιζόμενη με την ζελατινάση των ουδετεροφίλων (NGAL) που είναι επίσης γνωστή ως λιποκαλίνη-2 (Lcn-2) είναι μια 25kDa πρωτεΐνη που αναγνωρίσθηκε αρχικά ως πρωτεΐνη που συνδέεται με την μεταλλοπρωτεϊνάση-9 (MMP-9) της εξωκυττάριας ουσίας των ανθρώπινων ουδετεροφίλων(334). Οι λιποκαλίνες είναι εξωκυττάριες πρωτεΐνες οι οποίες έχουν κοινή τριτοταγή δομή και σχηματίζουν έναν υδρόφοβο προσδέτη(335). Όταν συνδέεται με την MMP-9 η NGAL την προστατεύει από πρωτελυτική αποδόμηση διατηρώντας την πρωτεολυτική δραστηριότητα της MMP-9. Μέχρι στιγμής δεν έχουν εντοπιστεί

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
19/06/2024 04:27:13 EEST - 3.133.114.36

ειδικοί υποδοχείς για την NGAL. Η NGAL θεωρείται βακτηριοστατικός παράγοντας που φαίνεται ότι εμπλέκεται στην έμφυτη ανοσοαπόκριση. Επιπλέον τα επίπεδα ορού της NGAL έχει αναφερθεί ότι είναι χρήσιμα στην διάκριση ανάμεσα στις οξείες βακτηριακές και ιογενείς λοιμώξεις(336-7). Η έκφραση της NGAL είναι εμφανής στα δευτερογενή κοκκία των ανθρώπινων ουδετεροφίλων(338). Η NGAL προάγεται από τους βακτηριακούς λιποπολυσακχαρίτες, την δεξαμεθαζόνη, τους αναπτυξιακούς παράγοντες και τις κιτοκίνες όπως είναι ο αναπτυξιακός παράγοντας Ι που μοιάζει με την ινσουλίνη (IGF-I) και η ιντερλευκίνη 1 (IL-1). Μετά από νεφροτοξική και/ή ισχαιμική βλάβη τα επίπεδα της NGAL αυξάνονται σημαντικά στα νεφρικά σωληνάρια, στο αίμα και στα ούρα(339).

Στα αγγειακά λεία μυϊκά κύτταρα η έκφραση της NGAL επάγεται ως απάντηση μετά από αγγειακή βλάβη και εξαρτάται από την έκφραση του πυρηνικού παράγοντα κάππα Β (NF-kB). Αξιοσημείωτο είναι επίσης ότι η αλληλεπίδραση της NGAL με την MMP-9 μπορεί να αποτελεί τον υπεύθυνο μηχανισμό με τον οποίο η πρωτεολυτική δραστηριότητα της MMP-9 τροποποιείται κατά την διαδικασία αγγειακής επιδιόρθωσης, υποδεικνύοντας την σημασία της NGAL στην καρδιαγγειακή νόσο. Η έκφραση της NGAL επάγεται μετά από την ενεργοποίηση των Toll-like υποδοχέων (TLRs) στα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος συνιστώντας μια οξείας φάσης απάντηση στην λοίμωξη. Η NGAL επίσης έχει ιδιαίτερη σημασία ως πρώιμος δείκτης νεφρικής νόσου. Σε μελέτη 100 ληπτών νεφρικών μοσχευμάτων, η NGAL του ορού φάνηκε να συσχετίζεται με την νεφρική νόσο ενώ έχει επίσης μελετηθεί και σε διαφορετικές κλινικές περιπτώσεις οξείας νεφρικής βλάβης. Ο Haase και συν. (340)επιβεβαίωσαν την προγνωστική αξία της NGAL ως πρώιμου βιοδείκτη για την οξεία νεφρική βλάβη, σε μεταανάλυση που συμπεριέλαβε 19 μελέτες (>2.500 ασθενείς). Η επαγωγή του NGAL μετά από νεφρική βλάβη προηγείται της ανόδου των κλασσικών δεικτών της οξείας νεφρικής βλάβης όπως είναι η κρεατινίνη του ορού, η N-ακετυλο γλυκοσαμιδάση των ούρων καθώς και η β2-μικροσφαιρίνη(341). Σε μελέτες νεφρικής ανεπάρκειας σε μύες η λειτουργική σημασία της αύξησης της απάντησης της NGAL έχει θεωρηθεί ότι είναι νεφροπροστατευτική.

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
19/06/2024 04:27:13 EEST - 3.133.114.36



TIMP2: Tissue inhibitor of metalloproteinase-2; IGFBP-7: Insulin-like growth factor binding protein-7; GST: Glutathione S-transferase; IL: Interleukin; KIM: Kidney injury molecule; L-FABP: L-type fatty-acid binding protein; NAG: N-*acetyl-beta-D-glucosaminidase; NGAL: Neutrophil gelatinase-associated lipocalin*.

Ανατομική απεικόνιση νεφρώνα και τοπογραφική αναφορά των νεώτερων και των συμβατικών βιοδεικτών της νεφρικής διήθησης και της σωληναριακής επιθηλιακής κυτταρικής βλάβης. Τροποποιημένο σχήμα από (McCullough et al, 2016).

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
19/06/2024 04:27:13 EEST - 3.133.114.36

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΕΚΤΟ

ΤΟ ΟΞΕΙΔΩΤΙΚΟ STRESS ΣΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΙΝΟ ΟΡΓΑΝΙΣΜΟ

Το οξειδωτικό stress αντικατοπτρίζει την διαταραχή ισορροπίας ανάμεσα στην αυξημένη παραγωγή δραστικών μορφών οξυγόνου (Reactive oxygen species, ROS) και της άμυνας του οργανισμού να αδρανοποιεί αυτά τα μόρια και να επισκευάζει τις βλάβες που προκαλούν. Οι δραστικές μορφές οξυγόνου παράγονται σε μικρές συγκεντρώσεις ως αποτέλεσμα του φυσιολογικού κυτταρικού μεταβολισμού. Αλλά σε μεγάλες συγκεντρώσεις βλάπτουν όλα τα συστατικά του κυττάρου συμπεριλαμβανομένων των πρωτεϊνών, των λιπιδίων, των υδατανθράκων και των νουκλεικών οξέων επηρεάζοντας την λειτουργία τους (342-7).

Οι ελεύθερες ρίζες μπορεί να σχηματίζονται ενδογενώς από διάφορες πηγές όπως στα μιτοχόνδρια καθώς και κατά την οξειδωτική έκρηξη στην διάρκεια ενεργοποίησης της φαγοκυττάρωσης. Επίσης μπορεί να προέρχονται από εξωγενείς πηγές όπως από τις περιβαλλοντικές τοξίνες καθώς και από τον καπνό του τσιγάρου.

Όλοι οι αερόβιοι οργανισμοί διαθέτουν ποικιλία αντιοξειδωτικών παραγόντων προκειμένου να αντιρροπήσουν το οξειδωτικό stress. Γενικά οι μηχανισμοί αυτοί είναι αποτελεσματικοί στην αντιρρόπηση μικρής έντασης οξειδωτικού stress, ενώ εύκολα εξαντλούνται όταν χρειάζεται να αντιμετωπίσουν το οξειδωτικό stress που είναι αποτέλεσμα παθολογικών διεργασιών.

Για πρακτικούς σκοπούς οι αντιοξειδωτικοί παράγοντες χωρίζονται σε δύο κατηγορίες τους ενζυμικούς και τους μη ενζυμικούς(343).

Το οξειδωτικό stress έχει αναγνωρισθεί ότι αποτελεί κυρίαρχο χαρακτηριστικό σε πολλά οξέα και χρόνια νοσήματα όπως ο καρκίνος, τα καρδιαγγειακά νοσήματα, η αθηροσκλήρωση, η υπέρταση, το σύνδρομο ισχαιμίας/επαναιμάτωσης, ο διαβήτης, το σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας των ενηλίκων (ARDS), η ιδιοπαθής πνευμονική ίνωση, η χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, το άσθμα, οι νευροεκφυλιστικές νόσοι, καθώς ακόμα και η φυσιολογική γήρανση(344).

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
19/06/2024 04:27:13 EEST - 3.133.114.36

Διάφοροι δείκτες του οξειδωτικού stress in vitro είναι διαθέσιμοι, αλλά πολλοί έχουν περιορισμένη αξία in vivo, κυρίως λόγω του ότι στερούνται ευαισθησίας και/ή ειδικότητας ή η μέτρηση τους απαιτεί επεμβατικές μεθόδους.

ΤΑ F2 – ΙΣΟΠΡΟΣΤΑΝΙΑ ΣΤΗΝ ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΡΑΞΗ

6.1. Εισαγωγή

Τα ισοπροστάνια αποτελούν μοναδική σειρά ενώσεων που μοιάζουν με την προσταγλανδίνη και σχηματίζονται in vivo μέσω μη ενζυματικών μηχανισμών στους οποίους περιλαμβάνεται η υπεροξείδωση του αραχιδονικού οξέος που ξεκινά μετά των σχηματισμό των ελευθέρων ριζών οξυγόνου. Πολλές μελέτες που έχουν πραγματοποιηθεί έχουν δείξει ότι αυτές οι ενώσεις αποτελούν ιδιαίτερα ακριβείς μετρήσεις της υπεροξείδωσης των λιπιδίων, φωτίζοντας έτσι τον ρόλο της οξειδωτικής βλάβης στην πρόκληση πολυάριθμων νόσων συμπεριλαμβανομένης της αθηροσκλήρωσης, της νόσου του Alzheimer, νεφρικών καθώς και πνευμονικών νοσημάτων.

6.2. Γενικά

Η οξείδωση των κυτταρικών λιπιδίων που γενικά αναφέρεται ως λιπιδική υπεροξείδωση, αποτελεί κεντρικό στοιχείο του οξειδωτικού stress, γεγονός που φαίνεται να εμπλέκεται στην παθοφυσιολογία μεγάλου αριθμού ανθρωπίνων νόσων. Η υπεροξείδωση των λιπιδίων η οποία τυπικά ξεκινά με τις ελεύθερες αντιδραστικές ρίζες οξυγόνου, μπορεί να εκτιμηθεί με πολλές μεθόδους που περιλαμβάνουν την μέτρηση είτε πρωτογενών είτε δευτερογενών τελικών προϊόντων της υπεροξείδωσης. Στα πρωτογενή τελικά προϊόντα της υπεροξείδωσης των λιπιδίων συμπεριλαμβάνονται τα συζευγμένα διένια, τα υδροϋπεροξείδια των λιπιδίων, ενώ στα δευτερογενή τελικά προϊόντα συμπεριλαμβάνονται οι θειοβαρβιτουρικές αντιδραστικές ουσίες (TBARS), τα αέρια αλκάνια, καθώς και μια ομάδα προϊόντων που μοιάζουν με την προσταγλανδίνη F2 και ονομάζονται F2-ισοπροστάνια, (F2-IsoPs). Η ποσοτικοποίηση αυτών των ουσιών είναι ιδιαίτερα χρήσιμη για την in vivo μελέτη των συστημάτων υπεροξείδωσης των λιπιδίων. Παρόλα αυτά τα F2-IsoPs φαίνεται να είναι σημαντικά πιο ακριβείς δείκτες του

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
19/06/2024 04:27:13 EEST - 3.133.114.36

οξειδωτικού stress in vivo στους ανθρώπους και στα ζώα σε σχέση με άλλες ουσίες (348).

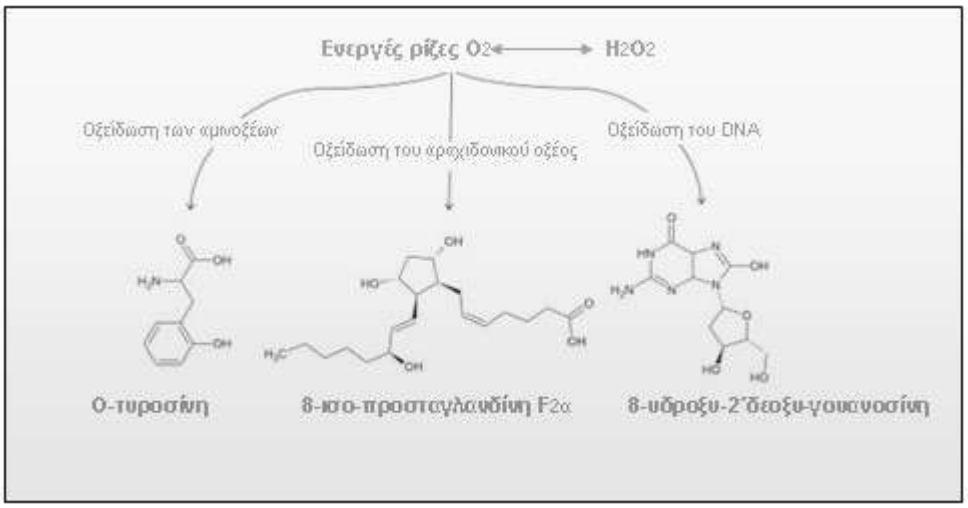
6.3. Ο μηχανισμός σχηματισμού των ισοπροστανίων

Τα ισοπροστάνια είναι ουσίες που μοιάζουν με την προσταγλανδίνη και σχηματίζονται από την υπεροξείδωση του αραχιδονικού οξέος, ένα ευρέως διαδεδομένο πολυακόρεστο λιπαρό οξύ(349-0). Αντίθετα με τις προσταγλανδίνες που σχηματίζονται μέσω της δράσης των ενζύμων της κυκλοοξυγενάσης, τα F2-IsoPs σχηματίζονται μη ενζυματικά ως αποτέλεσμα της διαμεσολαβούμενης υπεροξείδωσης του αραχιδονικού οξέος από τις ελεύθερες ρίζες. Αρχικά έχουμε την αφαίρεση του δισαλλυλικού ατόμου υδρογόνου και την προσθήκη ενός μορίου οξυγόνου στο αραχιδονικό οξύ προκειμένου να σχηματιστεί η υπεροξεική ρίζα. Η υπεροξεική ρίζα στην συνέχεια υφίσταται 5-εξω-κυκλοποίηση και ένα δεύτερο μόριο οξυγόνου προστίθεται στον κορμό της ένωσης σχηματίζοντας έτσι ένωση που μοιάζει με την προσταγλανδίνη G2. Αυτά τα ασταθή ενδιάμεσα δικυκλο-υπεροξείδια ακολούθως ανάγονται σχηματίζοντας το F2-IsoPs. Έτσι με βάση αυτόν τον μηχανισμό σχηματίζονται 4 τοποϊσομερή (351-2). Οι χημικές ενώσεις που παράγονται ονομάζονται 5,12,8,15 ανάλογα σε ποιο άτομο C έχει συνδεθεί η υδροξυλική ρίζα. Τα ισοπροστάνια τα οποία περιέχουν τους F προστανικούς δακτυλίους είναι ισομερή με την $PGF_{2\alpha}$ και αναφέρονται ως F2-IsoPs(353).

Πρέπει να αναφερθεί ότι τα ισοπροστάνια περιέχουν εναλλακτικές δακτυλιοειδείς δομές που επίσης μπορούν να σχηματιστούν με αυτόν τον μηχανισμό. Τα F2-ισοπροστάνια αποτελούν την πιο μελετημένη κατηγορία ισοπροστανίων, που λόγω της σταθερότητας τους αποτελούν αξιόπιστη μέτρηση του οξειδωτικού stress. Μια σημαντική δομική διαφοροποίηση ανάμεσα στα ισοπροστάνια και τις προσταγλανδίνες που προέρχονται από την κυκλοοξυγενάση, είναι ότι τα πρώτα περιέχουν πλευρικές αλυσίδες που έχουν cis προσανατολισμό στον προστανικό δακτύλιο, ενώ οι προσταγλανδίνες έχουν αποκλειστικά trans πλευρικές αλύσους (354). Μια δεύτερη σημαντική διαφορά ανάμεσα στα ισοπροστάνια και στις προσταγλανδίνες είναι ότι τα ισοπροστάνια σχηματίζονται in situ από εστεροποίηση των φωσφολιπιδίων και ακολούθως απελευθερώνονται με την δράση

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
19/06/2024 04:27:13 EEST - 3.133.114.36

φωσφολιπασών, ενώ οι προσταγλανδίνες σχηματίζονται μόνο από το ελεύθερο αραχιδονικό οξύ (354).



Τα κύρια προϊόντα της δραστηριότητας των ελεύθερων ριζών οξυγόνου. Τροποποιημένο σχήμα από (Janica et al, 2010).

6.4. Υπολογισμός των F2-ισοπροστανίων

Κατά την διάρκεια των τελευταίων ετών διάφορες μέθοδοι έχουν αναπτυχθεί προκειμένου να υπολογισθούν τα F2-ισοπροστάνια. Τα εργαστήρια χρησιμοποιούν την φασματομετρική προσέγγιση χημικής ιοντοποίησης μάζας αερίου χρωματογραφικού/αρνητικού ιόντος χρησιμοποιώντας την διάλυση σταθερών ισοτόπων(350). Στα πλεονεκτήματα της φασματομέτρησης μάζας σε σχέση με άλλες μεθόδους περιλαμβάνονται η υψηλή της ευαισθησία και ειδικότητα, οι οποίες αποδίδουν ποσοτικά αποτελέσματα στο χαμηλό εύρος των picogram. Τα μειονεκτήματα της μεθόδου είναι ότι είναι απαιτητική μέθοδος και χρειάζεται σημαντική δαπάνη όσον αφορά το κομμάτι του εξοπλισμού.

Εναλλακτικές μέθοδοι έχουν αναπτυχθεί για την μέτρηση των ισοπροστανίων χρησιμοποιώντας ανοσολογικές προσεγγίσεις(353-54). Έχουν παραχθεί αντισώματα έναντι του 15-F2t ισοπροστανίου και υπάρχουν διαθέσιμα στο εμπόριο τρία τουλάχιστον kit ανοσοαντίδρασης. Ένα δυνητικό μειονέκτημα αυτών των μεθόδων είναι η περιορισμένη πληροφόρηση σχετικά με την ακρίβεια της. Επιπλέον

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
19/06/2024 04:27:13 EEST - 3.133.114.36

υπάρχουν λίγα διαθέσιμα στοιχεία που συγκρίνουν τα επίπεδα του ισοπροστανίου όπως αυτά υπολογίζονται με την ανοσολογική μέθοδο σε σχέση με την φασματομέτρηση μάζας. Ανάλογα με τις ανοσολογικές μεθόδους που ποσοτικοποιούν την προσταγλανδίνη που παράγεται από την δράση της κυκλοοξυγενάσης έτσι και οι ανοσολογικές μέθοδοι μέτρησης των ισοπροστανίων θεωρούμε ότι στερούνται ειδικότητας(381). Επιπλέον η ευαισθησία καθώς και η ειδικότητα αυτών των kits διαφέρει σημαντικά ανάμεσα στους διάφορους κατασκευαστές. Παρόλο που η φασματομέτρηση μάζας στον ποσοτικό προσδιορισμό των ισοπροστανίων θεωρείται το "gold standard", οι ανοσολογικές μέθοδοι χρησιμοποιούνται όλο και περισσότερο κυρίως λόγω του χαμηλού κόστους τους καθώς και λόγω της σχετικής ευκολίας στην χρήσης τους.

6.5. Τα F2 – ισοπροστάνια ως δείκτες οξειδωτικού stress in vivo

Έχει ήδη αναγνωρισθεί ότι είναι μεγάλη ανάγκη στο πεδίο έρευνας των ελεύθερων ριζών η ύπαρξη αξιόπιστης μη επεμβατικής μεθόδου που να προσδιορίζει την υπεροξείδωση των λιπιδίων in vivo στους ανθρώπους(355). Έτσι πολλές μέθοδοι που είναι διαθέσιμες για την μέτρηση του οξειδωτικού stress, οι οποίες ενώ είναι επαρκείς στις in vitro μετρήσεις, πάσχουν από έλλειψη ευαισθησίας ή ειδικότητας ή είναι μη αξιόπιστες όταν εφαρμόζονται σε σύνθετα βιολογικά υλικά ή ιστούς. Παρόλα αυτά, βάση σημαντικών μαρτυριών από μελέτες, φαίνεται ότι η μέτρηση των F2–ισοπροστανίων σε σωματικά υγρά όπως το πλάσμα προσφέρει μια αξιόπιστη προσέγγιση στην εκτίμηση της υπεροξείδωσης των λιπιδίων in vivo αποτελώντας παράλληλα σημαντική εξέλιξη στην ικανότητα εκτίμησης του οξειδωτικού stress στα ζώα και στους ανθρώπους(350,355).

Επιπλέον τα επίπεδα των F2–ισοπροστανίων είναι αρκετά προκειμένου να μπορούν να ανιχνευτούν σε κάθε βιολογικό υγρό που μπορεί να αναλυθεί όπως το πλάσμα, τα ούρα, το υγρό της βρογχοκυψελιδικής έκπλυσης, το εγκεφαλονωτιαίο υγρό και η χολή(356).

Το εύρημα αυτό δείχνει ότι ο σχηματισμός σημαντικών ποσοτήτων F2-ισοπροστανίων στα φυσιολογικά ανθρώπινα βιολογικά υγρά και τους ιστούς είναι σημαντικός για δύο κυρίως λόγους. Ο πρώτος είναι ότι υποδεικνύει την συνεχή υπεροξείδωση των λιπιδίων η οποία καταστέλλεται μερικώς από την αντιοξειδωτική

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
19/06/2024 04:27:13 EEST - 3.133.114.36

άμυνα του οργανισμού. Αυτά τα δεδομένα υποστηρίζουν την υπόθεση ότι η φυσιολογική διαδικασία της γήρανσης οφείλεται στην αυξανόμενη οξειδωτική βλάβη των σχετικών βιολογικών μορίων στην διάρκεια του χρόνου. Σε αυτή την βάση προηγούμενες μελέτες ανέδειξαν ότι τα επίπεδα του ισοπροστάνιου στα φυσιολογικά ποντίκια και στους ανθρώπους αυξάνονται με την ηλικία(353). Αντίθετα άλλη μελέτη υποστηρίζει ότι αυτό το γεγονός δεν συμβαίνει. Ο δεύτερος λόγος είναι ότι η μέτρηση των F2-ισοπροστανίων στα ούρα μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως δείκτης του συστηματικού οξειδωτικού stress ή ως δείκτης του οξειδωτικού stress ολόκληρου του σώματος στην διάρκεια του χρόνου(350,357). Παρόλα αυτά η μέτρηση των ελεύθερων F2-ισοπροστανίων στα ούρα μπορεί να μην είναι εντελώς αξιόπιστη λόγω της υψηλής τοπικής παραγωγής ισοπροστανίων από τα κύτταρα του ουροποιητικού συστήματος. Η έκταση όμως της παραγωγής ισοπροστανίου από το ουροποιητικό σύστημα δεν είναι απολύτως γνωστή.

6.6. Τα πλεονεκτήματα της μέτρησης των ισοπροστανίων

Παρά την σπουδαιότητα της μέτρησης της υπεροξείδωσης των λιπιδίων για την διερεύνηση του δυνητικού ρόλου του οξειδωτικού stress στην παθογένεια της ανθρώπινης νόσου, καμία από τις ήδη υπάρχουσες εξετάσεις της υπεροξείδωσης των λιπιδίων δεν μπορεί να θεωρηθεί «ιδανική». Οι μέθοδοι οι οποίες έχουν αναπτυχθεί εμφανίζουν διάφορα μειονεκτήματα που σχετίζονται: 1. με την ειδικότητα της εξέτασης σχετικά με το προϊόν της υπεροξείδωσης των λιπιδίων το οποίο υπολογίζει. 2. το προϊόν το οποίο προσδιορίζεται δεν αποτελεί ένα ειδικό προϊόν της υπεροξείδωσης των λιπιδίων. 3. η έλλειψη επαρκούς ευαισθησίας προκειμένου να ανιχνευτούν τα επίπεδα του προϊόντος του οποίου γίνεται η μέτρηση σε φυσιολογικά άτομα, επιτρέποντας έτσι τον καθορισμό των φυσιολογικών ορίων της εξέτασης. 4. τα επίπεδα του προϊόντος το οποίο μετρείται επηρεάζονται από εξωτερικούς παράγοντες όπως για παράδειγμα είναι η περιεκτικότητα της τροφής σε λιπίδια. 5. η εξέταση μπορεί να είναι πολύ επεμβατική για να πραγματοποιηθεί σε ασθενείς(360).

Οι πιο ευρέως χρησιμοποιούμενες εξετάσεις για την μέτρηση του οξειδωτικού stress είναι η μέτρηση του malon-dialdehyde (MDA), ένα προϊόν της υπεροξείδωσης των λιπιδίων, μέσω της εξέτασης των υποστρωμάτων που αντιδρούν με το

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
19/06/2024 04:27:13 EEST - 3.133.114.36

θειοβαρβιτουρικό οξύ (TBARS)(359). Παρόλα αυτά η χρήση αυτής της εξέτασης για την εκτίμηση της κατάστασης του οξειδωτικού stress είναι προβληματική διότι το MDA δεν είναι ένα ειδικό προϊόν της υπεροξείδωσης των λιπών καθώς και η εξέταση μέτρησης των TBARS δεν είναι ειδική για το MDA(358). Μια άλλη μέθοδος για την εκτίμηση της υπεροξείδωσης των λιπών in vivo είναι η μέτρηση των εκπνεόμενων, πτητικών αλκαλίων, όπως είναι το αιθάνιο και το πεντάνιο(360). Παρόλα αυτά η ακρίβεια του εκπνεόμενου πεντανίου ως δείκτης της ενδογενούς υπεροξείδωσης των λιπιδίων είναι αμφιλεγόμενη. Αυτοί οι αέριοι υδρογονάνθρακες αποτελούν ένα μικρό ποσοστό των τελικών προϊόντων της υπεροξείδωσης και οι συγκεντρώσεις τους επηρεάζονται από τον ρυθμό διάσπασης των υπεροξειδίων. Διάφορες μέθοδοι έχουν χρησιμοποιηθεί για την μέτρηση των υδρο-υπεροξειδίων των λιπιδίων, αλλά έχουν διαπιστωθεί σημαντικές διαφορές με τα μετρούμενα επίπεδα στο πλάσμα, γεννώντας έτσι πολλά ερωτηματικά όσον αφορά την ακρίβεια της μεθοδολογίας της εξέτασης(361). Τα υπεροξείδια των λιπιδίων δεν μπορούν να ανιχνευτούν στην κυκλοφορία ακόμα και σε καταστάσεις σοβαρού οξειδωτικού stress με την ιδιαίτερα ακριβή και ευαίσθητη εξέταση της χρωματογραφίας αερίου/φασματομετρία μάζας, θεωρώντας αυτή την προσέγγιση για την μέτρηση της κατάστασης του οξειδωτικού stress στους ασθενείς άχρηστη ή πολύ μικρής αξίας.

Τα F2-ισοπροστάνια θεωρούνται οι καλύτεροι βιοδείκτες της κατάστασης του οξειδωτικού stress και της υπεροξείδωσης των λιπιδίων in vivo. Άλλα προϊόντα της αλληλουχίας παραγωγής των ισοπροστανίων όπως είναι τα D2 και τα E2-ισοπροστάνια θεωρούνται λιγότερο κατάλληλα καθόσον είναι λιγότερο σταθερά (361). Αν και τα ισοπροστάνια δεν αποτελούν κύριο προϊόν της υπεροξείδωσης των λιπιδίων, η σύγχρονη διαθέσιμη μεθοδολογία μπορεί να ανιχνεύει με ευχέρεια τα σταθερά τους επίπεδα στο ανθρώπινο σώμα. Τα F2-ισοπροστάνια αρχικά σχηματίζονται εστεροποιημένα σε φωσφολιπίδια και ακολούθως απελευθερώνονται σε ελεύθερη μορφή από την δράση της φωσφολιπάσης (362). Τα F-2 ισοπροστάνια ανιχνεύονται στην εστεροποιημένη τους μορφή σε όλους τους φυσιολογικούς βιολογικούς ιστούς, ενώ στην ελεύθερη μορφή τους σε όλα τα φυσιολογικά βιολογικά υγρά καθορίζοντας έτσι τα «φυσιολογικά» επίπεδα του οξειδωτικού stress(357,362). Η μέτρηση των ελεύθερων μη μεταβολισθέντων F-2

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
19/06/2024 04:27:13 EEST - 3.133.114.36

ισοπροστανίων στα βιολογικά υγρά όπως είναι το πλάσμα και τα ούρα, οι μετρήσεις των εστεροποιημένων F-2 ισοπροστανίων σε δείγματα βιοψιών καθώς και στις λιποπρωτεΐνες του πλάσματος, καθώς και η μέτρηση των βασικών μεταβολιτών του F2-ισοπροστανίου, του 15-F2t-ισοπροστανίου, του 2,3dinor-5,6 dihydro-15F2t-ισοπροστανίου, τα οποία προσφέρουν ακριβή εκτίμηση της ολικής ενδογενούς παραγωγής του F2-ισοπροστανίου(357). Η χρωματογραφία αερίου/φασματομετρία μάζας αποτελεί την αναλυτική μέθοδο αναφοράς για την μέτρηση του ισοπροστανίου στα βιολογικά υγρά και στους ιστούς, αλλά σαν διαδικασία είναι χρονοβόρα και με μεγάλο κόστος. Για τον λόγο αυτό αναπτύχθηκαν οι ανοσολογικές μέθοδοι για την μέτρηση των ισοπροστανίων οι οποίες πλέον είναι εμπορικά διαθέσιμες. Η ανοσολογική μέθοδος έχει ποσοτικά επιβεβαιωθεί μέσω της χρωματογραφίας αερίου/φασματομετρία μάζας, (GC/MS) ανάλυσης των 15-F2t-ισοπροστανίων ενώ διαπιστώθηκε ότι οι διασταυρούμενες αντιδράσεις με τους μεταβολίτες των F2-ισοπροστανίων οι οποίοι μπορεί να σχηματιστούν in vivo είναι πολύ χαμηλές. Μερικές ανοσολογικές μετρήσεις έχει φανεί ότι σχετίζονται αρκετά καλά με τα αποτελέσματα των μετρήσεων της GC/MS ενώ άλλες όχι (363).

Οι μετρήσεις των F2- ισοπροστανίων έχουν πολλαπλά πλεονεκτήματα σε σχέση με άλλες ποσοτικές μετρήσεις του οξειδωτικού stress(357). Τα F-2 ισοπροστάνια είναι:

1. Χημικά σταθερά
2. Αποτελούν ειδικά προϊόντα της υπεροξείδωσης
3. Σχηματίζονται in vivo
4. Είναι παρόντα σε ανιχνεύσιμες ποσότητες σε όλους τους φυσιολογικούς ιστούς και στα βιολογικά υγρά επιτρέποντας έτσι των καθορισμό των φυσιολογικών ορίων.
5. Τα επίπεδα αυξάνονται αισθητά σε ζωικά μοντέλα οξειδωτικού stress.
6. Δεν επηρεάζονται από το λίπος που περιέχεται στην τροφή
7. Μπορούν να αποτελέσουν ευαίσθητη βιοχημική βάση στις μελέτες χορήγησης αντιοξειδωτικών παραγόντων(357).

Τα ισοπροστάνια μετριούνται συχνά στα ούρα επειδή η λήψη τους είναι μη επεμβατική. Τα ισοπροστάνια δεν σχηματίζονται τεχνητά από αυτοοξείδωση στα ούρα και είναι πολύ σταθερά. Στους υγιείς ενήλικες δεν παρατηρείται σημαντική ημερήσια διακύμανση των συγκεντρώσεων των ισοπροστανίων στα ούρα (364). Η

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
19/06/2024 04:27:13 EEST - 3.133.114.36

ημερήσια διακύμανση τους σε υγιείς ενήλικες καθώς και στις διάφορες νόσους είναι σχετικά περιορισμένη (μόνο σε μία μελέτη διαπιστώθηκε σημαντική διακύμανση τους)(365). Τα F2-ισοπροστάνια έχουν ανιχνευθεί στον συμπυκνωμένο εκπνεόμενο αέρα, μια πλήρως μη επεμβατική μέθοδος για την συλλογή εκκρίσεων από τους αεραγωγούς κατάλληλη για επαναλαμβανόμενες μετρήσεις που αφορούν φλεγμονώδεις καταστάσεις και οξειδωτικό stress σε ασθενείς με πνευμονικά νοσήματα συμπεριλαμβανομένων μικρών παιδιών και ενηλίκων(366-67). Η μέτρηση των F2-ισοπροστανίων εστεροποιημένων σε λιποπρωτεΐνες του πλάσματος μπορεί να αποτελεί μια χρήσιμη προσέγγιση για την μέτρηση της οξείδωσης της LDL in vivo, κύριο χαρακτηριστικό της αθηροσκλήρωσης(368-9). Η μέτρηση των F2-ισοπροστανίων στους ιστούς και/ ή στα βιολογικά υγρά προσφέρει μια αξιόλογη νέα προσέγγιση στην ποσοτικοποίηση του οξειδωτικού stress, όπως επίσης και μια βιοχημική βάση για την μέτρηση των θεραπευτικών παρεμβάσεων. Στην πραγματικότητα το ζητούμενο είναι όταν γίνεται ένα ερευνητικό πρωτόκολλο με έναν αντιοξειδωτικό παράγοντα, αν η θεραπευτική παρέμβαση μειώνει το οξειδωτικό stress στην ομάδα μελέτης καθώς και σε ποιο βαθμό. Η μελέτη του βαθμού υπεροξείδωσης των λιπών, όπως αυτή αντανακλάται από την συγκέντρωση των F2-ισοπροστανίων στα βιολογικά υγρά, μπορεί να βοηθήσει να καθοριστεί ποιοι ασθενείς ωφελούνται από την θεραπεία με αντιοξειδωτικές ουσίες.

Αξίζει επίσης να αναφερθεί μία ανεπάρκεια της μέτρησης του ισοπροστανίου η οποία έχει αναγνωρισθεί. Λόγω του μηχανισμού μέσω του οποίου σχηματίζονται τα F2-ισοπροστάνια, ο σχηματισμός τους διαταράσσεται σε αυξημένες πιέσεις οξυγόνου, έτσι η μέτρηση των F2-ισοπροστανίων αποτελεί έναν μη ευαίσθητο δείκτη της υπεροξείδωσης των λιπιδίων σε συνθήκες αυξημένων πιέσεων οξυγόνου, όπως στην περίπτωση πρόκλησης πνευμονικής βλάβης λόγω υπεροξίας. Παρόλα αυτά η πρόσφατη ανακάλυψη των ισοφουρανίων, προϊόντων της υπεροξείδωσης των λιπιδίων με έναν υποκατεστημένο τετραϋδροφουρανικό δακτύλιο των οποίων ο σχηματισμός ευοδώνεται όταν αυξάνεται η μερική πίεση του οξυγόνου, υπερνικούν έτσι τον περιορισμός της μέτρησης των F2-ισοπροστανίων(370). Η συνδυασμένη μέτρηση σε αυτή την περίπτωση τόσο των F2-ισοπροστανίων όσο και των ισοφουρανίων προσφέρει την καλύτερη εκτίμηση του οξειδωτικού stress κάτω από όλες τις συνθήκες.

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
19/06/2024 04:27:13 EEST - 3.133.114.36

6.7. Ο σχηματισμός των F2-ισοπροστανίων στις ανθρώπινες νόσους

Όπως ήδη έχει γίνει σαφές με την χρήση των μεθόδων της χρωματογραφίας αερίου, του αρνητικού ιόντος χημική ιονοποίηση καθώς και της φασματομέτρησης μάζας είναι εφικτό να υπολογιστούν τα φυσιολογικά επίπεδα των F2-ισοπροστανίων που παράγονται σε υγιείς ανθρώπους στα διάφορα βιολογικά υγρά. Έτσι φαίνεται ότι ο σχηματισμός των F2-ισοπροστανίων μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως αξιόπιστος δείκτης της υπεροξείδωσης των λιπιδίων in vivo, προσφέροντας δυνητικά ένα εργαλείο εκτίμησης του ρόλου το οξειδωτικού stress στην παθοφυσιολογία της ανθρώπινης νόσου. Η αύξηση του ισοπροστανίου στα υγρά και στους ιστούς του ανθρώπινου σώματος έχει παρατηρηθεί σε ένα ευρύ φάσμα ανθρώπινων διαταραχών.

Η αύξηση των F2- ισοπροστανίων υποδηλώνει έναν δυνητικό ρόλο των ελεύθερων ριζών και της οξειδωτικής βλάβης σε πολλές ανθρώπινες νόσους συμπεριλαμβανομένων των καρδιαγγειακών, πνευμονολογικών, νευρολογικών, νεφρικών και ηπατικών νοσημάτων(357,362, 368). Αν και η σχέση ανάμεσα στο αυξημένο οξειδωτικό stress και στα διάφορα νοσήματα δεν υποδηλώνει απαραίτητα αιτιολογική σχέση. Το γεγονός ότι η αύξηση των επιπέδων των F-2 ισοπροστανίων αποτελεί ένα πρώιμο γεγονός στο άσθμα (369-70), στην ηπατική κίρρωση(371), στο σκληρόδερμα(372) και στην νόσο του Alzheimer(373-4) υποδηλώνοντας έτσι αιτιολογική σχέση. Οι χρόνιοι υγιείς καπνιστές έχουν υψηλότερες συγκεντρώσεις στο πλάσμα ελεύθερα και εστεροποιημένα F-2 ισοπροστάνια και επίσης παρουσιάζουν αυξημένη απέκκριση μεταβολιτών των ισοπροστανίων στα ούρα σε σχέση με τους υγιείς μη καπνιστές υποδηλώνοντας έτσι την προ-οξειδωτική δράση του καπνίσματος in vivo(375). Αυτό το συμπέρασμα υποστηρίζεται επιπλέον από το γεγονός ότι τα επίπεδα του ισοπροστανίου επιστρέφουν στις φυσιολογικές τιμές δύο εβδομάδες μετά από την διακοπή του καπνίσματος. Καθόσον η οξείδωση της LDL μπορεί να οδηγήσει σε αθηροσκλήρωση, αυτά τα ευρήματα υποστηρίζουν την αιτιολογική σχέση μεταξύ ανάπτυξης αθηροσκλήρωσης και καπνίσματος(376). Η μέτρηση των ισοπροστανίων μπορεί να έχει προγνωστική αξία στις νόσους στις οποίες εμπλέκεται το οξειδωτικό stress. Βέβαια αξίζει να σημειωθεί ότι είναι ασαφές αν η υπεροξείδωση των λιπιδίων

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
19/06/2024 04:27:13 EEST - 3.133.114.36

αποτελεί μέρος της παθογένειας της νόσου Alzheimer ή συνέπεια της εκφυλιστικής διεργασίες που συμβαίνει στον εγκέφαλο. Παρόλα αυτά όμως οι πιο πρόσφατες μαρτυρίες υποδηλώνουν ότι το οξειδωτικό stress αποτελεί ένα πρόδρομο γεγονός στην παθογένεια της νόσου του Alzheimer(377). Οι συγκεντρώσεις του F2-ισοπροστανίου στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό είναι υψηλές στην αρχική φάση της άνοιας και συσχετίζονται με την βαρύτητα της νόσου και την εξέλιξη της. Τα F2-ισοπροστάνια εμφανίζονται σε υψηλές συγκεντρώσεις στα ούρα νεαρών ασθενών με σύνδρομο Down το οποίο συνδέεται με πρώιμη παθολογία που μοιάζει με την άνοια και την νόσο του Alzheimer(378). Οι συγκεντρώσεις των F-2 ισοπροστανίων αυξάνονται με την αύξηση της λειτουργικής βαρύτητας της καρδιακής ανεπάρκειας και συνδέονται με την διάταση των κοιλιών υποδηλώνοντας έναν δυνητικό ρόλο για το in vivo οξειδωτικό stress στην αναδιαμόρφωση των κοιλιών και στην εξέλιξη της καρδιακής ανεπάρκειας(378).

Στους ασθενείς με πνευμονικά νοσήματα οι συγκεντρώσεις των 15F2t-ισοπροστανίων στο συμπύκνωμα του εκπνεόμενου όγκου αντικατοπτρίζει τον βαθμό της φλεγμονής των αεραγωγών, με τα υψηλότερα επίπεδα να αναφέρονται στους ασθενείς με οξεία πνευμονική βλάβη /ARDS (379). Επίσης οι συγκεντρώσεις του ισοπροστανίου στα ούρα συσχετίζονται με την βαρύτητα της νόσου στο σκληρόδερμα(380).

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
19/06/2024 04:27:13 EEST - 3.133.114.36

Διαταραχές και παθολογικές καταστάσεις στις οποίες παίζει ρόλο το οξειδωτικό stress όπως αυτό φαίνεται από την μέτρηση των F2-ισοπροστανίων

Καρδιαγγειακές νόσοι	**Πνευμονικές νόσοι**
Αθηροσκλήρωση	Άσθμα
Βλάβη από ισχαιμία/επαναιμάτωση	Χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια
Στεφανιαία νόσος	Κυστική ίνωση
Καρδιακή ανεπάρκεια	Διάμεσες πνευμονοπάθειες
Νεφρική αγγειακή νόσος	Οξεία πνευμονική βλάβη (ALI) σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας των ενηλίκων (ARDS).
Παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακές νόσους	**Νεφρικές νόσοι**
Υπερχοληστερολαιμία	Αιμοδιάλυση
Κάπνισμα	Νεφρική νόσος από ραβδομυόλυση
Σακχαρώδης διαβήτης	**Ηπατικές νόσοι**
Υπερχομοκυστειναιμία	Οξεία και χρόνια αλκοολική ηπατική νόσος.
Παχυσαρκία	Ηπατονεφρικό σύνδρομο
Ανδρικό φύλλο	Πρωτοπαθής χολική κίρρωση
Νευρολογικές νόσοι	Μεταμόσχευση ήπατος
Altzheimer disease	**Διάφορα**
Huntington disease	Σκληρόδερμα
Πολλαπλή σκλήρυνση	Σύνδρομο Down
Creuzfeld-Jacobs disease	Νόσος του Crohn
	Οστεοπόρωση

Τροποποιημένος πίνακας από (Montuschi et al,2004)

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
19/06/2024 04:27:13 EEST - 3.133.114.36

IV. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
19/06/2024 04:27:13 EEST - 3.133.114.36

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΠΡΩΤΟ

ΥΠΟΘΕΣΗ

Μια από τις σημαντικές επιπλοκές των ενδοφλέβιων σκιαγραφικών είναι η προκαλούμενη νεφροτοξικότητα τους. Αυτή έχει μελετηθεί κυρίως στους καρδιολογικούς ασθενείς που υποβάλλονται σε απεικονιστικό έλεγχο των στεφανιαίων αρτηριών και στις αντίστοιχες διαδερμικές παρεμβάσεις τους.

Οι ασθενείς των ΜΕΘ συχνά υποβάλλονται σε αξονικές τομογραφίες με ενδοφλέβια χορήγηση σκιαγραφικού. Η επίπτωση της νεφροπάθειας από τα σκιαγραφικά στους ασθενείς των ΜΕΘ είναι γενικά άγνωστη, μιας και οι μελέτες που έχουν μέχρι τώρα δει το φως της δημοσιότητας εμφανίζουν μεταξύ τους μεγάλες διαφορές.

Στην μελέτη αυτή εμείς θεωρήσαμε ότι η επίπτωση της νεφροπάθειας από τα σκιαγραφικά στους ασθενείς της ΜΕΘ είναι σημαντική, καθόσον είναι βαρέως πάσχοντες, με ανεπάρκειες συστημάτων, παράλληλα λαμβάνουν νεφροτοξικά φάρμακα, κάποιοι από αυτούς είναι ηλικιωμένοι με συνοσηρότητες ενώ το οξύ νόσημα που τους οδήγησε στην ΜΕΘ μπορεί να επηρεάζει και την νεφρική λειτουργία όπως για παράδειγμα η σήψη.

Ως προφύλαξη χορηγήσαμε και στις δύο ομάδες, αφενός συμπληρωματική ενυδάτωση που αποτελεί το “gold standard” της προστασίας από τα ενδοφλέβια σκιαγραφικά, καθώς και των συνδυασμό αντιοξειδωτικών παραγόντων της N-ακετυλο-κυστεΐνης και του ασκορβικού οξέος σε μεγάλες σχετικά δόσεις στην πειραματική ομάδα. Το οξειδωτικό stress φαίνεται ότι διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην παθογένεια της νεφροπάθειας από τα σκιαγραφικά. Τα δύο αντιοξειδωτικά που χορηγήσαμε έχουν συμπληρωματικούς τρόπους δράσης. Συγκεκριμένα η N-ακετυλο-κυστεΐνη αφενός παγιδεύει τις ελεύθερες ρίζες οξυγόνου, αφετέρου ενισχύει το αγγειοδιασταλτικό αποτέλεσμα του οξειδίου του αζώτου, ενώ το ασκορβικό οξύ μεταξύ άλλων ανήκει στους πλέον αποτελεσματικούς εκκαθαριστές ελευθέρων ριζών και προσφέρει προστασία από το οξειδωτικό stress.

Ο στόχος της παρέμβασης μας είναι η μείωση της νεφροπάθειας από τα σκιαγραφικά είτε εκφρασμένη σε απόλυτη μείωση των περιπτώσεων νεφροπάθειας

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
19/06/2024 04:27:13 EEST - 3.133.114.36

στην ομάδα με τα αντιοξειδωτικά, είτε σε μείωση των μέσων τιμών της κρεατινίνης – συστατίνης-C του ορού στους ασθενείς της ίδιας ομάδας.

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
19/06/2024 04:27:13 EEST - 3.133.114.36

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΔΕΥΤΕΡΟ

ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

2.1. Γενικά

Η νεφροπάθεια από τα ενδαγγειακά σκιαγραφικά αποτελεί μια σημαντική παρενέργεια που θεωρείται η τρίτη σε συχνότητα αιτία πρόκλησης νεφρικής ανεπάρκειας στους νοσοκομειακούς ασθενείς(26). Η νεφροπάθεια από τα σκιαγραφικά έχει μελετηθεί εκτενώς την τελευταία δεκαετία κυρίως στους καρδιολογικούς ασθενείς που υποβάλλονται σε διαδερμικές παρεμβάσεις των στεφανιαίων αρτηριών(136,187-8,194-5).

Οι καρδιολογικοί ασθενείς συχνά εμφανίζουν χρόνια νεφρική ανεπάρκεια κάποιου βαθμού, κυρίως λόγω των συνυπαρχόντων προβλημάτων υγείας, όπως υπέρταση, σακχαρώδης διαβήτης, αλλά και λόγω της προχωρημένης ηλικίας τους(34,42).

Η σημασία της νεφροπάθειας από τα σκιαγραφικά έχει αναγνωρισθεί από τους κλινικούς γιατρούς και τα τελευταία χρόνια δημοσιεύονται μελέτες που έχουν ως θέμα αυτήν την νοσολογική οντότητα και σε άλλες ομάδες όπως για παράδειγμα είναι οι ασθενείς των ΤΕΠ που υποβάλλονται σε επείγουσες ακτινολογικές εξετάσεις με την χορήγηση ενδοφλέβιου σκιαγραφικού(36).

Οι ασθενείς των Μονάδων Εντατικής Θεραπείας αποτελούν μια ιδιαίτερη ομάδα που τα χαρακτηριστικά τους είναι αρκετά διαφορετικά σε σχέση με τους καρδιολογικούς ασθενείς που μέχρι τώρα αποτέλεσαν τον κύριο πληθυσμό μελέτης της νοσολογικής αυτής οντότητας(41,381,389-1).

Το κύριο χαρακτηριστικό των ασθενών της ΜΕΘ είναι ότι η νεφρική λειτουργία τους βρίσκεται συνεχώς κάτω από την επίδραση νεφροτοξικών παραγόντων είτε αυτά είναι φάρμακα είτε νοσήματα.

Χαρακτηριστικά παραδείγματα αποτελούν τα νεφροτοξικά αντιβιοτικά και η σήψη.

Μέχρι την σύνταξη της παρούσας μελέτης και την ανάρτηση του προσχεδίου της στα clinical trials, μονοψήφιος αριθμός μελετών είχαν δει το φως της δημοσιότητας με θέμα τους την νεφροπάθεια από τα ενδαγγειακά σκιαγραφικά σε αυτήν την ευαίσθητη ομάδα των ασθενών. Ακόμα και σήμερα που έχουν δημοσιευθεί αρκετές μελέτες με θέμα τους την νεφροπάθεια από τα σκιαγραφικά στους ασθενείς της ΜΕΘ, τα αποτελέσματα τους όσον αφορά την συχνότητα της

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
19/06/2024 04:27:13 EEST - 3.133.114.36

παραμένουν αντικρουόμενα. Έτσι ανάλογα με την εξέταση εκτίμησης της νεφρικής λειτουργίας που έχει χρησιμοποιηθεί, τον χρόνο παρακολούθησης της μετά από την χορήγηση του ενδαγγειακού σκιαγραφικού, ή τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά των ασθενών η συχνότητα της ξεκινάει από 1,5% και ανέρχεται σε μερικές περιπτώσεις στο 35% (41,381).

Για αυτόν τον λόγο κρίθηκε σκόπιμο στην μελέτη αυτή να διερευνηθεί η συχνότητας της νεφροπάθειας από σκιαγραφικά στους ασθενείς της ΜΕΘ και αφετέρου να αξιολογηθεί η προφυλακτική δράση του συνδυασμού των αντιοξειδωτικών παραγόντων Ν-ακετυλο-κυστεΐνης και ασκορβικού οξέος.

Οι μέθοδοι προφύλαξης που έχουν χρησιμοποιηθεί για την προστασία της νεφρικής λειτουργίας από τα ενδοφλέβια σκιαγραφικά είναι πολλές όπως η ενυδάτωση, που αποτελεί και την “gold standard”(144-5,147-8), η χρήση διαφόρων αντιοξειδωτικών ουσιών όπως η Ν-ακετυλο-κυστεΐνη (176,182), το ασκορβικό οξύ (187), η χορήγηση διττανθρακικών, η ντοπαμίνη (230-3) και οι αγωνιστές της καθώς ακόμα και η προφυλακτική αιμοκάθαρση(252,2540 με αντικρουόμενα τις περισσότερες φορές αποτελέσματα.

Πέρα όμως από τα προφυλακτικά μέτρα για την ελαχιστοποίηση της CIN, μεγάλο κομμάτι της σχετικής έρευνας αφορά την αξιολόγηση εναλλακτικών δεικτών της νεφρικής λειτουργίας πέρα από τους συνήθως χρησιμοποιούμενους, όπως η ουρία, η κρεατινίνη ή η κάθαρση της κρεατινίνης. Και σε αυτό το κομμάτι η σχετική έρευνα μέχρι στιγμής δεν έχει αναδείξει σαφή αποτελέσματα υπεροχής ή μη των διαφορετικών μεθόδων.

Συνοψίζοντας λοιπόν η προοπτική αυτή μελέτη στοχεύει:

1. Στην εκτίμηση του ποσοστού της νεφροπάθειας που προκαλείται από τα ενδοφλέβια σκιαγραφικά στους ασθενείς της γενικής ΜΕΘ που υποβλήθηκαν σε αξονική τομογραφία.
2. Την αξιολόγηση του συνδυασμού των αντιοξειδωτικών παραγόντων Ν-ακετυλο-κυστεΐνης και ασκορβικού οξέος ως προφυλακτικά μέτρα.
3. Στην αξιολόγηση του εναλλακτικού δείκτη εκτίμησης της νεφρικής λειτουργίας, συστατίνη-C.
4. Επίσης ένα κομμάτι της μελέτης αφορούσε την μέτρηση του 8-ισοπροστανίου του ορού σε διάφορα χρονικά διαστήματα, ως δείκτη

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
19/06/2024 04:27:13 EEST - 3.133.114.36

οξειδωτικού stress, δεδομένου ότι το οξειδωτικό stress από τις ελεύθερες ρίζες οξυγόνου, (ROS), που παράγονται μετά την χορήγηση του ενδοφλέβιου σκιαγραφικού, αποτελεί σημαντικό αιτιολογικό παράγοντα για την πρόκληση της νεφρικής βλάβης.

2.2. Πρωτογενείς στόχοι της μελέτης

Η μείωση της νεφροπάθειας από σκιαγραφικά στην ομάδα που θα λάβει των συνδυασμό αντιοξειδωτικών παραγόντων – ενυδάτωση, εκφραζόμενη ως:

1. Απόλυτη μείωση των περιπτώσεων CIN, ή ως:
2. Μείωση της μέσης τιμής της κρεατινίνης ή/και συστατίνης-C του ορού.

2.3. Δευτερογενείς στόχοι της μελέτης

1. Μείωση του χρόνου παραμονής στην ΜΕΘ στην ομάδα που θα λάβει τα αντιοξειδωτικά.
2. Μείωση της ανάγκης για εφαρμογή θεραπείας υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας 10 ημέρες μετά από την χορήγηση του ενδοφλέβιου σκιαγραφικού.
3. Μείωση της θνητότητας κατά την παραμονή στην ΜΕΘ.
4. Εκτίμηση της συχνότητα της νεφροπάθειας από τα σκιαγραφικά στους ασθενείς της ΜΕΘ.

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
19/06/2024 04:27:13 EEST - 3.133.114.36

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΤΡΙΤΟ

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

3.1. Ασθενείς

Η μελέτη είναι τυχαιοποιημένη, προοπτική και διεξήχθη στην ΜΕΘ του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Λάρισας. Ξεκίνησε το 2009 και ολοκληρώθηκε όσον αφορά το κομμάτι καταγραφής και ένταξης των ασθενών το 2012. Υπήρχαν δύο ομάδες, η πειραματική (NacA) και η ομάδα ελέγχου (CG). Συνολικά οι ασθενείς που συμμετείχαν στην μελέτη ήταν 124, 60 στην NacA και 64 στην CG με ηλικία μεγαλύτερη ή ίση των 16 ετών.

3.2. Κριτήρια ένταξης στην μελέτη

Τα βασικά κριτήρια ένταξης στην μελέτη ήταν:

1. Ασθενής της ΜΕΘ που πρόκειται να υποβληθεί σε αξονική τομογραφία με την ενδοφλέβια χορήγηση σκιαγραφικού.
2. Ο ασθενής πρέπει να έχει σταθερή νεφρική λειτουργία, την οποία την ορίσαμε ως μεταβολή της κρεατινίνης του ορού μικρότερης από 0,25mg/dl μεταξύ δύο συνεχόμενων ημερών, για τις τρεις τουλάχιστον ημέρες πριν από την ημέρα της εξέτασης. Στον πίνακα 1 έχουν ταξινομηθεί οι ασθενείς που συμμετέχουν στην μελέτη ανάλογα με τα κριτήρια RIFLE, όσον αφορά την νεφρική λειτουργία τους.
3. Να μην υποβάλλεται ή να μην έχει υποβληθεί τουλάχιστον τρεις ημέρες πριν από την εξέταση σε θεραπεία υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας του.

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
19/06/2024 04:27:13 EEST - 3.133.114.36

Πίνακας 1: Σταδιοποίηση των ασθενών κατά την είσοδο τους στην μελέτη με βάση την νεφρική τους λειτουργία όπως αυτή εκτιμήθηκε με τα κριτήρια RIFLE.

	NacA Group (n=60)	**Control Group (n=64)**	**P value**
Normal, n(%)	56(93.33)	62(96.87)	0.48
Risk	2(3.33)	2(3.12)	1.0
Injury	1(1.6)	0	0.48
Failure	1(1.6)	0	0.48
Loss	0	0	-
ESRD	0	0	-

ESRD: End stage renal disease.

3.3 Κριτήρια αποκλεισμού από την μελέτη

Ως κριτήρια αποκλεισμού από την μελέτη εκτός από την μη πλήρωση των κριτηρίων ένταξης, ορίσαμε επιπλέον:

2. Την λήψη ενδοφλέβιου σκιαγραφικού κατά την διάρκεια των 5 προηγουμένων ημερών από την πραγματοποίηση της εξέτασης.
3. Την παραμονή στην ΜΕΘ λιγότερες από 5 ημέρες μετά από την χορήγηση του ενδοφλέβιου σκιαγραφικού προκειμένου να είναι εφικτή η παρακολούθηση και η καταγραφή των σχετικών παραμέτρων.

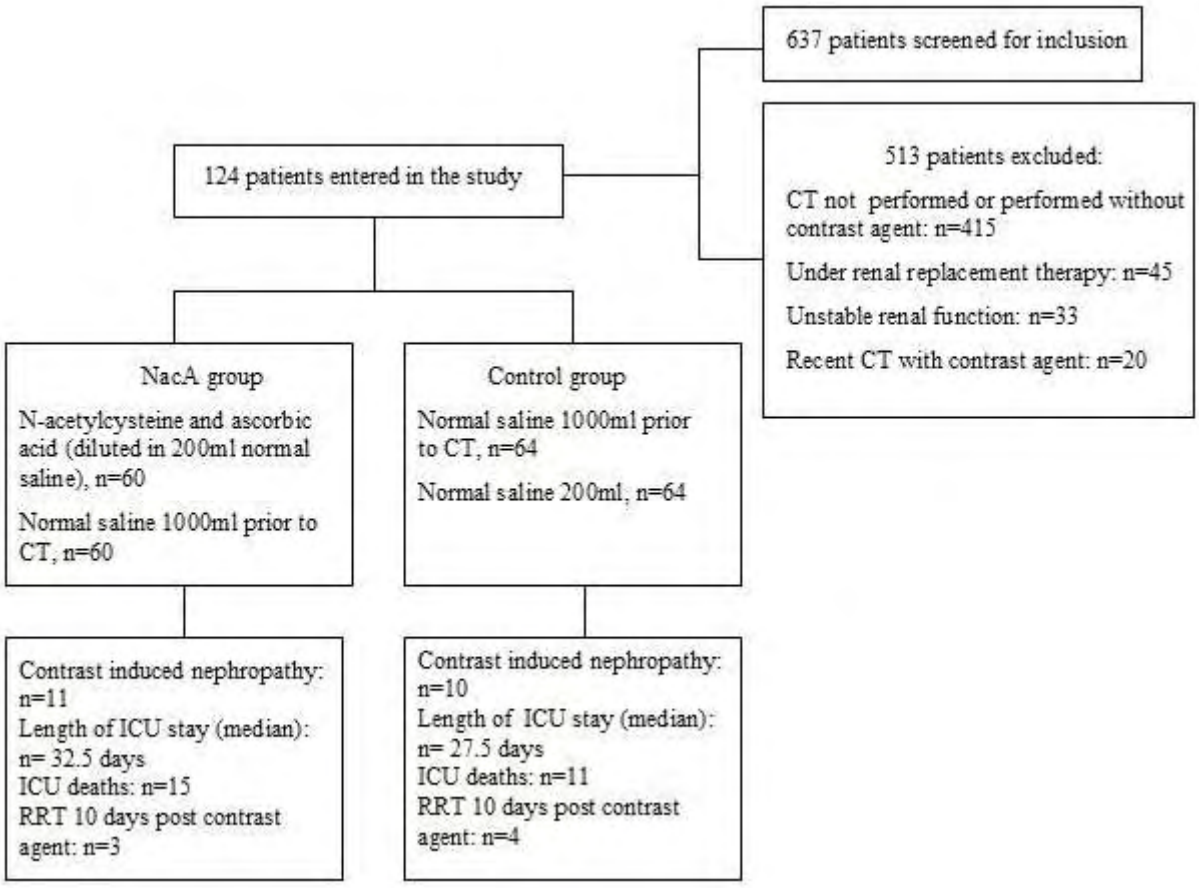
3.4. Πρωτόκολλο της μελέτης

Οι 124 ασθενείς που πληρούσαν τα κριτήρια ένταξης και συμπεριλήφθησαν τελικά στην μελέτη, με τυφλό τρόπο τυχαιοποιήθηκαν στις δύο ομάδες. Οι ασθενείς της ομάδας GC έλαβαν ως προφύλαξη έναντι του ενδοφλέβιου σκιαγραφικού συμπληρωματική ενυδάτωση 1000ml με ισότονο χλωριονατριούχο ορό περιεκτικότητας 0,9%, που η έγχυση του οποίου ξεκίνησε μία ώρα πριν από την έγχυση του ενδοφλέβιου σκιαγραφικού, και συνεχίστηκε για τις επόμενες 6 ώρες μετά από την χορήγηση του σκιαγραφικού.

Οι ασθενείς της NacA εκτός από την συμπληρωματική ενυδάτωση που έλαβαν σε ίδια ποσότητα και ποιότητα έλαβαν επιπλέον και συνδυασμό αντιοξειδωτικών ουσιών. Πιο συγκεκριμένα έλαβαν 1200mg N-ακετυλοκυστεΐνης διαλυμένης σε 100ml χρωριονατριούχου ορού και 2g ασκορβικού οξέος επίσης διαλυμένα σε άλλα

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
19/06/2024 04:27:13 EEST - 3.133.114.36

100ml του ίδιου ορού, 2 ώρες πριν από την χορήγηση του σκιαγραφικού, 10 ώρες και 18 ώρες μετά την χορήγηση του. Η πρόβλεψη ήταν και οι δύο ομάδες να λάβουν την ίδια ακριβώς ποσότητα συμπληρωματικής ενυδάτωσης (Εικόνα 1).



Εικόνα 1: Διάγραμμα ροής της μελέτης

Παράλληλα πριν από την ενυδάτωση ελήφθησαν δείγματα φλεβικού αίματος για την μέτρηση της ουρίας, κρεατινίνης, συστατίνης-C και 8-ισοπροστανίου. Η μέτρηση του 8-ισοπροστανίου επαναλαμβάνεται και μετά από την έναρξη της ενυδάτωσης, πριν από την χορήγηση του σκιαγραφικού καθώς και δύο ώρες μετά, όπως επίσης το πρωί της επόμενης ημέρας (24 ώρες) και στις 48 ώρες. Οι δείκτες της νεφρικής λειτουργίας μετρούνται πριν την έγχυση του σκιαγραφικού και ακολούθως κάθε 24 ώρες μέχρι και την 5^{η} ημέρα για την ουρία και την κρεατινίνη και έως και την 2^{η} ημέρα για την συστατίνη-C (393-4).

Για την πραγματοποίηση των αξονικών τομογραφιών χρησιμοποιήθηκε το χαμηλής ωσμωτικότητας, μη ιονικό ιωδιούχο σκιαγραφικό, (Iopamiro 370, Bracco). Η ποσότητα του χορηγούμενου σκιαγραφικού καθοριζόταν από τον ακτινολόγο με

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
19/06/2024 04:27:13 EEST - 3.133.114.36

βάση το είδος της εξέτασης και το σωματικό βάρος του ασθενούς. Σε γενικές γραμμές η δόση ήταν από 0,5-2ml/Kgr σωματικού βάρους. Η ελάχιστη δόση που χρησιμοποιήθηκε ήταν 100ml και η μέγιστη 150ml ανά εξέταση.

3.5. Μέγεθος δείγματος

Θεωρώντας ότι η συχνότητα της CIN στους ασθενείς της ΜΕΘ είναι 50% υπολογίσαμε ότι χρειαζόμασταν ένα δείγμα 58 ασθενών σε κάθε ομάδα και συνολικά 116 ασθενείς προκειμένου να ανιχνεύσουμε 50% σχετική μείωση της συχνότητας της CIN με ισχύ 80% και επίπεδο ευαισθησίας 95%.

3.6. Έκβαση

Οι αρχικοί στόχοι της μελέτης ήταν η μείωση της συχνότητας της CIN βασιζόμενη α. στην μείωση της κρεατινίνης του ορού στην ομάδα που έλαβε τα αντιοξειδωτικά σε σχέση με τους ασθενείς της ομάδας GC που έλαβαν μόνο ενυδάτωση, β. στην μείωση του απόλυτου αριθμού των ασθενών που θα εμφανίσουν την συγκεκριμένη παρενέργεια στην ομάδα πάλι που έλαβε τα αντιοξειδωτικά.

Η νεφροπάθεια από σκιαγραφικά ορίστηκε ως η αύξηση της κρεατινίνης και της συστατίνης-C του ορού τουλάχιστον κατά 25% στην διάρκεια παρακολούθησης τους.

Στις περιπτώσεις που η εκτίμηση της νεφρικής λειτουργίας γίνεται ταυτόχρονα με δύο δείκτες όπως στην παρούσα μελέτη, στην βιβλιογραφία έχει υιοθετηθεί η αύξηση των δεικτών κατά το ίδιο ποσοστό, συνήθως κατά 25% ή κατά 50% στην περίπτωση της σοβαρής CIN.

Επιπλέον καταγράψαμε τις μεταβολές της συγκέντρωσης του 8-ισοπροστανίου του ορού στα ήδη αναφερθέντα χρονικά διαστήματα προκειμένου να αξιολογήσουμε τις μεταβολές του οξειδωτικού stress. Το οξειδωτικό stress με βάση την υφιστάμενη βιβλιογραφία αποτελεί σημαντικό αιτιολογικό παράγοντα της πρόκλησης νεφροπάθειας από τα ενδοφλέβια σκιαγραφικά.

Μια πληθώρα παραμέτρων καταγράφηκαν και αξιολογήθηκαν στατιστικά όπως από τα δημογραφικά στοιχεία η ηλικία, το φύλο, το ύψος, το σωματικό βάρος και η αιτία εισαγωγής, οι δείκτες βαρύτητας όπως το APACHE II score και το SOFA. Επίσης

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
19/06/2024 04:27:13 EEST - 3.133.114.36

έγινε καταγραφή των φαρμάκων που λάμβαναν οι ασθενείς κατά την περίοδο που διενεργήθηκε η εξέταση, τα οποία μπορεί να συμμετέχουν στην επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας των ασθενών όπως τα νεφροτοξικά αντιβιοτικά, κολιμυκίνη, γενταμυκίνη, αμφοτερικίνη Β ή να έδρασαν προφυλακτικά όπως ενδεχομένως οι στατίνες.

Ανάμεσα στα φάρμακα που καταγράφηκαν ήταν τα αγγειοσυσπαστικά, τα διουρητικά, οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης, οι ΑΤΙΙ. Επίσης έγινε καταγραφή στοιχείων του ατομικού αναμνηστικού του ασθενούς όπως η ύπαρξη συγκεκριμένων νοσημάτων που μπορεί να συνεπικουρούν στην επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας όπως για παράδειγμα η χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, ο σακχαρώδης διαβήτης, η υπέρταση, η στεφανιαία νόσος, η καρδιακή ανεπάρκεια, κλπ.

Παράλληλα καταγράφηκε η συνύπαρξη ραβδομυόλυσης ή σήψης, ηπατικής ανεπάρκειας, τα νοσήματα που αφορούν τους νεφρούς, όπως η νεφρεκτομή, νόσοι κολλαγόνου κλπ.

Στο τέλος εκτός από τις εργαστηριακές παραμέτρους που συμπεριλαμβάνονταν στο πρωτόκολλο, καταγράψαμε τις τιμές της ουρίας, της λευκωματίνης του ορού, της αιμοσφαιρίνης, δείκτες που υποδηλώνουν την επάρκεια της ενυδάτωσης του ασθενούς όπως η κεντρική φλεβική πίεση, όπου αυτή ήταν διαθέσιμη, η ωριαία διούρηση καθώς και οι τιμές του ημερήσιου ισοζυγίου υγρών.

Γενικότερα έγινε προσπάθεια να καταγραφούν όλοι αυτοί οι παράγοντες που μπορεί να επηρεάζουν θετικά ή αρνητικά την νεφρική λειτουργία του ασθενούς και αναλύθηκαν με στόχο την ανεύρεση συσχετίσεων.

Τα δείγματα που προορίζονταν για την μέτρηση της συστατίνης-C του ορού καθώς και του 8-ισοπροστανίου αφού φυγοκεντρίθηκαν αποθηκεύτηκαν σε βαθειά κατάψυξη στους -80^{o} C μέχρι την ανάλυση τους κατά ομάδες.

Η μέτρηση της συστατίνης-C και του 8-ισοπροστανίου του ορού πραγματοποιήθηκε με το σκεύασμα της εταιρείας Cayman CC, USA, ανοσοδοκιμασία με συνδεδεμένο ένζυμο.

Όλοι οι ασθενείς που συμμετείχαν στην μελέτη παρακολουθήθηκαν έως και 10 ημέρες μετά από την λήψη του σκιαγραφικού προκειμένου να εκτιμηθεί η ανάγκη

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
19/06/2024 04:27:13 EEST - 3.133.114.36

για εφαρμογή θεραπείας υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας τους. Επίσης καταγράφηκε η θνητότητα καθώς και η παραμονή στην ΜΕΘ.

3.7. Στατιστική ανάλυση

Η επεξεργασία των στοιχείων περιλάμβανε περιγραφική στατιστική (στατιστικοί δείκτες ανά μεταβλητή) και συμπερασματική στατιστική επεξεργασία (συσχετίσεις μεταξύ των μεταβλητών). Στην περιγραφική στατιστική για μεν τις ποσοτικές μεταβλητές υπολογίστηκαν τα στατιστικά μέτρα θέσης (πχ η μέση τιμή) και διασποράς (το τυπικό σφάλμα) ανά μεταβλητή, για δε τις ποσοτικές μεταβολές υπολογίστηκαν οι απόλυτες και σχετικές(%) κατανομές συχνοτήτων.

α. Μελέτη κατανομής μεταβλητών

Στις ποσοτικές μεταβλητές εφαρμόστηκε αρχικά ο έλεγχος Kolmogorov-Smirnov για να διαπιστωθεί αν οι παρατηρήσεις ακολουθούν κανονική κατανομή. Στην παρούσα μελέτη ανάλογα αν τα στοιχεία του δείγματος προέρχονταν από κανονική κατανομή ή όχι υπολογίστηκαν για τις αντίστοιχες μεταβλητές η μέση ή διάμεση τιμή και το τυπικό σφάλμα (mean±SE) ή το διατεταρτημοριακό εύρος (median±IR).

β. Μελέτη διαφορών μεταξύ ομάδων

Η στατιστική ανάλυση πραγματοποιήθηκε με την μέθοδο χ^2 καθώς και την μέθοδο ακριβείας του Fisher για την μελέτη των διαφορών μεταξύ ομάδων ανάλογα με το είδος της μεταβλητής.

γ. Μελέτη διαφορών μεταξύ μέσων τιμών ομάδων

Στη συμπερασματική στατιστική εφαρμόστηκε ο παραμετρικός student t-test έλεγχος ανά ζεύγη (και ο αντίστοιχος Levene έλεγχος για τις διακυμάνσεις των τιμών), καθώς και η δοκιμασία Mann-Whitney όταν τα μεγέθη δεν ακολουθούν κανονική κατανομή, για να διερευνηθεί η ύπαρξη ή όχι στατιστικά σημαντικής διαφοροποίησης στις μέσες (διάμεσες τιμές) σε παραμετρικά μεγέθη.

Για τις κατηγορικές μεταβλητές χρησιμοποιήθηκε η δοκιμασία χ^2 προκειμένου να αναδειχθούν διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων.

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
19/06/2024 04:27:13 EEST - 3.133.114.36

Για την ανάλυση των μεταβολών της κρεατινίνης του ορού, της ουρίας, της συστατίνης-C καθώς και του 8-ισοπροστανίου ανάμεσα στις δύο ομάδες NacA και GC στην διάρκεια του χρόνου χρησιμοποιήθηκε η δοκιμασία Linear mixed model analysis προκειμένου να καθοριστεί αν υπήρχαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των μέσων τιμών των διαφόρων (ανεξάρτητων) υποομάδων της κρεατινίνης του ορού, της συστατίνης-C, της ουρίας, και του 8-ισοπροστανίου κατά τα διάφορα χρονικά διαστήματα και ανάμεσα στις δύο ομάδες.

δ. Μέτρο διαφορών

Το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας (P value) για την αποδοχή ή όχι της μηδενικής υπόθεσης (ύπαρξη ή όχι στατιστικά σημαντικής διαφοράς) που ελήφθη για όλους τους ελέγχους ήταν <0,05 (δίπλευρος έλεγχος, 2-tailed). Για την στατιστική επεξεργασία των στοιχείων και τις γραφικές παραστάσεις χρησιμοποιήθηκαν τα στατιστικά λογισμικά SPSS 21.0 (SPSS Inc, Σικάγο IL, ΗΠΑ) και GraphPad Prism 5.

ε. Ανάλυση καμπυλών λειτουργικού χαρακτηριστικού δέκτη (ROC).

Προκειμένου να αξιολογηθεί η διαγνωστική απόδοση της σχέσης ουρίας/κρεατινίνης του ορού για τον εντοπισμό των ασθενών εκείνων που θα εμφανίσουν νεφροπάθεια από σκιαγραφικά, εφαρμόστηκε η ανάλυση καμπυλών λειτουργικού χαρακτηριστικού δέκτη (receiver operating characteristic, ROC). Η περιοχή κάτω από την καμπύλη (area under the curve, AUC) και το αντίστοιχο 95% διάστημα εμπιστοσύνης (confidence interval) υπολογίστηκε σύμφωνα με τα προτεινόμενα από τους Hanley & McNeil.

στ. Λογιστική παλίνδρομη ανάλυση

Η μέθοδος της πολλαπλής λογιστικής παλινδρόμησης χρησιμοποιήθηκε για να εξετάσει τις επιπτώσεις των διαφόρων κλινικών ή εργαστηριακών παραγόντων που βρέθηκαν με βάση την μονοπαραγοντική ανάλυση, να σχετίζονται αφενός με αυξημένο κίνδυνο πρόκλησης νεφροπάθειας από σκιαγραφικά και αφετέρου με αυξημένη θνητότητα.

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
19/06/2024 04:27:13 EEST - 3.133.114.36

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΤΕΤΑΡΤΟ

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

4.1. Γενικά

Στην μελέτη συμπεριλήφθηκαν 124 ασθενείς, 60 στην ομάδα NacA και 64 στην CG. Ο **πίνακας 2** παρουσιάζει τα χαρακτηριστικά των ασθενών κατά την ένταξη τους στην μελέτη.

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
19/06/2024 04:27:13 EEST - 3.133.114.36

Πίνακας 2. Τα χαρακτηριστικά των ασθενών κατά την ένταξη τους στην μελέτη.

	All patients (n=124)	NacA Group (n=60)	Control Group (n=64)	P value
Age, yrs	50.90(1.89)	51.34(2.71)	50.51(2.65)	0.82
Male gender, n (%)	96 (77.41)	46 (76.66)	55 (85.93)	0.24
Weight, (Kg)	70.41(2.42)	70.17(3.07)	70.7(4.01)	0.91
Height, (cm)	168(0.88)	165(1.18)	169(1.27)	0.40
BMI, (Kgr/m^2)	27.41(1.36)	25.63(1.85)	29.63(1.83)	0.59
APACHE II score	13.85(0.63)	14.44(1.01)	13.29(0.78)	0.37
SOFA score	6.04(0.32)	5.94(0.5)	6.14(0.41)	0.75
Category of admission				
Medical, n(%)	53(42.74)	23(38.33)	30(46.87)	0.36
Surgical, n(%)	29(23.38)	13(21.66)	16(25)	0.67
Neurosurgical, n(%)	42(33.87)	24(40)	18(28.12)	0.18
Comorbidities				
Diabetes, n(%)	12(9.67)	9(15)	3(4.68)	0.06
Hypertension, n(%)	36(29.03)	18(30)	18(28.12)	0.84
Cardiovascular, n(%)	14(11.29)	8(6.45)	6(9.37)	0.57
Cirrhosis, n(%)	1(0.80)	1(1.6)	0	0.48
History of renal disease, n(%)	10(8.06)	6(10)	4(6.25)	0.52
Sepsis, n(%)	43(34.67)	24(40)	19(29.68)	0.57
COPD, n(%)	19(15.32)	10(16.66)	9(14.06)	0.80
Charlson index score	2.15(0.22)	2.47(0.38)	1.86(0.24)	0.17
Serum creatinine (mg/dl)	0.79(0.06)	0.81(0.10)	0.75(0.06)	0.10
Serum cystatin-C (mg/L)	0.92(0.06)	0.97(0.07)	0.92(0.09)	0.78
Serum urea,median (mg/dl)	45(3.48)	56(5.51)	41(4.22)	0.08
Urea/creatinine	61.39(2.41)	60.21(3.51)	62.69(3.25)	0.60
Fluid balance/24h (ml)	1388(151.7)	1133(194.8)	1633(227.6)	0.09
Vasoactive therapy, n(%)	45(36.29)	20(33.33)	25(39.06)	0.57
Noradrenaline dose, γ	0.65(0.02)	0.13(0.03)	0.09(0.03)	0.46
Mechanical ventilation, n(%)	76(61.29)	32(53.33)	44(68.75)	0.09
Diuretic therapy, n(%)	19(15.32)	12(20)	7(10.93)	0.21
ACEi or ARBs, n(%)	27(21.77)	14(23.33)	13(20.31)	0.82
Nephrotoxic medications, n(%)	87(70.16)	43(71.66)	44(68.75)	0.82
CIN, n(%)	21(16.93)	11(18.33)	10(15.62)	0.81
Volume of contrast agent (ml)	123(2.50)	128.75(3.95)	119(3.16)	0.06
Multiple studies, n(%)	19(15.32)	6(10)	13(20.31)	0.62
Length of ICU stay before entering the study, (days)	18.61(2.4)	15.74(2.3)	21.68(4.07)	0.18
Length of ICU stay, (days, median)	28.5(3.53)	32.5(5.11)	27.5(4.49)	0.34
ICU mortality, n(%)	26(20.96)	15(25)	11(17.18)	0.37
RRT 10 days post contrast agent, number of patients(%)	7(5.64)	3(5)	4(6.25)	1.00

Data presented as mean (SE) unless otherwise indicated.

BMI: Body mass index; APACHE: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation; SOFA: Sequential Organ Failure Assessment score; COPD: Chronic obstructive pulmonary disease. Data are presented as mean (SE) unless

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
19/06/2024 04:27:13 EEST - 3.133.114.36

otherwise indicated. ACEi: angiotensin converting enzyme inhibitor; ARBs: angiotensin II receptor blockers; RRT: renal replacement therapy. Nephrotoxic drugs included: aminoglycosides, amphotericin, colimycin, vancomycin, teicoplanin, and any non-steroidal anti-inflammatory drug (at least one).

Παρατηρήθηκε η τάση α. μεγαλύτερο ποσοστό διαβητικών ασθενών να έχουν συμπεριληφθεί στην ομάδα NacA, β. οι ασθενείς της ομάδας NacA να έχουν λάβει μεγαλύτερη ποσότητα σκιαγραφικού ενώ γ. οι ασθενείς της ομάδας CG να έχουν λάβει περισσότερα υγρά, πίνακας 3.

Πίνακας 3: Ισοζύγιο υγρών των ασθενών σύμφωνα με την ομάδα στην οποία εντάχθηκαν.

Fluid balance	**All patients (n=124)**	**NacA Group (n=60)**	**Control Group (n=64)**	**P value**
2 days before contrast infusion	1145.6(178.2)	1000.9(266.3)	1269.0(244.2)	0.46
1 day before contrast infusion	1399.7(151.0)	1117.5(198.4)	1655.9(225.3)	0.08
Day of contrast infusion	1463.6(159.4)	1133(194.8)	1633.4(227.6)	0.09
1st day after contrast infusion	1310.4(167.1)	1317.1(256.4)	1306.3(224.3)	0.97
2nd day after contrast infusion	996.1(137.6)	1095.6(237.8)	945.3(163.0)	0.59
3rd day after contrast infusion	844.9(174.2)	902.9(298.2)	774.4(195.8)	0.71
4th day after contrast infusion	869.8(167.4)	1042.5(241.2)	691.9(236.8)	0.30
5th day after contrast infusion	897.6(235.5)	870.3(340.3)	967.4(234.3)	0.70

Data presented as mean (SE)

Η παραμονή στην ΜΕΘ και η θνητότητα των ασθενών δεν διέφερε σημαντικά ανάμεσα στις δύο ομάδες. Στον πίνακα 4 φαίνονται τα χαρακτηριστικά των ασθενών στην μονοπαραγοντική ανάλυση επιβίωσης.

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
19/06/2024 04:27:13 EEST - 3.133.114.36

Πίνακας 4: Μονοπαραγοντική ανάλυση των χαρακτηριστικών των ασθενών που επιβίωσαν σε σχέση με αυτούς που απεβίωσαν.

	Survivors (n=98)	**Non survivors (n=26)**	**P value**
Male gender, n(%)	79(82.29)	19(19.79)	0.42
Age (years)	47.64(2.22)	62.59(2.92)	0.001
Weight (Kgrs)	70.2(2.7)	68.3(4.4)	0.97
BMI (Kgrs/m^2)	26.77(0.84)	26.90(1.5)	0.93
CHARLSON index score	1.77(0.37)	3.63(0.58)	0.14
APACHE II score (at admission)	13.07(0.56)	16.83(1.22)	0.002
SOFA score (at admission)	7(0.36)	8.08(0.76)	0.15
APACHE II score (day of radio contrast material infusion)	12.84(0.66)	17.25(1.61)	0.004
Diabetes mellitus, n(%)	9(9.18)	0.0	1.0
Serum urea (at baseline, mg/dl)	42.25(5.9)	59.75(75)	0.02
Serum creatinine (mg/dl, at baseline)	1.07(0.12)	0.83(0.09)	0.85
Serum cystatin-C (at baseline, mg/L)	0.77(0.12)	1.0(0.12)	0.37
Serum urea/creatinine	56.23(2.48)	75.5(5.08)	0.0001
Nephrotoxic medications, n(%)	61(62.24)	26(100)	0.38
Nephrotoxic medications/ participant, n(%)	0.77(0.11)	1(0.20)	0.78
Fluid balance, ml	1337.9(187.3)	1259.3(242.3)	0.50
Noradrenaline, γ	0.05(0.01)	0.22(0.1)	0.01
APACHE II score (day of radio contrast material infusion)	12.84(0.66)	17.25(1.61)	0.004
SOFA score (day of radio contrast material infusion)	5.57(0.44)	8.38(0.8)	0.006
Length of ICU stay before entering the study, days	18.29(3)	19.46(3.5)	0.99
NacA Group, n(%)	45(45.92)	15(57.69)	0.37
Radiocontrast material infused (ml)	120.45(3.7)	137.5(5.5)	0.006
Nephropathy post radiocontrast material infusion, n(%)	15(15.31)	6(23.08)	0.38
Length of ICU stay(, days)	38.41(4.4)	44.77(6.1)	0.25

Data presented as mean (standard error), BMI: Body mass index; APACHE: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation; SOFA: Sequential Organ Failure Assessment score; Nephrotoxic medications included: aminoglycosides, amphotericin, colimycin, vancomycin, teicoplanin, and any non-steroidal anti-inflammatory medication (at least one).

Στην πολυπαραγοντική ανάλυση επιβίωσης φάνηκε ότι η θνητότητα συσχετιζόταν ανεξάρτητα μόνο με την ηλικία (odds ratio, 1,06, 95% CI; 1-1,13).

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
19/06/2024 04:27:13 EEST - 3.133.114.36

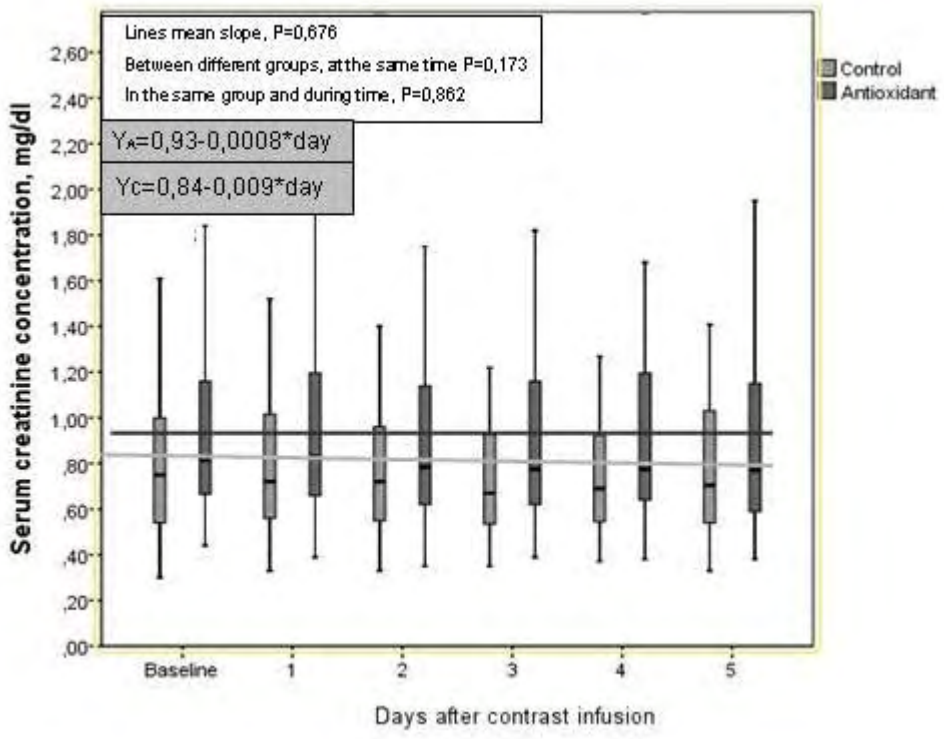
4.2. Νεφροπάθεια από σκιαγραφικά

Η νεφροπάθεια από τα ενδοφλέβια σκιαγραφικά στην CG και στην NacA ήταν 15,6% και 18,33% αντίστοιχα, (P=0.81).

4.3. Κρεατινίνη του ορού

Η κρεατινίνη του ορού δεν παρουσίασε σημαντικές διαφορές ανάμεσα στις δύο ομάδες στην διάρκεια του χρόνου (Εικόνα 2).

Εικόνα 2: Η μεταβολή της κρεατινίνης του ορού στις δύο ομάδες στην διάρκεια του χρόνου.



Η κινητική της κρεατινίνης του ορού στους ασθενείς της ομάδας ελέγχου (Control group) και στους ασθενείς που έλαβαν τους αντιοξειδωτικούς παράγοντες (Antioxidant group), στην διάρκεια πέντε ημερών μετά από την χορήγηση του ενδοφλέβιου σκιαγραφικού. Η μέση γραμμή παλινδρόμησης δεν εμφανίζει διαφορές ανάμεσα στις δύο ομάδες. Η κλίση της καμπύλης παλινδρόμησης (slope) υποδηλώνει τον ρυθμό με τον οποίο μεταβλήθηκε η κρεατινίνη του ορού κάθε ημέρα σε κάθε ομάδα.

Στον πίνακα 5 παρουσιάζονται τα χαρακτηριστικά των ασθενών ανάλογα με την ύπαρξη νεφροπάθειας από σκιαγραφικά ή όχι.

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
19/06/2024 04:27:13 EEST - 3.133.114.36

Πίνακας 5. Χαρακτηριστικά των ασθενών ανάλογα με την εμφάνιση ή όχι νεφροπάθειας από σκιαγραφικά**.**

	CIN (n=21)	No CIN (n=103)	P value
Age, yrs	54(4.90)	50.80(2.12)	0.55
Male gender, n (%)	17(80.95)	79(76.69)	0.78
Weight, (Kg)	73.23(2.32)	68.15(1.34)	0.68
Height, (cm)	164	169	0.57
BMI, (Kgr/m^2)	27	26	0.80
APACHE II score	14.95(1.79)	13.68(0.69)	0.51
SOFA score	6.53(0.8)	5.69(0.34)	0.34
Category of admission			
Medical, n (%)	9(42.86)	44(42.72)	0.15
Surgical, n (%)	2(9.52)	27(26.21)	0.15
Neurosurgical, n (%)	10(47.62)	32(31.07)	0.20
Comorbidities			
Diabetes, n (%)	2(9.52)	10(9.71)	0.68
Hypertension, n (%)	4(19.05)	32(31.07)	0.57
Cardiovascular, n (%)	3(14.29)	11(10.68)	0.70
Cirrhosis, n (%)	1(4.76)	0	0.16
Renal disease, n (%)	1(4.76)	6(5.83)	0.41
Sepsis, n (%)	8(38.10)	35(33.98)	0.80
COPD, n(%)	3(14.28)	16(15.53)	1.00
Charlson index score	2.32(0.57)	2.10(0.24)	0.70
Serum creatinine, mg/dl	0.87(0.08)	0.96(0,07)	0.39
Serum cystatin-C, mg/L	1.34(0.23)	0.98(0.05)	0.14
Serum urea, mg/dl (median)	55(8.34)	44(3.82)	0.18
Serum urea/creatinine	73.19(6.3)	58.65(2.5)	0.01
Fluid balance/24h, ml	1462(169)	1058(338.1)	0.30
Vasoactive therapy, n (%)	9(42.86)	45(43.69)	0.13
Noradrenaline dose, γ	0.1(0.05)	0.06(0.01)	0.20
Mechanical ventilation, n (%)	15(71.43)	51(49.51)	0.09
Diuretic therapy, n (%)	1(4.76)	19(18.45)	0.19
ACEi or ARBs, n (%)	7(33.33)	20(19.42)	0.19
Nephrotoxic medications, n (%)	19(90.48)	68(66.02)	0.03
Volume of contrast agent, (ml)	126.3(5.88)	122.2(2.77)	0.53
Multiple studies, n (%)	6(28.57)	13(12.62)	0.09
Length of ICU stay, (days, median)	29(3.97)	25(7.85)	0.80
Length of ICU stay before entering the study, (days)	20.71(4.4)	18.15(2.7)	0.68
ICU mortality, n (%)	6(28.57)	20(19.42)	0.38
RRT 10 days post contrast agent, n(%)	3(14.28)	4(4.85)	0.09
Total duration on RRT (hours)	47.67(17.32)	49.25(9.29)	0.93

Data presented as mean (SE) unless otherwise indicated. CIN: Contrast induced nephropathy; BMI: Body mass index; APACHE: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation; SOFA: Sequential Organ Failure Assessment score; COPD: Chronic obstructive pulmonary disease.

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
19/06/2024 04:27:13 EEST - 3.133.114.36

Στον **πίνακα 6** παρουσιάζεται η ταξινόμηση των ασθενών που εμφάνισαν νεφροπάθεια από σκιαγραφικά ανάλογα με τις μεταβολές της κρεατινίνης του ορού, της συστατίνης-C και του RIFLE score.

Πίνακας 6: Η νεφροπάθεια από σκιαγραφικά ανάλογα με τις αλλαγές της κρεατινίνης, της συστατίνης-C του ορού ή το RIFLE score (ανάμεσα στην ημέρα έγχυσης του σκιαγραφικού και στην ημέρα διάγνωσης της νεφροπάθειας από τα σκιαγραφικά.

	NacA Group (n=60)	**Control Group (n=64)**	**P value**
CIN based on serum creatinine changes, n(%)	11(18.33)	10(15.6)	0.81
• Increase by 25- 50%, n(%)	9(81.81)	5(50)	
• Increase by 50-100%, n(%)	2(18.18)	1(10)	
• Increase by 100-200%, n(%)	0	2(20)	
• Increase >200%, n(%)	0	1(10)	
CIN based on serum cystatin-C changes, n(%).	12(20)	10(15.62)	0.63
• Increase by 25- 50%, n(%)	8(66.66)	2(20)	
• Increase by 50-100%, n(%)	3(12)	3(30)	
• Increase by 100-200%, n(%)	1(8.33)	3(30)	
• Increase >200%, n(%)	0	2(20)	
CIN based on RIFLE criteria, n(%)	6(10)	8(12.5)	0.77
• Risk, n(%)	3(50)	7(87.5)	
• Injury, n(%)	2(33.33)	1(12.5)	
• Failure, n(%)	1(16.66)	0	
• Loss, n(%)	0	0	
• ESRD, n(%)	0	0	

Data present number of patients n(%). CAN: Contrast induced nephropathy, ESRD: End stage renal disease.

Σε σχέση με τους ασθενείς που δεν εμφάνισαν νεφροπάθεια από σκιαγραφικά οι ασθενείς που εμφάνισαν νεφροπάθεια είχαν σημαντικά πιο ψηλές τιμές της σχέσης ουρία/κρεατινίνη του ορού κατά την ένταξη τους στην μελέτη (P=0.01) και είχαν λάβει περισσότερη κολιμυκίνη ή τουλάχιστον ένα από τα ακόλουθα φάρμακα τα οποία ως γνωστόν είναι νεφροτοξικά: αμινογλυκοσίδες, αμφοτερικίνη, κολιμυκίνη, βανκομυκίνη, τεικοπλανίνη, μη στερινοειδή αντιφλεγμονώδη, **πίνακας 7.**

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
19/06/2024 04:27:13 EEST - 3.133.114.36

Πίνακας 7: Medications with potential impact in renal function received by participants according to the presence of CIN or not.

	CIN (n=21)	No CIN (n=103)	P value
Aminoglycosides, n(%)	4(19.04)	10(9.70)	0.25
Colimycin, n(%)	12(57.14)	32(31.06)	0.04
Vancomycin, n(%)	3(14.28)	7(6.79)	0.37
Teicoplanin, n(%)	2(9.52)	7(6.79)	0.64
Amphotericin, n(%)	2(9.52)	3(2.91)	0.19
Non steroidal anti-inflammatory, n(%)	6(28.57)	20(19.42)	0.38
ACEI or ARBs, n(%)	7(33.33)	20(19.42)	0.24
B-blockers, n(%)	3(14.28)	25(24.27)	0.40
Statins, n(%)	2(9.52)	12(11.65)	1.00
Diuretics, n(%)	1(4.76)	19(18.45)	0.19
Nephrotoxic medications used*, n(%)	19(90.48)	68(66.02)	0.03
Nephrotoxic medications/participant, n	1.33(0.16)	0.96	0.06

Data are presented as n(%) otherwise is indicated. ACEi: angiotensin converting enzyme inhibitor; ARBs: angiotensin II receptor blockers. Nephrotoxic medications included: *(at least one of the following medications) aminoglycosides, colimycin, , vancomycin, teicoplanin, amphotericin and any non steroidal anti-inflammatory

Στον πίνακα 8 φαίνονται τα φάρμακα που έλαβαν οι ασθενείς, πιθανά νεφροτοξικά η νεφροπροστατευτικά ανάλογα με την ομάδα στην οποία είχαν ενταχθεί.

Πίνακας 8: Φάρμακα που ελάμβαναν οι ασθενείς ταυτόχρονα με την λήψη του ενδοφλέβιου σκιαγραφικού που μπορεί πιθανώς να τροποποίησαν την νεφρική λειτουργία τους (νεφροπροστατευτικά-νεφροτοξικά).

	All patients (n=124)	NacA Group (n=60)	Control Group (n=64)	P value
Aminoglycosides, n(%)	14(11.29)	6(10)	8(12.5)	0.77
Colimycin, n(%)	44(35.48)	13(21.66)	19(29.68)	0.41
Vancomycin, n(%)	10(8.06)	7(11.67)	3(4.69)	0.19
Teicoplanine, n(%)	9(7.26)	5(8.33)	7(10.94)	0.76
Amphotericine, n(%)	5(4.03)	3(5)	2(3.13)	0.67
Non steroidal anti-inflammatory, n(%)	26(20.97)	16(26.67)	10(15.63)	0.18
ACEI or ARBs, n(%)	27(21.77)	14(23.33)	13(20.31)	0.82
B-blockers, n(%)	28(22.58)	15(25)	13(20.31)	0.66
Statines, n(%)	14(11.29)	7(11.67)	7(10.94)	1.00
Diuretics, n(%)	19(15.32)	12(20)	7(10.93)	0.21
Nephrotoxic medications used*, n(%)	87(70.16)	43(71.66)	44(68.75)	0.84
Nephrotoxic medications/participant, n(%)	1.03	1.02	1.04	0.91

Data are presented as n(%) otherwise is indicated. ACEi: angiotensin converting enzyme inhibitor; ARBs: angiotensin II receptor blockersNephrotoxic medications included: *(at least one of the following medications) aminoglycosides, colimycin, , vancomycin, teicoplanin, amphotericin and any non steroidal anti-inflammatory medication.

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
19/06/2024 04:27:13 EEST - 3.133.114.36

Στον **πίνακα 9** παρουσιάζεται το ισοζύγιο των υγρών των ασθενών ανάλογα με την ύπαρξη νεφροπάθειας από σκιαγραφικά ή όχι.

Πίνακας 9: Το ισοζύγιο υγρών των ασθενών που συμπεριλήφθησαν στην μελέτη ανάλογα με την εμφάνιση νεφροπάθειας από σκιαγραφικά ή όχι.

	CIN (n=21)	**No CIN (n=103)**	**P value**
2 days before contrast infusion	1183.4(570.6)	1168.5(191.9)	0.97
1 day before contrast infusion	1364.4(472.7)	1412.4(164.3)	0.90
Day of contrast infusion	1462(169)	1058(338.1)	0.30
1st day after contrast infusion	1214.1(420.9)	1667.5(181.8)	0.29
2nd day after contrast infusion	1077.9(306.4)	1437.2(201.3)	0.43
3rd day after contrast infusion	1237.0(433.8)	984.8(143.2)	0.50
4th day after contrast infusion	1479.4(384.4)	770.3(204.2)	0.14
5th day after contrast infusion	1373.7(349.8)	749.5(201.2)	0.19

Data presented as mean (standard error). CIN: contrast induced nephropathy.

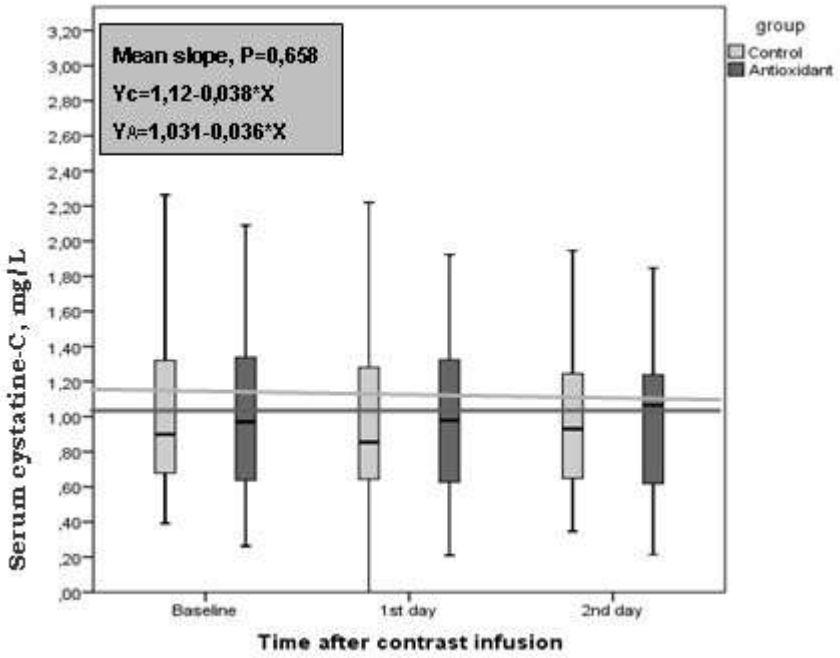
Η πολυπαραγοντική ανάλυση έδειξε ότι η νεφροπάθεια από σκιαγραφικά συνδυάστηκε με υψηλότερες βασικές τιμές της σχέσης ουρίας/κρεατινίνη ορού, (odds ratio, 1.02; 95 CI%, 1.00-1.05), καθώς και με την ταυτόχρονη χρήση άλλων νεφροτοξικών φαρμάκων (odds ratio, 0.24; 95 CI%, 0.06-0.94), ή με υψηλότερες βασικές τιμές ουρίας/κρεατινίνη ορού (odds ratio, 1.03; 95 CI%, 1.00-1.05) καθώς και με την ταυτόχρονη χρήση κολιμυκίνης (odds ratio, 0.25; 95 CI%, 0.08-0.78), ως ανεξάρτητοι παράγοντες κινδύνου. Η νεφροπάθεια από τα σκιαγραφικά δεν φάνηκε να έχει σημαντική επίδραση στην θνητότητα ή στην παραμονή στην ΜΕΘ (28.57% versus 19.42%) και (29 versus 25 days).

4.4. Συστατίνη-C του ορού

Η συγκέντρωση της συστατίνης-C του ορού δεν παρουσίασε σημαντικές διαφορές ανάμεσα στις δύο ομάδες ή κατά την διάρκεια του χρόνου παρακολούθησης (P=0,658), (Εικόνα 3).

Εικόνα 3: Η μεταβολή της συστατίνης-C του ορού στην διάρκεια του χρόνου στις δύο ομάδες.

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
19/06/2024 04:27:13 EEST - 3.133.114.36

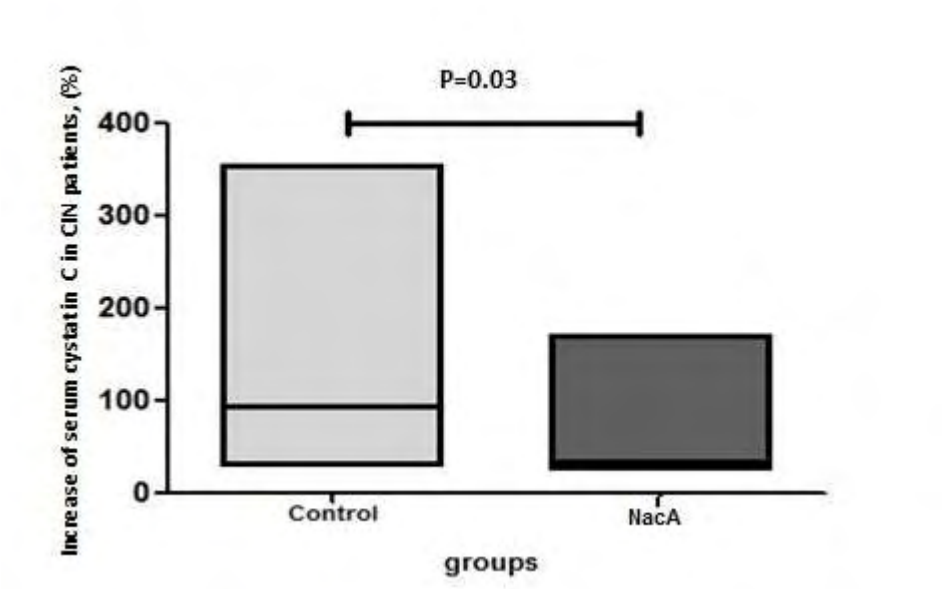


Η κινητική της συστατίνης-C του ορού στους ασθενείς της ομάδας ελέγχου (Control group) και στους ασθενείς που έλαβαν τους αντιοξειδωτικούς παράγοντες (Antioxidant group), στην διάρκεια δύο ημερών μετά από την χορήγηση του ενδοφλέβιου σκιαγραφικού. Η μέση γραμμή παλλινδρόμησης δεν εμφανίζει διαφορές ανάμεσα στις δύο ομάδες. Η κλίση της καμπύλης παλλινδρόμησης (slope) υποδηλώνει τον ρυθμό με τον οποίο μεταβλήθηκε η συστατίνη-C του ορού κάθε ημέρα σε κάθε ομάδα.

Στους ασθενείς της CG που εμφάνισαν νεφροπάθεια από σκιαγραφικά τα επίπεδα της συστατίνης-C του ορού αυξήθηκαν σημαντικά σε σχέση με τους ασθενείς της ομάδας NacA που εμφάνισαν επίσης νεφροπάθεια από σκιαγραφικά (P=0.03). Η % μεταβολή της συστατίνης-C του ορού (mg/L) κατά την ένταξη στην μελέτη στους ασθενείς που εμφάνισαν νεφροπάθεια από σκιαγραφικά ήταν 37.23%±12.54 και 93.20%±33.54 στους ασθενείς της NacA και της CG, αντίστοιχα (p=0.03). (Εικόνα 4).

Εικόνα 4. Η μεταβολή της συστατίνης-C του ορού στους ασθενείς των δύο ομάδων που εμφάνισαν νεφροπάθεια από σκιαγραφικά

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
19/06/2024 04:27:13 EEST - 3.133.114.36



Η μεταβολή της συστατίνης-C του ορού σε σχέση με την βασική της τιμή στους ασθενείς που εμφάνισαν νεφροπάθεια από τα σκιαγραφικά στις δύο ομάδες. Οι οριζόντιες γραμμές υποδηλώνουν την μέση τιμή σε κάθε ομάδα.

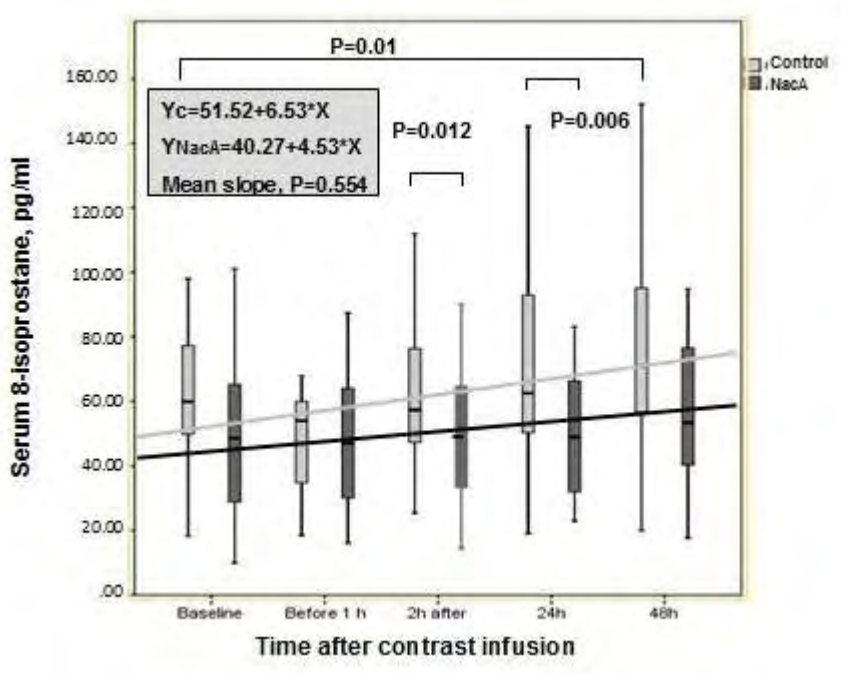
Οι μεταβολές της συστατίνης- C του ορού αναλύθηκαν ανάλογα με τα κριτήρια που χρησιμοποιήθηκαν και για την κρεατινίνη του ορού στους ασθενείς που εμφάνισαν νεφροπάθεια από σκιαγραφικά (αύξηση των βασικών τιμών κατά τουλάχιστον 25%) και δεν διαπιστώθηκαν σημαντικές διαφορές ανάμεσα στις δύο ομάδες, (P=0.26).

4.5. 8-ισοπροστάνιο

Οι τιμές του 8-ισοπροστανίου του ορού παρουσιάζονται στην εικόνα 5. Η μέση γραμμή παλινδρόμησης των τιμών του 8-ισοπροστανίου του ορού της ομάδας NacA δεν διέφερε σημαντικά σε σχέση με την αντίστοιχη γραμμή της ομάδας CG, στην διάρκεια του χρόνου. Όμως σημαντικές διαφορές διαπιστώθηκαν στις 2 και 24 ώρες μετά από την έγχυση του σκιαγραφικού ανάμεσα στις δύο ομάδες, καθώς και στην CG μεταξύ των βασικών τιμών και των τιμών στις 48 ώρες, (Εικόνα 5).

Εικόνα 5: Η μεταβολή του 8-ισοπροστανίου του ορού στις δύο ομάδες στην διάρκεια του χρόνου παρακολούθησης.

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
19/06/2024 04:27:13 EEST - 3.133.114.36



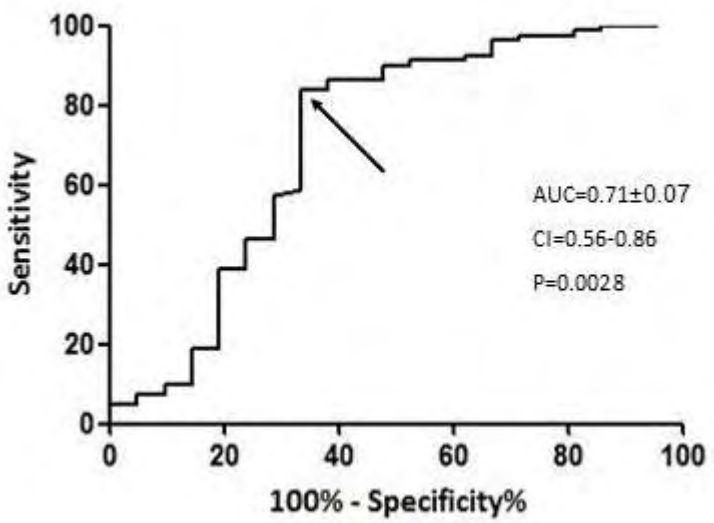
Η μέση γραμμή παλλινδρόμησης δεν εμφανίζει διαφορές ανάμεσα στις δύο ομάδες. Η κλίση της καμπύλης παλινδρόμησης (slope) υποδηλώνει τον ρυθμό με τον οποίο μεταβλήθηκε το 8-ισοπροστάνιο του ορού κάθε ημέρα σε κάθε ομάδα. Οι σημαντικές διαφορές ανάμεσα στα διαφορετικά χρονικά διαστήματα στην ίδια ομάδα, ή μεταξύ των δύο ομάδων επισημαίνονται.

4.6. Ανάλυση καμπυλών λειτουργικού χαρακτηριστικού δέκτη (ROC).

Προκειμένου να αξιολογηθεί η διαγνωστική απόδοση της σχέσης ουρίας/κρεατινίνης του ορού για τον εντοπισμό των ασθενών εκείνων που θα εμφανίσουν νεφροπάθεια από σκιαγραφικά, εφαρμόστηκε η ανάλυση καμπυλών λειτουργικού χαρακτηριστικού δέκτη (receiver operating characteristic, ROC). Η ανάλυση της καμπύλης ROC έδειξε επίσης ότι το καλύτερο σημείο αποκοπής των βασικών τιμών της σχέσεως ουρίας/κρεατινίνη του ορού που προβλέπει την νεφροπάθεια από σκιαγραφικά είναι η τιμή 63.79. [Η περιοχή κάτω από την καμπύλη (area under the curve, AUC) (95% confidence interval-CI) 0.712±0.076 (0.56 -0.86), p= 0.002], εικόνα 6.

Εικόνα 6: Η διαγνωστική απόδοση της σχέσης των βασικών τιμών ουρίας/κρεατινίνη του ορού στην πρόβλεψη της νεφροπάθειας από σκιαγραφικά.

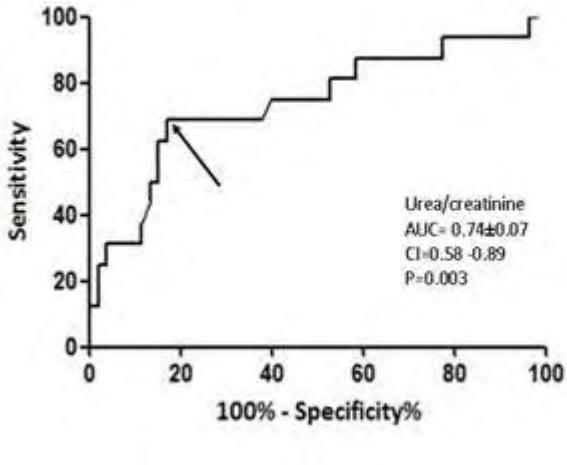
Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
19/06/2024 04:27:13 EEST - 3.133.114.36



AUC: area under the curv; CI: confidence interval.

Η ανάλυση της καμπύλης ROC έδειξε επίσης ότι το καλύτερο σημείο αποκοπής των βασικών τιμών της σχέσεως ουρίας/κρεατινίνη του ορού που προβλέπει την νεφροπάθεια από σκιαγραφικά στους ασθενείς που λαμβάνουν νεφροτοξικά φάρμακα είναι η τιμή 65,70. (sensitivity 68.75%, specificity 69.81%, AUC(95%CI) 0.74±0.078 (0.58 – 0.89 p=0.003), εικόνα 7.

Εικόνα 7: Η διαγνωστική απόδοση της σχέσης των βασικών τιμών ουρίας/κρεατινίνη του ορού, στους ασθενείς που λαμβάνουν νεφροτοξικά φάρμακα στην πρόβλεψη της νεφροπάθειας από σκιαγραφικά.



AUC: area under the curv; CI: confidence interval.

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
19/06/2024 04:27:13 EEST - 3.133.114.36

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΠΕΜΠΤΟ

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

5.1. Κύρια ευρήματα της μελέτης

Τα κύρια ευρήματα της μελέτης αυτής είναι τα ακόλουθα: α) η ενδοφλέβια έγχυση του συνδυασμού των αντιοξειδωτικών παραγόντων, Ν-ακετυλο-κυστεΐνη και ασκορβικό οξύ, απέτυχαν να μειώσουν την συχνότητα της νεφροπάθειας από τα σκιαγραφικά στους ασθενείς της ΜΕΘ β) η νεφροπάθεια από τα σκιαγραφικά συνδυάστηκε με αυξημένες βασικές τιμές της σχέσης ουρίας/κρεατινίνη του ορού, καθώς και με την ταυτόχρονη λήψη νεφροτοξικών φαρμάκων γ) τα αντιοξειδωτικά μπορεί να μείωσαν το οξειδωτικό stress όπως αυτό φαίνεται από τις τιμές του 8-ισοπροστανίου του ορού οι οποίες ήταν σημαντικά χαμηλότερες στην ομάδα NacA σε σχέση με την ομάδα CG στις 2 και στις 48ώρες δ) οι ασθενείς της ομάδας NacA που εμφάνισαν νεφροπάθεια από σκιαγραφικά οι τιμές της συστατίνης-C του ορού αυξήθηκαν λιγότερο σε σχέση με τους ασθενείς της ομάδας CG που εμφάνισαν επίσης νεφροπάθεια.

5.2. Παθογένεια της νεφροπάθειας από τα σκιαγραφικά, άλλοι παράγοντες που προάγουν την εμφάνιση της στους ασθενείς της ΜΕΘ.

Η παθογένεια της νεφροπάθειας από τα σκιαγραφικά γενικά θεωρείται πολυπαραγοντική. Η νεφρική αγγειοσύσπαση και η άμεση κυτταρική τοξικότητα προκαλούν υποξία της μυελώδους μοίρας του νεφρού και παραγωγή ανενεργών ριζών οξυγόνου(74). Η χορήγηση του συνδυασμού των αντιοξειδωτικών παραγόντων μπορεί να βοηθήσει στην αντιμετώπιση του πιθανού οξειδωτικού stress που προκαλείται από την χορήγηση του ενδοφλέβιου σκιαγραφικού.

Δεν διαπιστώθηκαν σημαντικές διαφορές ανάμεσα στις δύο ομάδες όσον αφορά την συχνότητα της νεφροπάθειας από τα σκιαγραφικά. Πολλές εξηγήσεις θα μπορούσαν να δοθούν για την απουσία διαφορών ανάμεσα στις δύο ομάδες.

Οι βαρέως πάσχοντες ασθενείς της ΜΕΘ παρουσιάζουν πολλούς παράγοντες που προάγουν την επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας τους. Έτσι λοιπόν δεν είναι

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
19/06/2024 04:27:13 EEST - 3.133.114.36

εύκολο να αποτιμηθεί αποκλειστικά η επίδραση των ενδοφλέβιων σκιαγραφικών στην νεφρική λειτουργία των ασθενών της ΜΕΘ. Μεμονωμένες περιπτώσεις νεφροπάθειας που συμβαίνουν μετά από την χορήγηση ενδοφλέβιου σκιαγραφικού στους ασθενείς των ΜΕΘ, δεν μπορούν με βεβαιότητα να αποδοθούν στην έκθεση στο σκιαγραφικό. Έτσι λοιπόν ο ορισμός της νεφροπάθειας από σκιαγραφικά στην ΜΕΘ δεν είναι εύκολος και η συχνότητα της παρουσιάζει μεγάλη διακύμανση, από 1,5 έως και 33%(41,381).

Στην μελέτη αυτή συμπεριλάβαμε ασθενείς με σταθερή νεφρική λειτουργία, η νεφροπάθεια από τα σκιαγραφικά ορίστηκε με βάση τις μεταβολές της κρεατινίνης του ορού, μιας και η κρεατινίνη του ορού είναι ευρέως αποδεκτή και διαθέσιμη(392). Στην μελέτη αυτή η συχνότητα της νεφροπάθεις από τα σκιαγραφικά υπολογίστηκε στο 15,6%.

Μια εξήγηση που μπορεί να δοθεί για την απουσία ανάδειξης στατιστικά σημαντικών αποτελεσμάτων όσον αφορά την συχνότητα της νεφροπάθειας από σκιαγραφικά στις δύο ομάδες είναι ότι η NacA είχε περισσότερους διαβητικούς ασθενείς, οι ασθενείς της είχαν λάβει μεγαλύτερη ποσότητα σκιαγραφικού ενώ οι ασθενείς της CG είχαν λάβει περισσότερα υγρά την ημέρα πριν, καθώς και την ημέρα χορήγησης του σκιαγραφικού. Οι παράγοντες αυτοί μπορεί να είχαν επισκιάσει κάποια σημαντική επίδραση των αντιοξειδωτικών παραγόντων στην νεφρική λειτουργία των ασθενών.

Προκειμένου να διερευνήσουμε περισσότερο την σχέση ανάμεσα στην νεφροπάθεια από τα σκιαγραφικά και στους πιθανούς παράγοντες κινδύνου αναλύσαμε την επίδραση τους όσον αφορά την επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας. Βρήκαμε λοιπόν ότι η νεφροπάθεια από τα σκιαγραφικά συνδυάζεται με την ταυτόχρονη χρήση νεφροτοξικών φαρμάκων (P=0.03). Η σχέση αυτή της ταυτόχρονης χορήγησης νεφροτοξικών φαρμάκων με το ενδοφλέβιο σκιαγραφικό στην πρόκληση νεφροπάθειας από σκιαγραφικά στους ασθενείς της ΜΕΘ έχει επισημανθεί και από άλλες προγενέστερες μελέτες(390). Επίσης στην μελέτη αυτή διαπιστώσαμε ότι και η ταυτόχρονη χορήγηση κολιμυκίνης συνδυάζεται με την πρόκληση νεφροπάθειας από σκιαγραφικά.

Άλλοι γνωστοί παράγοντες κινδύνου για την πρόκληση νεφροπάθειας από σκιαγραφικά στους ασθενείς των ΜΕΘ όπως είναι ο σακχαρώδης διαβήτης ή η

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
19/06/2024 04:27:13 EEST - 3.133.114.36

προϋπάρχουσα νεφρική ανεπάρκεια, δεν αναδείχθηκαν σε αυτήν τη μελέτη (391-2). Πιθανές εξηγήσεις για αυτό το γεγονός θα μπορούσαν να είναι η μεγάλη ετερογένεια των βαρέως πασχόντων ασθενών καθώς και το μέγεθος του δείγματος που δεν βοήθησε στην ανάδειξη των αντίστοιχων διαφορών.

5.3. Ενυδάτωση και νεφροπάθεια από τα σκιαγραφικά

Η χορήγηση των υγρών/ισοζύγιο στους ασθενείς που συμμετείχαν στην μελέτη, (πέρα από την συμπληρωματική ενυδάτωση) δεν έγινε με βάση κάποιο συγκεκριμένο πρωτόκολλο, και ήταν κομμάτι της ευθύνης των γιατρών που παρακολουθούσαν τους συγκεκριμένους ασθενείς με βάση τις πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες.

Δεν διαπιστώθηκαν διαφορές ανάμεσα στις δύο ομάδες όσον αφορά την χορήγηση υγρών καθώς και ανάμεσα στους ασθενείς που εμφάνισαν νεφροπάθεια από σκιαγραφικά και σε αυτούς που δεν εμφάνισαν. Στην μελέτη αυτή αναδείχθηκε η προγνωστική αξία των βασικών τιμών της σχέσεως ουρίας/κρεατινίνη του ορού στην πρόκληση νεφροπάθειας από σκιαγραφικά. Η αυξημένη σχέση ουρίας/κρεατινίνη συνήθως είναι ενδεικτική αφυδάτωσης ή μεγάλου καταβολισμού. Η αφυδάτωση μπορεί να μην είναι εμφανής μόνο από τις τιμές του ισοζυγίου των υγρών μιας και οι βαρέως πάσχοντες ασθενείς συχνά αν και έχουν θετικά ισοζύγια ενδαγγειακά παραμένουν υποογκαιμικοί. Τα χορηγούμενα υγρά δεν παραμένουν ενδαγγειακά αλλά μεταπηδούν στον διάμεσο χώρο ως οίδημα.

5.4. Εναλλακτικοί δείκτες αξιολόγησης της μεταβολής της νεφρικής λειτουργίας μετά από την χορήγηση ενδοφλέβιων σκιαγραφικών.

Στην μελέτη αυτή η έκβαση αφορούσε την εμφάνιση της νεφροπάθειας από τα σκιαγραφικά βασισμένη στις τιμές της κρεατινίνης του ορού. Εύκολα κάποιος μπορεί να ισχυριστεί ότι η κρεατινίνη του ορού δεν αποτελεί ευαίσθητο δείκτη του ρυθμού της σπειραματικής διήθησης. Σε προηγούμενες μελέτες έχει υποστηριχθεί η άποψη ότι ο μεταβολισμός της κρεατινίνης επηρεάζεται από την Ν-ακετυλο-κυστεΐνη, έτσι η παρατηρούμενη μεταβολή της συγκέντρωσης της κρεατινίνης του

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
19/06/2024 04:27:13 EEST - 3.133.114.36

ορού μετά από την χορήγηση της N-ακετυλο-κυστεΐνης μπορεί να μην είναι ενδεικτική της βελτίωσης του ρυθμού της σπειραματικής διήθησης(394).

Έτσι προκειμένου να υπερπηδήσουμε αυτό το εμπόδιο μαζί με την κρεατινίνη του ορού μετρήσαμε και τις μεταβολές της συγκέντρωσης της συστατίνης-C του ορού. Η συστατίνη-C του ορού αποτελεί έναν ενδογενή δείκτη της νεφρικής λειτουργίας ο οποίος θεωρείται ανώτερος από την συγκέντρωση της κρεατινίνης του ορού μιας και δεν εξαρτάται από την ηλικία, το φύλο και την μυϊκή μάζα. Η συστατίνη-C του ορού θεωρείται ένας απλός, αξιόπιστος και ακριβής δείκτης της νεφρικής λειτουργίας (395-6).

Έτσι καταγράψαμε και αναλύσαμε τους ασθενείς οι οποίοι αύξησαν την συστατίνη-C του ορού 25% ή και περισσότερο μετά από την χορήγηση του ενδοφλέβιου σκιαγραφικού, όπως ακριβώς έγινε και με την κρεατινίνη του ορού.

Αν και δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές όσον αφορά α. τις μεταβολές της συστατίνης-C του ορού μετά την χορήγηση του σκιαγραφικού, β. ή τον αριθμό των ασθενών που εμφάνισε νεφροπάθεια από σκιαγραφικά με βάση τις μεταβολές της συστατίνη-C, διαπιστώθηκε ότι η αύξηση της συστατίνης-C του ορού στους ασθενείς της NacA που εμφάνισαν νεφροπάθεια από σκιαγραφικά ήταν μικρότερη από την αύξηση της στους ασθενείς CG που επίσης εμφάνισαν νεφροπάθεια.

Επίσης οφείλουμε να αναφέρουμε την ύπαρξη και άλλων ευαίσθητων δεικτών της ανίχνευσης της νεφρικής βλάβης μετά από την χορήγηση ενδοφλέβιου σκιαγραφικού, όπως για παράδειγμα το NGAL των ούρων.

5.5. Νεφροπάθεια από σκιαγραφικά και οξειδωτικό stress.

Αν και η μελέτη αυτή δεν κατάφερε τελικά να μειώσει την νεφροπάθεια από τα ενδοφλέβια σκιαγραφικά, ούτε τους δείκτες έκβασης, μπόρεσε όμως να εξισορροπήσει μερικώς το οξειδωτικό stress, μιας και οι ασθενείς της NacA εμφάνισαν χαμηλότερες συγκεντρώσεις 8-ισοπροστανίου του ορού μετά από την χορήγηση του ενδοφλέβιου σκιαγραφικού. Οι συγκεντρώσεις του 8-ισοπεοστανίου του ορού αποτελούν έναν ευαίσθητο δείκτη του οξειδωτικού stress(397).

Στην μελέτη αυτή αν και η συνολική μεταβολή του 8-ισοπροστανίου του ορού δεν διέφερε σημαντικά ανάμεσα στις δύο ομάδες όπως αυτό διαφαίνεται από τις μέσες γραμμές παλινδρόμησης, σημαντικές διαφορές διαπιστώθηκαν στις 2 και 24 ώρες

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
19/06/2024 04:27:13 EEST - 3.133.114.36

μετά από την έγχυση των αντιοξειδωτικών παραγόντων ανάμεσα στις δύο ομάδες, και στην CG ανάμεσα στις βασικές τιμές και στις τιμές των 48 ωρών.

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
19/06/2024 04:27:13 EEST - 3.133.114.36

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΕΚΤΟ

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η συχνότητα της νεφροπάθειας από σκιαγραφικά στους ασθενείς της ΜΕΘ δεν είναι εύκολο να αποτιμηθεί με ακρίβεια όπως άλλωστε και ο αντίστοιχος κίνδυνος. Οι βαρέως πάσχοντες ασθενείς που νοσηλεύονται στην ΜΕΘ αποτελούν μια ανομοιογενή ομάδα, μιας και είναι διαφορετικών ηλικιών και με διαφορετικά προβλήματα υγείας στο ιστορικό τους. Επιπλέον για να νοσηλεύονται στην ΜΕΘ εμφανίζουν ανεπάρκειες διαφόρων οργάνων και πολύ συχνά λαμβάνουν νεφροτοξικά φάρμακα, κυρίως αντιβιοτικά.

Από την μελέτη αυτή διαπιστώθηκε ότι ο συνδυασμός των αντιοξειδωτικών N-ακετυλο-κυστεΐνη και ασκορβικό οξύ δεν μπόρεσαν ξεκάθαρα να μειώσουν την συχνότητα της νεφροπάθειας από τα σκιαγραφικά, όμως μείωσαν το οξειδωτικό stress στην ομάδα των ασθενών που έλαβαν αντιοξειδωτικά, όπως αυτό φάνηκε από τις μεταβολές των συγκεντρώσεων του 8-ισοπροστανίου του ορού. Επίσης στην ομάδα των ενδοφλέβιων αντιοξειδωτικών στους ασθενείς που παρουσίασαν νεφροπάθεια από σκιαγραφικά, η συστατίνη-C αυξήθηκε λιγότερο σε σχέση με τους ασθενείς της ομάδας ελέγχου.

Άλλο σημαντικό συμπέρασμα της μελέτης αυτής είναι ότι οι ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα ενδοφλέβιο σκιαγραφικό καθώς και άλλα νεφροτοξικά φάρμακα έχουν πιο πολλές πιθανότητες να παρουσιάσουν νεφροπάθεια από σκιαγραφικά. Επίσης οι αυξημένες βασικές τιμές της σχέσεως ουρίας/κρεατινίνη του ορού αποτελούν παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση νεφροπάθειας από σκιαγραφικά.

Παρόλο που δεν μειώθηκε ξεκάθαρα η νεφροπάθεια από τα σκιαγραφικά με την χρήση των αντιοξειδωτικών παραγόντων, μειώθηκε όμως το οξειδωτικό stress στην αντίστοιχη ομάδα των ασθενών. Ως γνωστόν το οξειδωτικό stress αποτελεί σημαντικό αιτιολογικό παράγοντα της νεφροπάθειας από τα σκιαγραφικά. Το εύρημα αυτής της μελέτης μπορεί να αποτελέσει έναυσμα για περαιτέρω διερεύνηση σχέσεως οξειδωτικού stress και νεφροπάθειας από τα σκιαγραφικά καθώς και της εφαρμογής προφυλακτικών στρατηγικών.

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
19/06/2024 04:27:13 EEST - 3.133.114.36

VI. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Mettler FA Jr, Thomadsen BR, Bhargavan M, et al. Medical radiation exposure in the U.S. in 2006: preliminary results. *Health Phys*. 2008; 95(5):502-507

2. Andreucci M, Faga T, Pisani A, et al. Prevention of contrast-induced nephropathy through a knowledge of its pathogenesis and risk factors Hindawi Publishing Corporation The Scientific World Journal Volume 2014**.**

3. Andreucci M, Solomon R, and Tasanarong A, "Side effects of radiographic contrast media: pathogenesis, risk factors, and prevention," *BioMed Research International*, vol. 2014,Article ID 741018, 20 pages, 2014.

4. Andreucci M, Faga T, Pisani A, et al. "Pathogenesis of acute renal failure induced by iodinated radiographic contrast media," *Austin Journal of Nephrology and Hypertension*, vol. 1, no. 1, pp. 1–6, 2014.

5. Katzberg RW, "Urography into the 21st century: new contrast media, renal handling, imaging characteristics, and nephrotoxicity,"*Radiology*, vol. 204, no. 2, pp. 297–312, 1997.

6. Heinrich MC, Kuhlmann MK, Grgic A, et al. "Cytotoxic effects of ionic highosmolar, nonionic monomeric, and nonionic iso-osmolar dimeric iodinated contrast media on renal tubular cells in vitro," *Radiology*, vol. 235, no. 3, pp. 843–849, 2005.

7. Aspelin P, Aubry P, Fransson SG, et al. "Nephrotoxic effects in high-risk patients undergoing angiography," *The New England Journal of Medicine*, vol. 348, no. 6, pp. 491–499, 2003.

8. Taliercio CP, Vlietstra RE, Ilstrup DM et al., "A randomized comparison of the nephrotoxicity of iopamidol and diatrizoate in high risk patients undergoing cardiac angiography," *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 17, no. 2, pp. 384–390, 1991.

9. Barrett BJ and Carlisle EJ, "Metaanalysis of the relative nephrotoxicity of high- and low-osmolality iodinated contrast media," *Radiology*, vol. 188, no. 1, pp. 171–178, 1993.

10. Barrett BJ, "Contrast nephrotoxicity," *Journal of the American Society of Nephrology*, vol. 5, no. 2, pp. 125–137, 1994.

11.Seeliger E, Lenhard DC, and Persson PB, "Contrast media viscosity versus osmolality in kidney injury: lessons from animal studies," *BioMed Research International*, vol. 2014, Article ID 358136, 15 pages, 2014.

12. Jost G, Pietsch H, Sommer J et al., "Retention of iodine and expression of biomarkers for renal damage in the kidney after application of iodinated contrast media in rats," *Investigative Radiology*, vol. 44, no. 2, pp. 114–123, 2009.

13. Dyvik K, Dyrstad K, and Tronstad A, "Relationship between viscosity and determined injection pressure in angiography catheters for common roentgen contrast media," *Acta Radiologica. Supplementum*, vol. 399, pp. 43–49, 1995.

14. Albertyn L, "Rationales for the Use of Intravenous Contrast Medium in Computed Tomography" Australas Radio1 1989; 33: 29-33.

15. Scherer U. 1981. Nonenhanced Computed Tomography of the Liver. In Felix R, Kazner E and Wegener OH. 1981. Contrast Media in Computed Tomography. International Workshop Berlin. Excerpta Media, Amsterdam-Oxford-Princeton; 253-258.

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
19/06/2024 04:27:13 EEST - 3.133.114.36

16. Freeny PC and Marks WM. 1986. Patterns of Contrast Enhancement of Benign and Malignant Hepatic Neoplasms During BolusDynamic and Delayed CT. Radiology; 160 ; 613-618.

17. Tress BM, Davis *S,* Lavain J, et al. 1986. Incremental Dynamic Computed Tomography: Practical Method of Imaging the Carotid Bifurcation. American Journal of Neuroradiology; 7 :49-54.

18. Sage MR. 1983. Kinetics of Water Soluble Contrast Medium in the Central Nervous System. American Journal of Radiology; 141 :8 15-824.

19. Burman S and Rosenbaum AE. 1982. Rationale and Techniques for Intravenous Enhancement in Computed Tomography. RadiologicClinics of North America; 20 : 1, 15-22.

20. Cohen WA, Pinto RS and Kricheff 11. 1982. The Value of Dynamic Scanning. Radiologic Clinics of North America; 20 : 1, 23-25.

21. Norman D, Stevens EA, Wing SD, et al. 1978/6. Quantitative Aspects of Contrast Enhancement in Cranial Computed -Tomography. Radiology; 129 : 683-688**.**

22. Vinuela FT, Fox AJ, Lkbrun GM, et al. 1982. New Perspectives in Computed Tomography of Multipe Sclerosis. American Journal of Radiology; 139 : 123-127.

23. Wegener OH. 1983. Whole Body Computerised Tomography. Schering AG. West Germany; 4/30-50.

24. Rawson J, Pelletier A. When to order contrast-enhanced CT. American Family Physician;88(5) 2013.

25. Bartels ED, Brun GC, Gammeltoft A, et al. "Acute anuria following intravenous pyelography in a patient with myelomatosis," Acta Medica Scandinavica, vol. 150, pp. 297–302, 1954.

26. Gleeson TG and Bulugahapitiya S, "Contrast-induced nephropathy,"*American Journal of Roentgenology*, vol. 183, no. 6, pp.1673–1689, 2004.

27. Andreucci M, "Side effects of radiographic contrast media," BioMed Research International, vol. 2014, Article ID 872574, 2014.

28. Curtis LM and Agarwal A, "HOpe for contrast-induced acute kidney injury," *Kidney International*, vol. 72, no. 8, pp. 907–909, 2007.

29. Solomon R, "Contrast-induced acute kidney injury: is there a risk after intravenous contrast?"*Clinical Journal of theAmerican Society of Nephrology*, vol. 3, no. 5, pp. 1242–1243, 2008.

30. Weisbord SD and Palevsky PM, "Prevention of contrast induced nephropathy with volume expansion," *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, vol. 3, no. 1, pp. 273–280, 2008.

31. Katzberg RW and Newhouse JH, "Intravenous contrast medium-induced nephrotoxicity: is the medical risk really as great as we have come to believe?" *Radiology*, vol. 256, no. 1, pp. 21–28, 2010.

32. Mehran R and Nikolsky E, "Contrast-induced nephropathy: definition, epidemiology, and patients at risk," *Kidney International. Supplement*, pp. S11–S15, 2006.

33. Bruce RJ, Djamali A, Shinki A, et al. "Background fluctuation of kidney function versus contrast-induced nephrotoxicity," *American Journal of Roentgenology*, vol. 192, no. 3, pp. 711–718, 2009.

34. McDonald RJ, McDonald JS, Bida JP et al., "Intravenous contrast material-induced nephropathy: causal or coincident phenomenon?" *Radiology*, vol. 267, no. 1, pp. 106–118, 2013.

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
19/06/2024 04:27:13 EEST - 3.133.114.36

35. McDonald JS, McDonald RJ, Comin J et al., “Frequency of acute kidney injury following intravenous contrast medium administration: a systematic review and meta-analysis,” *Radiology*, vol. 267, no. 1, pp. 119–128, 2013.

36. Mitchell AM, Jones AE, Tumlin JA, et al. “Incidence of contrast-induced nephropathy after contrast enhanced computed tomography in the outpatient setting,”*Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, vol. 5,no. 1, pp. 4–9, 2010.

37.Davenport MS, Khalatbari S, Cohan RH, et al. “Contrastmaterial-induced nephrotoxicity and intravenous low-osmolality iodinated contrast material: risk stratification by using estimated glomerular filtration rate,”*Radiology*, vol. 268, no. 3, pp. 719–728, 2013.

38.Rudnick M and Feldman H, “Contrast-induced nephropathy: what are the true clinical consequences?” *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, vol. 3, no. 1, pp. 263–272, 2008.

39. Solomon RJ, Mehran R, Natarajan MK et al., “Contrast induced nephropathy and long-term adverse events: cause andeffect?” *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, vol. 4, no. 7, pp. 1162–1169, 2009.

40. Scanlon PJ, Faxon DP, Audet AM et al., “ACC/AHA guidelines for coronary angiography. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines (Committee on Coronary Angiography). Developed in collaboration with the Society for Cardiac Angiography and Interventions,” *Circulation*, vol. 33, no. 6, pp. 1756–1824, 1999.

41. Chousterman BG, Bouadma L, Moutereau S, et al. Prevention of contrast-induced nephropathy by N-acetylcysteine in critically ill patients: different definitions, different results. J Crit Care. 2013 Oct;28(5):701-9. doi: 10.1016/j.jcrc.2013.03.007. Epub 2013 May 15.

42. Hoste E, Doom S, Waele J, et al, Epidemiology of contrast-associated acute kidney injury in ICU patients: a retrospective cohort analysis. Intensive care medicine (2011) 37:1921-1931.

43. Mart´ın-Mateo MC, S´anchez-Portugal M, S. Iglesias S, et al. “Oxidative stress in chronic renal failure,” *Renal Failure*, vol. 21, no. 2, pp. 155–167, 1999.

44. Okamura DM, Pennathur S, Pasichnyk K et al., “CD36 regulates oxidative stress and inflammation in hypercholesterolemic CKD,” *Journal of the American Society of Nephrology*, vol. 20,no. 3, pp. 495–505, 2009.

45. Hardiek KJ, Katholi RE, Robbs RS et al. “Renal effects of contrast media in diabetic patients undergoing diagnostic or interventional coronary angiography,” *Journal of Diabetes and its Complications*, vol. 22, no. 3, pp. 171–177, 2008.

46. Heyman SN, Rosenberger C, Rosen S, et al. “Why is diabetes mellitus a risk factor for contrast-induced nephropathy?” *BioMed Research International*, vol. 2013,Article ID 123589, 8 pages, 2013.

47. Morabito S, Pistolesi V, Benedetti G et al., “Incidence ofcontrast-induced acute kidney injury associated with diagnostic or interventional coronary angiography,” *Journal of Nephrology*, vol. 25, no. 6, pp. 1098–1107, 2012.

48. Rudnick MR, Goldfarb S, and Tumlin J, “Contrast-induced nephropathy: is the picture any clearer?” *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, vol. 3, no. 1, pp. 261–262, 2008.

49. Toprak O, Cirit M,Yesil M et al., “Impact of diabetic and prediabetic state on development of contrast-induced nephropathy in patients with chronic kidney disease,” *Nephrology Dialysis Transplantation*, vol. 22, no. 3, pp. 819–826, 2007.

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
19/06/2024 04:27:13 EEST - 3.133.114.36

50. Khamaisi M, Raz I, Shilo V et al., "Diabetes and radiocontrast media increase endothelin converting enzyme-1 in the kidney," *Kidney International*, vol. 74, no. 1, pp. 91–100, 2008.

51.Pflueger A, Larson TS, Nath KA, et al. "Role of adenosine in contrastmedia-induced acute renal failure in diabetes mellitus," *Mayo Clinic Proceedings*, vol. 75, no. 12, pp. 1275–1283, 2000.

52. Andreucci M, Faga T, Pisani A et al. "Acute kidney injury by radiographic contrast media: pathogenesis and prevention," *BioMed Research International*, vol. 2014, Article ID 362725, 21 pages, 2014.

53. Thomsen HS and Morcos SK, "Contrast media and the kidney: European Society of Urogenital Radiology (ESUR) guidelines," *The British Journal of Radiology*, vol. 76, no. 908, pp. 513–518, 2003.

54. Morcos SK, Thomsen HS, and Webb JAW, "Contrastmedia- induced nephrotoxicity: a consensus report," *European Radiology*, vol. 9, no. 8, pp. 1602–1613, 1999.

55. Andreucci VE, Russo D, Cianciaruso B, et al. "Some sodium, potassium and water changes in the elderly and their treatment,"*NephrologyDialysis Transplantation*, vol. 11,no. 9, pp. 9–17, 1996.

56. Andreucci M, "Radiographic contrast nephropathy," *Giornale Italiano di Nefrologia*, vol. 31, no. 5, 2014 (Italian).

57. Andreucci Federico S, and Andreucci VE, "Edema and acute renal failure," *Seminars in Nephrology*, vol. 21, no. 3, pp. 251–256, 2001.

58. Seeliger E, Flemming B, Wronski T et al., "Viscosity of contrast media perturbs renal hemodynamics," *Journal of the American Society of Nephrology*, vol. 18, no. 11, pp. 2912–2920, 2007.

59. Cochran ST, Wong WS, and Roe DJ, "Predicting angiography- induced acute renal function impairment: clinical risk model," *The American Journal of Roentgenology*, vol. 141, no. 5, pp. 1027–1033, 1983.

60. Nikolsky E, Mehran R, Lasic Z et al., "Low hematocrit predicts contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary interventions," *Kidney International*, vol. 67, no. 2, pp. 706–713, 2005.

61. Kolonko A, Kokot F, and Więcek A, "Contrast-associated nephropathy—old clinical problem and new therapeutic perspectives," *NephrologyDialysis Transplantation*, vol. 13,no. 3, pp. 803–806, 1998.

62. Ahuja TS, Niaz N, and Agraharkar M, "Contrast-induced nephrotoxicity in renal allograft recipients," *ClinicalNephrology*, vol. 54, no. 1, pp. 11–14, 2000.

63. Ranucci M, Ballotta A, Kunkl A et al., "Influence of the timing of cardiac catheterization and the amount of contrast media on acute renal failure after cardiac surgery," *The American Journalof Cardiology*, vol. 101, no. 8, pp. 1112–1118, 2008.

64. Kalyesubula R, Bagasha P, and Perazella MA, "ACE-I/ARB therapy prior to contrast exposure: what should the clinician do?" *BioMed Research International*, vol. 2014, Article ID 423848, 7 pages, 2014.

65. Neyra JA, Shah S, Mooney R, et al. "Contrast-induced acute kidney injury following coronary angiography: a cohort study of hospitalized patients with or without chronic kidney disease," *Nephrology Dialysis Transplantation*, vol. 28, no. 6, pp. 1463–1471, 2013.

66. Schoolwerth AC, Sica DA, Ballermann BJ, et al. "Renal considerations in angiotensin converting enzyme inhibitor therapy: a statement for healthcare professionals fromthe council on the kidney in cardiovascular disease and the council for high blood pressure research of the American heart association," *Circulation*, vol. 104, no. 16, pp. 1985–1991, 2001.

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
19/06/2024 04:27:13 EEST - 3.133.114.36

67. Cirit M, Toprak O, Yesil M et al., "Angiotensin-converting enzyme inhibitors as a risk factor for contrast-induced nephropathy," *Nephron Clinical Practice*, vol. 104, no. 1, pp. c20–c27, 2006.

68. Kiski D, Stepper W, Brand E, et al. "Impact of renin-angiotensin-aldosterone blockade by angiotensin-converting enzyme inhibitors or AT-1 blockers on frequency of contrast medium-induced nephropathy: a posthoc analysis from the Dialysis-versus-Diuresis (DVD) trial," *Nephrology Dialysis Transplantation*, vol. 25, no. 3, pp. 759–764, 2010.

69. Rim MY, Ro H, Kang WC et al., "The effect of reninangiotensin- aldosterone system blockade on contrast-induced acute kidney injury: a propensity-matched study,"*TheAmerican Journal of Kidney Diseases*, vol. 60, no. 4, pp. 576–582, 2012.

70. Umruddin Z , Moe K, and Superdock K, "ACE inhibitor or angiotensin II receptor blocker use is a risk factor for contrastinduced nephropathy," *Journal of Nephrology*, vol. 25, no. 5, pp. 776–781, 2012.

71. Onuigbo MAC and Onuigbo NTC, "Does renin-angiotensin aldosterone system blockade exacerbate contrastinduced nephropathy in patients with chronic kidney disease? A prospective 50-month mayo clinic study," *Renal Failure*, vol. 30, no. 1, pp. 67–72, 2008.

72. KDIGOKAKIW Group, "KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury," *Kidney International Supplements*, vol. 2, no. 1, pp. 1–138, 2012.

73. Murphy SW, Barrett BJ, and Parfrey PS, "Contrast nephropathy,"*Journal of the American Society of Nephrology*, vol. 11, no. 1, pp. 177–182, 2000.

74. Heyman SN, Rosen S, and Rosenberger C, "Renal parenchymal hypoxia, hypoxia adaptation, and the pathogenesis of radiocontrast nephropathy," *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, vol. 3, no. 1, pp. 288–296, 2008.

75. Bucher AM, de Cecco CN, Schoepf UJ et al., "Is contrast medium osmolality a causal factor for contrast-induced nephropathy?" *BioMed Research International*, vol. 2014,Article ID 931413, 8 pages, 2014.

76. Andreucci M, T. Faga T, A. Pisani A, et al. "Acute kidney injury by radiographic contrast media: pathogenesis and prevention," *BioMed Research International*, vol. 2014, Article ID 362725, 21 pages, 2014.

77.Pisani A, Riccio E , Andreucci M et al., "Role of reactive oxygen species in pathogenesis of radiocontrast-induced nephropathy,"*BioMed Research International*, vol. 2013, Article ID 868321, 6 pages, 2013.

78. Giaccia AJ, Simon MC, and Johnson R, "The biology of hypoxia: the role of oxygen sensing in development, normal function, and disease," *Genes and Development*, vol. 18, no. 18, pp. 2183–2194, 2004.

79. Sabbatini M, Santillo M, Pisani A et al., "Inhibition of Ras/ ERK1/2 signaling protects against postischemic renal injury," *American Journal of Physiology: Renal Physiology*, vol. 290, no. 6, pp. F1408–F1415, 2006.

80. Heyman SN, Rosen S, Khamaisi M, et al. "Reactive oxygen species and the pathogenesis of radiocontrast-induced nephropathy," *Investigative Radiology*, vol. 45, no. 4, pp. 188–195, 2010.

81. Dawson P, Harrison MJG , and Weisblatt E, "Effect of contrast media on red cell filtrability and morphology," *British Journal of Radiology*, vol. 56, no. 670, pp. 707–710, 1983.

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
19/06/2024 04:27:13 EEST - 3.133.114.36

82. Sendeski MM, “Pathophysiology of renal tissue damage by iodinated contrast media,” *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, vol. 38, no. 5, pp. 292–299, 2011.

83. Pacher P, Beckman JS, and Liaudet L, “Nitric oxide and peroxynitrite in health and disease,” *Physiological Reviews*, vol. 87, no. 1, pp. 315–424, 2007.

84. Pisani A, Sabbatini M, Riccio E et al., “Effect of a recombinant manganese superoxide dismutase on prevention of contrast-induced acute kidney injury,” *Clinical and Experimental Nephrology*, vol. 18, no. 3, pp. 424–431, 2014.

85. Caiazza A, Russo L, Sabbatini M, et al. “Hemodynamic and tubular changes induced by contrast media,” *BioMed Research International*, vol. 2014, Article ID 578974, 7 pages, 2014.

86. Gospos C, Freudenberg N, Staubesand J et al. “The effect of contrast media on the aortic endothelium of rats,” *Radiology*, vol. 147, no. 3, pp. 685–688, 1983.

87. Hardiek K, Katholi RE, Ramkumar V, et al.“Proximal tubule cell response to radiographic contrast media,” *TheAmerican Journal of Physiology—Renal Physiology*, vol. 280, no. 1, pp. F61–F70, 2001.

88. Andreucci M, Fuiano G, Presta P et al. “Radiocontrast media cause dephosphorylation of Akt and downstream signaling targets in human renal proximal tubular cells,” *Biochemical Pharmacology*, vol. 72, no. 10, pp. 1334–1342, 2006.

89. Andreucci M, Fuiano G, Presta P et al. “Downregulation of cell survival signalling pathways and increased cell damage in hydrogen peroxide-treated human renal proximal tubular cells by alpha-erythropoietin,” *Cell Proliferation*, vol. 42, no. 4, pp. 554–561, 2009.

90. Andreucci M, Faga T , Lucisano G et al., “Mycophenolic acid inhibits the phosphorylation of NF-□B and JNKs and causes adecrease in IL-8 release in H2O2-treated human renal proximal tubular cells,” *Chemico-Biological Interactions*, vol. 185, no. 3,pp. 253–262, 2010.

91. Andreucci M, Faga T, Russo D et al. “Differential activationof signaling pathways by low-osmolar and Iso-osmolar radiocontrast agents in human renal tubular cells,” *Journal of Cellular Biochemistry*, vol. 115, no. 2, pp. 281–289, 2014.

92. Andreucci M, Lucisano G, Faga T et al., “Differential activation of signaling pathways involved in cell death, survival and inflammation by radiocontrast media in human renal proximal tubular cells,” *Toxicological Sciences*, vol. 119, no. 2, pp. 408–416, 2011.

93. Lee HL, Chang JG, Yen WH, et al. “Ionic contrast media induced more apoptosis in diabetic kidney than nonionic contrast media,” *Journal of Nephrology*, vol. 24, no. 3, pp. 376–380, 2011.

94. Cunha MA and Schor N et al , “Effects of gentamicin, lipopolysaccharide, and contrast media on immortalized proximal tubular cells,” *Renal Failure*, vol. 24, no. 5, pp. 655–658, 2002.

95. Peer A, Averbukh Z, Berman S, et al. “Contrast media augmented apoptosis of cultured renal mesangial, tubular, epithelial, endothelial, and hepatic cells,” *Investigative Radiology*, vol. 38, no. 3, pp. 177–182, 2003.

96. D. Yang, D. Yang, R. Jia, and J. Tan, “Na+/Ca2+ exchange inhibitor, KB-R7943, attenuates contrast-induced acute kidney injury,” *Journal of Nephrology*, vol. 26, no. 5, pp. 877–885, 2013.

97. Duan SB, Liu FY, Luo JA et al., “Nephrotoxicity of highand low-osmolar contrastmedia: theprotective roleof amlodipine in a rat model,” *Acta Radiologica*, vol. 41, no. 5, pp. 503–507, 2000.

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
19/06/2024 04:27:13 EEST - 3.133.114.36

98. Yang D and Yang D, “Role of intracellular Ca2+ and Na+/Ca2+ exchanger in the pathogenesis of contrast-induced acute kidney injury,” *BioMed Research International*, vol. 2013, Article ID 678456, 5 pages, 2013.

99. Aspelin P, Nilsson PE, Schmid-Sch¨onbein H, et al. “Effect of four non-ionic contrast media on red blood cells in vitro. III. Deformability,” *Acta Radiologica*, vol. 370, pp. 89–91, 1987.

100. Hardeman MR, Goedhart P, and Koen IY, “The effectof lowosmolar ionic and nonionic contrast media on human blood viscosity, erythrocyte morphology, and aggregation behavior,” *Investigative Radiology*, vol. 26, no. 9, pp. 810–819, 1991.

101. Sendeski MM, “Pathophysiology of renal tissue damage by iodinated contrast media,” *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, vol. 38, no. 5, pp. 292–299, 2011**.**

102. Franke RP, Scharnweber T, Fuhrmann R et al., “Effect of radiographic contrast media on the spectrin/band3-network of the membrane skeleton of erythrocytes,” *PLoS ONE*, vol. 9, Article ID e89512, 2014.

103. Hofman L. Simon-Zoula S, Nowak A. et al. BOLD-MRI for the assessment of renal oxygenation in humans: acute effects of nephrotoxic xenobiotics . Kidney Int2006;70:144-150.

104. S. Heyman, S Rossen, Rosenberger C et al.Renal parechymal hypoxia adaptation and the pathogenesis of radiocontrast nephropathy. Clin J Am Soc Nephrol. 2008;3:288-296.

105. Zou AR,Cowley AW. Reactive oxygen species and molecular regulation of renal oxygenation. Acta Physiol Scand. 2003; 179:233-241.

106. Taylor CT. Mitochondria and cellular oxygen sensing in the HIF pathway.*Biochem J*. 2008;409:19 –26.

107. Wu WS, Wu JR, Hu CT. Signal cross talks for sustained MAPK activation and cell migration: the potential role of reactive oxygen species. *Cancer Metastasis Rev*. 2008;27:303–314.

108. Sun G, Kemble DJ. To C or not to C: direct and indirect redox regulation of Src protein tyrosine kinase. *Cell Cycle*. 2009;8:2353–2355.

109. Sarkar FH, Li Y, Wang Z, et al. NF-kappaB signaling pathway and its therapeutic implications in human diseases. *Int Rev Immunol*. 2008;27:293– 319.

110. Juncos R, Garvin JL. Superoxide enhances Na-K-2Cl cotransporter activity in the thick ascending limb. *Am J Physiol*. 2005;288:F982–F987

111. Evans RG, Fitzgerald SM. Nitric oxide and superoxide in the renal medulla: a delicate balancing act. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2005;14:9 –15.

112. Schnackenberg CG. Physiological and pathophysiological roles of oxygenradicals in the renal microvasculature. *Am J Physiol*. 2002;282:R335–R342.

113. Mori T, O’Connor PM, Abe M, et al. Enhanced superoxide production inrenal outer medulla of Dahl salt-sensitive rats reduces nitric oxide tubularvascular cross-talk. *Hypertension*. 2007;49:1336 – 1341.

114. Clanton TL. Hypoxia-induced reactive oxygen species formation in skeletal muscle. *J Appl Physiol*. 2007;102:2379 –2388.

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
19/06/2024 04:27:13 EEST - 3.133.114.36

115 Szeto HH. Mitochondria-targeted peptide antioxidants: novel neuroprotective agents. *AAPS J*. 2006;8:E523–E531.

116. Shanley PF, Johnson GC. Oxygen metabolites and hypoxic renal injury: effect of mitochondrial electron transport blockade. *Ren Fail*. 2002;24:249– 258.

117. Martin-Mateo MC. Oxidative stress in chronic renal failure. *Ren Fail*. 1999;21:155–167

118. Yoshimura S. Plasma glutathione peroxidase deficiency caused by renal dysfunction. *Nephron*. 1996;73:207–211.

119. Mimic-Oka J. Alteration in plasma antioxidant capacity in various degrees of renal failure. *Clin Nephrol*. 1999;51:233–241.

120. Gracia-Sancho J, Lavina B, Rodriguez-Vilarrupla A, et al. Increased oxidativestress in cirrhotic rat livers: a potential mechanism contributing to reduced nitric oxide bioavailability. *Hepatology*. 2008;47:1248 –1256.

121. Vidali M, Occhino G, Ivaldi A, et al. Combination of oxidative stress and steatosis is a risk factor for fibrosis in alcohol-drinking patients with chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol*. 2008;103:147–153.

122. Rossert J, Froissart M. Role of anemia in progression of chronic kidney disease. *Semin Nephrol*. 2006;26:283–289.

123. Zhou XJ, Rakheja D, Yu X, et al. The aging kidney. *Kidney Int*. 2008;74:710 –720.

124. Wang X, Desai K, Juurlink BH, et al. Gender-related differences in advanced glycation end products, oxidative stress markers and nitric oxide synthases in rats. *Kidney Int*. 2006;69:281–287.

125. Chade AR, Mushin OP, Zhu X, et al. Pathways of renal fibrosis and modulation of matrix turnover in experimental hypercholesterolemia. *Hypertension*. 2005;46:772–779.

126. Chade AR, Lerman A, Lerman LO. Kidney in early atherosclerosis. *Hypertension*. 2005;45:1042–1049.

127. Deji N, Kume S, Araki S, et al. Structural and functional changes in the kidneys of high-fat diet-induced obese mice. *Am J Physiol*. 2009;296:F118– F126.

128. Fiaccadori E, Maggiore U, Rotelli C, et al. Plasma and urinary free 3-nitrotyrosine following cardiac angiography procedures with non-ionic radiocontrast media. *Nephrol Dial Transplant*. 2004;19:865– 869.

129. Reilly MP, Delanty N, Roy L, et al. Increased formation of the isoprostanes IPF2alpha-I and 8-epi-prostaglandin F2alpha in acute coronary angioplasty: evidence for oxidant stress during coronary reperfusion in humans. *Circulation*. 1997;96:3314 –3320.

130. Shimomura H, Ogawa H, Takazoe K, et al. Comparison of urinary biopyrrin levels in acute myocardial infarction (after reperfusion therapy) versus stable angina pectoris and their usefulness in predicting subsequent cardiac events. *Am J Cardiol*. 2002;90:108 –111.

131. Fliser D, Laville M, Covic A et al. “A European Renal Best Practice (ERBP) position statement on the Kidney Disease ImprovingGlobalOutcomes (KDIGO)Clinical PracticeGuidelines on Acute Kidney Injury: part 1: definitions, conservative management and contrast-induced nephropathy,” *Nephrology Dialysis Transplantation*, vol. 27, no. 12, pp. 4263–4272, 2012.

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
19/06/2024 04:27:13 EEST - 3.133.114.36

132. Thomson K, “Safe use of radiographic contrast media,” *Australian Prescriber*, vol. 33, no. 1, pp. 19–22, 2010.

133. Solomon RJ, Natarajan MK , Doucet S et al. “Cardiac angiography in renally impaired patients (CARE) study: a randomized double-blind trial of contrast-induced nephropathy in patients with chronic kidney disease,” *Circulation*, vol. 115, no. 25, pp. 3189–3196, 2007.

134. Cochran ST, Wong WS, and Roe DJ et al. “Predicting angiography- induced acute renal function impairment: clinical risk model,” *The American Journal of Roentgenology*, vol. 141, no. 5, pp. 1027–1033, 1983.

135. Oliveira DBG, “Prophylaxis against contrast-induced nephropathy,”*The Lancet*, vol. 353, no. 9165, pp. 1638–1639, 1999.

136. McCullough PA, Wolyn R, Rocher LL et al. “Acute renal failure after coronary intervention: incidence, risk factors, and relationship tomortality,”*TheAmerican Journal of Medicine*, vol. 103, no. 5, pp. 368–375, 1997.

137. Taliercio CP, Vlietstra RE, Fisher LD, et al “Risks for renal dysfunction with cardiac angiography,” *Annals of Internal Medicine*, vol. 104, no. 4, pp. 501–504, 1986.

138. McCullough P, “Outcomes of contrast-induced nephropathy: experience in patients undergoing cardiovascular intervention,” *Catheterization and Cardiovascular Interventions*, vol. 67, no. 3, pp. 335–343, 2006.

139.Kato K, Sato N, Yamamoto T et al. “Valuable markers for contrast-induced nephropathy in patients undergoing cardiac catheterization,” *Circulation Journal*, vol. 72, no. 9, pp. 1499–1505, 2008.

140. Nunag M, Brogan M, and Garrick R, “Mitigating contrastinduced acute kidney injury associated with cardiac catheterization,” *Cardiology in Review*, vol. 17, no. 6, pp. 263–269, 2009.

141. Keaney JJ, Hannon CM, and Murray PT, “Contrast-induced acute kidney injury: how much contrast is safe?” *Nephrology Dialysis Transplantation*, vol. 28, no. 6, pp. 1376–1383, 2013.

142. Cigarroa RG, Lange RA , Williams RH et al. “Dosing of contrastmaterial to prevent contrastnephropathy in patients with renal disease,” *The American Journal of Medicine*, vol. 86, no. C, pp. 649–652, 1989.

143. Laskey WK, Jenkins C, Selzer F et al. “Volume-to-creatinine clearance ratio: a pharmacokinetically based risk factor for prediction of early creatinine increase after percutaneous coronary intervention,” *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 50, no. 7, pp. 584–590, 2007.

144. Mueller C, “Prevention of contrast-induced nephropathy with volume supplementation,” *Kidney International*, vol. 69, pp. S16–S19, 2006.

145. Balemans CEA, Reichert LJM, van Schelven BIH et al. “Epidemiology of contrast material-induced nephropathy in the era of hydration,” *Radiology*, vol. 263, no. 3, pp. 706–713, 2012.

146. Thomsen HS, “Guidelines for contrast media from the European Society of Urogenital Radiology,” *American Journal of Roentgenology*, vol. 181, no. 6, pp. 1463–1471, 2003.

147. Ellis JH and Cohan RH, “Prevention of contrast-induced nephropathy: an overview,” *Radiologic Clinics of North America*, vol. 47, no. 5, pp. 801–811, 2009.

148. Solomon R and Dauerman HL, “Contrast-induced acutekidney injury,” *Circulation*, vol. 122, no. 23, pp. 2451–2455, 2010.

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
19/06/2024 04:27:13 EEST - 3.133.114.36

149. Merten GJ, Burgess WP, Gray LV et al., “Prevention of contrast-induced nephropathy with sodiumbicarbonate: a randomized controlled trial,” *The Journal of the American Medical Association*, vol. 291, no. 19, pp. 2328–2334, 2004.

150. Masuda M, Yamada T, Mine T et al., “Comparison of usefulness of sodium bicarbonate versus sodium chloride to prevent contrast-induced nephropathy in patients undergoing an emergent coronary procedure,” *The American Journal of Cardiology*, vol. 100, no. 5, pp. 781–786, 2007.

151. Ozcan EE, Guneri S, Akdeniz B et al., “Sodium bicarbonate, *N*-acetylcysteine, and saline for prevention of radiocontrastinduced nephropathy. A comparison of 3 regimens for protecting contrast-induced nephropathy in patients undergoing coronary procedures. A single-center prospective controlled trial,” *American Heart Journal*, vol. 154, no. 3, pp. 539–544, 2007.

152. Navaneethan SD, Singh S, Appasamy S et al. “Sodium bicarbonate therapy for prevention of contrastinduced nephropathy: a systematic review and meta-analysis,”*American Journal of Kidney Diseases*, vol. 53, no. 4, pp. 617–627, 2009.

153. Tamura A, Goto Y, Miyamoto K et al. “Efficacy of single-bolus administration of sodium bicarbonate to prevent contrastinduced nephropathy in patients with mild renal insufficiency undergoing an elective coronary procedure,” *The American Journal of Cardiology*, vol. 104, no. 7, pp. 921–925, 2009.

154. Hoste EAJ, De Waele JJ, Gevaert SA et al. “Sodium bicarbonate for prevention of contrastinduced acute kidney injury: a systematic review and metaanalysis,” *Nephrology Dialysis Transplantation*, vol. 25, no. 3, pp. 747–758, 2010.

155. Joannidis M, Schmid M, and Wiedermann CJ, “Prevention of contrast media-induced nephropathy by isotonic sodium bicarbonate: a meta-analysis,” *Wiener Klinische Wochenschrift*, vol. 120, no. 23-24, pp. 742–748, 2008.

156. Assadi F. “Acetazolamide for prevention of contrast-induced nephropathy: a new use for an old drug,” *Pediatric Cardiology*, vol. 27, no. 2, pp. 238–242, 2006.

157. Pakfetrat M, Nikoo MH, Malekmakan L et al., “Acomparison of sodium bicarbonate infusion versus normal saline infusion and its combination with oral acetazolamide for prevention of contrast-induced nephropathy: a randomized, double-blind trial,” *International Urology and Nephrology*, vol. 41, no. 3, pp. 629–634, 2009.

158. Jang JS, Jin HY, Seo JS et al., “Sodium bicarbonate therapy for the prevention of contrast-induced acute kidney injury—a systematic review and meta-analysis,” *Circulation Journal*, vol. 76, no. 9, pp. 2255–2265, 2012.

159. Reddan D, Laville M, and Garovic VD. “Contrast-induced nephropathy and its prevention: what do we really know from evidence-based findings?” Journal of Nephrology, vol. 22, no. 3, pp. 333–351, 2009.

160. Zoungas S, Ninomiya T, Huxley R et al., “Systematic review: sodium bicarbonate treatment regimens for the prevention of contrast-induced nephropathy,” Annals of Internal Medicine, vol. 151, no. 9, pp. 631–638, 2009.

161. Burgess WP and Walker PJ, “Mechanisms of contrastinduced nephropathy reduction for saline (NaCl) and sodium bicarbonate (NaHCO3),” BioMed Research International, vol. 2014, Article ID510385, 6 pages, 2014.

162. Brar SS, Shen AYJ, Jorgensen MB et al., “Sodium bicarbonate vs sodium chloride for the prevention of contrast medium-induced nephropathy in patients undergoing coronary angiography: a

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
19/06/2024 04:27:13 EEST - 3.133.114.36

randomized trial," *JAMA—Journal of theAmerican Medical Association*, vol. 300, no. 9, pp. 1038–1046, 2008.

163. Brar SS, Hiremath S, Dangas G et al. "Sodium bicarbonate for the prevention of contrast induced-acute kidney injury: a systematic review and metaanalysis," *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, vol. 4, no. 10, pp. 1584–1592, 2009.

164. Shavit L, Korenfeld R, Lifschitz M, et al. "Sodium bicarbonate versus sodium chloride and oral Nacetylcysteine for the prevention of contrast-induced nephropathy in advanced chronic kidney disease," *Journal of Interventional Cardiology*, vol. 22, no. 6, pp. 556–563, 2009.

165. A. Vasheghani-Farahani, G. Sadigh, S. E. Kassaian et al., "Sodium bicarbonate plus isotonic saline versus saline for prevention of contrast-induced nephropathy in patients undergoing coronary angiography: a randomized controlled trial,"*American Journal of Kidney Diseases*, vol. 54, no. 4, pp. 610–618, 2009.

166. Mueller C, Buerkle G, Buettner H et al: Prevention of contrast media associated nephropathy: Randomized comparison of 2 hydration regimens in 1620 patients undergoing coronary angioplasty. Arch Intern Med. 2002;162:329-336.

167. Merten GJ, Burgess WP, Gray LV et al: Prevention of contrast induced nephropathy with sodium bicarbonate: a randomized control trial. JAMA 2004;291:2328-2334.

168. R. Safirstein, L. Andrade, and J. M. Vieira, "Acetylcysteine and nephrotoxic effects of radiographic contrast agents—a new use for an old drug,"*The New England Journal ofMedicine*, vol. 343, no. 3, pp. 210–212, 2000.

169. Paller MS, Hoidal JR, Ferris TF. Oxygen free radicals in ischemic acute renal failure in the rat. J Clin Invest. 1984;74:1156-1164.

170. Itoh Y, Yano T, Sendo T, Oishi R. J. Clinical and experimental evidence for prevention of acute renal failure induced by radiographic contrast media. Pharmacol Sci. 2005 Apr;97(4):473-88. Epub 2005 Apr 9. Review.

171. Katholi RE, Woods WT Jr, Taylor GJ, et al. Oxygen free radicals and contrast nephropathy. Am J Kidney Dis. 1998;32:64–71.

172. Tepel M, van der Giet M, Schwarzfeld C et al. Prevention of radiographic contrast agent-induced reductions in renal function by acetylcysteine. N Engl J Med. 2000;343:180–184.

173. Pannu N, Manns B, Lee H et al. Systematic review of the impact of N-acetylcysteine on contrast nephropathy. Kidney Int. 2004;65:1366–1374.

174. Baker CS, Wragg A, Kumar S et al. A rapid protocol for the prevention of contrast-induced renal dysfunction: the RAPPID study. J Am Coll Cardiol. 2003;41: 2114–2118.

175. Webb JG, Pate GE, Humphries KH, et al. A randomized controlled trial of intravenous N-acetylcysteine for the prevention of contrast-induced nephropathy after cardiac catheterization: lack of effect. Am Heart J. 2004;148:422–429

176. Miner SE, Dzavik V, Nguyen-Ho P, et al. N-acetylcysteine reduces contrast-associated nephropathy but not clinical events during long-term follow-up. Am Heart J. 2004;148:690–695.

177. Emch TM, Haller NA. A randomized trial of prophylactic acetylcysteine and theophylline compared with placebo for the prevention of renal tubular vacuolization in rats after iohexol administration. Acad Radiol. 2003;10:514–519.

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
19/06/2024 04:27:13 EEST - 3.133.114.36

178. Heyman SN, Goldfarb M, Shina A et al. Nacetylcysteine ameliorates renal microcirculation: studies in rats. Kidney Int. 2003;63:634–641.

179. Hizoh I, Haller C. Radiocontrast-induced renal tubular cell apoptosis: hypertonic versus oxidative stress. Invest Radiol. 2002;37:428–434.

180. Sehirli AO, Sener G, Satiroglu H et al. Protective effect of N-acetylcysteine on renal ischemia/reperfusion injury in the rat. J Nephrol. 2003;16:75–80.

181. Nowzari FB, Davidson SD, Eshghi M et al. Adverse effects of oxidative stress on renal cells and its prevention by antioxidants. Mol Urol. 2000;4:15–19.

182. H.-C. Lee, S.-H. Sheu, I.-H. Liu et al. "Impact of short-duration administration of N-acetylcysteine, probucol and ascorbic acid on contrast-induced cytotoxicity," *Journal ofNephrology*, vol. 25, no. 1, pp. 56–62, 2012.

183. C. Briguori, F. Airoldi, D. D'Andrea et al. "Renal insufficiency following contrast media administration trial (REMEDIAL): a randomized comparison of 3 preventive strategies," *Circulation*, vol. 115, no. 10, pp. 1211–1217, 2007.

184. P.-A. Poletti, P. Saudan, A. Platon et al. "IV N-acetylcysteine and emergency CT: use of serum creatinine and cystatin C as markers of radiocontrast nephrotoxicity," *American Journal of Roentgenology*, vol. 189, no. 3, pp. 687–692, 2007.

185. Polidori MC, Mecocci P. 2002; Plasma susceptibility to free radical-induced antioxidant consumption and lipid peroxidation is increased in very old subjects with Alzheimer disease. J Alzheimers Dis 4(6):513-8.

186. Polidori MC, Mecocci P et al.2004. Short term and long term vitamin C supplementation in humans dose-dependently increases the resistance of plasma to ex vivo lipid peroxidation. Arch Biochem Biophys 423(1):109-15.

187. Spargias K, Alexopoulos E, Kyrzopoulos S et al. Ascorbic acid prevents contrastmediated nephropathy in patients with renal dysfunction undergoing coronary angiography or intervention. Circulation. 2004;110:2837–2842.

188. Sadat U, Usman A, Gillard JH et al. Does ascorbic acid protect against contrast-induced acute kidney injury in patients undergoing coronary angiography: a systematic review with meta-analysis of randomized, controlled trials. J Am Coll Cardiol. 2013 Dec 10;62(23):2167-75. doi: 10.1016/j.jacc.2013.07.065. Epub 2013 Aug 28.

189. Tasanarong A, Vohakiat A, Hutayanon P et al. "New strategy of α- and γ-tocopherol to prevent contrastinduced acute kidney injury in chronic kidney disease patients undergoing elective coronary procedures," *Nephrology Dialysis Transplantation*, vol. 28, no. 2, pp. 337–344, 2013.

190. Gunebakmaz O, Kaya MG, Koc F et al. "Does nebivolol prevent contrast-induced nephropathy in humans?" *Clinical Cardiology*, vol. 35, no. 4, pp. 250–254, 2012.

191. Bellosta S, Ferri N, Bernini F et al. Nonlipid- related effects of statins. *Ann Med* 2000; 32: 164-176.

192. Schönbeck U, Libby P. Inflammation, immunity, and HMGCoA reductase inhibitors: statins as anti-inflammatory agents? *Circulation* 2004; 109: II18-II26

193. Sugiyama M, Ohashi M, Takase H et al. Effects of atorvastatin on inflammation and oxidative stress. *Heart Vessels* 2005; 20: 133-136

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
19/06/2024 04:27:13 EEST - 3.133.114.36

194. Attallah N, Yassine L, Musial J et al. The potential role of statins in contrast nephropathy. *Clin Nephrol* 2004; 62: 273-278.

195. Khanal S, Attallah N, Smith DE et al. Statin therapy reduces contrastinduced nephropathy: an analysis of contemporary percutaneous interventions. *Am J Med* 2005; 118: 843-849.

196. Han Y, Zhu G, Han L et al. "Short-term rosuvastatin therapy for prevention of contrast-induced acute kidney injury in patients with diabetes and chronic kidney disease," *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 63, no. 1, pp. 62–70, 2014.

197. Leoncini M, Toso A, Maioli M et al. "Early high-dose rosuvastatin for contrast-induced nephropathy prevention in acute coronary syndrome: results from the PRATO-ACS study (protective effect of rosuvastatin and antiplatelet therapy on contrast-induced acute kidney injury andmyocardial damage in patients withAcuteCoronary Syndrome)," *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 63, pp. 71–79, 2014.

198. Patti G, Ricottini E, Nusca A et al. "Short-term, high dose atorvastatin pretreatment to prevent contrast-induced nephropathy in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention (from the ARMYDA-CIN [atorvastatin for reduction ofmyocardial damage during angioplasty-contrast-induced nephropathy] trial," *American Journal of Cardiology*, vol. 108, no. 1, pp. 1–7, 2011.

199. Rodeheaver DP, Schnellmann RG. Extracellular acidosis ameliorates metabolic- inhibitor-induced and potentiates oxidant-induced cell death in renal proximal tubules. *J Pharmacol Exp Ther*. 1993;265:1355–1360.

200. Sporer H, Lang F, Oberleithner H, et al. Inefficacy of bicarbonate infusions on the course of postischaemic acute renal failure in the rat. *Eur J Clin Invest*. 1981;11:311–315.

201. Atkins JL. Effect of sodium bicarbonate preloading on ischemic renal failure. *Nephron*. 1986;44:70 –74.

202. Heller J. Effect of some simple maneuvers on the course of acute renal failure after gentamicin treatment in rats. *Int Urol Nephrol*. 1984;16:243–251.

203. Zager RA. Studies of the mechanisms and protective maneuvers in myoglobinuric acute renal injury. *Lab Invest*. 1989;60:619–629.

204. Heyman SN, Greenbaum R, Shina A, et al. Myoglobinuric acute renal failure in the rat: a role for acidosis? *Exp Nephrol*. 1997;5:210 –216.

205. Moore KP, Holt SG, Patel RP, et al. A causative role for redox cycling ofmyoglobin and its inhibition by alkalinization in the pathogenesis and treatment of rhabdomyolysis-induced renal failure. *J Biol Chem*. 1998;273:31731–31737.

206. Ozguc H, Kahveci N, Akkose S, et al. Effects of different resuscitation fluids on tissue blood flow and oxidant injury in experimental rhabdomyolysis. *Crit Care Med*. 2005;33:2579 –2586.

207. Recio-Mayoral A, Chaparro M, Prado B, et al. The renoprotective effect of hydration with sodium bicarbonate plus N-acetylcysteine in patients undergoing emergency percutaneous coronary intervention: the RENO Study. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49:1283–1288.

208. Schmidt P, Pang D, Nykamp D, et al. N-acetylcysteine and sodium bicarbonate versus N-acetylcysteine and standard hydration for the prevention of radiocontrast-induced nephropathy following coronary angiography. *Ann Pharmacother*. 2007;41:46 –50.

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
19/06/2024 04:27:13 EEST - 3.133.114.36

209. Adolph E, Holdt-Lehmann B, Chatterjee T, et al. Renal insufficiency following radio contrast exposure trial (REINFORCE): a randomized comparison of sodium bicarbonate versus sodium chloride hydration for the prevention of contrast induced nephropathy. *Coron Artery Dis*. 2008;19: 413–419.

210. Maioli M, Toso A, Leoncini M, et al. Sodium bicarbonate versus saline for the prevention of contrast-induced nephropathy in patients with renal dysfunction undergoing coronary angiography or intervention. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52:599–604.

211. From AM, Bartholmai BJ, Williams AW, et al. Sodium bicarbonate is associated with an increased incidence of contrast nephropathy: a retrospective cohort study of 7977 patients at Mayo Clinic. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008;3:10 –18.

212. Hogan SE, L'Allier P, Chetcuti S, et al. Current role of sodium bicarbonatebased preprocedural hydration for the prevention of contrast-induced acute kidney injury: a meta-analysis. *Am Heart J*. 2008;156:414–421.

213. Meier P, Ko DT, Tamura A, et al. Sodium bicarbonate-based hydration prevents contrast-induced nephropathy: a meta-analysis. *BMC Med*. 2009;7:23.

214. Ho KM, Morgan DJ. Use of isotonic sodium bicarbonate to prevent radiocontrast nephropathy in patients with mild pre-existing renal impairment: a meta-analysis. *Anaesth Intensive Care*. 2008;36:646–653.

215. Kanbay M, Covic A, Coca SG, et al. Sodium bicarbonate for the prevention of contrast-induced nephropathy: a meta-analysis of 17 randomized trials. *Int Urol Nephrol*. 2009;41:617– 627.

216. Marenzi G, Ferrari C, Marana I et al. "Prevention of contrast nephropathy by furosemide with matched hydration: the MYTHOS (induced diuresis with matched hydration compared to standard hydration for contrast induced nephropathy prevention) trial," *JACC: Cardiovascular Interventions*, vol. 5, no.1, pp. 90–97, 2012.

217.Solomon R, Werner C, Mann D et al. "Effects of saline, mannitol, and furosemide on acute decreases in renal function induced by radiocontrast agents,"*NewEngland Journal of Medicine*, vol. 331, no. 21, pp. 1416–1420, 1994.

218. Hofbauer KG, Zschiedrich H, Gross F. Regulation of rennin release and intrarenal formation of angiotensin. Studies in the isolated perfused rat kidney. Clin Exp Pharmacol Physiol. 1976;3:73-93.

219. Briggs JP,Schnermann J. Macula densa control of rennin secretion and glomerular vascular tone: evidence for common cellular mechanisms. Ren Physiol. !986;9:193-203.

220. Neumayer H, Junge W, Kufner A et al. "Prevention of radiocontrast-media-induced nephrotoxicity by the calcium channel blocker nitrendipine: a prospective randomised clinical trial," *Nephrology Dialysis Transplantation*, vol. 4, no. 12, pp. 1030–1036, 1989.

221. Russo D, Testa A, Volpe LD et al. "Randomised prospective study on renal effects of two different contrast media in humans: protective role of a calcium channel blocker," *Nephron*, vol. 55, no. 3, pp. 254–257, 1990.

222. Spangberg-Viklund B, Berglund J, Nikonoff T et al. "Does prophylactic treatment with felodipine, a calciumantagonist, prevent low-osmolar contrastinduced renal dysfunction in hydrated diabetic and nondiabetic patients with normal or moderately reduced renal function?"*Scandinavian Journal of Urology and Nephrology*, vol. 30, no. 1, pp. 63–68, 1996.

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
19/06/2024 04:27:13 EEST - 3.133.114.36

223. Carraro M, Mancini W, Artero M et al. Dose effect of nitrendipine on urinary enzymes and microproteins following non-ionic radiocontrast administration. Nephrol Dial Transplant. 1996;11:444–448.

224. Arici M, Usalan C, Altun B et al. Radiocontrast-induced nephrotoxicity and urinary alphaglutathione S-transferase levels: effect of amlodipine administration.
Int Urol Nephrol. 2003;35:255–261.

225. Gurkowski L, MacDougall M, Wiegmann T. Effects of misoprostol on contrast-induced renal dysfunction. Am J Ther. 1995;2:837–842.

226. Sketch MH Jr, Whelton A, Schollmayer E et al. Prostaglandin E1 Study Group: Prevention of contrast media-induced renal dysfunction with prostaglandinE1: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Am J Ther. 2001;8:155–162.

227. Kolyada AY, Liangos O, Madias NE et al. "Protective effect of erythropoietin against radiocontrast-induced renal tubular epithelial cell injury," *The American Journal of Nephrology*, vol. 28, no. 2, pp. 203–209, 2008.

228. Goldfarb M, Rosenberger C, Shina A et al. "A role for erythropoietin in the attenuation of radiocontrast-induced acute renal failure in rats," *Renal Failure*, vol. 28, no. 4, pp. 345–350, 2006.

229. Yokomaku Y, Sugimoto T, Kume S et al. "Asialoerythropoietin prevents contrast-induced nephropathy," *Journal of the American Society of Nephrology*, vol. 19, no. 2, pp. 321–328, 2008.

230. Hans SS, Hans BA, Dhillon R, et al . "Effect of dopamine on renal function after arteriography in patients with pre-existing renal insufficiency," *American Surgeon*, vol. 64, no. 5, pp. 432–436, 1998.

231. Chamsuddin AA, Kowalik KJ, Bjarnason H et al. "Using a dopamine type 1A receptor agonist in high-risk patients to ameliorate contrast-associated nephropathy," *American Journal of Roentgenology*, vol. 179, no. 3, pp. 591–596, 2002.

232. Kini AS, Mitre CA, Kamran M et al. "Changing trends in incidence and predictors of radiographic contrast nephropathy after percutaneous coronary intervention with use of fenoldopam,"*The American Journal of Cardiology*, vol. 89, no. 8, pp. 999–1002, 2002.

233. Weisberg LS, Kurnik PB, Kurnik BR et al . "Risk of radiocontrast nephropathy in patients with and without diabetes mellitus," *Kidney International*, vol. 45, pp. 259–265, 1994.

234. Gare M, Haviv YS, Ben-Yehuda A et al. "The renal effect of low-dose dopamine in high-risk patients undergoing coronaryangiography," *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 34, no. 6, pp. 1682–1688, 1999.

235. Stone GW, McCullough PA, Tumlin JA et al. "Fenoldopam mesylate for the prevention of contrast-induced nephropathy:a randomized controlled trial," *The Journal of the American Medical Association*, vol. 290, no. 17, pp. 2284–2291, 2003.

236. Clauser P, Harpey C, "Antioxidant properties of an antiischaemic agent: trimetazidine," *Advances in Experimental Medicine and Biology*, vol. 264, pp. 247–250, 1990.

237. Elimadi A, Settaf A, Morin D et al. "Trimetazidine counteracts the hepatic injury associated with ischemia-reperfusion by preserving mitochondrial function," *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, vol. 286, no. 1, pp. 23–28, 1998.

238. Aubert A, Bernard C, Clauser P et al ."Effect of phenazine methosulfate on electrophysiologicalactivity of the semicircular canal: antioxidant properties of trimetazidine," *European Journal of Pharmacology*, vol. 174, no.2-3, pp. 215–225, 1989.

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
19/06/2024 04:27:13 EEST - 3.133.114.36

239. Onbasili AO, Yeniceriglu Y, Agaoglu P et al. “Trimetazidinein the prevention of contrast-induced nephropathy after coronaryprocedures,” *Heart*, vol. 93, no. 6, pp. 698–702, 2007.

240. Detrenis S, Meschi M, Musini S et al . “Lights andshadows on the pathogenesis of contrast-induced nephropathy:State of the art,”*NephrologyDialysis Transplantation*, vol. 20,no. 8, pp. 1542–1550, 2005.

241. Russo D, Minutolo R, Cianciaruso B et al. “Early effects of contrast media on renalhemodynamics and tubular function in chronic renal failure,”*Journal of the American Society of Nephrology*, vol. 6, no. 5, pp. 1451–1458, 1995.

242. Wang A, Holcslaw T, Bashore TM et al. “Exacerbation of radiocontrast nephrotoxicity by endothelin receptor antagonism,”*Kidney International*, vol. 57, no. 4, pp. 1675–1680, 2000.

243. Erley CM, Duda SH, Schlepckow S et al. “Adenosine antagonist theophylline prevents the reduction of glomerular filtration rate after contrast media application,” *Kidney International*, vol. 45, no. 5, pp. 1425–1431, 1994.

244. Katholi RE, Taylor GJ, McCann WP et al. “Nephrotoxicity fromcontrast media: attenuation with theophylline,” *Radiology*,vol. 195, no. 1, pp. 17–22, 1995.

245. Erley CM, Duda SH, Rehfuss D et al. “Prevention of radiocontrast-media-induced nephropathy in patients with pre-existing renal insufficiency by hydration in combination with the adenosine antagonist theophylline,” *Nephrology Dialysis Transplantation*, vol. 14, no. 5, pp. 1146–1149, 1999.

246. Huber W, Ilgmann K, Page M et al. “Effect of theophylline on contrast material-induced nephropathy in patients with chronic renal insufficiency: controlled, randomized, doubleblinded study,” *Radiology*, vol. 223, no. 3, pp. 772–779, 2002.

247. Abizaid AS, Clark CE, Mintz GS et al. “Effects of dopamine and aminophylline on contrast-induced acute renal failure after coronary angioplasty in patients with preexisting renal insufficiency,” *The American Journal of Cardiology*, vol. 83, no. 2, pp. 260–263, 1999.

248. Shammas NW, Kapalis MJ, Harris M et al. “Aminophylline does not protect against radiocontrast nephropathy in patients undergoing percutaneous angiographic procedures,” *Journal of Invasive Cardiology*, vol. 13, no. 11, pp. 738–740, 2001.

249. Erley CM, Duda SH, Rehfuss D et al. “Prevention of radiocontrast-media-induced nephropathy in patients withpre-existing renal insufficiency by hydration in combination with the adenosine antagonist theophylline,” *Nephrology Dialysis Transplantation*, vol. 14, no. 5, pp. 1146–1149, 1999.

251. Shammas NW, Kapalis MJ, Harris M et al. “Aminophylline does not protect against radiocontrast nephropathy in patients undergoing percutaneous angiographic procedures,” *Journal of Invasive Cardiology*, vol. 13, no. 11, pp. 738–740, 2001.

252. Schindler R, Stahl C, Venz S et al. Removal of contrast media by different extracorporeal treatments. Nephrol Dial Transplant. 2001 Jul;16(7):1471-4.

253. Cruz DN, Perazella MA, Bellomo R et al . Extracorporeal blood purification therapies for prevention of radiocontrastinduced nephropathy: a systematic review. *Am J Kidney Dis*2006; 48: 361-371.

254. Song K, Jiang S, Shi Y et al . Renal replacement therapy for prevention of contrast-induced acute kidneyinjury: a meta-analysis of randomized controlled trials.*Am J Nephrol* 2010; 32: 497-504.

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
19/06/2024 04:27:13 EEST - 3.133.114.36

255. Marenzi G, Marana I, Lauri G et al. The prevention of radiocontrast-agent-induced nephropathy by hemofiltration. *N Engl J Med* 2003; 349: 1333-1340.

256. Marenzi G, Lauri G, Campodonico J et al . Comparison of two hemofiltration protocols for prevention of contrast-induced nephropathy in high-risk patients. *Am J Med* 2006; 119: 155-162.

257. Lee PT, Chou KJ, Liu CP et al. Renal protection for coronary angiography in advanced renal failure patients by prophylactic hemodialysis. A randomized controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2007;50: 1015-1020.

258. Hung YM, Lin SL, Hung SY, et al. Preventing radiocontrast-induced nephropathy in chronic kidney disease patients undergoing coronary angiography. *World J Cardiol*2012; 4(5): 157-172.

259. Rehberg PB. Studies on Kidney Function: The Rate of Filtration and Reabsorption in the Human Kidney. *Biochem J* 1926; 20:447-460 [PMID: 16743679].

260. Bosch JP, Saccaggi A, Lauer A et al. Renal functional reserve in humans. Effect of protein intake on glomerular filtration rate. *Am J Med* 1983; 75: 943-950 [PMID: 6650549 DOI: 10.1016/0002-9343(83)90873-2].

261. Waikar SS, Betensky RA, Bonventre JV. Creatinine as the gold standard for kidney injury biomarker studies? *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 3263-3265 [PMID: 19736243 DOI: 10.1093/ndt/gfp428]

262. Bjornsson TD. Use of serum creatinine concentrations to determine renal function. *Clin Pharmacokinet* 1979; 4: 200-222 [PMID: 383355 DOI: 10.2165/00003088-197904030-00003].

263. Bellomo R, Kellum JA, Ronco C. Defining acute renal failure: physiological principles. *Intensive Care Med* 2004; 30: 33-37 [PMID: 14618231 DOI: 10.1007/s00134-003-2078-3].

264. Gaspari F, Perico N, Remuzzi G. Application of newer clearance techniques for the determination of glomerular filtration rate. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1998; 7: 675-680 [PMID: 9864664 DOI: 10.1097/00041552-199811000-00009].

265. Soares AA, Eyff TF, Campani RB et al . Glomerular filtration rate measurement and prediction equations. *Clin Chem Lab Med* 2009; 47: 1023-1032 [PMID:19728843 DOI: 10.1515/CCLM.2009.263].

266. Ruggenenti P, Gaspari F, Cannata A et al. Measuringand estimating GFR and treatment effect in ADPKD patients: results and implications of a longitudinal cohort study. *PLoS One* 2012; 7:e32533 [PMID: 22393413 DOI: 10.1371/journal.pone.0032533]

267. Levey AS, Inker LA, Coresh J. GFR estimation: from physiology to public health. *Am J Kidney Dis* 2014; 63: 820-834 [PMID: 24485147 DOI: 10.1053/j.ajkd.2013.12.006].

268. Mccance RA, Robinson JR. Evaluation of renal clearances. *Proc R Soc Med* 1949; 42: 475-480 [PMID: 18135196].

269. Smith HW, Goldring W, Chasis H. The measurement of the tubular excretory mass, effective blood flow and filtration rate in the normal human kidney. *J Clin Invest* 1938; 17: 263-278 [PMID: 16694570 DOI: 10.1172/JCI100950].

270. Stevens LA, Coresh J, Greene T et al. Assessing kidney function--measured and estimated glomerular filtration rate. *N EnglJ Med* 2006; 354: 2473-2483 [PMID: 16760447 DOI: 10.1056/NEJMra054415].

271. Ephrati P. [Kidney structure and function]. *Harefuah* 1961; 61: 314-315 [PMID: 13890380].

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
19/06/2024 04:27:13 EEST - 3.133.114.36

272. Delanaye P, Schaeffner E, Ebert N et al. Normal reference values for glomerularfiltration rate: what do we really know? *Nephrol Dial Transplant*
2012; 27: 2664-2672 [PMID: 22802582 DOI: 10.1093/ndt/gfs265].

273. Smith HW, Goldring W, Chasis H. The measurement of the tubular excretory mass, effective blood flow and filtration rate in the normal human kidney. *J Clin Invest* 1938; 17: 263-278 [PMID: 16694570 DOI: 10.1172/JCI100950].

274. Delanaye P, Schaeffner E, Ebert N et al. Normal reference values for glomerular filtration rate: what do we really know? *Nephrol Dial Transplant*
2012; 27: 2664-2672 [PMID: 22802582 DOI: 10.1093/ndt/gfs265].

275. Mandel EE, Jones FL, Willis MJ et al. Renal excretion of creatinine and inulin in man. *J Lab Clin Med* 1953; 42: 621-637 [PMID: 13096900].

276. Smith HW. The reliability of inulin as a measure of glomerular filtration, in The Kidney: Structure and Function in Health and Disease (chap 9). Edited by Smith HW. New York: Oxford
University Press, 1951: 231-238 [DOI: 10.7326/0003-4819-35-2-4 83_1].

277. Rahn KH, Heidenreich S, Brückner D. How to assess glomerular function and damage in humans. *J Hypertens* 1999; 17: 309-317 [PMID: 10100067 DOI: 10.1097/00004872-199917030-00002].

278. Brown SC, O'Reilly PH. Iohexol clearance for the determination of glomerular filtration rate in clinical practice: evidence for a new gold standard. *J Urol* 1991; 146: 675-679 [PMID: 1875470].

279. Perrone RD, Steinman TI, Beck GJ et al. Utility of radioisotopic filtration markers in chronic renal insufficiency: simultaneous comparison
of 125I-iothalamate, 169Yb-DTPA, 99mTc-DTPA, and inulin. The Modification of Diet in Renal Disease Study. *Am J Kidney Dis* 1990; 16: 224-235 [PMID: 2205098].

280. Soveri I, Berg UB, Björk J, Elinder et al. Measuring GFR: a systematic review. *Am J Kidney Dis* 2014;64: 411-424 [PMID: 24840668 DOI: 10.1053/j.ajkd.2014.04.010].

281. Aakhus T, Sommerfelt SC, Stormorken H et al. Tolerance and excretion of iohexol after intravenous injection in healthy volunteers. Preliminary report. *Acta Radiol Suppl* 1980; 362:
131-134 [PMID: 6267886].

282. Edelson J, Shaw D, Palace G. Pharmacokinetics of iohexol, a new nonionic radiocontrast agent, in humans. *J Pharm Sci* 1984; 73:993-995 [PMID: 6470969 DOI: 10.1002/jps.2600730735].

283. Nossen JO, Jakobsen JA, Kjaersgaard P et al. Elimination of the non-ionic X-ray contrast media iodixanol and iohexol in patients with severely impaired renal
function. *Scand J Clin Lab Invest* 1995; 55: 341-350 [PMID:7569737 DOI: 10.3109/00365519509104972].

284. Cavalier E, Rozet E, Dubois N et al. Performance of iohexol determination in serum and urine by HPLC: validation, risk and uncertainty assessment. *Clin Chim Acta* 2008; 396: 80-85 [PMID: 18687322DOI: 10.1016/j.cca.2008.07.011].

285. Traynor J, Mactier R, Geddes CC et al. How to measure renal function in clinical practice. *BMJ* 2006; 333: 733-737 [PMID:17023465 DOI: 10.1136/bmj.38975.390370.7C].

286. Levey AS. Measurement of renal function in chronic renal disease.*Kidney Int* 1990; 38: 167-184 [PMID: 2200925 DOI: 10.1038/ki.1990.182].

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
19/06/2024 04:27:13 EEST - 3.133.114.36

287. Stevens LA, Levey AS. Measured GFR as a confirmatory test for estimated GFR. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 2305-2313 [PMID:19833901 DOI: 10.1681/ASN.2009020171].

288. Prigent A. Monitoring renal function and limitations of renal function tests. *Semin Nucl Med* 2008; 38: 32-46 [PMID: 18096462DOI: 10.1053/j.semnuclmed.2007.09.003].

289. Colls PC. Notes on Creatinine. *J Physiol* 1896; 20: 107-111 [PMID:16992352].

290. Shemesh O, Golbetz H, Kriss JP et al. Limitations of creatinine as a filtration marker in glomerulopathic patients. *KidneyInt* 1985; 28: 830-838 [PMID: 2418254 DOI: 10.1038/ki.1985.205]

291. Branten AJ, Vervoort G, Wetzels JF. Serum creatinine is a poor marker of GFR in nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant*2005; 20: 707-711 [PMID: 15713698 DOI: 10.1093/ndt/gfh719]

292. Preiss DJ, Godber IM, Lamb EJ et al. The influence of a cooked-meat meal on estimated glomerular filtration rate. *Ann Clin Biochem* 2007; 44: 35-42 [PMID: 17270090 DOI:10.1258/000456307779595995].

293. Earley A, Miskulin D, Lamb EJ et al. Estimating equations for glomerular filtration rate in the era of creatinine standardization: a systematic review. *Ann Intern Med* 2012; 156: 785-95, W-270, W-271, W-272, W-273, W-274, W-275, W-276, W-277, W-278 [PMID: 22312131 DOI: 10.7326/0003-4819-156-6 -201203200-00391].

294. Coresh J, Astor BC, McQuillan G et al. Calibration and random variation of the serum creatinine assay as critical elements of using equations to estimate
glomerular filtration rate. *Am J Kidney Dis* 2002; 39: 920-929 [PMID: 11979335 DOI: 10.1053/ajkd.2002.32765].

295. Myers GL, Miller WG, Coresh J et al. Recommendations for improving serum creatinine measurement: a report from the Laboratory Working Group of the National Kidney Disease Education Program. *Clin Chem* 2006; 52: 5-18 [PMID: 16332993 DOI: 10.1373/clinchem.2005.0525144].

296. Panteghini M, Myers GL, Miller WG et al. The importance of metrological traceability on the validity of creatinine measurement as an index of renal function. *Clin Chem Lab Med* 2006; 44:1287-1292 [PMID: 17032144 DOI: 10.1515/CCLM.2006.234].

297. Shlipak MG, Mattes MD, Peralta CA. Update on cystatin C: incorporation into clinical practice. *Am J Kidney Dis* 2013; 62:595-603 [PMID: 23701892 DOI: 10.1053/j.ajkd.2013.03.027]

298. Grubb AO. Cystatin C--properties and use as diagnostic marker.*Adv Clin Chem* 2000; 35: 63-99 [PMID: 11040958 DOI: 10.1016/s0065-2423(01)35015-1].

299. Kyhse-Andersen J, Schmidt C, Nordin G et al. Serum cystatin C, determined by a rapid, automated particle-enhanced turbidimetric method, is a
better marker than serum creatinine for glomerular filtration rate. *Clin Chem* 1994; 40: 1921-1926 [PMID: 7923773].

300. Knight EL, Verhave JC, Spiegelman D et al. Factors influencing serum cystatin C levels other than renal function and the impact on renal function
measurement. *Kidney Int* 2004; 65: 1416-1421 [PMID: 15086483].

301. Köttgen A, Selvin E, Stevens LA et al. Serum cystatin C in the United States: the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *Am J*
Kidney Dis 2008; 51: 385-394 [PMID: 18295054 DOI: 10.1053/j.ajkd.2007.11.019].

302. Stevens LA, Coresh J, Schmid CH et al. Estimating GFR using serum cystatin C alone and

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
19/06/2024 04:27:13 EEST - 3.133.114.36

in combination with serum creatinine: a pooled analysis of 3,418 individuals with CKD. *Am J Kidney Dis* 2008; 51: 395-406 [PMID: 18295055 DOI: 10.1053/j.ajkd.2007.11.018].

303. Dharnidharka VR, Kwon C, Stevens G. Serum cystatin C is superior to serum creatinine as a marker of kidney function: a meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2002; 40: 221-226 [PMID: 12148093 DOI: 10.1053/ajkd.2002.34487].

304. Shlipak MG, Katz R, Sarnak MJ et al. Cystatin C and prognosis for cardiovascular and kidney outcomes in elderly persons without chronic kidney disease. *Ann Intern Med* 2006; 145: 237-246 [PMID: 16908914 DOI: 10.7326/0003-4819-145-4-200608150-00003].

305. Sarnak MJ, Katz R, Stehman-Breen CO et al. Cystatin C concentration as a risk factor for heart failure in older adults. *Ann Intern Med* 2005; 142: 497-505 [PMID: 15809461 DOI: 10.7326/0 003-4819-142-7-200504050-00008].

306. Shlipak MG, Sarnak MJ, Katz R et al. Cystatin C and the risk of death and cardiovascular events among elderly persons. *N Engl*
J Med 2005; 352: 2049-2060 [PMID: 15901858 DOI: 10.1056/NEJMoa043161].

307. Madero M, Sarnak MJ. Association of cystatin C with adverse outcomes. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2009; 18: 258-263 [PMID: 19374014 DOI: 10.1097/mnh.0b013e328326f3dd].

308. Madero M, Wassel CL, Peralta CA et al. Cystatin C associates with arterial stiffness in older adults. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 1086-1093 [PMID: 19357259 DOI: 10.1681/ ASN.2008030318].

309. Deo R, Sotoodehnia N, Katz R et al. Cystatin C and sudden cardiac death risk in the elderly. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2010; 3: 159-164 [PMID: 20233980 DOI: 10.1161/ CIRCOUTCOMES.109.875369].

310. Fried LF, Katz R, Sarnak MJ et al. Kidney function as a predictor of noncardiovascular mortality. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 3728-3735 [PMID: 16251239 DOI: 10.1681/ASN.2005040384].

311. Shlipak MG, Matsushita K, Ärnlöv J et al. Cystatin C versus creatinine in determining risk based on kidney function. *N Engl J Med* 2013;369: 932-943 [PMID: 24004120 DOI: 10.1056/NEJMoa1214234].

312. Effersoe P. Relationship between endogenous 24-hour creatinine clearance and serum creatinine concentration in patients with chronic renal disease. *Acta Med Scand* 1957; 156: 429-434 [PMID: 13402411 DOI: 10.1111/j.0954-6820.1957.tb00099.x].

313. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976; 16: 31-41 [PMID: 1244564 DOI:10.1159/000180580].

314. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB et al. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of
Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med* 1999; 130: 461-470 [PMID: 10075613 DOI: 10.7326/0003-4819-130-6-19990 3160-00002].

315. Levey AS, Coresh J, Greene T, Marsh et al.Expressing the Modification of Diet in Renal Disease Study equation for estimating glomerular filtration rate with standardized serum creatinine values. *Clin Chem* 2007; 53: 766-772[PMID: 17332152 DOI: 10.1373/clinchem.2006.077180].

316. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH et al. new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009; 150: 604-612 [PMID: 19414839 DOI: 10.7326/0003-48 19-150-9-200905050-00006].

317.Inker LA, Schmid CH, Tighiouart H et al. Estimating glomerular filtration rate from serum creatinine and cystatin C. *N Engl J Med* 2012; 367: 20-29 [PMID:22762315 DOI: 10.1056/NEJMoa1114248].

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
19/06/2024 04:27:13 EEST - 3.133.114.36

318. Stevens LA, Nolin TD, Richardson MM et al. Comparison of drug dosing recommendations based on measured GFR and kidney function estimating equations. *Am J Kidney Dis* 2009; 54: 33-42 [PMID: 19446939 DOI: 10.1053/j.ajkd.2009.03.008].

319. Levey AS, Coresh J, Greene T et al. Using standardized serum creatinine values in the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2006; 145: 247-254 [PMID: 16908915 DOI: 10.7326/0003-4819-145-4-200608150-00004].

320. Rule AD, Larson TS, Bergstralh EJ et al. Using serum creatinine to estimate glomerular filtration rate: accuracy in good health and in chronic kidney disease. *Ann Intern Med* 2004; 141: 929-937 [PMID: 15611490 DOI: 10.7326/0003-4819-141-12-200412210-00009].

321. Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL et al.Development and validation of GFR-estimating equations using diabetes, transplant and weight. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25:449-457 [PMID: 19793928 DOI: 10.1093/ndt/gfp510].

322. Segarra A, de la Torre J, Ramos N et al. Assessing glomerular filtration rate in hospitalized patients: a comparison between CKD-EPI and four cystatin C-based equations. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6:2411-2420 [PMID: 21852668 DOI: 10.2215/CJN.01150211].

323. Kim DJ, Kang HS, Choi HS et al. Serum cystatin C level is a useful marker for the evaluation of renal function in patients with cirrhotic ascites and normal serum creatinine levels. *Korean J Hepatol* 2011; 17:130-138 [PMID: 21757984 DOI: 10.3350/kjhep.2011.17.2.130].

324. Pöge U, Gerhardt T, Stoffel-Wagner B et al. Calculation of glomerular filtration rate based on cystatin C in cirrhotic patients. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 660-664 [PMID: 16326735 DOI: 10.1093/ndt/gfi305].

325. Sharawey MA, Shawky EM, Ali LH et al. Cystatin C: a predictor of hepatorenal syndrome in patients with liver cirrhosis. *Hepatol Int* 2011; Epub ahead of print [PMID: 21484118 DOI: 10.1007/s12072-011-9266-y].

326. Bölke E, Schieren G, Gripp S et al. Cystatin C - a fast and reliable biomarker for glomerular filtration rate in head and neck cancer patients. *Strahlenther Onkol* 2011; 187: 191-201 [PMID: 21359659 DOI:10.1007/s00066-010-2203-5].

327. Stabuc B, Vrhovec L, Stabuc-Silih M et al. Improved prediction of decreased creatinine clearance by serum cystatin C:use in cancer patients before and during chemotherapy. *Clin Chem*2000; 46: 193-197 [PMID: 10657375].

328. Jones CY, Jones CA, Wilson IB et al. Cystatin C and creatinine in an HIV cohort: the nutrition for healthy living study. *Am J Kidney Dis* 2008; 51: 914-924 [PMID: 18455851 DOI: 10.1053/j.ajkd.2008.01.027].

329. Dossetor JB. Creatininemia versus uremia. The relative significanc of blood urea nitrogen and serum creatinine concentrations in azotemia. *Ann Intern Med* 1966; 65: 1287-1299 [PMID: 5928490 DOI: 10.7326/0003-4819-65-6-1287].

330. Mistry CD, O'Donoghue DJ, Nelson S et al. Kinetic and clinical studies of beta 2-microglobulin in continuous ambulatory peritoneal dialysis: influence of renal and enhanced peritoneal clearances using glucose polymer. *Nephrol Dial Transplant* 1990; 5: 513-519 [PMID: 2130298 DOI: 10.1093/ndt/5.7.513].

331. Shinkai S, Chaves PH, Fujiwara Y et al. Beta2-microglobulin for risk stratification of total mortality in the elderly population: comparison with cystatin C and C-reactive protein. *Arch Intern Med* 2008; 168: 200-206 [PMID: 18227369 DOI: 10.1001/archinternmed.2007.64].

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
19/06/2024 04:27:13 EEST - 3.133.114.36

332. Bianchi C, Donadio C, Tramonti G et al. Reappraisal of serum beta2-microglobulin as marker of GFR. *Ren Fail* 2001; 23: 419-429 [PMID: 11499557 DOI: 10.1081/JDI-100104725].

333. Donadio C, Lucchesi A, Ardini M, Giordani R. Cystatin C, beta 2-microglobulin, and retinol-binding protein as indicators of glomerular filtration rate: comparison with plasma creatinine. *J Pharm Biomed Anal* 2001; 24: 835-842 [PMID: 11248475 DOI:10.1016/S0731-7085(00)00550-1].

334. Kjeldsen L, Johnsen AH, Sengelov H, Borregaard N: Isolation and primary structure of NGAL, a novel protein associated with human neutrophil gelatinase. J Biol Chem 1993, 268(14):10425-10432.

335. Patel RC, Lange D, McConathy WJ, Patel YC, Patel SC: Probing the structure of the ligand binding cavity of lipocalins by fluorescence spectroscopy. Protein Eng 1997, 10(6):621-625.

336. Hvidberg V, Jacobsen C, Strong RK, Cowland JB, Moestrup SK, Borregaard N: The endocytic receptor megalin binds the iron transporting neutrophil gelatinase-associated lipocalin with high affinity and mediates its cellular uptake. FEBS Lett 2005, 579(3):773-777.

337. Goetz DH, Holmes MA, Borregaard N, Bluhm ME, Raymond KN, Strong RK: The Neutrophil Lipocalin NGAL Is a Bacteriostatic Agent that Interferes with Siderophore-Mediated Iron Acquisition. Mol Cell 2002, 10(5):1033, 1043.

338. Seveus L, Amin K, Peterson CG, Roomans GM, Venge P: Human neutrophil lipocalin (HNL) is a specific granule constituent of the neutrophil granulocyte. Studies in bronchial and lung parenchymal tissue and peripheral blood cells. Histochem Cell Biol 1997, 107(5):423-432.

339. Mori K, Lee HT, Rapoport D, Drexler IR, Foster K, Yang J, Schmidt-Ott KM, Chen X, Li JY, Weiss S, Mishra J, Cheema FH, Markowitz G, Suganami T, Sawai K, Mukoyama M, Kunis C, D'Agati V, Devarajan P, Barasch J: Endocytic delivery of lipocalin-siderophore-iron complex rescues the kidney from ischemia-reperfusion injury. J Clin Invest 2005, 115(3):610-621.

340. Haase-Fielitz A, Bellomo R, Devarajan P, Story D, Matalanis G, Dragun D, Haase M: Novel and conventional serum biomarkers predicting acute kidney injury in adult cardiac surgery–a prospective cohort study. Crit Care Med 2009, 37(2):553-560. 27.

341. Zappitelli M, Washburn KK, Arikan AA, Loftis L, Ma Q, Devarajan P, Parikh CR, Goldstein SL: Urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin is an early marker of acute kidney injury in critically ill children: a prospective cohort study. Crit Care 2007, 11(4):R84.

342. Valko M, Rhodes CJ, Moncol J, Izakovic M, Mazur M. Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. Chem Biol Interact. 2006;160:1–40.

343. Halliwell B, Gutteridge JMC. Free Radicals in Biology and Medicine. 3rd ed. New York: Oxford University Press; 1999.

344. Marnett LJ. Lipid peroxidationdDNA damage by malondialdehyde. Mutat Res. 1999;424:83–95.

345. Siems WG, Grune T, Esterbauer H. 4-Hydroxynonenal formation during ischemia and reperfusion of rat small-intestine. Life Sci. 1995;57:785–789.

346. Stadtman ER. Role of oxidant species in aging. Curr Med Chem. 2004;11:1105–1112.

347. Wang MY, Dhingra K, Hittelman WN, Liehr JG, deAndrade M, Li DH. Lipid peroxidation-induced putative malondialdehyde–DNA adducts in human breast tissues. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 1996;5:705–710.

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
19/06/2024 04:27:13 EEST - 3.133.114.36

348. Milne G, Musiek E, Morrow J. F2-Isoprostanes as markers of oxidative stress in vivo: An overview. Biomarkers, November 2005; 10(Supplement 1): S10-S23.

349. Morrow JD, Harris TM, Roberts LJ. 1990a. Noncyclooxygenase oxidative formation of a series of novel prostaglandins: analytical ramifications for measurement of eicosanoids. Analytical Biochemistry 184:1-10.

350. Morrow JD, Roberts LJ II. 1997. The isoprostanes: unique bioactive products of lipid peroxidation. Progress in Lipid Research 36:1-21.

351. Taber DF, Morrow JD, Roberts, LJ II. 1997. A nomenclature system for isoprostanes. Prostaglandins 53:63-67.

352. Liu T, Stern A, Roberts LJ II, Morrow JD. 1999. The isoprostanes: novel prostaglandin-like products of the free radical-catalyzed peroxidation of arachidonic acid. Journal of Biomedical Science 6:226-235.

353. Rokach J, Khanapure SP, Hwang S-W, Adiyaman M, Lawson JA, FitzGerald GA. 1997. The isoprostanes: aperspective. Prostaglandins 54:823-851.

354. Pratico D, Barry OP, Lawson JA, Adiyaman M, Hwang SW, Khanapure SP, Iuliano L, Rokach J, FitzGerald GA. 1998a. IPF2a -I: an index of lipid peroxidation in humans. Proceedings of the National Academy of Science (USA) 95:3449-3454.

355. Roberts LJ II, Morrow JD. 1999. Isoprostanes as markers of lipid peroxidation in atherosclerosis. In: Serhan CN, Ward PA, editors. Molecular and cellular basis of inflammation. Totowa, NJ: Humana Press. p. 141.

356. Morrow JD, Zackert WE, Yang JP, Kurhts EH, Callawaert D, Dworski R, Kanai K, Taber D, Moore K, Oates JA, Roberts LJ II. 1999b. Quantification of the major urinary metabolite of 15-F2t -isoprostane (8-iso-PGF2a) by a stable isotope dilution mass spectrometric assay. Analytical Biochemistry 269:326-331.

357. Roberts LJ II, Morrow JD. 2000. Measurement of F2-isoprostanes as an index of oxidative stress in vivo. Free Radical Biology and Medicine 28:505-513.

358. Halliwell, B. (2000) Lipid peroxidation, antioxidants and cardiovascular disease: how should we move forward? Cardiovasc. Res. 47, 410–418.

359. Gutteridge, J. M., and Halliwell, B. (1990) The measurement and mechanism of lipid peroxidation in biological systems. *Trends Biochem. Sci.* **15,** 129–135

360. Knutson, M. D., Lim, A. K., and Viteri, F. E. (1999) A practical and reliable method for measuring ethane and pentane in expired air from humans. *Free Radic. Biol. Med.* 27, 560–571.

361. Gay, C. A., and Gebicki, J. M. (2003) Measurement of protein and lipid hydroperoxides in biological systems by the ferricxylenol orange method. *Anal. Biochem.* 315, 29–35.

362. Morrow, J. D., and Roberts, L. J. (1997) The isoprostanes: unique bioactive products of lipid peroxidation. *Prog. Lipid Res.* 36**,** 1–21.

363. Wang, Z., Ciabattoni, G., Creminon, C., Lawson, J., FitzGerald, G. A., Patrono, C., and Maclouf, J. (1995) Immunological characterization of urinary 8-epi-prostaglandin F2_ excretion in man. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 275, 94–100

364. Cracowski, J. L., Durand, T., and Bessard, G. (2002) Isoprostanes as a biomarker of lipid peroxidation in humans: physiology, pharmacology and clinical implications. *Trends Pharmacol.*

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
19/06/2024 04:27:13 EEST - 3.133.114.36

Sci. 23**,** 360–366.

365. Helmersson, J., and Basu, S. (2001) F2-Isoprostane and prostaglandin F2_ metabolite excretion rate and day to day variation in healthy humans. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids* 65**,** 99–102.

366. Montuschi, P. (2002) Indirect monitoring of lung inflammation. *Nat. Rev. Drug Discov.* 1, 238–242.

367. Montuschi, P., and Barnes, P. J. (2002) Analysis of exhaled breath condensate for monitoring airway inflammation. *Trends Pharmacol. Sci.* 23**,** 232–237.

368. Pratico, D., and FitzGerald, G. A. (1996) Generation of 8-epiprostaglandin F2_ by human monocytes. Discriminate production by reactive oxygen species and prostaglandin endoperoxide synthase-2. *J. Biol. Chem.* 271**,** 8919–8924.

369. Montuschi, P., Corradi, M., Ciabattoni, G., Nightingale, J., Kharitonov, S. A., and Barnes, P. J. (1999) Increased 8-isoprostane, a marker of oxidative stress, in exhaled condensate of asthma patients. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 160**,** 216–220.

370. Dworski, R., Murray, J. J., Roberts, L. J., II, Oates, J. A., Morrow, J. D., Fisher, L., and Sheller, J. R. (1999) Allergen-induced synthesis of F2-isoprostanes in atopic asthmatics. Evidence for oxidant stress. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 160**,** 1947–1951.

371. Pratico` , D., Iuliano, L., Basili, S., Ferro, D., Camastra, C., FitzGerald, G. A., and Violi, F. (1998) Enhanced lipid peroxidation in hepatic cirrhosis. *J. Invest. Med.* 46**,** 51–57.

372. Cracowski, J. L., Marpeau, C., Carpentier, P. H., Imbert, B., Hunt, M., Stanke-Labesque, F., and Bessard, G. (2001) Enhanced in vivo lipid peroxidation in scleroderma spectrum disorders. *Arthritis Rheum.* 44**,** 1143–1148.

373. Montine, T. J., Neely, M. D., Quinn, J. F., Beal, M. F., Markesbery, W. R., Roberts, L. J., II, and Morrow, J. D. (2002) Lipid peroxidation in aging brain and Alzheimer's disease. *Free Radic. Biol. Med.* 33**,** 620–626.

374. Pratico` D., Clark, C. M., Liun, F., Lee, V. Y., and Trojanowski, J. Q. (2002) Increase of brain oxidative stress in mild cognitive impairment: a possible predictor of Alzheimer disease. *Arch. Neurol.* 59**,** 972–976.

375. Reilly, M., Delanty, N., Lawson, J. A., and FitzGerald, G. A. (1996) Modulation of oxidant stress in vivo in chronic cigarette smokers. *Circulation* 94, 19–25.

376. Morrow, J. D., Frei, B., Longmire, A. W., Gaziano, J. M., Lynch, S. M., Oates, J. A., and Roberts, L. J., II (1995) Increase in circulating products of lipid peroxidation (F2-isoprostanes) in smokers. Smoking as a cause of oxidative damage. *N. Engl. J. Med.* 332**,** 1198–1203.

377. Pratico`, D., Lee, V., Trojanowski, J. Q., Rokach, J., and FitzGerald, G. A. (1998) Increased F2-isoprostanes in Alzheimer's disease: evidence for enhanced lipid peroxidation in vivo. *FASEB J.* 12, 1777–1783.

378. Mallat, Z., Philip, I., Lebret, M., Chatel, D., Maclouf, J., and Tedgui, A. (1998) Elevated levels of 8-iso-prostaglandin F2_ in pericardial fluid of patients with heart failure: a potential role for in vivo oxidant stress in ventricular dilatation and progression to heart failure. *Circulation* 97**,** 1536–1539.

379. Carpenter, C. T., Price, P. V., and Christman, B. W. (1998) Exhaled breath condensate isoprostanes are elevated in patients with acute lung injury or ARDS. *Chest* 114**,** 1653–1659.

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
19/06/2024 04:27:13 EEST - 3.133.114.36

380. Stein, C. M., Tanner, S. B., Awad, J. A., Roberts, L. J., II, and Morrow, J. D. (1996) Evidence of free radical-mediated injury (isoprostane overproduction) in scleroderma. *Arthritis Rheum.* 39**,** 1146–1150.

381. Haveman JW, Gansevoort RT, Bongaerts AH,et al: Low incidence of nephropathy in surgical ICU patients receiving intravenous contrast: a retrospective analysis. Intensive Care Med 2006;32(8):1199-205.

382. Narula A, Mehran R, Weisz G, et al: Contrast-induced acute kidney injury after primary percutaneous coronary intervention: results from the HORIZONS-AMI substudy. Eur Heart J 2014;35(23):1533-1540

383. Ozbek E: Induction of oxidative stress in kidney. Int J Nephrol 2012;2012:465897.

384. Cotgreave I, Moldeus P, and Schuppe I: The metabolism of N-acetylcysteine by human endothelial cells, Biochemical Pharmacology, vol. 42, no. 1, pp. 13–16, 1991.

385. Abilés J, de la Cruz AP, Castaño J, et al: Oxidative stress is increased in critically ill patients according to antioxidant vitamins intake, independent of severity: a cohort study. Crit Care 2006;10(5):R146.

386. Goodyear-Bruch C, Pierce JD: Oxidative stress in critically ill patients. Am J Crit Care 2002 Nov;11(6):543-51.

387. Aruoma O, Hallowell B, Hoey B, et al: The antioxidant action of N-acetylcysteine: Its reaction with hydrogen peroxide, hydroxyl radical, superoxide and hypochlorous acid. Free Radic Biol Med 1989;6:593-597.

388. Shan Z, Tan D, Satriano J, et al: Intracellular glutathione influences collagen generation by mesangial cells. Kidney Int 1994;46:388-395.

389. Joannidis M, Wiedermann C: Radiocontrast-induced acute kidney injury in the ICU: worse than presumed? Intensive Care Med. 2011;37:1904-1906.

390. Ehrmann S, Badin J, Savath L, et al: Acute kidney injury in the critically ill: Is iodinated contrast medium really harmful? Crit Care Med. 2013;41(4):1017-26.

391. Rashid AH, Brieva JL, Strokes B. Incidence of contrast induced nephropathy in intensive care patients undergoing computerised tomography and prevalence of risk factors. Anaesth Intensive Care. 2009;37(6):968-75.

392. Ribichini F, Gambaro G, Graziani MS et al: Comparison of serum creatinine and cystatin C for early diagnosis of contrast-induced nephropathy after coronary angiography and interventions. Clin Chem. 2012;58(2): 458-464.

393. Bachorzewska-Gajewska H, Malyszko J, Sitniewska E, et al: NGAL (neutrophil gelatinase-associated lipocalin) and cystatin C: are they good predictors of contrast nephropathy after percutaneous coronary interventions in patients with stable angina and normal serum creatinine? Int J Cardiol. 2008;127(2):290-1.

394. Alioglou E, Saygi S, Turk U, et al.. N-acetylcysteine in preventing contrast-induced nephropathy assessed by cystatin C. Cardiovascular therapeutics.2013;31(3):168-73.

395. Randers E, Erlandsen EJ. Serum cystatin C as an endogenous marker of the renal function—A review. Clin Chem Lab Med.1999;37:389–395.

396. Newman DJ, Thakkar H, Edwards RG, Wilkie M, White T, Grubb AO. Serum cystatin C measured by automated immunoassay: A more sensitive marker of changes in GFR than serum creatinine. Kidney Int.1995;47:312–318.

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
19/06/2024 04:27:13 EEST - 3.133.114.36

397. Tiryaki BS, Tasliyurt T , Yelken BM, et al: Evaluation of oxidative stress using exhaled breath 8-isoprostane levels on chronic kidney disease. Niger J Clin Pract. 2014;17(3):356-6.

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
19/06/2024 04:27:13 EEST - 3.133.114.36

VII. ΠΑΡΑΡΤΗΜΑΤΑ

ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΟΗΛΘΑΝ ΑΠΟ ΤΗΝ ΜΕΛΕΤΗ

1. Palli E[1], Makris D[2], Papanikolaou J[1], Garoufalis G[1], Tsilioni I[1], Zygoulis P[1], Zakynthinos E[1].

The impact of N-acetylcysteine and ascorbic acid in contrast-induced nephropathy in critical care patients: an open-label randomized controlled study.

Crit Care. 2017 Oct 31;21(1):269. doi: 10.1186/s13054-017-1862-3.
Critical Care impact factor: 5,35

2. Palli E, Makris D, Papanikolaou J, Garoufalis G, Zakynthinos E.
Contrast-induced nephropathy in aged critically ill patients.
Oxid Med Cell Longev. 2014;2014:756469. doi: 10.1155/2014/756469. Epub 2014 Jan 28.
Oxidative Medicine and cellular longevity impact factor: 4,59

ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΟΗΛΘΑΝ ΑΠΟ ΤΗΝ ΜΕΛΕΤΗ

THE EFFECT OF ANTIOXIDANTS IN RENAL FUNCTION OF CRITICAL ILL PATIENTS UNDERGOING IMAGING STUDIES WITH INTRAVENOUS RADIO-OPAQUE AGENTS

E. Palli[1], P. Zigoulis[1], D. Karampekos[1], N. Tzovaras[1], D. Nikoulis[2], D. Makris[1], E. Zakynthinos[1]

[1]University Hospital of Larissa, ICU, Larissa, Greece, [2]University Hospital Larissa, Immunology, Larissa, Greece.
24th ESICM Annual Congress, Barcelona 2010.

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
19/06/2024 04:27:13 EEST - 3.133.114.36

Οι πρώτες σελίδες από τις δημοσιεύσεις

Palli et al. Critical Care (2017) 21:269
DOI 10.1186/s13054-017-1862-3

Critical Care

RESEARCH Open Access

The impact of N-acetylcysteine and ascorbic acid in contrast-induced nephropathy in critical care patients: an open-label randomized controlled study

Eleni Palli, Demosthenes Makris*, John Papanikolaou, Grigorios Garoufalis, Irini Tsilioni, Paris Zygoulis and Epaminondas Zakynthinos

Abstract

Background: The aim was to investigate whether the use of N-acetylcysteine and ascorbic acid reduce contrast-induced nephropathy incidence in critical care patients.

Methods: This was a one-center, two-arm, prospective, randomized, open-label, controlled trial in the Intensive Care Unit of the University Hospital of Larissa, Greece. Patients with stable renal function, who underwent non urgent contrast-enhanced computed tomography for diagnostic purposes, were included in the study. Patients in the treatment group (NacA, n = 60) received intravenously N-acetylcysteine (1200 mg) and ascorbic acid (2 g) dissolved separately in 100 ml of normal saline 2 hours before, and at 10 hours and 18 hours following the infusion of contrast agent, while control group patients (CG, n = 64) received only normal saline. All patients received additional hydration. Contrast-induced nephropathy was defined as relative increase by 25% of the baseline values of serum creatinine.

Results: Contrast-induced nephropathy in NacA and CG were 18.33% and 15.6%, respectively ($p = 0.81$). The percentage change median (interquartile range (IR)) of serum cystatin-C (mg/L) from baseline in patients who underwent contrast-induced tomography, were 37.23% (28.53) and 93.20% (46.90) in NacA and in CG, respectively ($p = 0.03$). The 8-isoprostane serum levels in NacA were significantly lower compared to CG at 2 hours ($p = 0.012$) and 24 hours ($p = 0.006$) following radiocontrast infusion. Multivariate analysis revealed that contrast-induced nephropathy was independently associated with a higher baseline ratio of serum urea/creatinine (odds ratio, 1.02; 95 CI%, 1.00–1.05) and with the use of nephrotoxic medications (odds ratio, 0.24; 95 CI%, 0.06–0.94).

Conclusion: Intravenous administration of N-acetylcysteine and ascorbic acid failed to reduce contrast-induced nephropathy in critically ill patients who underwent contrast-enhanced computed tomography, despite a significant reduction of 8-isoprostane levels in treated patients.

Trial registration: ClinicalTrials.gov, NCT01017796. Registered on 20 November 2009.

Keywords: Contrast induced nephropathy, Intensive care, N-acetylcysteine, Ascorbic acid, 8-Isoprostane, cystatin-C

* Correspondence: appollon7@hotmail.com
Department of Critical Care, University Hospital of Larissa, Thessaly, Greece

BioMed Central

© The Author(s). 2017 **Open Access** This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License (http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated.

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
19/06/2024 04:27:13 EEST - 3.133.114.36

Hindawi Publishing Corporation
Oxidative Medicine and Cellular Longevity
Volume 2014, Article ID 756469, 6 pages
http://dx.doi.org/10.1155/2014/756469

Clinical Study

Contrast-Induced Nephropathy in Aged Critically Ill Patients

Eleni Palli, Demosthenes Makris, John Papanikolaou, Grigorios Garoufalis, and Epaminondas Zakynthinos

Department of Critical Care, Surgical Department, University Hospital of Larissa, Biopolis, 41110 Larissa, Greece

Correspondence should be addressed to Eleni Palli; kimneli@yahoo.gr

Received 31 May 2013; Accepted 21 November 2013; Published 28 January 2014

Academic Editor: Peter Shaw

Copyright © 2014 Eleni Palli et al. This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Background. Aging is associated with renal structural changes and functional decline. The attributable risk for renal dysfunction from radiocontrast agents in critically ill older patients has not been well established. *Methods.* In this prospective study, we assessed the incidence of contrast-induced nephropathy (CIN) in critically ill patients with stable renal function who underwent computed tomography with intravenous contrast media. Patients were categorized into two age groups: <65 (YG) or ≥65 years old (OG). CIN was defined as 25% or greater increase from baseline of serum creatinine or as an absolute increase by 0.5 mg/dL until the 5th day after the infusion of contrast agent. We also evaluated the alterations in oxidative stress by assessing serum 8-isoprostane. *Results.* CIN occurred in 5 of 13 OG patients (38.46%) whereas no YG patient presented CIN ($P = 0.015$). Serum creatinine kinetics in older patients demonstrated a rise over five days following contrast infusion time while a decline was observed in the YG ($P = 0.005$). *Conclusions.* Older critically ill patients are more prone to develop renal dysfunction after the intravenous infusion of contrast agent in relation to their younger counterparts.

1. Introduction

Contrast-induced nephropathy (CIN) is a well-established complication of the use of the intravenous iodine contrast media representing the third most common cause of acute kidney injury in hospitalized patients [1]. The reported incidence ranges from below 5% in unselected populations to 50% in high-risk populations [2–8]. The development of CIN is associated with increase morbidity, length of hospitalization, chronic renal impairment, and higher mortality [9, 10].

Several risk factors have been related to CIN like decreased baseline renal function, heart failure, diabetes, dehydration, hypotension, older age, and the type and the amount of contrast agent applied [11–13]. Most of the studies mainly have been carried out in cardiological patients with unstable renal function who have undergone hemodynamic interventions and secondarily in other patient's groups. Critically ill is a group of patients who shared many predisposing factors for CIN which have been studied during the last few years with various results in respect to the incidence of CIN [14].

Aged critically ill patients represent a group with more compromised clinical status since kidney dysfunction is common among older people. Data from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III), a US study of community-dwelling adults, estimated that nearly 35% of the general population aged 70 years and older have moderate stage 3 chronic kidney disease [15]. Studies in Europe have also shown that there is an exponential rise in chronic kidney disease in the elderly [16–19].

In this study, we aimed to investigate whether the risk for critically ill patients >65 years old to develop CIN after exposure to intravenous contrast media is higher compared to critical care patients aged less than 65 years old. In addition, since it has been suggested that oxidative stress play a significant role in the pathogenesis mechanism of CIN, we assessed 8-isoprostane serum levels as a biomarker of oxidative stress changes following contrast infusion [20].

2. Material and Methods

This was a prospective observational study. Consecutive sampling was used to recruit patients from a general ICU, between 2011 and 2012.

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
19/06/2024 04:27:13 EEST - 3.133.114.36