



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ - ΤΜΗΜΑ
ΙΑΤΡΙΚΗΣ**



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΟ ΕΤΟΣ 2017-2018

**ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΤΗΣ ΣΧΕΣΗΣ ΜΕΤΑΞΥ ΤΗΣ RETINOL BINDING PROTEIN-4
ΚΑΙ ΤΗΣ ΑΝΤΙΣΤΑΣΗΣ ΣΤΗΝ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗ
ΣΤΟΝ ΑΙΜΟΚΑΘΑΙΡΟΜΕΝΟ ΠΛΗΘΥΣΜΟ.**

ΒΑΣΙΛΕΙΟΣ ΠΑΠΑΒΑΣΙΛΕΙΟΥ MD, MSc

Ειδικός Παθολόγος

Consultant in Stroke Medicine, Leeds Teaching Hospitals NHS Trust, Leeds, UK

Senior Lecturer (Honorary), School of Medicine, University of Leeds, Leeds, UK

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

Υποβλήθηκε στη Σχολή Επιστημών Υγείας στο Τμήμα Ιατρικής - Πανεπιστημίου
Θεσσαλίας

Τομέας Παθολογίας

Νεφρολογική Κλινική Γενικού Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Λάρισας

Διευθυντής: Καθηγητής Παθολογίας/Νεφρολογίας Ιωάννης Στεφανίδης

Λάρισα, 2017

© **Βασίλειος Παπαβασιλείου**

Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής από το Τμήμα Ιατρικής της Σχολής Επιστημών Υγείας του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας δεν υποδηλώνει αποδοχή των απόψεων του συγγραφέα (Νόμος 5343/32, άρθρο 202, παράγραφος 2)

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ	5
ΠΕΡΙΛΗΨΗ	7
ABSTRACT	9
Κατάλογος Εικόνων και Πινάκων	11
Ονόματα και Ιδιότητες των μελών της Τριμελούς και Επταμελούς Εξεταστικής Επιτροπής	11
Σύντομο βιογραφικό σημείωμα.....	14
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	24
1.1 Σκοπός.....	26
1.2 Ερευνητικές Υποθέσεις.....	26
1.3 Περιορισμοί της έρευνας.....	26
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑΣ	28
2.1 Φυσιολογία των νεφρών	29
2.2 Νεφρική Ανεπάρκεια	31
2.3 Παθολογία του νεφρού	31
2.3.1 Οξεία Νεφρική Ανεπάρκεια.....	32
2.3.2 Χρόνια Νεφρική Νόσος (ΧΝΝ)	32
2.3.3 Χρόνια Νεφρική Νόσο Τελικού Σταδίου	33
2.4 Τρόποι Αντιμετώπισης της ΧΝΝ	33
2.4.1 Η περιτοναϊκή κάθαρση	34
2.4.2 Αιμοκάθαρση.....	35
2.4.3 Ποιότητα αιμοκάθαρσης και δείκτες απόδοσης.....	36
2.4.4 Παράγοντες που επηρεάζουν την ποιότητα της αιμοκάθαρσης	37
2.5 Διαταραχές των δεικτών υγείας ασθενών με ΧΝΝ τελικού σταδίου	40
2.5.1 Συνοδά Νοσήματα.....	40
2.5.2 Αντίσταση στην Ινσουλίνη και Μεταβολικό Σύνδρομο	42
2.6 Μεταβολισμός της Γλυκόζης στη Χρόνια Νεφρική Ανεπάρκεια	46
2.7 Η Δεσμεύουσα-τη-Ρετινόλη Πρωτεΐνη-4 (RBP-4).....	54
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3: ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ	64

3.1 Σχεδιασμός της μελέτης	65
3.2 Οριοθετήσεις και περιορισμοί της έρευνας	65
3.3 Επιτροπή Δεοντολογίας	65
3.4 Μετρήσεις Πειραματικής Διαδικασίας:	66
3.5 Μετρήσεις Ανθρωπομετρικών Χαρακτηριστικών	66
3.6 Αιμοληψίες- Δείκτες Μέτρησης:	67
3.6.1 RBP-4	68
3.6.2 Γλυκόζη	69
3.6.3 Ινσουλίνη	69
3.6.4 HbA1c	70
3.7 Μέτρηση αντίστασης στην ινσουλίνη	70
3.8 Προσδιορισμός του Ρυθμού Σπειραματικής Διήθησης	71
3.8.1 Εξίσωση Cockcroft–Gault	71
3.8.2 Μελέτη Τροποποίησης της Διατροφής στη Νεφρική Νόσο (MDRD)	72
3.9 Έλεγχος Ποιότητας Αιμοκάθαρσης	74
3.9.1 URR	74
3.9.2 Kt/V	74
3.10 Στατιστική Ανάλυση	75
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4: ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	77
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5: ΓΕΝΙΚΑ ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ - ΣΥΖΗΤΗΣΗ	90
ΚΕΦΑΛΑΙΟ: 6 ΕΠΙΛΟΓΟΣ	97
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7: ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	100
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑΤΑ	109
Παράρτημα 1: Υπεύθυνη Δήλωση Ασθενών	110
Παράρτημα 2: Υπεύθυνη Δήλωση Υγιών Εθελοντών	112
Παράρτημα 3: Δημοσίευση Πιλοτικών Αποτελεσμάτων	114

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Ευχαριστώ πρωτίστως τη Νεφρολογική Κλινική του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Λάρισας και ιδιαίτερα τον Διευθυντή Καθηγητή Ιωάννη Στεφανίδη για την ευκαιρία που μου έδωσε να εκπονήσω αυτή τη διατριβή.

Επίσης εκφράζω τις θερμές μου ευχαριστίες σε όλους όσους συνέβαλαν ουσιαστικά στην εκπόνηση και την ολοκλήρωση αυτής της διατριβής.

Οι εμπειρίες και η γνώση που απέκτησα σε όλα αυτά τα χρόνια είναι σίγουρα πολλές και ανεκτίμητες και είμαι βέβαιος ότι θα αποτελέσουν στέρεη βάση για την μετέπειτα επαγγελματική μου εξέλιξη. Η περίοδος των διδακτορικών σπουδών μού έδωσε τη δυνατότητα να βελτιώσω τον χαρακτήρα, την προσωπικότητα και την όλη επιστημονική μου συγκρότηση. Κυρίως όμως μου έδωσε την ευκαιρία να κατανοήσω πλήρως τον επιστημονικό και ερευνητικό τρόπο σκέψης και εργασίας, παράμετρο απαραίτητη για την έγκυρη προσέγγιση και επίλυση επιστημονικών προβλημάτων και ερωτημάτων.

Όλα τα παραπάνω δεν θα μπορούσαν να πραγματοποιηθούν εάν στα χρόνια των διδακτορικών μου σπουδών δεν συνεργαζόμουν με τους σπουδαίους επιστήμονες και αξιόλογους ανθρώπους στα διάφορα εργαστήρια και τμήματα του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου αλλά και το Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας γενικά, όπου πέρασα το μεγαλύτερο μέρος του χρόνου μου.

Ευχαριστώ θερμά τους επιβλέποντες καθηγητές της τριμελούς επιτροπής της διδακτορικής μου διατριβής, Δρ. Ιωάννη Στεφανίδη, Δρ. Βασίλειο Λιακόπουλο και Δρ. Αλεξάνδρα Μπαργιώτα για τη βοήθεια, τις συμβουλές και την καθοδήγηση τους κατά την διάρκεια της όλης προσπάθειας. Ευγνώμων αισθάνομαι απέναντι και στο Δρ. Γεώργιο Κουκούλη, μέλος της αρχικής σύνθεσης της τριμελούς επιτροπής, ο οποίος και μου δίδαξε με ξεχωριστό ζήλο, μεράκι και σχολαστικότητα τόσο τα μυστικά του εργαστηρίου όσο και την ορθή ερμηνεία των μετρήσεων. Επίσης ιδιαίτερες ευχαριστίες θέλω να εκφράσω στην Προϊσταμένη της Μονάδας Τεχνητού Νεφρού στο Π.Γ.Ν. Λάρισας, κα Νίκη Ουσταμπασίδου, καθώς και στο νοσηλευτικό προσωπικό της Μονάδας για την πολύτιμη βοήθεια τους τόσο στη φάση συλλογής των δειγμάτων όσο και στην υπόλοιπη πορεία της έρευνας. Ξεχωριστή μνεία θα ήθελα να κάνω στο φίλο και συνεργάτη Δρ. Γιώργο Σακκά για τις χρήσιμες συζητήσεις και επισημάνσεις κατά τη διάρκεια των ετών αυτών, τη συμβολή του σε πολύ σημαντικά σημεία της διατριβής και κυρίως την επιμονή του να με κάνει κοινωνό βασικών γνώσεων της στατιστικής επιστήμης.

Ευχαριστώ θερμά τους ασθενείς των μονάδων και τους υγιείς εθελοντές, οι οποίοι δέχτηκαν να συμμετάσχουν εθελοντικά στα διάφορα πρωτόκολλα και προγράμματα, βοηθώντας με έτσι να πραγματοποιήσω την παρούσα έρευνα στα

πλαίσια των διδακτορικών μου σπουδών. Χωρίς την συμμετοχή τους η διατριβή δεν θα ήταν δυνατόν να υλοποιηθεί.

Ένα μεγάλο ευχαριστώ θα ήθελα να πω στους γονείς μου Γιώργο και Χρύσα για την αμέριστη στήριξη και την υπομονή που επέδειξαν, σεβόμενοι τις όποιες αποφάσεις μου σε όλη τη διάρκεια των σπουδών μου.

Τέλος, ευχαριστώ με όλη μου την καρδιά τον άνθρωπο με τον οποίο πέρασα το μεγαλύτερο μέρος της όλης διαδικασίας, τη σύζυγό μου Βάσω, για την αποτελεσματική στήριξη της οικογένειάς μας σε περιόδους που ήμουν πλήρως απορροφημένος με την εκπόνηση της διατριβής.

Σας ευχαριστώ όλους,

Βασίλειος Παπαβασιλείου

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Η δεσμεύουσα-τη-ρετινόλη πρωτεΐνη 4 (Retinol Binding Protein 4 - RBP-4) είναι η μοναδική, ειδική πρωτεΐνη-μεταφορέας της ρετινόλης (βιταμίνη Α) στο αίμα και ως πρόσφατα η μόνη γνωστή της λειτουργία ήταν η μεταφορά της ρετινόλης στους ιστούς. Νεότερες μελέτες έχουν δείξει ότι η RBP-4 φαίνεται να εμπλέκεται στην εμφάνιση της χρόνιας φλεγμονής καθώς και στην ανάπτυξη της αντίστασης της ινσουλίνης. Η αντίσταση στην ινσουλίνη και η χρόνια φλεγμονή είναι συνήθεις χρόνιες καταστάσεις σε ασθενείς με τελικού σταδίου νεφρική νόσο (XNN) που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση. Ωστόσο, δεν είναι γνωστό κατά πόσο τα επίπεδα της RBP-4 είναι αυξημένα στους ασθενείς με XNN τελικού σταδίου και εάν σχετίζονται με παράγοντες που εμπλέκονται στην ανάπτυξη της αντίστασης στην ινσουλίνη.

Σκοπός: Ο σκοπός λοιπόν της παρούσας μελέτης ήταν να εξετάσει τα επίπεδα της RBP-4 στους αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς και να διερευνήσει την πιθανότητα συσχέτισης των επιπέδων της με την αντίσταση στην ινσουλίνη, σε ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου υπό αιμοκάθαρση.

Μεθοδολογία: Συμμετέχοντες αναζητήθηκαν μεταξύ των ασθενών με XNN τελικού σταδίου (ομάδα HD), οι οποίοι βρίσκονταν υπό συστηματική αιμοκάθαρση στη Μονάδα Τεχνητού Νεφρού του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Λάρισας και “υγιών” εθελοντών από την ευρύτερη περιοχή της Θεσσαλίας. Οι εθελοντές και των 2 ομάδων έπρεπε να πληρούν όλα τα κριτήρια εισαγωγής στη μελέτη. Μετά την έγγραφη συγκατάθεσή τους συμμετείχαν σε μια σειρά από δοκιμασίες και εξετάσεις για την αξιολόγηση της κλινικής τους εικόνας, σωματικής σύστασης, ορμονικού προφίλ, αιματολογικών και βιοχημικών παραμέτρων, των επιπέδων αντίστασης στην ινσουλίνη με τον δείκτη Homeostasis Model Assessment Insulin Resistance Index (HOMA-IR) και των επιπέδων της RBP-4 πρωτεΐνης. Η μελέτη είχε έγκριση από την Επιτροπή Βιοηθικής και Δεοντολογίας του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Λάρισας και από την Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας.

Αποτελέσματα: Στην παρούσα μελέτη συμμετείχαν 35 ασθενείς με ΧΝΝ τελικού σταδίου (ομάδα HD, 12Α/13Θ, 53,8±18,1 έτη) και 27 υγιείς συμμετέχοντες (ομάδα CON, 16Α/11Θ, 52,1±13,2 έτη) με φυσιολογικές τιμές κρεατινίνης. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι οι αιμοκαθαιρόμενοι ασθενείς έχουν σημαντικά αυξημένα τα επίπεδα της RBP-4 σε σχέση με την ομάδα ελέγχου. Τα επίπεδά της δεν συσχετίστηκαν στατιστικά σημαντικά με τα επίπεδα αντίστασης στην ινσουλίνη αλλά κυρίως με παράγοντες όπως η γλυκόζη νηστείας, η ολική χοληστερόλη, τα επίπεδα σιδήρου καθώς και οι θυρεοειδικές ορμόνες και η παραθορμόνη. Ο δείκτης HOMA-IR βρέθηκε να σχετίζεται με τα σωματομετρικά χαρακτηριστικά των ασθενών.

Συμπεράσματα: Τα επίπεδα της RBP-4 είναι αυξημένα στους αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς. Φαίνεται δε πως η πρωτεΐνη αυτή εμπλέκεται σε μεταβολικά μονοπάτια χρόνιας φλεγμονής. Δεν βρέθηκε ωστόσο κάποια σημαντική συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων της RBP-4 και της αντίστασης στην ινσουλίνη, όπως αυτή αξιολογήθηκε από τον δείκτη HOMA-IR. Συμπερασματικά, τα επίπεδα της RBP-4 θα μπορούσαν να αποτελέσουν ένα σημαντικό δείκτη για την αξιολόγηση του μεταβολικού προφίλ των αιμοκαθαιρόμενων ασθενών και δυνητικά να θεωρηθούν ένα υποστηρικτικό προγνωστικό εργαλείο για την παρακολούθηση της υγείας των ασθενών με χρόνια νεφρική νόσο.

ABSTRACT

Introduction: The Retinol Binding Protein-4 (RBP-4) is a unique, special protein-carrier of retinol (vitamin A) in blood and until recently, the only known function was the transport of retinol in various tissues. Recent studies have shown that the RBP-4 seems to be involved in the onset of chronic inflammation and the development of insulin resistance. Insulin resistance and chronic inflammation are very common in patients with chronic conditions especially in those with end-stage kidney disease (CKD) receiving dialysis. However, it is not known whether the levels of RBP-4 are elevated in end stage renal disease (ESRD) patients and whether those levels are associated with factors involved in the development of insulin resistance.

Purpose: The aim of the current study was to examine the levels of RBP-4 in hemodialysis patients and to explore the possibility of the association – if any - with insulin resistance.

Methodology: Participants were identified among the patients with ESRD who were under a regular Hemodialysis (HD) program in the Renal Replacement Unit of Larissa University Hospital and “healthy” adult volunteers from the region of Thessaly. Volunteers in both groups had to fulfil all the inclusion criteria of this study. After providing written informed consent they participated in a series of tests to assess the aspects related to overall health, body composition, hormonal profile, haematological and biochemical parameters, the levels of insulin resistance by Homeostasis Model Assessment index Insulin Resistance Index (HOMA-IR) and the levels of RBP-4 in the blood. The study was approved by the local Ethical Committee at the University Hospital of Larissa and the University of Thessaly.

Results: 35 HD patients (HD-group 12M/13F, 53.8 ± 18.1 years) and 27 healthy participants (CON-Group, 16M/11F, 52.1 ± 13.2 years) without any known kidney diseases and normal creatinine values. The results showed that HD patients have significantly elevated levels of RBP-4 compared to the control group. The level of RBP-4 was not correlated significantly with the HOMA score, but only with fasting glucose, total cholesterol, iron levels, the thyroid and parathyroid hormone levels. HOMA-IR index was positively associated with anthropometric characteristics of the HD patients.

Conclusions: The level of RBP-4 found to be elevated in the HD patients, while it seems that this protein is involved in metabolic pathways of chronic inflammation. However there is no strong evidence to denote any involvement of the levels of RBP-4 in the

development of insulin resistance, as those assessed by the HOMA-IR index. In conclusion, the levels of RBP-4 have the potential to become an important factor for the evaluation of the metabolic profile of the HD patients and potentially be considered a supporting prognostic tool for monitoring the health of patients with chronic kidney diseases.

Κατάλογος Εικόνων και Πινάκων

Εικόνες

Εικόνα 1 - Ανατομία του νεφρού	29
Εικόνα 2 - Η διαδικασία της αιμοκάθαρσης	35
Εικόνα 3 - Πιθανοί μηχανισμοί ανάπτυξης ινσουλινο-αντίστασης στη ΧΝΝ.	50
Εικόνα 4 - Σχηματική απεικόνιση του μεταβολισμού της VitA, στην οποία περιγράφεται και η μεταφορά του μορίου από το ήπαρ στην περιφέρεια μέσω του συμπλέγματος RBP-TTR	55
Εικόνα 5 - Σχηματική απεικόνιση της τρισδιάστατης δομής του holο-RBP των θηλαστικών	58
Εικόνα 6 - Σχηματική απεικόνιση του προτεινόμενου μηχανισμού δράσης, του προερχόμενου εκ του λιπώδους ιστού RBP-4 στον μεταβολισμό της γλυκόζης στο ήπαρ και τον μυϊκό ιστό.....	59
Εικόνα 7 - Σχηματική περιγραφή της σχέσης μεταξύ μεταβολισμού γλυκόζης σε γραμμωτούς μύες και ήπαρ – GLUT4 λιποκυττάρων – RBP-4.....	62
Εικόνα 8 - Σχηματική απεικόνιση της μεθόδου που χρησιμοποιήθηκε για τη μέτρηση της RBP-4	69
Εικόνα 9 - Αντίγραφο της ιστοσελίδας http://www.nephron.com/ , όπου φαίνονται οι μεταβλητές που χρησιμοποιήθηκαν στον υπολογισμό του GFR με βάση τη μελέτη MDRD	73

Πίνακες

Πίνακας 1 - Αναλυτική περιγραφή των χαρακτηριστικών του μεταβολικού συνδρόμου με βάση τους ορισμούς των διεθνών οργανισμών	45
Πίνακας 2 - Βασικά χαρακτηριστικά δείγματος	78
Πίνακας 3 - Βιοχημικά χαρακτηριστικά του εξεταζόμενου πληθυσμού.....	80
Πίνακας 4 - Ορμονικά χαρακτηριστικά του εξεταζόμενου πληθυσμού	81
Πίνακας 5 - Χαρακτηριστικά Γενικής Αίματος του εξεταζόμενου πληθυσμού	82
Πίνακας 6 - Δείκτες ποιότητας Αιμοκάθαρσης του εξεταζόμενου πληθυσμού	83
Πίνακας 7 - Βασικά χαρακτηριστικά του εξεταζόμενου πληθυσμού, διαχωρισμένα ανάλογα με την ομάδα HOMA-R (Αντίσταση στην Ινσουλίνη HOMA-R > 2,77)	84
Πίνακας 8 - Ορμονικά χαρακτηριστικά του εξεταζόμενου πληθυσμού, διαχωρισμένα ανάλογα με την ομάδα HOMA	85
Πίνακας 9 - Συσχετίσεις μεταξύ των εξεταζόμενων μεταβλητών και της τιμής της RBP-4	87
Πίνακας 10 - Συσχετίσεις μεταξύ των εξεταζόμενων μεταβλητών και της τιμής της Βισφατίνης	88
Πίνακας 11 - Συσχετίσεις μεταξύ των εξεταζόμενων μεταβλητών και του HOMA	89

**Όνόματα και ιδιότητες των μελών
της Τριμελούς και Επταμελούς Εξεταστικής Επιτροπής**

Τριμελής Επιτροπή

1. Καθηγητής Ιωάννης Στεφανίδης - Τομέας Παθολογίας/Νεφρολογίας (**Επιβλέπων Καθηγητής της παρούσας Διδακτορικής Διατριβής**), Σχολή Επιστημών Υγείας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
2. Επίκουρος Καθηγητής Βασίλειος Λιακόπουλος - Τομέας Παθολογίας, Σχολή Επιστημών Υγείας, Τμήμα Ιατρικής, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης
3. Επίκουρη Καθηγήτρια Αλεξάνδρα Μπαργιώτα – Τομέας Παθολογίας/Ενδοκρινολογίας, Σχολή Επιστημών Υγείας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Εγκρίθηκε από τα μέλη της Επταμελούς Εξεταστικής Επιτροπής (Ημερομηνία)

1. Καθηγητής Ιωάννης Στεφανίδης - Τομέας Παθολογίας/Νεφρολογίας (**Επιβλέπων Καθηγητής της παρούσας Διδακτορικής Διατριβής**), Σχολή Επιστημών Υγείας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
2. Επίκουρος Καθηγητής Βασίλειος Λιακόπουλος - Τομέας Παθολογίας, Σχολή Επιστημών Υγείας, Τμήμα Ιατρικής, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης
3. Επίκουρη Καθηγήτρια Αλεξάνδρα Μπαργιώτα – Τομέας Παθολογίας / Ενδοκρινολογίας, Σχολή Επιστημών Υγείας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
4. Καθηγητής Δημήτριος Αρβανίτης - Τομέας Μορφολογίας, Σχολή Επιστημών Υγείας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
5. Καθηγητής Γεώργιος Νταλέκος - Τομέας Παθολογίας, Σχολή Επιστημών Υγείας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
6. Καθηγητής Γεώργιος Χατζηγεωργίου - Τομέας Νευρολογίας & Αισθητηρίων Οργάνων, Σχολή Επιστημών Υγείας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

7. Αναπληρωτής Καθηγητής Κωνσταντίνος Φουρτούνας - Τομέας
Παθολογίας/Νεφρολογίας, Σχολή Επιστημών Υγείας, Τμήμα Ιατρικής,
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Σύντομο βιογραφικό σημείωμα

Βασιλείου Παπαβασιλείου

Προσωπικές πληροφορίες:

Επώνυμο:	Παπαβασιλείου
Όνομα:	Βασίλειος
Πατρώνυμο:	Γεώργιος
Ημερομηνία γέννησης:	07 Ιουνίου 1978
Τόπος γέννησης:	Πιαλεία Τρικάλων
Υπηκοότητα:	Ελληνική
Οικογενειακή κατάσταση:	Έγγαμος, πατέρας 2 παιδιών
Διεύθυνση κατοικίας:	17 Cragg Road, LS184NT Horsforth, Leeds, UK
Τηλέφωνο εργασίας:	+44 113 392 6848
Κινητό τηλέφωνο:	+44 755 314 8518
E-mail:	vpapavasileiou@gmail.com & v.papavasileiou@nhs.net

Εκπαίδευση:

- 1997-2003: Πτυχίο Ιατρικής, Ιατρική Σχολή, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Βαθμός: “Πολύ καλά 7.86”.
- 2007-2012: Εκπαίδευση στην ειδικότητα της Παθολογίας σε ρόλο ειδικευόμενου ιατρού στην Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Λάρισας.
- 01/2012-06/2012: Clinical Research Fellowship, Stroke Unit, Centre hospitalier universitaire vaudois, Lausanne, Switzerland.
- 11/2012-04/2015: Μεταπτυχιακές σπουδές (Master of Science)
“European Master in Stroke Medicine” (Department for Clinical Neurosciences and Preventive Medicine; European Stroke Organization in collaboration with Donau Universität Krems), University of Krems, Austria.

Διακρίσεις- Υποτροφίες:

1. European Stroke Organization, 2012: Χορήγηση υποτροφίας για την παρακολούθηση του μεταπτυχιακού προγράμματος σπουδών “European Master in Stroke Medicine” (Department for Clinical Neurosciences and Preventive Medicine; European Stroke Organization in collaboration with Donau Universität Krems), University of Krems, Austria.
2. Ελληνική Εταιρεία Αθηροσκλήρωσης, 2012: Χορήγηση υποτροφίας για την παρακολούθηση του μεταπτυχιακού προγράμματος σπουδών “European Master in Stroke Medicine” (Department for Clinical Neurosciences and Preventive Medicine; European Stroke Organization in collaboration with Donau Universität Krems), University of Krems, Austria.

Δημοσιεύσεις:

Άρθρα σε Διεθνή Επιστημονικά Περιοδικά της βάσης δεδομένων Medline:

1. G. Ntaios, G.Y. Lip, K. Vemmos, E. Koroboki, E. Manios, A. Vemmou, A. Rodríguez-Campello, E. Cuadrado-Godia, J. Roquer, V. Arnao, V. Caso, M. Paciaroni, E. Diez-Tejedor, B. Fuentes, J. Pérez Lucas, A. Arauz, S.F. Ameriso, L. Pertierra, M. Gómez-Schneider, M.A. Hawkes, F. Bandini, B. Chavarria Cano, A.M. Iglesias Mohedano, A. García Pastor, A. Gil-Núñez, J. Putaala, T. Tatlisumak, M.A. Barboza, G. Athanasakis, F. Gioulekas, K. Makaritsis and V. Papavasileiou: Age- and Sex-Specific Analysis of Patients with Embolic Stroke of Undetermined Source. Neurology 2017 – accepted for publication
2. G. Ntaios, V. Papavasileiou, H.C. Diener, K. Makaritsis, P. Michel: Non-vitamin-K-antagonist oral anticoagulants versus warfarin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischemic attack: an updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. International Journal of Stroke 2017 – accepted for publication.
3. G. Ntaios, V. Papavasileiou, Gregory Y.H. Lip, H. Millionis, K. Makaritsis, A. Vemmou, E. Koroboki, E. Manios, K. Spengos, P. Michel and K. Vemmos: Embolic Stroke of Undetermined Source and Detection of Atrial Fibrillation on Follow-Up: How Much

Causality Is There? Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2016 Dec;25(12): 2975-2980. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2016.08.015.

4. G. Ntaios, K. Vemmos, G.Y. Lip, E. Koroboki, E. Manios, A. Vemmou, A. Rodríguez-Campello, E. Cuadrado-Godia, F. Giralt-Steinhauer, V. Arnao, V. Caso, M. Paciaroni, E. Diez-Tejedor, B. Fuentes, J. Pérez Lucas, A. Arauz, S.F. Ameriso, M.A. Hawkes, L. Pertierra, M. Gómez-Schneider, F. Bandini, B. Chavarria Cano, A.M. Iglesias Mohedano, A. García Pastor, A. Gil-Núñez, J. Putaala, T. Tatlisumak, M.A. Barboza, G. Athanasakis, K. Makaritsis and V. Papavasileiou: Risk Stratification for Recurrence and Mortality in Embolic Stroke of Undetermined Source. Stroke. 2016 Sep;47(9):2278-85. doi: 10.1161/STROKEAHA.116.013713. Epub 2016 Aug 9.
5. G. Ntaios, F. Gioulekas, V. Papavasileiou, D. Strbian and P. Michel: ASTRAL, DRAGON and SEDAN scores predict stroke outcome more accurately than physicians. Eur J Neurol. 2016 Jul 25. doi: 10.1111/ene.13100. [Epub ahead of print].
6. H. Milionis, Barkas F, G. Ntaios, V. Papavasileiou, K. Vemmos, P. Michel, M. Elisaf: Proprotein Convertase Subtilisin Kexin 9 (PCSK9) Inhibitors to Treat Hypercholesterolemia: Is there an Impact on Stroke Risk? Eur J Intern Med. 2016 Jun 28. doi: 10.1016/j.ejim.2016.06.023. [Epub ahead of print].
7. G. Ntaios, H. Milionis, K. Vemmos, K. Makaritsis, J. Ferrari, D. Strbian, S. Curtze, T. Tatlisumak, P. Michel and V. Papavasileiou: Small-vessel-occlusion versus large-artery-atherosclerotic strokes in diabetics: patient characteristics, outcomes and predictors of stroke mechanism. European Stroke Journal 2016, Vol 1(2), 108-113.
8. V. Papavasileiou, H. Milionis, C. J. Smith, K. Makaritsis, B. D. Bray, P. Michel, E. Manios, K. Vemmos, G. Ntaios: External validation of the ISAN score for predicting stroke-associated pneumonia in the Athens Stroke Registry. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2015 November; 24(11):2429-2652. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2015.07.017.
9. G. Ntaios, V. Papavasileiou, H. Milionis, K. Makaritsis, A. Vemmou, E. Koroboki, E. Manios, K. Spengos, P. Michel, K. Vemmos: Embolic strokes of undetermined source in the Athens Stroke Registry: an outcome analysis. Stroke. 2015 Jul 9. pii: STROKEAHA.115.009334. [Epub ahead of print].
10. G. Ntaios, T. Dziedzic, P. Michel, V. Papavasileiou, J. Petersson, D. Staykov, Br. Thomas, Th. Steiner for the European Stroke Organization: European Stroke Organisation (ESO) guidelines for the management of temperature in patients with acute ischaemic stroke. Int J Stroke. 2015 Jul 6. doi: 10.1111/ijss.12579. [Epub ahead of print].

11. G. Ntaios[†], V. Papavasileiou[†], P. Michel, T. Tatlisumak, D. Strbian: Predicting Functional Outcome and Symptomatic Intracranial Hemorrhage in Patients With Acute Ischemic Stroke: A Glimpse Into the Crystal Ball? *Stroke*. 2015 Mar;46 (3):899-908. doi: 10.1161/STROKEAHA.114.003665.

[†]G. Ntaios and V. Papavasileiou have contributed equally and are co-first authors
12. G. Ntaios, G.Y.H. Lip, D. Lambrou, V. Papavasileiou, E. Manios, H. Milionis, K. Spengos, K. Makaritsis, K. Vemmos: Leukoaraiosis and stroke recurrence risk in patients with and without atrial fibrillation. *Neurology*. 2015 Mar 24;84(12):1213-9. doi: 10.1212/WNL.0000000000001402.
13. G. Ntaios, V. Papavasileiou, H. Milionis, K. Makaritsis, E. Manios, K. Spengos, P. Michel, K. Vemmos: Embolic strokes of undetermined source (ESUS) in the Athens Stroke Registry: a descriptive analysis. *Stroke*. 2015 Jan;46(1):176-81. doi: 10.1161/STROKEAHA.114.007240. Epub 2014 Nov 6.
14. V. Papavasileiou, H. Milionis, L. Hirt, P. Michel: Strokes and TIAs during and after carotid artery Doppler: Cause or coincidence? *Ultrasound Med Biol*. 2015 Feb;41(2):418-22. doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2014.09.027. Epub 2014 Dec 23.
15. G. Ntaios, V. Papavasileiou, K. Makaritsis, H. Milionis, E. Manios, P. Michel, G.Y.H. Lip, K. Vemmos: Statin treatment is associated with improved prognosis in patients with AF-related stroke. *Int J Cardiol*. 2014 Nov 15;177(1):129-33. doi: 10.1016/j.ijcard.2014.09.031. Epub 2014 Sep 28.
16. H. Milionis, V. Papavasileiou, A. Eskandari, S. D'Ambrogio-Remillard, G. Ntaios, P. Michel: Anemia on admission predicts short and long-term outcome in patients with acute ischemic stroke. *Int J Stroke*. 2015 Feb;10(2):224-30. doi: 10.1111/ijss.12397. Epub 2014 Nov 26.
17. G. Ntaios, V. Melikoki, G. Perifanos, K. Perlepe, F. Gioulekas, A. Karagiannaki, I. Tsantzali, C. Lazarou, N. Beradze, E. Poulianiti, M. Poulidakou, F. Palantzas, S. Kaditi, F. Perlepe, G. Sidiropoulos, K. Papageorgiou, V. Papavasileiou, K. Vemmos, K. Makaritsis, G. N. Dalekos: Poor stroke risk perception despite moderate public stroke awareness: insight from a cross-sectional national survey in Greece. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases, J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2015 Apr;24(4):721-4. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2014.07.055.

18. G. Ntaios[†], V. Papavasileiou[†], M. Faouzi, P. Vanacker, M. Wintermark, P. Michel: Acute imaging does not improve ASTRAL score's accuracy despite having a prognostic value. *Int J Stroke*. 2014 Oct; 9(7):926-31.
[†]G. Ntaios and V. Papavasileiou have contributed equally and are co-first authors
19. G. Ntaios, V. Papavasileiou, K. Makaritsis, H. Milionis, P. Michel, K. Vemmos: Association of ischemic stroke subtype with long-term cardiovascular events. *Eur J Neurol*. 2014 Aug; 21(8):1108-14.
20. G. Ntaios, V. Papavasileiou, A. Bargiota, K. Makaritsis, P. Michel: Intravenous insulin treatment in acute stroke: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Stroke*. 2014 Jun;9(4):489-93.
21. G. Ntaios, V. Papavasileiou, K. Makaritsis, P. Michel: PFO closure vs. medical therapy in cryptogenic stroke or transient ischemic attack: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol*. (2013); Oct 30;169(2):101-5.
22. H. Milionis, A. Vemmou, G. Ntaios, K. Makaritsis, E. Koroboki, V. Papavasileiou, P. Savvari, K. Spengos, M. Elisaf, K. Vemmos: Ankle-brachial index and long-term outcome after first-ever ischemic stroke. *Eur J Neurol*. 2013; Nov;20(11):1471-8; doi: 10.1111/ene.12208.
23. V. Papavasileiou, H. Milionis, P. Michel, K. Makaritsis, A. Vemmou, E. Koroboki, E. Manios, K. Vemmos, G. Ntaios: ASTRAL score predicts 5-year dependence and mortality in acute ischemic stroke. *Stroke*. 2013 Jun;44(6):1616-20.
24. Gaifen Liu, George Ntaios, Huaguang Zheng, Yilong Wang, Patrik Michel, David Zheng Wang, Jiming Fang, Vasileios Papavasileiou, Liping Liu, Kehui Dong, Chunxue Wang, Xingquan Zhao, and Yongjun Wang: External validation of ASTRAL score to predict 3- and 12-month functional outcome in the China National Stroke Registry. *Stroke*. 2013 May;44(5):1443-5.
25. G. Ntaios, G.Y.H. Lip, K. Makaritsis, V. Papavasileiou, A. Vemmou, E. Koroboki, P. Savvari, E. Manios, H. Milionis, K. Vemmos: CHADS2, CHA2DS2-VASc and long-term stroke outcome in patients without atrial fibrillation. *Neurology*. 2013 Mar 12;80(11):1009-17.
26. V. Papavasileiou, H. Milionis, M. Cordier, A. Eskandari, G. Ntaios, P. Michel: Aseptic meningoencephalitis mimicking transient ischaemic attacks. *Infection*. 2013 Apr;41(2):485-91.

27. G. Ntaios, V. Papavasileiou, H. C. Diener, K. Makaritsis, P. Michel: Non-vitamin-K-antagonists oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischemic attack: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Stroke*. 2012; 43:3298-3304 published online before print November 13 2012.
28. V. Alvarez, A.O. Rossetti, V. Papavasileiou, P. Michel: Acute seizures in acute ischemic stroke: does thrombolysis have a role to play? *J Neurol*. 2012 Jun 29. [Epub ahead of print].
29. Papavasileiou V, Liakopoulos V, Sakkas GK, Hadjigeorgiou GM, Koukoulis G, Stefanidis I: Serum levels of adipokine retinol-binding protein-4 in relation to renal function. *Diabetes Care*. 2008 Apr;31(4):e23 (Comments and responses).
30. Dovas S, Liakopoulos V, Papatheodorou L, Chronopoulou I, Papavasiliou V, Atmatzidis E, Giannopoulou M, Eleftheriadis T, Simopoulou T, Karachalios T, Stefanidis I: Acute renal failure after antibiotic-impregnated bone cement treatment of an infected total knee arthroplasty. *Clin Nephrol*. 2008 Mar;69(3):207-12.

- Άρθρα υπό κρίση (under review)

1. G Ntaios, D Sagris, F Gioulekas, P Galanis, Chr Pardali, A Vemmou, E Koroboki, V Papavasileiou, S Vassilopoulou, E Manios, K Makaritsis, K Spengos, D Mitsikostas, H Millionis, K Vemmos: 20-year overall, age- and sex-specific secular trends of characteristics and outcomes of ischemic stroke patients with atrial fibrillation: the Athens Stroke Registry. Submitted in *Stroke* on 06/06/2017.

Δημοσιεύσεις σε Ελληνικά Περιοδικά με σύστημα κριτών:

1. V Papavasileiou, G Ntaios, S Vasilopoulou, G E Dafoulas, I Kaliontzakis, E Koromboki, M Krommyda, K Makaritsis, E Manios, H Millionis, D Mitsikostas, P Bargiotas, A Xanthis, K Paroutoglou, A Plomaritoglou, Chr Savvopoulos, K Spengos, K Takis, K Tziomalos, A Charidimou, A Chatzikonstantinou, A Hatzitolios, Kl Psychogios, K Vemmos. Recommendations for intravenous thrombolysis in patients with acute ischaemic stroke; a clinical guidance from the Hellenic Stroke Organization. [Original Greek title: Συστάσεις για την ενδοφλέβια θρομβόλυση σε ασθενείς με οξύ ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο. Ένας κλινικός οδηγός από τον Ελληνικό Οργανισμό Εγκεφαλικών]. *Heart Vessels and Brain* 2017; accepted for publication September 2017.

2. P Papanagiotou, G Ntaios, V Papavasileiou, Kl Psychogios, M Psychogios, A Botsaris, T Rizos, K Spengos, M Gravanis, S Vasilopoulou, Chr Gogas, P Zambakis, P Zis, A Karantanas, M Karygiannis, G Karidas, E Koromboki, K Makaritsis, K Marmagiolis, H Milionis, D Mitsikostas, D Nikas, A Plomaritoglou, M Politi, N Ptochis, Chr Savvopoulos, K Takis, N Tsamopoulos, D Tsetis, A Chatzidakis, Ach Chatziioannou, A Hatzitolios, K Vemmos. Recommendations for mechanical thrombectomy in patients with acute ischaemic stroke; a clinical guidance from the Hellenic Stroke Organization. [Original Greek title: Συστάσεις για την μηχανική θρομβεκτομή σε ασθενείς με οξύ ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο. Ένας κλινικός οδηγός από τον Ελληνικό Οργανισμό Εγκεφαλικών]. Heart Vessels and Brain 2017; accepted for publication September 2017.
3. G. Ntaios, G. Andrikopoulos, E. Arnaoutoglou, E. Vavouranakis, G. Gerotziafas, E. Koromboki, M. Matsagas, H. Milionis, V. Papavasileiou, A. Plomaritoglou, D. Richter, S. Sourmelis, K. Spengos, K. Takis, K. Tziomalos, A. Tselepis, A.I. Hatzitolios, K. Vemmos. Recommendations for antithrombotic treatment in patients with acute ischaemic stroke; a clinical guidance from the Hellenic Stroke Organization and the Institute For The Study And Education On Thrombosis And Antithrombotic Therapy. [Original Greek title: Συστάσεις για την αντιθρομβωτική αγωγή σε ασθενείς με ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο Ένας κλινικός οδηγός από τον Ελληνικό Οργανισμό Εγκεφαλικών και το Ινστιτούτο Μελέτης και Εκπαίδευσης στη Θρόμβωση και την Αντιθρομβωτική Αγωγή]. Hellenic Journal of Atherosclerosis, Volume 8, Supplement 1. 2017.
4. V. Papavasileiou, G. Ntaios, K. Vemmos: Scientific update - News from the International Stroke Conference 2014 (San Diego, California). (Original Greek title: Επιστημονικά επίκαιρα: Διεθνές Συνέδριο Εγκεφαλικών, San Diego, USA, 12-14th February 2014) Heart Vessels and Brain 2014; 3:84-87.
5. V. Papavasileiou, G. Ntaios, K. Makaritsis: Thrombolysis as a treatment of acute ischemic strokes: History of and current clinical practice. [Original Greek title: Θρομβολυτική αγωγή στην αντιμετώπιση του οξέος ισχαιμικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου: Ιστορική αναδρομή και τρέχουσα κλινική πράξη.] Heart Vessels and Brain 2013; 6: 92-97.
6. V. Papavasileiou, G. Ntaios, K. Makaritsis, K. Vemmos, H. Milionis: Is there any benefit from thrombolysis in an extended time window in patients with acute ischemic stroke? Critical appraisal of IST-3 study (The Third International Stroke Study). [Original Greek

title: Υπάρχει όφελος από τη θρομβόλυση σε μεγαλύτερο χρονικό παράθυρο σε ασθενείς με οξύ ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο; Κριτική θεώρηση της μελέτης IST-3 (The Third International Stroke Study)] Hellenic Journal of Atherosclerosis 2013; 4(2):116–121.

7. V. Papavasileiou, H. Milionis, K. Makaritsis, K. Vemmos, G. Ntaios: Application of scores in prevention, treatment and prognosis of acute ischemic strokes. [Original Greek title: Η χρήση υπολογιστικών μοντέλων (scores) στην πρόληψη, αντιμετώπιση και πρόγνωση των ισχαιμικών αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων.] Hellenic Journal of Atherosclerosis 2013; 4(1):19–30.
8. Stefanidis I, Liakopoulos V, Kapsoritakis A, Papavasileiou V, et al. Pyloric angiectasia in patients with end-stage renal disease: two case-reports and review of the literature. (Original Greek title: Αγγειακή εκτασία άντρου σε ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου: Περιγραφή δύο περιπτώσεων και ανασκόπηση της βιβλιογραφίας.) Hellenic nephrology 2007; 19 (2): 160-167.

Manuscript review for international journals

1. Clinical Cardiology;
Edited by: A.J. Camm, Online ISSN: 1932-8737; ISI Journal Citation Reports © Ranking: 2012: 65/124 (Cardiac & Cardiovascular Systems);

Review of manuscript: The CHA2DS2-VASc Score is Useful to Stratify Risk of Death and Ischemic Stroke in Patients with Acute Myocardial Infarction and no History of Atrial Fibrillation. Year: 2014
2. BMC Pharmacology and Toxicology;
Edited by: Christopher Morrey (Executive Editor), Online ISSN: 2050-6511;

Review of manuscript: Adherence to National Prescribing Guidelines for Post Stroke Blood Pressure Control in Scotland. Year: 2014
3. Stroke;
Edited by: Marc Fisher (Editor-in-Chief), Print ISSN: 0039-2499, Online ISSN: 1524-4628;

Review of manuscript: A Screening Tool for Obstructive Sleep Apnea in the Cerebrovascular Population. Year: 2015
4. PLOS One;
Review of manuscript: The Obesity Paradox in stroke: lower risk of recurrent stroke among Chinese patients with higher body mass index. Year: 2016

5. Neurology;
Editor in chief: Robert A. Gross, Edited by: Print ISSN: 0028-3878, Online ISSN: 1526-632X

Review of manuscript: Threatening stroke and cardioembolism: Between the known and the unsuspected. Year: 2016

Συμμετοχή σε Διεθνείς Πολυκεντρικές Μελέτες

1. National investigator for the 90-day follow-up of the international trial ENOS (Efficacy of Nitric Oxide in Stroke; ClinicalTrials.gov identifier: NCT00989716) in Greece, 2012-2013.
2. Sub-investigator in the international study FOURIER (Further Cardiovascular Outcomes with PCSK9 Inhibition in Subject With Elevated Risk; ClinicalTrials.gov identifier: 20110118), 2013-2014.
3. Principal investigator in NAVIGATE-ESUS trial, Leeds Teaching Hospital NHS Trust, 2016 - σήμερα.
4. Sub-investigator in the RESTART trial (REstart or STop Antithrombotics Randomised Trial), Leeds Teaching Hospital NHS Trust, 2016 - σήμερα.
5. Sub-investigator in TICH-2 trial (Tranexamic acid for IntraCerebral Haemorrhage 2), Leeds Teaching Hospitals NHS Trust, 2016 - σήμερα.

Εκπαιδευτικά προγράμματα Training courses

1. National Institute for Health research: Introduction to Good Clinical Practice eLearning (Secondary Care), December 3rd 2016 – electronic training update.
2. Royal College of Physicians, Doctors as educators program, Workplace-based assessment workshop; Foresight Centre, 1 Brownlow Street, Liverpool, L69 3GL. December 2nd, 2016.
3. Royal College of Physicians, Doctors as leaders: the individual as leader; Foresight Centre, 1 Brownlow Street, Liverpool, L69 3GL. November 21st, 2016.
4. NIH Stroke Scale (NIHSS) Training – English Program. NIHSS-English Group A-V3 – 1st Certification at www.NIHStrokeScale.org; September 2nd, 2016.

5. Royal College of Physicians, Doctors as educators program, Effective teaching skills; Foresight Centre, 1 Brownlow Street, Liverpool, L69 3GL. October 20-21st, 2015.
6. Royal College of Physicians, Doctors as leaders, Organizational leadership; Liverpool Medical Institution, Liverpool, L3 5SR, UK. September 21st, 2015.
7. Royal College of Physicians, Doctors as educators program, On-the-job teaching; Liverpool Medical Institution, Liverpool, L3 5SR, UK. September 11th, 2015.
8. Introduction to Good Clinical Practice (GCP): A practical guide to ethical and scientific quality standards in clinical research; Salford Royal NHS Foundation Trust, Salford, Greater Manchester, UK. January 27th, 2015.
9. Clinical Communication Skills Course (includes theoretical and practical sessions with trained actors); REACHE North West, Salford Royal Hospital NHS Foundation Trust, Salford, Greater Manchester, UK. January 12th, 2015.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Μία από τις βασικές δράσεις της ινσουλίνης είναι να προάγει την πρόσληψη της γλυκόζης, κυρίως από τα κύτταρα του μυϊκού ιστού. Ο όρος αντίσταση στην ινσουλίνη αναφέρεται στην ελαττωμένη ευαισθησία των περιφερικών ιστών στη δράση της ινσουλίνης και χαρακτηρίζεται από υπερινσουλιναμία και διαταραχές των επιπέδων της γλυκόζης. Το ενδιαφέρον για την ινσουλινο-αντίσταση αυξήθηκε ραγδαία, όταν, από τις πρώτες κιόλας περιγραφές της διαπιστώθηκε η πιθανή συσχέτισή της με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο[1]. Έκτοτε, όλες οι προσπάθειες που έγιναν για να μελετηθεί η ινσουλινο-αντίσταση, είτε μεμονωμένα είτε στα πλαίσια του μεταβολικού συνδρόμου, οδήγησαν στο συμπέρασμα πως υπάρχει άμεση συσχέτιση με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο[2]. Το γεγονός, μάλιστα, πως η αντίσταση στην ινσουλίνη δεν είναι μια κατάσταση που αφορά μόνο τα άτομα με διαβήτη τύπου II (η παρουσία της ινσουλινο - αντίστασης σε μη διαβητικά άτομα αγγίζει το 15% στους ενήλικες Ευρωπαίους), δίνει ακόμα μεγαλύτερη σημασία στη διερεύνηση και αντιμετώπισή της.

Είναι γνωστό πως στην ομοιόσταση της ινσουλίνης συμμετέχει ενεργά και ο νεφρός, κυρίως μέσω της δράσης του στον καταβολισμό της. Έτσι, η μελέτη της ινσουλινο-αντίστασης και των επιπέδων της γλυκόζης στην ουραιμία[3] αποτελεί ένα νέο πεδίο μελέτης. Σήμερα είναι πλέον γνωστό ότι ένα ποσοστό των ασθενών με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια παρουσιάζει αυξημένη αντίσταση στην ινσουλίνη[3],[4]. Η αιτιοπαθογενετική συσχέτιση μεταξύ των δύο καταστάσεων έχει αποδοθεί στη συνοδό ουραιμία, αν και προς το παρόν ο ακριβής παθογενετικός μηχανισμός παραμένει άγνωστος. Η αιμοκάθαρση πάντως βελτιώνει την ουραιμία, ενώ συγχρόνως ελαττώνει και την αντίσταση στην ινσουλίνη[5].

Η δεσμεύουσα-τη-ρετινόλη πρωτεΐνη 4 (Retinol Binding Protein 4 - RBP-4) είναι η μοναδική, ειδική πρωτεΐνη-μεταφορέας της ρετινόλης (βιταμίνη Α) στο αίμα και ως σήμερα η μόνη γνωστή της λειτουργία είναι η μεταφορά της ρετινόλης στους ιστούς. Η παραγωγή της γίνεται στο ήπαρ και τα λιποκύτταρα. Καταβολίζεται κυρίως στους νεφρούς και τα επίπεδά της σε ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια είναι αυξημένα[6]. Σε πρόσφατη μελέτη των Yang και συν[7], σε ποντικούς με αντίσταση στην ινσουλίνη και ανθρώπους με σακχαρώδη διαβήτη τύπου II προσδιορίστηκαν αυξημένα επίπεδα RBP-4 ορού, τα οποία και θεωρήθηκαν υπεύθυνα για την ινσουλινο-αντίσταση. Οι φαρμακολογικές και γενετικές παρεμβάσεις, που οδήγησαν σε μείωση των επιπέδων της RBP-4, είχαν ως αποτέλεσμα την παράλληλη βελτίωση της ευαισθησίας στην ινσουλίνη. Ένα χρόνο αργότερα οι Graham και συν[8] συσχέτισαν τα επίπεδα της RBP-4 στον ορό με τον βαθμό της ινσουλινο-αντίστασης σε παχύσαρκους ασθενείς με

διαταραγμένη ανοχή γλυκόζης ή σακχαρώδη διαβήτη τύπου II αλλά και σε μη παχύσαρκους, μη διαβητικούς, με οικογενειακό όμως ιστορικό σακχαρώδη διαβήτη τύπου II. Στην ίδια μελέτη η βελτίωση της αντίστασης στην ινσουλίνη που επιτεύχθηκε μέσω της άσκησης σχετιζόταν με μείωση των επιπέδων της RBP-4.

1.1 Σκοπός

Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι να συσχετισθούν τα επίπεδα της RBP-4 ορού με την αντίσταση στην ινσουλίνη και τα χαρακτηριστικά του μεταβολικού συνδρόμου σε αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου.

1.2 Ερευνητικές Υποθέσεις

Υποθέτουμε ότι τα επίπεδα της RBP-4 στον ορό θα συσχετίζονται σημαντικά με τα επίπεδα της αντίστασης στην ινσουλίνη και τα χαρακτηριστικά του μεταβολικού συνδρόμου.

1.3 Περιορισμοί της έρευνας

Στην παρούσα μελέτη δεν πρέπει να παραλείψουμε να αναφέρουμε κάποιες σημαντικές αδυναμίες που έχουμε επισημάνει κατά τη διάρκεια της εκπόνησης αυτής της διδακτορικής διατριβής:

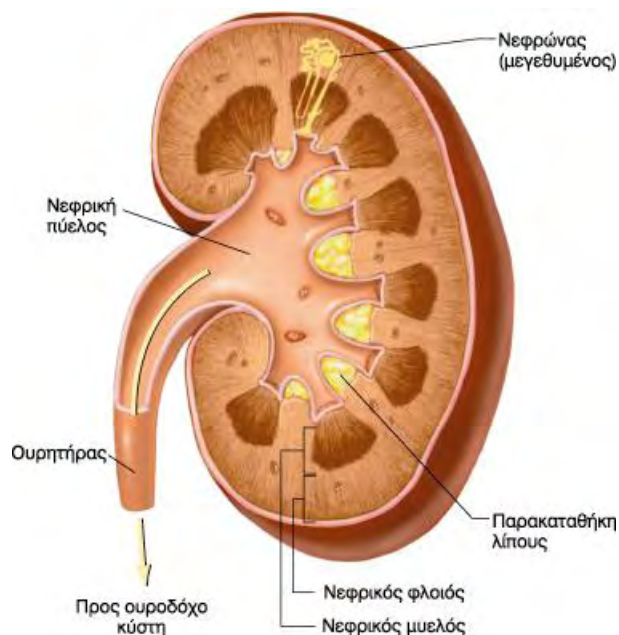
1. Ο αριθμός των συμμετεχόντων στην μελέτη. Στην παρούσα διατριβή συμμετείχαν 35 αιμοκαθαιρόμενοι ασθενείς και 27 υγιείς χωρίς σακχαρώδη διαβήτη και με παρόμοιο δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ). Τα αυστηρά αυτά κριτήρια δυσκόλεψαν σημαντικά το έργο της στρατολόγησης δοκιμαζομένων και ιδιαίτερα των νεφροπαθών, γεγονός που μας ανάγκασε να αρκεστούμε σε αυτόν τον αριθμό εθελοντών, ώστε να ολοκληρωθεί η μελέτη σε εύλογο χρονικό διάστημα.
2. Η έλλειψη στοιχείων για τις διάφορες ισομορφές της πρωτεΐνης RBP-4 (truncated RBP-4 species: RBP-4-L και RBP-4-LL). Δυστυχώς, οικονομικοί και τεχνικοί λόγοι δεν μας επέτρεψαν να αναλύσουμε τις διάφορες μορφές της πρωτεΐνης αυτής, ώστε να έχουμε μια καλύτερη εικόνα για την έκφρασή τους στο συγκεκριμένο δείγμα εθελοντών.

3. Ο δείκτης αξιολόγησης της αντίστασης στην ινσουλίνη που χρησιμοποιήθηκε. Στην παρούσα μελέτη η αντίσταση στην ινσουλίνη υπολογίστηκε μέσω του δείκτη Homeostasis Model Assessment Insulin Resistance Index HOMA-IR και όχι κάποιας πιο παρεμβατικής μεθόδου, όπως αποτελεί η καμπύλη σακχάρου, ή μέσω του ευγλυκαιμικού υπερινσουλιναιμικού ινσουλινικού αποκλεισμού. Παρότι ο δείκτης HOMA αποτελεί ένα πολύ αξιόπιστο εργαλείο, δεν παύει να είναι μια έμμεση αξιολόγηση του δείκτη αντίστασης και όχι μια άμεση.
4. Η έλλειψη δεδομένων από την ομάδα ελέγχου. Την περίοδο της ανάλυσης των δειγμάτων, λόγω κάποιων τεχνικών προβλημάτων (απεργίες τεχνικού προσωπικού, έλλειψη αναλωσίμων, ατύχημα στα ψυγεία της μονάδας) αλλοιώθηκαν μερικά από τα δείγματα της ομάδας ελέγχου και έτσι κάποιες τιμές από τις εξεταζόμενες παραμέτρους έχουν χαθεί.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑΣ

2.1 Φυσιολογία των νεφρών

Οι νεφροί βρίσκονται στον οπισθοπεριτοναϊκό χώρο, στο ύψος της ανώτερης οσφυϊκής μοίρας. Μορφολογικά κάθε νεφρός περιβάλλεται από ένα εξωτερικό περίβλημα, την ινώδη κάψα. Σε κάθε νεφρό υπάρχει μια σχισμή, η νεφρική πύλη, από όπου διέρχονται τα αγγεία και τα νεύρα του νεφρού, καθώς και ο ουρητήρας. Στο εσωτερικό των νεφρών συναντώνται οι νεφρώνες, δηλαδή οι λειτουργικές μονάδες που ευθύνονται για το φιλτράρισμα (διήθηση) του αίματος. Σε κάθε νεφρό υπάρχουν πάνω από ένα εκατομμύριο νεφρώνες. Τέλος, πάνω από τον άνω πόλο του κάθε νεφρού βρίσκονται τα επινεφρίδια. Το αίμα που μεταφέρει τις διαλυτές και άχρηστες ουσίες εισέρχεται στους νεφρώνες, όπου φιλτράρεται και αφαιρούνται όλα τα τοξικά και άχρηστα παράγωγα του μεταβολισμού, τα οποία στη συνέχεια ωθούνται με τη μορφή των ούρων μέσω του ουρητήρα στην ουροδόχο κύστη, από όπου και αποβάλλονται [9, 10]. Τα στοιχεία του νεφρού παρουσιάζονται στην εικόνα 1.



Εικόνα 1 - Ανατομία του νεφρού

(McGraw Hill, 2001)

Η φυσιολογική λειτουργία των νεφρών είναι πολύ σημαντική. Οι νεφροί ρυθμίζουν το ισοζύγιο του ύδατος και των ανόργανων ιόντων K^+ και Na^+ , απεκκρίνουν στα ούρα ενδογενείς και εξωγενείς χημικές ουσίες, όπως είναι τα μεταβολικά παραπροϊόντα, τα φάρμακα, τα συντηρητικά και άλλες τοξίνες, ενώ παράλληλα παράγουν γλυκόζη κατά τη διάρκεια παρατεταμένης νηστείας και εκκρίνουν τρεις ορμόνες, την ερυθροποιητίνη, τη ρενίνη, και την 1,25- διϋδροξυβιταμίνη D3 [9, 11]. Μεταξύ των

σημαντικότερων μεταβολικών παραπροϊόντων που αποβάλλονται μέσω των ούρων, διακρίνονται τα ακόλουθα:

- η ουρία, που είναι τελικό προϊόν του μεταβολισμού των πρωτεϊνών. Συντίθεται στο ήπαρ και απεκκρίνεται από τους νεφρούς. Τα επίπεδά της στο αίμα αποτελούν ένδειξη της νεφρικής λειτουργίας αλλά και του βαθμού επαναρρόφησης ύδατος.
- η κρεατινίνη, μεταβολικό προϊόν της διάσπασης της φωσφορικής κρεατίνης των μυών. Η μέτρησή της στο αίμα μαζί με την ουρία χρησιμοποιείται για την εκτίμηση της νεφρικής λειτουργίας.
- το ουρικό οξύ, που είναι το τελικό προϊόν του μεταβολισμού των πουρινών. Η αύξηση του ουρικού οξέως ονομάζεται υπερουριχαιμία και μπορεί να προκαλέσει ουρική αρθρίτιδα, βλάβες και λίθους στους νεφρούς.

Οι νεφροί, όπως προαναφέρθηκε, εκκρίνουν τρεις βασικές ορμόνες, την ερυθροποιητίνη, τη ρενίνη, και την 1,25- διϋδροξυβιταμίνη D3. Αναλυτικά οι τρεις αυτές ορμόνες έχουν τις εξής λειτουργίες:

Η ερυθροποιητίνη διεγείρει την παραγωγή ερυθρών αιμοσφαιρίων από τον μυελό των οστών. Πρόκειται για ένα πεπτίδιο που απελευθερώνεται από τους νεφρούς και η έλλειψή του από τον οργανισμό οδηγεί σε αναιμία, που είναι μια από τις κλινικές εκδηλώσεις της χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας[12, 13].

Η ρενίνη είναι ένα πρωτεολυτικό ένζυμο που παράγεται από την παρασπειραματική συσκευή και ευθύνεται για τη ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης. Αποτελεί άλλωστε το πρώτο, κομβικό σημείο του καταρράκτη ρενίνης, αγγειοτενσίνης II και αλδοστερόνης. Η αλδοστερόνη διεγείρει την επαναρρόφηση του νατρίου από τους φλοιώδεις αθροιστικούς πόρους, άρα ρυθμίζει το ισοζύγιο του νατρίου και του ύδατος. Η αγγειοτενσίνη II ασκεί πολλές δράσεις και οι πιο σπουδαίες από αυτές είναι η διέγερση έκκρισης της αλδοστερόνης και η συστολή των αρτηριδίων[14].

Η 1,25 διϋδροξυ-βιταμίνη D3 είναι το αποτέλεσμα του μεταβολισμού της βιταμίνης D3, που πραγματοποιείται πρώτα στο ήπαρ και μετά σε συγκεκριμένα νεφρικά σωληναριακά κύτταρα, με την υδροξυλίωση. Η κύρια δράση της είναι η απορρόφηση ασβεστίου από το έντερο και, μαζί με την παρουσία της παραθορμόνης, η επαναρρόφηση ασβεστίου από τα οστά. Η έλλειψη της 1,25 διϋδροξυ-βιταμίνης D3 σε ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια οδηγεί στην ανάπτυξη οστικής νόσου, γνωστής ως νεφρική ραχίτιδα[12].

2.2 Νεφρική Ανεπάρκεια

Χρόνια νεφρική ανεπάρκεια (XNN) ονομάζεται η μη αναστρέψιμη μείωση της νεφρικής λειτουργίας και η μόνιμη καταστροφή των ιστών που καθαρίζουν το αίμα από πληθώρα άχρηστων ουσιών. Η μειωμένη νεφρική λειτουργία οδηγεί σε αδυναμία σχηματισμού ούρων, με αποτέλεσμα οι άχρηστες ουσίες να συσσωρεύονται στο αίμα και να δημιουργούν προβλήματα υγείας. Παράλληλα, οι ορμονικές διαταραχές που παρατηρούνται έχουν σημαντικές επιπτώσεις σε πολλά συστήματα του οργανισμού. Η XNN ξεκινάει ήπια και μπορεί να οδηγήσει σε τελικού σταδίου νεφρική ανεπάρκεια, μια διαδικασία που μπορεί να διαρκέσει από 2 έως 10 χρόνια. Στο τελικό στάδιο της νόσου χρειάζεται άμεση υποστήριξη της νεφρικής λειτουργίας με αιμοκάθαρση ή περιτοναϊκή κάθαρση.

Αναγνωρίζονται πέντε στάδια χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας, η ελαφρά ή σταδίου I (κάθαρση κρεατινίνης >90 ml/min), η ήπια ή σταδίου II (κάθαρση κρεατινίνης=60-89 ml/min), η μέτρια ή σταδίου III (κάθαρση κρεατινίνης=30-9 ml/min), η σοβαρή ή σταδίου IV (κάθαρση κρεατινίνης=15-29 ml/min) και αυτή που χρειάζεται υποκατάσταση της νεφρικής λειτουργίας (άμεσα ή εντός των προσεχών εβδομάδων) με τεχνητό νεφρό ή περιτοναϊκή κάθαρση (κάθαρση κρεατινίνης<15 ml/min), γνωστή ως σταδίου V.

Η πρώτη αιτία χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας τελικού σταδίου στις ΗΠΑ είναι ο σακχαρώδης διαβήτης και δεύτερη σε συχνότητα είναι η αρτηριακή υπέρταση (44% και 35% αντιστοίχως των νεοεισαχθέντων ασθενών σε μονάδες τεχνητού νεφρού). Ωστόσο υπάρχουν και άλλες αιτίες που οδηγούν σε XNN, όπως διάφορες σπειραματονεφρίτιδες, φλεγμονές του ουροποιητικού συστήματος, η πολυκυστική νόσος των νεφρών, η νεφρολιθίαση, εκ γενετής προβλήματα που επηρεάζουν το ουροποιητικό σύστημα καθώς και φάρμακα και ναρκωτικές ουσίες.

2.3 Παθολογία του νεφρού

Η λειτουργία των νεφρών μπορεί να επηρεασθεί από διάφορους παράγοντες, όπως, ασθένειες, τοξίνες, τραύματα, φλεγμονές και κληρονομικά νοσήματα. Η νεφρική βλάβη μπορεί να είναι οξεία ή χρόνια με τις ανάλογες επιπτώσεις στα διάφορα συστήματα του οργανισμού.

2.3.1 Οξεία Νεφρική Ανεπάρκεια

Η οξεία νεφρική ανεπάρκεια (ONA) χαρακτηρίζεται από ταχεία απώλεια της νεφρικής λειτουργίας, με αύξηση των τιμών της κρεατίνινης ή μείωση του ρυθμού απέκκρισης ούρων[15]. Επειδή οι ορισμοί της ONA στη βιβλιογραφία είναι τουλάχιστον 35, με αποτέλεσμα να υπάρχει σύγχυση, το 2005 η ομάδα νεφρολόγων ADQI (Acute Dialysis Quality Initiative) διατύπωσε τον ορισμό της ONA με βάση τα κριτήρια RIFLE (Risk, Injury, Failure and End- Stage Renal Failure)[16]. Επιπλέον, η ADQI καθιέρωσε τον όρο Οξεία Νεφρική Βλάβη (ONB), θεωρώντας ότι η «βλάβη» εμπεριέχει τον παθοφυσιολογικό μηχανισμό που οδηγεί στην ανεπάρκεια. Τα αίτια της ONB διακρίνονται σε προνεφρικά, νεφρικά και μετανεφρικά.

Η πρόωμη διάγνωση της ONB είναι πολύ σημαντική για να προληφθούν οι πιθανές επιπτώσεις της στην υγεία του ανθρώπινου οργανισμού. Παρόλο που η κρεατινίνη παραμένει ο καλύτερος δείκτης εκτίμησης της νεφρικής λειτουργίας, υπάρχει διχογνωμία αναφορικά με τη χρήση της ως δείκτη της νεφρικής δυσλειτουργίας, αφού τα επίπεδά της στον ορό μπορούν να επηρεαστούν και από άλλους παράγοντες, όπως η μυϊκή μάζα, ο καταβολισμός αλλά και η φαρμακευτική αγωγή[17]. Επιπλέον, η τιμή της δεν παρουσιάζει σημαντική αύξηση, παρά μόνο όταν έχει ήδη μειωθεί περίπου στο μισό η λειτουργία των νεφρών.

2.3.2 Χρόνια Νεφρική Νόσος (XNN)

Χρόνια Νεφρική Νόσος είναι η προοδευτική, μη αναστρέψιμη έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας που προκαλείται από βλάβη των νεφρών[18]. Η λειτουργία των νεφρών υπολογίζεται μέσω του ρυθμού σπειραματικής διηθήσεως (Glomerular Filtration Rate = GFR), επομένως η μείωση της νεφρικής λειτουργίας μπορεί να προσδιοριστεί ως μείωση του GFR. Στα αρχικά στάδια της νόσου (στάδια 1 και 2), η νεφρική λειτουργία που διατηρείται αρκεί ώστε να διατηρείται ο ασθενής ασυμπτωματικός. Με την εξέλιξη της νόσου, η νεφρική λειτουργία μειώνεται σημαντικά (στάδια 3 και 4), με αποτέλεσμα να φθάνουμε προοδευτικά στο τελικό στάδιο της νεφρικής ανεπάρκειας (στάδιο 5), όπου οι νεφροί δεν μπορούν να επιτελέσουν σχεδόν καμία λειτουργία και απαιτείται πλέον η υποκατάσταση της λειτουργίας τους[18].

Όπως ήδη έχει αναφερθεί, η XNN μπορεί αρχικά να εκδηλωθεί χωρίς να γίνει αντιληπτή από τον ασθενή, αφού είναι ως επί το πλείστον ασυμπτωματική. Παρόλα αυτά, όταν η λειτουργία των νεφρών μειωθεί αρκετά (περίπου στο 30%), είναι πιθανό να

εμφανιστούν συμπτώματα, όπως αδυναμία, κόπωση, κεφαλαλγίες, σύνδρομο ανήσυχων ποδιών, συχνουρία (ειδικά κατά τη διάρκεια της νύκτας), διαταραχές στον ύπνο, ανορεξία, ναυτία-έμετος, κνησμός, μείωση σωματικού βάρους, υπέρταση, δευτεροπαθής εγκεφαλοπάθεια, βλάβη αμφιβληστροειδούς, καρδιακή ανεπάρκεια, αναιμία, αζωθαιμία, οξέωση, αύξηση καλίου και ελάττωση των ιόντων ασβεστίου.

Οι κυριότερες παθήσεις που μπορούν να προκαλέσουν ΧΝΝ είναι οι συστηματικές παθήσεις, όπως ο σακχαρώδης διαβήτης και η αρτηριακή υπέρταση (οι οποίες αποτελούν τα 2/3 των περιπτώσεων), οι συγγενείς νεφρικές παθήσεις (όπως η πολυκυστική νόσος των νεφρών, το σύνδρομο Alport, κλπ.) καθώς και τα πρωτοπαθή νεφρικά νοσήματα (όπως σπειραματοπάθειες, διάμεσες νεφροπάθειες). Επίσης η ηλικία και η εθνικότητα (οι Αφροαμερικάνοι εμφανίζουν περισσότερα περιστατικά ΧΝΝ σε σχέση με τους Ευρωπαίους) μπορούν να αποτελέσουν δευτερεύουσες αιτίες ανάπτυξης ΧΝΝ[18]. Παρά την ποικιλία των αιτιών που οδηγούν σε ΧΝΝ, η ανάπτυξη του ουραιμικού συνδρόμου χαρακτηρίζει όλα τα περιστατικά των ασθενών με ΧΝΝ.

2.3.3 Χρόνια Νεφρική Νόσο Τελικού Σταδίου

Το τελικό στάδιο της νεφρικής ανεπάρκειας χαρακτηρίζεται από το ουραιμικό σύνδρομο, το οποίο οδηγεί σε διάφορες επιπλοκές στα φυσιολογικά συστήματα του ανθρώπου. Οι επιπτώσεις του ουραιμικού συνδρόμου καθιστούν απαραίτητη την υποβοήθηση της νεφρικής λειτουργίας με εξωνεφρική κάθαρση ή νεφρική μεταμόσχευση. Οι κυριότεροι μηχανισμοί που συμβάλλουν στη δημιουργία του ουραιμικού συνδρόμου είναι η συσσώρευση διάφορων τοξικών ουσιών, όπως οι ουσίες μικρού μοριακού βάρους (ουρία), που προέρχονται από την αδυναμία απεκκρίσεως των τελικών προϊόντων του μεταβολισμού του αζώτου, οι ενδοκυττάριας και εξωκυττάριας διαταραχές των ηλεκτρολυτών και της οξεοβασικής ισορροπίας, που περιλαμβάνουν το νάτριο, το κάλιο, το μαγνήσιο και το ασβέστιο, καθώς και οι διαταραχές της παραγωγής των νεφρικών ορμονών[15] [19].

2.4 Τρόποι Αντιμετώπισης της ΧΝΝ

Η αντιμετώπιση της ΧΝΝ μπορεί να πραγματοποιηθεί με τρεις μεθόδους: την αιμοκάθαρση, την περιτοναϊκή κάθαρση και τη μεταμόσχευση νεφρού. Η αιμοκάθαρση και η περιτοναϊκή κάθαρση υποκαθιστούν μερικώς τις απεκκριτικές λειτουργίες, ενώ

μόνο η μεταμόσχευση προσφέρει τη δυνατότητα πλήρους αποκατάστασης, τόσο των εξωνεφρικών απεκκριτικών όσο και των ενδοκρινικών νεφρικών λειτουργιών[20].

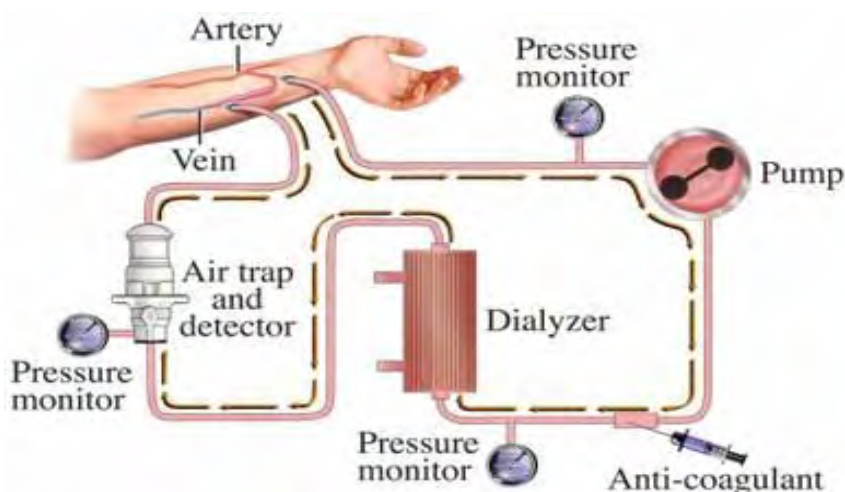
Οι τρεις αυτές μέθοδοι αποτελούν μέρη ενός ενιαίου συνόλου. Οποιοσδήποτε ασθενής έχει ενταχθεί σε πρόγραμμα περιτοναϊκής κάθαρσης μπορεί, υπό προϋποθέσεις, να μεταφερθεί σε πρόγραμμα αιμοκάθαρσης και το αντίθετο. Η μεταμόσχευση μπορεί να εφαρμοστεί σε ασθενείς που υποβάλλονται είτε στη μία είτε στην άλλη μορφή εξωτερικής κάθαρσης. Το μόσχευμα μπορεί να προέρχεται από ζωντανό δότη, συγγενή ή μη, αλλά και από πτωματικό δότη[21]. Για να μπορεί ένας ασθενής να λάβει μόσχευμα από πτωματικό δότη πρέπει να είναι εγγεγραμμένος στην παγκόσμια λίστα μεταμόσχευσης. Εάν το νεφρικό μόσχευμα χάσει τη λειτουργικότητα του, ο ασθενής έχει τη δυνατότητα να επανενταχθεί σε πρόγραμμα αιμοκάθαρσης ή περιτοναϊκής κάθαρσης με την προοπτική μιας νέας μεταμόσχευσης, εφ' όσον αυτό είναι εφικτό.

2.4.1 Η περιτοναϊκή κάθαρση

Η περιτοναϊκή κάθαρση είναι μέθοδος υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας. Αποτελεί μια διαδικασία που πραγματοποιείται στο σπίτι του ασθενή από τον ίδιο και για αυτόν τον λόγο είναι απαραίτητη η εκπαίδευση του κάθε ασθενή. Για να πραγματοποιηθεί η περιτοναϊκή κάθαρση τοποθετείται στην περιτοναϊκή κοιλότητα του ασθενή ένας καθετήρας, μέσω χειρουργικής επέμβασης, από τον οποίο διαχέεται το περιτοναϊκό διάλυμα. Το διάλυμα παραμένει στον οργανισμό του ασθενή περίπου 6 ώρες και εν συνεχεία αφαιρείται χειροκίνητα συνήθως 4 φορές την ημέρα. Το σημαντικότερο πλεονέκτημα της περιτοναϊκής κάθαρσης είναι η κατ' οίκον θεραπεία από τον ίδιο τον ασθενή. Η κατ' οίκον θεραπεία παρέχει ευελιξία και άνεση στον ασθενή όσον αφορά τον προγραμματισμό των καθημερινών του ενασχολήσεων, καθώς δεν είναι απαραίτητη η μεταφορά του σε κάποιο νοσοκομειακό κέντρο. Η μειωμένη επισκεψιμότητα των ασθενών σε κάποια νοσοκομειακή μονάδα επιδρά θετικά στη ποιότητα ζωής τους[22]. Επίσης η περιτοναϊκή κάθαρση παρέχει και άλλα πλεονεκτήματα, όπως καλύτερο έλεγχο της αρτηριακής πίεσης και της θερμιδικής πρόσληψης των ασθενών. Ωστόσο το κυριότερο μειονέκτημα της περιτοναϊκής κάθαρσης είναι η εμφάνιση περιτονίτιδας, μιας σοβαρής ενδοκοιλιακής φλεγμονής που χρειάζεται άμεση αντιμετώπιση[23].

2.4.2 Αιμοκάθαρση

Η αιμοκάθαρση, όπως έχει αναφερθεί, αποτελεί μια από τις τρεις μεθόδους αντιμετώπισης της ΧΝΝ τελικού σταδίου (εικόνα 2). Οι συνεδρίες αιμοκάθαρσης λαμβάνουν χώρα σε νοσοκομειακό περιβάλλον και συγκεκριμένα στις Μονάδες Τεχνητού Νεφρού. Κατά τη διαδικασία της αιμοκάθαρσης το αρτηριακό αίμα αντλείται μέσα σε ένα σύστημα αγωγών που περιβάλλεται από ένα μεγάλο όγκο υγρών. Το αίμα εξέρχεται και εισέρχεται στο σώμα μέσω της αγγειακής προσπέλασης. Σε κάθε συνεδρία τοποθετούνται δύο βελόνες στο σημείο προσπέλασης. Η μία αφαιρεί το «ακαθάριστο» αίμα από το σώμα, ενώ η δεύτερη επαναφέρει το «καθαρό» αίμα πίσω στο σώμα. Το αίμα μεταφέρεται στο μηχάνημα της αιμοκάθαρσης μέσω των πλαστικών σωληνώσεων ή «γραμμών». Οι γραμμές είναι συνδεδεμένες με τις βελόνες που εισέρχονται στην αγγειακή προσπέλαση του ασθενή. Συνεχίζοντας τη διαδρομή του το αίμα φτάνει στην αντλία αίματος, η οποία το μεταφέρει μέσα από το φίλτρο με σταθερή ταχύτητα, μεγαλύτερη από εκείνη της καρδιάς. Το φίλτρο κατακρατεί τα στοιχεία που πρέπει να αποβληθούν και τα επιπλέον υγρά που πρέπει να αφαιρεθούν και στη συνέχεια το αίμα επιστρέφει στον ασθενή. Το σωληναριακό αυτό σύστημα είναι κατασκευασμένο από κυτταρίνη και παρουσιάζει παρόμοια χαρακτηριστικά με εκείνα των τριχοειδών αγγείων, δηλαδή είναι διαπερατό στις περισσότερες ουσίες του διαλύματος, σχετικά αδιαπέραστο από τις πρωτεΐνες και απόλυτα αδιαπέραστο από τα κύτταρα του αίματος[14]. Το υγρό του φίλτρου που περιβάλλει το σωληναριακό σύστημα είναι ένα αλατώδες διάλυμα με ιοντική συγκέντρωση παρόμοια με εκείνη του φυσιολογικού πλάσματος.



Εικόνα 2 - Η διαδικασία της αιμοκάθαρσης

(aurorahealthcare.org).

Η σύνδεση του ασθενή με το μηχάνημα της αιμοκάθαρσης γίνεται μέσω της αγγειακής προσπέλασης. Η συνηθέστερη μέθοδος αγγειακής προσπέλασης είναι η αρτηριοφλεβική αναστόμωση (ή φίστουλα), που ουσιαστικά αποτελεί τη σύνδεση μιας φλέβας με μια αρτηρία (στο χέρι), με σκοπό η μεγαλύτερη αιματική ροή της αρτηρίας να κάνει τη φλέβα μεγαλύτερη και δυνατώτερη[24]. Άλλες μέθοδοι αγγειακής προσπέλασης είναι το αρτηριοφλεβικό μόσχευμα (ή graft), όπου γίνεται πάλι ένωση φλέβας και αρτηρίας, αλλά επιτυγχάνεται με μια τεχνητή φλέβα και ο κεντρικός φλεβικός καθετήρας, που είναι ένα πλαστικό σωληνάκι το οποίο τοποθετείται χειρουργικά σε μια κεντρική φλέβα στο λαιμό (έσω σφαγίτιδα), τη βουβωνική χώρα (μηριαία) ή το στήθος (υποκλείδια)[17].

Οι πιο κοινές επιπλοκές που εκδηλώνουν οι νεφροπαθείς κατά τη διάρκεια μιας συνεδρίας αιμοκάθαρσης είναι: υπόταση, κράμπες, ναυτία, εμετοί, πονοκέφαλοι, κνησμός, προκάρδιο άλγος, πυρετός και ρίγη.

2.4.3 Ποιότητα αιμοκάθαρσης και δείκτες απόδοσης

Η αιμοκάθαρση κατέχει καίριο ρόλο στην ζωή των αιμοκαθαρόμενων ασθενών, αφού από αυτήν εξαρτάται η επιβίωση και η ποιότητας ζωής τους. Η ένταξη των ασθενών σε προγραμματισμένες συνεδρίες αιμοκάθαρσης αποτελεί μία χρόνια και τακτικά επαναλαμβανόμενη διαδικασία, συνήθως 3 φορές την εβδομάδα. Τα κριτήρια για να οδηγηθεί ένας ασθενής στον τεχνητό νεφρό είναι η έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας κάτω από 5%, όταν η συντηρητική αγωγή (διατροφή, φάρμακα) στην οποία υποβάλλεται ο ασθενής, κρίνεται αναποτελεσματική για την αντιμετώπιση της ουραιμίας. Για τον έλεγχο της επάρκειας της αιμοκάθαρσης έχουν δημιουργηθεί δείκτες ποιότητας, οι οποίοι αξιολογούν την ακριβέστερη εκτίμηση του επιδιωκόμενου αποτελέσματος της .

Ως επικρατέστερος δείκτης ποιότητας της αιμοκάθαρσης θεωρείται ο Kt/Βουρίας. Ο δείκτης αυτός υποδεικνύει τον ρυθμό απομάκρυνσης της ουρίας, την αποβολή της ουρίας σε χρόνο αιμοκάθαρσης t, ανά μονάδα ουρίας, στη συνολική ποσότητα των υγρών που αφαιρέθηκαν από τον ασθενή [25]. Η λήψη του αίματος για τον προσδιορισμό της ουρίας γίνεται συνήθως πριν και μετά την αιμοκάθαρση, το αίμα αναλύεται και κατόπιν υπολογίζεται ο Kt/Βουρίας, μέσω της εξίσωσης του Daugirdas II.

Ο ρυθμός απομάκρυνσης της ουρίας από τον οργανισμό χρησιμοποιείται ως δείκτης της αποτελεσματικότητας της αιμοκάθαρσης, αφού η κάθαρσή της σχετίζεται με τις τιμές κάθαρσης άλλων τοξινών που παρουσιάζονται κατά την ουραιμία.

Αναλυτικότερα, η ουρία επιλέχθηκε ως δείκτης επάρκειας για την ποιότητα της αιμοκάθαρσης, αφού η συγκέντρωσή της στο αίμα αυξάνεται κατά την ουραιμία και είναι εύκολο να υπολογιστεί τόσο στο αίμα όσο και στο διάλυμα της αιμοκάθαρσης. Η ουρία έχει χαμηλό μοριακό βάρος (60 Da), επομένως η διάχυσή της ανάμεσα στις δομές των ιστών είναι πολύ γρήγορη και το μοντέλο εκτίμησης 1ης γενιάς (single pool model) είναι κλινικά αποδεκτό για περισσότερες εφαρμογές. Επίσης, η ουρία έχει υψηλή διαπερατότητα και θεωρείται το τελικό προϊόν του μεταβολισμού των πρωτεϊνών. Συνεπώς, τα ποσοστά της σχετίζονται άμεσα με τη διατροφική πρόσληψη των πρωτεϊνών[15] [19].

Η απέκκριση της κρεατινίνης από τους νεφρούς μειώνεται, όταν υπάρχουν διαταραχές της νεφρικής λειτουργίας, με αποτέλεσμα την αύξηση των επιπέδων της στο αίμα. Η κρεατινίνη αποτελεί πιο ειδικό και ευαίσθητο δείκτη από την ουρία στη διάγνωση διαταραχών της νεφρικής λειτουργίας, δεν είναι όμως ευαίσθητη σε ελαφρές μέχρι μέτριες νεφρικές βλάβες, δεδομένου ότι για να αυξηθεί η κρεατινίνη από 1,0 σε 2,0 mg/dL απαιτείται απώλεια του 50% της νεφρικής λειτουργίας. Επιπλέον, δεν είναι πρακτική σε μεγάλες μελέτες και εξαρτάται από την μυϊκή μάζα του κάθε ασθενή, αλλά και παράλληλα μειώνεται με την αύξηση της ηλικίας [26].

Το κάλιο, το πιο άφθονο ενδοκυττάριο ιόν, είναι ένα χημικό στοιχείο πολύ χρήσιμο για τη λειτουργία των μυών και των νεύρων. Οι φυσιολογικές συγκεντρώσεις του καλίου στον ορό κυμαίνονται μεταξύ 3,5 και 5,0 mmol/l. Οι υψηλές συγκεντρώσεις στη ΧΝΝ (>7,0 mmol/l) μπορούν να οδηγήσουν σε μυϊκή παράλυση, βραδυκαρδία και θανατηφόρα καρδιακή αρρυθμία[12]. Σε ασθενείς με ΧΝΝ η αποβολή του μπορεί να πραγματοποιηθεί μόνο μέσω της εξωνεφρικής κάθαρσης.

2.4.4 Παράγοντες που επηρεάζουν την ποιότητα της αιμοκάθαρσης

Η ποιότητα της αιμοκάθαρσης φαίνεται ότι μπορεί να επηρεαστεί τόσο από τη διάρκεια όσο και από την συχνότητα με την οποία πραγματοποιείται η κάθε συνεδρία αιμοκάθαρσης. Ακόμη και η άσκηση επηρεάζει την ποιότητα της αιμοκάθαρσης, είτε εκτελείται κατά τη διάρκεια της συνεδρίας αιμοκάθαρσης, είτε πραγματοποιείται στον ελεύθερο χρόνο των ασθενών.

Μέχρι σήμερα μόνο δύο μεγάλες μελέτες έχουν πραγματοποιηθεί για να ελέγξουν εάν η διάρκεια της αιμοκάθαρσης μπορεί να επηρεάσει την ποιότητά της [μελέτη HEMO (Hemodialysis Study) και μελέτη ADEMEX (Adequacy of Peritoneal Dialysis in

Mexico)]. Η μελέτη HEMO πραγματοποιήθηκε σε ασθενείς που ακολουθούσαν αιμοκάθαρση. Οι ασθενείς χωρίστηκαν σε τρεις ομάδες και ακολουθούσαν είτε μια τυπική συνεδρία αιμοκάθαρσης, είτε υψηλή δόση αιμοκάθαρσης με χαμηλά ή υψηλά διαλύματα. Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν ότι δεν υπάρχουν περισσότερα οφέλη για τους ασθενείς με την αυξημένη δόσης αιμοκάθαρσης ή με την αύξηση του διαλύματος[27]. Η μελέτη ADEMEX πραγματοποιήθηκε σε ασθενείς που ακολουθούσαν τη μέθοδο της περιτοναϊκής κάθαρσης. Οι ασθενείς μοιράστηκαν σε δύο ομάδες, στην πρώτη ομάδα πραγματοποιήθηκε τυπική συνεδρία περιτοναϊκής κάθαρσης, ενώ στη δεύτερη ομάδα πραγματοποιήθηκε υψηλή δόση περιτοναϊκής κάθαρσης (όπως εκφράζεται από την εβδομαδιαία απομάκρυνση της κρεατινίνης κατά την περιτοναϊκή κάθαρση $\geq 60\text{L/wk}/1.73\text{ m}^2$). Αντίθετα με την μελέτη HEMO, στη μελέτη με την περιτοναϊκή κάθαρση οι ασθενείς που συμμετείχαν στην «υψηλής δόσης» περιτοναϊκή κάθαρση παρουσίασαν αύξηση της απομάκρυνσης της κρεατινίνης καθώς και αύξηση της τιμής του δείκτη Kt/V ουρίας, συγκριτικά με τους ασθενείς της ομάδας ελέγχου[28].

Ένα δεύτερο στοιχείο που μπορεί να επηρεάσει την ποιότητα της αιμοκάθαρσης είναι η συχνότητα με την οποία πραγματοποιούνται οι συνεδρίες αιμοκάθαρσης. Μια τυπική συνεδρία αιμοκάθαρσης διαρκεί 3-4 ώρες και πραγματοποιείται 3 φορές την εβδομάδα. Η καθημερινή αιμοκάθαρση παρουσιάζει ένα προφίλ παρόμοιο με εκείνο της περιτοναϊκής κάθαρσης σε ό,τι αφορά τη συγκέντρωση των υποπροϊόντων του μεταβολισμού. Παραδείγματος χάριν, οι συγκεντρώσεις της ουρίας, της κρεατινίνης, του καλίου και των ιόντων υδρογόνου μειώνονται κατά τη διάρκεια της εβδομάδας ως αποτέλεσμα της συχνής αιμοκάθαρσης, σε αντίθεση με την αρχή της εβδομάδας που επικρατεί αύξηση των υποπροϊόντων λόγω της μεσολάβησης του σαββατοκύριακου. Επίσης, κατά την καθημερινή αιμοκάθαρση η απομάκρυνση του περίσσιου νερού είναι ομαλότερη, μειώνοντας σημαντικά την καρδιαγγειακή αστάθεια[15]. Η καθημερινή αιμοκάθαρση μπορεί να πραγματοποιηθεί κατά τη διάρκεια της ημέρας με συνολικό χρόνο από 1,5-3 ώρες ανά συνεδρία (μικρής διάρκειας καθημερινή αιμοκάθαρση- short daily HD). Αυτού του τύπου η αιμοκάθαρση απαιτεί συσκευές αιμοκάθαρσης μεγάλης χωρητικότητας με υψηλή αιματική ροή (400-500 ml/min) και υψηλό ρυθμό ροής του διαλύματος αιμοκάθαρσης (500-800 ml/min) και μπορεί να πραγματοποιηθεί είτε σε νοσοκομείο ή στο σπίτι του ασθενούς. Η δεύτερη μορφή καθημερινής αιμοκάθαρσης είναι η νυκτερινή αιμοκάθαρση (long slow nocturnal daily HD), η οποία πραγματοποιείται 6 νύκτες την εβδομάδα διάρκειας 6-8 ώρες/συνεδρία. Χρειάζεται συσκευές αιμοκάθαρσης μικρής (σπάντα) χωρητικότητας με χαμηλή αιματική ροή (200-

300 ml/min) και χαμηλό ρυθμό ροής του διαλύματος αιμοκάθαρσης (100-200 ml/min). Αυτού του τύπου η αιμοκάθαρση μπορεί να γίνει μόνο στο σπίτι του ασθενούς. Και οι δύο μορφές καθημερινής αιμοκάθαρσης προσφέρουν καλύτερη ποιότητα στην απομάκρυνση της ουρίας και της κρεατινίνης, σε σύγκριση με την τυπική αιμοκάθαρση, καθώς τα παράγωγα του μεταβολισμού απομακρύνονται με πιο φυσιολογικό τρόπο[15]. Παρόλα αυτά, και κυρίως για οικονομικούς λόγους, η συνηθέστερη μορφή αιμοκάθαρσης είναι η τυπική.

Η άσκηση, όπως ήδη έχει αναφερθεί, επιδρά θετικά στην ποιότητα ζωής των ασθενών. Τα πλεονεκτήματα της άσκησης, τόσο στο γενικό πληθυσμό όσο και σε ασθενείς με ΧΝΝ, είναι ποικίλα και αφορούν αφενός τη σωματική αφετέρου την ψυχολογική υγεία των ασθενών[27]. Η μειωμένη ικανότητα για άσκηση, η απώλεια της μυϊκής μάζας καθώς και η κακή φυσική απόδοση χαρακτηρίζουν τους ασθενείς με ΧΝΝ. Η άσκηση μειώνει τα ποσοστά θνησιμότητας από καρδιαγγειακά νοσήματα, που, όπως είναι γνωστό, αποτελούν και την πρώτη αιτία θανάτου σε ασθενείς με Τελικού Σταδίου Νεφρική Ανεπάρκεια. Παράλληλα, η άσκηση συνεισφέρει σημαντικά στη ρύθμιση του σακχαρώδη διαβήτη, καθώς και της αρτηριακής πίεσης των υπερτασικών ασθενών. Έρευνες έχουν δείξει ότι η άσκηση μπορεί να οδηγήσει σε μείωση της δόσης των φαρμάκων που λαμβάνουν οι ασθενείς για τη ρύθμιση της αρτηριακής τους πίεσης [29, 30]. Αρκετές μελέτες έχουν χρησιμοποιήσει πρωτόκολλα αερόβιας άσκησης διάρκειας 30min, 3 φορές/εβδομάδα για 8 εβδομάδες έως και 12 μήνες και παρατήρησαν ότι, κατά γενική ομολογία, η άσκηση βελτιώνει τη μέγιστη πρόσληψη οξυγόνου (VO_{2peak}) [31, 32]. Εκτός όμως από τη βελτίωση της σωματικής υγείας η άσκηση βελτιώνει και την ψυχική υγεία των ασθενών. Τόσο η βελτίωση της σωματικής όσο και της ψυχικής υγείας συμβάλλουν στην καλύτερη ποιότητα ζωής των ασθενών. Είναι σημαντικό να αναφέρουμε πως η μειωμένη ποιότητα ζωής των ασθενών είναι άμεσα συνυφασμένη με την ανάπτυξη αναπηρίας, που οδηγεί σε απώλεια της ανεξαρτησίας των ασθενών καθώς και σε αυξημένα επίπεδα θνησιμότητας. Η άσκηση μπορεί να προσφέρει στους ασθενείς τόσο αύξηση της μυϊκής τους μάζας όσο και της λειτουργικότητάς τους, με αποτέλεσμα τη μεγιστοποίηση της ποιότητας ζωής των ασθενών καθώς και του προσδόκιμου επιβίωσής τους. [29, 31, 33-35].

2.5 Διαταραχές των δεικτών υγείας ασθενών με ΧΝΝ τελικού σταδίου

2.5.1 Συνοδά Νοσήματα

Στα αρχικά στάδια (στάδιο 1 & στάδιο 2) της ΧΝΝ, όταν ο GFR μειώνεται από 35 μέχρι 50% του φυσιολογικού, η νεφρική λειτουργία που παραμένει αρκεί για να διατηρήσει τον ασθενή χωρίς συμπτώματα, παρόλο που οι νεφρικές εφεδρείες έχουν μειωθεί. Σ' αυτό το στάδιο της νεφρικής ανεπάρκειας οι βασικές απεκκριτικές, βιοσυνθετικές και ρυθμιστικές λειτουργίες του νεφρού διατηρούνται ικανοποιητικά. Στο επόμενο στάδιο εξέλιξης της ΧΝΝ (GFR περίπου 20 με 35% του φυσιολογικού) παρουσιάζεται αζωθαιμία και οι πρώτες εκδηλώσεις της ΧΝΝ. Το επόμενο στάδιο είναι το στάδιο του ουραιμικού συνδρόμου, με συμπτωματολογία από τα διάφορα συστήματα, γαστρεντερικό, καρδιαγγειακό, νευρικό, αιμοποιητικό, το δέρμα κ.λ.π., με κατάληξη το στάδιο της τελικής νεφρικής ανεπάρκειας, όπου η διατήρηση του ασθενή στη ζωή είναι αδύνατη χωρίς υποκατάσταση της νεφρικής λειτουργίας [36].

Οι ασθενείς με ΧΝΝ μπορεί να έχουν γενικά συμπτώματα, όπως αδυναμία, εύκολη κόπωση, ανορεξία και απώλεια βάρους, ενώ τα παιδιά μπορεί να παρουσιάζουν καθυστέρηση της σωματικής ανάπτυξης. Στις πρώιμες εκδηλώσεις ανήκουν η νυκτουρία και η πολουρία. Ο νεφρός των ουραιμικών, για να αποβάλει το ημερήσιο οσμωτικό φορτίο, οδηγείται σε υποχρεωτική αποβολή νερού, με αποτέλεσμα πολουρία και νυκτουρία [35].

Η υπασβεστιαμία στους ασθενείς με ΧΝΝ είναι αποτέλεσμα της αδυναμίας του νεφρού να συνθέσει καλσιτριόλη (1,25(OH)₂D), την ενεργό μορφή της βιταμίνης D. Έτσι, όταν τα επίπεδα της καλσιτριόλης είναι χαμηλά στο αίμα, μειώνεται η απορρόφηση του ασβεστίου από το έντερο. Επίσης, με την πρόοδο της νεφρικής ανεπάρκειας αυξάνουν τα επίπεδα του φωσφόρου, λόγω μειωμένης αποβολής του από τους νεφρούς.

Η ουραιμία προκαλεί υποθερμία. Δεδομένου ότι η ενεργός μεταφορά του νατρίου διαμέσου της κυτταρικής μεμβράνης συμβάλλει σε σημαντικό βαθμό στην παραγωγή βασικής ενέργειας, η αντίστροφη σχέση μεταξύ της θερμοκρασίας του σώματος και του βαθμού της αζωθαιμίας πιθανά οφείλεται, κατά ένα μέρος, στην παρεμπόδιση της λειτουργίας της αντλίας νατρίου από ορισμένες τοξικές ουσίες που κατακρατούνται [36].

Από τις διαταραχές της λειτουργίας των ενδοκρινών αδένων, η σεξουαλική δυσλειτουργία είναι από τις πλέον ενοχλητικές στους ασθενείς με ΧΝΝ και χαρακτηρίζεται από μειωμένα επίπεδα τεστοστερόνης στους άνδρες και προγεστερόνης στις γυναίκες.

Διαταραχές στο κεντρικό νευρικό σύστημα (ουραιμική εγκεφαλοπάθεια) εμφανίζονται σε προχωρημένα στάδια της ΧΝΝ, και έχουν ως αποτέλεσμα αρνητικές μεταβολές στις λειτουργίες της κατανόησης και της γνώσης. Τα πρώτα συμπτώματα είναι απάθεια, εύκολη κόπωση, σύγχυση, μείωση της διάρκειας της προσοχής, διαταραχές της μνήμης και μειωμένη ικανότητα για παρατεταμένη πνευματική προσπάθεια.

Η χαρακτηριστική ωχροκίτρινη χροιά του δέρματος των ουραιμικών αντικατοπτρίζει τον συνδυασμό της επιδράσεως της αναιμίας και της εναποθέσεως ποικίλων χρωστικών μεταβολιτών, των ουροχρωμάτων. Επιπλέον, παρατηρείται κνησμός και μωλωπισμός .

Ήπια θρομβοπενία μπορεί να υπάρχει, αλλά δεν αρκεί για να δικαιολογήσει τις ανωμαλίες της αιμόστασης. Διαταραχές στον χρόνο προθρομβίνης και στον χρόνο μερικής θρομβοπλαστίνης είναι σπάνιες και, όταν υπάρχουν, συνήθως υποδηλώνουν την συνύπαρξη άλλων προβλημάτων. Αιμορραγική διάθεση αναπτύσσεται στους ασθενείς με προχωρημένη νεφρική ανεπάρκεια.

Η αρτηριακή υπέρταση είναι μια από τις σοβαρότερες επιπλοκές της ΧΝΝ και η συχνότητά της αυξάνεται όσο επιδεινώνεται η νεφρική λειτουργία. Επίσης, παρατηρείται δύσπνοια, οπισθοστερνικός πόνος, διάταση καρδιακών κοιλοτήτων. Στους ουραιμικούς ασθενείς προκαλείται συχνά πνευμονικό οίδημα, λόγω συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας και υπερφορτώσεως με υγρά, το οποίο εκδηλώνεται συνήθως ως δύσπνοια στην ηρεμία.

Ξηρότητα του στόματος, μεταλλική γεύση και απόπνοια ουρίας ή αμμωνίας υπάρχουν σχεδόν πάντα στην προχωρημένη νεφρική ανεπάρκεια. Το γαστρεντερικό σύστημα επηρεάζεται και αυτό με τη σειρά του με συμπτώματα όπως: ανορεξία, ναυτία, έμετος και λόξιγκας. Η ανορεξία είναι συχνά το πρώτο και περισσότερο επίμονο σύμπτωμα και στη συνέχεια ακολουθούν η ναυτία και οι εμετοί.

Πέρα όμως από τις προαναφερθείσες επιπλοκές που παρατηρούνται στους ασθενείς με τελικού σταδίου ΧΝΝ, οι διαταραχές του ύπνου επηρεάζουν έως και 80% των νεφροπαθών, ποσοστό 10 φορές υψηλότερο από αυτό των υγιών ενηλίκων. Πάνω από το 50% των αιμοκαθαιρόμενων ασθενών παραπονιούνται ως ένα βαθμό για συμπτώματα που σχετίζονται με τον ύπνο, όπως ημερήσια υπνηλία, κόπωση και το σύνδρομο ανήσυχων ποδιών [37]. Είναι γνωστό ότι ανεξάρτητα από την ποιότητα του ύπνου , οι ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση έχουν περιορισμένη λειτουργική ικανότητα [38], αυξημένη χρόνια κόπωση [39], μειωμένη ικανότητα για άσκηση, μυϊκή

ατροφία και αδυναμία [40], παράγοντες που φαίνεται να επηρεάζουν ούτως η άλλως σημαντικά την ποιότητα ζωής των συγκεκριμένων ασθενών [41]. Αξίζει να σημειωθεί ότι τα συμπτώματα κόπωσης προκαλούνται είτε από την έλλειψη αναζωογονητικού ύπνου είτε από την ίδια τη θεραπεία αιμοκάθαρσης και έχουν σαν κοινό χαρακτηριστικό τη μειωμένη σωματική επάρκεια και λειτουργικότητα [33, 42].

Ακόμη, μία συνοσηρή κατάσταση, που παρατηρείται πολύ συχνά στους νεφροπαθείς, είναι το σύνδρομο ανήσυχων ποδιών (Restless Legs Syndrome, RLS), μια αισθητικο-κινητική διαταραχή που επιτείνεται από την ουραιμία, χαρακτηρίζεται από μια ακαταμάχητη επιθυμία για κίνηση στα κάτω άκρα, η οποία συνήθως συνοδεύεται από δυσάρεστα συναισθήματα για τον πάσχοντα. Τα συμπτώματα συνήθως χειροτερεύουν όταν ο ασθενής αναπαύεται, και εμφανίζονται κυρίως κατά τις βραδινές ώρες, με αποτέλεσμα τη διακοπή του ύπνου και τη διαταραχή της ηρεμίας του ασθενή.

2.5.2 Αντίσταση στην Ινσουλίνη και Μεταβολικό Σύνδρομο

Αντίσταση στην Ινσουλίνη

Ορισμός: Αντίσταση στην ινσουλίνη ορίζεται η κατάσταση κατά την οποία η δράση της ινσουλίνης ανεπαρκεί να προάγει την πρόσληψη και χρησιμοποίηση της γλυκόζης στο βαθμό που αυτό επιτυγχάνεται στον φυσιολογικό πληθυσμό [43], με αποτέλεσμα οι μεταβολικές απαιτήσεις των περιφερικών ιστών να μην καλύπτονται.

Διάφοροι μηχανισμοί έχουν προταθεί για να εξηγήσουν την ανάπτυξη της αντίστασης στην ινσουλίνη και μπορούν να συνοψιστούν σε τρεις μεγάλες κατηγορίες: α) γενετικές ανωμαλίες μιας ή περισσοτέρων πρωτεϊνών που συμμετέχουν στην αλυσιδωτή διαδικασία με την οποία εξασφαλίζεται η δράση της ινσουλίνης, β) τροφικές διαταραχές του εμβρύου και γ) αύξηση του υποδόριου λίπους του οργανισμού. Η αντίσταση στην ινσουλίνη εμφανίζεται ως μέρος ενός συνόλου καρδιαγγειακών και μεταβολικών διαταραχών, γνωστών με τον όρο “Σύνδρομο Αντίστασης στην Ινσουλίνη” ή “Μεταβολικό Σύνδρομο” [43, 44].

Μεταβολικό Σύνδρομο:

Ορισμός: Από τις αρχές του 20ου αιώνα το μεταβολικό σύνδρομο χαρακτηρίζεται από μια πλειάδα παραγόντων κινδύνου, που είναι αντιληπτοί και κατανοητοί από τους

ερευνητές [45]. Ωστόσο μέχρι και σήμερα δεν έχει καταστεί δυνατό να παρουσιαστεί ένας κοινά αποδεκτός ορισμός του μεταβολικού συνδρόμου.

Από τους πιο διαδεδομένους και κοινά αποδεκτούς ορισμούς αποτελούν εκείνοι του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (World Health Organization - WHO)[46], της Ευρωπαϊκής Ομάδας Μελέτης της Αντίστασης στην Ινσουλίνη (European Group for the study of Insulin Resistance)[47], του Αμερικάνικου Προγράμματος Εκπαίδευσης για τη Χοληστερόλη / 3ο Συμβούλιο Αντιμετώπισης Ενηλίκων (National Cholesterol Education Program / Adult Treatment Panel III – NCEP/ATP III)[48] και της Διεθνούς Ομοσπονδίας Σακχαρώδη Διαβήτη (International Diabetes Federation)[49]. Αξίζει να σημειωθεί πως το 2009, η Διεθνής Ομοσπονδία Σακχαρώδη Διαβήτη (International Diabetes Federation), το Αμερικάνικο Εθνικό Ινστιτούτο Καρδιάς, Πνευμόνων και Αίματος (National Heart, Lung, and Blood Institute), η Αμερικανική Εταιρεία Καρδιακών Παθήσεων (American Heart Association), η Παγκόσμια Ομοσπονδία Καρδιακών Παθήσεων (World Heart Federation), ο Διεθνής Οργανισμός Αθηροσκλήρωσης (International Atherosclerosis Society) και ο Διεθνής Οργανισμός Μελέτης της Παχυσαρκίας (International Association for the Study of Obesity) εξέδωσαν έναν κοινά αποδεκτό ορισμό του μεταβολικού συνδρόμου [50]. Μεταξύ των κλινικών και εργαστηριακών χαρακτηριστικών που χρησιμοποιούνται για να περιγράψουν τους παράγοντες κινδύνου του μεταβολικού συνδρόμου περιλαμβάνεται ο φυσιολογικός ή μη μεταβολισμός της γλυκόζης, η κεντρικού τύπου παχυσαρκία, τα τριγλυκερίδια, τα επίπεδα HDL χοληστερόλης, η αρτηριακή πίεση και η μικρολευκωματουρία. Στον Πίνακα-1 περιγράφονται αναλυτικά τα χαρακτηριστικά που προϋποθέτει ο κάθε οργανισμός για να αποδώσει τον ορισμό του μεταβολικού συνδρόμου [51].

Πίνακας-1: Αναλυτική περιγραφή των χαρακτηριστικών του μεταβολικού συνδρόμου με βάση τους ορισμούς των διεθνών οργανισμών

	WHO (1999)	EGIR (1999)	NCEP/ATP III (2001)	IDF / NHLBI / AHA / WHF / IAS / IASO (2009)
	Παθολογική γλυκόζη νηστείας, Διαταραγμένη ανοχή στη γλυκόζη ή ΣΔ και/ή αντίσταση στην ινσουλίνη με ≥ 2 από τα κάτωθι:	Αντίσταση στην ινσουλίνη (προσδιοριζόμενη ως υπερινσουλιναμία – το ανώτερο τεταρτημόριο ινσουλίνης νηστείας του πληθυσμού) με ≥ 2 από τα κάτωθι:	≥ 3 από τους κάτωθι παράγοντες κινδύνου κάτωθι:	≥ 3 από τους κάτωθι παράγοντες κινδύνου κάτωθι:
Γλυκόζη νηστείας	-----	≥ 110 mg/dl αλλά μη διαβητικός ασθενής	≥ 100 mg/dl	≥ 100 mg/dl ή θεραπεία ΣΔ
Επίπεδα Αρτηριακής Πίεσης (ή αντι-υπερτασική αγωγή)	$\geq 140/90$ mmHg	$\geq 140/90$ mmHg	$\geq 130/85$ mmHg	$\geq 130/85$ mmHg
Επίπεδα Τριγλυκεριδίων (ή φαρμακευτική αγωγή)	≥ 150 mg/dl	≥ 178 mg/dl	≥ 150 mg/dl	≥ 150 mg/dl

HDL χοληστερόλη (ή φαρμακευτική αγωγή)	<35/39 mg/dl (♂/♀)	<39 mg/dl	<40/50 mg/dl (♂/♀)	<40/50 mg/dl (♂/♀)
Παχυσαρκία (♂/♀)	Λόγος περιμέτρου μέσης ισχίου >0,90/0,85 (♂/♀) και ή BMI > 30 kg/m ²	Περίμετρος μέσης >94/80 εκ (♂/♀)	Περίμετρος μέσης >90/80 εκ (♂/♀)	Αυξημένη περίμετρος μέσης ανάλογα με την εθνικότητα και το φύλο
Λευκοματουρία	Αλβουμίνη/κρεατινίνη ≥ 30 mg/g	-----	-----	-----

Πίνακας 1 - Αναλυτική περιγραφή των χαρακτηριστικών του μεταβολικού συνδρόμου με βάση τους ορισμούς των διεθνών οργανισμών

*WHO: Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας, EGIR: Ευρωπαϊκή Ομάδα Μελέτης της Αντίστασης στην Ινσουλίνη, NCEP/ATP III: Αμερικάνικο Πρόγραμμα Εκπαίδευσης για τη Χοληστερόλη / 3ο Συμβούλιο Αντιμετώπισης Ενηλίκων, IDF: Διεθνής Ομοσπονδία Σακχαρώδη Διαβήτη, NHLBI: Αμερικάνικο Εθνικό Ινστιτούτο Καρδιάς, Πνευμόνων και Αίματος, AHA: Αμερικανική Εταιρεία Καρδιακών Παθήσεων, WHF: Παγκόσμια Ομοσπονδία Καρδιακών Παθήσεων, IAS: Διεθνής Οργανισμός Αθηροσκλήρωσης, IASO: Διεθνής Οργανισμός Μελέτης της Παχυσαρκίας, ΣΔ: Σακχαρώδης Διαβήτης, BMI: Δείκτης μάζας σώματος

2.6 Μεταβολισμός της Γλυκόζης στη Χρόνια Νεφρική Ανεπάρκεια

Οι νεφροί παίζουν σημαντικό ρόλο στον μεταβολισμό των υδατανθράκων του ανθρώπινου οργανισμού. Παρά τις προτάσεις του Krebs[52] πριν από περίπου 50 χρόνια αναφορικά με το γλυκονεογενετικό ρόλο του νεφρού, με βάση την ανά γραμμάριο ιστού ικανότητα παραγωγής γλυκόζης που ξεπερνά την αντίστοιχη του ήπατος, το σύγχρονο ενδιαφέρον στρέφεται κυρίως γύρω από τη σχέση μεταξύ νεφρικής λειτουργίας και αντίστασης στην ινσουλίνη [44].

A. Νεφρικός μεταβολισμός της ινσουλίνης

Οι νεφροί αποτελούν το κύριο όργανο κάθαρσης της ινσουλίνης από τη συστηματική κυκλοφορία, απομακρύνοντας περίπου το 50%. Η κάθαρση της ινσουλίνης από το νεφρό γίνεται με δύο μηχανισμούς: α) τη σπειραματική διήθηση και β) την επαναρρόφιση και αποδόμηση από το εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο. Η σπειραματική διήθηση μπορεί να πραγματοποιηθεί τόσο με μη ειδικούς μηχανισμούς διάχυσης όσο και με μεταφορά μέσω εξειδικευμένου υποδοχέα. Περισσότερο από το 99% της ινσουλίνης που φτάνει στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο επαναρροφάται, κυρίως μέσω ενδοκυττάρωσης και αποδομείται με τις ίδιες διαδικασίες που παρατηρούνται και στα ηπατοκύτταρα. Στον άνθρωπο περισσότερο από το 1/3 της συνολικής νεφρικής απομάκρυνσης της ινσουλίνης γίνεται δια της απορρόφησης από τη μετασπειραματική και περισωληνιακή κυκλοφορία μέσω εξειδικευμένων υποδοχέων[44, 53].

Ο ρόλος του νεφρού στην κάθαρση της ινσουλίνης στους ινσουλινοεξαρτώμενους ασθενείς είναι σημαντικότερος από ότι στον υγιή πληθυσμό, καθώς με την εξωγενή χορήγηση παρακάμπτεται σε μεγάλο βαθμό η πρώτη αποδόμηση από το ήπαρ.

Στην προχωρημένη ΧΝΝ παρατηρούνται αυξημένες βασικές συγκεντρώσεις ινσουλίνης, προ-ινσουλίνης και C-πεπτιδίου, ενώ η αυξημένη νεφρική κάθαρση του τελευταίου διαταράσσει τη σχέση ινσουλίνης/C-πεπτιδίου και καθιστά τη συγκέντρωσή του αναξιόπιστο δείκτη της ενδογενούς έκκρισης ινσουλίνης. Στα αρχικά στάδια της νεφρικής ανεπάρκειας η διαταραχή στην κάθαρση της ινσουλίνης οφείλεται στην ελάττωση της νεφρικής αιματικής ροής. Η μειωμένη χρησιμοποίηση της ινσουλίνης στους περιφερικούς ιστούς (μείωση της αρτηριοφλεβικής διαφοράς

συγκέντρωσης από 0,4 σε 0,1)[54], καθώς επιδεινώνεται η νεφρική ανεπάρκεια, οδηγεί σε περαιτέρω αύξηση των επιπέδων της ινσουλίνης. Αυτές θεωρούνται και οι δύο σημαντικότερες αιτίες της μείωσης των αναγκαίων δόσεων ινσουλίνης που παρατηρούνται στους ινσουλινο-εξαρτώμενους διαβητικούς ασθενείς με την προοδευτική επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας, χωρίς ωστόσο να μπορεί να παραβλεφθεί η καταστολή που προκαλεί η ουραιμία στην εξω-νεφρική αποδόμηση της ινσουλίνης. Η εισαγωγή στην αιμοκάθαρση βελτιώνει το μεταβολικό προφίλ και οδηγεί σε μείωση των απαιτούμενων δόσεων ινσουλίνης [55].

B. Αντίσταση στην ινσουλίνη στη ΧΝΝ

Οι μελέτες των DeFronzo και συνεργατών πρώτες ανέδειξαν την παρουσία αντίστασης στην ινσουλίνη στους ασθενείς με ΧΝΝ τελικού σταδίου [3]. Αρκετά χρόνια αργότερα η σχέση αυτή αποδείχθηκε και για τη μέσου βαθμού ΧΝΝ [56]. Στις πιο πρόσφατες μελέτες με την τεχνική της διατήρησης ευγλυκαιμίας (euglycaemic clamp), από τους Sechi et al[57], σε 104 ασθενείς με πρωτοπαθή υπέρταση και ευρέως φάσματος επηρεασμό της νεφρικής λειτουργίας, ο ρυθμός χρησιμοποίησης της γλυκόζης διαταρασσόταν όταν ο ρυθμός σπειραματικής διήθησης (GFR) έπεφτε κάτω από τα 50ml/min ανά 1.73m². Η εμφάνιση της αντίστασης στην ινσουλίνη σε πιο πρώιμα ακόμα στάδια νεφρικής ανεπάρκειας σε ασθενείς με νεφρωσικό σύνδρομο, IgA σπειραματονεφρίτιδα και πολυκυστική νόσο των νεφρών, πιθανά να οφείλεται στο πρωτοπαθές νόσημα [44, 58].

Γ. Παθοφυσιολογία της Αντίστασης στην Ινσουλίνη στη ΧΝΝ

Δεδομένου ότι ο λιπώδης ιστός καταναλίσκει λιγότερο από 2% του φορτίου γλυκόζης, ο μυϊκός ιστός είναι αυτός που πρέπει να θεωρηθεί ως ο πρωταρχικός χώρος εκδήλωσης της αντίστασης στην ινσουλίνη στους ασθενείς με ΧΝΝ. Ειδικότερα, στη ΧΝΝ τελικού σταδίου η ανταλλαγή γλυκόζης στα κάτω άκρα, ως μέτρο της περιφερικής ινσουλινο-εξαρτώμενης πρόσληψης γλυκόζης, έχει αποδειχθεί ελαττωμένη [3] και συμβαδίζει με τη μείωση της ινσουλινο-εξαρτώμενης πρόσληψης γλυκόζης στο σύνολο του οργανισμού, ενώ η ηπατική παραγωγή γλυκόζης παρουσιάζεται επίσης ελαττωμένη, ως αποτέλεσμα των αυξημένων επιπέδων ινσουλίνης [44].

Η μοριακή βάση της αντίστασης στην ινσουλίνη στη ΧΝΝ δεν είναι γνωστή. Η μελέτη σκελετικών μυών ασθενών τελικού σταδίου έχει δείξει πως η σύνδεση του υποδοχέα της ινσουλίνης, η φωσφορυλίωση της β-υπομονάδας και η ενεργοποίηση της κινάσης, καθώς και η έκφραση του υποδοχέα GLUT4 είναι φυσιολογικά [59]. Δεν μπορεί να αποκλειστεί ωστόσο η συμμετοχή οξειδωτικών ή μη μεταβολικών οδών της γλυκόζης στην ανάπτυξη αντίστασης στην ινσουλίνη [60]. Μελέτη σε αρουραίους με ΧΝΝ έδειξε πως η ινσουλίνη αποτυγχάνει να ενεργοποιήσει την πυρουβική δεϋδρογενάση των μυών [61].

Σε μια πιο πρόσφατη μελέτη των Bailey και συνεργατών, σχετικά με τη μετάδοση του σήματος της ινσουλίνης στους μύες αρουραίων με ΧΝΝ, διαπιστώθηκε πως η δραστηριότητα της κινάσης IRS-1 της PI3-K είναι σε καταστολή (ίσως θα μπορούσε να οφείλεται στην επαγωγή της p85 PI3-K ρυθμιστικής υπομονάδας), σε αντίθεση με τη δραστηριότητα της IRS-2 associated PI3-K που εμφανίζεται αυξημένη [62].

Η συμμετοχή συσσωρευμένων ουραιμικών τοξινών δεν μπορεί να αποκλειστεί καθώς από το 1985 υπάρχουν μελέτες που περιγράφουν την παρουσία ενός μέσου μεγέθους μορίου στον ορό των αιμοκαθαιρόμενων, το οποίο επάγει την αντίσταση στην ινσουλίνη στον λιπώδη ιστό [63]. Η *in vivo* όμως δράση των ουραιμικών τοξινών στους σκελετικούς μύες δεν τεκμηριώθηκε ποτέ. Παράλληλα, υπάρχουν στοιχεία πως η ψευδο-ουριδίνη που συσσωρεύεται στον ορό των ασθενών με ΧΝΝ, μπορεί να είναι η ουραιμική εκείνη τοξίνη, που επιδεινώνει την ινσουλινο-εξαρτώμενη πρόσληψη της γλυκόζης στο επίπεδο της συμμετοχής του ασβεστίου στη μεταφορά του σήματος στον υποδοχέα της ινσουλίνης [64]. Τα παραπάνω επιβεβαιώνονται και από μελέτες σε μη διαβητικό παιδιατρικό πληθυσμό με ΧΝΝ τελικού σταδίου, όπου η περιτοναϊκή κάθαρση, που είναι αποτελεσματικότερη της αιμοκάθαρσης όσον αφορά στην απομάκρυνση των μεσαίου μεγέθους τοξικών μορίων, οδηγεί σε μεγαλύτερη ευαισθησία στην ινσουλίνη [65].

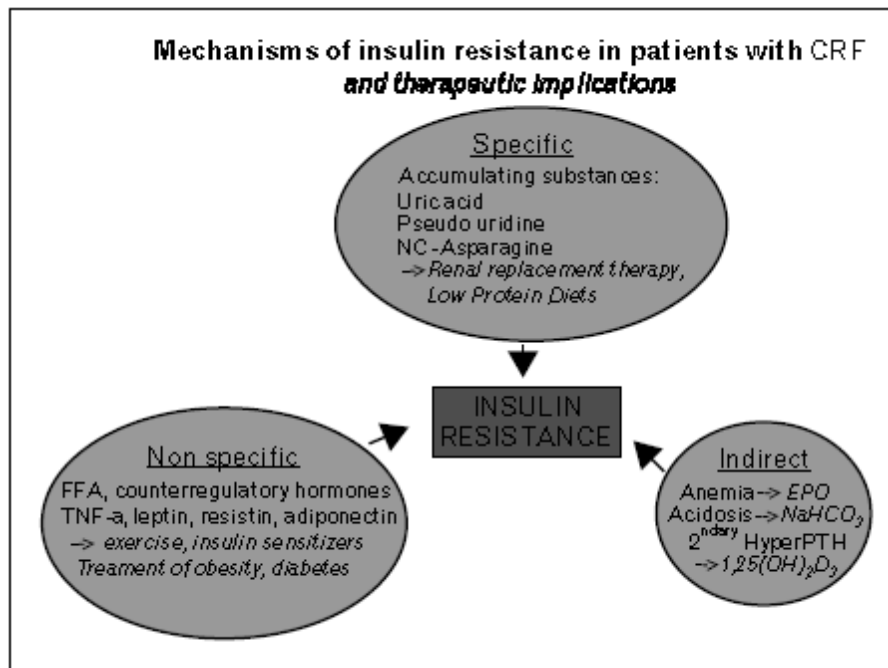
Σε παιδιά με ΧΝΝ φαίνεται πως, ακόμα και η τροποποίηση του διαιτολογίου με τροφές χαμηλής περιεκτικότητας σε λευκώματα και η παράλληλη χορήγηση συμπληρωμάτων αμινοξέων και κετοξέων, οδηγούν σε υποχώρηση της αντίστασης στην ινσουλίνη [66, 67].

Η περιορισμένη σωματική δραστηριότητα των ασθενών με ΧΝΝ τελικού σταδίου πιθανά να συμβάλλει στην εμφάνιση της αντίστασης στην ινσουλίνη [56]. Οι αιμοκαθαιρόμενοι ασθενείς, που υποβάλλονται σε συστηματική εκγύμναση, βελτιώνουν την ικανότητά τους στην άσκηση και επιτυγχάνουν αποκατάσταση της υπεργλυκαιμίας και της δυσανεξίας στη γλυκόζη [68].

Οι επιπλοκές της χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας μπορούν να επιδεινώσουν την αντίσταση στην ινσουλίνη και, παρόλο που δεν υπάρχει σαφής εικόνα αιτίου-αιτιατού, το θεραπευτικό όφελος από την αντιμετώπιση της αντίστασης στην ινσουλίνη δεν μπορεί να αγνοηθεί. Συγκεκριμένα:

- Η διόρθωση της αναιμίας με τη χορήγηση ερυθροποιητίνης οδηγεί σε βελτίωση της περιφερικής ινσουλινο-εξαρτώμενης πρόσληψης γλυκόζης [69, 70]. Παρόλα αυτά, δεν είναι ξεκάθαρο κατά πόσο το αποτέλεσμα αυτό επιτυγχάνεται έμμεσα με τη βελτίωση της αερόβιας ικανότητας των ασθενών, καθώς σε διαβητικούς ασθενείς τύπου δύο η έναρξη ερυθροποιητίνης ακολουθείται ορισμένες φορές από ταχεία επιδείνωση του γλυκαιμικού ελέγχου, που καταλήγει στην εισαγωγή σε ινσουλινοθεραπεία [71].
- Η αποκατάσταση της οξεοβασικής ισορροπίας επιφέρει μέτριου βαθμού αποκατάσταση της ευαισθησίας στην ινσουλίνη [72, 73].
- Ο δευτεροπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός θεωρείται πως επιδρά στην έκκριση της ινσουλίνης και η 1,25-διωδρόξυ-VitD βελτιώνει την έκκρισή της, ακόμα και με την χορήγηση μίας μόνο δόσης [74]. Μετά από τρίμηνη αγωγή με 1,25-διωδρόξυ-VitD παρουσιάζεται βελτίωση και στην ευαισθησία της ινσουλίνης [75].

Στην Εικόνα 3 φαίνονται οι ειδικοί, μη ειδικοί και έμμεσοι μηχανισμοί που πιθανά συμμετέχουν στην ανάπτυξη ινσουλινοαντίστασης στη ΧΝΝ [58].



Εικόνα 3 - Πιθανοί μηχανισμοί ανάπτυξης ινσουλινο-αντίστασης στη ΧΝΝ.

*EPO: Ερυθροποιητίνη, FFA: ελεύθερα λιπαρά οξέα, 1,25(OH)2D3, 1,25-διυδροξυ-VitD, PTH: παραθορμόνη, NaHCO₃: διτανθρακικό νάτριο, NC-asparagine: Ncarbamoyl- L-asparagine.

Συμβατικοί παράγοντες, όπως οι ορμόνες που ανταγωνίζονται τη δράση της ινσουλίνης ή τα ελεύθερα λιπαρά οξέα, δε φαίνεται να εμπλέκονται [60]. Οι αντιποκίνες TNF-α, λεπτίνη, αντιπονεκτίνη και ρεσιστίνη, παρότι έχουν συσχετιστεί με μεταβολές στα επίπεδα της ινσουλίνης ή τη γενικότερη ομοιοστασία της γλυκόζης, δεν έχει αποδειχθεί πως συμμετέχουν στην ανάπτυξη αντίστασης στην ινσουλίνη στη ΧΝΝ [58]. Τέλος, παρά τα όσα προαναφέρθηκαν, δεν μπορεί να θεωρηθεί ως δεδομένο πως ο μηχανισμός ανάπτυξης ινσουλινοαντίστασης στην ΧΝΝ σχετίζεται απευθείας με την ουραιμία.

Δ. Καρδιαγγειακός Κίνδυνος: Αντίσταση στην Ινσουλίνη και ΧΝΝ

Η κλινική σημασία της αντίστασης στην ινσουλίνη έγκειται κυρίως στη συσχέτισή της με τον αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακών επιπλοκών [76]. Γι' αυτό άλλωστε και η περιγραφή του μεταβολικού συνδρόμου, που έχει ως επίκεντρο την αντίσταση στην ινσουλίνη, αποτελεί περισσότερο μια προσπάθεια συγκέντρωσης

παραγόντων κινδύνου καρδιαγγειακών επεισοδίων παρά ξεχωριστή νοσολογική οντότητα.

Ο νεφρός θεωρείται ως μη ινσουλινο-ευαίσθητος ιστός, τουλάχιστον αναφορικά προς την πρόσληψη της γλυκόζης. Παρόλα αυτά, η υπέρταση και η υπερουριχαιμία (πρωτεύον και δευτερεύον χαρακτηριστικό του μεταβολικού συνδρόμου αντίστοιχα) φαίνεται να σχετίζονται με την επίδραση της ινσουλίνης στον νεφρό. Υπάρχουν δεδομένα που υποστηρίζουν την υπόθεση πως τα αυξημένα επίπεδα ινσουλίνης προάγουν την κατακράτηση νατρίου και ελαττώνουν την κάθαρση του ουρικού οξέος. Έτσι θεωρείται πιθανό, η φυσιολογική νεφρική ανταπόκριση στην υπερινσουλιναίμια, που εμφανίζεται σε μη διαβητικούς με ινσουλινο-αντίσταση, να οδηγεί στην ανάπτυξη υπέρτασης και υπερουριχαιμίας [77].

Η αντίσταση στην ινσουλίνη προάγει τη λειτουργία του Συστήματος Ρενίνης-Αγγειοτενσίνης-Αλδοστερόνης (ΣΡΑΑ) και συμβάλλει με τον τρόπο αυτό στην παθογένεση της υπέρτασης, της νεφρικής ανεπάρκειας και της αθηρωμάτωσης [78]. Η καταστολή του ΣΡΑΑ μειώνει την καρδιαγγειακή και νεφρική θνησιμότητα καθώς και την επίπτωση του πρωτοεμφανιζόμενου σακχαρώδη διαβήτη τύπου II [79]. Η αγγειοτενσίνη II διαταράσσει τη μετάδοση του σήματος της ινσουλίνης, προάγει τη φλεγμονή μέσω της οδού του πυρηνικού παράγοντα NF-κΒ, ελαττώνει τη διαθεσιμότητα του νιτρικού οξειδίου και ενισχύει την αγγειοσύσπαση, οδηγώντας τελικά σε δυσλειτουργία του ενδοθηλίου [80]. Δημιουργείται με αυτόν τον τρόπο ένας φαύλος κύκλος μεταξύ του ΣΡΑΑ, της αντίστασης στην ινσουλίνη και της φλεγμονής, με τελικό από κοινού αποτέλεσμα την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, την αγγειακή βλάβη και την ανάπτυξη αθηρωμάτωσης.

Στους ασθενείς με ΧΝΝ ή ήπια υπερτριγλυκεριδαιμία, τα αυξημένα επίπεδα λιποπρωτεϊνών πλούσιων σε τριγλυκερίδια και οι μειωμένες συγκεντρώσεις HDL αποτελούν συχνό εύρημα ενώ τα επίπεδα ολικής χοληστερόλης και LDL συνήθως είναι φυσιολογικά ή ελαφρά αυξημένα. Οι παρατηρούμενες ποιοτικές διαταραχές των λιποπρωτεϊνών, που είναι επίσης συχνές, περιλαμβάνουν την παρουσία μικρών συμπαγών μορίων LDL, οξειδωμένων μορίων LDL και λιποπρωτεϊνών πλούσιων σε τριγλυκερίδια. Η δραστηριότητα της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης (lipoprotein lipase) και της ηπατικής λιπάσης (hepatic lipase) είναι ελαττωμένες ενώ παρατηρούνται ιδιαίτερα αυξημένα επίπεδα απολιποπρωτεΐνης C-III. Οι διαταραχές της γλυκόζης και της ινσουλίνης στους μη διαβητικούς ασθενείς με ΧΝΝ τελικού σταδίου εμπλέκονται

στην εμφάνιση της υπερλιπιδαιμίας, αναστέλλοντας τη δραστικότητα της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης. Φαίνεται μάλιστα πως όλες οι παραπάνω διαταραχές του μεταβολικού προφίλ των λιπιδίων να αντιπροσωπεύουν σημαντικούς παράγοντες κινδύνου για την ταχεία εξέλιξη της αθηρωμάτωσης που παρατηρείται στους ασθενείς αυτούς [81, 82]. Αξίζει να σημειωθεί πως η ενδοφλέβια χορήγηση 1,25-διυδροξύ-VitD [83] και η διόρθωση της αναιμίας [69] σε μη διαβητικούς ασθενείς με ΧΝΝ τελικού σταδίου υπό αιμοκάθαρση, παράλληλα με τη βελτίωση της ευαισθησίας στην ινσουλίνη, οδηγούν και σε βελτίωση του μεταβολισμού των λιπιδίων, χωρίς ωστόσο να έχει διευκρινιστεί ακόμα, αν οι αλλαγές αυτές συνδυάζονται και με καλύτερη πρόγνωση των μακροπρόθεσμων καρδιαγγειακών επιπλοκών.

Το μεταβολικό σύνδρομο και η ΧΝΝ μοιράζονται πολλούς παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου, όπως είναι τα αυξημένα επίπεδα τριγλυκεριδίων και μικρών πυκνών μορίων LDL, τα χαμηλά επίπεδα HDL και η αυξημένη περιεκτικότητα της HDL της VLDL σε τριγλυκερίδια. Κοινά χαρακτηριστικά αποτελούν επίσης η αντίσταση στην ινσουλίνη, η προαγωγή της φλεγμονής και η υπερπηκτική κατάσταση. Δεν έχει όμως αποσαφηνιστεί ακόμα κατά πόσο αυτές οι ομοιότητες αποτελούν την κατάληξη παρόμοιων βιολογικών διαδικασιών ή το κοινό αποτέλεσμα διαφορετικών μεταβολικών δρόμων [84, 85]:

- Στο μεταβολικό σύνδρομο, η αυξημένη ηπατική σύνθεση VLDL, αποτέλεσμα της αυξημένης απελευθέρωσης ελεύθερων λιπαρών οξέων από τους μύες, τον λιπώδη ιστό και το έντερο, οδηγεί μετά τον καταβολισμό προς LDL στη μεταφορά μεγάλων συγκεντρώσεων τριγλυκεριδίων προς την HDL, η οποία σταθεροποιείται και καθαρίζεται ταχύτερα από τον νεφρό. Αντιθέτως στη χρόνια νεφρική ανεπάρκεια παρατηρείται αδυναμία ωρίμανσης των μορίων της HDL, λόγω μειωμένης δραστικότητας της Ακυλοτρανσφεράσης της Λεκιθίνης-Χοληστερόλης (Lecithin:Cholesterol Acyl Transferase, LCAT).
- Στο μεταβολικό σύνδρομο η φλεγμονή προάγεται από την αύξηση του σπλαγχνικού λίπους ενώ στη ΧΝΝ δε φαίνεται να υπάρχει συσχέτιση με τη σωματική σύσταση.
- Στο μεταβολικό σύνδρομο κυριαρχεί η αυξημένη παραγωγή λιποπρωτεϊνών πλούσιων σε τριγλυκερίδια ενώ στη ΧΝΝ τα αυξημένα επίπεδα τριγλυκεριδίων φαίνεται να οφείλονται στη μειωμένη διάθεση των πλούσιων σε τριγλυκερίδια πρωτεϊνών.

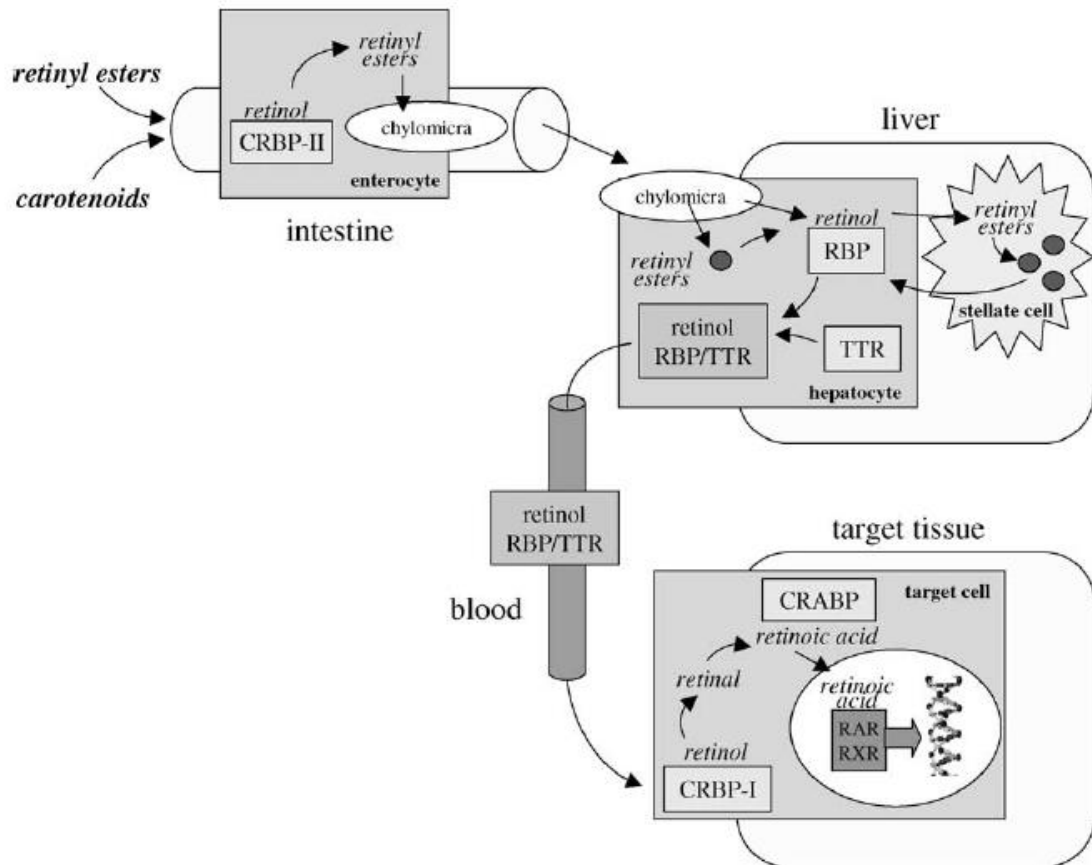
Πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει πως η αντίσταση στην ινσουλίνη είναι σημαντικός παράγοντας στην παθογένεση των αγγειακών επασβεστώσεων, συχνό εύρημα στη ΧΝΝ. Ο συνδυασμός υπεργλυκαιμίας και υπερινσουλιναιμίας στη ΧΝΝ αποτελεί τυπικό εύρημα των καταστάσεων που σχετίζονται με αντίσταση στην ινσουλίνη, όπου φαίνεται πως προάγονται οι μιτογόνες δράσεις της ινσουλίνης εις βάρος των μεταβολικών και αγγειοκινητικών δράσεων. Υπό αυτές τις συνθήκες η ινσουλίνη μπορεί να ασκήσει τις προαθηρωσκληρωτικές δράσεις της και να προάγει την επασβέστωση των αγγείων [44, 86].

2.7 Η Δεσμεύουσα-τη-Ρετινόλη Πρωτεΐνη-4 (RBP-4)

A. Ο μεταβολισμός της βιταμίνης A

Η βιταμίνη A (VitA) προσλαμβάνεται σε προσχηματισμένη μορφή (ως ρετινικοί εστέρες και κυρίως retynil-palmitate) από ζωικές πηγές, πρόδρομες μορφές καροτενοειδών (all-trans β-καροτένιο, το ενεργότερο και σε μεγαλύτερη αφθονία από τα 600 περίπου καροτενοειδή στη φύση) και από κάποια φρούτα και λαχανικά. Μετά την απορρόφησή της από τα κύτταρα του εντερικού επιθηλίου η ρετινόλη μετατρέπεται ξανά σε ρετινικούς εστέρες, ενσωματώνεται στα χυλομικρά και μεταφέρεται στο ήπαρ, όπου και αποθηκεύεται μέχρι να μεταφερθεί στα όργανα-στόχους [6, 87].

Υπό φυσιολογικές διαιτητικές συνθήκες το μεγαλύτερο ποσοστό της VitA του οργανισμού βρίσκεται αποθηκευμένο στο ήπαρ. Με μορφή λιπο-σταγονιδίων περίπου το 75% εναποτίθεται στα αστεροειδή κύτταρα (stellate cells ή Ito cells) (υπενθυμίζεται ότι αποτελούν μόλις το 5% του κυτταρικού πληθυσμού του ήπατος) ενώ το υπόλοιπο αποθηκεύεται στα ηπατοκύτταρα ως ρετινικοί εστέρες. Η μεταφορά των ρετινοειδών μεταξύ ηπατοκυττάρων και αστεροειδών κυττάρων δεν είναι ακόμα απόλυτα κατανοητή, αν και πιθανολογείται η οδός της άμεσης επαφής κυτταρικών μεμβρανών και η χρήση δεσμοσωμίων (desmosomes) ή άλλων διαύλων άμεσης επικοινωνίας.



Εικόνα 4 - Σχηματική απεικόνιση του μεταβολισμού της *VitA*, στην οποία περιγράφεται και η μεταφορά του μορίου από το ήπαρ στην περιφέρεια μέσω του συμπλέγματος RBP-TTR

[6].

Μολονότι η μεταφορά της διαιτητικά προσλαμβανόμενης ρετινόλης στο ήπαρ εξασφαλίζεται με τα χυλομικρά, η κινητοποίησή της από το ήπαρ προς τα όργανα στόχους είναι μια αυστηρά ρυθμιζόμενη διαδικασία. Λαμβάνοντας υπόψη δε τον υδρόφοβο χαρακτήρα του μορίου, η μεταφορά αυτή στο υγρό στοιχείο του πλάσματος απαιτεί την παρουσία μεταφορέα. Τον ρόλο αυτόν καλείται να παίζει ένα μικρό υδατοδιαλυτό μόριο, η λιποκαλίνη RBP-4, που πρώτη φορά απομονώθηκε στο ανθρώπινο πλάσμα το 1968 από τους Kanai και συνεργάτες [87].

B. Ο μεταβολισμός του μορίου της RBP-4

Η RBP-4 κυκλοφορεί στο πλάσμα όλων των σπονδυλωτών που έχουν μελετηθεί, έχει μοριακό βάρος 21kDa, χρόνο ημίσειας ζωής περίπου 12 ώρες και

παρουσιάζει α1-κινητικότητα στην ηλεκτροφόρηση. Συντίθεται σε αφθονία στα ηπατοκύτταρα, αν και η έκφρασή της έχει προσδιοριστεί σε πολύ μικρότερο βαθμό στο μελάγχρουν επιθήλιο (retinal pigment epithelium, RPE), τον νεφρό, τις ωοθήκες, τα περιωληνιακά κύτταρα και τα κύτταρα του Sertoli στον όρχη και το χοροειδές πλέγμα του εγκεφάλου [88]. Μετά από την ανακάλυψη του ρόλου της ως αντιποκίνη φάνηκε πως η σύνθεσή της από τον λιπώδη ιστό μπορεί να αγγίξει μέχρι και το 20% της συνολικής. Κάτω από φυσιολογικές διατροφικές συνθήκες περίπου το 90% της RBP-4, με ολική συγκέντρωση 2-3μM στο πλάσμα του ενήλικα, βρίσκεται συνδεδεμένο με τη ρετινόλη (holo-RBP).

Η RBP-4 κυκλοφορεί στο πλάσμα ως μακρομοριακό σύμπλεγμα με μια άλλη πρωτεΐνη, την τρανσθυρετίνη, η οποία αποτελεί πρωτεΐνη-μεταφορέα της θυροξίνης (Thyroxin hormone carrier - transthyretin - TTR). Ο σχηματισμός του συμπλόκου TTR-ρετινόλης-RBP-4, με αναλογία μορίων 1:1:1, γίνεται στο ενδοπλασματικό δίκτυο των ηπατοκυττάρων [89]. Ως αποτέλεσμα εξασφαλίζεται η αύξηση του μοριακού βάρους του συμπλόκου στα 75kDa και προλαμβάνεται η νεφρική του κάθαρση. Τόσο η ασύζευκτη (apo-RBP) όσο και η συζευγμένη (holo-RBP) με τη ρετινόλη μορφή μπορούν να σχηματίσουν σύμπλεγμα με την TTR, αλλά η σταθερά διαχωρισμού (dissociation constant) στην πρώτη περίπτωση είναι αξιοσημείωτα μεγαλύτερη από ότι στη δεύτερη, πράγμα που οδηγεί στη διατήρηση του συμπλέγματος ρετινόλης-RBP-4 στο πλάσμα, ενώ επιτρέπει τη διήθηση της apo-RBP-4 στα νεφρικά σπειράματα [90].

Η RBP-4 έχει απομονωθεί σε πολλά διαφορετικά είδη, εκτός από τον άνθρωπο, όπως είναι οι λαγοί, τα κουνέλια, οι κόττες, οι πίθηκοι, οι χοίροι κ.α. Πρόκειται για καλά διατηρημένο μόριο με ισχυρή ομολογία μορίου μεταξύ των ειδών που μελετήθηκαν και ιδιαίτερα στις περιοχές που εμπλέκονται στη σύνδεση της ρετινόλης και τη δομή της στον χώρο. Το σύμπλεγμα RBP-4-TTR μολονότι έχει περιγραφεί στα θηλαστικά και τα πτηνά, δεν κατέστη δυνατόν να απομονωθεί στο πλάσμα ψαριών και για πολλά χρόνια αμφισβητούνταν η παρουσία του TTR στα ψάρια.

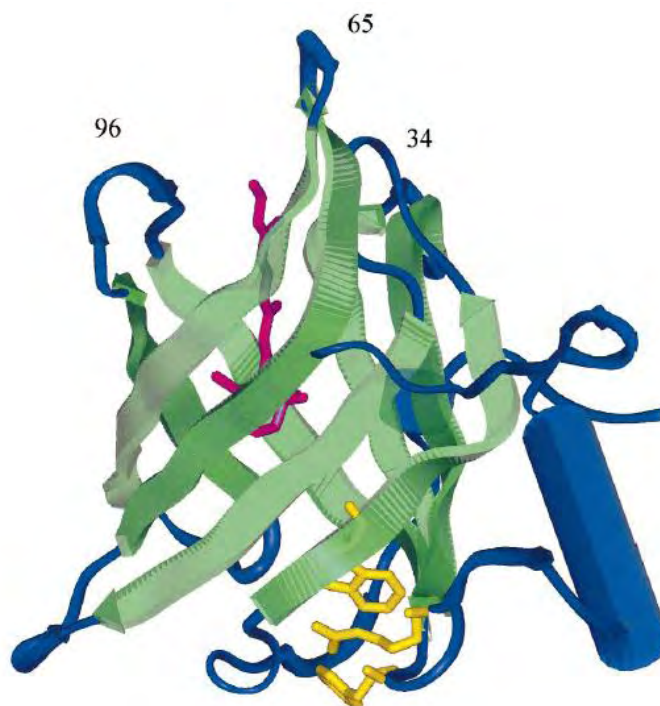
Τόσο η RBP-4 όσο και η TTR εκφράζονται πρωτίστως στα ηπατοκύτταρα, όπου η σύνθεσή τους γίνεται με τη μορφή πρόδρομων μορίων. Η επιπρόσθετη πεπτιδική αλληλουχία στο N-τελικό άκρο απομακρύνεται κατά τη μεταφορά των μορίων στο ενδοπλασματικό δίκτυο, όπου και θα γίνει η δημιουργία του συμπλόκου

μεταξύ των υδατοδιαλυτών πλέον τελικών μορφών. Εδώ και πολλά χρόνια είναι πλέον γνωστό ότι η έκκριση της RBP-4 από τα ηπατοκύτταρα ρυθμίζεται από τη ρετινόλη. Ειδικότερα, όπως έδειξαν μελέτες σε αρουραίους που σιτίζονταν με ελεγχόμενες δίαιτες σε ένδεια VitA, αναστέλλεται η απελευθέρωση της RBP-4, η οποία συσσωρεύεται στο ενδοπλασματικό δίκτυο. Σε αποκατάσταση του ελλείμματος επανέρχεται σε φυσιολογικά επίπεδα και η έκκριση της RBP [91]. Η σύνδεση με τη ρετινόλη οδηγεί σε μικρή μεταβολή στη στερεο-ισομέρεια του μορίου της RBP-4 και έτσι επιτρέπεται η έξοδος από το ενδοπλασματικό δίκτυο.

Το 1997 δημοσιεύεται από τους Basu και Basualdo μια ανασκόπηση πάνω στη σχέση της VitA και του σακχαρώδη διαβήτη, όπου επισημαίνεται η παρουσία χαμηλών επιπέδων RBP ορού παρά τα αυξημένα ηπατικά αποθέματα VitA[12]. Παράλληλα, το 1991 σε μελέτη του Kemp σε παιδιά με ινσουλινο-εξαρτώμενο σακχαρώδη διαβήτη, τονίστηκε πως η εξωγενής χορήγηση ινσουλίνης και η καλύτερη ρύθμιση των επιπέδων σακχάρου ορού είχαν οδηγήσει σε αποκατάσταση των επιπέδων RBP σε φυσιολογικά επίπεδα [92]. Παρόλα αυτά, η περαιτέρω διερεύνηση της σχέσης μεταξύ RBP και ινσουλίνης δεν φάνηκε να προχωρά με γοργά βήματα.

Γ. Η δομή του μορίου της RBP-4

Η RBP-4 ήταν η πρώτη λιποκαλίνη της οποίας κατέστη δυνατή η τρισδιάστατη περιγραφή και έκτοτε αποτέλεσε το σημείο αναφοράς για τα υπόλοιπα μέλη της οικογένειας. Αναλυτικά έχει περιγραφεί το μόριο της ανθρώπινης, βόειας και χοίρειας RBP. Πρόκειται για κατασκευή αποτελούμενη από 8 έλικες αντιπαράλληλων b επιφανειών, οι οποίες ακολουθούνται γεωγραφικά από ένα μικρού μήκους α ελικοειδές τμήμα. Στον χώρο δημιουργείται ένας κάλυκας στο εσωτερικό του οποίου συνδέεται το μόριο της ρετινόλης με τον β-αρωματικό δακτύλιο (β ionone ring) προς τον πυθμένα και το (OH)-άκρο προς την επιφάνεια (βλέπε εικόνα 5).



Εικόνα 5 - Σχηματική απεικόνιση της τρισδιάστατης δομής του holo-RBP των θηλαστικών
Σχηματική απεικόνιση της τρισδιάστατης δομής του holo-RBP των θηλαστικών. Διακρίνονται το N- και το C-τελικό άκρο, οι οκτώ β-έλικες (πράσινο), το μόριο της ρετινόλης (μωβ) και οι τρεις αμετάβλητες αλληλουχίες (κίτρινο) που σχηματίζουν τον πυθμένα του κάλυκα με το αμινο-τελικό άκρο [93].

Η συγκεκριμένη σύνδεση επιβεβαιώνεται και από τα *in vitro* πειράματα ρετινοειδών που συνδέονται με την RBP, στα οποία τροποποίηση του λειτουργικού άκρου δεν επηρέαζε τη σύνδεση των δύο μορίων, ενώ μεταβολές στον β-αρωματικό δακτύλιο οδήγησαν σε δραστική μείωση της συγγένειας σύνδεσης [94]. Τον πυθμένα του κάλυκα ολοκληρώνει το αμινο-τελικό άκρο της RBP-4, το οποίο και περιέχει μία από τις τρεις περιοχές που έχουν διατηρηθεί αμετάβλητες στην οικογένεια των λιποκαλινών. Χαρακτηριστικό είναι πάντως πως και οι τρεις διατηρημένες αλληλουχίες βρίσκονται στη βάση του κάλυκα [90],[93].

Μεταξύ των διάφορων παραγόντων που μελετήθηκαν ως προς την επίδραση που έχουν στη σταθερότητα του συμπλέγματος RBP-4 και ρετινόλης, διαπιστώθηκε πως η μείωση του pH οδηγεί σε ταχεία αποδέσμευση της ρετινόλης [95]. Το μοντέλο αυτό χρησιμοποιήθηκε και για να εξηγηθεί η αποδέσμευση της ρετινόλης στην

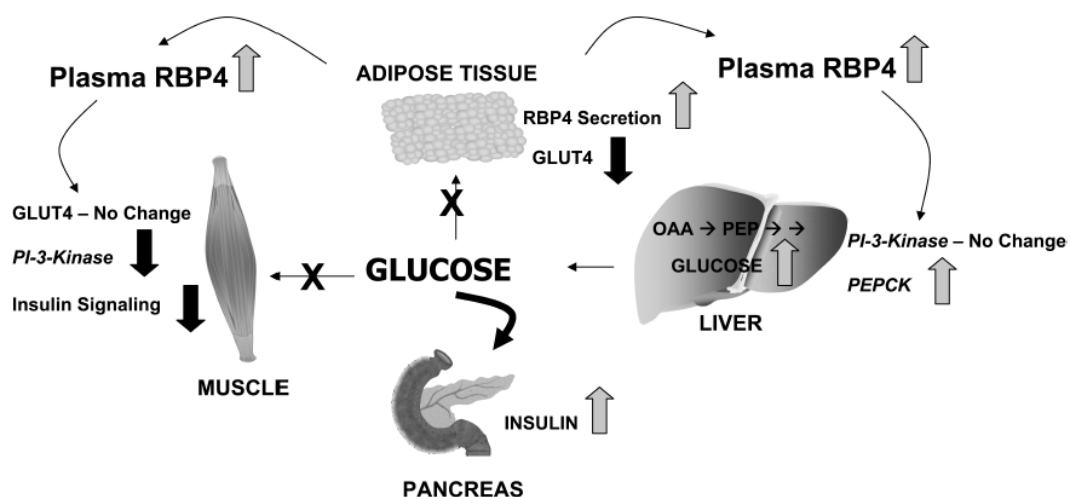
κυτταρική μεμβράνη, όπου τα ισχυρά αρνητικά ηλεκτροστατικά δυναμικά θεωρούνται ότι μπορούν να οδηγήσουν σε σημαντική μείωση του pH.

Δ. Ο ρόλος της RBP-4

Μέχρι και σήμερα, ο ρόλος του RBP-4 σχετίζεται άμεσα με τη ρετινόλη και συνοψίζεται στα ακόλουθα [21]:

- Υδατοδιαλυτότητα της υδρόφοβης ρετινόλης και μεταφορά της στα όργανα στόχους.
- Προστασία της ρετινόλης από την οξειδωτική βλάβη που μπορεί να υποστεί στο πλάσμα.
- Μεταφορά της ρετινόλης στο έμβρυο μέσω της βοήθειας του CRBP του πλακούντα.

Από το 2005, με τη μελέτη των Yang και συνεργατών [7], έχει αναγνωριστεί ο ρόλος της RBP-4 στην εμφάνιση αντίστασης στην ινσουλίνη. Έχει αποδειχτεί πως τα αυξημένα επίπεδα RBP-4 που παράγονται από τα λιποκύτταρα προκαλούν διαταραχή στην ομοιόσταση της γλυκόζης με τους ακόλουθους δύο μηχανισμούς (βλέπε Εικόνα 6) [96]:



Εικόνα 6 - Σχηματική απεικόνιση του προτεινόμενου μηχανισμού δράσης, του προερχόμενου εκ του λιπώδους ιστού RBP-4 στον μεταβολισμό της γλυκόζης στο ήπαρ και τον μυϊκό ιστό

*PI-3-kinase: phosphoinositide-3-kinase, PEPCK: phosphoenolpyruvate carboxykinase, OAA: oxaloacetic acid, PEP: phosphoenolpyruvate

1. Μειώνουν τη δραστηριότητα του ενζύμου phosphoinositide-3-kinase (PI-3-kinase) και την επακόλουθη φωσφορυλίωση του υποστώματος-1 του υποδοχέα της ινσουλίνης (insulin receptor substrate-1) στον μυϊκό ιστό. Με αποτέλεσμα με αυτόν τον τρόπο να διακόπτεται η οδός που ακολουθεί η ινσουλίνη για να προάγει την είσοδο της γλυκόζης στο εσωτερικό του κυττάρου.
2. Επάγουν στα ηπατοκύτταρα την έκφραση της phosphoenolpyruvate carboxykinase (PEPCK), η οποία προάγει τη γλυκονεογένεση στο ήπαρ.

E. RBP: Άλλες μορφές ρετινοδεσμευτικών πρωτεϊνών

Εκτός από την RBP-4 που κυκλοφορεί στο πλάσμα υπάρχουν και αρκετές άλλες πρωτεΐνες με ομόλογη δομή, που εμπλέκονται στο μεταβολισμό των ρετινοειδών και είναι οι ακόλουθες [6]:

- CRBP-I (Cellular retinol binding protein type I): Βρίσκεται στα περισσότερα κύτταρα του οργανισμού και μεταφέρει τη ρετινόλη στο κυταρόπλασμα. Χρησιμεύει στην προστασία της ρετινόλης μέσα στο κυτταρικό περιβάλλον αλλά και στην προστασία των κυτταρικών μεμβρανών, καθώς είναι γνωστό πως η ελεύθερη ρετινόλη είναι ικανή να διαχυθεί και να συσσωρευτεί στη μεμβράνη και να προκαλέσει σοβαρές βλάβες.
- CRBP-II (Cellular retinol binding protein type I): Εκφράζεται μόνο στα επιθηλιακά κύτταρα του εντερικού επιθηλίου και εμφανίζει ισχυρή έλξη τόσο προς την ρετιναλδεΐδη, που παράγεται από τη διάσπαση των καροτενοειδών και η οποία ταχέως μετατρέπεται σε ρετινόλη, όσο και προς την αυτούσια προσλαμβανόμενη ρετινόλη. Η σύνδεση της ρετινόλης στην CRBP-II είναι απαραίτητη για την εντερική εστεροποίησή της που καταλύεται από την LRAT (lecithin:retinol acyl transferase).
- CRALBP (Cellular retinaldehyde binding protein) συμμετέχει στη σύνδεση της ρετιναλδεΐδης στους οφθαλμούς.
- CRABP-I και CRABP-II (Cellular retinoic acid binding protein type I and II): Συνδέονται με το ρετινοϊκό οξύ και ρυθμίζουν την κατανομή της ελεύθερης μορφής στο εσωτερικό του κυττάρου, επηρεάζουν την ισορροπία ανάμεσα στις διάφορες ισομορφές και μπορούν να καθοδηγήσουν τον μεταβολισμό του.

Εκφράζονται σε διαφορετικό βαθμό, ανάλογα με τις ανάγκες κατανομής του ρετινικού οξέος στην εμβρυϊκή περίοδο και την ενήλικη ζωή.

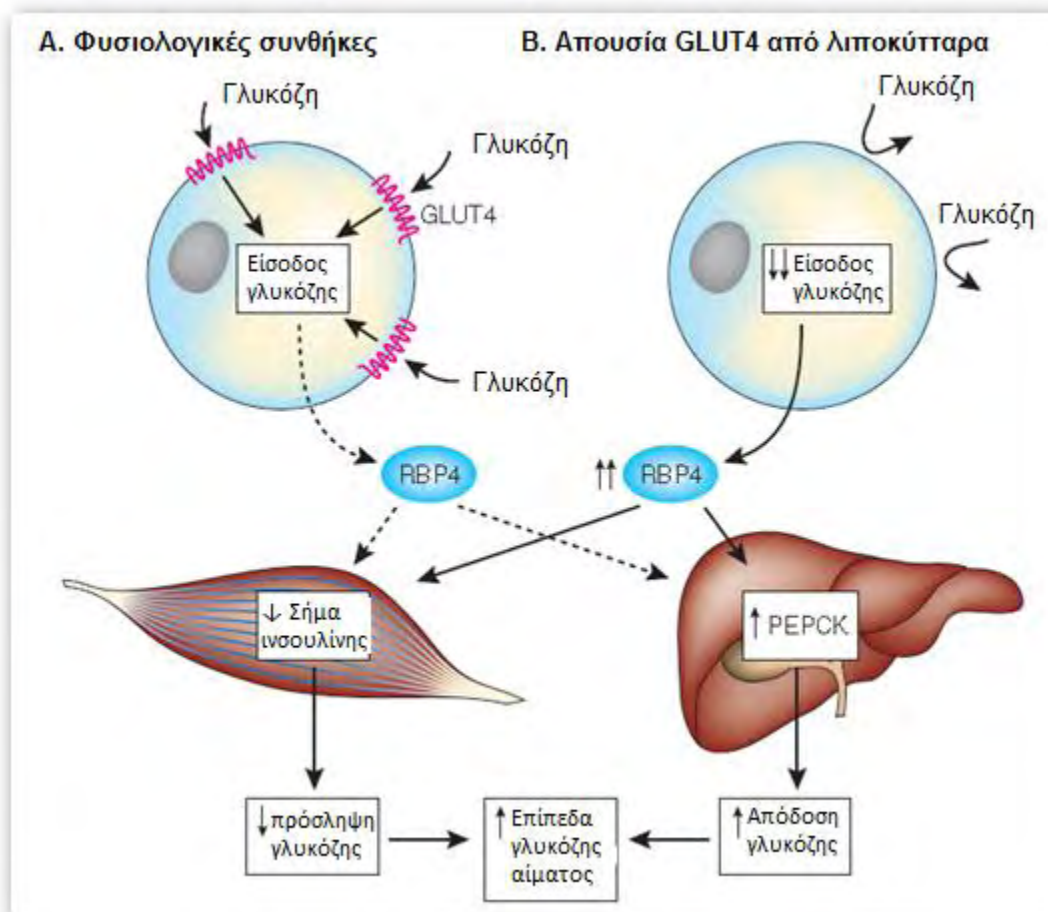
Οι πρωτεΐνες αυτές δεν αποτελούν αντικείμενο της συγκεκριμένης μελέτης, ούτε συμπεριλαμβάνονται κάτω από τον όρο RBP-4 ή RBP.

ΣΤ. RBP-4 και αντίσταση στην ινσουλίνη

Τη δεκαετία του 90 σε ορισμένες μελέτες που αφορούσαν στο μεταβολισμό της βιταμίνης Α είχε παρατηρηθεί μεταβολή των επιπέδων της RBP του ορού σε καταστάσεις παθολογικού μεταβολισμού υδατανθράκων σε ποντίκια και ανθρώπους [9, 97]. Στον ινσουλινο-εξαρτώμενο σακχαρώδη διαβήτη τύπου Ι διαπιστώθηκε η παρουσία χαμηλότερων επιπέδων RBP στο αίμα συγκριτικά με τον υγιή πληθυσμό. Ωστόσο τα επίπεδα RBP στο αίμα αποκαταστάθηκαν εντός των φυσιολογικών ορίων μετά την εξωγενή χορήγηση ινσουλίνης[12]. Το 2000 σε μια μελέτη σε ινσουλινο-εξαρτώμενους και φυσιολογικούς αρουραίους επιβεβαιώνεται η παρουσία των χαμηλών επιπέδων RBP στην πρώτη ομάδα, ενώ παρατηρείται πως η εξωγενής χορήγηση ρετινόλης ή συνδυασμού ρετινόλης και zinc (θεωρείται σημαντικό στοιχείο για τη σύνθεση των διάφορων μορφών RBP) δεν εξαλείφει τη στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων[14]. Την ίδια περίοδο, μελέτες σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου ΙΙ έδειξαν αύξηση των επιπέδων RBP παρά τα φυσιολογικά επίπεδα ρετινόλης [98-100].

Το 2001, και ενώ ο όρος αντιποκίνη (adipokine) απασχολεί για περισσότερο από μια πενταετία την ιατρική κοινότητα χάρη στην ανακάλυψη της λεπτίνης, δημοσιεύεται η μελέτη των Abel και συνεργατών [101], στην οποία φαίνεται πως η καταστολή των GLUT4 υποδοχέων στα λιποκύτταρα των ποντικών οδηγεί σε διαταραγμένη ανοχή στη γλυκόζη και αντίσταση στην ινσουλίνη, πρωταρχικά στον λιπώδη ιστό και δευτερευόντως στους μύες και το ήπαρ. Η απουσία συσχέτισης με τα επίπεδα των ελεύθερων λιπαρών οξέων, των τριγλυκεριδίων, της λεπτίνης ή του TNF-α, καθώς και η παρατήρηση πως η αντίσταση στην ινσουλίνη είναι αντίστοιχου επιπέδου με την παρατηρούμενη σε ποντικούς καταστολή των GLUT4 υποδοχέων στον μυϊκό ιστό, έθεσαν πλέον ξεκάθαρα το θέμα του διακριτού ρόλου του λιπώδους ιστού στον μεταβολισμό της γλυκόζης και την υπόνοια της παρουσίας κάποιου μορίου-μεσολαβητή.

Το 2005 οι Yang και συνεργάτες [7] συσχέτισαν για πρώτη φορά την RBP με την αντίσταση στην ινσουλίνη. Στη μελέτη αυτή που αφορά γενετικά τροποποιημένους ποντικούς, στους οποίους είχε κατασταλεί πλήρως η έκφραση των GLUT4 στην επιφάνεια των λιποκυττάρων, με αποτέλεσμα να παρουσιαστεί αντίσταση στην ινσουλίνη, διαπιστώθηκαν τα ακόλουθα:



Εικόνα 7 - Σχηματική περιγραφή της σχέσης μεταξύ μεταβολισμού γλυκόζης σε γραμμωτούς μύες και ήπαρ – GLUT4 λιποκυττάρων – RBP-4

[102]

Η έκφραση του GLUT4 στον λιπώδη ιστό ρυθμίζει τον μεταβολισμό της γλυκόζης στους γραμμωτούς μύες και το ήπαρ μέσω της RBP-4. Υπό φυσιολογικές συνθήκες η είσοδος γλυκόζης στα λιποκύτταρα μέσω του GLUT4 οδηγεί σε χαμηλά επίπεδα έκκρισης RBP-4 από αυτά (α). Στα λιποκύτταρα με απουσία μεμβρανικού GLUT4, η είσοδος γλυκόζης είναι σημαντικά ελαττωμένη και κατά συνέπεια και τα επίπεδα έκκρισης RBP-4 στην κυκλοφορία (β). Το RBP-4 που κυκλοφορεί στον ορό

αναστέλλει τη δράση της ινσουλίνης στους γραμμωτούς μύες και ενισχύει την έκφραση του ενζύμου phosphoenolpyruvate carboxykinase (PEPCK) που προάγει τη γλυκονεογένεση στο ήπαρ. Κατά συνέπεια, η μείωση της πρόσληψης γλυκόζης από τους μύες και η αύξηση της παροχής της από το ήπαρ οδηγούν από κοινού σε αυξημένα επίπεδα γλυκόζης ορού [100]. Μειωμένη έκφραση GLUT4 παρατηρείται στα λιποκύτταρα ανθρώπων και ζώων με παχυσαρκία και σακχαρώδη διαβήτη τύπου II και έχει ως αποτέλεσμα τη μειωμένη είσοδο γλυκόζης και την αυξημένη απελευθέρωση RBP-4.

1. Η RBP-4 ορού αυξήθηκε συγκριτικά με τα αντίστοιχα επίπεδα στον υγιή πληθυσμό.
2. Αυξημένα επίπεδα RBP-4 και mRNA παρατηρήθηκαν στα κύτταρα του λιπώδους ιστού αλλά όχι στο ήπαρ.
3. Ελάττωση των επιπέδων του RBP-4 και mRNA παρατηρήθηκαν μόνο στα λιποκύτταρα μετά τη χορήγηση ροσιγλιταζόνης (rosiglitazone).
4. Παρατηρήθηκε ομαλοποίηση της ανοχής στη γλυκόζη και βελτιωμένη δράση της ινσουλίνης μετά την ομαλοποίηση των επιπέδων RBP-4 με τη χορήγηση φενρετινίδης (fenretinide).
5. Η έγχυση RBP-4 σε φυσιολογικούς ποντικούς για χρονικό διάστημα 9-21 ημερών προκάλεσε διαταραχές στο μεταβολισμό της γλυκόζης και οδήγησε σε αντίσταση στην ινσουλίνη.

Λαμβάνοντας υπόψη το γεγονός πως η νεφρική ανεπάρκεια είναι κατάσταση που χαρακτηρίζεται από αντίσταση στην ινσουλίνη αλλά και τη δεδομένη συμμετοχή του νεφρού στον μεταβολισμό της RBP-4, παρουσιάζει ιδιαίτερο ενδιαφέρον η συσχέτιση των επιπέδων RBP-4 με την αντίσταση στην ινσουλίνη στη χρόνια νεφρική ανεπάρκεια και ειδικότερα τον αιμοκαθαιρόμενο πληθυσμό.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3: ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

3.1 Σχεδιασμός της μελέτης

Στην παρούσα μελέτη οι συμμετέχοντες αναζητήθηκαν μεταξύ των ασθενών με ΧΝΝ τελικού σταδίου (ομάδα HD), οι οποίοι βρίσκονταν υπό συστηματική αιμοκάθαρση στη Μονάδα Τεχνητού Νεφρού του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Λάρισας και “υγιών” ενήλικων εθελοντών (ομάδα CON) με φυσιολογικές τιμές κρεατινίνης, μόνιμων κατοίκων της Θεσσαλίας.

3.2 Οριοθετήσεις και περιορισμοί της έρευνας

Κύρια αιτία αποκλεισμού και μη συμμετοχής των ασθενών στη πειραματική διαδικασία ήταν ο σακχαρώδης διαβήτης. Ως σακχαρώδης διαβήτης ορίστηκε η παρουσία τιμών γλυκόζης νηστείας >126mg/dl [103-105] καθώς και η συστηματική εξωγενής χορήγηση ινσουλίνης ή/και αντιδιαβητικών δισκίων. Επίσης η λήψη κορτικοστεροειδών, η μειωμένη πρόσληψη της VitA, η υποθρεψία καθώς και παθολογικές διαταραχές στις τιμές γλυκόζης νηστείας για διάστημα 3-6 μηνών από την εισαγωγή των ασθενών στη πειραματική διαδικασία ήταν παράγοντες που απέκλειαν τους ασθενείς από τη συμμετοχή τους στη μελέτη.

Αναφορικά με τους εθελοντές, επρόκειτο για ενήλικες χωρίς γνωστά προβλήματα υγείας, πέραν της πιθανής παρουσίας αρτηριακής υπέρτασης, υπερλιπιδαιμίας και καπνίσματος. Η συμμετοχή στην ομάδα CON αποκλειόταν με επιβεβαιωμένη διάγνωση σακχαρώδη διαβήτη (κριτήρια όπως ορίστηκαν ανωτέρω για την ομάδα HD) καθώς και συστηματική λήψη κορτικοστεροειδών (τοπικά ή από του στόματος).

Η παρουσία συμπτωμάτων οξείας λοίμωξης δεν αποτέλεσε αιτία αποκλεισμού για καμία ομάδα, αλλά οι συμμετέχοντες υποβλήθηκαν σε όλες τις μετρήσεις και τις εξετάσεις τουλάχιστον 14 ημέρες μετά από την αποδρομή συμπτωμάτων που παρέπεμπαν σε λοίμωξη ή την ολοκλήρωση της αντιβιοτικής τους αγωγής.

3.3 Επιτροπή Δεοντολογίας

Το πρωτόκολλο της συγκεκριμένης μελέτης εγκρίθηκε από το Επιστημονικό Συμβούλιο του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Λάρισας (3745/EPE/2006). Η συμμετοχή ήταν εθελοντική και για τις δύο υπο-ομάδες και όλοι οι συμμετέχοντες συναίνεσαν εγγράφως σε αυτή, αφού πρώτα ενημερώθηκαν αναλυτικά για τον σκοπό της και τις ενδεχόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες (π.χ υποτασικά επεισόδια).

3.4 Μετρήσεις Πειραματικής Διαδικασίας:

Στους συμμετέχοντες προσδιορίστηκαν οι ακόλουθες παράμετροι.

- Κλινικά και ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά: ηλικία, ύψος, σωματικό βάρος (προ και μετά αιμοκάθαρσης για την ομάδα HD), περίμετρος μέσης, δείκτης μάζας σώματος [Body Mass Index (BMI)] και περιεκτικότητα σε λίπος.
- Παράμετροι του μεταβολισμού των υδατανθράκων: γλυκόζη και ινσουλίνη νηστείας, γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη (HbA1c) καθώς και ο δείκτης HOMA-IR (HOMeostasis Model Assessment Ratio) ως μέτρο της αντίστασης στην ινσουλίνη.
- Δείκτες νεφρικής λειτουργίας: ουρία και κρεατινίνη (προ και μετά αιμοκάθαρσης για την πρώτη ομάδα) και ρυθμός σπειραματικής διήθησης με βάση την εξίσωση Cockcroft-Gault και τα αποτελέσματα της Μελέτης Τροποποίησης της Διατροφής στη Νεφρική Νόσο (Modification of Diet in Renal Disease - MDRD Study).
- Τα επίπεδα RBP-4 ορού.
- Πλήρης βιοχημικός έλεγχος συμπεριλαμβανομένου του λιπιδαιμικού προφίλ, δηλαδή της χοληστερόλης (ολική, HDL και LDL) και των τριγλυκεριδίων.

Από όλους τους συμμετέχοντες ζητήθηκε να προσέλθουν σε κατάσταση νηστείας 10-12 ωρών. Οι μετρήσεις των αιμοκαθαίρομενων ασθενών έγιναν πριν από την έναρξη τακτικής συνεδρίας και αφού είχε μεσολαβήσει διάστημα τριών ημερών από την τελευταία συνεδρία.

3.5 Μετρήσεις Ανθρωπομετρικών Χαρακτηριστικών

Στα ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά συμπεριλαμβάνονται οι μετρήσεις της σωματικής σύστασης, του ύψους και της περιφέρειας μέσης. Η σύσταση του σώματος περιλαμβάνει τις μετρήσεις του σωματικού βάρους, του λιπώδους ιστού και του (BMI). Το σωματικό βάρος των συμμετεχόντων μετρήθηκε με ηλεκτρονική πλάστιγγα εύρους μέτρησης 0-180Kgr. Η πλάστιγγα υποβαλλόταν σε βαθμονόμηση (calibration) πριν από κάθε μέτρηση. Για τη σωστή διεξαγωγή της μέτρησης οι συμμετέχοντες έπρεπε να βρίσκονται σε όρθια θέση και να φορούν τα ελάχιστα δυνατά ρούχα, ενώ έπρεπε να αφαιρέσουν οποιαδήποτε πρόσθετα αξεσουάρ (ρολόγια χειρός, κοσμήματα κτλ). Στις περιπτώσεις των αιμοκαθαίρομενων ασθενών, όπου

ήταν αδύνατη η μέτρηση του σωματικού βάρους σε όρθια θέση, χρησιμοποιήθηκε ηλεκτρονική ζυγαριά-καρέκλα. Οι μετρήσεις που πραγματοποιήθηκαν με ηλεκτρονική καρέκλα-ζυγαριά διασταυρώθηκαν για όλους τους συμμετέχοντες με τις μετρήσεις της πλάστιγγας και δεν παρουσιάστηκαν αποκλίσεις μεγαλύτερες της τάξης των 200 γραμμαρίων. Η μέτρηση της λιπώδους μάζας εκτιμήθηκε μέσω της συσκευής βιο-ηλεκτρικής αγωγιμότητας (bioelectrical impedance analysis). Για τη διεξαγωγή της μέτρησης χρησιμοποιήθηκε ένας διαθέσιμος στο εμπόριο αναλυτής (Omron HBF 302 Body Fat Analyzer, Omron Healthcare Inc, Vernon Hills, Illinois, USA). Όλες οι μετρήσεις πραγματοποιήθηκαν με τους δοκιμαζόμενους να βρίσκονται σε όρθια θέση. Προκειμένου να εξασφαλίσουμε τη σωστή εκτέλεση της δοκιμασίας χρησιμοποιήθηκε ο μέσος όρος τριών διαδοχικών μετρήσεων καθώς και επαρκής εκπαίδευση του ερευνητή, αναφορικά με τον ορθό τρόπο εκτέλεσης της δοκιμασίας μέτρησης. Για τους αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς η διαδικασία πραγματοποιήθηκε μετά το τέλος της συνεδρίας αιμοκάθαρσης [106]. Το BMI υπολογίστηκε από το σωματικό βάρος και το σωματικό ύψος με βάση τον τύπο του Quetelet: $BMI=W(kgr)/[H(m)]^2$ [107]. Υπενθυμίζεται ότι για τους αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς χρησιμοποιήθηκε το ξηρό σωματικό βάρος μετά τη συνεδρία της αιμοκάθαρσης, προκειμένου να μειωθεί στο ελάχιστο το σφάλμα που θα προέκυπτε από την κατακράτηση υγρών. Η περιφέρεια μέσης μετρήθηκε στο οριζόντιο επίπεδο, το οποίο ορίζεται στο μέσο της απόστασης μεταξύ της λαγόνιας ακρολοφίας και του κατώτερου ορίου της δωδέκατης πλευράς. Όλες οι μετρήσεις έγιναν σε όρθια θέση και σε φάση ήπιας εκπνοής. Τέλος, οι μετρήσεις πραγματοποιήθηκαν με βάση τις οδηγίες του Ευρωπαϊκού Προγράμματος Παρακολούθησης Κινδύνων για την Υγεία (European Health Risk Monitoring 2002).

3.6 Αιμοληψίες- Δείκτες Μέτρησης:

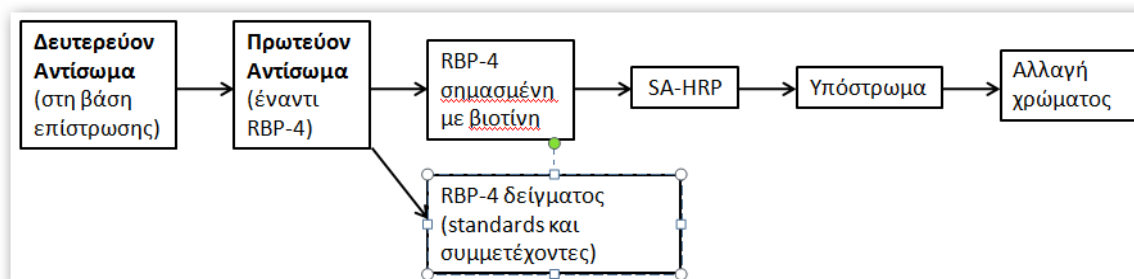
Όλες οι αιμοληψίες στην ομάδα CON καθώς και οι αιμοληψίες προ-αιμοκάθαρσης στην ομάδα HD πραγματοποιήθηκαν τις πρωινές ώρες. Συγκεκριμένα για τους αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς, λόγω της συμμετοχής τους στις προγραμματισμένες συνεδρίες κάθαρσης, οι αιμοληψίες διενεργήθηκαν πριν την αιμοκάθαρση (06:30-07:00, 11:30-12:00 και ανάλογα με τη συμμετοχή στον πρώτο ή δεύτερο κύκλο συνεδριών της Μονάδας Τεχνητού Νεφρού), ενώ για τους υγιείς συμμετέχοντες της ομάδας ελέγχου ο χρόνος αυτός προσδιορίζεται μεταξύ 08:00 και

09:00π.μ. Όλα τα δείγματα πλάσματος και ορού των εθελοντών συνελέγησαν σε σωληνάρια Vacuette® με K3-EDTA (Greiner Bio-One GmbH, Kremsmünster, Austria) και Vacutainer® SST II Advance (BD, Belliver industrial Estate, Plymouth, UK) αντίστοιχα. Υποβλήθηκαν αρχικά σε φυγοκέντρηση διάρκειας 10 λεπτών στις 3500 στροφές/λεπτό σε θερμοκρασία δωματίου. Στη συνέχεια μεταφέρθηκαν στα διαγνωστικά εργαστήρια του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Λάρισας όπου και υποβλήθηκαν σε επεξεργασία και μέτρηση των διάφορων παραμέτρων μέσα σε διάστημα μιας ώρας από τη στιγμή της αιμοληψίας. Αξίζει να σημειωθεί πως την περίοδο της μελέτης οι αιματολογικοί, βιοχημικοί και ανοσολογικοί αναλυτές υποβάλλονταν κάθε πρωί σε βαθμονόμηση πριν από την έναρξη επεξεργασίας των δειγμάτων. Από τον κάθε συμμετέχοντα διατηρήθηκε 1ml ορού, το οποίο καταψύχθηκε άμεσα σε θερμοκρασία -40C, προκειμένου να γίνει σε δεύτερο χρόνο η μέτρηση των επιπέδων της RBP-4. Για όλα τα δείγματα υπήρξε μόνο ένας κύκλος κατάψυξης-απόψυξης.

3.6.1 RBP-4

Οι μετρήσεις για όλους τους συμμετέχοντες πραγματοποιήθηκαν την ίδια ημέρα. Για την ανάλυση των δειγμάτων πραγματοποιήθηκε αρχικά απόψυξη (περίπου 45 λεπτά). Στη συνέχεια, χρησιμοποιήθηκε το σετ αντιδραστηρίων της Phoenix Pharmaceuticals Inc (Retinol Binding Protein 4/RBP-4, Human, Enzyme Immunoassay Kit, Phoenix Pharmaceuticals Inc, California), εντός τριών μηνών από την ημέρα παραλαβής τους, όπως ορίζεται από τον κατασκευαστή. Ο τρόπος μέτρησης βασίζεται σε ανοσοενζυμική μέθοδο προσδιορισμού ενός πεπτιδίου και των συναφών πεπτιδίων, χρησιμοποιώντας την αρχή του “ανταγωνιστικού” ανοσοενζυμικού προσδιορισμού (“competitive” enzyme immunoassay).

Στην Εικόνα 8 απεικονίζεται σχηματικά η χρησιμοποιούμενη μέθοδος. Στη βάση επίστρωσης του σετ έχει εξ’ αρχής επαλειφθεί το δευτερεύον αντίσωμα και όλες οι μη ειδικές δεσμευτικές θέσεις έχουν αποκλειστεί. Το δευτερεύον αυτό αντίσωμα έχει δυνατότητα σύνδεσης με το Fc τμήμα του πρωτεύοντος αντισώματος (ως πρωτεύον αντίσωμα αναφέρεται αυτό που δύναται να συνδεθεί με την RBP-4). Το Fab τμήμα του πρωτεύοντος αντισώματος συνδέεται ανταγωνιστικά με τη σημασμένη με βιοτίνη (biotin) RBP-4 καθώς και με τις γνωστές συγκεντρώσεις RBP-4 (protein standard) ή την PPB-4 των δειγμάτων προς μέτρηση.



Εικόνα 8 - Σχηματική απεικόνιση της μεθόδου που χρησιμοποιήθηκε για τη μέτρηση της RBP-4

SA-HRP: Streptavidin-Horseradish Peroxidase

Η σημασμένη με βιοτίνη RBP-4 μέσω διαφόρων αλληλεπιδράσεων καταλήγει σε μεταβολή του χρώματος του διαλύματος, η οποία όμως είναι αντιστρόφως ανάλογη της συγκέντρωσης της ελεύθερης RBP-4, λόγω της ανταγωνιστικής σύνδεσης στο πρωτεύον αντίσωμα. Η μέτρηση της απορρόφησης στο φωτόμετρο οδηγεί με βάση τις γνωστές συγκεντρώσεις RBP-4 στη δημιουργία μιας καμπύλης για την αντιστοίχιση των τιμών απορρόφησης με τις τιμές συγκέντρωσης της RBP-4.

3.6.2 Γλυκόζη

Για τον προσδιορισμό των επιπέδων γλυκόζης χρησιμοποιήθηκαν αντιδραστήρια γλυκόζης OSR6521 της εταιρείας Olympus Diagnostica GmbH (Irish Branch: Lismeehan, O'Callaghan's Mills, Co. Clare, Ireland) σε σύστημα AU5400. Προηγήθηκε βαθμονόμηση του συστήματος με βαθμονομητή Olympus System Calibrator (Αρ. Κατ. 66300). Ο ποσοτικός προσδιορισμός έγινε με τη μέθοδο της εξοκινάσης (ενζυματική δοκιμασία υπεριοξιδών ακτίνων).

3.6.3 Ινσουλίνη

Για τον προσδιορισμό των επιπέδων ινσουλίνης χρησιμοποιήθηκαν αντιδραστήρια ινσουλίνης Elecsys Insulin (Αρ. Κατ. 1201754) της εταιρείας Roche Diagnostics GmbH (D-68298, Mannheim) σε σύστημα Modular Analytics E170. Προηγήθηκε βαθμονόμηση του συστήματος με βαθμονομητή Elecsys Insulin CalSet (Αρ. Κατ. 12017504). Ο ποσοτικός προσδιορισμός έγινε με τη μέθοδο ECLIA

(Electrochemiluminescence Immunoassay), η οποία αποτελεί ανοσολογική μέθοδο ηλεκτροχημειοφωταύγειας και βασίζεται στην αρχή της διπλής ανοσοσήμανσης (Sandwich Immunoassay). Εύρος μετρήσεων: 0,200-1.000 μU/ml. Κατώτατο όριο αντίχνευσης: 0,20 μU/ml.

3.6.4 HbA1c

Για τον προσδιορισμό των επιπέδων της HbA1c χρησιμοποιήθηκε το Nycocard HbA1c test της εταιρείας Axis-Shield PoC (P.O Box 6863 Rodeløkka, Oslo, Norway) σε συσκευή Nycocard Reader II. Η μέθοδος βασίζεται στην αρχή της διπλής ανοσοσήμανσης (Sandwich Immunoassay). Δεν περιγράφεται διασταυρούμενη αντίδραση με άλλες μορφές αιμοσφαιρίνης (HbC, HbE, HbF, HbJ and HbS). Εύρος μετρήσεων: 4-15%.

3.7 Μέτρηση αντίστασης στην ινσουλίνη

Για τον προσδιορισμό της αντίστασης στην ινσουλίνη χρησιμοποιήθηκε ο δείκτης HOMA-IR [108], όπως έχει περιγραφεί από τους Matthews et al:

$$\text{HOMA-R} = \frac{\text{γλυκόζη (mg/dl)} \times \text{ινσουλίνη (}\mu\text{U/ml)}}{405}$$

Ο συγκεκριμένος δείκτης έχει χρησιμοποιηθεί σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία [109] καθώς και σε περιπτώσεις χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας [110] και έχει αποτιμηθεί ως αξιόπιστος για μεγάλες επιδημιολογικές μελέτες συγκριτικά με την πρότυπη μέθοδο της διατήρησης ευγλυκαιμίας σε υπερινσουλιναιμική κατάσταση (hyperinsulinemic euglycemic clamp) [111]. Επιπρόσθετα, ακόμα και από τις πρόσφατες βιβλιογραφικές ανασκοπήσεις υποστηρίζεται η αξία και η εφαρμογή του στις περιπτώσεις μεγάλων πληθυσμών, όπου και είναι δύσκολη η χρησιμοποίηση των πρότυπων δοκιμασιών [112].

Απαραίτητη προϋπόθεση για τη χρήση του HOMA-IR είναι να χρησιμοποιηθούν οι τιμές γλυκόζης και ινσουλίνης νηστείας. Η έκκριση της ινσουλίνης κατά ώσεις μπορεί να εγείρει το ερώτημα της ανάγκης μέτρησης περισσότερων του ενός ζευγαριών ινσουλίνης-γλυκόζης και τη χρήση της μέσης τιμής. Παρόλα αυτά, όταν ο δείκτης χρησιμοποιείται για τον προσδιορισμό της

αντίστασης στην ινσουλίνη κι όχι ως μέτρο της λειτουργίας των β-κυττάρων του παγκρέατος, η μέτρηση ενός ζεύγους τιμών έχει αποδειχθεί εφάμιλλη της μέσης τιμής τριών δειγμάτων με διαφορά 5 λεπτών [113]. Ως όριο για τον χαρακτηρισμό των ατόμων με αντίσταση στην ινσουλίνη μέσω της μεθόδου HOMA-IR ορίστηκαν τιμές του δείκτη μεγαλύτερες ή ίσες του 2,77 [109].

3.8 Προσδιορισμός του Ρυθμού Σπειραματικής Διήθησης

Η νεφρική λειτουργία προσδιορίζεται από τον ρυθμό σπειραματικής διήθησης [glomerular filtration rate (GFR)] και βασίζεται στην κρεατινίνη ορού. Η εξίσωση Cockcroft–Gault και ο δείκτης, ο οποίος προέκυψε από τη μελέτη MDRD, αποτελούν τους δύο πιο μελετημένους και ευρύτερα χρησιμοποιημένους δείκτες για τον έλεγχο της σπειραματικής διήθησης [114-117].

Από τη διεθνή βιβλιογραφία δεν έχει ακόμα αποσαφηνιστεί ξεκάθαρα η υπεροχή της μιας μεθόδου έναντι της άλλης, αναφορικά προς την ακρίβεια των αποτελεσμάτων. Παρότι η ακρίβειά τους μειώνεται προοδευτικά καθώς αυξάνεται ο ρυθμός σπειραματικής διήθησης [118] στους πάσχοντες από χρόνια νεφρική νόσο οι πιο πάνω αναφερόμενες μέθοδοι χρησιμοποιούνται ευρέως για την αξιολόγηση της νεφρικής λειτουργίας έναντι των επιπέδων κρεατινίνης ορού. Είναι σημαντικό να αναφέρουμε ότι τα επίπεδα κρεατινίνης ορού επηρεάζονται από πάρα πολλούς παράγοντες, μεταξύ των οποίων συγκαταλέγονται η μυϊκή μάζα, η κατανάλωση κρέατος, οι διαταραχές θρέψης, και πολλά φάρμακα (π.χ τριμεθοπρίμη, σιμετιδίνη, κεφαλοσπορίνες) κ.α. [119].

3.8.1 Εξίσωση Cockcroft–Gault

Η εξίσωση Cockcroft–Gault [116] υπολογίζει τον GFR με βάση την κρεατινίνη ορού, την ηλικία, το φύλο και το σωματικό βάρος:

$$\text{Κάθαρση κρεατινίνης (ml/min)} = \frac{[140 - \text{Ηλικία (έτη)]} \times \text{Βάρος Σώματος (Kgr)}}{72 \times \text{Κρεατινίνη ορού (mg/dl)}} \times 0,85 \text{ (για γυναίκα)}$$

Η εξίσωση αναπτύχθηκε μετά τη μελέτη 249 ανδρών με σταθερή κρεατινίνη. Η ρυθμιστική σταθερά 0,85 για τις γυναίκες βασίστηκε στη θεωρητική παρουσία μικρότερης μυϊκής μάζας κατά περίπου 15%. Η σωληναριακή απέκκριση της

κρεατινίνης είναι γνωστό πως οδηγεί σε υπερεκτίμηση του GFR με την εφαρμογή της εξίσωσης Cockcroft–Gault.

Στους περιορισμούς εφαρμογής της εξίσωσης Cockcroft–Gault συμπεριλαμβάνονται οι ακόλουθες καταστάσεις:

- Παθήσεις των μυών (π.χ μυοσίτιδα)
- Υποσιτισμός [120] και παχυσαρκία[121]
- Προχωρημένη νεφρική νόσος και ασταθής νεφρική λειτουργία [122, 123]
- Ηπατική δυσλειτουργία [124, 125]
- Παρουσία οξείας νόσου με βαριά κλινική εικόνα και ιδιαίτερα η νοσηλεία σε μονάδα εντατικής θεραπείας [126].

3.8.2 Μελέτη Τροποποίησης της Διατροφής στη Νεφρική Νόσο (MDRD)

Η εξίσωση προσδιορισμού του GFR που προέκυψε από τη μελέτη MDRD το 1999 στηρίχτηκε στη χρήση των δεδομένων από 1628 ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο. Ο μαθηματικός της τύπος είναι:

$$\text{Κάθαρση κρεατινίνης (ml/min)} = 186 (\text{Cr}^{-1.154} \times \text{ηλικία}^{-0.203}) \times (1.212 \text{ για έγχρωμους}) \times (0.742 \text{ για γυναίκες})$$

όπου οι χρησιμοποιούμενες μονάδες είναι mg/dl για την κρεατινίνη ορού (Cr) και έτη για την ηλικία. Υπολογίζει τον GFR ως προς την αντίστοιχη επιφάνεια σώματος [114].

Έκτοτε έχουν προκύψει και άλλες εκφράσεις του αρχικού μοντέλου, στις οποίες χρησιμοποιούνται η αλβουμίνη, η ουρία ορού ή ακόμα και τιμές κρεατινίνης. Στη συγκεκριμένη μελέτη εφαρμόστηκε η εκτεταμένη μορφή [127], στην οποία εμπεριέχονται η αλβουμίνη ορού (gr/dl) και το άζωτο της ουρίας (mg/dl):

$$\text{Κάθαρση κρεατινίνης (ml/min)} = 170 (\text{Cr}^{-0.999} \times \text{ηλικία}^{-0.167}) \times (1.180 \text{ για έγχρωμους}) \times (0.762 \text{ για γυναίκες}) \times (\text{άζωτο}^{-0.170} \times \text{αλβουμίνη}^{+0.318})$$

Προκειμένου να αποφευχθούν λάθη χρησιμοποιήθηκε το υπολογιστικό πρόγραμμα που βρίσκεται διαθέσιμο στην ιστοσελίδα του Nephron Information Center (<http://www.nephron.com/>), όπως φαίνεται στην Εικόνα 9.

MDRD GFR Calculator	
Plasma creatinine (PCR) (mg/dl)	<input type="text"/>
Serum Urea Nitrogen (SUN) (mg/dl)	<input type="text"/>
Serum Albumin (ALB) (g/dl)	<input type="text"/>
Age	<input type="text"/>
Race	<input type="radio"/> Black <input type="radio"/> White
Gender	<input type="radio"/> Male <input type="radio"/> Female
<input checked="" type="radio"/> GFR value (Age, Race, Gender SUN, PCR, ALB):	<input type="text"/>
<input type="radio"/> GFR value (Age, Race, Gender SUN, PCR):	<input type="text"/>
<input type="radio"/> GFR value (Age, Race, Gender PCR):	<input type="text"/>
<input type="button" value="Υποβολή"/> <input type="button" value="Επαναφορά"/>	<input type="text"/>

Εικόνα 9 - Αντίγραφο της ιστοσελίδας <http://www.nephron.com/>, όπου φαίνονται οι μεταβλητές που χρησιμοποιήθηκαν στον υπολογισμό του GFR με βάση τη μελέτη MDRD

3.9 Έλεγχος Ποιότητας Αιμοκάθαρσης

Για τον έλεγχο της ποιότητας της αιμοκάθαρσης προσδιορίστηκαν οι δείκτες URR (Urea Reduction Ratio) και Kt/V.

3.9.1 URR

Πρόκειται για έναν αριθμό χωρίς μονάδες, ο οποίος προκύπτει από τον ακόλουθο μαθηματικό τύπο:

$$URR = \frac{\text{Ουρία}_{[\text{προ αιμοκάθαρσης}]} - \text{Ουρία}_{[\text{μετά αιμοκάθαρση}]}}{\text{Ουρία}_{[\text{προ αιμοκάθαρσης}]} } \times 100\%$$

Πρώτη φορά τον περιέγραψαν το 1991 οι Lowrie και Lew [128]. Στα μειονεκτήματά του συγκαταλέγεται το γεγονός πως δεν συνυπολογίζει μεταβολές στο χρόνο της συνεδρίας αλλά και τους χαρακτήρες της διήθησης. Παράλληλα, η παρουσία στον λόγο των τιμών της ουρίας, προ και μετά την αιμοκάθαρση, καθιστά τον προσδιορισμό του δείκτη ιδιαίτερα ευαίσθητο στη χρησιμοποιούμενη τεχνική αλλά και τον χρόνο αιμοληψίας κατά την ολοκλήρωση της συνεδρίας. Το σφάλμα αυτό οφείλεται κατά κύριο λόγο σε φαινόμενα επανακυκλοφορίας στην περιοχή της φλεβοκέντησης (access recirculation) [129-131], που οδηγούν σε σημαντική αύξηση των επιπέδων της ουρίας μετά τη συνεδρία (pronounced postdialytic urea rebound) [130].

3.9.2 Kt/V

Πρόκειται για έναν αριθμό χωρίς μονάδες, που προσδιορίζεται από το ακόλουθο μαθηματικό μοντέλο:

$$\frac{K \text{ (ml/min)} \times t \text{ (sec)}}{V \text{ (ml)}}$$

όπου: “K” είναι η κάθαρση της ουρίας, όπως προκύπτει από τις ρυθμίσεις του μηχανήματος αιμοκάθαρσης και την κατά τακτά διαστήματα μέτρηση και επιβεβαίωση από την ομάδα αιμοκάθαρσης, “t” είναι η χρονική διάρκεια της κάθε συνεδρίας και “V” είναι ο όγκος κατανομής της ουρίας στον οργανισμό (περίπου ίσος με το συνολικό ύδωρ του οργανισμού).

Αναπτύχθηκε από τους Frank Gotch και John Sargent, βάσει των δεδομένων της National Cooperative Dialysis Study (Εθνική Μελέτη της Κάθαρσης), το 1985 [132]. Η χρήση του προϋποθέτει την αποδοχή των ακόλουθων δεδομένων [133]:

1. Η ουρία αποτελεί έναν αξιόπιστο δείκτη-μόριο της ουραιμικής τοξικότητας. Αντικατοπτρίζει την κάθαρση τόσο μικρομοριακών όσο και μακρομοριακών ενώσεων και οι μετρούμενες τιμές της στη διάρκεια της συνεδρίας αιμοκάθαρσης δεν επηρεάζονται σημαντικά από τις μεταβολές στο ισοζύγιο ύδατος, τον χρόνο και το σημείο της αιμοληψίας καθώς και τις μετακινήσεις μεταξύ εξωκυττάριου και ενδοκυττάριου χώρου.
2. Οι χρησιμοποιούμενες παράμετροι μπορούν να προσδιοριστούν με ακρίβεια.
3. Τα αποτελέσματα του μοντέλου είναι αναπαράξιμα.

Μέχρι σήμερα έχουν αναπτυχθεί διάφορες, πιο σύνθετες ή απλοποιημένες προσεγγίσεις της μεθόδου [134]. Παρά τους περιορισμούς της μεθόδου, ο δείκτης Kt/V αποτελεί στις μέρες μας την συνιστώμενη μέθοδο προσδιορισμού της ποιότητας αιμοκάθαρσης βάσει των τελευταίων οδηγιών του NKF-KDOQI και της διεθνούς βιβλιογραφίας [135].

3.10 Στατιστική Ανάλυση

Η στατιστική ανάλυση έγινε με τη χρήση του λογισμικού πακέτου SPSS v. 17.0 [Statistical Package for Social Sciences - (SPSS) Inc, Illinois, USA]. Μέσες τιμές και τυπικές αποκλίσεις χρησιμοποιήθηκαν για την περιγραφή των παραμέτρων.

Οι δοκιμασίες Kolmogorov-Smirnoff, Shapiro-Wilk καθώς και ο μέσος όρος στατιστικής σημαντικότητας (μέσω της επιλογής Monte Carlo) χρησιμοποιήθηκαν για τον έλεγχο της κανονικής κατανομής των μεταβλητών.

Η δοκιμασία των γενικευμένων γραμμικών μοντέλων (Generalized Linear Models) αποτέλεσε τον τρόπο σύγκρισης των μέσων τιμών για μεταβλητές που ακολουθούσαν κανονική κατανομή. Αντίστοιχα, για τις μεταβλητές χωρίς κανονική κατανομή χρησιμοποιήθηκε η μη παραμετρική δοκιμασία Kruskal-Wallis. Η παρουσία στατιστικής σημαντικότητας στις δύο πιο πάνω δοκιμασίες οδήγησε στην ανάλυση κατά ζεύγη (post-hoc) χρησιμοποιώντας τη δοκιμασία των ελαχίστων

διαφορών LSD (Least Significant Differences) ή το κριτήριο Mann-Whitney U-Test αντίστοιχα. Η συσχέτιση των διάφορων μεταβλητών έγινε με τον συντελεστή Pearson. Τέλος η στατιστική σημαντικότητα καθορίστηκε στο επίπεδο $P \leq 0,05$.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4: ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Αποτελέσματα

Στην παρούσα μελέτη συμμετείχαν 35 ασθενείς με ΧΝΝ τελικού σταδίου (ομάδα HD), οι οποίοι βρίσκονταν υπό συστηματική αιμοκάθαρση και 27 “υγιείς” ενήλικες εθελοντές (ομάδα CON) με φυσιολογικές τιμές κρεατινίνης. Στον Πίνακα-1 παρουσιάζονται συνοπτικά τα βασικά χαρακτηριστικά του δείγματος.

Όπως μπορούμε να παρατηρήσουμε στον συγκεκριμένο πίνακα, με εξαίρεση το σωματικό βάρος, δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά στις παραμέτρους των βασικών χαρακτηριστικών μεταξύ των δυο ομάδων (για $p \leq 0,05$).

Πίνακας-2. Βασικά χαρακτηριστικά δείγματος

Μεταβλητές	Ομάδα HD	Ομάδα CON	P value*
N	35	27	
Φύλο (Α/Θ)	22/13	16/11	
Ηλικία (χρόνια)	53,8±18,1	52,1±13,2	0,584
Ύψος (μέτρα)	1,63±0,1	1,68±0,1	0,036
Βάρος (Ξηρό) (κιλά)	67,6±15,6	73,1±12,5	0,042
ΔΜΣ (κιλά / μέτρα ²)	25,3±5,1	25,7±3,4	0,406
% Σωματικού Λίπους	28,6±10,1	27,2±9,0	0,364
Σωματικό Λίπος (κιλά)	19,9±9,1	19,8±7,1	0,954
Περιφέρεια Μέσης (εκατοστά)	90,6±13,5	87,4±9,8	0,546

Πίνακας 2 - Βασικά χαρακτηριστικά δείγματος

*Οι τιμές παρουσιάζονται ως Μέσοι όροι ± Τυπικές αποκλίσεις Mann-Whitney U test, $p < 0,001$.

Α: Άρρεν, Θ: Θήλυ, ΔΜΣ: Δείκτης Μάζας Σώματος

Στον Πίνακα-3 παρατίθενται τα βιοχημικά χαρακτηριστικά των δύο ομάδων. Στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ αιμοκαθαιρομένων και ομάδας ελέγχου παρατηρήθηκε στους δείκτες της γλυκόζης, του λευκώματος, της γαλακτικής αφυδρογονάσης, της ολικής χολερυθρίνης, της τρανσαμινάσης SGOT και SGPT, της κινάσης της κρεατινίνης (CPK), της χαμηλής πυκνότητας χοληστερόλης (LDL), της υψηλής πυκνότητας χοληστερόλης (HDL), του ουρικού οξέος, του φωσφόρου, του σιδήρου και του ασβεστίου.

Πίνακας-3. Βιοχημικά χαρακτηριστικά του εξεταζόμενου πληθυσμού

Μεταβλητές	Ομάδα HD	Ομάδα CON	P value*
N	35	27	
Γλυκόζη (mg/dL)	79,1±9,3	100,7±9,7	<0,001
CRP (mg/L)	4,4±1,6	-	-
HOMA (mmol μIU/ml)	1.6±0.9	2.0±0.8	0,058
Λεύκωμα (g/dL)	4,0±0,4	4,5±0,3	<0,001
Χολερυθρίνη Ολική (mg/dL)	0,5±0,1	0,7±0,3	0,005
SGOT (IU/L)	15,5±4,5	20,1±4,8	<0,001
SGTP (IU/L)	14,5±6,2	22,8±10,5	0,002
γGT (U/L)	27,4±47,6	22,3±16,4	0,776
ALP (U/L)	78,6±22,5	74,6±19,1	0,500
CPK (U/L)	73,4±54,2	100,1±45,2	0,004
LDH (U/L)	199,4±46,8	165,2±25,3	0,001
Ολική Χοληστερόλη (mg/dL)	141,4±40,2	214,3±39,6	<0,001
Τριγλυκερίδια (mg/dL)	133,44±68,9	124,3±53,5	0,983
HDL (mg/dL)	40,7±12,6	50,8±13,9	0,001
LDL (mg/dL)	74,1±28,6	138,6±40,3	<0,001
Ουρικό Οξύ (mg/dL)	6,7±1,4	4,8±1,2	<0,001
Φώσφορος (mg/dL)	6,1±1,5	3,6±0,5	<0,001
Μαγνήσιο (mEq/L)	2,7±0,5	-	-
Σίδηρος (μg/dL)	57,7±27,1	113,5±36,3	<0,001
Ασβέστιο (mg/dL)	8,7±0,5	9,4±0,3	<0,001

Φερριτίνη (ng/mL)	215,6±305,3	125,4±87,6	0,342
Τρανσφερίνη (mg/dL)	200,8±43,2	-	-
Γλυκοζυλιωμένη Αιμοσφαιρίνη (HbA1c) (%)	4,9±0,5	5,2±0,5	0,351

Πίνακας 3 - Βιοχημικά χαρακτηριστικά του εξεταζόμενου πληθυσμού

* Οι τιμές παρουσιάζονται ως Μέσοι όροι ± Τυπικές αποκλίσεις

CRP: C Reactive Protein, **HOMA:** Homeostasis Model Assessment Ratio, **SGOT:** Serum glutamic oxaloacetic transaminase, **SGPT:** Serum glutamic pyruvic transaminase, **ALP:** Alkaline phosphatase, **CK:** Creatine Kinase, **LDH:** Lactate dehydrogenase, **LDL:** Low density lipoprotein cholesterol, **HDL:** High density lipoprotein cholesterol, **HbA1c:** Glycosylated Haemoglobin.

Στον Πίνακα-4 απεικονίζονται τα ορμονικά χαρακτηριστικά των δύο ομάδων. Οι παράμετροι στις οποίες παρατηρήθηκε στατιστικώς σημαντική διαφορά, ήταν η βισφατίνη, η RBP-4, η τριϊωδοθυρονίνη (T3) και η παραθορμόνη.

Πίνακας-4. Ορμονικά χαρακτηριστικά του εξεταζόμενου πληθυσμού

Μεταβλητές	Ομάδα HD	Ομάδα CON	P value*	ES (Cohen's d)
N	35	27		
Βισφατίνη (ng/ml)	90,4±45,3	23,2±12,2	<0,001	0,71 (2,02)
RBP-4 (μg/ml)	41,1±7,3	27,4±8,8	<0,001	0.64 (1.69)
Αντιπυρεκτίνη (μg/ml)	8,11±4,4	-	-	-
Τριϊωδοθυρονίνη (T3) (ng/ml)	0,7±0,1	1,3±0,2	0,020	-0.88 (-3.79)
θυρεοτρόπος ορμόνη (TSH) (μIU/mL)	2,0±0,1	2,5±2,5	0,796	-0.13 (-0.28)
Ελεύθερη Θυροξίνη (FT4) (ng/dL)	1,2±0,1	1,3±0,2	0,315	-0.30 (-0.63)
Ινσουλίνη (μU/mL)	8,0±4,6	8,2±2,9	0,371	-0.02(-0.05)
Παραθορμόνη (pg/ml)	292,4±206,4	54,1±44,9	<0,001	0.62(1.590)

Πίνακας 4 - Ορμονικά χαρακτηριστικά του εξεταζόμενου πληθυσμού

*Οι τιμές παρουσιάζονται ως Μέσοι όροι ± Τυπικές αποκλίσεις. **ES**, Effect Size.

Ο Πίνακας-5 περιλαμβάνει τα στοιχεία του γενικού αιματολογικού ελέγχου. Όπως μπορούμε να παρατηρήσουμε υπάρχουν στατιστικά σημαντικές διαφορές στις τιμές του αιματοκρίτη, της αιμοσφαιρίνης, της ταχύτητας καθίζησης, των ερυθρών αιμοσφαιρίων, του μέσου όγκου ερυθρών, της μέσης περιεκτικότητας αιμοσφαιρίνης ανά ερυθρό, των ουδετερόφιλων και των λεμφοκυττάρων.

Πίνακας-5. Χαρακτηριστικά Γενικής Αίματος του εξεταζόμενου πληθυσμού

Μεταβλητές	Ομάδα HD	Ομάδα CON	P value*
N	35	27	
Αιματοκρίτης (Hct) (%)	38,2±4,7	43,1±3,1	<0,001
Αιμοσφαιρίνη (Hb) (g/dl)	12,2±1,5	14,4±1,1	<0,001
Ταχύτητα Καθίζησης (ESR) (mm/h)	18,2±15,4	10,4±14,6	0,002
Ερυθρά Αιμοσφαίρια (RBC) (εκτ/mm ³)	4,2±0,7	5,0±0,6	<0,001
Λευκά Αιμοσφαίρια (WBC) (χιλιάδες/ mm ³)	7,4±2,1	7,5±2,1	0,972
Μέσος Όγκος Ερυθρών (MCV) (fL)	91,4±10,0	87,6±8,7	0,034
Μέση Περιεκτικότητα Αιμοσφαιρίνης (MCH) (pg)	29,2±3,7	29,3±3,3	0,921
Μέση Περιεκτικότητα Αιμοσφαιρίνης ανά ερυθρό (MCHC) (g/dL)	31,9±1,1	33,4±0,8	<0,001
Αιμοπετάλια (PLT) (χιλιάδες/ mm ³)	233,5±61,8	243,1±54,7	0,560
Ουδετερόφυλλα (NEU) (χιλιάδες/ mm ³)	66,1±8,8	54,4±10,7	<0,001
Λεμφοκύτταρα (LYMPH) (χιλιάδες/ mm ³)	20,4±6,0	34,6±9,6	<0,001
Μονοκύτταρα (10 ⁹ /L)	8,5±3,5	7,7±2,1	0,341
Ηωσινόφιλα (EO) (%)	4,1±3,8	2,5±1,6	0,076

*Οι τιμές παρουσιάζονται ως Μέσοι όροι ± Τυπικές αποκλίσεις

Πίνακας 5 - Χαρακτηριστικά Γενικής Αίματος του εξεταζόμενου πληθυσμού

Ο Πίνακας-6 περιλαμβάνει τους δείκτες ποιότητας Αιμοκάθαρσης για την ομάδα των ασθενών με ΧΝΝ. Παρόμοια στοιχεία δεν υπάρχουν για την ομάδα ελέγχου, καθώς αποτελούν ειδικές μετρήσεις που γίνονται πριν και μετά τη συνεδρία της αιμοκάθαρσης. Παρατηρούμε ότι οι τιμές κάθαρσης των ασθενών είναι εντός των επιθυμητών ορίων, όπως αυτά ορίζονται από την παγκόσμια βιβλιογραφία (<http://www.niddk.nih.gov/>).

Πίνακας-6. Δείκτες ποιότητας Αιμοκάθαρσης του εξεταζόμενου πληθυσμού

Μεταβλητές	Ομάδα HD
N	35
Kt/V ($\geq 1,1$)	1,26 \pm 0,22
Ουρία προ Αιμοκάθαρσης (mg/dL)	107,3 \pm 71,9
Ουρία μετά Αιμοκάθαρση (mg/dL)	55,0 \pm 16,8
Κάθαρση Ουρίας (URR $\geq 65\%$)	65,9 \pm 74,1
Κρεατινίνη προ Αιμοκάθαρσης (mg/dL)	6,4 \pm 5,3
Κρεατινίνη μετά Αιμοκάθαρση (mg/dL)	4,4 \pm 1,6
Κάθαρση Κρεατινίνης (CrRR %)	58,5 \pm 5,1
Κάλιο προ Αιμοκάθαρσης (mmol/L)	5,0 \pm 0,8
Κάλιο μετά Αιμοκάθαρση (mmol/L)	3,6 \pm 0,4
Κάθαρση Καλίου (PRR %)	32,5 \pm 10,1
Νάτριο προ Αιμοκάθαρσης (mmol/L)	137,3 \pm 2,6
Νάτριο μετά Αιμοκάθαρση (mmol/L)	137,9 \pm 2,3
Κάθαρση Νατρίου (SRR %)	-1,3 \pm 2,1

Πίνακας 6 - Δείκτες ποιότητας Αιμοκάθαρσης του εξεταζόμενου πληθυσμού

***KT/V** - Δείκτες Κάθαρσης Αιμοκάθαρσης, **RR** - Reduction Rate.

Στον Πίνακα-7 παρατίθενται οι τιμές των βασικών χαρακτηριστικών των δύο ομάδων, με κριτήριο διαχωρισμού την παρουσία ή την απουσία αντίστασης στην ινσουλίνη, όπως αυτή ορίστηκε με τη μέθοδο HOMA-R. Παρατηρείται ότι το ¼ των ατόμων της ομάδας των αιμοκαθαρούμενων ασθενών εμφανίζει αντίσταση στην

ινσουλίνη, αναλογία που ισχύει και στην ομάδα ελέγχου. Στατιστικά σημαντική διαφορά σημειώνεται ως προς την περιφέρεια μέσης στην ομάδα των αιμοκαθαρούμενων ασθενών, όπου τα άτομα με αντίσταση στην ινσουλίνη εμφανίζουν μεγαλύτερη περιφέρεια μέσης σε σχέση με τα άτομα με φυσιολογική τιμή στον δείκτη HOMA-R.

Αντιθέτως στα άτομα της ομάδας ελέγχου παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στις παραμέτρους της ηλικίας και του επί τοις εκατό σωματικού λίπους. Συγκεκριμένα, τα άτομα που παρουσιάζουν αντίσταση στην ινσουλίνη είναι μεγαλύτερης ηλικίας και έχουν μεγαλύτερο επί τοις εκατό σωματικό λίπος από εκείνα που δεν παρουσιάζουν αντίσταση στην ινσουλίνη.

Πίνακας-7. Βασικά χαρακτηριστικά του εξεταζόμενου πληθυσμού, διαχωρισμένα ανάλογα με την ομάδα HOMA-R (Αντίσταση στην Ινσουλίνη HOMA-R > 2,77)

Μεταβλητές	HD	HD	CON	CON	P value*
	Normal	IR	Normal	IR	
N	28	7	22	5	
Φύλο (Α/Θ)	18/10	5/2	12/10	4/1	
Ηλικία	55,0±18,3	54,6±12,1	49,1±15,1	65,4±7,3	0,003[#]
ΔΜΣ	24,1±3,6	31,4±7,1	25,3±3,0	27,4±5,1	0,423
% Σωματικού Λίπους	27,3±10,5	35,1±4,4	26,1±9,6	32,1±3,1	0,025[#]
Περιφέρεια Μέσης (cm)	87,7±10,7	106,5±15,4	86,2±9,7	93,0±9,2	0,027*

Πίνακας 7 - Βασικά χαρακτηριστικά του εξεταζόμενου πληθυσμού, διαχωρισμένα ανάλογα με την ομάδα HOMA-R (Αντίσταση στην Ινσουλίνη HOMA-R > 2,77)

* Σύγκριση μεταξύ HD ομάδας; # Σύγκριση μεταξύ CON ομάδας. Οι τιμές παρουσιάζονται ως Μέσοι όροι ± Τυπικές αποκλίσεις. **HOMA:** Homeostasis Model Assessment Ratio, **Normal:** Φυσιολογικές τιμές στον δείκτη HOMA, **IR:** Insulin Resistant, μη φυσιολογικές τιμές στον δείκτη HOMA, **A:** Άρρεν; **Θ:** Θήλυ; **ΔΜΣ:** Δείκτης Μάζας Σώματος

Στον Πίνακα-8 παρουσιάζονται τα ορμονικά χαρακτηριστικά του εξεταζόμενου πληθυσμού ανάλογα με την ομάδα HOMA-R. Από τη σύγκριση των ατόμων των δύο υποομάδων της ομάδας των αιμοκαθαρούμενων ασθενών προκύπτει

στατιστικά σημαντική διαφορά ως προς την ινσουλίνη. Οι αιμοκαθαρούμενοι ασθενείς με αντίσταση στην ινσουλίνη εμφανίζουν πιο υψηλές τιμές ινσουλίνης. Το ίδιο προκύπτει από τη σύγκριση των ατόμων των δύο υποομάδων της ομάδας ελέγχου.

Πίνακας-8. Ορμονικά χαρακτηριστικά του εξεταζόμενου πληθυσμού, διαχωρισμένα ανάλογα με την ομάδα HOMA

Μεταβλητές	HD Normal	HD IR	CON Normal	CON IR	P value
N	28	7	22	5	
HOMA	1,2±0,4	3,5±0,7	1,7±0,5	3,3±0,6	0,001* 0,002# 0,001¹
Βισοφατίνη (ng/ml)	91,4±47,6	85,2±35,2	23,6±14,4	21,3±14,6	0,001¹ 0,003²
Δεσμεύουσα-τη-Ρετινόλη Πρωτεΐνη-4 (μg/ml)	40,8±7,5	41,8±7,1	27,5±9,4	26,7±5,6	0,001¹ 0,003²
Αντιγονεκτίνη (μg/ml)	8,4±4,3	6,1±4,9	-	-	
Τριϊωδοθυρονίνη (T3) (ng/ml)	0,7±0,1	0,7±0,1	1,3±0,2	1,4±0,2	NS
Θυρεοτρόπος ορμόνη (TSH) (μIU/mL)	2,0±0,0	2,0±0,0	2,5±2,5	2,5±2,3	NS
Ελεύθερη Θυροξίνη (FT4) (ng/dL)	1,2±0,1	1,2±0,1	1,3±0,2	1,2±0,1	NS
Ινσουλίνη (μU/mL)	6,2±2,1	16,7±3,2	7,2±2,1	12,3±1,9	0,001* 0,002# 0,026²
Παραθορμόνη (pg/ml)	269,8±150,8	401,3±380,7	56,9±49,1	41,8±13,5	0,001¹

Πίνακας 8 - Ορμονικά χαρακτηριστικά του εξεταζόμενου πληθυσμού, διαχωρισμένα ανάλογα με την ομάδα HOMA

* Σύγκριση μεταξύ HD ομάδας, # Σύγκριση μεταξύ CON ομάδας, ¹ Σύγκριση μεταξύ Normal, ² Σύγκριση μεταξύ IR, Υπάρχει επίδραση της ασθένειας. Οι τιμές παρουσιάζονται ως Μέσοι όροι ± Τυπικές αποκλείσεις. **HOMA:** Homeostasis Model Assessment Ratio

Από τη σύγκριση των ατόμων με αντίσταση στην ινσουλίνη, τόσο της ομάδας των αιμοκαθαρούμενων ασθενών όσο και της ομάδας ελέγχου, προκύπτει στατιστικά σημαντική διαφορά ως προς τις μεταβλητές της βισφατίνης και της πρωτεΐνης σύνδεσης ρετινόλης-4 και ινσουλίνης, όπου οι αιμοκαθαρούμενοι ασθενείς εμφανίζουν πιο υψηλές τιμές.

Στη σύγκριση όμως των ατόμων χωρίς αντίσταση στην ινσουλίνη της ομάδας των αιμοκαθαρούμενων ασθενών και της ομάδας ελέγχου παρατηρείται στατιστικά σημαντική διαφορά ως προς τις μεταβλητές της βισφατίνης, της RBP-4 και της παραθορμόνης. Συγκεκριμένα, τα άτομα της ομάδας των αιμοκαθαρούμενων ασθενών εμφανίζουν υψηλότερες τιμές για τις μεταβλητές της βισφατίνης, της RBP-4 και της παραθορμόνης.

Οι στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις μεταξύ των εξεταζόμενων παραγόντων παρουσιάζονται στον Πίνακα-9 με κύριο σημείο συσχέτισης την πρωτεΐνη RBP-4. Ισχυρές συσχετίσεις εμφανίζονται με τη γλυκόζη νηστείας, την ολική χοληστερόλη, τα επίπεδα σιδήρου, καθώς και με τις θυρεοειδικές ορμόνες και την παραθορμόνη.

Πίνακας-9. Συσχετίσεις μεταξύ των εξεταζόμενων μεταβλητών και της τιμής της RBP-4

Μεταβλητές	Συσχέτιση Pearson RBP-4	P values*
Περιφέρεια Μέσης	0,364	0,001
Γλυκόζη Νηστείας	-0,495	0,001
Αλβουμίνη	-0,324	0,010
Χοληστερόλη Ολική	-0,517	0,001
HDL	-0,358	0,001
LDL	0,312	0,010
Φώσφορος	0,531	0,001
Σίδηρος	-0,547	0,001
Βισφατίνη	0,343	0,001
Κάθαρση Ουρίας	-0,334	0,05
T3	-0,519	0,001
TSH	0,616	0,001
FT4	-0,385	0,039
PTH	0,583	0,001
Αιμοσφαιρίνη	-0,494	0,001
Αιματοκρίτης	-0,406	0,001
KT/V	-0,308	0,060
CRP	0,356	0,036
HOMA	-0,101	0,436

Πίνακας 9 - Συσχετίσεις μεταξύ των εξεταζόμενων μεταβλητών και της τιμής της RBP-4

* Οι συσχετίσεις έγιναν με τον συντελεστή συσχέτισης Pearson.

HDL: High density lipoprotein cholesterol, **LDL:** Low density lipoprotein cholesterol, **T3:** Triiodothyronine, **TSH:** Thyroid Stimulating Hormone, **FT4:** Free

thyroxine, **PTH**: Parathyroid hormone, **KT/V**: adequacy of dialysis treatment, **CRP**: C Reactive Protein.

Οι στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις μεταξύ των εξεταζόμενων παραγόντων παρουσιάζονται στον Πίνακα-10 με κύριο σημείο συσχέτισης τη Βισφατίνη. Ισχυρές συσχετίσεις εμφανίζονται με τη γλυκόζη νηστείας, τα επίπεδα φωσφόρου και την ολική χοληστερόλη.

Πίνακας 10. Συσχετίσεις μεταξύ των εξεταζόμενων μεταβλητών και της τιμής της Βισφατίνης

Μεταβλητές	Συσχέτιση Pearson	P values*
	Βισφατίνη	
Γλυκόζη	-0,536	0,001
Αλβουμίνη	-0,424	0,010
Ολική Χοληστερόλη	-0,457	0,001
Φώσφορος	0,472	0,001
Σίδηρος	-0,400	0,001
T3	-0,443	0,016
PTH	0,347	0,001
Αιμοσφαιρίνη	-0,348	0,001

Πίνακας 10 - Συσχετίσεις μεταξύ των εξεταζόμενων μεταβλητών και της τιμής της Βισφατίνης

* Οι συσχετίσεις έγιναν με τον συντελεστή συσχέτισης Pearson.

T3: Triiodothyronine, **PTH**: Parathyroid hormone.

Οι στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις μεταξύ των εξεταζόμενων παραγόντων παρουσιάζονται στον Πίνακα-11 με κύριο σημείο συσχέτισης τον δείκτη HOMA. Ισχυρές συσχετίσεις εμφανίστηκαν, πέρα από τη γλυκόζη και την ινσουλίνη, με τον ΔΜΣ, το % ποσοστό σωματικού λίπους και την περιφέρεια μέσης.

Πίνακας-11. Συσχετίσεις μεταξύ των εξεταζόμενων μεταβλητών και του HOMA

Μεταβλητές	Συσχέτιση Pearson	P values*
	HOMA	
ΔΜΣ	0,498	0,001
% Σωματικού Λίπους	0,530	0,001
Περιφέρεια Μέσης	0,549	0,001
Γλυκόζη Νηστείας	0,467	0,001
Ινσουλίνη	0,929	0,001

Πίνακας 11 - Συσχετίσεις μεταξύ των εξεταζόμενων μεταβλητών και του HOMA

* Οι συσχετίσεις έγιναν με τον συντελεστή συσχέτισης Pearson.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5: ΓΕΝΙΚΑ ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ - ΣΥΖΗΤΗΣΗ

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Στην παρούσα διδακτορική διατριβή εξετάσαμε τη διερεύνηση της σχέσης μεταξύ της Δεσμύουσας-τη-Ρετινόλη Πρωτεΐνης-4 (RBP-4) και της αντίστασης στην ινσουλίνη στον αιμοκαθαίρομενο πληθυσμό. Είναι η πρώτη μελέτη που εξετάζει ασθενείς χωρίς σακχαρώδη διαβήτη και παχυσαρκία, παράγοντες που φαίνεται να εμπλέκονται σημαντικά στην αύξηση της έκφρασης της πρωτεΐνης RBP-4 [136]. Όπως διαφαίνεται από τα αποτελέσματα της παρούσας διατριβής, οι αιμοκαθαίρομενοι ασθενείς έχουν σημαντικά αυξημένα τα επίπεδα της RBP-4 σε σχέση με την ομάδα ελέγχου, ενώ βρέθηκε υψηλή συσχέτιση μεταξύ της RBP-4 με παραμέτρους που σχετίζονται με το μεταβολικό σύνδρομο.

Η αντίσταση στην ινσουλίνη και το μεταβολικό σύνδρομο (MES) είναι συνήθεις καταστάσεις σε ασθενείς με τελικού σταδίου νεφρική νόσο που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση. Διάφορες σύγχρονες μελέτες έχουν πραγματευτεί τη σχέση χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας και μεταβολικού συνδρόμου [9, 19, 137], ωστόσο, η σχέση αιτίας και επίδρασης ανάμεσα στο μεταβολικό σύνδρομο και τη χρόνια νεφρική νόσο αποτελεί ακόμα θέμα ενεργούς συζήτησης. Η αντίσταση στην ινσουλίνη (IR) παρατηρείται συχνά σε ασθενείς με ουραιμία, και πιστεύεται ότι έχει ένα βασικό ρόλο στην παθογένεια της καρδιαγγειακής νόσου σε ασθενείς με τελικού σταδίου νεφρική νόσο [23, 137]. Επιπλέον, στη χρόνια νεφρική νόσο και ιδιαίτερα στους αιμοκαθαίρομενους ασθενείς έχει παρατηρηθεί ότι αυξάνεται η αντίσταση στην ινσουλίνη [25, 138], οδηγώντας τους ασθενείς σε αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο. Από το 2005 έχει αναγνωριστεί ο ρόλος της RBP-4 στην εμφάνιση αντίστασης στην ινσουλίνη σε μελέτη των Yang και συνεργατών, όπου τα επίπεδα της πρωτεΐνης συσχετίστηκαν σημαντικά με τα επίπεδα αντίστασης στην ινσουλίνη σε γενετικά τροποποιημένους ποντικούς [7].

Ο στόχος λοιπόν της παρούσας μελέτης ήταν να διερευνήσει την πιθανότητα συσχέτισης μεταξύ των επιπέδων της RBP-4 του ορού με την αντίσταση στην ινσουλίνη και τα χαρακτηριστικά του μεταβολικού συνδρόμου σε ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου υπό αιμοκάθαρση.

Με βάση τους ορισμούς που έχουν προταθεί για το μεταβολικό σύνδρομο, παρατηρούμε πως το δείγμα της μελέτης μας δεν εμφανίζει μεταβολικό σύνδρομο [49]. Παρόλα αυτά, παρατηρείται αντίσταση στην ινσουλίνη στο ¼ των ατόμων και των δύο ομάδων της μελέτης μας, διαταραχές στο λιπιδαιμικό προφίλ και αυξημένα επίπεδα σωματικού λίπους σε συμφωνία με άλλες μελέτες [139]. Πιο συγκεκριμένα, οι αιμοκαθαιρόμενοι ασθενείς δεν παρουσιάζουν κάποια σημαντική διαφορά με την ομάδα ελέγχου στα βασικά χαρακτηριστικά του δείγματος, περιλαμβανομένων και των σωματομετρικών. Το γεγονός αυτό δημιουργεί τις απαραίτητες συνθήκες για μια στοχευμένη μεθοδολογικά προσέγγιση, μιας και παράγοντες που σχετίζονται με την παχυσαρκία και τον σακχαρώδη διαβήτη δεν παρεμβάλλονται στην παρούσα σύγκριση. Ωστόσο, η ομάδα των αιμοκαθαιρόμενων ασθενών παρουσίασε σημαντικά υψηλότερες τιμές στα επίπεδα βισφατίνης (4 φορές) και της πρωτεΐνης RBP-4 (1,5 φορά) σε σχέση με την ομάδα ελέγχου. Το γεγονός αυτό καταδεικνύει ότι και οι δυο αυτές πρωτεΐνες φαίνεται να επηρεάζονται άμεσα από τη χρόνια νεφρική νόσο και όχι από τα επίπεδα παχυσαρκίας και την παρουσία σακχαρώδη διαβήτη, εύρημα συμβατό με πρόσφατες μελέτες [136, 140]. Μάλιστα σε προηγούμενη μελέτη από την ομάδα μας, χρησιμοποιώντας πιλοτικά δεδομένα της διατριβής, δείξαμε ότι τα επίπεδα της RBP-4 σχετίζονται με την ανεπαρκή αιμοκάθαρση και τα επίπεδα πρωτεϊνικού υποσιτισμού [141] και όχι με τον βαθμό νεφρικής ανεπάρκειας όπως ισχυρίζονταν στο παρελθόν [142], στοιχείο που επιβεβαιώνεται και μέσα από τα τελικά μας αποτελέσματα. Ορμονικοί παράγοντες, όπως οι θυρεοειδικές ορμόνες και η παραθορμόνη, φαίνεται να παίζουν σημαντικό ρόλο στην έκφραση της RBP-4 (Πίνακας-9). Ο μηχανισμός δεν είναι ξεκάθαρος, αλλά φαίνεται να αυξάνεται η έκφραση της πρωτεΐνης σε συνθήκες δυσλειτουργίας του μεταβολισμού [22]. Τα επίπεδα αντίστασης στην ινσουλίνη, όπως αυτά αξιολογήθηκαν με τον δείκτη HOMA, δεν φάνηκαν να συσχετίζονται με τα επίπεδα της RBP-4 πρωτεΐνης. Το γεγονός αυτό μπορεί να εξηγηθεί με το ότι τα επίπεδα γλυκόζης και ινσουλίνης των συμμετεχόντων δεν ήταν πάνω από τα ανώτερα φυσιολογικά επιτρεπτά όρια.

Χωρίζοντας όμως τις δύο ομάδες συμμετεχόντων σε δύο ακόμα υποκατηγορίες με βάση τη βαθμολογία στον δείκτη HOMA ($\geq 2,77$ αντιστοιχεί στα άτομα με αντίσταση στην ινσουλίνη, IR), παρατηρήσαμε στους νεφροπαθείς ότι η ηλικία και το ποσοστό σωματικού λίπους δεν φαίνεται να παίζουν κάποιο ρόλο, σε

αντίθεση με την ομάδα ελέγχου. Σημαντικές διαφορές παρατηρήθηκαν στα επίπεδα κεντρικής παχυσαρκίας, όπως αυτά αξιολογήθηκαν με την περιφέρεια μέσης, όπου οι νεφροπαθείς ασθενείς με αντίσταση στην ινσουλίνη είχαν 21% μεγαλύτερη περιφέρεια και ανήκαν στην κατηγορία με υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο (Πίνακας-7). Στατιστικά σημαντικές ορμονικές διαφορές μεταξύ των δυο υποομάδων (Normal & IR), δεν παρατηρήθηκαν, με εξαίρεση τα επίπεδα ινσουλίνης, όπως και αναμενόταν λόγω του διαχωρισμού των ασθενών με τον δείκτη HOMA. Ενδιαφέρον παρουσιάζει και η σύγκριση μεταξύ των IR νεφροπαθών και των IR της ομάδας ελέγχου, που έδειξε ότι οι νεφροπαθείς εμφάνισαν μιάμιση φορά παραπάνω τα επίπεδα της πρωτεΐνης RBP-4 και 4 φορές πάνω τα επίπεδα της Βισφατίνης (Πίνακας-7). Φαίνεται ξεκάθαρα ότι τα επίπεδα της RBP-4 πρωτεΐνης δεν σχετίζονται με την αντίσταση στην ινσουλίνη αλλά με άλλους παράγοντες που συνηγορούν σε αυτή όπως κεντρική παχυσαρκία, λιπιδαιμικό προφίλ και διαταραχές του μεταβολισμού [22, 136, 140]. Τα επίπεδα της Αντιπονεκτίνης δε συσχετίζονται με την RBP-4 πρωτεΐνη σε συμφωνία με τη βιβλιογραφία [22] και δεν φαίνεται να επηρεάζονται από την αντίσταση στην ινσουλίνη, παρότι υπάρχουν αριθμητικές διαφορές μεταξύ των δυο υποομάδων νεφροπαθών, με αυτούς που έχουν αντίσταση στην ινσουλίνη να παρουσιάζουν μια μείωση των επιπέδων κατά 38% (Πίνακας-8).

Ωστόσο, στην παγκόσμια βιβλιογραφία τα αποτελέσματα δεν είναι ξεκάθαρα. Σε ασθενείς χωρίς νεφρική ανεπάρκεια, ο Cheng και συνεργάτες το 2009, μελέτησαν την επίδραση της RBP-4 σε σχέση με την αντίσταση στην ινσουλίνη, στην οποία βρέθηκε θετική συσχέτιση των επιπέδων της RBP-4 σε σχέση με την αντίσταση στην ινσουλίνη (δείκτης HOMA-IR) σε ασθενείς με διαβήτη τύπου II [20]. Οι Karakan και συνεργάτες το 2012, βρήκαν θετική συσχέτιση των επιπέδων της RBP-4 σε σχέση με την αντίσταση στην ινσουλίνη (δείκτης HOMA-IR) σε ασθενείς υπό περιτοναϊκή διάλυση [143] ενώ οι Wang και συνεργάτες το 2015 βρήκαν αυξημένα επίπεδα RBP-4 σε διαβητικούς ασθενείς χωρίς νεφρική ανεπάρκεια και θετική συσχέτιση με την αντίσταση στην ινσουλίνη (δείκτης HOMA-IR) [144]. Στην παρούσα έρευνα ο υπό μελέτη πληθυσμός είναι ασθενείς χωρίς σακχαρώδη διαβήτη, στους οποίους παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική αύξηση των επιπέδων RBP-4, τόσο σε αυτούς που είχαν αντίσταση στην ινσουλίνη όσο και σε αυτούς που δεν παρουσίαζαν αντίσταση στην ινσουλίνη, σε σχέση με την ομάδα ελέγχου (τόσο με αντίσταση στην ινσουλίνη όσο και χωρίς). Επομένως, στην παρούσα μελέτη δε φαίνεται τα αυξημένα

επίπεδα RBP-4 να επηρεάζονται από την αντίσταση στην ινσουλίνη, όπως διαφαίνεται από μελέτες σε μη-νεφροπαθείς. Περισσότερες μελέτες χρειάζονται για να μπορέσουμε να αναγνωρίσουμε εάν υπάρχει πραγματική σχέση μεταξύ αντίσταση στην ινσουλίνη και της RBP-4 πρωτεΐνης.

Όσον αφορά τα επίπεδα της βισφατίνης, σύμφωνα με την έρευνα των Nierpolski και συνεργατών 2010, αν και δε φαίνεται να υπάρχει σημαντική διαφορά ανάμεσα σε διαβητικούς και μη διαβητικούς αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς, τα επίπεδα της βισφατίνης ήταν αυξημένα σε σχέση με τον υγιή πληθυσμό της ομάδας ελέγχου [145], στοιχείο που συνάδει με τα αποτελέσματα της παρούσας διατριβής. Τέλος, σύμφωνα με την έρευνα των Rasic-Milutinovic και συνεργατών (2007), όσο αυξάνεται ο δείκτης HOMA-IR τόσο αυξάνεται η περιφέρεια της μέσης σε μακροχρόνια αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς, γεγονός που συνάδει και με τα δικά μας αποτελέσματα [146] και την τάση των αιμοκαθαιρόμενων ασθενών να αναπτύξουν μεταβολικό σύνδρομο. Ωστόσο τα επίπεδα της παραθορμόνης στην προαναφερθείσα έρευνα δε φαίνεται να επηρεάζονται, ενώ στην παρούσα διδακτορική διατριβή παρατηρούνται αυξημένα επίπεδα παραθορμόνης μεταξύ αιμοκαθαιρόμενων ασθενών και ομάδας ελέγχου, και μάλιστα οι ασθενείς με αντίσταση στην ινσουλίνη να έχουν ακόμη υψηλότερες τιμές σε σχέση με τους ασθενείς που δεν εμφανίζουν αντίσταση στην ινσουλίνη, χωρίς αυτές οι διαφορές να είναι στατιστικά σημαντικές (Πίνακας-8). Το εύρημα αυτό ενδεχομένως υποδηλώνει μια συσχέτιση ανάμεσα στην αντίσταση στην ινσουλίνη που εμφανίζουν οι αιμοκαθαιρόμενοι ασθενείς και την αύξηση της παραθορμόνης, ένας μηχανισμός που οφείλει να διερευνηθεί σε μελλοντική μελέτη.

Στα πιο γενικά χαρακτηριστικά την παρούσας διατριβής η ομάδα των αιμοκαθαιρόμενων ασθενών σε σχέση με την ομάδα ελέγχου, εμφάνισαν υψηλότερες τιμές γαλακτικής αφυδρογονάσης, ουρικού οξέος και φωσφόρου, ενώ αντιθέτως, παρατηρήθηκαν χαμηλότερες τιμές στη γλυκόζη, το λεύκωμα, την ολική χολερυθρίνη, τις τρανσαμινάσες SGOT και SGPT, την κινάση της κρεατινίνης (CPK), τη HDL, τον σιδήρο και το ασβέστιο. Τα ευρήματα αυτά συνάδουν με τη διεθνή βιβλιογραφία, καθώς μελέτες έχουν δείξει πως οι υπό αιμοκάθαρση ασθενείς εμφανίζουν αυξημένα επίπεδα γαλακτικής αφυδρογονάσης [147], φωσφόρου [148]

και ουρικού οξέος [149, 150] και χαμηλότερα επίπεδα στη γλυκόζη [151], στο λεύκωμα [152], στην ολική χολερυθρίνη [149], στις τρανσαμινάσες [153], στην HDL [154] και στον σίδηρο [149] σε σχέση με την εκάστοτε ομάδα ελέγχου.

Σε ότι αφορά τα επίπεδα της ολικής χοληστερόλης και της LDL, τα αποτελέσματα δεν έρχονται σε απόλυτη συμφωνία με τη διεθνή βιβλιογραφία. Έχει παρατηρηθεί πως τα επίπεδα της ολικής χοληστερόλης μπορεί είτε να είναι αυξημένα είτε όχι στους αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς, εν αντιθέσει με τα δικά μας ευρήματα που είναι μειωμένα [155] και εντός φυσιολογικών ορίων. Επίσης, σε αρκετές μελέτες έχουν καταγραφεί σχεδόν ίδια ή υψηλότερα επίπεδα LDL με αυτά της ομάδας ελέγχου που αποτελούνταν κατά τα άλλα από υγιείς συμμετέχοντες [155], ενώ μόνο ελάχιστες είναι οι μελέτες που παρατήρησαν χαμηλά επίπεδα LDL [156]. Επιπλέον, σε ότι αφορά τα επίπεδα των τριγλυκεριδίων στους αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς, αρκετές μελέτες έχουν δείξει αυξημένα επίπεδα σε σχέση με τα άτομα της ομάδας ελέγχου [154]. Επίσης στην παρούσα μελέτη τα επίπεδα της κρεατινικής κινάσης στους αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς ήταν χαμηλότερα από ότι στην ομάδα ελέγχου. Τα ευρήματα αυτά έρχονται σε αντίθεση με τις ελάχιστες μελέτες, οι οποίες έχουν καταγράψει υψηλότερες τιμές στο ένζυμο της κινάσης της κρεατίνης [157, 158].

Στον γενικό αιματολογικό έλεγχο που πραγματοποιήθηκε, παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των 2 ομάδων στις τιμές του αιματοκρίτη, της αιμοσφαιρίνης, της ταχύτητας καθίζησης των ερυθρών αιμοσφαιρίων, του μέσου όγκου ερυθρών, της μέσης περιεκτικότητας αιμοσφαιρίνης ανά ερυθρό, των ουδετερόφιλων και των λεμφοκυττάρων. Τα αποτελέσματά μας συμφωνούν με παλαιότερες μελέτες, στις οποίες έχουν παρατηρηθεί χαμηλές τιμές αιματοκρίτη, αιμοσφαιρίνης, ερυθρών αιμοσφαιρίων σε αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς, ενώ αντίθετα υψηλές τιμές παρουσίασαν στην ταχύτητα καθίζησης των ερυθρών [159-161].

Στην παρούσα διδακτορική διατριβή δεν πρέπει να παραλείψουμε να αναφέρουμε ορισμένες αδυναμίες που καταγράφηκαν κατά τη διάρκεια της εκπόνησής της. Πρώτη και σημαντική αδυναμία είναι ο αριθμός των συμμετεχόντων στη μελέτη. Συμμετείχαν 35 αιμοκαθαιρόμενοι ασθενείς και 27 υγιείς χωρίς σακχαρώδη διαβήτη και με παρόμοιο ΔΜΣ. Τα αυστηρά αυτά κριτήρια δυσκόλεψαν αρκετά το έργο της στρατολόγησης δοκιμαζομένων και ιδιαίτερα των νεφροπαθών, γεγονός που μας ανάγκασε να αρκεστούμε σε αυτόν τον αριθμό εθελοντών, ώστε να

ολοκληρωθεί η μελέτη σε εύλογο χρονικό διάστημα. Μια ακόμα αδυναμία της μελέτης μας είναι η έλλειψη στοιχείων για τις διάφορες ισομορφές της πρωτεΐνης RBP-4 (truncated RBP-4 species: RBP-4-L και RBP-4-LL). Δυστυχώς οικονομικοί και τεχνικοί λόγοι δε μας επέτρεψαν να αναλύσουμε τις διάφορες μορφές της πρωτεΐνης αυτής, ώστε να έχουμε μια καλύτερη εικόνα για την έκφρασή τους στο συγκεκριμένο δείγμα εθελοντών. Μια άλλη αδυναμία της μελέτης αποτελεί και ο δείκτης αξιολόγησης της αντίστασης στην ινσουλίνη που χρησιμοποιήθηκε. Η αντίσταση στην ινσουλίνη υπολογίστηκε μέσω του δείκτη HOMA-IR και όχι κάποιας πιο παρεμβατικής μεθόδου, όπως η καμπύλη σακχάρου ή ο ευγλυκαιμικός υπερινσουλιναϊμικός ινσουλινικός αποκλεισμός. Παρότι ο δείκτης HOMA αποτελεί ένα πολύ αξιόπιστο εργαλείο, δεν παύει να είναι έμμεση αξιολόγηση του δείκτη αντίστασης και όχι άμεση. Τέλος, αξιοσημείωτη παράλειψη στην παρούσα διατριβή αποτελεί η έλλειψη μερικών αναλύσεων από την ομάδα ελέγχου, όπου, λόγω συγκεκριμένων τεχνικών προβλημάτων την περίοδο της ανάλυσης των δειγμάτων, χάθηκαν κάποιες μετρήσεις.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ: 6 ΕΠΙΛΟΓΟΣ

Επίλογος

Στην παρούσα διδακτορική διατριβή εξετάσαμε τη διερεύνηση της σχέσης μεταξύ της Δεσμεύουσα-τη-Ρετινόλη Πρωτεΐνης-4 (RBP-4) και της αντίστασης στην ινσουλίνη στον αιμοκαθαιρόμενο πληθυσμό. Όπως διαφαίνεται από τα αποτελέσματα, οι αιμοκαθαιρόμενοι ασθενείς έχουν σημαντικά αυξημένα τα επίπεδα της RBP-4 σε σχέση με την ομάδα ελέγχου, ενώ βρέθηκε υψηλή συσχέτιση μεταξύ της RBP-4 πρωτεΐνης με παραμέτρους που σχετίζονται με την εμφάνιση του μεταβολικού συνδρόμου. Μάλιστα δείξαμε ότι τα επίπεδα της RBP-4 σχετίζονται με την ανεπαρκή αιμοκάθαρση και τα επίπεδα πρωτεϊνικού υποσιτισμού [141] και όχι με τον βαθμό νεφρικής ανεπάρκειας όπως ισχυρίζονταν στο παρελθόν [142]. Φαίνεται λοιπόν ότι τα επίπεδα της RBP-4 πρωτεΐνης θα μπορούσαν να αποτελέσουν ένα σημαντικό δείκτη για την αξιολόγηση του μεταβολικού προφίλ των αιμοκαθαιρόμενων ασθενών και δυνητικά να αποτελέσει έναν προγνωστικό παράγοντα εμφάνισης καρδιαγγειακών επεισοδίων.

Νέες κατευθύνσεις στον τομέα της μοριακής διαγνωστικής δείχνουν ότι η πρωτεΐνη RBP-4 σχετίζεται με μια πληθώρα μεταβολικών μονοπατιών και θα μπορούσε να αποτελέσει ένα μόριο στόχο για την θεραπεία πολλών χρόνιων νοσημάτων ή επιπλοκών από τα χρόνια νοσήματα, όπως είναι η Νεφρική Νόσος και οι επιπτώσεις της στην καρδιαγγειακή υγεία [100]. Η παρούσα διδακτορική διατριβή, παρά τις όποιες αδυναμίες, έδειξε ότι τα επίπεδα της RBP-4 πρωτεΐνης είναι αυξημένα στους αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς, ενώ δε σχετίζονται με τα επίπεδα αντίστασης στην ινσουλίνη, όπως υποστηρίζεται από άλλες μελέτες με χρόνιους πάσχοντες αλλά με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Δεν είναι πλήρως γνωστό, εάν παρεμβάσεις μείωσης της φλεγμονής, όπως η μείωση του σωματικού λίπους, βελτίωσης της καρδιοαναπνευστικής αντοχής και επαρκούς κάθαρσης θα μπορούσαν να μειώσουν σημαντικά τα επίπεδα της RBP-4 και εάν αυτό θα συνοδεύονταν δυνητικά και από μια βελτίωση της κλινικής εικόνας του πάσχοντα.

Η χρόνια νεφρική νόσος, και μάλιστα όταν συνοδεύεται από τη θεραπεία της αιμοκάθαρσης, αποτελεί ένα πολύ ιδιαίτερο χρόνιο νόσημα που χρήζει συστηματικής ερευνητικής ενασχόλησης από εξειδικευμένους επιστήμονες.

Ελπίζουμε η παρούσα διδακτορική διατριβή να βοηθήσει στην περαιτέρω διερεύνηση της σχέσης μεταξύ της RBP-4 και της υγείας των χρόνιων πασχόντων και

να οδηγήσει στη δημιουργία τρόπων βελτίωσης της παράσχουσας θεραπείας και φροντίδας, με στόχο την βελτίωση της κλινικής εικόνας και την αναβάθμιση της ποιότητας ζωής των ασθενών με Χρόνια Νεφρική Νόσο.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7: ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Balkau, B. and E. Eschwege, *Insulin resistance: an independent risk factor for cardiovascular disease?* Diabetes Obes Metab, 1999. **1 Suppl 1**: p. S23-31.
2. Ginsberg, H.N., *Insulin resistance and cardiovascular disease*. J Clin Invest, 2000. **106**(4): p. 453-8.
3. DeFronzo, R.A., et al., *Insulin resistance in uremia*. J Clin Invest, 1981. **67**(2): p. 563-8.
4. Fragoso, A., et al., *Insulin resistance as a predictor of cardiovascular morbidity and end-stage renal disease*. J Diabetes Complications, 2015. **29**(8): p. 1098-104.
5. Kobayashi, S., et al., *Impact of dialysis therapy on insulin resistance in end-stage renal disease: comparison of haemodialysis and continuous ambulatory peritoneal dialysis*. Nephrol Dial Transplant, 2000. **15**(1): p. 65-70.
6. Bellovino, D., et al., *Vitamin A transport: in vitro models for the study of RBP secretion*. Mol Aspects Med, 2003. **24**(6): p. 411-20.
7. Yang, Q., et al., *Serum retinol binding protein 4 contributes to insulin resistance in obesity and type 2 diabetes*. Nature, 2005. **436**(7049): p. 356-62.
8. Graham, T.E., et al., *Retinol-binding protein 4 and insulin resistance in lean, obese, and diabetic subjects*. N Engl J Med, 2006. **354**(24): p. 2552-63.
9. Lu, J., et al., *The metabolic availability of vitamin A is decreased at the onset of diabetes in BB rats*. J Nutr, 2000. **130**(8): p. 1958-62.
10. McIntyre, C., Selby NM, Sigrist, M, et al., *Patients receiving maintenance dialysis have more severe functionally significant skeletal muscle wasting than patients with dialysis-independent chronic kidney disease*. Nephrol Dial Transplant, 2006. **21**: p. 2210-2216.
11. Landmark, K.e.a., *Pharmacokinetics of perflurobutane following intravenous bolus injection and continuous infusion of sonazoid in healthy volunteers and in patients with reduced pulmonary diffusing capacity*. Ultrasound Med Biol, 2008. **34**(3): p. 494-501.
12. Jelkmann, W., *Regulation of erythropoietin production*. J Physiol, 2011. **589**(Pt 6): p. 1251-8.
13. Patel, T.V. and A.K. Singh, *Role of vitamin D in chronic kidney disease*. Semin Nephrol, 2009. **29**(2): p. 113-21.
14. Peate, I. and M. Nair, *Fundamentals of anatomy and physiology for nursing and healthcare students*. Second edition. ed. 2017, Chichester, West Sussex ; Hoboken, NJ: John Wiley & Sons Inc. p.
15. Himmelfarb, J. and M.H. Sayegh, *Chronic kidney disease, dialysis, and transplantation : companion to Brenner & Rector's the kidney*. 3rd ed. 2010, Philadelphia: Saunders. xix, 737 p.
16. Bellomo, R., et al., *Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group*. Crit Care, 2004. **8**(4): p. R204-12.
17. Biljak, V.R., et al., *The role of laboratory testing in detection and classification of chronic kidney disease: national recommendations*. Biochem Med (Zagreb), 2017. **27**(1): p. 153-176.
18. GUIDELINES, N.K. *KDOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification, and Stratification*. 2017.
19. Karsegard, V.L., et al., *[Simplified malnutrition screening tool: Malnutrition Universal Screening Tool (MUST)]*. Rev Med Suisse Romande, 2004. **124**(10): p. 601-5.
20. Cheng, X. and H. Zhang, *Serum retinal-binding protein 4 is positively related to insulin resistance in Chinese subjects with type 2 diabetes*. Diabetes Res Clin Pract, 2009. **84**(1): p. 58-60.

21. Raghu, P. and B. Sivakumar, *Interactions amongst plasma retinol-binding protein, transthyretin and their ligands: implications in vitamin A homeostasis and transthyretin amyloidosis*. Biochim Biophys Acta, 2004. **1703**(1): p. 1-9.
22. Kokkinos, S., et al., *Retinol Binding Protein-4 and Adiponectin Levels in Thyroid Overt and Subclinical Dysfunction*. Exp Clin Endocrinol Diabetes, 2016. **124**(2): p. 87-92.
23. Stack, A.G., *Coronary artery disease and peripheral vascular disease in chronic kidney disease: an epidemiological perspective*. Cardiol Clin, 2005. **23**(3): p. 285-98.
24. Jindal, K., et al., *Hemodialysis clinical practice guidelines for the Canadian Society of Nephrology*. J Am Soc Nephrol, 2006. **17**(3 Suppl 1): p. S1-27.
25. Unnithan, V., et al., *Aerobic cost in elite female adolescent swimmers*. Int J Sports Med, 2009. **30**(3): p. 194-9.
26. Foster, G.E., et al., *Effects of two protocols of intermittent hypoxia on human ventilatory, cardiovascular and cerebral responses to hypoxia*. J Physiol, 2005. **567**(Pt 2): p. 689-99.
27. Eknoyan, G., et al., *Effect of dialysis dose and membrane flux in maintenance hemodialysis*. N Engl J Med, 2002. **347**(25): p. 2010-9.
28. Paniagua, R., et al., *Effects of increased peritoneal clearances on mortality rates in peritoneal dialysis: ADEMEX, a prospective, randomized, controlled trial*. J Am Soc Nephrol, 2002. **13**(5): p. 1307-20.
29. Kosmadakis, G.C., et al., *Physical exercise in patients with severe kidney disease*. Nephron Clin Pract, 2010. **115**(1): p. c7-c16.
30. Painter, P., *Implementing exercise: what do we know? Where do we go?* Adv Chronic Kidney Dis, 2009. **16**(6): p. 536-44.
31. Foster, G.E. and A.W. Sheel, *The human diving response, its function, and its control*. Scand J Med Sci Sports, 2005. **15**(1): p. 3-12.
32. Koufaki, P., T.H. Mercer, and P.F. Naish, *Effects of exercise training on aerobic and functional capacity of end-stage renal disease patients*. Clin Physiol Funct Imaging, 2002. **22**(2): p. 115-24.
33. Sakkas, G.K., Karatzaferi, C., Giannaki, C.D., Lavdas, E., Atmatzidis, E., Kanaki, A., Liakopoulos, V., Koutedakis, Y., Stefanids, I. *Aerobic exercise training improves sleep efficiency and reduces apnea episodes in hemodialysis patients*. in *40th American Society of Nephrology*. 2007. October 31- November 5, 2007 San Francisco, California, USA: J Am Soc Nephrol. **18**:485A.
34. Sakkas, G.K., et al., *Skeletal muscle morphology and capillarization of renal failure patients receiving different dialysis therapies*. Clin Sci (Lond), 2004. **107**(6): p. 617-23.
35. Sakkas, G.K. and C. Karatzaferi, *Hemodialysis fatigue: just "simple" fatigue or a syndrome on its own right?* Front Physiol, 2012. **3**: p. 306.
36. Saha, S. and M. Rahman, *Nephrology Update: Chronic Kidney Disease*. FP Essent, 2016. **444**: p. 18-22.
37. Kimmel, P.L., G. Miller, and W.B. Mendelson, *Sleep apnea syndrome in chronic renal disease*. Am J Med, 1989. **86**(3): p. 308-14.
38. Johansen, K.L., et al., *Muscle atrophy in patients receiving hemodialysis: effects on muscle strength, muscle quality, and physical function*. Kidney Int, 2003. **63**(1): p. 291-7.
39. Koehle, M.S., et al., *Repeated measurement of hypoxic ventilatory response as an intermittent hypoxic stimulus*. Respir Physiol Neurobiol, 2005. **145**(1): p. 33-9.
40. Sakkas, G.K., et al., *Atrophy of non-locomotor muscle in patients with end-stage renal failure*. Nephrol Dial Transplant, 2003. **18**(10): p. 2074-81.
41. Churchill, D.N., et al., *Measurement of quality of life in end-stage renal disease: the time trade-off approach*. Clin Invest Med, 1987. **10**(1): p. 14-20.

42. Sakkas, G.K., et al., *Haemodialysis patients with sleep apnoea syndrome experience increased central adiposity and altered muscular composition and functionality*. *Nephrol Dial Transplant*, 2008. **23**(1): p. 336-44.
43. Lebovitz, H.E., *Insulin resistance: definition and consequences*. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2001. **109 Suppl 2**: p. S135-48.
44. Spoto, B., A. Pisano, and C. Zoccali, *Insulin resistance in chronic kidney disease: a systematic review*. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2016. **311**(6): p. F1087-F1108.
45. Kylin, E., *Studien über das Hypertoni-Hyperglycemi-Hyperurikemi syndrom*. *Zentralblatt für Innere Medizin*, 1923. **44**: p. 105-112.
46. WHO, *Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications*, in *Report of a WHO consultation*. 1999, World Health Organization: Geneva.
47. Balkau, B. and M.A. Charles, *Comment on the provisional report from the WHO consultation. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR)*. *Diabet Med*, 1999. **16**(5): p. 442-3.
48. *Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III)*. *JAMA*, 2001. **285**(19): p. 2486-97.
49. Alberti, K.G., P. Zimmet, and J. Shaw, *Metabolic syndrome--a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation*. *Diabet Med*, 2006. **23**(5): p. 469-80.
50. Alberti, K.G., et al., *Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity*. *Circulation*, 2009. **120**(16): p. 1640-5.
51. Tune, J.D., et al., *Cardiovascular consequences of metabolic syndrome*. *Transl Res*, 2017. **183**: p. 57-70.
52. Krebs, H.A., *Renal Gluconeogenesis*. *Adv Enzyme Regul*, 1963. **1**: p. 385-400.
53. Duckworth, W.C., R.G. Bennett, and F.G. Hamel, *Insulin degradation: progress and potential*. *Endocr Rev*, 1998. **19**(5): p. 608-24.
54. Rabkin, R., et al., *Effect of renal disease on renal uptake and excretion of insulin in man*. *N Engl J Med*, 1970. **282**(4): p. 182-7.
55. Rabkin, R., M.P. Ryan, and W.C. Duckworth, *The renal metabolism of insulin*. *Diabetologia*, 1984. **27**(3): p. 351-7.
56. Eidemak, I., et al., *Insulin resistance and hyperinsulinaemia in mild to moderate progressive chronic renal failure and its association with aerobic work capacity*. *Diabetologia*, 1995. **38**(5): p. 565-72.
57. Sechi, L.A., et al., *Abnormalities of glucose metabolism in patients with early renal failure*. *Diabetes*, 2002. **51**(4): p. 1226-32.
58. Rigalleau, V. and H. Gin, *Carbohydrate metabolism in uraemia*. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 2005. **8**(4): p. 463-9.
59. Friedman, J.E., et al., *Muscle insulin resistance in uremic humans: glucose transport, glucose transporters, and insulin receptors*. *Am J Physiol*, 1991. **261**(1 Pt 1): p. E87-94.
60. Alvestrand, A., *Carbohydrate and insulin metabolism in renal failure*. *Kidney Int Suppl*, 1997. **62**: p. S48-52.
61. Contreras, I., et al., *In chronic uremia, insulin activates receptor kinase but not pyruvate dehydrogenase*. *Nephron*, 1992. **61**(1): p. 77-81.

62. Bailey, J.L., et al., *Chronic kidney disease causes defects in signaling through the insulin receptor substrate/phosphatidylinositol 3-kinase/Akt pathway: implications for muscle atrophy*. J Am Soc Nephrol, 2006. **17**(5): p. 1388-94.
63. McCaleb, M.L., M.S. Izzo, and D.H. Lockwood, *Characterization and partial purification of a factor from uremic human serum that induces insulin resistance*. J Clin Invest, 1985. **75**(2): p. 391-6.
64. Dzurik, R., V. Spustova, and I. Lajdova, *Inhibition of glucose utilization in isolated rat soleus muscle by pseudouridine: implications for renal failure*. Nephron, 1993. **65**(1): p. 108-10.
65. Mak, R.H., *Insulin resistance in uremia: effect of dialysis modality*. Pediatr Res, 1996. **40**(2): p. 304-8.
66. Rigalleau, V., et al., *Low protein diet in uremia: effects on glucose metabolism and energy production rate*. Kidney Int, 1997. **51**(4): p. 1222-7.
67. Mak, R.H., et al., *The effect of a low protein diet with amino acid/keto acid supplements on glucose metabolism in children with uremia*. J Clin Endocrinol Metab, 1986. **63**(4): p. 985-9.
68. Goldberg, A.P., et al., *Metabolic effects of exercise training in hemodialysis patients*. Kidney Int, 1980. **18**(6): p. 754-61.
69. Mak, R.H., *Effect of recombinant human erythropoietin on insulin, amino acid, and lipid metabolism in uremia*. J Pediatr, 1996. **129**(1): p. 97-104.
70. Borissova, A.M., et al., *Effect of erythropoietin on the metabolic state and peripheral insulin sensitivity in diabetic patients on haemodialysis*. Nephrol Dial Transplant, 1993. **8**(1): p. 93.
71. Rigalleau, V., et al., *Erythropoietin can deteriorate glucose control in uraemic non-insulin-dependent diabetic patients*. Diabetes Metab, 1998. **24**(1): p. 62-5.
72. Mak, R.H., *Insulin resistance but IGF-I sensitivity in chronic renal failure*. Am J Physiol, 1996. **271**(1 Pt 2): p. F114-9.
73. Reaich, D., et al., *Correction of acidosis in humans with CRF decreases protein degradation and amino acid oxidation*. Am J Physiol, 1993. **265**(2 Pt 1): p. E230-5.
74. Mak, R.H., *Intravenous 1,25 dihydroxycholecalciferol corrects glucose intolerance in hemodialysis patients*. Kidney Int, 1992. **41**(4): p. 1049-54.
75. Kautzky-Willer, A., et al., *Intravenous calcitriol normalizes insulin sensitivity in uremic patients*. Kidney Int, 1995. **47**(1): p. 200-6.
76. Lau, W.L. and N.D. Vaziri, *Urea, a true uremic toxin: the empire strikes back*. Clin Sci (Lond), 2017. **131**(1): p. 3-12.
77. Reaven, G.M., *The kidney: an unwilling accomplice in syndrome X*. Am J Kidney Dis, 1997. **30**(6): p. 928-31.
78. Liu, Z., *The renin-angiotensin system and insulin resistance*. Curr Diab Rep, 2007. **7**(1): p. 34-42.
79. Jandeleit-Dahm, K.A., et al., *Why blockade of the renin-angiotensin system reduces the incidence of new-onset diabetes*. J Hypertens, 2005. **23**(3): p. 463-73.
80. Klahr, S. and J.J. Morrissey, *The role of vasoactive compounds, growth factors and cytokines in the progression of renal disease*. Kidney Int Suppl, 2000. **75**: p. S7-14.
81. Saland, J.M. and H.N. Ginsberg, *Lipoprotein metabolism in chronic renal insufficiency*. Pediatr Nephrol, 2007. **22**(8): p. 1095-112.
82. Chan, M.K., Z. Varghese, and J.F. Moorhead, *Lipid abnormalities in uremia, dialysis, and transplantation*. Kidney Int, 1981. **19**(5): p. 625-37.
83. Mak, R.H., *1,25-Dihydroxyvitamin D3 corrects insulin and lipid abnormalities in uremia*. Kidney Int, 1998. **53**(5): p. 1353-7.
84. Mak, R.H., *Insulin and its role in chronic kidney disease*. Pediatr Nephrol, 2008. **23**(3): p. 355-62.

85. Kaysen, G.A., *Metabolic syndrome and renal failure: similarities and differences*. Panminerva Med, 2006. **48**(3): p. 151-64.
86. Fadini, G.P., et al., *The good and the bad in the link between insulin resistance and vascular calcification*. Atherosclerosis, 2007. **193**(2): p. 241-4.
87. Kanai, M., A. Raz, and D.S. Goodman, *Retinol-binding protein: the transport protein for vitamin A in human plasma*. J Clin Invest, 1968. **47**(9): p. 2025-44.
88. Soprano R.D., B.W.S., *Plasma Retinol-Binding Protein*. 2nd ed. The Retinoids: Biology, Chemistry and Medicine, ed. R.A.B. Sporn M.B., Goodman D.W.S. 1994: Raven Press. 257-282.
89. Bellovino, D., et al., *Retinol binding protein and transthyretin are secreted as a complex formed in the endoplasmic reticulum in HepG2 human hepatocarcinoma cells*. Exp Cell Res, 1996. **222**(1): p. 77-83.
90. Monaco, H.L., *The transthyretin-retinol-binding protein complex*. Biochim Biophys Acta, 2000. **1482**(1-2): p. 65-72.
91. Ronne, H., et al., *Ligand-dependent regulation of intracellular protein transport: effect of vitamin a on the secretion of the retinol-binding protein*. J Cell Biol, 1983. **96**(3): p. 907-10.
92. Kemp, S.F. and J.P. Frindik, *Effect of metabolic control on serum protein concentrations in diabetes*. Acta Paediatr Scand, 1991. **80**(10): p. 938-43.
93. Newcomer, M.E. and D.E. Ong, *Plasma retinol binding protein: structure and function of the prototypic lipocalin*. Biochim Biophys Acta, 2000. **1482**(1-2): p. 57-64.
94. Zanotti, G., et al., *Crystallographic studies on complexes between retinoids and plasma retinol-binding protein*. J Biol Chem, 1994. **269**(47): p. 29613-20.
95. Ptitsyn, O.B., et al., *Mechanism of pH-induced release of retinol from retinol-binding protein*. FEBS Lett, 1993. **317**(3): p. 181-4.
96. Wolf, G., *Serum retinol-binding protein: a link between obesity, insulin resistance, and type 2 diabetes*. Nutr Rev, 2007. **65**(5): p. 251-6.
97. Basu, T.K. and C. Basualdo, *Vitamin A homeostasis and diabetes mellitus*. Nutrition, 1997. **13**(9): p. 804-6.
98. Abahusain, M.A., et al., *Retinol, alpha-tocopherol and carotenoids in diabetes*. Eur J Clin Nutr, 1999. **53**(8): p. 630-5.
99. Basualdo, C.G., E.E. Wein, and T.K. Basu, *Vitamin A (retinol) status of first nation adults with non-insulin-dependent diabetes mellitus*. J Am Coll Nutr, 1997. **16**(1): p. 39-45.
100. Zabetian-Targhi, F., et al., *Retinol binding protein 4 in relation to diet, inflammation, immunity, and cardiovascular diseases*. Adv Nutr, 2015. **6**(6): p. 748-62.
101. Abel, E.D., et al., *Adipose-selective targeting of the GLUT4 gene impairs insulin action in muscle and liver*. Nature, 2001. **409**(6821): p. 729-33.
102. Tamori, Y., H. Sakaue, and M. Kasuga, *RBP4, an unexpected adipokine*. Nat Med, 2006. **12**(1): p. 30-1; discussion 31.
103. *Standards of medical care in diabetes--2009*. Diabetes Care, 2009. **32 Suppl 1**: p. S13-61.
104. Nathan, D.M., et al., *Impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance: implications for care*. Diabetes Care, 2007. **30**(3): p. 753-9.
105. Genuth, S., et al., *Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus*. Diabetes Care, 2003. **26**(11): p. 3160-7.
106. Katzarski, K., et al., *Multifrequency bioimpedance in assessment of dry weight in haemodialysis*. Nephrol Dial Transplant, 1996. **11 Suppl 2**: p. 20-3.
107. Garrow, J.S. and J. Webster, *Quetelet's index (W/H²) as a measure of fatness*. Int J Obes, 1985. **9**(2): p. 147-53.

108. Matthews, D.R., et al., *Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man*. Diabetologia, 1985. **28**(7): p. 412-9.
109. Bonora, E., et al., *Prevalence of insulin resistance in metabolic disorders: the Bruneck Study*. Diabetes, 1998. **47**(10): p. 1643-9.
110. Shoji, T., M. Emoto, and Y. Nishizawa, *HOMA index to assess insulin resistance in renal failure patients*. Nephron, 2001. **89**(3): p. 348-9.
111. Wallace, T.M., J.C. Levy, and D.R. Matthews, *Use and abuse of HOMA modeling*. Diabetes Care, 2004. **27**(6): p. 1487-95.
112. Muniyappa, R., et al., *Current approaches for assessing insulin sensitivity and resistance in vivo: advantages, limitations, and appropriate usage*. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2008. **294**(1): p. E15-26.
113. Wallace, T.M., J.C. Levy, and D.R. Matthews, *An increase in insulin sensitivity and basal beta-cell function in diabetic subjects treated with pioglitazone in a placebo-controlled randomized study*. Diabet Med, 2004. **21**(6): p. 568-76.
114. Levey, A.S., et al., *A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group*. Ann Intern Med, 1999. **130**(6): p. 461-70.
115. Levey, A.S., et al., *Expressing the Modification of Diet in Renal Disease Study equation for estimating glomerular filtration rate with standardized serum creatinine values*. Clin Chem, 2007. **53**(4): p. 766-72.
116. Cockcroft, D.W. and M.H. Gault, *Prediction of creatinine clearance from serum creatinine*. Nephron, 1976. **16**(1): p. 31-41.
117. Levey, A.S., et al., *Using standardized serum creatinine values in the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate*. Ann Intern Med, 2006. **145**(4): p. 247-54.
118. Stevens, L.A., et al., *Assessing kidney function--measured and estimated glomerular filtration rate*. N Engl J Med, 2006. **354**(23): p. 2473-83.
119. Shephard, R.J., *Cytokine responses to physical activity, with particular reference to IL-6: sources, actions, and clinical implications*. Crit Rev Immunol, 2002. **22**(3): p. 165-82.
120. Lau, A.H., et al., *Estimation of creatinine clearance in malnourished patients*. Clin Pharm, 1988. **7**(1): p. 62-5.
121. Dionne, R.E., et al., *Estimating creatinine clearance in morbidity obese patients*. Am J Hosp Pharm, 1981. **38**(6): p. 841-4.
122. Bjornsson, T.D., *Use of serum creatinine concentrations to determine renal function*. Clin Pharmacokinet, 1979. **4**(3): p. 200-22.
123. Chiou, W.L. and F.H. Hsu, *Pharmacokinetics of creatinine in man and its implications in the monitoring of renal function and in dosage regimen modifications in patients with renal insufficiency*. J Clin Pharmacol, 1975. **15**(5-6): p. 427-34.
124. Hull, J.H., et al., *Influence of range of renal function and liver disease on predictability of creatinine clearance*. Clin Pharmacol Ther, 1981. **29**(4): p. 516-21.
125. Lam, N.P., et al., *Rapid estimation of creatinine clearances in patients with liver dysfunction*. Dig Dis Sci, 1999. **44**(6): p. 1222-7.
126. Chrymko, M.M. and J.J. Schentag, *Creatinine clearance predictions in acutely ill patients*. Am J Hosp Pharm, 1981. **38**(6): p. 837-40.
127. Marshall, M.R., et al., *Evolving connectionist system versus algebraic formulas for prediction of renal function from serum creatinine*. Kidney Int, 2005. **67**(5): p. 1944-54.
128. Shinaberger, J.H., *Quantitation of dialysis: historical perspective*. Semin Dial, 2001. **14**(4): p. 238-45.

129. Schneditz, D., et al., *Cardiopulmonary recirculation during hemodialysis*. *Kidney Int*, 1992. **42**(6): p. 1450-6.
130. Schneditz, D. and J.T. Daugirdas, *Formal analytical solution to a regional blood flow and diffusion based urea kinetic model*. *Asaio J*, 1994. **40**(3): p. M667-73.
131. Daugirdas, J.T., et al., *Screening for extreme postdialysis urea rebound using the Smye method: patients with access recirculation identified when a slow flow method is not used to draw the postdialysis blood*. *Am J Kidney Dis*, 1996. **28**(5): p. 727-31.
132. Gotch, F.A. and J.A. Sargent, *A mechanistic analysis of the National Cooperative Dialysis Study (NCDS)*. *Kidney Int*, 1985. **28**(3): p. 526-34.
133. Barth, R.H., *Urea modeling and Kt/V: a critical appraisal*. *Kidney Int Suppl*, 1993. **41**: p. S252-60.
134. Barth, R.H., *Direct calculation of KT/V. A simplified approach to monitoring of hemodialysis*. *Nephron*, 1988. **50**(3): p. 191-5.
135. Levine, J. and D.B. Bernard, *The role of urea kinetic modeling, TACurea, and Kt/V in achieving optimal dialysis: a critical reappraisal*. *Am J Kidney Dis*, 1990. **15**(4): p. 285-301.
136. Henze, A., et al., *Alterations of retinol-binding protein 4 species in patients with different stages of chronic kidney disease and their relation to lipid parameters*. *Biochem Biophys Res Commun*, 2010. **393**(1): p. 79-83.
137. Mosse, P., *[Vision in the water]*. *Arch Med Gen Trop*, 1965. **42**(6): p. 317-35.
138. Romberg, K., E. Tufvesson, and L. Bjermer, *Asthma is more prevalent in elite swimming adolescents despite better mental and physical health*. *Scand J Med Sci Sports*, 2012. **22**(3): p. 362-71.
139. Sakkas, G.K., et al., *Liver fat, visceral adiposity, and sleep disturbances contribute to the development of insulin resistance and glucose intolerance in nondiabetic dialysis patients*. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2008. **295**(6): p. R1721-9.
140. Barazzoni, R., et al., *High plasma retinol binding protein 4 (RBP4) is associated with systemic inflammation independently of low RBP4 adipose expression and is normalized by transplantation in nonobese, nondiabetic patients with chronic kidney disease*. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2011. **75**(1): p. 56-63.
141. Papavasileiou, V., et al., *Serum levels of adipokine retinol-binding protein-4 in relation to renal function: response to Ziegelmeier et al*. *Diabetes Care*, 2008. **31**(4): p. e23; author reply e24.
142. Ziegelmeier, M., et al., *Serum levels of adipokine retinol-binding protein-4 in relation to renal function*. *Diabetes Care*, 2007. **30**(10): p. 2588-92.
143. Karakan, S., et al., *The relationship of visfatin levels with insulin resistance and left ventricular hypertrophy in peritoneal dialysis patients*. *Ren Fail*, 2012. **34**(6): p. 732-7.
144. Wang, W. and N. Li, *[Correlation of retinol binding protein 4 with metabolic indexes of glucose and lipid, bile cholesterol saturation index]*. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*, 2015. **40**(6): p. 657-65.
145. Niepolski, L., A.E. Grzegorzewska, and M. Mlot-Michalska, *Visfatin and endogenous secretory receptor for advanced glycation end-products in diabetic type 2 and non-diabetic patients undergoing intermittent hemodialysis*. *Int Urol Nephrol*, 2010. **42**(2): p. 441-52.
146. Rasic-Milutinovic, Z., et al., *The effect of nutritional status, body composition, inflammation and serum iron on the development of insulin resistance among patients on long-term hemodialysis*. *Med Pregl*, 2007. **60 Suppl 2**: p. 33-8.
147. Vaziri ND, M.D., Kim I, Reid J, Ocariz J, *Serum LDH and LDH isoenzymes in chronic renal failure: effect of hemodialysis*. *Int J Artif Organs*, 1990. **13**(4): p. 223-227.
148. Waheed AA, P.F., Lenz O, Isakova *Phosphate control in end-stage renal disease: barriers and opportunities*. *Nephrol Dial. Transplant*, 2013. **28**(12): p. 2961-8.

149. Cheng, Y.C., et al., *Iron status and cardiovascular risk factors in patients with haemodialysis versus patients with ischaemic heart disease*. Nephrology (Carlton), 2009. **14**(1): p. 65-9.
150. Nashar, K. and L.F. Fried, *Hyperuricemia and the progression of chronic kidney disease: is uric acid a marker or an independent risk factor?* Adv Chronic Kidney Dis, 2012. **19**(6): p. 386-91.
151. Niemczyk, S., et al., *Homeostatic model assessment indices in evaluation of insulin resistance and secretion in hemodialysis patients*. Med Sci Monit, 2013. **19**: p. 592-8.
152. Cueto Manzano, A.M., *[Hypoalbuminemia in dialysis. Is it a marker for malnutrition or inflammation?]*. Rev Invest Clin, 2001. **53**(2): p. 152-8.
153. Sette, L.H. and E.P. Almeida Lopes, *Liver enzymes serum levels in patients with chronic kidney disease on hemodialysis: a comprehensive review*. Clinics (Sao Paulo), 2014. **69**(4): p. 271-8.
154. Krane, V. and C. Wanner, *Dyslipidaemia in chronic kidney disease*. Minerva Urol Nefrol, 2007. **59**(3): p. 299-316.
155. Massy, Z.A. and D. de Zeeuw, *LDL cholesterol in CKD--to treat or not to treat?* Kidney Int, 2013. **84**(3): p. 451-6.
156. Kaysen, G.A., *New insights into lipid metabolism in chronic kidney disease*. J Ren Nutr, 2011. **21**(1): p. 120-3.
157. Weseley, S.A., et al., *Presence of creatine phosphokinase brain band in the serum of chronic renal disease patients*. Clin Nephrol, 1977. **8**(2): p. 345-8.
158. Singhal, P.C., et al., *Determinants of serum creatine kinase activity in dialysis patients*. Am J Nephrol, 1988. **8**(3): p. 220-4.
159. Stojimirovic, B. and G. Grujic-Adanja, *[The effect of hemodialysis and continuous ambulatory peritoneal dialysis on renal anemia]*. Srp Arh Celok Lek, 1997. **125**(5-6): p. 163-7.
160. Jovanovic, N., M. Lausevic, and B. Stojimirovic, *[Residual renal function and blood count in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis]*. Srp Arh Celok Lek, 2006. **134**(11-12): p. 503-8.
161. Bilen, Y., et al., *Does decreased mean platelet volume predict inflammation in chronic renal failure, dialysis, and transplanted patients?* Ren Fail, 2014. **36**(1): p. 69-72.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑΤΑ

Παράρτημα 1: Υπεύθυνη Δήλωση Ασθενών

Υπεύθυνη Δήλωση Συμμετοχής (ομάδα Νεφροπαθών)

Τίτλος: ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΤΗΣ ΣΧΕΣΗΣ ΜΕΤΑΞΥ ΤΗΣ RETINOL BINDING PROTEIN-4 ΚΑΙ ΤΗΣ ΑΝΤΙΣΤΑΣΗΣ ΣΤΗΝ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗ ΣΤΟΝ ΑΙΜΟΚΑΘΑΙΡΟΜΕΝΟ ΠΛΗΘΥΣΜΟ.

Αξιότιμοι Κύριοι και Κυρίες,

Η Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας σε συνεργασία με τη Μονάδα Τεχνητού Νεφρού του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Λάρισας, πραγματοποιούν μία ερευνητική μελέτη. Η μελέτη αυτή θα εξετάσει εάν τα επίπεδα μιας πρωτεΐνης του αίματος σχετίζονται με τη γενική κλινική κατάσταση των αιμοκαθαιρόμενων ασθενών και εάν αυτή η πρωτεΐνη θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί στο μέλλον σαν εξέταση για την ποιότητα της υγείας σας. Η συμμετοχή σας στη μελέτη είναι προαιρετική και η πιθανή σας άρνηση για συμμετοχή δε θα τροποποιήσει την ποιότητα της θεραπείας σας. Για τη συμμετοχή σας στη μελέτη θα εξετασθείτε από τον θεράποντα Νεφρολόγο που θα δώσει την τελική έγκριση.

Πρωτόκολλο Μελέτης

Για τη μελέτη αυτή θα πραγματοποιηθούν διάφορες δοκιμασίες με μια προκαθορισμένη σειρά.

Καμία από αυτές τις εξετάσεις δε θα σας επιβαρύνει οικονομικά και ούτε θα βάλει σε κάποιο κίνδυνο την υγεία σας.

Αναλυτικά:

Αιμοληψία

Αμέσως πριν και μετά την αιμοκάθαρση, θα σας πάρουμε 25 ml αίμα (περίπου 2 κουταλιές της σούπας) για να εξετάσουμε τα επίπεδα των ορμονών σας στο αίμα αλλά και να εκτιμήσουμε τη γενική σας υγεία.

Ερωτηματολόγια και Ιατρικό Ιστορικό

Για την ολοκλήρωση της μελέτης αυτής θα πρέπει να συμπληρώσετε και μια σειρά ερωτηματολογίων που θα μας βοηθήσουν να εκτιμήσουμε την ποιότητα ζωής αλλά και τη γενική υγεία σας. Θα χρειαστεί να ανατρέξουμε στο ιατρικό σας ιστορικό για να πάρουμε διάφορες πληροφορίες που σχετίζονται με την κλινική σας εικόνα.

Μέτρηση Σωματικής Σύστασης

Η εξέταση μάς δίνει πληροφορίες για τη σωματική σας σύσταση, δηλαδή πόσο από το συνολικό σωματικό σας βάρος είναι σκελετικοί μύες και πόσο είναι λίπος. Η μέτρηση αυτή διαρκεί περίπου 10 λεπτά και είναι ανώδυνη και αναίμακτη.

Κατά τη διάρκεια της μέτρησης αυτής θα βρίσκεστε όρθιος/ια για περίπου 1 λεπτό ενώ θα κρατάτε δυο ελαφριές χειρολαβές.

Κίνδυνοι από τη μελέτη

Η συμμετοχή σας στη μελέτη αυτή δε συνιστά κανένα κίνδυνο για την υγεία σας. Η αιμοληψία θα γίνει από τις γραμμές της αιμοκάθαρσης χωρίς να σας τρυπήσουμε πάλι.

Εχεμύθεια και προστασία προσωπικών δεδομένων

Όλες οι πληροφορίες που θα συλλέξουμε θα βρίσκονται κωδικοποιημένες με μορφή αριθμού και μόνο ο κύριος υπεύθυνος της μελέτης θα γνωρίζει την ταυτοποίηση τους. Τα δεδομένα θα βρίσκονται κλειδωμένα διαρκώς σε ειδικό φοριαμό σε δωμάτιο με πόρτα που κλειδώνει. Μόνο άτομα που σχετίζονται με τη μελέτη θα έχουν πρόσβαση στα δεδομένα αυτά μετά από έγκριση από τον κύριο υπεύθυνο (Καθ. Ιωάννης Στεφανίδης). Οι πληροφορίες αυτές δεν θα διατεθούν σε κανένα εκτός της παρούσας μελέτης χωρίς την έγγραφη έγκρισή σας.

Πληροφορίες

Για περισσότερες πληροφορίες απευθυνθείτε στον καθηγητή Στεφανίδη και στον Ιατρό Βασίλειο Παπαβασιλείου

Η συμμετοχή σας στη μελέτη είναι εθελοντική.

Έχετε το δικαίωμα να αρνηθείτε τη συμμετοχή στη μελέτη αυτή ή να αποχωρήσετε ανά πάσα ώρα χωρίς αυτό να αλλάξει την ποιότητα θεραπείας σας στην Μονάδα Τεχνητού Νεφρού.

Εάν επιθυμείτε να συμμετάσχετε στη μελέτη, παρακαλώ υπογράψτε παρακάτω:

Όνοματεπώνυμο

Ημερομηνία

Υπογραφή

Μάρτυρας Συμμετοχής

Παράρτημα 2: Υπεύθυνη Δήλωση Υγιών Εθελοντών

Υπεύθυνη Δήλωση Συμμετοχής (ομάδα ελέγχου)

Τίτλος: ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΤΗΣ ΣΧΕΣΗΣ ΜΕΤΑΞΥ ΤΗΣ RETINOL BINDING PROTEIN-4 ΚΑΙ ΤΗΣ ΑΝΤΙΣΤΑΣΗΣ ΣΤΗΝ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗ ΣΤΟΝ ΑΙΜΟΚΑΘΑΙΡΟΜΕΝΟ ΠΛΗΘΥΣΜΟ.

Αξιότιμοι Κύριοι και Κυρίες,

Η Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας σε συνεργασία με τη Μονάδα Τεχνητού Νεφρού του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Λάρισας, πραγματοποιούν μία ερευνητική μελέτη. Η μελέτη αυτή θα εξετάσει εάν τα επίπεδα μιας πρωτεΐνης του αίματος σχετίζεται με τη γενική κλινική κατάσταση των αιμοκαθαιρόμενων ασθενών και εάν αυτή η πρωτεΐνη θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί στο μέλλον σαν εξέταση για την ποιότητα της υγείας τους. Η συμμετοχή σας στη μελέτη γίνεται γιατί είστε υγιείς, χωρίς κάποιο νεφρολογικό ή άλλο χρόνιο νόσημα και θα ανήκετε στην ομάδα ελέγχου της μελέτης. Η συμμετοχή σας είναι προαιρετική και η πιθανή σας άρνηση για συμμετοχή δεν έχει καμία συνέπεια. Για τη συμμετοχή σας στη μελέτη θα εξετασθείτε από τον θεράποντα Νεφρολόγο που θα δώσει την τελική έγκριση.

Πρωτόκολλο Μελέτης

Για τη μελέτη αυτή θα πραγματοποιηθούν διάφορες δοκιμασίες με μια προκαθορισμένη σειρά.

Καμία από αυτές τις εξετάσεις δε θα σας επιβαρύνει οικονομικά και ούτε θα βάλει σε κάποιο κίνδυνο την υγεία σας.

Αναλυτικά:

Αιμοληψία

Θα σας ζητηθεί να έλθετε μία φορά στην Μονάδα Τεχνητού Νεφρού του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Λάρισας, μεταξύ 7-9πμ μετά από 12άωρη νηστεία για να σας πάρουμε 25 ml αίμα (περίπου 2 κουταλιές της σούπας) για να εξετάσουμε τα επίπεδα των ορμονών σας στο αίμα αλλά και να εκτιμήσουμε τη γενική σας υγεία.

Ερωτηματολόγια και Ιατρικό Ιστορικό

Για την ολοκλήρωση της μελέτης αυτής θα πρέπει να συμπληρώσετε και μια σειρά ερωτηματολογίων που θα μας βοηθήσουν να εκτιμήσουμε την ποιότητα ζωής αλλά και τη γενική υγεία σας. Θα χρειαστεί να ανατρέξουμε στο ιατρικό σας ιστορικό για να πάρουμε διάφορες πληροφορίες που σχετίζονται με την κλινική σας εικόνα.

Μέτρηση Σωματικής Σύστασης

Η εξέταση μας δίνει πληροφορίες για τη σωματική σας σύσταση δηλαδή πόσο από το συνολικό σωματικό σας βάρος είναι σκελετικοί μύες και πόσο είναι λίπος. Η μέτρηση αυτή διαρκεί περίπου 10 λεπτά και είναι ανώδυνη και αναίμακτη. Κατά τη διάρκεια της μέτρησης αυτής θα βρίσκεστε όρθιος/ια για περίπου 1 λεπτό ενώ θα κρατάτε δυο ελαφριές χειρολαβές.

Κίνδυνοι από τη μελέτη

Η συμμετοχή σας στην μελέτη αυτή δε συνιστά κανένα κίνδυνο για την υγεία σας. Η αιμοληψία θα γίνει από νοσηλευτικό προσωπικό στη βραχεία νοσηλεία της Μονάδας Τεχνητού Νεφρού.

Εχεμύθεια και προστασία προσωπικών δεδομένων

Όλες οι πληροφορίες που θα συλλέξουμε θα βρίσκονται κωδικοποιημένες με μορφή αριθμού και μόνο ο κύριος υπεύθυνος της μελέτης θα γνωρίζει την ταυτοποίηση τους. Τα δεδομένα θα βρίσκονται κλειδωμένα διαρκώς σε ειδικό φοριαμό σε δωμάτιο με πόρτα που κλειδώνει. Μόνο άτομα που σχετίζονται με τη μελέτη θα έχουν πρόσβαση στα δεδομένα αυτά μετά από έγκριση από τον κύριο υπεύθυνο (Καθ. Ιωάννης Στεφανίδης). Οι πληροφορίες αυτές δε θα διατεθούν σε κανένα εκτός της παρούσας μελέτης χωρίς την έγγραφη έγκρισή σας.

Πληροφορίες

Για περισσότερες πληροφορίες απευθυνθείτε στον καθηγητή Στεφανίδη και στον Ιατρό Βασίλειο Παπαβασιλείου

Η συμμετοχή σας στη μελέτη είναι εθελοντική.

Έχετε το δικαίωμα να αρνηθείτε τη συμμετοχή στη μελέτη αυτή ή να αποχωρήσετε ανά πάσα ώρα χωρίς αυτό να αλλάξει οποιαδήποτε σχέση που έχετε με το νοσηλευτικό, ιατρικό ή άλλο προσωπικό της μονάδας ή της κλινικής.

Εάν επιθυμείτε να συμμετάσχετε στη μελέτη, παρακαλώ υπογράψτε παρακάτω:

Όνοματεπώνυμο

Ημερομηνία

Υπογραφή

Μάρτυρας Συμμετοχής

ONLINE LETTERS

COMMENTS AND RESPONSES

Serum Levels of Adipokine Retinol-Binding Protein-4 in Relation to Renal Function

Response to Ziegelmeier et al.

In their recent study, Ziegelmeier et al. (1) showed that remnant kidney function and C-reactive protein are independently associated with elevated serum levels of retinol-binding protein (sRBP)-4 in hemodialysis patients. Markers of kidney function were levels of serum creatinine and glomerular filtration rate estimated by the Cockcroft-Gault formula. However, since creatinine can be removed both by dialysis and remnant kidney function, levels of serum creatinine and glomerular filtration rate estimated by the Cockcroft-Gault formula do not exactly reflect renal function in hemodialysis patients (2). Additionally, serum creatinine, mainly produced from skeletal muscle creatine, correlates with lean body mass (LBM) (3). Thus, in hemodialysis, levels of serum creatinine depend on dialytic and renal removal but may also be an index of nutritional status (3,4), facts not taken into account by Ziegelmeier et al. (1).

We conducted a cross-sectional study in hemodialysis patients ($n = 36$; 14 female of mean \pm SD age 54 ± 18 years) and healthy control subjects ($n = 26$; 10 female; aged 51 ± 15 years) to investigate the relationship of treatment adequacy

and nutrition with sRBP-4 (micrograms per milliliter, based on enzyme-linked immunosorbent assay). Serum creatinine, adequacy (urea kinetic modeling [Kt/V_{urea}]), and surrogates of nutrition (kilograms of LBM and protein catabolic rate [PCR] [grams per kilogram], calculated using urea kinetic modeling) were determined. Levels of sRBP-4, increased in hemodialysis compared with those of control subjects (41.0 ± 7.2 vs. 26.1 ± 5.9 $\mu\text{g/ml}$, $P < 0.01$), correlated with levels of serum creatinine ($r = 0.342$, $P = 0.041$) and Kt/V_{urea} ($r = -0.308$, $P = 0.042$). On multivariate linear regression, after adjustment for Kt/V_{urea} ($R^2 = 0.176$, $P = 0.045$), the relationship between sRBP-4 and serum creatinine (β -coefficient = 0.666 , $P = 0.086$) was not maintained. However, when surrogates of nutrition (LBM and PCR) were added to the model, both serum creatinine (β -coefficient = 1.299 , $P = 0.004$) and PCR (β -coefficient = -12.163 , $P = 0.020$) independently predicted sRBP-4.

Our study implies that in hemodialysis, elevated sRBP-4 is associated with treatment inadequacy and protein malnutrition. This finding is of considerable interest because malnutrition has been closely related to inflammation and mortality in this patient group (4–6). Taking into account that sRBP-4 correlated with C-reactive protein (1), one may readily assume that there is some relationship between protein malnutrition, sRBP-4, and inflammation in hemodialysis that is yet to be clarified.

VASILEIOS PAPAVALERIOU, MD¹
 VASILIOS LIKOPPOULOS, MD, PhD¹
 GEORGIOS K. SARRKAS, PhD¹
 GEORGIOS M. HADJIOBORIOU, MD, PhD¹
 GEORGIOS KOUKOULIS, MD, PhD²
 IOANNIS STEFANIDIS, MD, PhD¹

From the ¹Department of Nephrology, University of Thessaly, School of Medicine, Larissa, Greece; and the ²Department of Endocrinology, University of Thessaly, School of Medicine, Larissa, Greece.

Address correspondence to Ioannis Stefanidis, MD, PhD, Department of Nephrology, University Hospital of Larissa, Mezourlo Hill, 41110 Larissa, Greece. E-mail: stefani@med.uth.gr.

DOI: 10.2337/dc07-2257

© 2008 by the American Diabetes Association.

References

- Ziegelmeier M, Bachmann A, Seeger J, Lossner U, Kratzsch J, Bluher M, Stumvoll M, Fasshauer M: Serum levels of adipokine retinol-binding protein-4 in relation to renal function. *Diabetes Care* 30:2588–2592, 2007
- Kuan Y, Hossain M, Surman J, El Nahas AM, Hayler J: GFR prediction using the MDRD and Cockcroft and Gault equations in patients with end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 20:2394–2401, 2005
- Keshaviah PR, Nolph KD, Moore HL, Prowant B, Emerson PF, Meyer M, Twardowski ZJ, Khanna R, Punferrada L, Collins A: Lean body mass estimation by creatinine kinetics. *J Am Soc Nephrol* 4:1475–1485, 1994
- Qureshi AR, Alvestrand A, Divino-Filho JC, Gutierrez A, Heimburger O, Lindholm B, Bergstrom J: Inflammation, malnutrition, and cardiac disease as predictors of mortality in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* (Suppl. 1):S28–S36, 2002
- Filippidis G, Liakopoulos V, Mertens PR, Kiriopoulos T, Stakias N, Verikouki C, Patsidis E, Koukoulis G, Stefanidis I: Resistin serum levels are increased but not correlated with insulin resistance in chronic hemodialysis patients. *Blood Purif* 23:421–428, 2005
- Cooper BA, Penne EL, Bartlett LH, Pollock CA: Protein malnutrition and hypoalbuminemia as predictors of vascular events and mortality in ESRD. *Am J Kidney Dis* 43:61–66, 2004

Copyright ©

Βασίλειος Παπαβασιλείου MD, MSc