



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«Η ΔΙΑΤΡΟΦΗ ΣΤΗΝ ΥΓΕΙΑ ΚΑΙ ΣΤΗ ΝΟΣΟ»



ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Διαβητική νεφροπάθεια: Ο συνδυαστικός ρόλος της φαρμακευτικής αγωγής και της διατροφής στον έλεγχο και την εξέλιξη της νόσου

Γεώργιος Τσακνάκης
Ειδικευόμενος Ιατρός Εσωτερικής Παθολογίας

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Στεφανίδης Ιωάννης, Καθηγητής Νεφρολογίας, Τμήμα Ιατρικής Πανεπιστημίου
Θεσσαλίας, Επιβλέπων Καθηγητής

Ποταμιάνος Σπυρίδων, Καθηγητής Γαστρεντερολογίας, Τμήμα Ιατρικής
Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, Μέλος Τριμελούς Επιτροπής

Ελευθεριάδης Θεόδωρος, Αναπληρωτής Καθηγητής Νεφρολογίας, Τμήμα
Ιατρικής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, Μέλος Τριμελούς Επιτροπής

Λάρισα, 2022



UNIVERSITY OF THESSALY
SCHOOL OF HEALTH SCIENCES
FACULTY OF MEDICINE
POSTGRADUATE STUDIES PROGRAM
NUTRITION IN HEALTH AND DISEASE



DIPLOMA THESIS

**Diabetic Nephropathy, the combined role of medication
and diet in the control and progression of the disease**

Πίνακας περιεχομένων

Ευχαριστίες	3
Περίληψη	4
SUMMARY	5
1.Εισαγωγή.....	6
1.1 Ορισμός Διαβητικής Νεφροπάθειας.....	7
2. Ανατομία και Φυσιολογία Νεφρών	8
3.Παθοφυσιολογία της Διαβητικής Νεφροπάθειας	11
4.Φυσική Ιστορία Διαβητικής Νεφροπάθειας	14
Στάδιο 1 ^ο :Πρώιμη Υπερτροφία- Υπερλειτουργία.....	14
Στάδιο 2 ^ο : Λανθάνουσα Φάση	15
Στάδιο 3 ^ο : Αρχόμενη Διαβητική Νεφροπάθεια.....	15
Στάδιο 4 ^ο : Έκδηλη Διαβητική Νεφροπάθεια.....	15
Στάδιο 5 ^ο : Ουραιμία.....	16
5.Κλινικά Χαρακτηριστικά και Διάγνωση.....	17
6.Βιοψία Νεφρού-Παθολογοανατομικά Ευρήματα στη Διαβητική Νεφροπάθεια.....	20
5.1 Παθολογοανατομική ταξινόμηση Διαβητικής Νεφροπάθειας	24
7.Θεραπεία Διαβητικής Νεφροπάθειας	25
7.1 Φαρμακευτική αντιμετώπιση Διαβητικής Νεφροπάθειας	26
7.1.1 Αποκλεισμός του συστήματος Ρενίνης – Αγγειοτενσίνης – Αλδοστερόνης (RAAS) (ACE-I και ARB)27	
7.1.2 SGLT-2 Αναστολείς	28
7.1.3 GLP-1 Αγωνιστές.....	31
7.1.4 Ανταγωνιστές Υποδοχέων Αλατοκορτικοειδών (ΑΥΑ)	33
7.1.5 Ανταγωνιστές ενδοθελίνης	35
7.1.6 Πιθανές μελλοντικές θεραπευτικές επιλογές	37
7.2 Διατροφική Αντιμετώπιση Διαβητικής Νεφροπάθειας	37
7.2.1Πρόσληψη πρωτεϊνών	39
7.2.2 Πρόσληψη λίπους.....	43
7.2.3 Πρόσληψη νατρίου.....	43
7.2.4 Πρόσληψη ενέργειας και υδατανθράκων	44
7.2.5 Σύγκριση Συνταγογραφημένων Διατροφών.....	45
8.Συμπεράσματα.....	47
9.Βιβλιογραφία	50

Ευχαριστίες

Αφιερώνεται στους γονείς μου,

Ιωάννη και Ευαγγελία

Στη γυναίκα μου Μαρία

Περίληψη

Αντικείμενο: Η παρούσα εργασία αναφέρεται στη Διαβητική Νεφροπάθεια, ως παθολογική οντότητα, καθώς και στη θεραπεία της, η οποία συμπεριλαμβάνει τόσο τη φαρμακευτική όσο και τη διαιτητική αγωγή της. Η Διαβητική Νεφροπάθεια είναι μία από τις μικροαγγειακές επιπλοκές του Σακχαρώδους Διαβήτη και αποτελεί την πιο συχνή αιτία Χρόνιας Νεφρικής Νόσου στον αναπτυγμένο κόσμο. Σε αυτή τη διπλωματική εργασία αναπτύσσονται πλήρως τα βασικά χαρακτηριστικά της νόσου, όπως η παθοφυσιολογία, η κλινική πορεία, η διάγνωση, η παθολογοανατομία, αλλά και η θεραπευτική της αντιμετώπιση με έμφαση στα νέα δεδομένα. Η θεραπευτική διαχείριση αναλύεται στους δύο βασικούς πυλώνες της, τα φάρμακα και τη διατροφή και το κατά πόσο ο συνδυασμός αυτών μπορεί να βοηθήσει τον ασθενή με διαβητική νεφροπάθεια.

Σκοπός Εργασίας: Σκοπός της παρούσας διπλωματικής εργασίας είναι η ανασκόπηση των τελευταίων επιστημονικών δεδομένων σχετικά με τη θεραπεία της Διαβητικής Νεφροπάθειας, αναφορικά με τα φαρμακευτικά σχήματα που χορηγούνται και το συνδυασμό τους με υγιεινοδιαιτητικά μέτρα.

Μέθοδος: Η εργασία συγγράφηκε βάσει ανασκόπησης της διεθνούς βιβλιογραφίας. Η αναζήτηση της βιβλιογραφίας πραγματοποιήθηκε στις βάσεις δεδομένων Pubmed, ScienceDirect, Springer και Cochrane, για επιστημονικά δεδομένα που ήταν δημοσιευμένα στη χρονική περίοδο 2000-2021. Ακόμα έγινε χρήση βιβλίων, πρακτικών συνεδρίων και άλλων έγκυρων επιστημονικών πηγών.

Διάρθρωση Εργασίας: Η παρούσα εργασία αναπτύσσεται σε 8 κεφάλαια. Πιο συγκεκριμένα, το πρώτο κεφάλαιο εισάγει τον αναγνώστη στο κύριο αντικείμενό της, την Διαβητική Νεφροπάθεια. Το δεύτερο κεφάλαιο αναφέρει τη φυσιολογική ανατομία και φυσιολογία των νεφρών, ώστε στο τρίτο κεφάλαιο να γίνει κατανοητή η παθοφυσιολογία, η οποία καταγράφεται. Το τέταρτο κεφάλαιο παρουσιάζει τα στάδια της διαβητικής νεφροπάθειας και το πέμπτο κεφάλαιο εστιάζει στη διάγνωση της νόσου. Στο έκτο κεφάλαιο της διπλωματικής καταγράφονται τα παθολογοανατομικά ευρήματα που σχετίζονται με τη διαβητική νεφροπάθεια. Το έβδομο κεφάλαιο αναλύει τη θεραπεία της νόσου αναφορικά με τη φαρμακευτική αγωγή, που προτείνεται στα πλαίσια της διαβητικής νεφροπάθειας, αλλά και τη διατροφική προσέγγιση. Τέλος, το όγδοο κεφάλαιο αναφέρει τα συμπεράσματα του συγγραφέα.

Λέξεις-Κλειδιά: Σακχαρώδης Διαβήτης, Επιπλοκές, Διαβητική Νεφροπάθεια, Θεραπεία, Διατροφή.

SUMMARY

Subject : This diploma thesis refers to Diabetic Nephropathy, as a pathological entity, as well as its treatment, which includes both its medication and dietary treatment. Diabetic Kidney Disease is one of the microvascular complications of Diabetes and is the most common cause of Chronic Kidney Disease in the developed world. In this thesis, the basic characteristics of the disease are fully developed, such as pathophysiology, clinical course, diagnosis, pathology, but also its treatment with emphasis on new data. Therapeutic management is analyzed in its two main pillars, drugs and nutrition and whether their combination can help the patient with diabetic kidney disease.

Aim of the Thesis: The aim of this work is to review the latest scientific data on the treatment of Diabetic Kidney Disease, regarding the medication regimens administered and their combination with hygienic and dietary measures.

Method: The thesis was written based on a review of the international literature. The bibliography was searched in the Pubmed, ScienceDirect, Springer and Cochrane databases for scientific data published in the period 2015-2021. Books, practical conferences and other authoritative scientific sources were also used.

Structure: The present work is developed in 8 chapters. More specifically, the first chapter introduces the reader to its main subject, Diabetic Nephropathy. The second chapter mentions the normal anatomy and physiology of the kidneys, so that in the third chapter the pathophysiology is understood, which is expanded. The fourth chapter presents the stages of diabetic kidney disease and the fifth chapter focuses on the diagnosis. The sixth chapter of the thesis lists the pathological findings related to diabetic kidney disease. In the seventh chapter is analyzed the treatment of the disease in relation to the medication, proposed in the context of diabetic kidney disease, but also the nutritional approach. Finally, the eighth chapter states the author's conclusions.

Key-Words: Diabetes Melitus, Complications, Diabetic Nephropathy, Treatment, Diet.

1.Εισαγωγή

Ο Σακχαρώδης Διαβήτης (Σ.Δ.) αποτελεί ένα συστηματικό νόσημα που χαρακτηρίζεται από υπεργλυκαιμία οφειλόμενη σε διαταραχές του μεταβολισμού των υδατανθράκων, των λιπιδίων και των πρωτεϊνών. Οι διαταραχές προκαλούνται από μειωμένη έκκριση ή δράση της ινσουλίνης ή σε συνδυασμό αυτών των δύο, με αποτέλεσμα την απόλυτη ή μερική έλλειψη ινσουλίνης. Η χρόνια υπεργλυκαιμία είναι το προεξάρχον σύμπτωμα του Σακχαρώδους Διαβήτη και συσχετίζεται με μία πλειάδα επιπλοκών, οι οποίες παρουσιάζονται ως αποτέλεσμα μακροαγγειακών και μικροαγγειακών βλαβών στο σύνολο των συστημάτων. Το παραπάνω καθιστά απαραίτητη την πρόωμη διάγνωση και την άριστη ρύθμιση του Σακχαρώδους Διαβήτη (WHO 2021). Ο Σακχαρώδης Διαβήτης χωρίζεται στις παρακάτω κατηγορίες :

1. Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1 (ΣΔτ1): χαρακτηρίζεται από απόλυτη έλλειψη ινσουλίνης που οφείλεται στην αυτοάνοση καταστροφή των β κυττάρων των νησιδίων του Langerhans του παγκρέατος. Τα β κύτταρα είναι υπεύθυνα για την παραγωγή της ινσουλίνης.
2. Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 (ΣΔτ2): αποτελεί τον συχνότερο τύπο. Χαρακτηρίζεται από τη ταυτόχρονη διαταραχή της έκκρισης και της δράσης της ινσουλίνης. Χαρακτηρίζεται δηλαδή είτε από αντίσταση του οργανισμού απέναντι στη δράση της ινσουλίνης, είτε από μερική ανεπάρκεια αυτής μέσα στα πλαίσια της κλινικής οντότητας του μεταβολικού συνδρόμου.
3. Άλλοι τύποι σακχαρώδους διαβήτη: οφείλονται σε διαταραχές των β κυττάρων με γενετικό υπόβαθρο (ΣΔ MODY), νοσήματα της εξωκρινούς μοίρας του παγκρέατος, φάρμακα, κλπ.
4. Σακχαρώδης διαβήτης της κήσης: ορίζεται ως διαταραχή του μεταβολισμού των υδατανθράκων κυμαινόμενης βαρύτητας με έναρξη ή πρώτη αναγνώριση κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης (Δημητριάδης, και συν. 2019).

Ο ΣΔτ1 εξ ορισμού αφορά νέα άτομα, τα οποία χρειάζονται άμεση φροντίδα ώστε να επιβιώσουν, ενώ ο ΣΔτ2 αναφέρεται σε ασθενείς μεγαλύτερης ηλικίας με συννοσηρότητες, όπως αρτηριακή υπέρταση, παχυσαρκία, δυσλιπιδαιμίες, οι οποίες εν τέλει θα οδηγήσουν στην εμφάνιση του.

Οι ασθενείς με Σ.Δ. ανέρχονται περίπου στα 422 εκατομμύρια παγκοσμίως (WHO 2021). Αναφορικά με την Ελλάδα, η συχνότητα του Σ.Δ. σύμφωνα με επιδημιολογικές μελέτες είναι της τάξης του 8-10%. Σχεδόν το σύνολο των ασθενών πάσχουν από ΣΔτ2 και ένα πολύ μικρό ποσοστό από ΣΔτ1 (Δημητριάδης, και συν. 2019). Χαρακτηριστικό εύρημα των μελετών αυτών είναι η διαχρονική συνεχής αύξηση του επιπολασμού του Σ.Δ., τα οποία προβλέπουν τον τριπλασιασμό των περιστατικών. Βασικά αίτια αυτής της αύξησης αποτελούν η παχυσαρκία, η φτωχή σε θρεπτικά συστατικά διατροφή, η μειωμένη φυσική δραστηριότητα καθώς και η καθιστική ζωή. Όλα τα παραπάνω έχουν σαν συνέπεια

την κατάταξη του Σ.Δ. στην 9η θέση των αιτιών θανάτου παγκοσμίως, καθώς 1,6 εκατομμύρια θάνατοι αποδίδονται άμεσα σε αυτόν (WHO 2021).

1.1 Ορισμός Διαβητικής Νεφροπάθειας

Η Διαβητική Νεφροπάθεια (ΔΝ) αποτελεί μια από τις πιο σοβαρές και συχνές επιπλοκές του Σακχαρώδους Διαβήτη στα πλαίσια της Διαβητικής Νεφρικής Νόσου (ΔΝΝ). Είναι αποτέλεσμα αλλαγών, δομικών και λειτουργικών, στα νεφρικά σπειράματα συνήθως μετά από 20 χρόνια δράσης της υπεργλυκαιμίας πάνω σε αυτά. Πιο συγκεκριμένα, η Διαβητική Νεφροπάθεια είναι ένα κλινικό σύνδρομο, το οποίο χαρακτηρίζεται από:

1. Επίμονη λευκωματουρία (>300 mg/ημέρα ή >200 μg/min),
2. Προοδευτική μείωση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης (GFR),
3. Αυξημένη αρτηριακή πίεση.

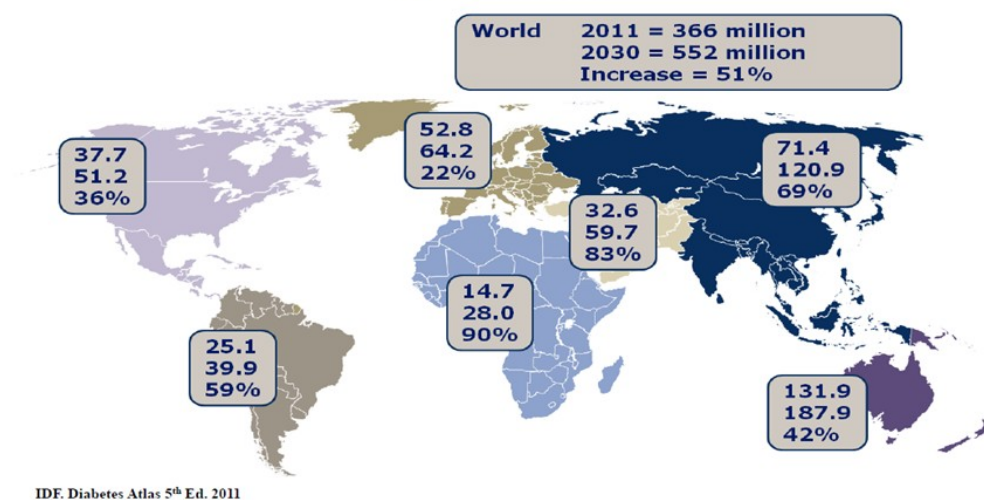
Ουσιαστικά, με τον όρο Διαβητική Νεφροπάθεια περιγράφουμε μια κλασσική μικροαγγειακή επιπλοκή του Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 1 αλλά και τύπου 2 (Tang, et al., 2016). Η παθογένεια της βασίζεται σε μια πλειάδα παραγόντων. Η πορεία της νόσου είναι συγκεκριμένη και με ιδιαίτερα ιστολογικά ευρήματα. Η Διαβητική Νεφροπάθεια(ΔΝ) (diabetic nephropathy) αποτελεί υποσύνολο ενός ευρύτερου κλινικού συνδρόμου με την ονομασία Διαβητική Νεφρική Νόσος (ΔΝΝ) (Diabetic kidney disease DKD), η οποία αναφέρεται σε κάθε χρόνια νόσο του νεφρού που οφείλεται στο Σακχαρώδη Διαβήτη. Η διαφορά μεταξύ τους έγκειται στο γεγονός ότι στη Διαβητική Νεφροπάθεια συνυπάρχει λευκωματουρία (Chen, et al., 2013).

Η παρουσία μικρολευκωματινουρίας (30-299 mg/g) θεωρείται εγκατεστημένη ΔΝ, και καταδεικνύει στόχο εφαρμογής παρεμβάσεων. Η μικρολευκωματινουρία μπορεί να μειωθεί από μόνη της ή εξαιτίας της θεραπείας. Η ύφεση αυτή, είτε αυθόρμητη είτε όχι, σχετίζεται με μειωμένο κίνδυνο εξέλιξης σε ΧΝΝ. Αντιθέτως, τα άτομα που εμφανίζουν συνεχώς αυξανόμενη αποβολή λευκώματος στα ούρα σχεδόν σίγουρα θα αποκτήσουν Χρόνια Νεφρική Νόσο (ΧΝΝ) (Καραγιάννης, 2019) .

Η επίπτωση του ΣΔτ2 και των επιπλοκών του αυξάνεται μέσα στις δεκαετίες ιδιαίτερα σε ανθρώπους άνω των 60 ετών. Το 2006 στις ΗΠΑ η επίπτωση του τελικού σταδίου νεφρικής νόσου (End Stage Renal Disease- ESRD) σε άτομα με ΣΔ ήταν 159/1.000.000./έτος. Σήμερα έχουμε αύξηση κατά 50%, αλλά παρατηρείται μια τάση ομαλοποίησης χωρίς περαιτέρω ραγδαία αύξηση. Στην Ευρώπη η επίπτωση είναι μικρότερη ενώ στην Αυστραλία ελαφρώς μεγαλύτερη από τις ΗΠΑ. Από τους ασθενείς με ΣΔ και ESRD το 60% είχε τυπική εικόνα Διαβητικής Νεφροπάθειας, ενώ ένα 13% είχε άτυπη εικόνα με κύριο εύρημα τις αγγειακές αλλοιώσεις του νεφρού, χωρίς μικροαλβουμινουρία. Το υπόλοιπο 27% είχε άλλη πρωτοπαθή νόσο του νεφρού. Άξιο αναφοράς είναι ότι το 11% των ασθενών με ESRD διαγνώστηκε για

πρώτη φορά με ΣΔ όταν βρέθηκε η νεφρική ανεπάρκεια. Επίσης, ESRD εκδηλώνεται στο 4% των ασθενών με ΣΔτ1 μετά από 10 χρόνια από την εμφάνιση μικρολευκωματινουρίας και στο 7% μετά από 20 χρόνια. Τέλος, η πενταετής επιβίωση των σακχαροδιαβητικών που υποβάλλονται σε εξωνεφρική κάθαρση στην Ευρώπη ήταν 20%. Συνάγεται λοιπόν το συμπέρασμα ότι η ΔΝ έχει ένα τεράστιο οικονομικό και κοινωνικό αντίκτυπο στις σύγχρονες κοινωνίες (Khoury, et al., 2015).

The Diabetes Epidemic: Global Projections, 2010–2030



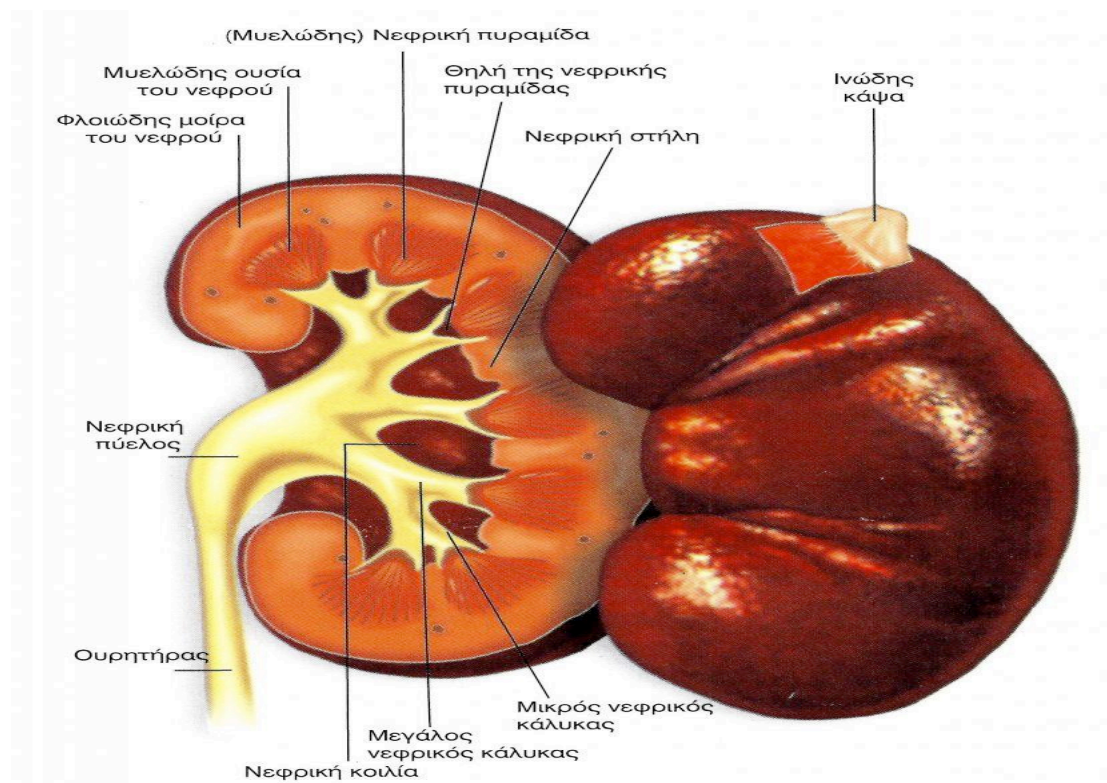
Εικόνες 1: Επιτολασμός Σ.Δ. 2011-2030 (Μητράκου 2016)

2. Ανατομία και Φυσιολογία Νεφρών

Οι νεφροί είναι οπισθοπεριτοναϊκά όργανα με σχήμα φασολιού, που εντοπίζονται στην οπίσθια κοιλιακή περιοχή, στα πλάγια της σπονδυλικής στήλης. Ανευρίσκονται στο ύψος του Θ12 ως τον Ο3 σπόνδυλο. Ο δεξιός νεφρός είναι πάντα σε χαμηλότερη θέση από τον αριστερό νεφρό, περίπου 2,5 εκατοστά, λόγω της σχέσης του με το ήπαρ. Οι δυο νεφροί έχουν το ίδιο μέγεθος και σχήμα, παρόλα αυτά ο αριστερός είναι λεπτότερος και με μεγαλύτερο μήκος. Επίσης βρίσκεται πλησιέστερα στη μέση γραμμή.

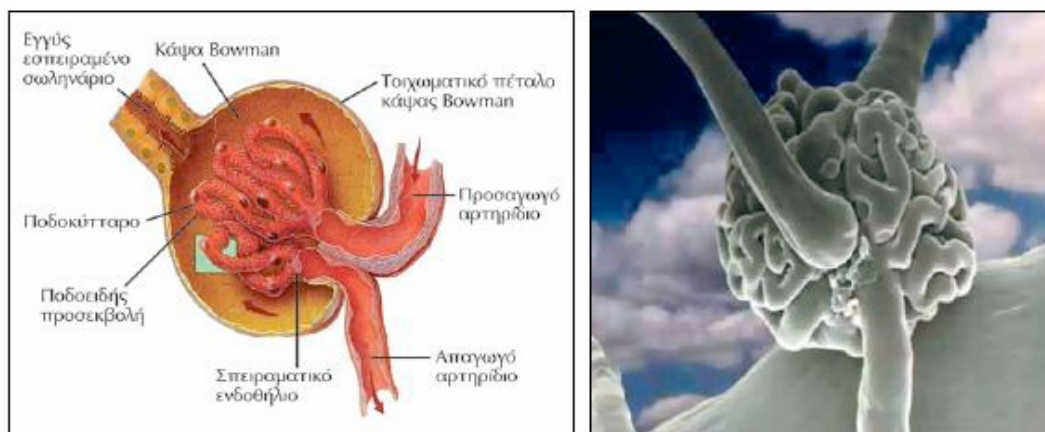
Οι επιφάνειες του νεφρού, πρόσθια και οπίσθια και οι πόλοι του, άνω και κάτω, καλύπτονται από την ινώδη νεφρική κάψα. Ξεκινώντας την περιγραφή από το έσω χείλος του νεφρού, παρατηρείται η νεφρική πύλη, μια βαθιά σχισμή από την οποία αναδύονται τα νεφρικά αγγεία, λεμφαγγεία και νεύρα. Η νεφρική πύλη συνεχίζει προς τα μέσα με τον νεφρικό κόλπο. Κάθε νεφρός χωρίζεται σε δύο βασικά διαμερίσματα: α) τον νεφρικό μυελό και β) τον νεφρικό φλοιό, ο οποίος περιβάλλει τον μυελό. Οι νεφρικές στήλες αποτελούν προεκτάσεις του φλοιού που εισχωρούν στο μυελό και τον διαιρούν στις νεφρικές πυραμίδες. Οι βάσεις αυτών των πυραμίδων βρίσκονται στον φλοιό, ενώ οι νεφρικές θηλές, δηλαδή οι κορυφές κάθε νεφρικής πυραμίδας βλέπουν προς τον νεφρικό κόλπο, σαν ανεστραμμένα

τρίγωνα. Οι νεφρικές θηλές περιβάλλονται από τις ελάσσονες κάλυκες, δομές που δέχονται τα ούρα. Στον νεφρικό κόλπο οι πολλές ελάσσονες κάλυκες ενώνονται για να σχηματίσουν μία μείζονα κάλυκα και δυο τρεις μείζονες κάλυκες απαρτίζουν τη νεφρική πύελο, το χωνοειδές άνω άκρο του ουρητήρα.



Εικόνες 2.: Ανατομία Νεφρού (Βλάχος, 2018).

Οι νεφροί έρχονται σε επαφή και με άλλα μορφώματα. Η πρόσθια επιφάνεια του νεφρού σχετίζεται με όργανα από τα οποία χωρίζεται με το περιτοναϊκό πέταλο και με άλλα που έρχεται σε απευθείας επαφή. Ο άνω πόλος του δεξιού νεφρού καλύπτεται σχεδόν εξ ολοκλήρου από το αντίστοιχο επινεφρίδιο. Πιο κάτω έρχεται σε επαφή με το ήπαρ, από το οποίο διαχωρίζεται με το περιτοναϊκό πέταλο. Προς τα έσω εφάπτεται με την κατιούσα μοίρα του δωδεκαδάκτυλου. Ο κάτω πόλος στην έξω πλευρά έρχεται σε άμεση επαφή με την δεξιά κολική καμπή, ενώ στην έσω πλευρά καλύπτεται από μέρος του λεπτού εντέρου. Όπως και στο δεξί έτσι και στον αριστερό άνω πόλο υπάρχει το αντίστοιχο επινεφρίδιο. Το υπόλοιπο τμήμα του άνω πόλου καλύπτεται από τον στόμαχο και τον σπλήνα. Το μεσαίο μέρος του αριστερού νεφρού ακουμπάει με το πάγκρεας. Στην έξω πλευρά και χαμηλότερα υπάρχουν η αριστερή κολική καμπή και η αρχή του κατιόντος κόλου, ενώ εσωτερικά ο νεφρός καλύπτεται από τις έλικες της νήστιδας. Η οπίσθια επιφάνεια δεξιού και αριστερού νεφρού έρχεται σε επαφή με το διάφραγμα, τον μείζον ψοίτη, τον εγκάρσιο κοιλιακό και τον τετράγωνο οσφυϊκό (Drake, et al., 2021).



Εικόνες 3: Το σπείραμα σχηματικά και όπως φαίνεται στο ηλεκτρονικό μικροσκόπιο (eclass.uoa.gr, 2021).

Η λειτουργική μονάδα του νεφρού λέγεται νεφρώνας. Ο κάθε νεφρός περιέχει περίπου 1 εκατομμύριο νεφρώνες. Ο νεφρώνας αποτελείται από το σπείραμα και τα νεφρικά σωληνάρια. Το σπείραμα σχηματίζεται από ένα θύσανο τριχοειδών στο τυφλό άκρο του νεφρώνα, που περιβάλλεται από την κάψα του Bowman. Το προσαγωγό αρτηρίδιο παρέχει το αίμα στα τριχοειδή, το οποίο στη συνέχεια παροχετεύεται από το απαγωγό αρτηρίδιο. Η κάψα του Bowman έχει δύο πέταλα, το τοιχωματικό και το σπλαγγικό. Ανάμεσα σε αυτά τα πέταλα είναι ο ουροφόρος χώρος που δέχεται το διήθημα. Διήθηση στα σπειραματικά τριχοειδή επιτελείται διαμέσου μιας οδού που περιλαμβάνει τους ενδοθηλιακούς πόρους, τη σπειραματική βασική μεμβράνη και τα ποδοκύτταρα που σχηματίζουν τις σχισμές διήθησης. Ο φραγμός διήθησης επιτρέπει την ελεύθερη δίοδο ύδατος, με περιορισμούς στο μέγεθος, στο σχήμα και το φορτίο μικρο- και μεγαλομοριακών ουσιών. Στην συνέχεια, το διήθημα που έχει σχηματιστεί θα προωθηθεί πρώτα στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο, μετά στην αγκύλη του Henle, στο άπω εσπειραμένο σωληνάριο και τέλος στα αθροιστικά σωληνάρια. Καθώς το διήθημα περνά τα νεφρικά σωληνάρια μειώνεται σε όγκο και η σύσταση του μεταβάλλεται. Αυτό οφείλεται στις διαδικασίες σωληναριακής επαναρρόφησης και έκκρισης. Εν κατακλείδι, τα ούρα μέσω της νεφρικής πυέλου φτάνουν στην ουροδόχου κύστη και από εκεί αποβάλλονται με την ούρηση.

Οι λειτουργίες των νεφρών είναι πολλές και σημαντικές. Ουσιαστικός είναι ο ρόλος των νεφρών στην ομοιοστασία του ύδατος και των ηλεκτρολυτών, στην ρύθμιση του εξωκυττάριου όγκου και κατ' επέκταση της αρτηριακής πίεσης και στη διατήρηση της οξεοβασικής ισορροπίας. Οι νεφροί αποτελούν τα φίλτρα του οργανισμού, καθώς μέσω της ούρησης, που επιγράφτηκε παραπάνω, απομακρύνονται προϊόντα του μεταβολισμού, όπως ουρία, αμμωνία. Ακόμα απεκκρίνονται και εξωγενείς χημικές ουσίες και φάρμακα. Κατά τη διάρκεια νηστείας οι νεφροί παράγουν γλυκόζη, που αντιστοιχεί περίπου στο 20% της συνθετικής ικανότητας του ήπατος. Τέλος, οι νεφροί παράγουν ορμόνες π.χ. προσταγλαδίνες, ρενίνη, κινίνες, ερυθροποιητίνη και βιταμίνη D (Barrett, et al., 2014).

3. Παθοφυσιολογία της Διαβητικής Νεφροπάθειας

Η παθογένεια της ΔΝ είναι μια πολύπλοκη και πολυπαραγοντική διαδικασία. Αποτελεί ένα συνονθύλευμα φλεγμονής, οξειδωτικού στρες και επιγενετικών παραγόντων.

Έχει παρατηρηθεί ότι από το σύνολο των ασθενών με ΣΔτ1 ένα ποσοστό 30-40% θα αναπτύξει ΔΝ. Το γεγονός αυτό υποδηλώνει ότι εμπλέκεται κάποια γενετική προδιάθεση, π.χ. όταν ένας ασθενής με ΣΔτ1 έχει συγγενή πρώτου βαθμού με ΣΔ και ΔΝ έχει 83% πιθανότητα να εμφανίσει ΔΝ. Αντίθετα, αν ο ΣΔ δεν συνοδεύεται από νεφροπάθεια το ποσοστό εμφάνισης μειώνεται στο 17%. Αναφορικά με τον ΣΔτ2, η γενετική προδιάθεση αναφέρεται σε συγκεκριμένες φυλετικές ομάδες, όπως Αφροαμερικανοί, Ιθαγενείς Αμερικάνοι, Μεξικανοί. Αρκετές μελέτες προσπάθησαν να εντοπίσουν συγκεκριμένους γενετικούς παράγοντες που συμβάλλουν στην διαβητική νεφροπάθεια. Οι πολυμορφισμοί που παρουσιάζονται στο γονίδιο του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (ACE) φαίνεται να παίζουν σημαντικό ρόλο. Τα ομόζυγα άτομα για το αλληλόμορφο D χαρακτηρίζονται από υπερδραστηριότητα του ACE και φαίνεται ότι διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο για εξέλιξη της διαβητικής νεφροπάθειας (Shen, et al., 2017).

Η ΔΝ χαρακτηρίζεται από μεταβολικές και αιμοδυναμικές διαταραχές που στη συνέχεια προκαλούν μορφολογικές αλλοιώσεις, που αφορούν όλες τις ανατομικές δομές του νεφρού. Η αρχική μεταβολική διαταραχή προκαλείται από την υπεργλυκαιμία, η οποία είναι και ο κύριος παράγοντας εμφάνισης ΔΝ. Παρόλο, που όλα τα κύτταρα εκτίθενται για χρόνια σε αυτή, μόνο μερικά παρουσιάζουν προοδευτική δυσλειτουργία. Συγκεκριμένα, τα ενδοθηλιακά κύτταρα παρουσιάζουν παθολογικό ενδοκυττάριο μεταβολισμό της γλυκόζης ως απάντηση στα υψηλά επίπεδα γλυκόζης. Σαν αποτέλεσμα, δημιουργείται μια 'πλημμύρα' γλυκόζης ενδοκυττάρια, η οποία πυροδοτεί τη δημιουργία παθογενετικών διαμεσολαβητών που συμβάλλουν στην ανάπτυξη της ΔΝΝ (Merlin C., et al., 2015).

Σε κυτταρικό επίπεδο, η υπεργλυκαιμία οδηγεί στη δημιουργία τοξικών ενδιάμεσων, με σημαντικότερα αντιδραστικά είδη οξυγόνου (ROS), που μπορούν να παραχθούν με πολλούς τρόπους. Η κυριότερη πηγή παραγωγής τους είναι τα μιτοχόνδρια. Η αυξημένη ροή ηλεκτρονίων μέσω της αναπνευστικής αλυσίδας, η υψηλή διαβάθμιση πρωτονίων και η υψηλή διαφορά ηλεκτροχημικού δυναμικού οδηγούν στην υπερπαραγωγή υπεροξειδίου. Ταυτόχρονα, ενεργοποιείται και η οξειδάση της NADPH (NOX) και αποσυνδέεται η συνθάση του οξειδίου του αζώτου (eNos), γεγονότα που οδηγούν και αυτά με τη σειρά τους στην αύξηση των ROS (Keri, et al., 2018) (Shen, et al., 2017).

Όλα αυτά τα τοξικά ενδιάμεσα προκαλούν βλάβη στο DNA, κάτι που ενεργοποιεί τους μηχανισμούς επιδιόρθωσης του DNA. Ένας σημαντικός μηχανισμός που τίθεται σε λειτουργία είναι αυτός της πόλυ(ADP ριβόζη)πολυμεράσης 1 (PARP1), η οποία αναστέλλει τη γλυκεραλδεΐδη-3-φωσφορική αφυδρογονάση (GAPDH) με πολύADP-ριβοζυλίωση. Η αδρανοποίηση της GAPDH, που είναι ένα

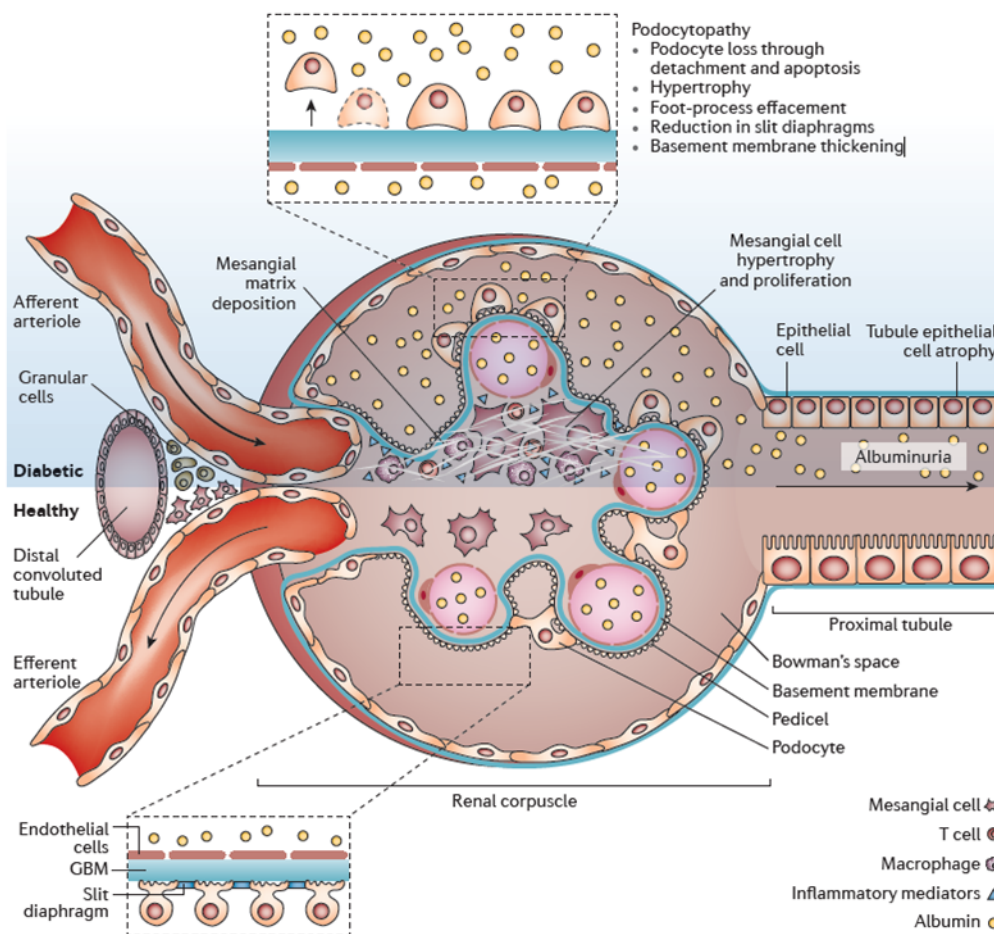
βασικό γλυκολυτικό ένζυμο, οδηγεί σε παρεμπόδιση της γλυκόλυσης, με αποτέλεσμα την συσσώρευση πρώιμων γλυκολυτικών ενδιάμεσων, τα οποία ενεργοποιούν παθογενετικές οδούς σηματοδότησης. Έτσι, οι παραπάνω διεργασίες, οδηγούν στην αυξημένη λειτουργία της οδού της Πολυόλης και της οδού της Εξασαμίνης, τον αυξημένο σχηματισμό Τελικών Προϊόντων Προχωρημένης Γλυκοζυλίωσης (AGEs) και την ενεργοποίηση διαφόρων ισομορφών πρωτεϊνικής κινάσης C (PKC).

Ένας άλλος τρόπος, με τον οποίο επηρεάζει η υπεργλυκαιμία το κύτταρο είναι αυτός μέσω των οδών που ανιχνεύουν την ενεργειακή επάρκεια. Κάθε κύτταρο έχει οδούς που αναγνωρίζουν και ανταποκρίνονται συγκεκριμένα στην αφθονία των θρεπτικών συστατικών για να εξασφαλίσουν την αποτελεσματική χρήση υποστρώματος. Οι πιο γνωστοί από αυτούς τους αισθητήρες θρεπτικών συστατικών είναι ο mTOR, η πρωτεϊνική κινάση 5-AMP (AMPK) και οι συρτουίνες. Η υπεργλυκαιμία, λόγω του ΣΔ, οδηγεί σε αλλαγές στην έκφραση και τη δραστηριότητα αυτών των αισθητήρων. Το κύτταρο αντιλαμβάνεται ότι υπάρχει υπερπροσφορά ενέργειας και για αυτό το λόγο μειώνει κυτταροπροστατευτικές αποκρίσεις που συμβάλλουν στην εγκατάσταση της ΔΝ (Zhang, et al., 2017).

Αιμοδυναμικά, όλοι οι μηχανισμοί που περιγράφηκαν παραπάνω οδηγούν σε δύο βασικές αλλαγές:

1. Αγγειοδιαστολή προσαγωγού αρτηριδίου
2. Αγγειοσύσπαση απαγωγού αρτηριδίου.

Αυτές οι αλλαγές προκύπτουν εξαιτίας της αγγειοτενσίνης 2, που παράγεται μετά από ενεργοποίηση του συστήματος ρενίνης – αγγειοτενσίνης – αλδοστερόνης (RAAS). Η αγγειοδιαστολή του προσαγωγού καθώς και η αγγειοσύσπαση του απαγωγού αρτηριδίου έχουν ως αποτέλεσμα την αύξηση της ενδοσπειραματικής πίεσης, αλλά και της πίεσης διήθησης. Αναπόφευκτα, οι δράσεις αυτές, προκαλούν δομικές αλλαγές στα νεφρικά σπειράματα. Πέρα από την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, οι αλλοιώσεις που υφίστανται τα ποδοκύτταρα θεωρούνται κρίσιμες για την μετέπειτα ανάπτυξη σπειραματοσκλήρυνσης και τη μείωση των νεφρώνων. Το διαβητικό περιβάλλον προκαλεί αλλαγές στα ποδοκύτταρα στην κυτταροσκελετική τους αναδιάταξη, τη διαφοροποίηση, την απόπτωση και την αυτοφαγία τους. Οι αλλαγές αυτές, εκδηλώνονται με μορφολογική διαπλάτυνση, εξάλειψη, μειωμένη κινητικότητα και διαταραχή του σπειραματικού ισθμού. Ορισμένες μελέτες υποδεικνύουν, ότι η μείωση της πυκνότητας των ποδοκυττάρων, μπορεί να είναι χρήσιμος προγνωστικός παράγοντας για την ΔΝ και την εξέλιξή της. Μία από τις πιο χαρακτηριστικές βλάβες που προκαλείται από τους μηχανισμούς που διέπουν τη ΔΝ είναι η πάχυνση της Σπειραματικής Βασικής Μembrάνης (GBM). Θεωρείται ότι οι αλλαγές στη σύνθεση και στην αρχιτεκτονική της GBM θα μπορούσαν να συμβάλουν στη λευκοματουρία. Αποτελεί σταθερό εύρημα σε ΣΔ 10ετους εμφάνισης, αφού παρατηρούμε αύξηση του πάχους της, τουλάχιστον 3 φορές παραπάνω από το φυσιολογικό.



Εικόνες 4: Σπειραματοπάθεια στο διαβήτη: Μορφολογικές και λειτουργικές αλλοιώσεις στα νεφρικά σπειράματα (Merlin C., et al., 2015).

Πολύ σημαντικό ρόλο στις παθοφυσιολογικές αλλαγές των νεφρών παίζουν και τα ενεργοποιημένα T κύτταρα και τα μακροφάγα. Η εισροή φλεγμονωδών κυττάρων στον διαβητικό νεφρό είναι η απάντηση του οργανισμού στον τραυματισμό των ιστών. Δυστυχώς, αυτή η φλεγμονώδης αντίδραση δεν βοηθάει ουσιαστικά τον νεφρό, καθώς τα φλεγμονώδη κύτταρα και τα προϊόντα τους (κυτοκίνες, χημεικίνες, ενεργοποιημένο συμπλήρωμα, ROS) οδηγούν σε υπερτροφία των μεσαγγειακών κυττάρων και αύξηση της μεσαγγειακής ουσίας, που κάποιες φορές είναι έντονη (Zhang, et al., 2016).

Όσο οι βλάβες της ΔΝ γίνονται πιο έκδηλες, η αποβολή της λευκοματίνης και άλλων πρωτεϊνών αυξάνεται όλο και περισσότερο, γεγονός που οδηγεί σε διαμεσοσωληναριακή ίνωση.

Όταν οι μηχανισμοί που περιγράφηκαν δρουν ανεξέλεγκτα χωρίς θεραπεία τότε ξεκινάει η απώλεια ορισμένων νεφρώνων. Αντιρροπιστικά, οι εναπομείναντες υγιείς ακόμα νεφρώνες υπερλειτουργούν και αποβάλλουν περισσότερες πρωτεΐνες. Έτσι ξεκινάει ένας φαύλος κύκλος που εξελίσσεται σε προοδευτική αύξηση της πρωτεϊνουρίας και μείωση του GFR με αποτέλεσμα τη ΧΝΝ τελικού σταδίου (ESKD) (Shen, et al., 2017), (Keri, et al., 2018).

4.Φυσική Ιστορία Διαβητικής Νεφροπάθειας

Στη δεκαετία του 1980 ο Δανός ενδοκρινολόγος Carl Eric Mogensen κατέγραψε για πρώτη φορά την κλινική πορεία της Διαβητικής Νεφροπάθειας σε 5 στάδια. Η πορεία είναι χαρακτηριστική για τους ασθενείς με ΣΔτ1. Οι ασθενείς με ΣΔτ2, επειδή συνήθως φέρουν συννοσηρότητες, για να συμπεριληφθούν θα πρέπει η απορρύθμιση του γλυκαιμικού τους ελέγχου να είναι ο μόνος ή ο βασικός βλαπτικός παράγοντας (Chen, et al., 2013).

Ο ρυθμός της πειραματικής διήθησης, η παρουσία λευκωματινουρίας και αρτηριακής υπέρτασης, όπως και οι δομικές αλλαγές που υφίστανται οι νεφροί, βοηθούν στο σαφή διαχωρισμό των σταδίων της ΔΝ. Σε σύγκριση με άλλες νεφρικές διαταραχές, η πορεία της ΔΝ στον ΣΔτ1 φέρει ένα χαρακτηριστικό μοτίβο (He, et al., 2013), (Παπαδημητρίου, 1998). Για ένα μεγάλο χρονικό διάστημα που αγγίζει τα 10 με 20 χρόνια, μπορεί και παραπάνω, παρατηρείται υπερτροφία των νεφρικών σπειραμάτων και των νεφρών γενικότερα, όπως και αύξηση της πειραματικής διήθησης, χωρίς όμως παρουσία λευκώματος στα ούρα (ΔΝΝ). Όσο εξελίσσεται η νόσος, σε ένα μεγάλο ποσοστό των ατόμων, η νεφρική λειτουργία θα αρχίσει να επιδεινώνεται. Σε αυτό το σιωπηλό στάδιο, για πολλά χρόνια αναπτύσσονται δομικές βλάβες, οι οποίες είναι ορατές στη βιοψία αλλά χωρίς κλινικά ή εργαστηριακά σημεία νεφρικής νόσου (Jiang , et al., 2018). Στη συνέχεια, η πρωτεϊνουρία θα αρχίσει να γίνεται εντονότερη και πλέον θα αποτυπώνεται στις εργαστηριακές εξετάσεις. Όταν η έκδηλη ΔΝ κάνει την εμφάνισή της η επίμονη πρωτεϊνουρία θα είναι χαρακτηριστική και η πτώση του ρυθμού πειραματικής διήθησης θα συνεχιστεί μέχρι να καταλήξει σε ΧΝΝ τελικού σταδίου (ESKD).

Αναφορικά με τον ΣΔτ2, η διάκριση των σταδίων της ΔΝ δεν είναι ξεκάθαρη. Ένα ποσοστό των ασθενών με ΣΔτ2, που φτάνει το 20%, έχουν ήδη λευκωματουρία τη στιγμή που διαγιγνώσκονται. Όπως προαναφέρθηκε οι ασθενείς με ΣΔτ2 φέρουν συννοσηρότητες, όπως αρτηριακή υπέρταση. Για αυτό το λόγο δεν μπορούν να αποδοθούν οι νεφρικές βλάβες αποκλειστικά στην ύπαρξη του ΣΔ. Επιπλέον, λόγω της αυξημένης καρδιαγγειακής θνησιμότητας, πολλοί ασθενείς με ΣΔτ2 πεθαίνουν πριν η ΔΝ εξελιχθεί σε ΧΝΝ τελικού σταδίου. Παρά τις ουσιαστικές διαφορές μεταξύ των δυο τύπων, μελέτες έχουν δείξει ότι τελικά η πορεία αλλά και οι μηχανισμοί της ΔΝ στον ΣΔτ1 είναι παρόμοιοι με του ΣΔτ2 (Mogensen, et al., 1983).

Πιο αναλυτικά, τα στάδια της ΔΝ στον ΣΔ είναι:

Στάδιο 1^ο :Πρώιμη Υπερτροφία- Υπερλειτουργία

Στο πρώτο στάδιο της ΔΝ οι νεφρικές αλλαγές που παρατηρούνται είναι κατά κύριο λόγο δομικής και λειτουργικής φύσης. Ευρήματα αποτελούν η αύξηση των νεφρών σε μέγεθος και υπερτροφία των νεφρικών σπειραμάτων. Μικροσκοπικά, αναγνωρίζεται πάχυνση των πειραματικών και των

σωληνοειδών βασικών μεμβρανών (CDC National Center for Health Statistics, 2013). Η απέκκριση αλβουμίνης στα ούρα, κυμαίνεται σε φυσιολογικά επίπεδα (<30 mg/d ή <20 μg/min), αλλά μπορεί να παρατηρηθεί κάποιες φορές παροδικά μικρολευκωματινουρία, η οποία οφείλεται σε φτωχό γλυκαιμικό έλεγχο ή άλλες στεσσογόνες καταστάσεις (λοίμωξη, περίοδος έντονης κόπωσης κτλ). Ο ρυθμός σπειραματικής διήθησης αυξάνεται κατά 20 με 50% πάνω από το φυσιολογικό (Mogensen, et al., 1983). Αναφορικά με τους ασθενείς που πάσχουν από ΣΔτ2, τα παραπάνω στοιχεία συνήθως διαλάθουν της προσοχής, λόγω της μεγάλης ηλικίας. Εν κατακλείδι, οι νεφρικές βλάβες του πρώτου σταδίου εμφανίζονται σε όλους τους διαβητικούς ασθενείς ανεξάρτητα από την εξέλιξη της νεφρικής νόσου (National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 2012).

Στάδιο 2°: Λανθάνουσα Φάση

Θεωρείται σιωπηλό στάδιο, αφού ακόμα δεν υπάρχουν συμπτώματα και σημεία ΔΝ. Η κλινική εικόνα των ασθενών είναι καλή και η αποβολή λευκωματινής κυμαίνεται σε φυσιολογικά επίπεδα. Ο ρυθμός σπειραματικής διήθησης είναι φυσιολογικός ή λίγο αυξημένος. Οι βλάβες στα σπειράματα αν και είναι έκδηλες, η νεφρική λειτουργία παραμένει ανεπηρέαστη (Khoury, et al., 2015). Κάποιες μελέτες έδειξαν ότι άτομα με αμφιβληστροειδοπάθεια ή/και αρτηριακή υπέρταση έχουν και χαμηλό GFR (Sandilands, et al., 2013), (Vassalotti, et al., 2007).

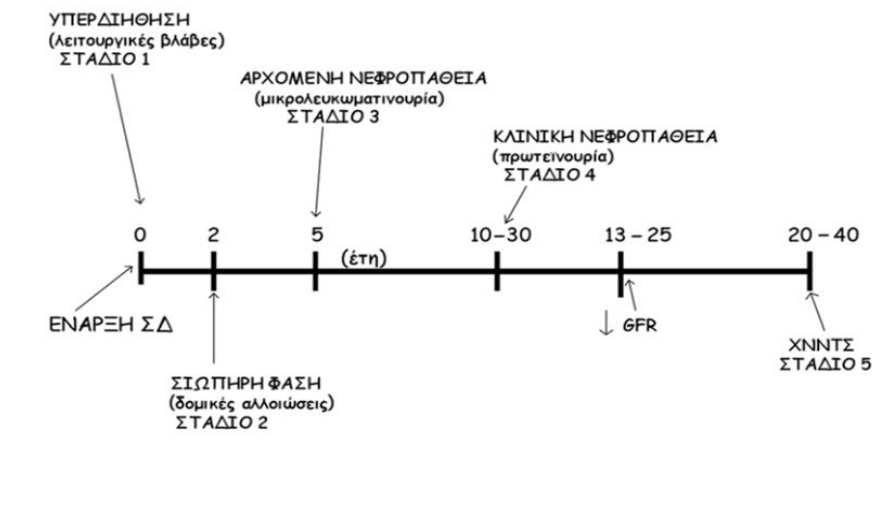
Στάδιο 3°: Αρχόμενη Διαβητική Νεφροπάθεια

Σε αυτό το στάδιο πλέον γίνεται λόγος για εμφανή πρωτεϊνουρία (>500 mg/ημέρα) ή σοβαρή αλβουμινουρία (>300 mg/ημέρα). Οι ασθενείς με ΣΔτ1 συνήθως φτάνουν σε αυτό το στάδιο μετά από 15 χρόνια από τη διάγνωση του διαβήτη (Chen, et al., 2013), (Khoury, et al., 2015). Επιπρόσθετα υπάρχει αύξηση τόσο της συστολικής όσο και της διαστολικής πίεσης και η αρτηριακή αυτή υπέρταση οδηγεί στη μείωση του GFR, ιδιαίτερα όταν δεν αντιμετωπίζεται (Christiansen, et al., 1981). Οι ασθενείς με ΣΔτ1 που εμφάνισαν μικροαλβουμινουρία αρχικά είχαν υψηλό GFR, όμως όταν η αποβολή έγινε μεγαλύτερη, παρατηρήθηκε μια σχέση αντιστρόφως ανάλογη μεταξύ αλβουμινουρίας και GFR. Ιδιαίτερα, οι ασθενείς που δεν θα λάβουν αγωγή θα οδηγηθούν σε μείωση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης με ρυθμό περίπου 1 ml/min/μήνα (Schmitz, et al., 2009).

Στάδιο 4°: Έκδηλη Διαβητική Νεφροπάθεια

Η γενικότερη κλινική εικόνα του ασθενούς είναι επιβαρυνμένη. Εμφανίζεται πρωτεϊνουρία στα επίπεδα του νεφρωσικού συνδρόμου, η αρτηριακή υπέρταση είναι δύσκολο να ελεγχθεί αποτελεσματικά, ενώ ο GFR συνεχίζει να μειώνεται (Chen, et al., 2013), (Khoury, et al., 2015). Το γεγονός αυτό οδηγεί σε περεταίρω επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας και στην κατάληξη στο επόμενο στάδιο της ουραιμίας και της ενδεχόμενης ένταξης σε εξωνεφρική κάθαρση (Flyvbjerg, 2004).

Στάδια της Διαβητικής Νεφροπάθειας στον DMI



Εικόνας 5: Σχηματική αναπαράσταση της εξέλιξης της διαβητικής νεφροπάθειας με την πάροδο του χρόνου (Σπανού, et al., 2009).

Στάδιο 5^ο: Ουραιμία

Το τελευταίο στάδιο της Διαβητικής Νεφροπάθειας χαρακτηρίζεται από μεγάλη επιδείνωση του ασθενούς. Ουραιμικά συμπτώματα και ευρήματα, όπως ναυτία, έμετοι, κνησμός, υπνηλία, περικαρδιακή τριβή και νευροπάθεια κάνουν την εμφάνιση τους. Η εξωνεφρική κάθαρση θεωρείται απαραίτητη σε αυτή τη φάση της νόσου, αφού εκτός της ουραιμίας θα πρέπει να αντιμετωπιστεί και η οξέωση, η υπερκαλαιμία και η υπερφόρτωση με υγρά που αναπτύσσονται. Το τελικό αυτό στάδιο αφορά άτομα με ΣΔ διάρκειας 20 χρόνων και άνω. Χαρακτηριστική είναι η καρδιαγγειακή θνησιμότητα που παρατηρείται σε αυτούς τους ασθενείς, όπως και η γενικότερη θνητότητα είναι ιδιαίτερα αυξημένη (Chen, et al., 2013).

Πίνακας 1: Κλινικά στάδια της διαβητικής νεφροπάθειας στο ΣΔτ1 και ΣΔτ2 (Chen, et al., 2013; Khoury, et al., 2015).

Στάδιο	ΣΔτ1	ΣΔτ2
1. Υπερτροφίας και υπερδιήθησης	Μικρότερη ηλικία διάγνωσης, ο GFR αυξημένος, η ΑΠ φυσιολογική ή αυξημένη	Μεγαλύτερη ηλικία διάγνωσης, λιγότερο συχνό το στάδιο αυτό, ο GFR μειώνεται φυσιολογικά με την ηλικία, η ΑΠ συχνά αυξημένη

2. Λανθάνουσας φάσης	Ο GFR αυξημένος ή μειωμένος, η ΑΠ αυξημένη	Ο GFR εντός φυσιολογικού, μπορεί να υπάρχει υπερδιήθηση
3. Μικρολευκωματινουρίας ή αρχόμενης διαβητικής νεφροπάθειας	Ο GFR αυξημένος, μειωμένος ή φυσιολογικός, η ΑΠ αυξημένη, η υψηλή ΑΠ προγνωστική για πρόωρη θνητότητα, εμφάνιση 5-10 έτη μετά τη διάγνωση, η αυξημένη αποβολή λευκωματίνης είναι αναστρέψιμη	Μπορεί να υπάρχει μικρολευκωματινουρία τη στιγμή της διάγνωσης, η ΑΠ δεν είναι δείκτης πρώιμης διάγνωσης, μπορεί να υπάρξει επιστροφή σε φυσιολογική αποβολή λευκώματος
4. Μακρολευκωματινουρίας	Ο GFR φυσιολογικός ή μειωμένος, η ΑΠ αυξημένη, εμφάνιση 10-15 έτη μετά τη διάγνωση αλλά και μετά 40-50 έτη, προαναγγέλλει ESKD μη αναστρέψιμη	Μπορεί τόσο στο ΣΔτ1 όσο και στο ΣΔτ2 να εκδηλωθεί ESKD χωρίς λευκωματουρία
5. Ουραιμίας	Εμφανίζεται στο 40%, ο GFR σημαντικά μειωμένος, η ΑΠ αυξημένη	ESKD με ίδιο κίνδυνο εκδήλωσης τόσο για το ΣΔτ1 όσο και για το ΣΔτ2

5.Κλινικά Χαρακτηριστικά και Διάγνωση

Η διάγνωση της διαβητικής νεφροπάθειας είναι κατά βάση κλινική. Συνήθως η διάγνωση της ΔΝ τίθεται από τη χαρακτηριστική επίμονη λευκωματουρία σε έδαφος ΣΔ, τη συνυπάρχουσα αμφιβληστροειδοπάθεια και την απουσία κάποιας άλλης νεφρικής νόσου. Ο κλινικός γιατρός για τη διάγνωση θα πρέπει να βασιστεί στην καλή λήψη ιστορικού, αλλά και στην καταγραφή της πορείας της νόσου, καθώς σε αρχικό στάδιο είναι βασικό να γίνει ξεκάθαρο αν η συμπτωματολογία του διαβητικού ασθενούς οφείλεται πράγματι σε ΔΝ ή είναι αποτέλεσμα κάποιας άλλης νεφρικής νόσου. Πολύ σημαντική είναι η τακτική παρακολούθηση και η εκτίμηση της νεφρικής λειτουργίας. Αυτό επιτυγχάνεται στην κλινική πράξη με τον υπολογισμό του ρυθμού σπειραματικής διήθησης και με τον ποσοτικό προσδιορισμό της αποβαλλόμενης αλβουμίνης στα ούρα (Καραγιάννης, 2019).

Στην κλινική πράξη ο υπολογισμός του ρυθμού της σπειραματικής διήθησης (GFR) υπολογίζεται με διάφορους τύπους, όπως π.χ. τον Cockcroft Gault, MDRD, CKD-EPI (επικρατέστερος 2021). Παράγοντες που παίζουν ρόλο στον υπολογισμό του eGFR (estimated GFR) είναι η κρεατινίνη ορού, το φύλο, η φυλή, η ηλικία και το βάρος. Gold standard αποτελεί η κάθαρση ινουλίνης = [ινουλίνη ούρων]*[όγκος ούρων] / [ινουλίνη πλάσματος] ή εναλλακτικά της συστατίνης C.

Η εκτίμηση της πρωτεϊνουρίας γίνεται μετά από συλλογή ούρων 24ώρου με τον υπολογισμό αλβουμίνης ούρων προς κρεατινίνης ορού (ACR). Αν και η συλλογή ούρων 24ωρου αποτελεί το gold standard για τη διάγνωση, πολλές φορές δεν έχει τα αποτελέσματα που θέλουμε λόγω κακής συμμόρφωσης του ασθενούς, ενώ δεν είναι πάντα εφικτό να έχουμε τον ασθενή νοσηλεύόμενο ώστε να φέρει ουροκαθετήρα. Η πιο απλή εξέταση είναι το dipstick ούρων, το οποίο όμως είναι ημιποσοτικό και ανιχνεύει μόνο την αλβουμίνη κι όχι τις υπόλοιπες πρωτεΐνες. Άρα, ο πιο γρήγορος τρόπος ποσοτικοποίησης της λευκωματουρίας είναι με τυχαίο δείγμα ούρων, στο οποίο θα πραγματοποιηθεί ACR. Απαραίτητη θεωρείται η επιβεβαίωση της λευκωματινουρίας, ιδιαίτερα όταν είναι χαμηλού επιπέδου. Για αυτό το λόγο λαμβάνονται και εξετάζονται ακόμα 2-3 δείγματα ούρων με μεσοδιάστημα κάποιων εβδομάδων. Ο αποκλεισμός άλλων «φυσιολογικών» αιτιών που μπορεί να προκαλέσουν λευκωματινουρία είναι επίσης σημαντικός για την αποφυγή ψευδών αποτελεσμάτων. Το στρες, ο πυρετός, διάφορες λοιμώξεις, έντονη άσκηση, ορθοστασία, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια και αφυδάτωση είναι κάποιες από τις καταστάσεις που πρέπει να αποκλειστούν για να τεθεί η διάγνωση της λευκωματινουρίας. Τέλος, θα πρέπει να γίνει διαφοροδιάγνωση της προέλευσης της λευκωματινουρίας, αν είναι δηλαδή σπειραματικής ή σωληναριακής προέλευσης. Το παραπάνω βήμα γίνεται για τον περαιτέρω αποκλεισμό νεφρικής παθολογίας, η οποία μπορεί να είναι ανεξάρτητη από την διαβητική νεφροπάθεια. Το gold standard στη συγκεκριμένη διαδικασία είναι η βιοψία νεφρού (American Diabetes Association, 2019), (Καραγιάννης, 2019).

Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες (ADA, KDIGO) σε όλους τους διαβητικούς ασθενείς πρέπει να γίνεται αξιολόγηση της νεφρικής λειτουργίας και των επιπέδων λευκωματουρίας κατά τη διάγνωση του διαβήτη. Αναφορικά με τους ασθενείς με ΣΔτ1, ο έλεγχος αυτός μπορεί να πραγματοποιηθεί ακόμα και μετά από 5 χρόνια από την πρώτη διάγνωση του ΣΔ. Αυτό είναι δυνατό, επειδή η διάγνωση της ΔΝ στα πλαίσια του ΣΔτ1 γίνεται από την ύπαρξη μικροαλβουμινουρίας (30-300mg) ή σοβαρής αλβουμινουρίας (>300 mg) ή της συνεχούς μείωσης του eGFR σε <60 mL / min / 1,73 m² τουλάχιστον τα πρώτα 5 χρόνια από τη διάγνωση του ΣΔτ1. Κατά κύριο λόγο η παρουσία αυξημένης αλβουμινουρίας πριν από τα πρώτα 5 χρόνια ή μετά τα 25 χρόνια στον ΣΔτ1 δεν συνάδει με την εικόνα της ΔΝ. Επιπρόσθετα, η αμφιβληστροειδοπάθεια διαβητικής προέλευσης και η απουσία σημείων και συμπτωμάτων εναλλακτικής νεφρικής νόσου εμφανίζεται στο μεγαλύτερο ποσοστό των περιπτώσεων. Επομένως, η ύπαρξη αλβουμινουρίας, χωρίς να συνυπάρχει διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια, είναι ένδειξη πιθανής διαφορετικής διάγνωσης.

Πίνακας 2: Κατηγορίες αλβουμινουρίας στη XNN (KDIGO, 2013).

	mg/24hrs	mg/mmol	mg/gr	
--	----------	---------	-------	--

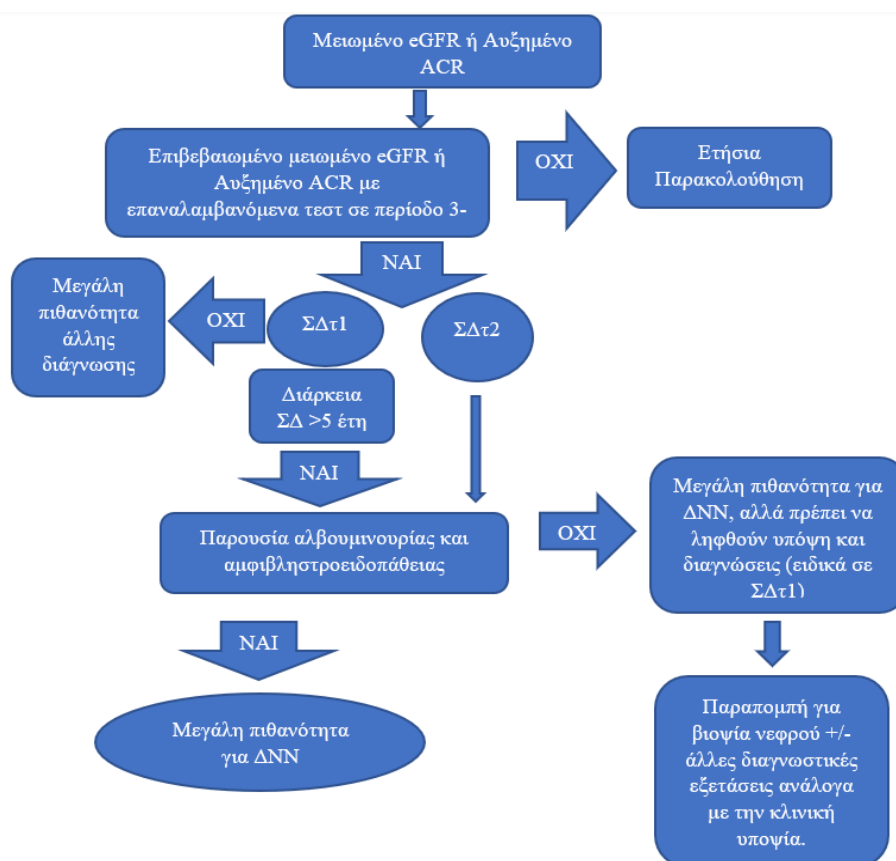
A1	<30	<3	<30	Φυσιολογική ή ελαφρά αυξημένη
A2	30-300	3-30	30-300	Μέτρια αυξημένη
A3	>300	>30	>30	Σοβαρά αυξημένη

Ο ΣΔτ2 αποτελεί μια νόσο με πολυπαραγοντικό υπόβαθρο και κλινική εικόνα, αντίθετα από τον ΣΔτ1 που εμφανίζεται σαν αυτοάνοση κατάσταση. Όλα αυτά συνηγορούν στη δυσκολότερη διάγνωση της ΔΝ, όταν αυτή θα αναπτυχθεί τελικά. Ο έλεγχος της νεφρικής λειτουργίας και η καταγραφή της προόδου της λευκωματινουρίας είναι απαραίτητα να πραγματοποιούνται ετησίως στον ΣΔτ2. Όπως και στον ΣΔτ1 έτσι και στον ΣΔτ2 ο μειωμένος ρυθμός πειραματικής διήθησης είναι αυτός που κατά κύριο λόγο θα δώσει τη διάγνωση της ΔΝ, με την προϋπόθεση ότι ο eGFR είναι επίμονα <60 mL/min/1,73 m² (Selby & Taal, 2020). Η απουσία της αμφιβληστροειδοπάθειας δεν μπορεί να αποκλείσει τη διάγνωση της ΔΝ, καθώς στον ΣΔτ2 μόνο το 60-65% των περιπτώσεων αναφέρει διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια. Πολύ σημαντικό είναι το γεγονός ότι οι περισσότεροι ασθενείς με ΣΔτ2 κατά τη στιγμή της διάγνωσης της ΔΝ έχουν ήδη κάποιου βαθμού αλβουμινουρία. Η αλβουμινουρία αυτή μπορεί να οφείλεται στον ΣΔτ2 ή σε προδιαβητική κατάσταση ή ακόμα και σε κάποια άλλης αιτιολογίας νεφρική βλάβη. Προοπτικές μελέτες που πραγματοποιήθηκαν σε ασθενείς με ΣΔτ2, οι οποίοι είχαν σοβαρή αλβουμινουρία και αμφιβληστροειδοπάθεια έδειξαν ότι ένα ποσοστό περίπου 10% αυτών είχαν τελικά άλλες μορφές νεφρικής νόσου. Τα συμπεράσματα βασίστηκαν πάνω στις βιοψίες νεφρού που ελήφθησαν. Άρα σε υποψία ότι τα κλινικά ευρήματα δεν αντιστοιχούν σε διαβητική νεφροπάθεια πρέπει να διενεργείται νεφρική βιοψία. Όλοι οι διαβητικοί ασθενείς θα πρέπει να αξιολογούνται με βιοψία νεφρού ως προς στοιχεία που μπορεί να υποδηλώνουν άλλη μορφή νεφρικής παθολογίας. Τέτοια στοιχεία είναι:

1. η απότομη μείωση του eGFR (> 5 mL/min/έτος),
2. η αιφνίδια έναρξη αλβουμινουρίας,
3. η παρουσία σοβαρής αλβουμινουρίας (ACR> 30 mg / mmol) μέσα στα πρώτα 5 χρόνια εμφάνισης του ΣΔτ1,
4. η εμφάνιση σοβαρότατης αλβουμινουρίας (ACR> 300 mg / mmol ή> 3000 mg/g),
5. η παρουσία νεφρωσικού συνδρόμου,
6. η εμφάνιση ενεργού ιζήματος ούρων,

7. η διάγνωση ή η υποψία για κάποια συστηματική νόσο που μπορεί να προκαλέσει νεφρική νόσο (π.χ. διαταραχές του συνδετικού ιστού, HIV),
8. το οικογενειακό ιστορικό μη διαβητικών μορφών νεφρικής νόσου (American Diabetes Association, 2019).

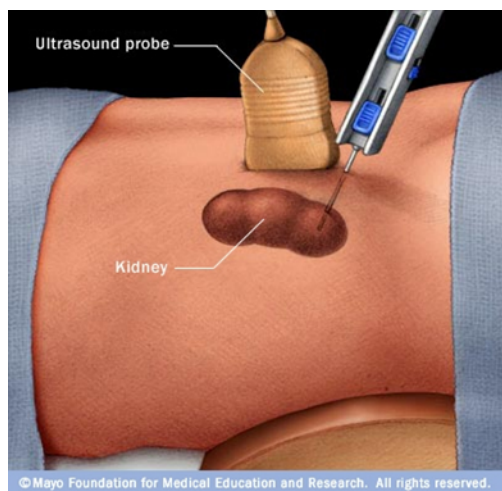
Εικόνες 6: Σχηματική κλινική προσέγγιση για τη διάγνωση ΔΝΝ (Selby & Taal, 2020) .



6.Βιοψία Νεφρού-Παθολογοανατομικά Ευρήματα στη Διαβητική Νεφροπάθεια

Ο συνδυασμός των αλλοιώσεων που συμβαίνουν στην αρχιτεκτονική του νεφρού στην διαβητική νεφροπάθεια είναι μοναδικές και χαρακτηριστικές για τη νόσο, παρόλο που καθεμία ξεχωριστά μπορούν να συναντηθούν και σε άλλες παθήσεις των νεφρών. Αν και η κλινική εικόνα της διαβητικής νεφροπάθειας είναι όμοια για το ΣΔτ1 και το ΣΔτ2 , η ιστοπαθολογική τους εικόνα μπορεί να διαφέρει. Στο ΣΔτ2 η πλειοψηφία των σπειραμάτων δεν εμφανίζει βλάβες, παρόλο την παρουσία μικροαλβουμινουρίας ή πρωτεϊνουρίας. Οι βλάβες που μπορεί να συνυπάρχουν στα αρτηρίδια, στα

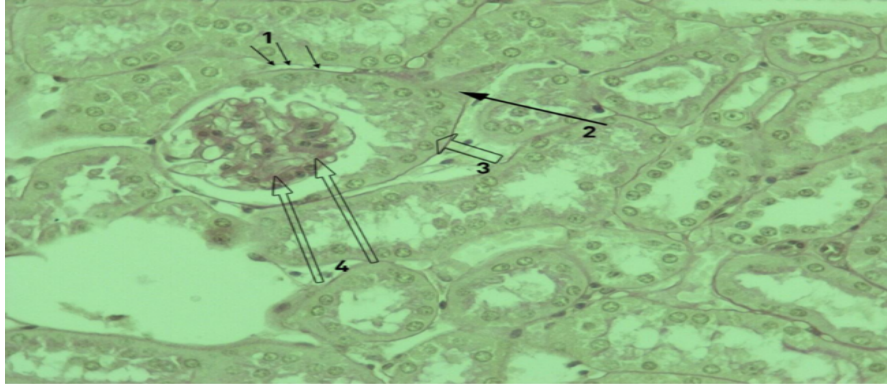
σωληνάρια και το διάμεσο ιστό είναι ποικίλου βαθμού. Εν αντιθέσει, στο ΣΔτ1 τα σπειράματα εμφανίζουν πάντοτε αλλοιώσεις, ενώ ταυτόχρονα επηρεάζονται και τα αρτηριόλια, τα ουροφόρα σωληνάρια και ο διάμεσος ιστός (Aufman & Herrera , 2014).



Εικόνες 7: Βιοψία νεφρού (Όμιλος Ιατρικού Αθηνών, 2020).

Συγκεκριμένα στη διαβητική νεφροπάθεια του ΣΔτ1 υπάρχουν ιστοπαθολογικές βλάβες που διακρίνονται στις πάντα παρούσες και σε αυτές που απαντώνται λιγότερο συχνά και σπάνια. Στις πρώτες ανήκουν :

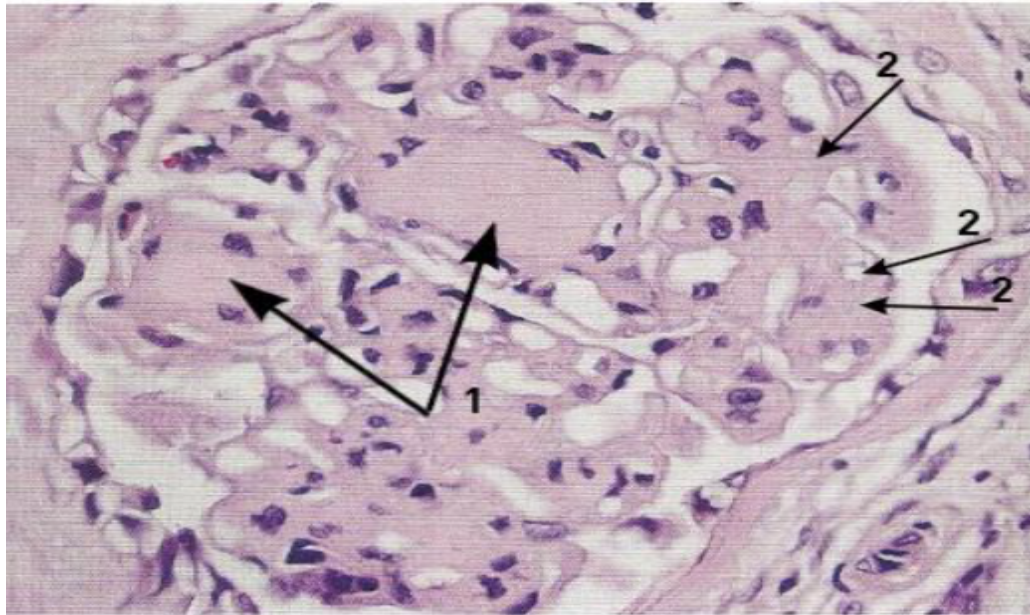
1. η πάχυνση της βασικής σπειραματικής μεμβράνης,
2. η πάχυνση της βασικής σωληναριακής μεμβράνης,
3. η αύξηση του μεσάγγειου και της μεσαγγειακής θεμέλιας ουσίας (διάχυτη σπειραματοσκλήρυνση),
4. η αύξηση του διαμέσου ιστού με αύξηση της εξωκυττάριας μεσαγγειακής θεμέλιας ουσίας,
5. η εντονότερη χρώση στην λευκοματίνη και την IgG της βασικής σπειραματικής μεμβράνης, της βασικής σωληναριακής μεμβράνης και της κάψας του Bowman.



Εικόνες 8: Νεφρικό σπείραμα με ΔΝ: Ήπια αύξηση θεμέλιας ουσίας, κυτταροβρίθεια, δ/χη αρχιτεκτονικής σπειράματος (βέλη 4), πάχυνση της κάψας του Bowman (βέλη 1), υπερπλασία κυττάρων του Bowman (βέλη 3), υαλίνωση αγγειακού πόλου σπειράματος (βέλη 1). Χρησιμοποιήθηκε χρώση PAS (Aufman & Herrera , 2014)

Όσον αφορά τις λιγότερα συχνές αλλοιώσεις αυτές είναι :

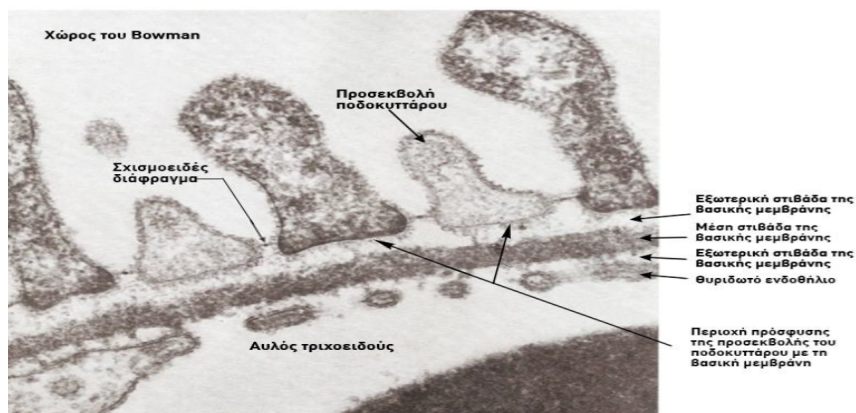
6. όζοι Kimmelstiel-Wilson (οζώδης σπειραματοσκλήρυνση)
7. διάχυτη σπειραματοσκλήρυνση
8. εστιακή – τμηματική σπειραματοσκλήρυνση
9. υαλίνωση απαγωγών και προσαγωγών αρτηριολίων
10. εστίες σωληναριακής ατροφίας
11. υπενδοθηλιακές εναποθέσεις υαλίνης (hyaline cap)
12. σταγονίδια υαλίνης στην κάψα
13. αθηροσκλήρωση
14. μικροανευρίσματα σπειράματος.



Εικόνες 9: Εναπόθεση θεμέλιας ουσίας (βέλη 2), σχηματισμός όζων (βέλη 1), οζώδης σπειραματοσκλήρυνση Kimmelstiel-Wilson (Aufman & Herrera , 2014).

Εδώ αξίζει να σημειωθεί ότι καθεμία αλλοίωση παρατηρείται σε συγκεκριμένο διάστημα από την έναρξη του ΣΔ (Najafian, et al., 2011). Λιγότερο ειδικά, αλβουμινουρία διάρκειας άνω των 10 ετών σχετίζεται τυπικά με ιστολογικές βλάβες. Επίσης, η μικροπρωτεϊνουρία αποτελεί πρόδρομο στάδιο στην εκδήλωση νεφροπάθειας, ενώ η απουσία της στο ΣΔτ1 έχει καλή προγνωστική αξία και απομακρύνει την πιθανότητα εμφάνισης νεφροπάθειας (White, et al., 2008).

Τέλος, πολύ σημαντικός στην εγκατάσταση και εξέλιξη της ΔΝ είναι ο ρόλος των ποδοκυττάρων. Η πρωτεϊνουρία, που παρατηρείται στην ΔΝ, είναι αποτέλεσμα βλάβης σε ένα ή περισσότερα μέρη του σπειραματικού φραγμού διήθησης. Αυτά είναι το θυριδωτό ενδοθήλιο, το σιγμοειδές διάφραγμα, τη βασική μεμβράνη του σπειράματος και οι προεκβολές των ποδοκυττάρων (Nielsen, et al., 2019)(εικόνα 1).



Εικόνες 10: Φυσιολογικό σπείραμα αρουραίου (ηλεκτρονικό μικροσκόπιο) (Nielsen, et al., 2019)

Η αποκόλληση των ποδοκυττάρων από τη βασική μεμβράνη λόγω νέκρωσης αποτελεί τον κύριο λόγο λευκοματινουργίας. Οι αλλοιώσεις αυτές στα ποδοκύτταρα έχουν ανευρεθεί και μελετηθεί και σε άλλες πειραματικές παθήσεις, όπως η νεφρίτιδα του λύκου και η πειραματονεφρίτιδα μετ' ελαχίστων αλλοιώσεων.

5.1 Παθολογοανατομική ταξινόμηση Διαβητικής Νεφροπάθειας

Σύμφωνα με την Tervaert classification για την Διαβητική Νεφροπάθεια υπάρχει η κατηγοριοποίηση που περιγράφεται στον πίνακα 3 και είναι ίδια με αυτήν που παρουσιάστηκε στο Research Committee of the Renal Pathology Society (2006) στο San Diego και επιβεβαιώθηκε στο Leiden το 2008. Μολονότι, όπως προαναφέρθηκε, υπάρχουν διαφορετικά ιστοπαθολογικά ευρήματα μεταξύ ασθενών με ΔΝ με ΣΔτ1 και ΣΔτ2 η ταξινόμηση είναι όμοια καθώς τα ευρήματα αλληλεπικαλύπτονται.

Πίνακας 3: Στάδια Ιστοπαθολογικών βλαβών ΔΝ (Tervaert, et al., 2010).

ΤΑΞΗ	ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ	ΚΡΙΤΗΡΙΑ
I	Ήπιες και μη ειδικές αλλοιώσεις στο οπτικό μικροσκόπιο. Πάχυνση GBM στο ηλεκτρονικό μικροσκόπιο.	Δεν πληρούνται τα κριτήρια για να ταξινομηθεί η βιοψία στα κριτήρια II-III-IV. Πάχυνση της GBM >395nm στις γυναίκες και >430nm σε παιδιά ηλικίας άνω των 9 ετών.
IIa	Ήπια αύξηση του μεσάγγειου	Δεν πληρούνται τα κριτήρια για τις τάξεις III-IV. Αύξηση του μεσάγγειου <25%
IIb	Έντονη αύξηση του μεσάγγειου	Δεν πληρούνται τα κριτήρια για τις τάξεις III-IV. Αύξηση του μεσάγγειου >25%
III	Εστιακή σκλήρυνση (βλαβες Kimmelstiel-Wilson)	Δεν πληρούνται τα κριτήρια για τις τάξεις IV. Τουλάχιστον μια περιοχή με τυπική βλάβη τύπου Kimmelstiel-Wilson
IV	Προχωρημένη πειραματοσκλήρυνση	Διάχυτη πειραματοσκλήρυνση σε >50% των πειραμάτων και βλάβες από τις τάξεις I-III

7.Θεραπεία Διαβητικής Νεφροπάθειας

Η διαχείριση της διαβητικής νεφροπάθειας είναι μια διαδικασία που φαντάζει περίπλοκη. Οι ασθενείς με διαβητική νεφροπάθεια είναι μια ειδική ομάδα ασθενών, η οποία χρήζει ιδιαίτερης προσοχής εξαιτίας των προβλημάτων που μπορεί να προκύψουν αν η νόσος δεν ελεγχθεί. Όπως έχει αναφερθεί ήδη, η διαβητική νεφροπάθεια ευθύνεται για μια πλειάδα επιπλοκών, καθώς αποτελεί τη συχνότερη αιτία θανάτου από νεφρική νόσο τελικού σταδίου, συνεισφέρει στην αύξηση της αρτηριακής πίεσης, συστολικής και διαστολικής, και σχετίζεται με αυξημένη καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνησιμότητα στους διαβητικούς ασθενείς. Επομένως, βασική είναι η επίτευξη κάποιων θεραπευτικών στόχων όπως:

1. η διατήρηση της νεφρικής λειτουργίας,
2. η μείωση του κινδύνου νεφρικής νόσου τελικού σταδίου,
3. η μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου,
4. η μείωση θνησιμότητας από καρδιαγγειακά.

Για να επιτευχθούν τα παραπάνω απαιτούνται θεραπευτικές παρεμβάσεις σχετιζόμενες με τον έλεγχο της γλυκόζης στο αίμα, τον έλεγχο της αρτηριακής πίεσης, τη μείωση των λιπιδίων. Αυτές οι παρεμβάσεις μπορεί να αφορούν κάποια φαρμακευτική αγωγή, αλλά και τον τρόπο ζωής του ασθενούς, το πως τρέφεται και αν γυμνάζεται.

Εφόσον ο κίνδυνος καρδιαγγειακής νόσου είναι μεγάλος στους ασθενείς με διαβητική νεφροπάθεια, όπως και η θνησιμότητα σχετιζόμενη με καρδιαγγειακά αίτια κρίνεται απαραίτητο οι καρδιαγγειακοί παράγοντες κινδύνου να αντιμετωπίζονται κατάλληλα στους ασθενείς αυτούς.

Επιπρόσθετα, ο καλός γλυκαιμικός έλεγχος έχει αποδεδειγμένα θετικά αποτελέσματα, καθώς δρα προληπτικά στην ανάπτυξη της νόσου και επιβραδύνει την εξέλιξη της. Οι κατευθυντήριες οδηγίες συστήνουν τη διατήρηση της HbA1c ιδανικά κάτω από 7% για όλους τους ασθενείς (Rossing, et al., 2018).

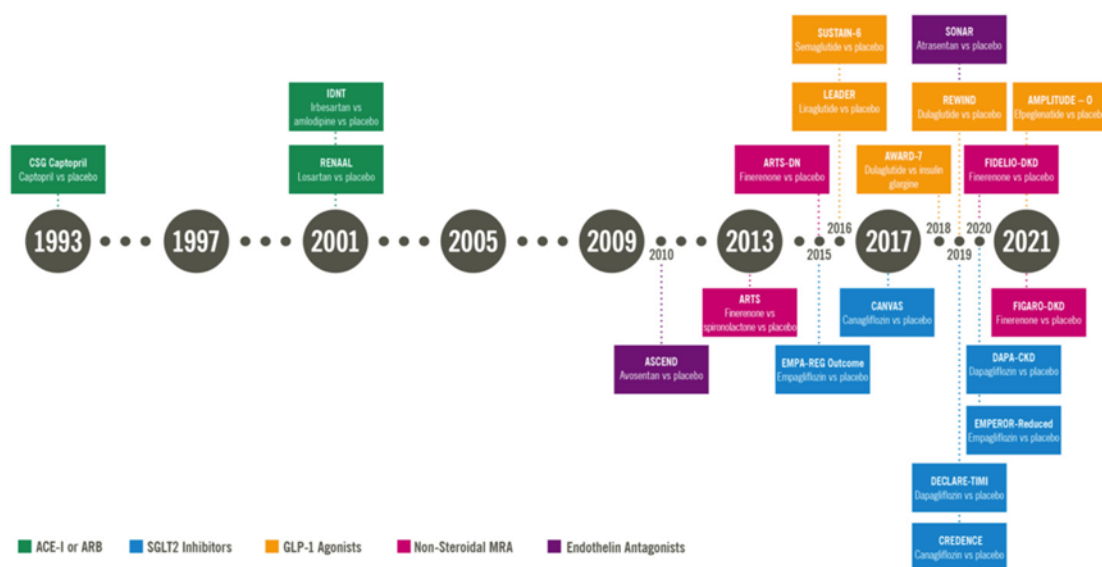
Πολύ σημαντικός είναι και ο έλεγχος της αρτηριακής πίεσης στη διαβητική νεφροπάθεια, αφού η αυξημένη αρτηριακή πίεση μπορεί να οδηγήσει προοδευτικά σε μικρολευκωματινουρία. Η υψηλή αρτηριακή πίεση αυξάνει την πιθανότητα εμφάνισης καρδιαγγειακών και νεφρικών συμβαμάτων.

Ακόμα, οι ασθενείς με διαβητική νεφροπάθεια έχουν μεγάλο κίνδυνο να εμφανίσουν αμφιβληστροειδοπάθεια, νευροπάθεια και έλκη στα πόδια (διαβητικό πόδι) αν δεν πάσχουν ήδη με κάποιο από αυτά. Επομένως, η αυξημένη επαγρύπνηση για αυτές τις επιπλοκές αποτελεί σημαντικό κομμάτι της διαχείρισης των ασθενών αυτών (Sawaf, et al., 2022).

Η έγκαιρη θεραπευτική παρέμβαση είναι ανυπολόγιστης αξίας στην συγκεκριμένη νόσο για όλους τους λόγους που προαναφέρθηκαν. Το γεγονός αυτό ώθησε την επιστημονική κοινότητα στην αναζήτηση νέων διαγνωστικών και θεραπευτικών διαδικασιών. Παρακάτω αναφέρονται τα νεότερα δεδομένα αναφορικά με τις φαρμακευτικές παρεμβάσεις που μπορούν να πραγματοποιηθούν στη διαβητική νεφροπάθεια, καθώς και σύγχρονα διατροφικά στοιχεία που δρουν ευεργετικά και προσφέρουν αποτελεσματικότερη αντιμετώπιση της νόσου και καλύτερη ποιότητα ζωής στους διαβητικούς ασθενείς (Rossing, et al., 2018).

7.1 Φαρμακευτική αντιμετώπιση Διαβητικής Νεφροπάθειας

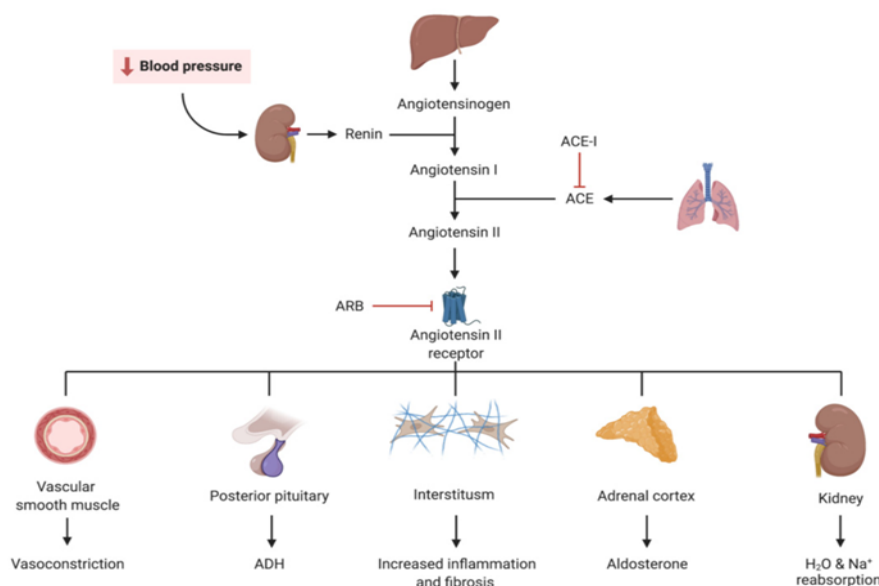
Η Διαβητική Νεφρική Νόσος (DKD) είναι η πιο συχνή αιτία Νεφρικής Νόσου Τελικού Σταδίου (ESKD) στις ΗΠΑ και παγκοσμίως. Τροποποίηση των παραγόντων κινδύνου όπως ο στενός έλεγχος των επιπέδων της γλυκόζης του αίματος, η ρύθμιση της υπερλιπιδαιμίας και της αρτηριακής υπέρτασης, καθώς και η ευρεία χρήση των αναστολέων του άξονα ρενίνης - αγγειοτενσίνης – αλδοστερόνης έχει αποδειχθεί ότι έχει βοηθήσει στην καθυστέρηση της εξέλιξης της DKD (Ames, et al., 2019). Επιπρόσθετα, τα τελευταία χρόνια έχουν προστεθεί νέες θεραπευτικές επιλογές στο θεραπευτικό οπλοστάσιο, οι οποίες έχουν συνεισφέρει καταλυτικά στην καλύτερη πρόγνωση της νόσου. Αυτές περιλαμβάνουν τους αναστολείς των συμμεταφορέων νατρίου – γλυκόζης 2 (SGLT2 inhibitors), τους ανταγωνιστές ενδοθελίνης, τα ανάλογα (αγωνιστές) του γλυκαγονόμορφου πεπτιδίου 1 (GLP-1) και τους ανταγωνιστές των υποδοχέων αλατοκορτικοειδών (Rossing, et al., 2018).



Εικόνες 11: Χρονοδιάγραμμα που απεικονίζει τις μελέτες ορόσημο για την Διαβητική Νεφρική Νόσο (DKD) (Sawaf, et al., 2022).

7.1.1 Αποκλεισμός του συστήματος Ρενίνης – Αγγειοτενσίνης – Αλδοστερόνης (RAAS) (ACE-I και ARB)

Το RAAS, από νωρίς, είχε συσχετιστεί ισχυρά με καρδιακή και νεφρική νοσολογία (Montinano & Ciccardib, 2020). Το μετατρεπτικό ένζυμο της αγγειοτενσίνης (ACE), πέρα από τις προφλεγμονώδεις και αντινωτικές ιδιότητες που διαθέτει, αυξάνει την συμπαθητική δραστηριότητα, την σωληναριακή επαναρρόφηση νατρίου και χλωρίου, την έκκριση αλδοστερόνης, την έκκριση αντιδιουρητικής ορμόνης (ADH) και την αγγειοσύσπαση των αρτηριολίων, ενώ συμμετέχει σε ένα βαθμό και στο μεταβολισμό της βραδυκίνης (εικόνα 12).



Εικόνες 12: Σχηματική αναπαράσταση του RAAS και τους μηχανισμούς δράσης των α-MEA(ACE I) και των σαρτανών(ARBs) (Sawaf, et al., 2022)

Η αναστολή του ACE και το μπλοκάρισμα της αγγειοτενσίνης με την χρήση των α-MEA και των σαρτανών αντίστοιχα αποδείχθηκε σωτήρια στους καρδιοπαθείς και νεφροπαθείς (Blythe, 1983). Ήδη από το 1983 είχε περιγραφεί ο ρόλος της αγγειοτενσίνης στην ομοιοστασία του νεφρού και στη δεκαετία που ακολούθησε, πολλές μελέτες απέδειξαν τη μείωση της αλβουμινουρίας και τις νεφροπροστατευτικές ιδιότητες από το μπλοκάρισμα του RAAS. Στον πίνακα που ακολουθεί φαίνονται κάποιες από τις μελέτες ορόσημο που απέδειξαν την θεραπευτική χρησιμότητα αυτών των φαρμάκων στην διαχείριση ασθενών με ΔΝ (Hommel, et al., 1986).

Πίνακας 4: Μελέτες ορόσημο στον αποκλεισμό του RAAS (Sawaf, et al., 2022)

Trial	Publication Year	Treatment(s)	Primary Composite Kidney Outcome	Risk Reduction
CSG Captopril [11]	1993	Captopril vs. placebo	Doubling of the base-line serum creatinine concentration	48%
RENAAL [12]	2001	Losartan vs. placebo	Doubling of serum creatinine, ESKD or death	16%
IDNT [13]	2001	Irbesartan vs. amlodipine vs. placebo	Doubling of serum creatinine, ESKD or death	20% vs. placebo 23% vs. amlodipine

CSG Captopril = the collaborative study group; ESKD = end-stage kidney disease; IDNT = Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial; RENAAL = reduction of end-points in non-insulin-dependent diabetes mellitus with the angiotensin II antagonist losartan.

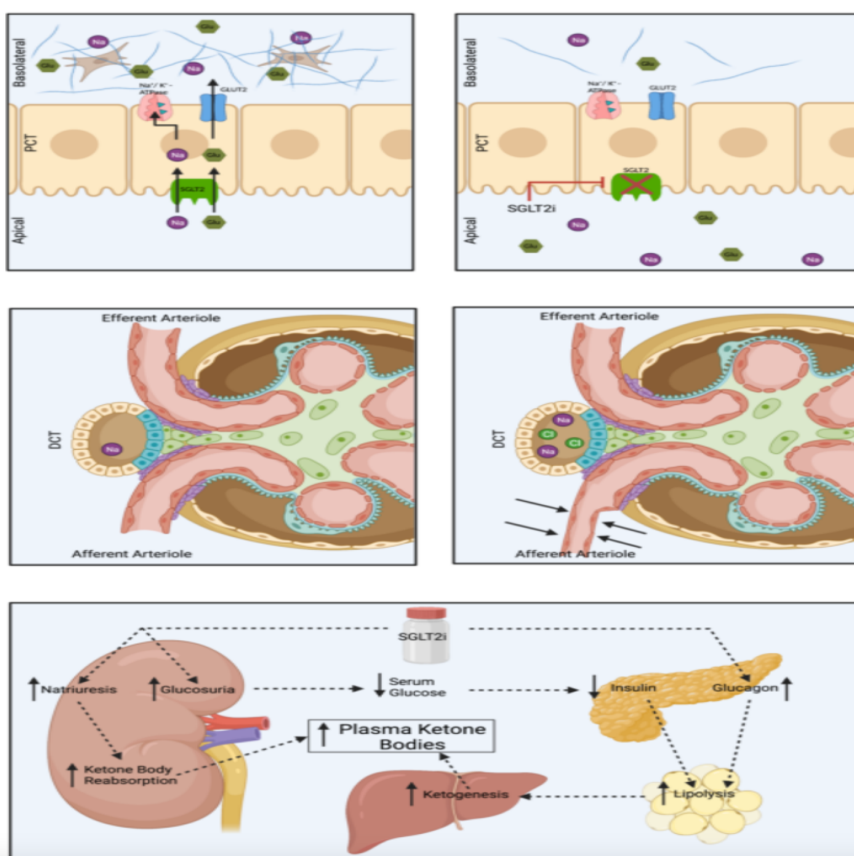
Η μελέτη CSG Captopril συνέκρινε τη λήψη καπτοπρίλης με placebo σε ινσουλινοεξαρτώμενους ασθενείς με πρωτεϊνουρία > 500mg/d και επίπεδα κρεατινίνης ορού < 2,5mg/dl και έδειξε ότι η καπτοπρίλη είναι αποτελεσματική στην καθυστέρηση της επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας, ανεξάρτητα από τον ούτως ή άλλως έλεγχο της αρτηριακής πίεσης (Sawaf, et al., 2022). Αυτή η διαπίστωση άνοιξε το δρόμο για τις επακόλουθες IDNT και RENAAL μελέτες, που επιβεβαίωσαν τα προηγούμενα αποτελέσματα. Από τη στιγμή που αποδείχθηκαν τα σπουδαία πλεονεκτήματα από την αναστολή του άξονα PAA έπρεπε να αποδειχθεί και εάν ο μεταξύ τους συνδυασμός θα έφερνε επιπλέον οφέλη. Με αυτό ασχολήθηκε η μελέτη ONTARGET, η οποία συνέκρινε την αποκλειστική και συνδυαστική λήψη τελμισαρτάνης και ραμιπρίλης σε ασθενείς υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου και κατέδειξε ότι η από κοινού λήψη των δυο φαρμάκων δεν απέδειξε κλινική βελτίωση, αλλά αντιθέτως αύξησε το ποσοστό των ανεπιθύμητων ενεργειών όπως τα υποτασικά επεισόδια, τα συγκοπτικά επεισόδια αλλά και οδήγησε σε νεφρική βλάβη (Lewis, et al., 2001). Τέλος, αξίζει να σημειωθεί, ότι όταν ξεκινάει η αγωγή με ACE-I ή ARBs ή όταν γίνεται αλλαγή της δόσης πρέπει να παρακολουθείται η κρεατινίνη ορού καθώς και τα επίπεδα καλίου του ορού για τις πρώτες 2-4 εβδομάδες. Αν παρατηρηθεί αύξηση κρεατινίνης ορού >30% ή/και υπερκαλιαιμία στο προαναφερόμενο χρονικό διάστημα την αποδίδουμε στα φάρμακα (Sawaf, et al., 2022), (Lewis, et al., 2001).

7.1.2 SGLT-2 Αναστολείς

Αρχικές μελέτες με τους αναστολείς των συμμεταφορών νατρίου – γλυκόζης 2 (SGLT-2 αναστολείς) έγιναν για να αναδείξουν την ευεργετική τους επίδραση στη μείωση των επιπέδων γλυκόζης του αίματος σε ασθενείς με ΣΔτ2 μέσω της γλυκοζουρικής τους δράσης. Σήμερα όμως, τα ευεργετικά αποτελέσματα αυτών των φαρμάκων ξεφεύγουν της αντιδιαβητικής τους δράσης και διαθέτουν ξεχωριστά από μόνα τους καρδιαγγειακά και νεφροπροστατευτικά οφέλη. Όπως προαναφέρθηκε, η σπειραματική υπέρταση είναι ένας από τους κύριους παθογενετικούς μηχανισμούς της DKD και σύμφωνα με την επικρατούσα άποψη εκεί ακριβώς έγκειται η νεφροπροστατευτική δράση των SGLT-2 αναστολέων. Συγκεκριμένα, μπλοκάρωντας τον συμμεταφορέα γλυκόζης – νατρίου 2 στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο οι SGLT-2 αναστολείς δίνουν ένα νατριουρητικό αποτέλεσμα, το οποίο επάγει με τη σειρά του μια

ανατροφοδότηση στο σπείραμα, καταλήγοντας έτσι στην αγγειοσύσπαση του προσαγωγού αρτηριολίου και στην εν συνεχεία μείωση της σπειραματικής διήθησης. Η μείωση αυτή της σπειραματικής διήθησης, όπως συμβαίνει και με τους αναστολείς του άξονα (RAASi), είναι αυτή που τελικά καθυστερεί την εξέλιξη της Διαβητικής Νεφροπάθειας (εικόνα 13).

Εκτός από το αντίκτυπο που έχουν στην σπειραματική πίεση, έχει εδραιωθεί η υπόθεση ότι η υπερπρόσληψη γλυκόζης από τα σωληνάρια μπορεί πιθανώς να συνεισφέρει στην παραγωγή πρωτεϊνών στην θεμέλια ουσία, η οποία ενδεχομένως να καθυστερεί την εξέλιξη της ΧΝΝ (Sawaf, et al., 2022). Επιπλέον, μελέτες έδειξαν ότι οι SGLT2 αναστολείς μπορούν να προσομοιάσουν αντιοξειδωτική και αντιφλεγμονώδη δράση, μέσω μιας πιθανής αναστροφής, σε μοριακό επίπεδο, της διαδικασίας δημιουργίας φλεγμονής και ίνωσης. Μια άλλη υπόθεση, είναι ότι οι SGLT2 αναστολείς μπορούν να επάγουν μια χαμηλή κετοτική κατάσταση στον οργανισμό, μέσω αυξημένης παραγωγής κετονών και μειωμένης απέκκρισής τους στα ούρα. Οι αυξημένες αυτές κετόνες οξειδώνονται κυρίως σε ελεύθερα λιπαρά οξέα, τα οποία παίζουν ένα σημαντικό ρόλο στο μειωμένο οξειδωτικό στρες στα νεφρά και την



καρδιά.

Εικόνες 13: Εικονική αναπαράσταση του μηχανισμού δράσης των SGLT-2 αναστολέων. Κορυφή: υπό φυσιολογικές συνθήκες (αριστερά), το νάτριο και η γλυκόζη επανααρροφώνται από τον SGLT2 για να εισέλθουν στο εγγύς σωληνωτό κύτταρο. Στη συνέχεια το νάτριο περνάει στην βασικοπλάγια πλευρά του εγγύς εσπειραμένου σωληναρίου (PCT) μέσω του ανταλλαγέα νατρίου – καλίου, ενώ η γλυκόζη χρησιμοποιεί τον GLUT2 για να εξέλθει από το PCT κύτταρο. Η παρουσία περίσσειας γλυκόζης στην βασικοπλάγια πλευρά του PCT κυττάρου οδηγεί σε αυξημένη παραγωγή εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας και ίνωση. Η αναστολή του SGLT2 οδηγεί σε μείωση του νατρίου και της γλυκόζης στο διάμεσο χώρο, καταλήγοντας έτσι σε μειωμένη παραγωγή εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας και ίνωση. Μέση: Ο αποκλεισμός του SGLT2 οδηγεί σε

αυξημένη εναπόθεση νατρίου και χλωρίου σε πιο απομακρυσμένα μέρη του νεφρώνα. Η αύξηση αυτή ανιχνεύεται από την πυκνή κηλίδα και μέσω μιας σωληναρίο-σπειραματικής ανατροφοδότησης οδηγεί σε αγγειοσύσπαση του προσαγωγού αρτηριολίου. Η αγγειοσύσπαση αυτή θα μειώσει την σπειραματική διήθηση και τη σπειραματική υπέρταση. Βάση: Οι SGLT2 αναστολείς αυξάνουν την παραγωγή κετονοσωμάτων του πλάσματος. Η νατριούρηση, που προκαλούν οι SGLT2 αναστολείς, θα μειώσει την απέκκριση αυτών των κετονοσωμάτων στα ούρα. Τα κετονοσώματα αυτά οξειδώνονται κυρίως σε ελεύθερα λιπαρά οξέα, τα οποία μειώνουν το οξειδωτικό στρες σε νεφρά και καρδιά (Sawaf, et al., 2022).

Πολυάριθμες μελέτες έχουν πλέον τεκμηριώσει τα καρδιαγγειακά και νεφρικά οφέλη των αναστολέων SGLT2 και έχουν παγιώσει τον ρόλο τους στη διαχείριση ασθενών με ΔΝΝ (DKD) και, πιο πρόσφατα, ειδικότερα σε αυτούς με πρωτεϊνουρική ΧΝΝ (πίνακας 5).

Πίνακας 5: Μελέτες ορόσημο με τους SGLT2 αναστολείς (Sawaf, et al., 2022).

Trial	Year Published	Treatment (s)	Primary or Secondary End-Point	Composite Kidney Outcome	Hazard Ratio (95% CI)
EMPA-REG OUTCOME [24]	2015	Empagliflozin vs. placebo	Secondary	Doubling of serum creatinine, initiation of kidney replacement therapy or death from renal disease	0.54 (0.40–0.75)
CANVAS [25]	2017	Canagliflozin vs. placebo	Secondary	Sustained 40% reduction in eGFR, need for kidney replacement therapy, or death from renal cause	0.6 (0.47–0.77)
CREDESCENCE [26]	2019	Canagliflozin vs. placebo	Primary	End-stage kidney disease, doubling of the serum creatinine level, or death from renal or cardiovascular causes	0.70 (0.59–0.82)
DECLARE-TIMI [27]	2019	Dapagliflozin vs. placebo	Secondary	Sustained $\geq 40\%$ reduction in eGFR to < 60 mL/min/1.73 m ² , new end-stage kidney disease or death from renal cause	0.53 (0.43–0.66)
DAPA-CKD [28]	2020	Dapagliflozin vs. placebo	Primary	Sustained $\geq 50\%$ reduction in eGFR, end-stage kidney disease, or death from renal or cardiovascular cause	0.61 (0.51–0.72)
EMPEROR-Reduced [29]	2020	Empagliflozin vs. placebo	Secondary	Sustained $\geq 40\%$ reduction in eGFR, chronic dialysis, renal transplant or sustained eGFR < 10 –15 mL/min/1.73 m ²	0.50 (0.32–0.77)
EMPA-KIDNEY	2022	Empagliflozin vs. placebo	Primary	End-stage kidney disease, a sustained reduction in eGFR to < 10 mL/min/1.73 m ² , renal death, or a sustained decline of $\geq 40\%$ in eGFR	Ongoing

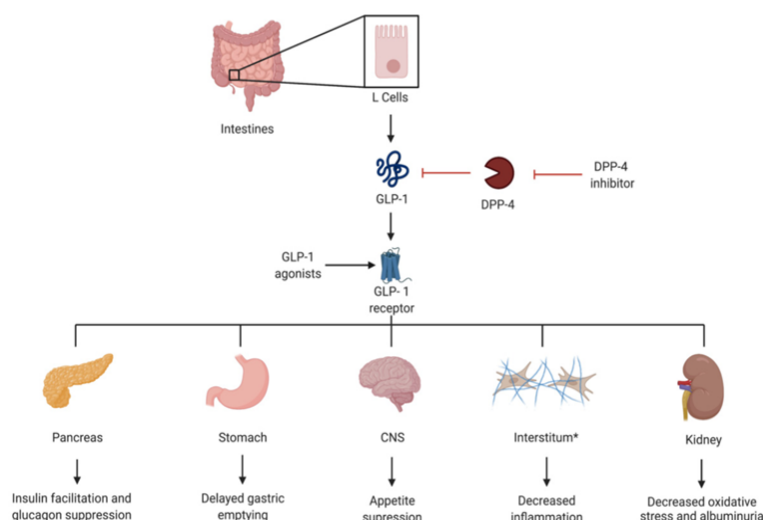
CANVAS = Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study; CI = confidence interval; CREDESCENCE = Canagliflozin and Renal Events in Diabetes with Established Nephropathy Clinical Evaluation; DAPA-CKD = Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease; DECLARE-TIMI = Dapagliflozin effect on cardiovascular events; eGFR = estimated glomerular filtration rate; EMPA-KIDNEY = study of heart and kidney protection with empagliflozin; EMPA-REG OUTCOME = empagliflozin cardiovascular outcome event trial in type 2 diabetes mellitus patients; EMPEROR-Reduced = Empagliflozin Outcome Trial in patients with chronic heart failure with reduced ejection fraction.

Οι δοκιμές ορόσημο που αφορούσαν τους SGLT2 αναστολείς σχεδιάστηκαν, αρχικά, για να αξιολογήσουν τα καρδιαγγειακά οφέλη (CV) και τα οφέλη τους στα νεφρά έγιναν μετέπειτα εμφανή. Στις μελέτες που εξέτασαν τα νεφρικά οφέλη, οι ασθενείς ελάμβαναν ήδη κατάλληλες δόσεις αναστολής του άξονα RAAS, με τη μορφή ACE-I ή ARB, πριν ξεκινήσουν τη λήψη αναστολέων SGLT2. Για παράδειγμα, η δοκιμή CANVAS τυχαιοποίησε ασθενείς σε ομάδες καναγλιφλοζίνης ή εικονικού φαρμάκου (Hasan, et al., 2020). Τα κύρια αποτελέσματα ήταν θάνατος από καρδιαγγειακά αίτια, μη θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου (OEM) και μη θανατηφόρο εγκεφαλικό. Μεταξύ των ασθενών σε αυτή τη μελέτη, το 17,2% είχε ιστορικό DKD και στην τελική ανάλυση υπήρξε μείωση της νεφρικής λειτουργίας (μείωση του eGFR, θεραπεία υποκατάστασης νεφρικής υποκατάστασης ή νεφρικός θάνατος), αναλογία κινδύνου HR 0,60 (95% CI από 0,47–0,77). Η αναλογία κινδύνου για την εξέλιξη της λευκωματουρίας ήταν επίσης στατιστικά σημαντική στο 0,73 (95% CI 0,67–0,79). Προκειμένου να διερευνηθούν περαιτέρω τα πιθανά οφέλη της καναγλιφλοζίνης στα νεφρά, η δοκιμή CREDESCENCE εξέτασε τα νεφρικά οφέλη ως το πρωταρχικό τελικό συμπέρασμα σε ασθενείς με λευκωματουρική ΧΝΝ, τυχαιοποιημένους σε καναγλιφλοζίνη ή εικονικό φάρμακο. Ο μέσος eGFR ήταν 56,2

mL/min/1,73 m² και ο μέσος λόγος αλβουμίνης-κρεατινίνης στα ούρα (UACR) ήταν 927 mg/g. Οι κύριες εκβάσεις, που ορίστηκαν η ESKD, ο διπλασιασμός της κρεατινίνης ορού ή ο θάνατος από νεφρικό ή καρδιαγγειακό αίτιο, ήταν χαμηλότερα τα ποσοστά στην ομάδα της καναγλιφλοζίνης (HR 0,70, 95% CI 0,59–0,82). Οι υπόλοιπες μελέτες που ακολούθησαν έδωσαν ισχυρά και παρόμοια αποτελέσματα, αυξάνοντας ραγδαία τη χρησιμότητα των SGLT2 αναστολέων (Sawaf, et al., 2022).

7.1.3 GLP-1 Αγωνιστές

Το γλουκαγονόμορφο πεπτίδιο 1 είναι μια ορμόνη, στην ομάδα των ιγκρετινών, που απελευθερώνεται από εξειδικευμένα κύτταρα στο εντερικό επιθήλιο, τα οποία λέγονται L κύτταρα, ως απόκριση στην παρουσία σακχάρων και χολικών οξέων στο έντερο, ή ως απόκριση στο νευρωνικό ερεθισμό. Το GLP-1 ελέγχει τα επίπεδα της γλυκόζης στο αίμα άμεσα, προκαλώντας απελευθέρωση ινσουλίνης από τα β-κύτταρα στο πάγκρεας και έμμεσα μέσω ενίσχυσης του πολλαπλασιασμού των κυττάρων αυτών, καταστέλλοντας την έκκριση γλουκαγόνου, επιβραδύνοντας το ρυθμό της πέψης, μειώνοντας την κινητικότητα του εντέρου και ενεργοποιώντας τις οδούς σηματοδότησης που σχετίζονται με την πλήρωση του στομάχου. Επιπλέον του παγκρέατος, υποδοχείς GLP-1 υπάρχουν σε πολλά όργανα συμπεριλαμβανομένου των νεφρών, των πνευμόνων και του στομαχιού. Επίσης, το GLP-1 έχει δείξει σημαντικά νεφροπροστατευτικά οφέλη, συμπεριλαμβανομένου της αναστολής της φλεγμονώδους δράσης της αγγειοτενσίνης II και της παρεμπόδισης του οξειδωτικού στρες (Kristensen, et al., 2019). Παράλληλα, αναστέλλει την εξέλιξη της αλβουμινουρίας, και πιο ειδικά τη βελτιώνει, αυξάνει τη σπειραματική διήθηση και την υπερτροφία του σπειράματος, ενώ τέλος συμμετέχει στην επέκταση της θεμέλιας μεσοκυττάριας ουσίας, όπως φάνηκε σε πολυάριθμα ζωικά μοντέλα (εικόνα 14).



Εικόνες 14: Εικονική αναπαράσταση των μηχανισμών δράσης των GLP-1 αγωνιστών και των DPP-4 αναστολέων. Το αντιφλεγμονώδες αποτέλεσμα φάνηκε στην καρδιά και τα νεφρά (Sawaf, et al., 2022).

Η αρχική χρήση των αγωνιστών GLP-1 ήταν ως συμπληρωματικός παράγοντας μαζί με άλλα αντιδιαβητικά φάρμακα για να βοηθήσουν στον έλεγχο του ΣΔτ2 (Gerstein, et al., 2021). Οι ιδιότητες απώλειας βάρους, που αποδείχτηκαν πως έχουν, μαζί με τα αποτελέσματα (Google, 2021) (Google, 2021)α από τις πρόσφατες μελέτες, οι οποίες κατέδειξαν περαιτέρω καρδιαγγειακά και νεφρικά οφέλη, κατέστησαν αυτό το φάρμακο μια νέα πιθανή επιλογή για πρόιμη χρήση σε ασθενείς με ΔΝΝ (DKD) (Πίνακας 6).

Πίνακας 6: Μελέτες ορόσημο για τους αγωνιστές GLP-1 (Sawaf, et al., 2022)

Trial	Year Published	Treatment (s)	Primary or Secondary	Kidney Outcome	Results
LEADER [39]	2016	Liraglutide vs. placebo	Secondary	Diabetic Nephropathy	HR 0.78 (95% CI 0.67-0.92)
SUSTAIN-6 [40]	2016	Semaglutide vs. placebo	Secondary	Macroalbuminuria, doubling of serum creatinine, Creatinine clearance \leq 45 mL/min or KRT	HR 0.64 (95% CI 0.46-0.88)
AWARD-7 [41]	2018	Dulaglutide vs. insulin glargine	Secondary	eGFR and UACR	A decline in eGFR of the insulin arm but not in the higher-dose dulaglutide arm
REWIND [42]	2019	Dulaglutide vs. placebo	Secondary	300 mg/g > UACR in lower baseline concentration, sustained 30% > eGFR decline, KRT	HR 0.85 (95% CI 0.77-0.93)
Kristensen et. al. meta-analysis [43]	2019	GLP-1's	—	New-onset macroalbuminuria, decline in eGFR, progression of kidney disease or death of kidney cause	HR 0.83 (95% CI 0.78-0.89)
AMPLITUDE-O [44]	2021	Efpeglenatide vs. placebo	Secondary	Incident microalbuminuria > 300mg/g, increase in UACR of at least 30% from baseline, sustained eGFR decrease > 40% for > 30 days, KRT for 90 days or more, eGFR < 15 for 30 days or more	HR 0.68 (95% CI 0.57-0.79)
FLOW	To be completed in 2024	Semaglutide vs. placebo	Primary	Persistent \geq 50% reduction in eGFR, reaching ESKD, death from kidney disease or death from CV cause	Ongoing

AMPLITUDE-O = cardiovascular and renal outcomes with efpeglenatide in type 2 diabetes; AWARD-7 = dulaglutide versus insulin glargine in patients with type 2 diabetes and moderate-to-severe chronic kidney disease; CI = confidence interval; CKRT = continuous kidney replacement therapy; CV = cardiovascular; FLOW = effect of semaglutide versus placebo on the progression of renal impairment in subjects with type 2 diabetes and chronic kidney disease; eGFR = estimated glomerular filtration rate; ESKD = end-stage kidney disease; HR = hazard ratio; KRT = kidney replacement therapy; LEADER = liraglutide effect and action in diabetes: evaluation of cardiovascular outcome results; REWIND = dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes; SUSTAIN-6 = trial to evaluate cardiovascular and other long-term outcomes with semaglutide in subjects with type 2 diabetes; UACR = urine albumin to creatinine ratio.

Οι αρχικές μελέτες για τους GLP-1 αγωνιστές αξιολόγησαν τα καρδιαγγειακά οφέλη και με τα νεφρικά ξεκίνησαν να ασχολούνται πιο πρόσφατα. Η δοκιμή LEADER ήταν μια πρόιμη μελέτη που διερεύνησε τα αποτελέσματα του GLP-1 και παρείχε πληροφορίες για πιθανά οφέλη στα νεφρά. Αυτή η δοκιμή τυχαιοποίησε ασθενείς με ΣΔτ2 και υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο στη λήψη λιραγλουτίδης ή εικονικού φαρμάκου. Περίπου το 75% αυτών των ασθενών είχαν eGFR > 60 mL/min/m². Το πρωταρχικό αποτέλεσμα σε αυτή τη δοκιμή ήταν η καρδιαγγειακή έκβαση. Τα δευτερογενή μικροαγγειακά συμβάντα που σχετιζόταν με τη νεφροπάθεια ήταν χαμηλότερα στο βραχίονα της λιραγλουτίδης (HR 0,78; 95% CI 0,67-0,92). Αυτή η δοκιμή έδειξε επίσης ότι η ομάδα με eGFR 30-59 ml/min/m² είχε αναλογία κινδύνου (HR) για το κύριο τελικό σημείο 0,67 (95% CI 0,54-0,83), ενώ αυτοί με eGFR < 30 mL/min/m² και eGFR \geq 60 mL/min/m² δεν είχαν στατιστικά σημαντική διαφορά στο πρωτεύον τελικό σημείο συγκρινόμενοι με το εικονικό φάρμακο.

Μια άλλη μελέτη ορόσημο, η SUSTAIN-6, συνέκρινε τη σεμαγλουτίδη με ένα εικονικό φάρμακο σε ασθενείς με ΣΔτ2. Η κύρια έκβαση σε αυτή τη μελέτη ήταν ο καρδιαγγειακός θάνατος, μη θανατηφόρο οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου (OEM) και μη θανατηφόρο εγκεφαλικό επεισόδιο. Ένα από τα δευτερεύοντα συμπεράσματα ήταν η εμφάνιση νέας ή η επιδείνωση της νεφρικής βλάβης, με τη μορφή της μακροαλβουμιουρίας, διπλασιασμό της κρεατινίνης ορού, κάθαρση κρεατινίνης <45ml/min/m² ή την ανάγκη εξωνεφρικής κάθαρσης. Φάνηκε ότι και στις δύο περιπτώσεις στο γκρουπ της σεμαγλουτίδης τα ποσοστά ήταν χαμηλότερα. Τέλος, αξίζει να γίνει λόγος, ότι μια μετανάλυση με συνολικά 56.004 συμμετέχοντες από επτά δοκιμές, συμπεριλαμβανομένων των δοκιμών LEADER, SUSTAIN-6 και REWIND, επιπλέον των δοκιμών ELIXA, EXSCEL, Harmony και PIONEER 6 έδειξαν μείωση 17% στη μικτή νεφρική βλάβη όταν χορηγήθηκαν αγωνιστές GLP-1, με HR 0,83 (95% CI 0,78–0,89) (Sawaf, et al., 2022).

Όσον αφορά την καθημέρα κλινική πράξη, δεδομένης της συχνότητας των γαστρεντερικών επιπλοκών που σχετίζονται με τους αγωνιστές του GLP-1, όπως η ναυτία, ο έμετος και η διάρροια, είναι σημαντικό να ξεκινάει η αγωγή αυτών των φαρμάκων σε χαμηλότερες δόσεις και να τιτλοποιούνται αργά. Ο συνταγογράφος θα πρέπει επίσης να βεβαιωθεί, ότι οι ασθενείς που ξεκινούν με έναν αγωνιστή GLP-1 γνωρίζουν αυτές τις επιδράσεις και ο τακτικός επανέλεγχος κρίνεται απαραίτητος. Επιπλέον, μπορεί να χρειαστεί η προσαρμογή των άλλων διαβητικών φαρμάκων όταν μπαίνει στην αγωγή ένας αγωνιστής GLP-1, για να αποφευχθεί η υπογλυκαιμία. Οι αγωνιστές GLP-1 δεν θα πρέπει να χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό με αναστολείς διπεπτιδυλοπεπτιδάσης-4 (DDP-4) (Williams & Evans, 2020).

7.1.4 Ανταγωνιστές Υποδοχέων Αλατοκορτικοειδών (ΑΥΑ)

Οι μηχανισμοί δράσης των υποδοχέων αλατοκορτικοειδών υπερβαίνουν τον ανταγωνισμό τους στα κανάλια νατρίου (ENaC) στο επιθήλιο των αθροιστικών σωληναρίων. Οι υποδοχείς αλατοκορτικοειδών εκφράζονται και σε πολλούς άλλους ιστούς, όπως στο παχύ έντερο, την καρδιά και τα αγγεία. Εκτός από τη μεταφορά υγρών και ιόντων, οι υποδοχείς αυτοί παίζουν σημαντικό ρόλο στην προσαρμοστική απάντηση στο τραύμα, μέσω της ενεργοποίησης ριζών οξυγόνου και της φλεγμονής. Τέλος, η υπερέκφραση αυτού του υποδοχέα έχει αποδειχθεί ότι οδηγεί σε νεφρική υπερτροφία (Buonafina, et al., 2018).

Οι πρώτοι ανταγωνιστές υποδοχέων αλατοκορτικοειδών που εξακολουθούν να χρησιμοποιούνται ευρέως έως σήμερα είναι η σπειρονολακτόνη και η επλερενόνη. Αυτοί οι στεροειδείς ΑΥΑ, φάνηκε σε ζωικά μοντέλα, ότι προστατεύουν από το οξειδωτικό στρες και, εκτός από αποτελεσματικοί αντιυπερτασικοί παράγοντες, αποδείχθηκε στις δοκιμές ορόσημο RALES και Emphasis-HF, ότι έχουν τεράστιο όφελος και χρήση σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια. Ακόλουθες μεταanalύσεις έδειξαν, ότι αυτά τα στεροειδή φάρμακα είναι αποτελεσματικοί παράγοντες μείωσης της πρωτεϊνουρίας σε ασθενείς που έχουν λάβει ήδη θεραπεία με αποκλεισμό RAAS. Παρόλο αυτό το σημαντικό νεφρικό

όφελος, αυτά τα φάρμακα παραμένουν ανεπαρκώς χρησιμοποιημένα σε ασθενείς με ΧΝΝ, δεδομένης της ανησυχίας για υπερκαλιαιμία και επιδείνωση του GFR.

Η εισαγωγή των μη στεροειδών ΑΥΑ, με κύριο εκπρόσωπο τη φινερενόνη, έδωσε την υπόσχεση για μεγάλα δυνητικά καρδιολογικά και πρωτεϊνουρικά οφέλη, ενώ είχε μειωμένη επίδραση στην πρόκληση υπερκαλιαιμίας (Gomez-Sanchez & Gomez-Sanchez, 2014). Η φινερενόνη έχει πολυάριθμες ιδιότητες που τη διαφοροποιούν από τα στεροειδή ΑΥΑ, συμπεριλαμβανομένης της κατανομής της στους ιστούς και του τρόπου με τον οποίο αδρανοποιεί τους αλατοκορτικοειδικούς υποδοχείς.

Η φινερενόνη είναι μια ευπρόσδεκτη προσθήκη στο οπλοστάσιό μας, με μεγάλα νεφρικά οφέλη και υπόσχεται τα ίδια πλεονεκτήματα των στεροειδών ΑΥΑ, αλλά με λιγότερες παρενέργειες. Πρόσφατα, δημοσιεύτηκαν πολυάριθμες δοκιμές ορόσημο που καταδεικνύουν τις θεραπευτικές δυνατότητες της φινερενόνης στη ΔΝΝ (DKD) (Πίνακας 7).

Πίνακας 7: Συνοψίζει δοκιμών ορόσημων με ανταγωνιστές υποδοχέων αλατοκορτικοειδών (ΑΥΑ) (Sawaf, et al., 2022)

Trial	Year Published	Composite Kidney Outcome	Primary or Secondary End-Point	Findings or Results
ARTS [62]	2013	Change in serum potassium	Primary	Significant increases in potassium concentrations at 10 mg/day or more
		Effect eGFR	Secondary	No change in renal impairment
ARTS-DN [63]	2015	Change in UACR	Primary	Dose dependent placebo-corrected mean UACR
		Potassium and eGFR safety points	Secondary	1.7–3.2% discontinuation for hyperkalemia in finerenone arm No finerenone discontinuation due to drop in eGFR
FIDELIO-DKD [64]	2020	Kidney failure, >40% decrease in eGFR, death from kidney cause	Primary	HR 0.82 (95% CI 0.73–0.93)
FIGARO-DKD [65]	2021	Kidney failure, >40% decrease in eGFR, death from kidney cause	Secondary	HR 0.87 (95% CI 0.76–1.01)

ARTS = Mineralocorticoid Receptor Antagonist Tolerability study; ARTS-DN = Mineralocorticoid Receptor Antagonist Tolerability Study Diabetic Nephropathy; CI = confidence interval; eGFR = estimated glomerular filtration rate; FIDELIO-DKD = The finerenone in reducing kidney failure and disease progression in diabetic kidney disease; FIGARO-DKD = finerenone in reducing cardiovascular mortality and morbidity in diabetic kidney disease; HR = hazard ratio; UACR = urine albumin to creatinine ratio.

Η μελέτη ανοχής των Ανταγωνιστών Υποδοχέων Αλατοκορτικοειδών (ARTS) άνοιξε το δρόμο για μελλοντικές μελέτες στη φινερενόνη. Αυτή η μελέτη χωρίστηκε σε δύο μέρη, το μέρος Α, που πραγματοποιήθηκε για την αξιολόγηση της ασφάλειας, της ανεκτικότητας και των νεφρικών επιδράσεων του φαρμάκου, ενώ το μέρος Β περιελάμβανε ασθενείς με μέτρια ΧΝΝ. Η μελέτη έδειξε, ότι η φινερενόνη ήταν εξίσου αποτελεσματική με τη σπειρονολακτόνη στη μείωση των βιοδεικτών για το αιμοδυναμικό στρες, ενώ προκάλεσε λιγότερη υπερκαλιαιμία και μικρότερη μείωση της νεφρικής λειτουργίας (Sawaf, et al., 2022), (Alexandrou, et al., 2019). Η μελέτη που ακολούθησε, η ARTS-DN, σχεδιάστηκε για να συγκρίνει την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια των διαφόρων δόσεων φινερενόνης με εικονικό φάρμακο σε ασθενείς με ΔΝΝ και λευκωματουρία. Η μελέτη έδειξε ότι υπήρχε

δοσοεξαρτώμενη μείωση της λευκοματουρίας σε ασθενείς που λάμβαναν φινερενόνη, όταν η δόση ήταν μεταξύ 7,5 mg και 20 mg την ημέρα.

Βασιζόμενη στις δοκιμές ARTS, η δοκιμή FIDELIO-DKD ήταν μια μελέτη κλινικών συμπερασμάτων της φινερενόνης σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο σε ασθενείς με ΣΔ2 και ΧΝΝ, που ήδη έπαιρναν τη μέγιστη δόση ACE-I ή ARB. Τα κύρια συμπεράσματα περιελάμβαναν νεφρική ανεπάρκεια (που ορίζεται ως ESKD ή eGFR <15 mL/min/1,73 m²), >40% μείωση της αρχικής τιμής του eGFR ή θάνατο από νεφρική αιτία. Η κύρια έκβαση ήταν σημαντικά χαμηλότερη στην ομάδα της φινερενόνης με HR 0,82 (95% CI 0,73–0,93). Υπερκαλιαιμία εμφανίστηκε στο 11,8% των ασθενών στο σκέλος της φινερενόνης, σε σύγκριση με το 4,8% των ασθενών στο σκέλος του εικονικού φαρμάκου.

Η FIGARO-DKD προχώρησε ένα βήμα πιο μακριά από την δοκιμή FIDELIO-DKD, αξιολογώντας ασθενείς με ΣΔτ2 και ΧΝΝ, αλλά σε ένα πιο μεγάλο εύρος σταδίων ΧΝΝ. Έτσι, λοιπόν, οι ασθενείς σε αυτή τη μελέτη ομαδοποιήθηκαν σε eGFR 25-90 mL/min/1,73m² με UACR 30–300 mg/g και eGFR ≥ 60 mL/min/1,73m² και UACR 300-5000 mg/g. Η μικτή έκβαση της νεφρικής ανεπάρκειας, η μείωση τουλάχιστον 40% του eGFR και ο θάνατος από νεφρική αιτία ήταν τα δευτερεύοντα συμπεράσματα σε αυτή τη δοκιμή. Η έκβαση του μικτού αυτού νεφρικού αποτελέσματος ήταν 9,5% στην ομάδα της φινερενόνης και 10,8% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου με HR 0,87 (95% CI 0,76–1,01).

Στην Ελλάδα, ακόμη, δεν έχει γίνει εισαγωγή του πολλά υποσχόμενου αυτού φαρμάκου σε αντίθεση με τις ΗΠΑ. Οι μοναδικοί περιορισμοί του αφορούν την υπερκαλιαιμία, την υπονατρία και την υπόταση (Sawaf, et al., 2022).

7.1.5 Ανταγωνιστές ενδοθηλίνης

Οι ενδοθηλίνες περιλαμβάνουν τρία παρόμοια δομικά πεπτίδια που εμπλέκονται σε διάφορα αγγειοσυσταλτικά μονοπάτια. Ο νεφρός εκφράζει υποδοχείς ενδοθηλίνης και σε διαβητικούς, μάλιστα, υπάρχουν ενδείξεις υπερέκφρασής τους. Το σύστημα ενδοθηλίνης στα νεφρά έχει φανεί ότι παίζει ένα σημαντικό ρόλο στη φυσιολογική τους λειτουργία και οι διαταραχές αυτού του συστήματος στοχοποιούνται για την έναρξη και την εξέλιξη της ΔΝ, της αρτηριακής υπέρτασης, ακόμη και της σπειραματικής νεφρίτιδας (Benigni, 1995). Ο ανταγωνισμός των υποδοχέων ενδοθηλίνης έχει αποδειχθεί ότι βελτιώνει τη μικροκυκλοφορία των νεφρών και υπάρχουν ενδείξεις ότι μπορεί να μειώσει την απέκκριση πρωτεΐνης στα ούρα. Λαμβάνοντας υπόψιν τις ενδείξεις αυτές και τα νεφροπροστατευτικά οφέλη των ανταγωνιστών της ενδοθηλίνης, διεξήχθησαν δοκιμές για την αξιολόγηση τους στη θεραπεία ασθενών με ΔΝΝ (Πίνακας 8).

Πίνακας 8: Συνοψείς μελετών ορόσημο για τους ανταγωνιστές ενδοθηλίνης (Sawaf, et al., 2022)

Trial	Year	Kidney Outcomes	Findings	Notes
ASCEND [71]	2010	Doubling of serum creatinine, ESKD, death	No significant change in primary outcome composite	Trial ended early due to safety concerns related to volume overload and CHF
SONAR [72]	2019	Doubling of serum creatinine, ESKD	HR 0.65 (CI 95% 0.49–0.88)	Trial included and “enrichment period” to determine who can tolerate endothelin antagonist prior to randomization

ASCEND = A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group study to assess the effect of the endothelin receptor antagonist avosentan on time to doubling of serum creatinine, end-stage renal disease, or death, in patients with type 2 diabetes mellitus and diabetic nephropathy; CHF = congestive heart failure; CI = confidence interval; ESKD = end-stage kidney disease; HR = hazard ratio; SONAR = Study of Diabetic Nephropathy with Atrasentan.

Η δοκιμή ASCEND τυχαιοποίησε τους ασθενείς να λάβουν είτε βοσεντάνη είτε εικονικό φάρμακο και το κύριο αποτέλεσμα της δοκιμής ήταν ένα μικτό νεφρικό αποτέλεσμα, που περιελάμβανε διπλασιασμό της κρεατινίνης ορού, ESKD ή θάνατο. Η δοκιμή τερματίστηκε νωρίς, λόγω ανησυχιών για την ασφάλεια των συμμετεχόντων, που σχετίστηκαν με υπερφόρτωση όγκου και συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια. Αν και υπήρξε στατιστικά σημαντική μείωση της αλβουμίνης ούρων στους ασθενείς του βραχίονα της βοσεντάνης, δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά στο μικτό νεφρικό αποτέλεσμα.

Η δοκιμή SONAR σχεδιάστηκε για να αξιολογήσει εάν οι ανταγωνιστές της ενδοθηλίνης θα μπορούσαν να έχουν κάποιο ρόλο σε ορισμένους πληθυσμούς με ΔΝΝ. Σε αυτή τη δοκιμή, ασθενείς με ΣΔτ2, eGFR 25–75 mL/min/1,73 m², UACR 300–5000 mg/g και με λήψη μέγιστης ανεκτής δόσης αποκλειστών του άξονα για 4 εβδομάδες, υποβλήθηκαν, αρχικά, σε θεραπεία με ατρασεντάνη κατά τη διάρκεια της περιόδου εμπλουτισμού. Οι ασθενείς που ανέχονταν την ατρασεντάνη, χωρίς σημαντική κατακράτηση όγκου, τυχαιοποιήθηκαν στη συνέχεια για να λάβουν ατρασεντάνη ή εικονικό φάρμακο. Το κύριο τελικό συμπέρασμα ήταν ένα μικτό νεφρικό αποτέλεσμα, το οποίο περιελάμβανε τον διπλασιασμό της κρεατινίνης ορού για ≥ 30 ημέρες ή ESKD στον υπό θεραπεία πληθυσμό. Η δοκιμή έδειξε ότι οι ασθενείς αυτοί, που ανέχονταν τον ανταγωνιστή της ενδοθηλίνης, είχαν βελτιωμένα νεφρικά οφέλη με HR 0,65 (CI 95% 0,49–0,88). Η δοκιμή, όντως, έδειξε υψηλότερες ποσότητες κατακράτησης υγρών και αναιμίας στο σκέλος της ατρασεντάνης. Επιπλέον, υψηλότερη νοσηλεία για καρδιακή ανεπάρκεια παρατηρήθηκε στο σκέλος της ατρασεντάνης (3,5% έναντι 2,6% στο σκέλος εικονικού φαρμάκου), αν και η διαφορά δεν ήταν στατιστικά σημαντική.

Οι ανταγωνιστές ενδοθηλίνης, είναι ένα πολλά υποσχόμενο νέο φάρμακο στην φαρέτρα εναντίον της ΔΝΝ, αλλά πρέπει ακόμα να γίνει στενή παρακολούθηση των ασθενών, λόγω της υπερφόρτωσης όγκου που παρατηρήθηκε σε ένα μεγάλο ποσοστό (Sawaf, et al., 2022).

7.1.6 Πιθανές μελλοντικές θεραπευτικές επιλογές

Εκτός από τους αγωνιστές GLP-1, υπάρχουν πρώιμα στοιχεία που υποδηλώνουν ότι οι αναστολείς DPP-4 θα μπορούσαν να προσφέρουν οφέλη σε ασθενείς με ΔΝΝ. Μελέτες όπως η SAVOR-TIMI και η CARMELINA έδειξαν πιθανή μείωση της λευκωματουρίας σε ασθενείς που ελάμβαναν αναστολείς DPP-4.

Παράλληλα, δεδομένου του ρόλου που διαδραματίζουν τα διάφορα φλεγμονώδη μονοπάτια στην εξέλιξη της ΔΝΝ, η φαρμακευτική παρέμβαση, που στοχεύει αυτές τις οδούς, είναι ένας τομέας μεγάλου ενδιαφέροντος για μελλοντικές θεραπευτικές προσεγγίσεις. Μια πολλά υποσχόμενη οδός, είναι η JAK1/JAK2, η οποία θα μπορούσε να ανασταλεί από το baricitinib, ένα μονοκλωνικό αντίσωμα. Αυτό έχει αποδειχθεί ότι μειώνει τη λευκωματουρία, αλλά παραμένει ασαφές πώς θα επηρεάσει την εξέλιξη της ΔΝΝ (Sawaf, et al., 2022).

Άλλοι πιθανοί στόχοι, περιλαμβάνουν την αντιϊνωτική θεραπεία με πιρφενιδόνη ή πεντοξιοφυλλίνη, την αναστολή Nox1/4 και την αναστολή της κυτοκίνης χημειοκίνης. Περαιτέρω έρευνα και κλινικές δοκιμές θα δείξουν, εάν τελικά, αυτές οι καινοτόμες θεραπευτικές παρεμβάσεις ενταχθούν στο όλο και διευρυνόμενο πρωτόκολλο διαχείρισης της ΔΝΝ.

Συμπερασματικά, το μέλλον της διαχείρισης της ΔΝΝ έχει το δυναμικό να αποκτήσει μια πιο εξατομικευμένη προσέγγιση, όπου ο κάθε ασθενής θα έχει ένα προσαρμοσμένο θεραπευτικό σχήμα στο δικό του γενετικό προφίλ και στο προφίλ βιοδεικτών του (Tye, et al., 2021).

7.2 Διατροφική Αντιμετώπιση Διαβητικής Νεφροπάθειας

Στην κλινική πράξη οι διαβητικοί ασθενείς θα πρέπει να αντιμετωπίζονται ολιστικά. Έτσι, εκτός από τις στρατηγικές φαρμακολογικής διαχείρισης, οι διατροφικές παρεμβάσεις είναι μια ουσιαστική πτυχή της διαχείρισης του ασθενούς με τη δυνατότητα βελτίωσης της έκπτωσης της νεφρικής λειτουργίας και πρόληψης της ανάπτυξης άλλων επιπλοκών. Η διατροφή ενός ασθενούς με ΧΝΝ ή με διαβητική νεφροπάθεια είναι πρόκληση και θα πρέπει να σχεδιάζεται με σκοπό να καθυστερήσει την εξέλιξη της νεφρικής βλάβης και τις συναφείς δευτερογενείς καταστάσεις όπως υπέρταση, υπερλιπιδαιμία, ουραιμία, υπεργλυκαιμία, καρδιακή ανεπάρκεια. Βασική παράμετρος είναι η συνεχής παρακολούθηση, όπως και η εξατομίκευση για τον κάθε άρρωστο σε συνάρτηση με το θεραπευτικό σχήμα που ακολουθούν. Η σύνταξη του διαιτολογίου για ένα διαβητικό άτομο, που μάλιστα έχει αναπτύξει ΔΝ είναι μια σύνθετη και δύσκολη διαδικασία για έναν κλινικό διαιτολόγο. Το συγκεκριμένο πρόγραμμα διατροφής θα πρέπει να αποτελεί ένα μείγμα συστάσεων με τελικό στόχο τη ρύθμιση παραμέτρων σχετικών με τη νεφρική λειτουργία. Η πρόσληψη τροφής θα μπορούσε να επιβαρύνει τη λειτουργία των νεφρών, για αυτό το λόγο μια ισορροπημένη διατροφή χωρίς μεγάλες στερήσεις είναι απαραίτητη για τη διατήρηση της ποιότητας ζωής του ασθενούς. Ένα κοινό πρόβλημα που αντιμετωπίζουν οι ασθενείς

με νεφρική ανεπάρκεια και πρωτεϊνουρία είναι η έλλειψη διατροφικών γνώσεων και η συνεχής προσήλωση στις παραδοσιακές διατροφικές επιλογές που είναι πλούσιες σε υδατάνθρακες, πρωτεΐνες ή μέταλλα. Η προσπάθεια συμμόρφωσης σε κάποιο ειδικό διαιτολόγιο με απαγόρευση κατανάλωσης τροφίμων συγκεκριμένου τύπου, πιθανόν να επιφέρει στον ασθενή απογοήτευση, καθώς ο ΣΔ, η ΧΝΝ και η ΔΝ είναι καταστάσεις με πολύπλοκο υπόβαθρο μειώνοντας τις επιτρεπόμενες επιλογές τροφίμων. Δεδομένου ότι η πλειονότητα των ασθενών με ΔΝ έχουν δυσλιπιδαιμία, ο μόνος έλεγχος που ασκούν είναι ο περιορισμός της πρόσληψης λίπους. Μια τέτοια διαίτα, όμως μπορεί να επιβαρύνει τη νεφρική λειτουργία και να προκαλέσει περαιτέρω προβλήματα στην αντιμετώπιση της νόσου (Κο, et al., 2017).

Τα παραπάνω τονίζουν τη σημασία της «ασθενοκεντρικής» διατροφικής παρέμβασης στην επιτυχή διαχείριση ασθενών με προχωρημένη ΧΝΝ και ΔΝ. Τα εξατομικευμένα σχέδια διαχείρισης διατροφής προσαρμοσμένα στο στάδιο της νόσου είναι πιθανό να είναι η μελλοντική τάση στη θεραπεία της διαβητικής νεφροπάθειας, καθώς θα έχει τεράστιο αντίκτυπο στην ποιότητα ζωής του ασθενούς και μπορεί να παρατείνει την επιβίωση. Αξίζει να σημειωθεί ότι σε ασθενείς με ΔΝ, που έχουν διαγνωστεί πρόσφατα, οι διατροφικές παρεμβάσεις μπορεί να μην θεωρούνται πλέον ως συμπληρωματικά μέτρα αλλά καίριοι παράγοντες που καθυστερούν την εξέλιξη της νόσου (Sulaiman, 2019).

Το 2014 Αμερικανική Εταιρεία Διαβήτη (ADA) σε συνεργασία με την Αμερικανική Εταιρεία Νεφρολογίας (ASN) και το Εθνικό Ίδρυμα Νεφρού (NKF) εξέδωσε καινούργιες συστάσεις σχετικά με τη διατροφική διαχείριση των ασθενών με ΔΝΝ και ΔΝ. Οι συστάσεις αναφέρονται στον πίνακα 9.

Πίνακας 9: Οδηγίες Διαιτητικής Διαχείρισης ασθενών με ΔΝΝ και ΔΝ από ADA/ NKF/ ASN (Κο, et al., 2017).

Θρεπτικό Συστατικό	Ποσότητα	Ποιότητα	Ειδικές Συστάσεις
Πρωτεΐνη	<15% των συνολικών θερμίδων, ή RDA 0,8 g/kg ΣΒ/ημέρα.	Έμφαση στις πηγές vegan πρωτεΐνης, Γαλακτοκομικά προϊόντα χωρίς λιπαρά ή με χαμηλά λιπαρά.	>1,2 g/kg ΣΒ/ημέρα σε ασθενείς με ESRD που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση

Υδατάνθρακες	Χωρίς συγκεκριμένη σύσταση.	Επιλογή λαχανικών και φρούτων με υψηλή περιεκτικότητα σε φυτικές ίνες, >10% των ημερήσιων θερμίδων ως απλά σάκχαρα.	Παρακολούθηση επιπέδων Na ⁺ και φωσφορικών αλάτων.
Λίπος	Χωρίς συγκεκριμένη σύσταση.	Κατανάλωση ω3 και ω9 πολυακόρεστων λιπαρών οξέων.	Ανάλογα με το θερμιδικό πλάνο.
Νάτριο	1,5–2,3 g Na ⁺ /ημέρα	Κατανάλωση μη επεξεργασμένων, φρέσκων τροφίμων, βοτάνων και μπαχαρικών χωρίς Na ⁺ .	Οι περιορισμοί πρέπει να εξατομικεύονται.

7.2.1 Πρόσληψη πρωτεϊνών

Ποσότητα Διατροφικής Πρόσληψης Πρωτεϊνών

Οι πρωτεϊνικές απαιτήσεις σε διαβητικούς ασθενείς χωρίς νεφρική νόσο θεωρούνται ίδιες με αυτές του γενικού πληθυσμού. Στο γενικό πληθυσμό, τα δεδομένα της Εθνικής Έρευνας για την Υγεία και τη Διατροφή (NHANES) έδειξαν ότι η μέση διατροφική πρόσληψη πρωτεϊνών των ενηλίκων στις ΗΠΑ είναι 1,34 g/kg ιδανικού σωματικού βάρους (IBW)/ημέρα ή 1,09 g/kg πραγματικού σωματικού βάρους (ABW)/ημέρα, η οποία υπερβαίνει σημαντικά την ποσότητα που απαιτείται για την αποφυγή αρνητικού ισοζυγίου αζώτου για υγιείς ενήλικες (0,8 g/kg ABW/ημέρα).



Εικόνες 15: Πρωτεΐνες (Google, 2021)

Όσο αφορά τα δημογραφικά χαρακτηριστικά, παρατηρήθηκε ότι οι άνδρες καταναλώνουν 1,36 g/kg IBW/ημέρα ποσότητα πρωτεΐνης σε σχέση με τις γυναίκες που προσλαμβάνουν 1,25 g/kg IBW/ημέρα. Μεξικανοαμερικανοί και Λατίνοι συμμετέχοντες εναντίον άλλων φυλετικών/εθνοτικών ομάδων (1,43, 1,24, 1,30 και 1,35 g/kg IBW/ημέρα μεταξύ Μεξικανοαμερικανών/Λατινών, Μαύρων μη Ισπανών, Λευκών μη Ισπανών και άλλων φυλετικών/εθνικών ομάδες, αντίστοιχα). Σταδιακά υψηλότερη διατροφική πρόσληψη πρωτεΐνης παρατηρήθηκε επίσης σε νεότερους έναντι μεγαλύτερης ηλικίας συμμετέχοντες (1,40, 1,38, 1,32, 1,22, 1,16 και 1,08 g/kg IBW/ημέρα για τους συμμετέχοντες 20–34, 35–44, 45–54, 55–64, 65–74 και 74 ετών, αντίστοιχα). Ωστόσο, λίγα είναι γνωστά για το πώς διαφέρει η πρόσληψη πρωτεΐνων από τη διατροφή μεταξύ των διαβητικών έναντι των μη διαβητικών ασθενών στον γενικό πληθυσμό των ΗΠΑ (Ko, et al., 2017) (Rossing, et al., 2018).

Οι ασθενείς με ΣΔτ2 είναι μια ομάδα ασθενών που εκτίθεται συχνότερα σε τροφές που είναι πλούσιες σε πρωτεΐνες. Συνήθως οι ασθενείς με ΣΔτ2 είναι υπέρβαρα άτομα. Έτσι, τροφές με υψηλές ποσότητες πρωτεΐνης χρησιμοποιούνται ως μέσο για:

1. την απώλειας βάρους. Διάφορα μοντέρνα διατροφικά σχήματα όπως οι δίαιτες Atkins ή Protein Power προωθούν την κατανάλωση πρωτεΐνης.
2. την αποφυγή της μεταγευματικής υπεργλυκαιμίας αντικαθιστώντας τα πλούσια σε υδατάνθρακες τρόφιμα με τροφές πλούσιες σε πρωτεΐνες.

Η μεγάλη πρόσληψη πρωτεΐνων αυξάνει το ρυθμό σπειραματικής διήθησης (GFR). Ωστόσο, η λήψη αυτών των διαιτών με υψηλή περιεκτικότητα σε πρωτεΐνες μπορεί να οδηγήσει σε έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας. Οι αιμοδυναμικές αλλαγές που προκαλούνται στους νεφρούς από την υπερβολική πρόσληψη πρωτεΐνης μπορεί να έχουν επιβλαβείς συνέπειες με την πάροδο του χρόνου. Η Knight et al μελέτησε ασθενείς με ήπια νεφρική δυσλειτουργία (εκτιμώμενο GFR (eGFR) 55–80 mL/min/1,73 m²) που κατανάλωναν διατροφή πλούσια σε πρωτεΐνη (20% έναντι 10% του συνολικού

ημερήσιου σε θερμίδες). Σε ένα διάστημα 11 χρόνων οι ασθενείς παρουσίασαν σημαντική μείωση της νεφρικής τους λειτουργίας. Επομένως, η αποφυγή υπερβολικής πρόσληψης πρωτεϊνών από τη διατροφή μπορεί να είναι ευεργετική για την πρόληψη μακροχρόνιων νεφρικών επιπλοκών (Sawaf, et al., 2022).

Τα πιθανά οφέλη και οι κίνδυνοι μιας δίαιτας φτωχής σε πρωτεΐνη (LPD) σε ασθενείς με ΔΝ είναι ένα θέμα που ταλανίζει την επιστημονική κοινότητα. Πολλές μελέτες έχουν δείξει ότι μια τέτοια διατροφή δρα ευεργετικά. Πιο συγκεκριμένα, μια διατροφή LPD σε συνδυασμό με απαραίτητα αμινοξέα και κετοξέα, μπορεί να μειώσει την πρωτεϊνουρία, το ουραιμικό φορτίο, τις μεταβολικές διαταραχές (π.χ. μεταβολική οξέωση) και το οξειδωτικό στρες που οδηγεί σε εξασθένηση της εξέλιξης της ΧΝΝ και καθυστερεί την πιθανή έναρξη της αιμοκάθαρσης. Παρόλα αυτά, κάτι τέτοιο δεν επιβεβαιώνεται. Μια ανασκόπηση, τύπου Cochrane, κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η χορήγηση LPD έδειξε ένα μικρό αλλά μη σημαντικό όφελος από την επιβράδυνση της μείωσης του eGFR. Επιπρόσθετα, μια άλλη μεταανάλυση κατέδειξε ότι η χορήγηση LPD συσχετίζεται με σημαντική βελτίωση στο eGFR (5,82 (95% CI) (2,30 έως 9,33) mL/min/1,73 m²). Τα αποτελέσματα της μεταανάλυσης παρατηρήθηκαν ανεξάρτητα από τον τύπο του διαβήτη, το στάδιο της ΧΝΝ και τη διάρκεια της παρέμβασης. Όμως, σε περαιτέρω πιο στοχευμένες αναλύσεις υποομάδων που αξιολόγησαν τη συμμόρφωση με τη διατροφή χρησιμοποιώντας απέκκριση ουρίας στα ούρα, παρατηρήθηκε βελτίωση του eGFR μόνο σε εκείνους που συμμορφώθηκαν απόλυτα με τη διατροφή. Μια άλλη μετα-ανάλυση έδειξε μια διαφορική επίδραση του περιορισμού των διατροφικών πρωτεϊνών στην εξέλιξη της ΧΝΝ ανάλογα με τον τύπο του διαβήτη, η οποία αποκάλυψε ο περιορισμός της πρωτεΐνης ήταν ευεργετικός σε ασθενείς με ΣΔτ1 αλλά όχι σε αυτούς με ΣΔτ2. Ωστόσο, πρέπει να σημειωθεί ότι η μετα-ανάλυση είχε αναλογικά λιγότερες μελέτες ασθενών με ΣΔτ2. Μια άλλη προοπτική μελέτη ασθενών με ΣΔτ2 έδειξε ότι η LPD ήταν ευεργετική για τη νεφρική λειτουργία και τη μείωση της πρωτεϊνουρίας για μια περίοδο τριών ετών (Zhu, et al., 2019).

Πηγές Διατροφικής Πρόσληψης Πρωτεϊνών

Η ποιότητα και τα χαρακτηριστικά της διατροφικής πρόσληψης πρωτεϊνών καθώς και ο αντίκτυπος που έχουν στη νεφρική λειτουργία έχουν επίσης αποτελέσει το επίκεντρο της έρευνας στον πληθυσμό της ΧΝΝ. Σε μια RCT με παρακολούθηση για τέσσερα χρόνια, η κατανάλωση πρωτεΐνης σόγιας ως αντικατάσταση ζωικών πηγών πρωτεΐνης (35% ζωική, 35% προέλευσης σόγιας και 30% φυτικές πρωτεΐνες) συσχετίστηκε με σημαντική βελτίωση της πρωτεϊνουρίας (70% ζωικές και 30% φυτικές πρωτεΐνες). Μια πιο πρόσφατη προοπτική μελέτη 63.257 συμμετεχόντων στη Σιγκαπούρη έδειξε επίσης ότι η σταδιακά αυξανόμενη πρόσληψη κόκκινου κρέατος συσχετίστηκε ισχυρά με αυξανόμενο κίνδυνο ESRD με δοσοεξαρτώμενο τρόπο (HR (95% CI). Επιπλέον, η κατανάλωση φυτικής πρωτεΐνης, που ορίζεται ως πρωτεΐνη από τοφού/τυρόπηγμα σόγιας, όσπρια και δημητριακά ολικής αλέσεως δεν βρέθηκε να σχετίζεται με την εξέλιξη της ΧΝΝ, αν και η μεγαλύτερη κατανάλωση λαχανικών και φρούτων σχετίζεται με χαμηλότερο κίνδυνο εξέλιξης της ΧΝΝ (Ko, et al., 2017).

Οι πηγές διατροφικής πρωτεΐνης μπορεί επίσης να επηρεάσουν τις επιπλοκές που σχετίζονται με τη ΧΝΝ σε ασθενείς με ΔΝ. Έχει προταθεί ότι η υψηλότερη κατανάλωση φυτικής πρωτεΐνης από τους ασθενείς με προχωρημένη ΧΝΝ μπορεί να οδηγήσει σε διαταραχές φωσφορικών και καλίου. Η Moorthi et al, που πραγματοποιήθηκε με συμμετοχή ασθενών με ΧΝΝ σταδίου 3-4 στους οποίους χορηγήθηκε διατροφή που περιείχε 70% πρωτεΐνη από φυτικές πηγές σε μια περίοδο τεσσάρων εβδομάδων, έδειξε χαμηλότερη απέκκριση φωσφορικών, νατρίου και τιτλοδοτημένου οξέος στα ούρα. Δεν υπήρξαν σημαντικές αλλαγές στα επίπεδα φωσφόρου ορού, της παραθυρεοειδούς ορμόνης και στα επίπεδα του αυξητικού παράγοντα ινοβλαστών 23 (FGF23). Σημαντικό στοιχείο αποτελεί η αναφορά δύο επεισοδίων ήπιας υπερκαλιαιμίας, που διορθώθηκαν μετά από τη χορήγηση υποκατάστατων τροφής. Ωστόσο, σε μια μελέτη 14.866 συμμετεχόντων από την κοόρτη NHANES III, ένα υψηλότερο ποσοστό διατροφικής πρόσληψης πρωτεΐνης από φυτικές πηγές (αναλογία φυτικής πρωτεΐνης προς ολική πρωτεΐνη) συσχετίστηκε με χαμηλότερη θνησιμότητα σε αυτούς με eGFR < 60 mL/min/1,73 m², αλλά όχι σε αυτούς με eGFR 60 mL/min/1,73 m².



Εικόνες 16: Μακρο θρεπτικά συστατικά της Διατροφής (Google, 2021).

Θα πρέπει να τονιστεί ότι οι παραπάνω οδηγίες και μελέτες δεν ισχύουν για ασθενείς με ESRD που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση. Δεδομένου ότι οι ασθενείς με ESRD έχουν αυξημένο καταβολισμό πρωτεϊνών και απώλειες πρωτεϊνών και αμινοξέων ο περιορισμός της διατροφικής πρωτεΐνης μπορεί να οδηγήσει σε ενεργειακό υποσιτισμό πρωτεϊνών (PEW), έναν ισχυρό προγνωστικό παράγοντα θνησιμότητας σε αυτόν τον πληθυσμό. Αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι η φτωχή διατροφική πρόσληψη πρωτεϊνών που διαπιστώνεται με ισοδύναμο πρωτεΐνης- αζώτου κανονικοποιημένη στο σωματικό βάρος (nPNA) σχετίζεται με υψηλότερο κίνδυνο νοσηλείας και θνησιμότητας σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση. Οι κατευθυντήριες οδηγίες του NKF-KDOQI για ασθενείς σε αιμοκάθαρση συστήνουν υψηλότερη διατροφική πρόσληψη πρωτεϊνών (>1,2 g/kg ΣΒ/ημέρα) σε σύγκριση με ασθενείς με ΧΝΝ που δεν εξαρτώνται από αιμοκάθαρση. Ενώ διάφοροι δείκτες υπερθρεψίας, όπως ο αυξημένος δείκτης μάζας σώματος ή τα υψηλά επίπεδα χοληστερόλης στον ορό, έχουν επιβλαβείς συνέπειες στις καρδιαγγειακές παθήσεις και το θάνατο στο γενικό πληθυσμό,

πολλαπλές μελέτες έχουν δείξει όφελος και αύξηση της επιβίωσης σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση (Zhu, et al., 2019). Συγκεκριμένα, σε μια μελέτη της Ταιβάν με 21 χορτοφάγους ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση και 42 μη χορτοφάγους ασθενείς ως μάρτυρες, όσοι ακολούθησαν χορτοφαγικές δίαιτες παρουσίασαν δείκτες υποκλινικού υποσιτισμού πρωτεϊνών και ανεπάρκειας βιταμίνης D (Rossing, et al., 2018).

7.2.2 Πρόσληψη λίπους

Η θεραπεία της δυσλιπιδαιμίας στην κατηγορία ασθενών με ΔΝ είναι μια πολύ κρίσιμη πτυχή στη διαχείρισή τους. Ο υψηλός κίνδυνος καρδιαγγειακού συμβάματος ή ακόμα και θανάτου εξαιτίας αυτού είναι υπαρκτός για όλους τους διαβητικούς ασθενείς. Παρόλα αυτά δεν έχει καθοριστεί ξεκάθαρα ποια θα πρέπει να είναι η ποσότητα κατανάλωσης λίπους μέσα στην ημέρα. Γενικά οι κατευθυντήριες γραμμές καταλήγουν στο ότι η μείωση των κορεσμένων λιπαρών οξέων (SFA) και της πρόσληψης trans-λιπαρών συμβάλλει στη μείωση του κινδύνου καρδιαγγειακής νόσου σε ασθενείς με ΣΔ. Αυτός είναι και ο λόγος που συστήνεται τα κορεσμένα λίπη να περιορίζονται στο <7% των συνολικών ημερήσιων θερμίδων. Μια απλή ανασκόπηση στη βιβλιογραφία αποκαλύπτει ότι ο τύπος του λίπους που καταναλώνεται έχει μεγαλύτερη επίδραση στη μεταβολική κατάσταση από ό,τι η συνολική πρόσληψη λίπους καθεαυτή. Τα ωμέγα-3 και 6 πολυακόρεστα λιπαρά οξέα (PUFAs) και τα μονοακόρεστα λιπαρά οξέα (MUFAs) βρέθηκαν να έχουν ευεργετική επίδραση στις επιπτώσεις της ΔΝΝ και ΔΝ. Τα θετικά αποτελέσματα της κατανάλωσης των παραπάνω τύπων λίπους αποτελούν ο καλύτερος έλεγχος της αρτηριακής υπέρτασης και της δυσλιπιδαιμίας και σε μικροσκοπικό επίπεδο η μείωση της φλεγμονής και της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας. Μια πολυκεντρική προοπτική μελέτη των Cardenas et al με 192 ασθενείς με ΣΔτ1/2 και λευκωματουρία έδειξε πως τα άτομα που κατανάλωναν μεγαλύτερες ποσότητες SFA προς PUFA, παρουσίασαν αύξηση της λευκωματουρίας με την πάροδο του χρόνου μέσα σε περίοδο παρακολούθησης επτά ετών. Μια κοόρτη ασθενών με ΣΔτ1 από τη Δοκιμή Ελέγχου και Επιπλοκών Διαβήτη (DCCT) έδειξε ότι το απόλυτο επίπεδο λευκωματουρίας ήταν χαμηλότερο στους ασθενείς με μεγαλύτερη κατανάλωση ωμέγα-3 PUFA μακράς αλυσίδας. Ωστόσο, η κατανάλωση PUFA δεν επηρέασε τα περιστατικά λευκωματουρίας με νέα έναρξη. Ακόμα, μια μελέτη ασθενών μαρτύρων αποκάλυψε την αντιστρόφως ανάλογη σχέση μεταξύ διατροφικής πρόσληψης PUFA και ESRD, καθώς όσοι κατανάλωναν υψηλές ποσότητες PUFA είχαν μικρότερη επίπτωση ESRD. Αυτές οι παρατηρήσεις επιβεβαιώνουν δεδομένα από μελέτες στον γενικό πληθυσμό που γενικά έχουν δείξει προστατευτική επίδραση των ωμέγα-3 στα καρδιαγγειακά αποτελέσματα (Tang, et al., 2016).

7.2.3 Πρόσληψη νατρίου

Διάφορες μελέτες έχουν δείξει ότι η μειωμένη πρόσληψη νατρίου μέσω της διατροφής σχετίζεται με μειώσεις της αρτηριακής πίεσης και της πρωτεϊνουρίας σε ασθενείς με ΧΝΝ, η οποία μπορεί να

επεκταθεί σε ασθενείς με ΔΝΝ και ΔΝ. Οι τρέχουσες διατροφικές οδηγίες για ασθενείς με ΔΝ συνιστούν τον περιορισμό της διατροφικής πρόσληψης Na σε >1,5–2,3 g/ημέρα ποσότητα που αντιστοιχεί περίπου στα 5 gr χλωριούχου νατρίου (Preguiça, et al., 2020). Ωστόσο, στη βιβλιογραφία αναφέρεται ότι η υπερβολικά χαμηλή πρόσληψη νατρίου επηρεάζει δυσμενώς το μεταβολισμό της γλυκόζης και μειώνει την ευαισθησία στην ινσουλίνη. Επιπλέον, η χαμηλή διαιτητική πρόσληψη νατρίου μπορεί να δράσει σαν ερέθισμα για την ενεργοποίηση του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης και του συμπαθητικού νευρικού συστήματος, κάτι που μπορεί να αυξήσει περαιτέρω την αντίσταση στην ινσουλίνη (Yamada, 2017). Τα σημερινά δεδομένα προστάζουν ο περιορισμός του νατρίου να εξατομικεύεται, καθώς απαιτείται περαιτέρω έρευνα σε αυτόν τον τομέα (Ko, et al., 2017).

7.2.4 Πρόσληψη ενέργειας και υδατανθράκων

Οι κατευθυντήριες οδηγίες των NKF-KDOQI και της Διεθνούς Εταιρείας Νεφρικής Διατροφής και Μεταβολισμού συνιστούν συνολική ενεργειακή πρόσληψη 30–35 kcal/ανά kg ΣΒ/ημέρα, η οποία πρέπει να προσαρμόζεται στα επίπεδα φυσικής δραστηριότητας. Οι παρούσες οδηγίες αναφέρονται στον γενικότερο πληθυσμό με ΧΝΝ, είτε αυτοί είναι αιμοκαθαιρόμενοι είτε όχι, αλλά και ανεξάρτητα από τη αιτιολογία της νεφρικής βλάβης, διαβητικής ή όχι. Αναφορικά με τους ηλικιωμένους ασθενείς που κάνουν καθιστική ζωή, η ενεργειακή πρόσληψη 30 kcal/kg ΣΒ/ημέρα μπορεί να είναι επαρκής.

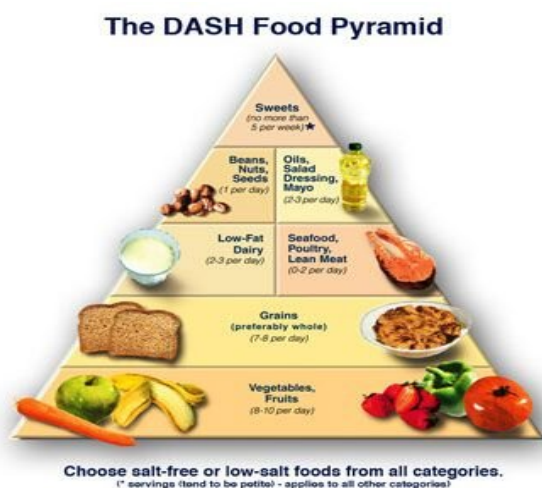
Η παχυσαρκία αποτελεί έναν σημαντικό παράγοντα κινδύνου ανάπτυξης και εξέλιξης της ΧΝΝ. Έτσι, η αποφυγή της παχυσαρκίας είναι μια βασική παράμετρος για την πρόληψη των νεφρικών νόσων. Κάποιες μελέτες έχουν δείξει ότι η παχυσαρκία σχετίζεται με υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης ΧΝΝ (Yamada, 2017). Εξαιτίας αυτών των αποτελεσμάτων προτείνεται η μέτρια μείωση βάρους, περίπου 5–10% του σωματικού βάρους σε παχύσαρκους ασθενείς με ΧΝΝ για την πρόληψη της εξέλιξης της νεφρικής νόσου. Για την επίτευξη αυτού του στόχου η άσκηση κρίνεται απαραίτητη και συνιστάται μείωση της θερμιδικής πρόσληψης κατά 500–750 kcal/ημέρα ή πιο ειδικά, πρόσληψη 1200–1500 kcal/ημέρα στις γυναίκες και 1500–1800 kcal/ημέρα στους άνδρες. Παρόλα αυτά, μια δίαιτα χαμηλή σε υδατάνθρακες που αντικαθίσταται από μια άλλη με υψηλή πρόσληψη πρωτεϊνών θα πρέπει να αποφεύγεται σε ασθενείς με ΔΝ εξαιτίας των επιβλαβών επιπτώσεων, που μπορεί να προκαλέσει. Πειραματικά μοντέλα σε ζώα έχουν δείξει ότι, ενώ οι δίαιτες με χαμηλή πρόσληψη υδατανθράκων και υψηλή πρόσληψη πρωτεΐνης οδήγησαν σε μείωση του βάρους σε ποντίκια, εκείνα που έλαβαν δίαιτες με υψηλή περιεκτικότητα σε υδατάνθρακες και χαμηλή σε πρωτεΐνες παρουσίασαν λιγότερες ασθένειες, χαμηλότερη αρτηριακή πίεση, καλύτερη ανοχή στη γλυκόζη, χαμηλότερα επίπεδα χοληστερόλης, και μεγαλύτερη διάρκεια ζωής. Τα δεδομένα παρατήρησης από το NHANES έδειξαν επίσης ότι οι συμμετέχοντες με υψηλή πρόσληψη πρωτεϊνών (20% της συνολικής θερμιδικής πρόσληψης είχαν μεγαλύτερο κίνδυνο θνησιμότητας σε σύγκριση με εκείνους που λάμβαναν το 10% της θερμιδικής πρόσληψης από πρωτεΐνη. Αυτές οι συσχετίσεις εξασθενούσαν εάν η πηγή των πρωτεϊνών ήταν φυτική.

Ωστόσο, μια άλλη μελέτη έδειξε ότι η υψηλή πρόσληψη υδατανθράκων συσχετίστηκε με υψηλότερο κίνδυνο ΧΝΝ (Ko, et al., 2017) (Keri, et al., 2018).

Τέλος, βασική θεωρείται και η πηγή από την οποία προέρχονται οι υδατάνθρακες, αφού περίπου το 45–60% της ενεργειακής πρόσληψης αφορά υδατάνθρακες. Οι υδατάνθρακες από σάκχαρα θα πρέπει να περιορίζονται σε <10% της ενεργειακής πρόσληψης. Ακόμα, τα τρόφιμα με υψηλό γλυκαιμικό δείκτη θα ήταν σωστό να αντικαθίστανται με τρόφιμα χαμηλού γλυκαιμικού δείκτη όπως δημητριακά ολικής αλέσεως, φυτικές ίνες, φρέσκα φρούτα και λαχανικά. Αυτά τα είδη τροφίμων, όμως περιορίζονται σε προχωρημένα στάδια της ΔΝ λόγω της υψηλής περιεκτικότητάς τους σε κάλιο και φώσφορο. Έτσι, συνιστάται η κατανάλωση φρούτων και λαχανικών με χαμηλή περιεκτικότητα σε κάλιο, η αποφυγή επεξεργασμένων τροφών με υψηλή περιεκτικότητα σε φώσφορο και διαδικασίες μαγειρέματος που μειώνουν τα επίπεδα καλίου και φωσφόρου στα τρόφιμα (Ko, et al., 2017).

7.2.5 Σύγκριση Συνταγογραφημένων Διατροφών

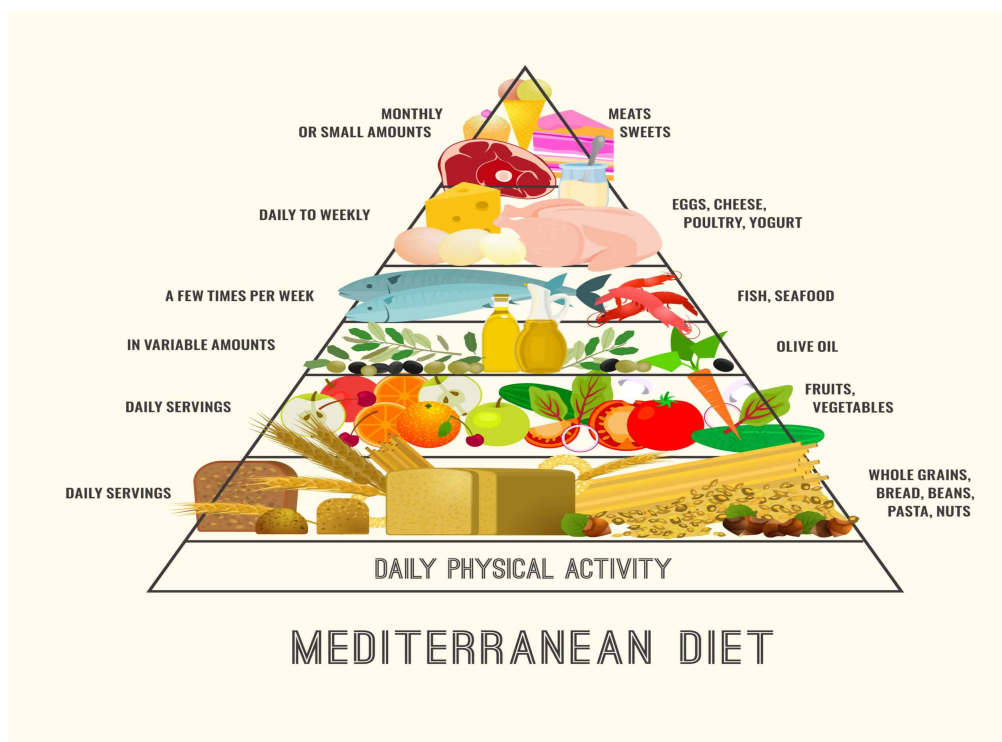
Μια συνηθισμένη τακτική σε άτομα με χρόνιες ασθένειες, όπως είναι ο ΣΔ, η αρτηριακή υπέρταση και η ΧΝΝ είναι η συνταγογράφηση διατροφών. Ίσως οι πιο διαδεδομένες από αυτές να είναι οι Διατροφικές Προσεγγίσεις για τη Διακοπή της Υπέρτασης (DASH) και μεσογειακή διατροφή. Τέτοιες δίαιτες δεν επικεντρώνονται ακριβώς σε θρεπτικές ουσίες, αλλά χαρακτηρίζονται από την κατανάλωση «υγιεινών» τροφών σε ένα γενικότερο πλαίσιο.



Εικόνες 17: Δίαιτα DASH (Google, 2021)

Οι δίαιτες DASH όπως και η μεσογειακή δίνουν έμφαση στη πρόσληψη λαχανικών, δημητριακών ολικής αλέσεως και φρούτων και φυτικών πρωτεϊνών, όπως ξηροί καρποί, σπόροι και φασόλια. Χαρακτηριστικό τους είναι η χαμηλότερη αναλογία ζωικής πρωτεΐνης και γαλακτοκομικών προϊόντων με πλήρη λιπαρά. Μελέτες της δίαιτας DASH έχουν δείξει ότι έχει ευεργετικά αποτελέσματα στην αρτηριακή πίεση και στη συχνότητα εμφάνισης ΣΔ, αν και είναι άγνωστο εάν αυτά τα αποτελέσματα οφείλονται στην περιεκτικότητά της σε πρωτεΐνη ή σε άλλα συστατικά της. Σε μια μελέτη 14.882

ασθενών με eGFR 60 mL/min/1,73 m² από την κοόρτη Atherosclerosis-Risk-In-Communities (ARIC), η διαίτα DASH συσχετίστηκε με μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης νεφρικής νόσου. Μια RCT της διαίτας DASH (που περιέχει 18% ενέργεια από πρωτεΐνη) έναντι της διαίτας ελέγχου που χορηγήθηκε σε διάστημα οκτώ εβδομάδων δεν έδειξε βελτίωση στη λευκωματουρία, ενώ μειώσεις παρατηρήθηκαν σε όσους έλαβαν διαίτα με φρούτα και λαχανικά. Η υψηλή περιεκτικότητα σε κάλιο (4,5 g/ημέρα) και φώσφορο (1,7 g/ημέρα) της διαίτας DASH μπορεί επίσης να περιορίσει την ευρεία εφαρμογή της σε προχωρημένη ΧΝΝ. Σε σύγκριση με τη διαίτα DASH, τα χαρακτηριστικά της μεσογειακής διατροφής περιλαμβάνουν υψηλή αναλογία μονοακόρεστων έναντι κορεσμένων λιπαρών με τη χρήση ελαιόλαδου, καθώς και μέτρια κατανάλωση κόκκινου κρασιού. Παρά την απεριόριστη κατανάλωση λίπους, πολλές μελέτες έδειξαν ότι είχε ως αποτέλεσμα χαμηλότερη συχνότητα εμφάνισης μειζόνων καρδιαγγειακών συμβαμάτων και ΣΔτ2. Ωστόσο, δεν υπήρχαν διαφορές στη θνησιμότητα από όλες τις αιτίες μεταξύ της διαίτας DASH και άλλων διαίτων (Ko, et al., 2017), (Sulaiman, 2019).



Εικόνας 18: Μεσογειακή Διατροφή (Google, 2021)

Η μεσογειακή διατροφή είναι μια διαδεδομένη διατροφή που έχει δώσει καλά αποτελέσματα στους ασθενείς με ΔΝ και επηρεασμένη νεφρική λειτουργία που την ακολούθησαν. Μια 15ετής μελέτη έδειξε ότι η τήρηση της μεσογειακής διατροφής συσχετίστηκε με χαμηλότερο κίνδυνο ταχείας μείωσης του GFR. Ακόμα, μια RCT έδειξε ότι η μεσογειακή διατροφή οδηγεί σε σημαντική βελτίωση του GFR μετά από δύο χρόνια κατανάλωσης. Μια σημαντική παρατήρηση είναι και το γεγονός ότι η μεσογειακή διατροφή έχει συσχετιστεί με χαμηλό κίνδυνο εμφάνισης μεταβολικού συνδρόμου μετά από

μεταμόσχευση νεφρού. Ωστόσο, παρόμοια προστατευτικά αποτελέσματα παρατηρήθηκαν σε όσους έλαβαν δίαιτες χαμηλών υδατανθράκων και λιπαρών (Sulaiman, 2019) (Tang, et al., 2016).

8. Συμπεράσματα

Η παρούσα διπλωματική εργασία μελέτησε τη Διαβητική Νεφροπάθεια και τις θεραπευτικές εξελίξεις των τελευταίων ετών σύμφωνα με επιστημονικές πηγές. Η διαβητική νεφροπάθεια είναι μια σημαντική μικροαγγειακή επιπλοκή του Σακχαρώδους Διαβήτη, η οποία παίζει καίριο ρόλο στη νοσηρότητα και στη θνησιμότητα των διαβητικών ασθενών. Αποτελεί μια από τις σημαντικότερες αιτίες ανάπτυξης χρόνιας νεφρικής νόσου και αυξάνει σημαντικά τον κίνδυνο θνησιμότητας από καρδιαγγειακά αίτια. Σε περίπτωση που η ΔΝ παραμείνει χωρίς θεραπεία, οι διαβητικοί ασθενείς σταδιακά σε μια περίοδο 20-25 ετών θα μεταπέσουν σε ΧΝΝ τελικού σταδίου. Βέβαια το μεγαλύτερο μέρος αυτών τελικά θα χάσουν τη ζωή τους, είτε λόγω της νεφρικής νόσου, είτε λόγω καρδιαγγειακών επιπλοκών.

Η διάγνωση της διαβητικής νεφροπάθειας βασίζεται στη μέτρηση της αποβολής της λευκωματίνης στα ούρα και στον εκτιμώμενο ρυθμό σπειραματικής διήθησης. Πάντα στη διάγνωση συνυπολογίζεται και η κλινική αξιολόγηση των ασθενών. Αυτές οι παράμετροι καθοδηγούν την ταξινόμηση της Διαβητικής Νεφροπάθειας σε στάδια, την πρόγνωση και τη θεραπεία των διαβητικών ασθενών. Η νεφρική βιοψία είναι ένα πολύ σημαντικό εργαλείο της διαγνωστικής διαδικασίας αποτελώντας το χρυσό κανόνα. Παρόλα αυτά, η διαγνωστική της αξία περιορίζεται στην εύρεση άλλων νεφρικών παθήσεων, λειτουργώντας διά της μεθόδου του αποκλεισμού στη διάγνωση της διαβητικής νεφροπάθειας.

Η θεραπεία της Διαβητικής Νεφροπάθειας απαιτεί μια πολύπλευρη προσέγγιση, με την εφαρμογή φαρμακευτικών παρεμβάσεων για την τροποποίηση παραγόντων, όπως τη βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου, τη μείωση της αρτηριακής πίεσης, τη ρύθμιση της υπερλιπιδαιμίας και κατ' επέκταση τη μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου. Οι συγκεκριμένες παρεμβάσεις οδηγούν στην επιβράδυνση της εξέλιξης της νόσου και συμβάλλουν στην πρόληψη της θνησιμότητας από Νεφρική Νόσο Τελικού Σταδίου και καρδιαγγειακές παθήσεις. Οι τελευταίες εξελίξεις στη φαρμακευτική θεραπεία αφορούν νέες επιλογές φαρμακευτικών ουσιών, όπως είναι οι αναστολείς των συμμεταφορέων νατρίου – γλυκόζης 2 (SGLT2 inhibitors), οι ανταγωνιστές ενδοθηλίνης, τα ανάλογα (αγωνιστές) του γλυκαγονόμορφου πεπτιδίου 1 (GLP-1) και οι ανταγωνιστές των υποδοχέων αλατοκορτικοειδών, που συμβάλλουν σημαντικά στην καλύτερη πρόγνωση των ασθενών με διαβητική νεφροπάθεια.

Για χρόνια, η αναστολή του άξονα ρενίνης - αγγειοτενσίνης – αλδοστερόνης (RAAS) με ACE-I και ARBs ήταν η μόνη θεραπευτική επιλογή που μπορούσε να δοθεί σε ασθενείς με ΔΝΝ (DKD). Αυτοί οι παράγοντες παραμένουν σίγουρα ο ακρογωνιαίος λίθος για τη διαχείριση αυτών των ασθενών, αλλά η ιατρική κοινότητα πλέον είναι σε θέση να προσφέρει κι άλλους παράγοντες, που μπορούν να συμπληρώσουν και να επεκτείνουν το όφελος του αποκλεισμού του RAAS. Τέτοιοι είναι οι αναστολείς

SGLT2, οι οποίοι κατακλύζουν με αστραπιαία ταχύτητα τον κόσμο της νεφρολογίας, με αναμφισβήτητα προστατευτικά οφέλη και εκτείνονται πέρα από τη ΔΝΝ. Επιπρόσθετα, οι αγωνιστές GLP-1, είναι οι πλέον προτιμώμενοι από του στόματος παράγοντες για τη διαχείριση των ασθενών με διαβήτη και ΧΝΝ, σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της KDIGO. Η φινερενόνη, τέλος, είναι μια πολύ ευπρόσδεκτη προσθήκη στο αναπτυσσόμενο οπλοστάσιο ενάντια στη ΔΝΝ, καθώς πλέον είμαστε πολύ κοντά σε μια θεραπεία, που με βάση τις κατευθυντήριες οδηγίες θα περιλαμβάνει αναστολείς ACE-I ή ARB, ανταγωνιστές του υποδοχέα των αλατοκορτικοειδών, αναστολείς SGLT2 και αγωνιστές GLP-1.

Οι διαβητικοί ασθενείς σήμερα, είναι πολύ τυχεροί που ζουν σε μια εποχή, όπου η θεραπευτική παρέμβαση που προσφέρεται πετυχαίνει, όχι μόνο την επιβράδυνση της εξέλιξης της ΔΝΝ, αλλά και την πρόληψη των καρδιαγγειακών επιπλοκών και τη βελτίωση της επιβίωσης.

Αυτές οι διευρυμένες θεραπευτικές επιλογές έχουν εγκαινιάσει μια νέα εποχή στη διαχείριση της διαβητικής νεφροπάθειας, με οφέλη τόσο για τους νεφρούς όσο για την καρδιά αλλά και την επιβίωση συνολικά.

Η θεραπεία πέρα από τη φαρμακευτική προσέγγιση αφορά και τον τρόπο ζωής των ασθενών. Η διατροφή των ασθενών με Διαβητική Νεφροπάθεια είναι ένα σημαντικό κομμάτι της διαχείρισής τους. Η τήρηση των διατροφικών κατευθυντήριων γραμμών μπορεί να αποτελεί πρόκληση για ασθενείς με ΔΝ που φέρουν πολλαπλές ταυτόχρονες συνοσηρότητες. Τέτοιοι ασθενείς λαμβάνουν πολύπλοκα θεραπευτικά σχήματα και δέχονται οδηγίες από πολλούς γιατρούς, κάτι που συνήθως τους ωθεί στην παράβλεψη της σωστής διατροφής που προτείνεται. Στις περιπτώσεις αυτές είναι καλό ο θεράπων ιατρός να δείχνει εμπιστοσύνη στον άρρωστο, ώστε να του δώσει την αυτοπεποίθηση να συνεχίσει. Έχει παρατηρηθεί ότι όταν ο ασθενής παρακολουθεί ο ίδιος τη διατροφή του και δέχεται συστάσεις από τους κλινικούς ιατρούς μπορεί να βελτιώσει σημαντικά τη συμμόρφωση. Η συχνή και σαφής επικοινωνία με τους ασθενείς σχετικά με τη σημασία της δίαιτας στη συνολική διαχείριση της χρόνιας νόσου μπορεί να ενθαρρύνει περαιτέρω τη συμμόρφωση. Η χρήση απλοποιημένων προσεγγίσεων και οδηγιών διατροφής, καθώς και η περιοδική παρακολούθηση της διατροφικής πρόσληψης με ερωτηματολόγια που χορηγούνται από κλινικούς ιατρούς, ιδιαίτερα διαιτολόγους, μπορεί επίσης να αυξήσει τη συμμόρφωση. Η λήψη σχολίων από τους ασθενείς σχετικά με τους προτιμώμενους τύπους τροφίμων είναι επίσης μια απαραίτητη πτυχή της επιτυχημένης διατροφικής διαχείρισης.

Υπάρχουν πολλοί τομείς σχετικά με τη διατροφική διαχείριση των ασθενών με Διαβητική Νεφροπάθεια για τους οποίους δεν υπάρχουν ξεκάθαρα δεδομένα, όπως:

1. η βέλτιστη ποσότητα πρόσληψης πρωτεϊνών από τη διατροφή,
2. οι προτιμώμενοι τύποι και ποσότητες διαιτητικών λιπών,

3. ο ρόλος των σύνθετων τροφών με υδατάνθρακες,
4. η ιδανική αναλογία τύπων τροφίμων σε δίαιτες για ΔΝ και
5. τον αντίκτυπο της «υγιεινής διαίτας», όπως η DASH και η μεσογειακή διαίτα στα αποτελέσματα σε ασθενείς με μέτρια έως προχωρημένη ΧΝΝ.

Θα πρέπει επίσης να σημειωθεί, ότι οι ασθενείς με προχωρημένη ΔΝ που εξελίσσεται σε νεφρική νόσο τελικού σταδίου (ESRD) μπορεί να εμφανίσουν αυθόρμητη υποχώρηση της υπογλυκαιμίας, ομαλοποίηση των επιπέδων γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης και συχνά υπογλυκαιμικά επεισόδια που απαιτούν τη διακοπή των αντιδιαβητικών φαρμάκων. Το παραπάνω φαινόμενο αναφέρεται στη βιβλιογραφία ως «burn out diabetes» και απαιτούνται περαιτέρω μελέτες για να προσδιοριστεί η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα των διατροφικών περιορισμών σε αυτόν τον πληθυσμό. Δεδομένης της υψηλής νοσηρότητας και θνησιμότητας των ασθενών με ΔΝ, καθώς και τη μεγάλη σημασία της διατροφικής κατάστασης στον ευρύτερο πληθυσμό με ΧΝΝ, μελλοντικές μελέτες που θα καθορίζουν τη βέλτιστη διατροφική διαχείριση αυτού του πληθυσμού μπορεί να έχουν σημαντικό αντίκτυπο στη βελτίωση της υγείας και της επιβίωσης αυτού του πληθυσμού.

Αναφορικά με τον συνδυαστικό ρόλο φαρμάκων και διατροφής στην εξέλιξη και αντιμετώπιση της Διαβητικής Νεφροπάθειας δεν υπάρχουν ξεκάθαρα βιβλιογραφικά δεδομένα. Ο αναγνώστης μελετώντας την παραπάνω εργασία μπορεί να αντιληφθεί τη σημαντικότητα των δύο αυτών πυλώνων της θεραπείας. Η διαχείριση της Διαβητικής Νεφροπάθειας απαιτεί πέρα από τη φαρμακευτική αγωγή, που είναι και η πιο διαδεδομένη θεραπευτική παρέμβαση, και ένα εξατομικευμένο διατροφικό πρόγραμμα, το οποίο θα δρα υποστηρικτικά στη φαρμακευτική θεραπεία χωρίς να επιβαρύνει περεταίρω τον οργανισμό του ασθενούς.

9. Βιβλιογραφία

- Koye, D. N. και συν., 2017. Incidence of chronic kidney disease among people with diabetes: a systematic review of observational studies. *Diabetic Medicine*, Ιούλιος, 34(7), pp. 887-901.
- Varghese, R. T. & Jialal, I., 2021. *StatPearls*. [Ηλεκτρονικό].
- Zhang, J., Liu, J. & Qin, X., 2017. *Advances in early biomarkers of diabetic nephropathy*. [Ηλεκτρονικό] Available at: <https://www.scielo.br/j/ramb/a/rrSknxztbqBNCKg4yrDZf5Q/?lang=en> [Πρόσβαση 2021].
- Alexandrou, M.-E. και συν., 2019. Effects of mineralocorticoid receptor antagonists in proteinuric kidney disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Hypertension*, 37(12), pp. 2307-2324.
- Ali, M. K. και συν., 2018. Cardiovascular and renal burdens of prediabetes in the USA: analysis of data from serial cross-sectional surveys, 1988–2014. *The lancet Diabetes & endocrinology*, Μάιος, 6(5), pp. 392-403.
- American Diabetes Association, 2019. Classification and diagnosis of diabetes: standards of medical care in diabetes—2019. *Diabetes care*, 1 Ιανουάριος, Τόμος 42, p. 13–28.
- American Diabetes Association, 2019. Microvascular complications and foot care: standards of medical care in diabetes—2019. *Diabetes Care*, 1 Ιανουάριος, pp. 124-138.
- Ames, M. K., Atkins, C. E. & Pitt, B., 2019. The renin-angiotensin-aldosterone system and its suppression. *Journal Of Veterinary Medicine*, 33(2), pp. 363-382.
- Aufman, J. & Herrera, G., 2014. Renal structure changes in type 1 and 2 Diabetes Mellitus: Pathology, Pathogenesis and Clinical Correlations in Lerma EV. *Springer: Diabetes and Kidney Disease*, p. 17.
- Barrett, K. E., Barman, S. M., Boitano, S. & Brooks, H. L., 2014. *Ganog's Ιατρική Φυσιολογία*. 2η Ελληνική Βελτιωμένη επιμ. σ.Ι.: Ιατρικές Εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδης.
- Bell, D. S., 2003. Diabetic Cardiomyopathy. *Diabetic Care*, 26 Οκτώβριος, pp. 2949-2951.
- Benigni, A., 1995. Defining the role of endothelins in renal pathophysiology on the basis of selective and unselective endothelin receptor antagonist studies. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*, 4(4), pp. 349-353.
- Blythe, W. B., 1983. Captopril and Renal Autoregulation. *The New England Journal Of Medicine*, pp. 390-391.
- Buonafine, M., Bonnard, B. & Jaisser, F., 2018. Mineralocorticoid Receptor and Cardiovascular Disease. *American Journal of Hypertension*, 31(11), p. 1165–1174.
- CDC National Center for Health Statistics, 2013. *National diabetes fact sheet: national estimates and general information on diabetes and prediabetes in the United States*. [Ηλεκτρονικό] Available at: <http://www.cdc.gov/nchs/nhanes.htm>. [Πρόσβαση 15 Ιανουάριος 2020].

- Chen, . S., Khoury, C. & Ziyadeh, F. N., 2013. Pathophysiology and Pathogenesis of Diabetic Nephropathy. Στο: *Seldin and Giebisch's The Kidney*. s.l.:Academic Press, pp. 2605-2632.
- Christiansen, J. S., Gammelgaard, . J., Frandsen, M. & Parving, H.-H., 1981. Increased Kidney Size, Glomerular Filtration Rate and Renal Plasma Flow in Short-Term Insulin-Dependent Diabetics. *Diabetologia*, Issue 20, pp. 451-456.
- Drake, R. L., Wayne, V. & Mitchell, A. W. M., 2021. *Greys Anatomy For Student*. 3η Έκδοση επιμ. Λονδίνο: Ελληνικές Εκδόσεις.
- Eckel, R. H., Kahn, R., Robertson, R. M. & Rizza, R. A., 2006. Preventing cardiovascular disease and diabetes: a call to action from the American Diabetes Association and the American Heart Association. *Diabetes Care*, Ιούλιος.
- eclass.uoa.gr, 2021. *Σπειραματονεφρίτιδες*. [Ηλεκτρονικό] [Πρόσβαση 20 Μάρτιος 2021].
- Flyvbjerg , A., 2004. The role of growth hormone in the pathogenesis of diabetic kidney disease. *Pediatric Endocrinology Reviews*, Αύγουστος, pp. 525-529.
- Gerstein, H. C. και συν., 2021. Cardiovascular and Renal Outcomes with Efglenatide in Type 2 Diabetes. *The New England Journal Of Medicine*, pp. 896-907.
- Gomez-Sanchez, E. & Gomez-Sanchez, C. E., 2014. The Multifaceted Mineralocorticoid Receptor. 4(3), p. 965–994.
- Google, 2021. *Πρωτείνες*. [Ηλεκτρονικό] [Πρόσβαση 2021].
- Hasan, R. και συν., 2020. Canagliflozin ameliorates renal oxidative stress and inflammation by stimulating AMPK–Akt–eNOS pathway in the isoprenaline-induced oxidative stress model. *Scientific Report*.
- He, F. και συν., 2013. Diabetic retinopathy in predicting diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes and renal disease: a meta-analysis. *Diabetologia*, 12 Μάρτιος, Τόμος 56, p. 457–466.
- Hommel, E. και συν., 1986. Effect of captopril on kidney function in insulin-dependent diabetic patients with nephropathy. *The British Journal Of Medicine*.
- Jiang , S. και συν., 2018. Accuracy of hematuria for predicting non-diabetic renal disease in patients with diabetes and kidney disease: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes research and clinical practice*, 17 Ιούλιος, Τόμος 143, pp. 288-300.
- KDIGO, 2013. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Official Journal of the International Society of Nephrology*, Ιαουάριος, 3(1), pp. 1-163.
- Keri, K. C., Samji, N. S. & Blumenthal, S., 2018. Diabetic nephropathy: newer therapeutic perspectives. *Journal of Community Hospital Internal Medicine*, 23 Αύγουστος.
- Khoury, C., Chen , S. & Ziyadeh, . F. N., 2015. Pathophysiology of Diabetic Nephropathy. Στο: *Chronic Renal Disease*. s.l.:Academic Press., pp. 151-162.

- Ko, G. J., Kalantar-Zadeh, K., Goldstein-Fuchs, J. & Rhee, C. M., 2017. Dietary Approaches in the Management of Diabetic Patients with Kidney Disease. *MDPI: Nutrients*, 66(3).
- Kristensen, . S. και συν., 2019. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *The Lancet*, p. 776–785.
- Lewis, E. J. και συν., 2001. Renoprotective Effect of the Angiotensin-Receptor Antagonist Irbesartan in Patients with Nephropathy Due to Type 2 Diabetes. *The New England Journal Of Medicine*, pp. 851-860.
- Merlin C., T. και συν., 2015. *Diabetic kidney disease*. [Ηλεκτρονικό]
Available at: <https://www.nature.com/articles/nrdp201518>
[Πρόσβαση 2021].
- Mogensen, C. E., Christensen, C. K. & Vittinghus, E., 1983. The Stages in Diabetic Renal Disease With Emphasis on the Stage of Incipient Diabetic Nephropathy. *Diabetes*, Ιούνιος, 32(2), p. 64–78.
- Montinaro, V. & Cicardib, M., 2020. ACE inhibitor-mediated angioedema. *International Immunopharmacology*, Τόμος 78.
- Najafian, B., Alpers, C. E. & Fogo, A. B., 2011. Pathology of human diabetic nephropathy. *Contrib Nephrol*, Τόμος 170, pp. 36-47.
- National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 2012. *USRDS 2012 Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States*. [Ηλεκτρονικό]
Available at: <http://www.usrds.org/atlas.aspx>
[Πρόσβαση 20 Μαρτιος 2021].
- Nielsen, . S., Tae-Hwan , K. & Fenton, . R., 2019. *Brenner and Rector's The Kidney*. 11η Έκδοση επιμ. s.l.:s.n.
- Preguiça, I. και συν., 2020. Diet-Induced Rodent Models of Diabetic Peripheral Neuropathy, Retinopathy and Nephropathy. *MDPI: Nutrients*, 12(1).
- Rossing, P., Persson, F. & Frimodt-Moller, M., 2018. Prognosis and treatment of diabetic nephropathy: Recent advances and perspectives. *Néphrologie & Thérapeutique*, Απρίλιος, pp. 31-37.
- Sandilands, E. A., Dhaun, N., Dear, J. W. & Webb, D. J., 2013. Measurement of renal function in patients with chronic kidney disease. *British Journal of Clinical Pharmacology*, Οκτώβριος, 36(4), pp. 504-515.
- Sawaf, H. και συν., 2022. Therapeutic Advances in Diabetic Nephropathy. *Journal Of Clinical Medicine*, 11(2), pp. 378-390.
- Schmitz , A., Christensen, T. & Taagehoej Jensen, F., 2009. Glomerular filtration rate and kidney volume in normoalbuminuric non-insulin-dependent diabetics-lack of glomerular hyperfiltration and renal hypertrophy in uncomplicated NIDDM. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*, 49(2), pp. 103-108.

Selby , N. M. & Taal, M. W., 2020. An updated overview of diabetic nephropathy: Diagnosis, prognosis, treatment goals and latest guidelines. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, Απρίλιος, 22(1), pp. 3-15.

Selby, N. M. & Taal, M. W., 2020. An updated overview of diabetic nephropathy: Diagnosis, prognosis, treatment goals and latest guidelines. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 22 Απρίλιος, 22(1), pp. 3-15.

Shen, Z., Fang, Y., Xing, T. & Wang , F., 2017. Diabetic Nephropathy: From Pathophysiology to Treatment. *Journal of Diabetes Research*, 23 Οκτώβριος.

Sulaiman, M. K., 2019. Diabetic nephropathy: recent advances in pathophysiology and challenges in dietary management. *Diabetology & Metabolic Syndrome*, 11(7).

Tang, S. C., Chan, G. C. & Lai, K. N., 2016. Recent advances in managing and understanding diabetic nephropathy. *F1000Research*.

Tervaert, T. W. C. και συν., 2010. Pathologic Classification of Diabetic Nephropathy. *Journal Of American Society Of Nephrology*, Απρίλιος, 21(4), pp. 556-563.

Tye, S. C., Denig, P. & Heerspink, H. J. L., 2021. Precision medicine approaches for diabetic kidney disease: opportunities and challenges. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 36(2), pp. 336-339.

Umanath , K. & Lewis , J. B., 2018. Update on Diabetic Nephropathy: Core Curriculum 2018. *American Journal of Kidney Diseases*, 1 Ιούνιος, 71(6), pp. 884-895.

Vassalotti, J. A., Stevens, L. A. & Levey, A. S., 2007. Testing for chronic kidney disease: a position statement from the National Kidney Foundation. *American Journal Of Renal Deseases*, Αύγουστος, 50(2), pp. 169-180.

White, . K., Marshall , S. & Bilous , R., 2008. *Prevalence of atubular glomeruli in type 2 diabetic patients with nephropathy*, s.l.: s.n.

WHO, 2021. *Diabetes*. [Ηλεκτρονικό].

wikipedia, 2021. *Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1*. [Ηλεκτρονικό]

Available at:

https://el.wikipedia.org/wiki/%CE%A3%CE%B1%CE%BA%CF%87%CE%B1%CF%81%CF%8E%CE%B4%CE%B7%CF%82_%CE%B4%CE%B9%CE%B1%CE%B2%CE%AE%CF%84%CE%B7%CF%82_%CF%84%CF%8D%CF%80%CE%BF%CF%85_1

Williams, D. M. & Evans , M., 2020. Semaglutide: Charting New Horizons in GLP-1 Analogue Outcome Studies. *Diabetes Therapy*, Τόμος 11, p. 2221–2235.

Yamada, S., 2017. Paradigm Shifts in Nutrition Therapy for Type 2 Diabetes– Nutrition Therapy for Diabetes. *The Keio Journal of Medicine*, 66(3), pp. 33-43.

Zhang, J., Long, J. & Jiang, W., 2016. Trends in chronic kidney disease in China. *The New England Journal of Medicine*, pp. 905-906.

Zhu, H.-g. και συν., 2019. Efficacy of low-protein diet for diabetic nephropathy: a systematic review of randomized controlled trials. *BMC:Lipids in Health and Disease*, Τόμος 17.

Αργυρίου, Κ., 2020. *Η παχυσαρκία ως παράγοντας κινδύνου εμφάνισης καρκίνου παχέος εντέρου*. Λάρισα: ΠΜΣ-Η Διατροφή στην Υγεία και την Νόσο.

Βλάχος, Α., 2018. *Atlantea.news*. [Ηλεκτρονικό]
Available at: https://atlantea.news/ogkoi_ton_nefron/
[Πρόσβαση 20 Μάρτιος 2020].

Δημητριάδης, Γ. και συν., 2019. ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ: Διάγνωση-Θεραπεία. *ΕΠΙΤΡΟΠΗ ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΤΗΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗΣ ΔΑΠΑΝΗΣ, ΤΗΝ ΟΛΟΚΛΗΡΩΣΗ ΤΩΝ ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΩΝ/ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΩΝ ΚΑΙ ΤΗ ΔΗΜΙΟΥΡΓΙΑ ΜΗΤΡΩΩ ΑΣΘΕΝΩΝ*, Απρίλιος.

Ιωαννίδης, Η., 2007. *Επίτομη κλινική νεφρολογία*. Θεσσαλονίκη: Ροτόντα.

Κανέλλος, Ι. Δ., 2015. *Γενική Χειρουργική*. Θεσσαλονίκη: Ροτόντα.

Καραγιάννης, Α., 2019. *Εσωτερική Παθολογία*. Θεσσαλονίκη: University Studio Press.

Μητράκου, Α., 2016. *Παθοφυσιολογία του Σακχαρώδη Διαβήτη 2*. [Ηλεκτρονικό]
Available at: <https://slideplayer.gr/slide/11244805/>

Όμιλος Ιατρικού Αθηνών, 2020. *Διαβητική Νεφροπάθεια*. [Ηλεκτρονικό].

Παπαδημητρίου, Μ., 1998. *Εσωτερική Παθολογία*. Θεσσαλονίκη: University Studios Press.

Ριζούλης, Α., 2021. *ΙΑΣΩ Θεσσαλίας*. [Ηλεκτρονικό]
Available at: <https://www.iasothesalias.gr/item/20-%CE%B4%CE%B9%CE%B1%CE%B2%CE%AE%CF%84%CE%B7%CF%82>

Σπανού, Ε., Καραντζής, Ι. & Ιατρού, Χ., 2009. Μικρολευκωματινουρία και διαβητική νεφροπάθεια. *Επιδημιολογία, προγνωστική σημασία, πρόληψη*. *ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE*, 26(3), pp. 316-330.

